

konzentrierte Schwefelsäure hinzu, so wird der gesättigte Kohlenwasserstoff nicht angegriffen und scheidet sich nach dem Verdunsten des Äthers in schönen Krystallen aus, während der ungesättigte Kohlenwasserstoff in ein wasserlösliches Derivat verwandelt wird. Mit konzentrierter Schwefelsäure allein läßt sich die Trennung nicht bewerkstelligen, der Zusatz von Essigsäureanhydrid ist wesentlich.

Auf diesem Wege erhielten wir nunmehr ein vollkommen gesättigtes Reduktionsprodukt vom Schmp. 65°. Dieses Reduktionsprodukt stellt, wie schon im theoretischen Teil erwähnt, eine Mischung zweier optischer Isomeren dar, die nicht Spiegelbilder sind. Durch häufiges Umkrystallisieren aus Äthylalkohol gelang es, die höher schmelzende Modifikation in langen, dünnen Nadeln vom Schmp. 80° zu erhalten; das niedriger schmelzende und leichter lösliche Isomere zeigte selbst nach häufigem Umkrystallisieren noch einen unscharfen Schmelzpunkt zwischen 55° und 59°; es krystallisiert in dünnen, glasglänzenden Blättchen. Die Liebermann-Burchardsche Probe ist bei beiden Isomeren negativ.

4.507 mg Subst. (Schmp. 80°): 14.385 mg CO<sub>2</sub>, 5.21 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>25</sub>H<sub>44</sub>. Ber. C 87.13, H 12.88.

Gef. » 87.05, » 12.94.

## 98. A. Windaus und O. Ubrig: Über Koprosterin. (XXI. Mitteilung zur Kenntnis des Cholesterins.)

[Aus dem Institut für angewandte medizinische Chemie in Innsbruck.]

(Eingegangen am 19. April 1915.)

Die vorliegende Veröffentlichung ist eine Fortsetzung unserer früheren Arbeiten über die hydrierten Cholesterine<sup>1)</sup>.

### I. Überführung von Koprosterin in Koprostan.

Durch die bisherigen Untersuchungen ist festgestellt worden, daß Koprosterin sicher verschieden ist von dem normalen Reduktionsprodukt des Cholesterins, dem  $\beta$ -Cholestanol, und daß diese Verschiedenheit nicht durch die sterische Anordnung der Hydroxylgruppe am hydrierten Ring bedingt ist, da auch die Ketone des Koprosterins und des  $\beta$ -Cholestanols sich von einander unterscheiden<sup>2)</sup>. Es wäre noch möglich gewesen, daß Koprosterin und  $\beta$ -Cholestanol dasselbe Kohlenstoffskelett besäßen und nur die Hydroxylgruppe des Kopro-

<sup>1)</sup> B. 46, 2487 [1913]; 47, 2384 [1914].

<sup>2)</sup> Dorée und Gardner, Soc. 93, 1630 [1908].



sterins an einem anderen Kohlenstoffatome haften würde, wie diejenige des  $\beta$ -Cholestanols. In diesem Falle hätten die beiden gesättigten Kohlenwasserstoffe, die aus dem  $\beta$ -Cholestanol und dem Koprosterin beim Ersatz der Hydroxylgruppe durch Wasserstoff entstehen, identisch sein müssen. Wir haben darum das Koprosterin in den entsprechenden gesättigten Kohlenwasserstoff, das Koprostan, verwandelt und festgestellt, daß Koprostan und  $\beta$ -Cholestan von einander verschieden sind. Dagegen ist das Koprostan überraschenderweise identisch mit einem anderen schon bekannten gesättigten Kohlenwasserstoff  $C_{27}H_{48}$ , dem Pseudo-cholestan von Mauthner<sup>1)</sup>. Das Koprosterin ist also der Alkohol der Pseudocholestan-Reihe, und die Beziehungen des Cholestans zum Pseudo-cholestan gewinnen dadurch besonderes Interesse. Die Überführung des Cholesterins in Cholestan und Pseudo-cholestan ist Mauthner auf folgendem Wege geglückt: Durch Ersatz der Hydroxylgruppe im Cholesterin (I.) durch Wasserstoff entsteht Cholesten (II.), das mit Platin und Wasserstoff zu  $\beta$ -Cholestan (III.) reduziert wird. Durch Anlagerung von Chlorwasserstoff an Cholesten wird Cholesten-hydrochlorid (IV.) gebildet, das bei Wiederabspaltung von Chlorwasserstoff nicht Cholesten, sondern hauptsächlich Pseudo-cholesten (V.) liefert. Zur Deutung der Isomerie zwischen Cholesten und Pseudo-cholesten nehmen wir an, daß bei der Anlagerung und Wiederabspaltung des Chlorwasserstoffs eine Verschiebung der doppelten Bindung stattfindet. Die Reduktion des Pseudo-cholestens mit Platin und Wasserstoff liefert an Stelle des Cholestans hauptsächlich Pseudo-cholestan (VI.). Da bei diesem Prozeß ein asymmetrisches Kohlenstoffatom entsteht, entspricht die Bildung dieses neuen Stereoisomeren, das kein Spiegelbild isomeres des Cholestans darstellt, durchaus der Theorie. Nach unserer Annahme unterscheiden sich also Cholestan und Pseudo-cholestan nur durch die Anordnung eines Wasserstoffs und einer Methylgruppe an dem mit \* bezeichneten asymmetrischen Kohlenstoffatom, und derselbe Unterschied besteht auch zwischen  $\beta$ -Cholestanol (VII.) und Koprosterin (VIII.).

