

21. A. Windaus: Über die Isomerie zwischen Cholestan und Pseudo-cholestan. (27. Mitteilung über Cholesterin.)

[Aus dem Allgem. Chem. Universitäts-Laboratorium Göttingen.]

(Eingegangen am 5. November 1918.)

Die Art der Isomerie zwischen Cholesten und Pseudo-cholesten, sowie zwischen Cholestan und Pseudo-cholestan verdient besonderes Interesse, weil sich eine Anzahl natürlich vorkommender Alkohole von diesen Kohlenwasserstoffen ableiten: Cholesterin vom Cholesten, Dihydro-cholesterin¹⁾ vom Cholestan, Koprosterin vom Pseudo-cholestan.

Cholestan (IV.) ist sicher das normale Dihydroprodukt des Cholestens (I.). Der Übergang vom Cholesten zum Pseudo-cholesten ist von Mauthner²⁾ in der Weise bewerkstelligt worden, daß er Chlorwasserstoff an Cholesten angelagert und aus dem gebildeten Cholestenhydrochlorid (II.) Chlorwasserstoff wieder abgespalten hat; der so gewonnene Kohlenwasserstoff war verschieden vom Ausgangsmaterial und erhielt den Namen Pseudo-cholesten (III.). Mauthner hat angenommen, daß bei dieser Reaktion ein Umbau im Kohlenstoffskelett des Cholestens stattfindet, etwa vergleichbar der Umlagerung des Pinens in Camphen, die unter ähnlichen Bedingungen erfolgt. Eine einfache Verschiebung der Doppelbindung, wie sie in den Formeln I—III angenommen ist, glaubte er ablehnen zu sollen, weil er fand, daß die Dihydroderivate des Cholestens und des Pseudo-cholestens verschieden waren, und er meinte, daß zwei ungesättigte Kohlenwasserstoffe mit demselben Kohlenstoffskelett identische Reduktionsprodukte liefern müßten. Hier liegt indessen ein Versehen vor; denn da bei der Reduktion des Pseudo-cholestens ein neues asymmetrisches Kohlenstoffatom (*) zu den bereits vorhandenen hinzutritt, so kann der gebildete Kohlenwasserstoff Pseudo-cholestan (V.) sehr wohl ein Diastereomeres des Cholestans (IV.) sein.

Tatsächlich ist es mir nun geglückt, zu zeigen, daß Cholesten und Pseudo-cholesten sich nur durch die Lage der Doppelbindung von einander unterscheiden. Während nämlich Pseudo-cholesten, wie Mauthner angibt und wie ich bestätigen kann, in ätherischer Lösung mit Platin und Wasserstoff zu Pseudo-cholestan reduziert wird, erhält man bei Verwendung von Eisessig und Palladium fast ausschließlich Cholestan; in anderen Fällen entstehen Gemische von Cholestan und Pseudo-cholestan. Besonders sei hervorgehoben, daß die einmal gebildeten Kohlenwasserstoffe Cholestan und Pseudo-cho-

¹⁾ B. 48, 862 [1915].

²⁾ M. 28, 1117 [1907]; 30, 639 [1909].

festan beständig sind und sich nicht etwa nachträglich in einander umwandeln.

Die Beobachtung, daß bei der katalytischen Hydrierung je nach der Art des Lösungsmittels die Anlagerung des Wasserstoffs sterisch verschieden verlaufen kann, besitzt ein über den Einzelfall hinaus reichendes Interesse; leider ist es aber nicht möglich, über die Rolle des Lösungsmittels (Anlagerungsverbindung?) etwas Sicheres auszusagen. Daß auch die Temperatur oder die Art des Katalysators für den sterischen Verlauf einer Reduktion von Einfluß sein kann, ergibt sich aus einem früheren, weniger überraschenden Befund¹⁾, nach welchem die Hydrierung des Cholesterins, wenn sie entweder mit Nickel bei 190° oder mit Platin bei Zimmertemperatur vorgenommen wird, zwei verschiedene stereoisomere Dihydro cholesterine liefert.

Gegen die so ermittelte Formel des Pseudo-cholesterins (V.) lassen sich indessen gewisse Bedenken geltend machen. Während nämlich im Cholestan Ring 1 und 2 in *cis*-Stellung miteinander verbunden sind, wird in der Formel V eine *cis-trans*-Anlagerung der beiden Ringe angenommen. Es liegt beim Cholestan und Pseudo-cholestan der mehrfach behandelte Fall²⁾ vor, daß zwei asymmetrische Kohlenstoffatome als Knotenpunkte erscheinen, in denen die Glieder zweier Ringsysteme zusammentreffen. Nach Werner³⁾ werden dann von den theoretisch konstruierbaren Konfigurationen wahrscheinlich nur diejenigen beständigen Verbindungen entsprechen, in denen das zweite Ringsystem zwei auf derselben Seite der Kohlenstoffebene des ersten Ringsystems befindliche Valenzstellen besetzt.

