

**214. A. Windaus und K. Neukirchen:  
Die Umwandlung des Cholesterins in Cholsäure.  
(28. Mitteilung über Cholesterin.)**

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

(Eingegangen am 22. September 1919.)

Die Untersuchungen der letzten Jahre haben bewiesen, daß die Sterine und die Gallensäuren zu den hydro-aromatischen Verbindungen gehören und beide vier hydrierte Ringe enthalten. Cholesterin ist ein einwertiger, einfach ungesättigter, sekundärer Alkohol von der Formel  $C_{27}H_{46}O$ ; Cholsäure, die wichtigste spezifische Gallensäure, ist eine gesättigte Trioxy-monocarbonsäure von der Formel  $C_{24}H_{40}O_5$ ; sie enthält also drei Atome Kohlenstoff weniger als Cholesterin.

Daß diese beiden Verbindungen, die im tierischen Organismus die einzigen Vertreter der polycyclischen hydro-aromatischen Stoffe darstellen, nahe chemische und genetische Beziehungen zu einander besitzen, ist schon seit langer Zeit vermutet worden<sup>1)</sup>. Eine Stütze für diese Annahme kann man in dem Umstande sehen, daß die Cholsäure und einige ihrer Derivate ähnliche Farbenreaktionen geben wie Cholesterin. So haben Wieland und Weil<sup>2)</sup> festgestellt, daß die von ihnen aus Cholsäure bereitete Cholatriensäure die Liebermann-Burchardsche Cholesterinprobe liefert. Etwa zwei Jahre später hat Lifschütz<sup>3)</sup> angegeben, daß Cholesterin und Cholsäure, wenn sie mit Eisessig, Benzoylsuperoxyd und konz. Schwefelsäure behandelt werden, beide eine ganz gleichartige, höchst charakteristische Farbenreaktion liefern. Lifschütz glaubt, daß es wohl kaum eine Reaktion gäbe, »die den gemeinsamen Ursprung sonst von einander verschiedener Körper in prägnanterer Weise darzutun« vermöge, als diese Farbenreaktion der Cholsäure und daß »hier für einen Zweifel über den Ursprung der Cholsäure aus dem Cholesterin kaum noch Raum übrig« bleibe.

So interessant die Beobachtungen Lifschütz' sind, erscheinen uns doch solche weitgehenden, ausschließlich aus Farbenreaktionen abgeleiteten Schlußfolgerungen recht unsicher und können unserer Überzeugung nach nicht den exakten chemischen Beweis für die Zusammengehörigkeit von Cholesterin und Cholsäure ersetzen.

Einen solchen Beweis glaubten Schrötter<sup>4)</sup> und seine Mitarbeiter in Händen zu haben, als sie aus Cholesterin und Cholsäure bei der

<sup>1)</sup> Siehe z. B. Windaus, Ar. 246, 147 [1908].    <sup>2)</sup> H. 80, 290 [1912].

<sup>3)</sup> B. 47, 1459 [1914].    <sup>4)</sup> M. 29, 245 und 749 [1908].

Oxydation mit konz. Schwefelsäure ein gemeinsames Abbauprodukt, die Rhizocholsäure, aufgefunden hatten; leider erwies sich aber die Rhizocholsäure als ein Gemisch von Benzol-polycarbonsäuren, wie es aus Kohle oder aus Substanzen, die mit konz. Schwefelsäure verkohlen, beim Erhitzen mit dieser Säure entsteht; die Bildung der Rhizocholsäure ist also für die Frage nach der Zusammengehörigkeit von Cholesterin und Cholsäure ohne Bedeutung. Weitere Versuche, auf chemischem Wege die Verwandtschaft der beiden Verbindungen sicher zu stellen, sind uns nicht bekannt geworden, und es fehlt daher bislang noch der Beweis, daß die Cholsäure ein durch Oxydation gebildetes Abbauprodukt des Cholesterins ist.