3 g Koprosterin<sup>2)</sup> wurden mittels Phosphorpentachlorids in der üblichen Weise in das Koprosterylchlorid verwandelt. Da letzteres eine bräunliche, amorphe Massen darstellte, wurde es sofort in Amylalkohol (150 cm) gelöst und mit 6 g Natrium reduziert. Nach Ver-

<sup>1)</sup> Mauthner, M. 30, 639 [1909].

<sup>2)</sup> Das für unsere Versuche verwendete Koprosterin verdanken wir der Güte der HHrn. Dr. H. Fischer (München) und Gardner und Dorée (London). Wir sagen den genannten Herren für das kostbare Material unseren verbindlichen Dank.

brauch des Natriums wurde mit Wasser versetzt, die wäßrige Lauge entfernt und die amylnalkoholische Lösung eingedunstet. Der so erhaltene Rückstand schied zwar nach längerem Stehen einige Krystalle ab, blieb aber in der Hauptmenge ölig und ließ sich zunächst nicht rein gewinnen. Wir haben darum von dem kürzlich erwähnten Verfahren<sup>1)</sup> der Behandlung mit Äther, Essigsäureanhydrid und konzentrierter Schwefelsäure Gebrauch gemacht und sind auch hier erfolgreich gewesen. Das Öl wurde in wenig Äther gelöst, mit Essigsäureanhydrid und etwas konzentrierter Schwefelsäure versetzt und stehen gelassen. Nach freiwilligem Verdunsten des Äthers schieden sich prächtige Krystalle ab, die filtriert und aus wenig Äther und Methylalkohol umkrystallisiert wurden. Man erhält so das Koprostan in langen, glänzenden Nadeln vom Schmp. 69–70°, die in Chloroform und Äther leicht, in kaltem Äthylalkohol schwer löslich sind. Die Substanz addiert kein Brom und gibt auch nicht die Cholestolprobe.

Mikroanalyse nach Pregl: 4.600 mg Sbst: 14.66 mg CO<sub>2</sub>, 5.39 mg H<sub>2</sub>O.  
 C<sub>27</sub>H<sub>48</sub>. Ber. C 87.01, H 12.99.  
 Gef. » 86.92, » 13.16.

Mikropolarisation: 0.00758 g Sbst. in Chloroform. Gesamtgewicht der Lösung 0.36545 g;  $d_4^{11} = 1.50$ . Drehung im  $\frac{1}{2}$ -dm-Rohr für Natriumlicht bei 11° 0.39° nach rechts.

$$[\alpha]_D^{11} = + 25.07^\circ.$$

Die Mikropolarisation hat auf unsere Bitte Hr. Dr. Max Bergmann im Chemischen Laboratorium der Universität Berlin ausgeführt, wofür wir ihm unseren besten Dank aussprechen.

Die am Koprostan gefundenen physikalischen Konstanten (Schmelzpunkt, optisches Drehungsvermögen<sup>2)</sup>, Krystallform) stimmen mit denjenigen des Pseudo-cholestans überein, auch die empirische Formel ist dieselbe. Wir haben darum Hrn. Prof. Mauthner gebeten, uns eine Probe seines Pseudo-cholestans überlassen zu wollen. Das uns gesandte Material, für das wir Hrn. Prof. Mauthner vielmals danken, gab keine Schmelzpunktsdepression mit Koprostan, so daß wir die Identität für sichergestellt halten.

## II. Übergang von Koprosterin in Pseudo-koprosterin.

Schon Doree und Gardner<sup>3)</sup> haben Koprosterin mit Natriumamylat in Amylnalkohol erhitzt und festgestellt, daß hierbei Pseudo-

<sup>1)</sup> Siehe Windaus und Resau, XX. Mitteilung: Zur Kenntnis des Cholesterins.

<sup>2)</sup> Mauthner fand  $[\alpha]_D^{22} = + 25.56$  in Chloroformlösung.