Diese Regel wird zwar nicht in allen Fällen⁴⁾ zutreffen, doch muß zugegeben werden, daß sie sich nicht nur in der Campherreihe, sondern auch bei der Deutung der Isomerie der dekahydrierten β -Naphthole⁵⁾ bewährt hat. Wenn wir in unserm Fall ihre Gültigkeit anerkennen, muß die Formulierung für das Pseudo-cholestan in der Weise geändert werden, daß der zweite Ring in *cis*-Stellung an den ersten angeheftet wird, wie es durch die Formel Va angedeutet sein soll⁶⁾. Ich kann nun einige experimentelle Tatsachen anführen, die diese neue Formulierung stützen.

1) B. 49, 1727 [1916].

2) Aschau, A. 316, 204 [1901] und Skraup, B. 35, 3981 [1902].

3) Lehrbuch der Stereochemie, S. 124.

4) Jacobson, B. 35, 3984 [1902]. 5) Mascarelli, C. 1911, II, 1807.

6) Ob etwa die Doppelbindung im Pseudo-cholestan um eine Stelle zu verschieben ist, bleibt zu prüfen.

Das normale Dihydro-cholesterin, das sich vom Cholestan ableitet, läßt sich leicht zu einer Dicarbonsäure $C_{27}H_{46}O_4$ (VI) aufspalten, die bei der Destillation unter Abspaltung von Wasser und Kohlendioxyd ein cyclisches Keton $C_{26}H_{44}O$ (VII.) liefert. Auch das Koprosterin, das sich vom Pseudo-cholestan ableitet, gibt bei der Oxydation eine isomere Dicarbonsäure $C_{27}H_{46}O_4$ (VIII.), die ebenfalls der Destillation unterworfen wurde und dabei ein isomeres Keton $C_{26}H_{44}O$ (IX.) ergab. Der sehr glatte Verlauf der Ketonbildung spricht für die *cis*-Stellung der beiden Carboxylgruppen in den Säuren VI und VIII. Schließlich habe ich noch eine dritte Säure $C_{27}H_{46}O_4$ (X.) in den Kreis der Untersuchung gezogen; sie entsteht durch katalytische Reduktion aus der Säure $C_{27}H_{44}O_4$, die Diels und Abderhalden¹⁾ aus dem Cholesterin mittels unterbromigsaurer Kalium bereitet haben. Hätte diese Säure die erwartete Formel XI, so müßte sie bei der katalytischen Hydrierung ein Produkt geben, das mit der Säure VI identisch ist. Dies ist aber nicht der Fall; auch von Säure VIII ist es verschieden. Bei der Bildung der Säure von Diels und Abderhalden muß also außer der oxydativen Spaltung noch eine weitere Veränderung vor sich gegangen sein; einen Hinweis, welcher Art diese Änderung ist, erhalten wir bei der näheren Untersuchung der Säure X. Denn wenn sie auch von der Säure VIII aus Koprosterin verschieden ist, steht sie ihr doch sehr nahe und liefert bei der Destillation, wenn auch weit weniger glatt, dasselbe cyclische Keton $C_{26}H_{44}O$ (IX.). Auf Grund dieser Beobachtung ist es äußerst wahrscheinlich, daß die Säuren VIII und X sich nur dadurch unterscheiden, daß die eine (VIII.) die Carboxylgruppen in *cis*-, die andere, die weniger glatt reagiert (X.), die Carboxylgruppen in *trans*-Stellung enthält.

Noch auf einem anderen Wege kann man die hier vorliegende Verwandtschaft nachweisen. Auch die Säure von Diels und Abderhalden liefert bei der Destillation in mäßiger Ausbeute ein Keton (XII), das ungesättigt ist und die Formel $C_{26}H_{42}O$ besitzt. Dieses Keton läßt sich leicht katalytisch hydrieren und gibt dabei ein gesättigtes Keton, das mit dem aus der Säure VIII erhaltenen Produkt (IX.) identisch ist.

Das eben mitgeteilte Tatsachenmaterial liefert nun eine wesentliche Stütze für die Formel Va des Pseudo-cholestans. Denn wenn die Säure VIII, die als Oxydationsprodukt des Koprosterins dem Pseudo-cholestan nahe steht, die beiden Carboxylgruppen, die aus Ring 1 hervorgehen, in der *cis*-Stellung enthält, wird auch im Pseudo-cholestau der Ring 1 in *cis*-Stellung an den Ring 2 angeheftet sein.

