

0.1730 g Sbst.: 0.2902 g CO<sub>2</sub>, 0.0627 g H<sub>2</sub>O. — 0.1744 g Sbst.: 22.8 ccm N (20°, 719 mm).

C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub>. Ber. C 45.43, H 4.07, N 14.15.  
Gef. » 45.70, » 4.05, » 14.19.

#### Phonopyrrol-carbonsäure.

5 g fein gepulvertes Pikrat werden in ca. 200 ccm verdünnter Schwefelsäure aufgeschwemmt und zum Sieden erhitzt. Schnell wird in Eis abgekühlt und nach ca. einstündigem Stehen die Pikrinsäure abgesaugt. Durch viermaliges Ausschütteln mit Äther wird der Rest der Pikrinsäure entfernt. Jetzt stumpft man mit Natronlauge die Säure bis zur eben noch sauren Reaktion auf Kongo ab und entzieht durch fünfmalige Extraktion mit Äther die Phonopyrrol-carbonsäure der Lösung vollständig. Beim Eindampfen im Vakuum hinterbleibt die Säure rein. Schmp. 123—124°. Durch Lösen in Chloroform und Versetzen mit Ligroin erhält man die Säure in farblosen, kurzen Nadeln. Schmp. 125—126°.

0.2020 g Sbst.: 15.5 ccm N (20°, 716 mm).

C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>. Ber. N 8.44. Gef. N 8.29.

Über die in der Mutterlauge der Pikrinsäure-Fällung befindlichen Substanzen hoffen wir bald berichten zu können.

### 166. A. Windaus: Über das Verhalten einiger Abbauprodukte des Cholesterins beim Erhitzen.

(XIV. Mitteilung zur Kenntnis des Cholesterins.)

[Aus der Mediz. Abteilung des Universitäts-Laboratoriums Freiburg i. B.]

(Eingegangen am 18. April 1912.)

Außer durch Oxydationsmittel gelingt es, durch Zuführung von Wärme einen Zerfall des Cholesterin-Moleküls herbeizuführen<sup>1)</sup>. Immerhin ist das Kohlenstoffgerüst des Cholesterins bis zu Temperaturen von etwa 300° sehr widerstandsfähig, wie sich aus einer Anzahl neuer Beobachtungen mit Sicherheit ergibt<sup>2)</sup>; so kann z. B. das Cholestenon ohne Zersetzung auf über 300° erhitzt werden.

Es scheint daher aussichtsvoll, zur Konstitutionsaufklärung des Cholesterins nunmehr auch Reaktionen heranzuziehen, die erst bei höherer Temperatur verlaufen. Die Gefahr, daß hierbei weitgehende

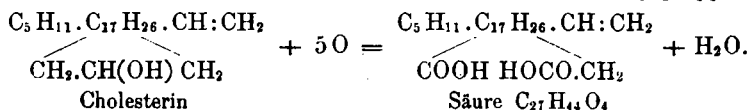
<sup>1)</sup> S. hierzu Windaus, Ar. 246, 145 [1908].

<sup>2)</sup> Diels und Linn, B. 41, 260 [1908].

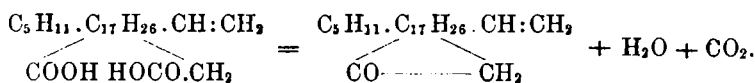
Umlagerungen stattfinden, ist nur sehr gering. Von diesen Gesichtspunkten ausgehend, habe ich das Verhalten einiger saurer Oxydationsprodukte des Cholesterins beim Erhitzen studiert.

Destillation der Säure  $C_{27}H_{44}O_4$ .