<sup>3)</sup> Soc. 93, 1630 [1908].

koprosterin gebildet wird. Koprosterin und Pseudo-koprosterin (IX.) unterscheiden sich nur durch die sterische Lage der Hydroxylgruppe, da beide bei der Oxydation dasselbe Keton liefern. Bei der Wiederaufnahme dieser Versuche haben wir festgestellt, daß bei der Behandlung von Koprosterin oder Pseudo-koprosterin mit Natriumamylat und siedendem Amylalkohol zwischen beiden Stoffen ein Gleichgewicht eintritt, das allerdings mit über 90% zugunsten des Pseudo-koprosterins liegt, aber doch die Rückbildung des Koprosterins aus reinem Pseudo-koprosterin ermöglicht. Die Verhältnisse liegen also ganz ähnlich, wie wir sie früher für das  $\beta$ - und  $\epsilon$ -Cholestanol (X.) festgestellt haben<sup>1)</sup>. Weiter haben wir gefunden, daß auch hier die beiden Isomeren sich in auffallender Weise in ihrem Verhalten gegenüber Saponinen unterscheiden, indem das Koprosterin mit Digitonin eine Komplexverbindung liefert, das Pseudo-koprosterin dagegen nicht in Reaktion tritt. Auf Grund dieses Unterschiedes lassen sich Koprosterin und Pseudo-koprosterin quantitativ voneinander trennen.

Endlich haben wir noch eine zufällige Beobachtung gemacht, die für die Aufklärung des Gebietes von Bedeutung geworden ist. Wir haben nämlich gefunden, daß  $\beta$ -Cholestanol und Pseudo-koprosterin (also zwei isomere Hydrocholesterine, die nicht Spiegelbilder von einander sind) zu einer sehr schön krystallisierenden Doppelverbindung zusammentreten, die höher schmilzt als jede der beiden Komponenten. Die Vereinigung erfolgt im Verhältnis von einem Molekül zu einem Molekül, und die Doppelverbindung gehört augenscheinlich in die Klasse der sogenannten partiellen Racemate (Halbracemate) und ist als chemisches Individuum aufzufassen. Eine Trennung der im Komplex vorhandenen Stereoisomeren durch physikalische Mittel ist nicht möglich, dagegen gelingt sie, und zwar quantitativ, mittels Digitonins, da nur  $\beta$ -Cholestanol mit Digitonin in Reaktion tritt. Diese Doppelverbindung besitzt besonderes Interesse, weil sie noch auf einem ganz anderen Wege gewonnen werden kann, nämlich bei der Reduktion des Cholesterins mit Nickel und Wasserstoff bei 200°<sup>2)</sup>. So ist über dieses Produkt die Überführung des Cholesterins in Koprosterin möglich geworden.

Umlagerung des Pseudo-koprosterins: 5 g Natrium wurden in 100 cm Amylalkohol in der Hitze gelöst und mit 5 g reinem Pseudo-koprosterin versetzt, dann wurde die Mischung 8 Stunden lang

<sup>1)</sup> B. 47, 2387 [1914].

<sup>2)</sup> Siehe hierzu J. Adami, Beiträge zur Kenntnis des Cholesterins. Inauguraldissert., Freiburg i. B. 1911.

erhitzt und in der üblichen Weise aufgearbeitet. Das gebildete Reaktionsprodukt wurde in 25 Tln. Alkohol gelöst und mit alkoholischer Digitoninlösung gefällt. Der Niederschlag wog nur 0.9 g und gab bei der Extraktion mit siedendem Xylol 0.21 g Koprosterin vom Schmp. 104—105°. Das nicht gefällte Material bestand aus unverändertem Pseudo-koprosterin. Ähnliche Umlagerungsversuche haben wir häufig vorgenommen und stets nur sehr kleine Mengen Koprosterin erhalten. Ohne die Hilfe der Digitonin-Methode wäre es nicht möglich, diese geringen Mengen aus dem Gemisch rein darzustellen. Auch bei der Reduktion des Koprostanons mit Natrium und Äthylalkohol entsteht ein Gemisch von Koprosterin und Pseudo-koprosterin, in welchem letzteres stark überwiegt.

Doppelverbindung zwischen  $\beta$ -Cholestanol und Pseudo-koprosterin: 1 g  $\beta$ -Cholestanol vom Schmp. 142° und 1 g Pseudo-koprosterin vom Schmp. 117° wurden, jedes einzeln, in der notwendigen Menge heißen Petroläthers gelöst und die Lösungen zusammengegossen. Es schied sich dann rasch die Komplexverbindung aus, die abfiltriert, mit kaltem Petroläther gewaschen und aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert wurde. Man gewinnt so lange Krystallnadeln vom Schmp. 152°. Bemerkenswert ist es, daß das Halbracemat stets krystallwasserfrei erhalten wird, während  $\beta$ -Cholestanol mit einem Molekül Wasser krystallisiert. Es scheint, daß ein Molekül Pseudo-koprosterin an Stelle des einen Moleküls Krystallwasser getreten ist. Wird die Komplexverbindung mit Digitonin versetzt, so werden 50% des Materials ausgefällt, die anderen 50% bleiben in Lösung. Aus dem gefällten Material läßt sich mit heißem Xylol  $\beta$ -Cholestanol, aus der Lösung Pseudo-koprosterin zurückgewinnen. Über diese Komplexverbindung wird später noch ausführlich berichtet werden, wenn die Reduktion des Cholesterins mit Nickel und Wasserstoff beschrieben wird.