¹⁾ B. 37, 3092 [1904].

Anhangsweise sei noch mitgeteilt, daß die katalytische Reduktion der Säure von Diels und Abderhalden nur schwierig gelingt; in einigen Fällen blieben die Versuche ganz erfolglos. Es gibt aber einen anderen, ganz sicheren Weg, um zu derselben Säure X zu gelangen. Aus der Säure von Diels und Abderhalden kann man durch Oxydation eine ungesättigte Ketodicarbonsäure (XIII.)¹⁾ gewinnen, und diese gibt bei der Reduktion nach Clemmensen eine gesättigte Dicarbonsäure, die mit der Säure X identisch ist.

Reduktion des Pseudo-cholestens.

Mauthner hat nach seinen Angaben Pseudo-cholestan bereitet, indem er durch eine ätherische Lösung von Pseudo-cholesten bei Gegenwart von 1.25 g Platinmohr durch 70 Stunden reines Wasserstoffgas in langsamem Strom durchgeleitet hat²⁾. Bei einer Wiederholung dieses Versuches erhielt ich ebenfalls Pseudo cholestan. Um die sehr lange Dauer der Hydrierung abzukürzen, verwendete ich nach Wieland³⁾ bereitetes Palladiummohr statt Platin. 5 g Pseudo-cholesten wurden mit 2 g Palladiummohr und 100 ccm Äther in einer trocknen Wasserstoff-Atmosphäre bei Zimmertemperatur geschüttelt, bis die ätherische Lösung die Chole-stol-Probe nicht mehr zeigte. Hierzu waren 3—4 Tage erforderlich; in einigen Fällen blieb die Reduktion ganz aus. Da die Verwendung von Eisessig häufig einen günstigen Einfluß auf die Geschwindigkeit der Hydrierung ausübt, wurde in einem neuen Versuch das Pseudo-cholesten in einem Gemisch von 50 ccm Äther und 50 ccm Eisessig gelöst. Dieses Mal ging die Reduktion innerhalb 6 Stunden zu Ende. Bei der Isolierung des gesättigten Kohlenwasserstoffs erhielt ich aber in der Hauptsache nicht die langen Nadeln des Pseudo-cholestans, sondern die Blättchen des Cholestans. Durch wiederholtes Umkrystallisieren aus absolutem Alkohol konnte man das Cholestan rein erhalten und durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt (80°) identifizieren. Einzelne Nadeln ließen sich mittels der Pinzette aus den Mutterlaugen herausholen; sie zeigten nach dem Umkrystallisieren den Schmelzpunkt des Pseudo-cholestans (69°). In einem weiteren Falle habe ich als Lösungsmittel nur Eisessig verwendet und wegen der schweren Löslichkeit des Pseudo-cholestens die Reduktion mit Palladium und Wasserstoff bei 75° vorgenommen. Hier war die Hydrierung in 3 Stunden zu Ende und das erhaltene Produkt sofort fast reines Cholestan. Ich habe auch noch andere Lösungsmittel, wie Äthylalkohol und Amyl-

¹⁾ Windaus, B. 41, 614 [1908].

²⁾ M. 30, 639 [1909].

³⁾ B. 45, 489 [1912].

alkohol, untersucht und ermittelt, daß die Resultate etwas schwankend waren: wenn die Reduktion rasch verlief, überwog das Cholestan, wenn sie langsam verlief, überwog das Pseudo-cholestan im Reaktionsgemisch; eine nachträgliche Verwandlung von Cholestan im Pseudo-cholestan fand indessen niemals statt.

Destillation der Säure (VIII.) aus Koprosterin.

Aus Koprosterin wurde die Säure $C_{27}H_{46}O_4$ bereit¹⁾, mit Essigsäure-anhydrid abgedampft und der Rückstand im Vakuum überdestilliert. Das erhaltene Destillat wurde in Äther gelöst, die Lösung zur Entfernung saurer Produkte mit verdünnter Kalilauge durchgeschüttelt und eingedampft. Das zurückbleibende Keton wurde aus Methylalkohol umkrystallisiert und in ährenförmigen Nadelbüscheln erhalten, die bei 73—74° schmolzen; sie sind unlöslich in Wasser, schwer löslich in kaltem Methylalkohol, leicht löslich in Äther.

3.077 mg Sbst.: 9.37 mg CO_2 , 3.07 mg H_2O .

$C_{26}H_{44}O$. Ber. C 83.80, H 11.91.
Gef. » 83.54, » 11.23.

Reduktion der Säure von Diels und Abderhalden.