Die Säure  $C_{27}H_{44}O_4$  entsteht aus dem Cholesterin durch Aufspaltung eines Ringes an der Stelle der sekundären Hydroxylgruppe <sup>1)</sup>:



Wird diese Säure unter vermindertem Druck auf 280—300° erhitzt, so spaltet sie Wasser und Kohlendioxyd ab und liefert ein cyclisches Keton  $C_{26}H_{42}O$ , welches als das nächst niedere Ringhomologe des Cholestenons aufzufassen ist:



Daß nicht nur die Calciumsalze, sondern auch die freien Säuren der Adipinsäure- und Pimelinsäurereihe beim Erhitzen unter Ringschluß in Ketone übergeführt werden, geht aus den Arbeiten von Blanc <sup>2)</sup> und von Aschan <sup>3)</sup> hervor. Bei der Korksäure gelingt die Reaktion nur schlecht, in der Bernsteinsäure- und der Glutarsäurereihe bleibt sie aus.

Das Verhalten der Säure  $C_{27}H_{44}O_4$  beim Erhitzen beweist, daß sich ihre beiden Carboxylgruppen in 1.6- oder 1.7-Stellung befinden; der Ring im Cholesterin, welcher die sekundäre Alkoholgruppe enthält, ist also ein Sechsring oder ein Siebenring; ein Fünfring ist ausgeschlossen.

10 g Säure  $C_{27}H_{44}O_4$  wurden in einer Retorte mit 20 ccm Essigsäureanhydrid übergossen; dieses wurde bei Atmosphärendruck langsam abdestilliert und der Rückstand unter vermindertem Druck (ca. 15 mm) im Luftbad auf 280° erhitzt. Es destillierten 6.8 g über, die in Methylalkohol aufgenommen wurden; die von einer geringen Menge unlöslichen Materials abgeessene Lösung lieferte bei vorsichtigem Verdunsten derbe Krystalle, die abfiltriert und aus verdünntem Methylalkohol umkrystallisiert wurden. Sie bilden lange, spießförmige Nadeln, die bei 95—96° schmelzen. Gegenüber Lösungsmitteln und

<sup>1)</sup> Diels und Abderhalden, B. 37, 3092 [1904]. Über die Konstitutionsformeln: Windaus, B. 41, 611 [1908]; 41, 2558 [1908]; 42, 3770 [1909].

<sup>2)</sup> C. r. 144, 1356 [1907].

<sup>3)</sup> A. 383, 58 [1911], S. auch Crossley und Perkin, Soc. 78, 27 [1898].

Farbreaktionen verhält sich das neue Keton genau wie das Cholestenon<sup>1)</sup>. Die Ausbeute beträgt nur 1.7 g, doch lassen sich aus den Mutterlaugen noch 2.6 g in Form des wenig löslichen Semicarbazons isolieren.

0.1458 g Sbst.: 0.4527 g CO<sub>2</sub>, 0.1519 g H<sub>2</sub>O.  
 C<sub>26</sub>H<sub>42</sub>O. Ber. C 84.25, H 11.43.  
 Gef. » 84.68, » 11.66.

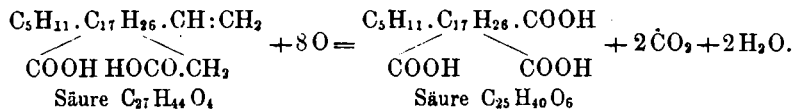
Das in der üblichen Weise bereitete Oxim unterscheidet sich durch seine Unlöslichkeit in Petroläther von seiner Muttersubstanz. Es krystallisiert aus verdünntem Alkohol in vierseitigen Blättchen, die bei 176° schmelzen.

0.1543 g Sbst.: 0.4580 g CO<sub>2</sub>, 0.1552 g H<sub>2</sub>O. — 0.1718 g Sbst.: 5.5 ccm N (22°, 768 mm).

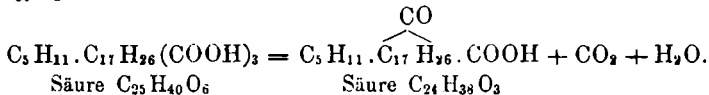
C<sub>26</sub>H<sub>43</sub>ON. Ber. C 80.97, H 11.25, N 3.64.  
 Gef. » 80.95, » 11.26, » 3.69.