### III. Über das Vorkommen des $\beta$ -Cholestanols in menschlichen Fäces.

Der Schmelzpunkt des Koprosterins ist in der Literatur sehr verschieden angegeben. Die Entdecker des Stoffes, Bondzynski und Humnicki<sup>1)</sup>, finden 95°, Neuberg<sup>2)</sup> sowie Dorée und Gardner<sup>3)</sup> einige Grade mehr, 99—100°; Hans Fischer<sup>4)</sup> dagegen teilt mit, daß sich der Schmelzpunkt des Koprosterins durch häufiges Umkrystallisieren bis auf 112—116° erhöhen lasse. Das von uns aus Pseudo-koprosterin bereitete Koprosterin schmilzt bei 104°. Durch

<sup>1)</sup> H. 22, 396 [1896]. <sup>2)</sup> B. 39, 1157 [1906]. <sup>3)</sup> Soc. 93, 1627 [1908].

<sup>4)</sup> H. 73, 232 [1911].

das freundliche Entgegenkommen des Hrn. Dr. Hans Fischer ist es uns möglich gewesen, das von ihm gewonnene Koprosterin zu untersuchen. Durch sehr zahlreiche Krystallisationen aus wenig Petroläther gelingt es, eine kleine Menge eines verhältnismäßig schwer löslichen und hoch schmelzenden Produktes zu isolieren, dessen Schmelzpunkt allerdings unscharf bleibt. Es sieht aus wie unreines  $\beta$ -Cholestanol. Wir haben darum den schwer löslichen Anteil des Materials, in welchem wir ein Gemisch von  $\beta$ -Cholestanol und Koprosterin vermuteten, mit Natriumamylat und Amylalkohol in der Siedehitze behandelt. Hierbei geht Koprosterin fast vollständig in das durch Digitonin nicht fällbare Pseudo-koprosterin über, während das  $\beta$ -Cholestanol größtenteils unverändert bleibt und nur ein wenig nicht fällbares  $\varepsilon$ -Cholestanol liefert. Das mit Natrium behandelte Rohkoprosterin gab daher mit Digitonin nur noch eine geringe Fällung, die nach der üblichen Vorschrift mit siedendem Xylol extrahiert wurde. Aus dem Extrakt ließ sich nunmehr leicht reines  $\beta$ -Cholestanol gewinnen, das durch eine Reihe von Estern charakterisiert wurde. Das vom  $\beta$ -Cholestanol befreite Koprosterin (bzw. Pseudokoprosterin) gab bei erneuter Behandlung mit Natriumamylat kein  $\beta$ -Cholestanol mehr. Aus diesen Versuchen folgt also, daß im menschlichen Darm das Cholesterin nicht nur zu Koprosterin, sondern auch zum kleinen Teil zu  $\beta$ -Cholestanol reduziert werden kann. Übrigens ist  $\beta$ -Cholestanol bereits einmal von R. Böhm<sup>1)</sup> in einer abgeschlossenen Darmschlinge aufgefunden worden.

**99. G. Harries: Weitere Bemerkungen zu der Arbeit von G. Steimmig, »Beiträge zur Kenntnis des synthetischen Kautschuks aus Isopren«.**

[Aus dem Chem. Institut der Universität Kiel.]

(Eingegangen am 24. April 1915.)

G. Steimmig<sup>2)</sup> vertritt die Ansicht, daß nach den bisherigen Verfahren überhaupt kein künstlicher Kautschuk aus Isopren darstellbar sei, der dem natürlichen völlig gleiche, derselbe sei vielmehr stets ein Gemenge von 8:2 der Polymeren des (1.5)-Dimethyl-cyclooctadiens-(1.5) und (1.6)-Dimethyl-cyclooctadiens-(1.5)<sup>3)</sup>. — Auf meine Entgegnung<sup>4)</sup>, daß die Fassung dieser Behauptung wohl zu

<sup>1)</sup> Bio. Z. **83**, 477 [1911].

<sup>2)</sup> B. **47**, 350 [1914].    <sup>3)</sup> Alte Nomenklatur.    <sup>4)</sup> B. **47**, 573 [1914].