8 g Säure²⁾ wurden in 600 ccm heißem Eisessig gelöst, mit 1 g Palladiummohr versetzt und unter starkem Schütteln bei 100° mit Wasserstoff 10 Stunden behandelt. Dann wurde die heiße Lösung filtriert und mit Wasser versetzt; das ausgefällte Reduktionsprodukt wurde nochmals aus Eisessig umkrystallisiert und in glänzenden Blättchen vom Schmp. 252° erhalten. Diese sind in den meisten Lösungsmitteln schwer löslich; in verdünnter Kalilauge lösen sie sich auf, und diese Lösung ist recht beständig gegenüber Kaliumpermanganat.

4.122 mg Sbst.: 11.285 mg CO_2 , 3.87 mg H_2O .

$C_{27}H_{46}O_4$. Ber. C 74.60, H 10.67.
Gef. » 74.66, » 10.51.

Sehr charakteristisch ist der Dimethylester dieser Säure, der mittels Diazomethans in der üblichen Weise bereitet wurde; er krystallisiert aus Methylalkohol in langen, dünnen Prismen und schmilzt bei 123—124°.

4.140 mg Sbst.: 11.43 mg CO_2 , 3.98 mg H_2O .

$C_{29}H_{50}O_4$. Ber. C 75.26, H 10.90.
Gef. » 75.30, » 10.76.

¹⁾ Gardner und Godden, Biochem. Journ. 7, 590 [1913].

²⁾ Darstellung nach B. 36, 3179 [1903].

Reduktion der Säure $C_{27}H_{42}O_5$ (XIII.) nach Clemmensen.

Genau dieselbe Säure (X.) erhält man auch folgendermaßen: 10 g Säure $C_{27}H_{42}O_5$ ¹⁾ (XIII.) und 15 g nach Clemmensen ²⁾ bereitetes Zinkamalgame wurden mit 400 ccm Eisessig übergossen, dann wurde erhitzt und allmählich im Laufe von 8 Stunden konzentrierte Salzsäure zugegeben. Nach dem Stehen über Nacht hatten sich aus der Lösung sehr schöne Krystalle abgeschieden, die abfiltriert und aus Eisessig umkrystallisiert wurden. Sie bildeten vierseitige Blättchen und schmelzen bei 251—252° und zeigen dieselben Eigenschaften wie die oben beschriebene Säure X.

4.332 mg Sbst.: 11.84 mg CO_2 , 4.06 mg H_2O .

$C_{27}H_{46}O_4$. Ber. C 74.60, H 10.67.

Gef. » 74.54, » 10.49.

Auch von dieser Säure wurde der Dimethylester bereitet, der denselben Schmelzpunkt zeigte, wie der Dimethylester der Säure X; auch der Mischschmelzpunkt war unverändert.

4.100 mg Sbst.: 11.305 mg CO_2 , 3.97 mg H_2O .

$C_{29}H_{50}O_4$. Ber. C 75.26, H 10.90.

Gef. » 75.19, » 10.84.

Destillation der Säure $C_{27}H_{46}O_4$ (X.).

3 g Säure $C_{27}H_{46}O_4$ (X.) wurden nach dem Behandeln mit Essigsäureanhydrid aus einer Retorte im Vakuum abdestilliert. Hierbei wurde ein Destillat erhalten, das in der üblichen Weise in einen sauren und einen neutralen Anteil getrennt wurde. Der neutrale Anteil wurde aus Methylalkohol als Filzwerk feiner Nadeln erhalten, die bei 73° schmolzen und mit dem über das Koprosterin erhaltenen Keton (IX.) keine Schmelzpunktsdepression gaben.

4.267 mg Sbst.: 13.06 mg CO_2 , 4.54 mg H_2O .

$C_{26}H_{44}O$. Ber. C 83.80, H 11.91.

Gef. » 83.47, » 11.90.

Noch auf einem dritten Wege habe ich dasselbe Keton erhalten. Hier war das ungesättigte Keton ³⁾, das bei der Destillation der Säure von Diels und Abderhalden entsteht, das Ausgangsmaterial. 3 g dieses Ketons wurden in 20 ccm Äther gelöst, mit 80 ccm Eisessig und 1 g Palladiummohr in einer Wasserstoff-Atmosphäre einige Stunden geschüttelt. Die Hydrierung verlief sehr glatt; das Reaktionsprodukt wurde nach dem Verdampfen des Äthers mit Wasser ausgefällt, abfiltriert und aus Methylalkohol umkrystallisiert; es bildete Nadelbüschel vom Schmp. 73—74° und gab mit den oben beschriebenen Ketonen keine Schmelzpunktsdepression.

¹⁾ Darstellung nach B. 41, 614 [1908].

²⁾ B. 46, 1838 [1913]. ³⁾ Windaus, B. 45, 1317 [1912].