#### Destillation der Säure C<sub>25</sub>H<sub>40</sub>O<sub>6</sub>.

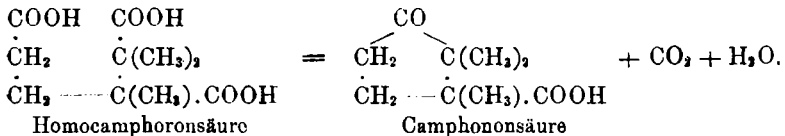
Die Säure C<sub>25</sub>H<sub>40</sub>O<sub>6</sub> entsteht über drei (isolierte) Zwischenprodukte aus der Säure C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>O<sub>4</sub><sup>2)</sup>. Die Beziehungen der beiden Säuren werden durch die folgende Formulierung veranschaulicht:



Die Säure C<sub>25</sub>H<sub>40</sub>O<sub>6</sub> spaltet beim Erhitzen ebenfalls Wasser und Kohlendioxyd ab und liefert eine Keto-monocarbonsäure C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub>:



Die Reaktion entspricht völlig dem Übergang der Homocamphoronsäure in die Camphoronsäure<sup>3)</sup>:



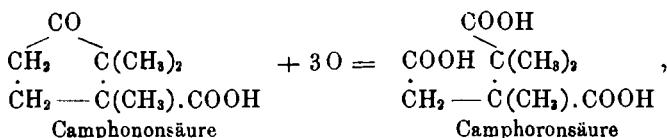
In der Säure C<sub>25</sub>H<sub>40</sub>O<sub>6</sub> befinden sich also 2 Carboxylgruppen ebenfalls in 1.6- oder 1.7-Stellung.

<sup>1)</sup> Diels und Abderhalden, B. **37**, 3099 [1904].

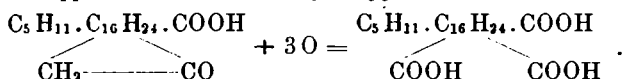
<sup>2)</sup> Windaus, B. **41**, 619 [1908], **42**, 3771 [1909].

<sup>3)</sup> Lapworth und Chapman, Soc. **75**, 986 [1899] und P. Ch. S. **17**, 148 [1901].

Die Säure  $C_{24}H_{38}O_3$  habe ich besonders in ihrem Verhalten gegenüber Oxydationsmitteln studiert. Hierbei hat sich ergeben, daß sie sowohl durch Cbromsäure als auch durch Salpetersäure in ziemlich glatter Weise zu einer Tricarbonensäure  $C_{24}H_{38}O_6$  aufgespalten wird. Die Reaktion entspricht dem Übergang der Camphononsäure in Camphoronsäure<sup>1)</sup>:

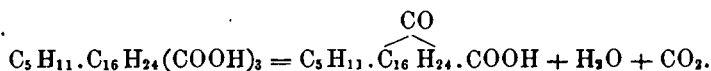


und es ergibt sich hieraus, daß auch in der Säure  $C_{24}H_{38}O_3$  noch eine  $\text{CH}_2$ -Gruppe neben der Carbonylgruppe steht.



Durch diesen Abbau ist also die Bindungsweise eines weiteren Kohlenstoffatoms im Molekül des Cholesterins aufgeklärt.

Die Säure  $C_{24}H_{38}O_6$  ist den früher dargestellten höheren Homologen, der Säure  $C_{25}H_{40}O_6$  und der Säure  $C_{26}H_{42}O_6$ <sup>2)</sup>, außerordentlich ähnlich. — Auch die Säure  $C_{24}H_{38}O_6$  habe ich unter vermindertem Druck destilliert und nochmals eine Abspaltung von Wasser und Kohlendioxyd zu erreichen vermocht:



Die in guter Ausbeute entstehende Säure  $C_{22}H_{36}O_3$ <sup>3)</sup> ist den früher dargestellten Homologen  $C_{24}H_{38}O_3$  und  $C_{26}H_{42}O_3$  ebenfalls sehr ähnlich. Die Ringschließung beweist, daß auch in der Säure  $C_{24}H_{38}O_6$  zwei Carboxylgruppen sich in 1.6- oder 1.7-Stellung zu einander befinden; Carboxylgruppen in 1.3-Stellung sind wiederum nicht vorhanden.

Die Darstellung der Säure  $C_{22}H_{36}O_3$  aus dem Cholesterin verläuft über 7 Zwischenprodukte und erfordert einen so großen Aufwand an Material und Zeit, daß ich Abbauprobeversuche noch nicht habe in Angriff nehmen können.

#### Säure $C_{24}H_{38}O_3$ .

10 g Säure  $C_{25}H_{40}O_6$  wurden mit 15 ccm Essigsäureanhydrid in einer Retorte übergossen; das Essigsäureanhydrid wurde abgedampft

<sup>1)</sup> Lapworth und Chapman, Soc. 75, 1003 [1899].

<sup>2)</sup> Windaus, B. 39, 2013 [1906].    <sup>3)</sup> Windaus, B. 39, 2010 [1906].

und der Rückstand im Luftbad unter vermindertem Druck (ca. 15 mm) auf 300° erhitzt und die Temperatur allmählich bis auf 350° gesteigert. Das krystallinische Destillat besteht fast ausschließlich aus der Säure  $C_{24}H_{38}O_3$ <sup>1)</sup>, der nur etwas neutrales Harz beigemischt ist. Zur vollständigen Reinigung wurde das Destillat in verdünnter Kalilauge gelöst, das neutrale Produkt durch Ausschütteln mit Äther entfernt, die Säure durch Zusatz von Salzsäure abgeschieden, mit Äther aufgenommen und nach dem Verdunsten des Äthers aus Essigsäure umkrystallisiert. Ausbeute 5.8 g.

0.1373 g Subst.: 0.3863 g  $CO_2$ , 0.1317 g  $H_2O$ . — 0.1528 g Subst.: 0.4301 g  $CO_2$ , 0.1471 g  $H_2O$ .

$C_{24}H_{38}O_3$ . Ber. C 76.94, H 10.23.  
Gef. » 76.83, 76.77, » 10.73, 10.77.  
( $C_{24}H_{40}O_3$ . Ber. » 76.53, » 10.71.)

Titration: 0.2232 g Subst. verbrauchen 6.0 ccm  $\frac{1}{10}$ -Lauge.

Äquivalentgewicht:  $C_{24}H_{38}O_3$  (einbasisch). Ber. 374. Gef. 372.

Die Säure  $C_{24}H_{38}O_3$  krystallisiert aus verdünnter Essigsäure in sechsseitigen Tafeln, die bei 146—147° schmelzen. Sie ist leicht löslich in den üblichen organischen Lösungsmitteln, etwas schwerer löslich in Petroläther; in Wasser ist sie unlöslich und kann aus der Lösung in Aceton, Alkohol oder Eisessig durch Zusatz von Wasser in krystallisierter Form ausgefällt werden.

Zur Bereitung des Semicarbazons wurde eine alkoholische Lösung der Säure mit Semicarbazidchlorhydrat und der entsprechenden Menge Natriumacetat 24 Stunden stehen gelassen. Das auf Zusatz von Wasser ausfallende Semicarbazon wurde aus viel 95-proz. Alkohol, in dem es schwer löslich ist, umkrystallisiert. Es bildet glänzende Blättchen, die bei 249—250° unter Zersetzung schmelzen.

0.1670 g Subst.: 13.5 ccm N (16°, 755 mm).

$C_{25}H_{41}O_3N_3$ . Ber. N 9.74. Gef. N 9.41.

#### Säure $C_{24}H_{38}O_6$ .

Bei der Oxydation der Säure  $C_{24}H_{38}O_3$  entsteht als Hauptprodukt<sup>2)</sup> die Säure  $C_{24}H_{38}O_6$ , die sich am leichtesten über das schwer lösliche Natriumsalz isolieren läßt.

10 g Säure  $C_{24}H_{38}O_3$  wurden in 150 ccm Eisessig gelöst, mit 12 g Chromsäure + 25 ccm Wasser versetzt und 4 Stunden im kochenden Wasserbad erhitzt. Nach Zusatz von verdünnter Schwefelsäure wurde das Reaktionsgemisch viermal mit Äther ausgeschüttelt; der Äther, welcher viel Essigsäure enthielt und grün gefärbt war, wurde abgedunstet, der Rückstand in einer Porzellanschale völlig eingedampft und mit 150 ccm 10-proz. Natronlauge er-

<sup>1)</sup> Daß eine Ketocarbonsäure  $C_{24}H_{38}O_3$  bei 15 mm Druck unzersetzt destilliert, ist bemerkenswert.

<sup>2)</sup> Die Nebenprodukte krystallisieren ebenfalls, sind aber nicht untersucht.

wärmt. Hierbei schied sich außer Chromhydroxyd auch das in überschüssiger Natronlauge fast unlösliche Natriumsalz der Säure  $C_{24}H_{38}O_6$  ab; es wurde abgesaugt, mit Natronlauge und dann mit Alkohol ausgewaschen und in viel heißem Wasser gelöst; durch Zusatz von Salzsäure wurde die freie Säure aus dem Natriumsalz wieder abgeschieden, mit Äther aufgenommen und nach dem Verdunsten des Äthers aus 60-proz. Essigsäure umkrystallisiert. Ausbeute 3.5—4 g.

Die Säure krystallisiert in langen, dünnen Prismen, die Krystallwasser enthalten und nach dem Trocknen bei  $100^\circ$  den Schmp.  $216^\circ$  besitzen; das neue Produkt ist leicht löslich in Alkohol, Aceton, Eisessig, schwer löslich in Benzol, unlöslich in Petroläther und Wasser. Aus den Mutterlaugen läßt sich eine isomere Säure isolieren, die schon bei ca.  $201^\circ$  schmilzt.

0.1630 g Subst.: 0.4061 g  $CO_2$ , 0.1377 g  $H_2O$ .

$C_{24}H_{38}O_6$ . Ber. C 68.20, H 9.07.

Gef. » 67.95, » 9.45.

( $C_{24}H_{40}O_6$ . Ber. » 67.87, » 9.50.)

Titration: 0.5120 g Subst. verbrauchten 34.6 ccm  $\frac{1}{10}$ -Lauge.

Äquivalentgewicht  $C_{24}H_{38}O_6$  (dreibasisch). Ber. 141. Gef. 148.

Besonders charakteristisch für die Säure  $C_{24}H_{38}O_6$  ist das schwer lösliche neutrale Natriumsalz, das in sternförmig angeordneten Nadeln krystallisiert.

#### Säure $C_{23}H_{36}O_3$ .

Beim Erhitzen verhält sich die Säure  $C_{24}H_{38}O_6$  genau wie die Säure  $C_{23}H_{40}O_6$ , so daß die Destillation in derselben Weise, wie oben beschrieben, vorgenommen werden konnte. Die in einer Ausbeute von 60 % gewonnene Säure  $C_{23}H_{36}O_3$  wurde aus Essigsäure umkrystallisiert und in Form langer, dünner Prismen erhalten, die bei  $170^\circ$  schmolzen. Gegenüber Lösungsmitteln verhält sie sich wie die Säure  $C_{24}H_{38}O_3$ .

0.1535 g Subst.: 0.4296 g  $CO_2$ , 0.1422 g  $H_2O$ .

$C_{23}H_{36}O_3$ . Ber. C 76.62, H 10.07.

Gef. » 76.33, » 10.37.

( $C_{23}H_{38}O_3$ . Ber. » 76.18, » 10.57.)

Titration: 0.3694 g Subst. verbrauchen 10.2 ccm  $\frac{1}{10}$ -Lauge.

Äquivalentgewicht für  $C_{23}H_{36}O_3$  (einbasisch). Ber. 360. Gef. 360.

Das Semicarbazon wurde, wie oben beschrieben, dargestellt. Es krystallisiert in glänzenden Blättchen, die bei  $226^\circ$  unter Zersetzung schmelzen; es ist unlöslich in Wasser und Petroläther, löslich in kochendem Alkohol.

0.1480 g Subst.: 12.6 ccm N ( $16^\circ$ , 755 mm).

$C_{24}H_{39}O_3N_3$ . Ber. N 10.07. Gef. N 9.88.