Diesen Beweis zu erbringen, haben wir uns in jahrelang fortgesetzten Experimenten bemüht und sind endlich auch zum Ziel gelangt. Auf die richtige Spur wurden wir durch die Beobachtung geführt, daß Cholesterin bei der Oxydation mit Chromsäureanhydrid 1 Mol. Aceton abspaltet, während die Cholsäure unter denselben Bedingungen keine Spur Aceton liefert<sup>1)</sup>; ebenso wie die Cholsäure verhält sich auch die von Wieland und Weil bereitete Cholansäure<sup>2)</sup>,  $C_{24}H_{40}O_2$ , in der die drei Hydroxylgruppen der Cholsäure durch Wasserstoff ersetzt sind. Es liegt also nahe, anzunehmen, daß die im Cholesterin nachgewiesene Isopropylgruppe, aus der das Aceton hervorgeht, der Cholsäure fehlt, und daß dadurch der Unterschied in der Zahl der Kohlenstoffatome (27 : 24) bedingt ist; wenn diese Annahme zutrifft, muß es also möglich sein, das Cholesterin in ein Gebilde zu verwandeln, das das Kohlenstoffskelett der Cholsäure besitzt, sobald es gelingt, die Isopropylgruppe aus dem Cholesterin abzuspalten, ohne den Rest des Moleküls anzugreifen. Am Cholesterin selbst läßt sich diese Reaktion allerdings nicht durchführen, da hier die Hydroxylgruppe und die Doppelbindung viel leichter oxydiert werden als der Isopropylrest. Dagegen glückt der Versuch, wenn man als Ausgangsmaterial das Cholestan,  $C_{27}H_{48}$ , verwendet, in welchem die Hydroxylgruppe des Cholesterins durch Wasserstoff ersetzt und die Doppelbindung reduziert ist.

Wird Cholestan mit Chromsäureanhydrid energisch oxydiert, so zerfällt es in Aceton und in eine schön kristallisierte Monocarbonsäure,  $C_{24}H_{40}O_2$ , nach folgender Gleichung:  

$$(CH_3)_2CH \cdot CH_2 \cdot C_{23}H_{39} + 4 O = (CH_3)_2CO + HOOC \cdot C_{23}H_{39} + H_2O.$$
 Diese Monocarbonsäure hat dieselbe Formel wie die oben erwähnte Cholansäure von Wieland und Weil und stimmt auch in den Eigenschaften so nahe mit ihr überein, daß wir zunächst die Identität

<sup>1)</sup> H. 100, 167 [1917].

<sup>2)</sup> Zur Nomenklatur s. Wieland und Boersch, H. 106, 193 [1919].

der beiden für sehr wahrscheinlich hielten. Durch das Entgegenkommen des Hrn. Prof. Wieland, dem wir unseren besten Dank sagen, sind wir in den Besitz seiner Cholansäure gelangt und haben uns durch einen sorgfältigen Vergleich überzeugt, daß die beiden Säuren zwar außerordentlich ähnlich, aber nicht identisch sind. Augenscheinlich handelt es sich um zwei nahe verwandte Isomere; solchen sehr ähnlichen Isomeren ist man schon mehrmals in der Cholesterin-Reihe begegnet. Als besonders erwähnenswert in diesem Zusammenhange erscheint der überraschende Befund, daß das bakterielle Reduktionsprodukt des Cholesterins im Darm, das Koprosterin, verschieden ist vom normalen Dihydro-cholesterin und sich nicht vom Cholestan, sondern von einem diastereomeren gesättigten Kohlenwasserstoff, dem Pseudo-cholestan, ableitet. Augenscheinlich findet im Organismus bei der Reduktion des Cholesterins sehr leicht ein Übergang von der Cholestan- in die Pseudocholestan-Reihe statt, und es eröffnet sich die Möglichkeit, daß derselbe Übergang auch bei der biochemischen Oxydation des Cholesterins zu Cholsäure vor sich geht.

Um diese Annahme zu prüfen, haben wir das Pseudo-cholestan in größerer Menge bereitet und es ebenfalls der Oxydation mit Chromsäure-anhydrid unterworfen. Der Reaktionsverlauf ist hier ganz derselbe wie beim Cholestan. Es entsteht Aceton und eine Monocarbonsäure,  $C_{24}H_{40}O_2$ , die ein Isomeres der Säure aus Cholestan dargestellt. Diese neue Säure,  $C_{24}H_{40}O_2$ , ist nun tatsächlich mit der Cholansäure von Wieland und Weil identisch; sie zeigt denselben Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt und stimmt in allen untersuchten Eigenschaften mit ihr überein. Besonders geeignet zum Nachweis der Identität ist der Äthylester, der in langen Nadeln kristallisiert und bei  $92^\circ$  schmilzt. Durch die Überführung des Pseudo-cholestans in Cholansäure ist die Brücke zwischen Cholesterin und Cholsäure aufgefunden, und an dem nahen genetischen Zusammenhang der beiden Stoffe kein Zweifel mehr möglich.

#### Oxydation des Cholestans.

10 g Cholestan wurden in 400 ccm siedendem Eisessig gelöst, auf  $80^\circ$  abgekühlt und allmählich mit 20 g Chromsäure-anhydrid versetzt; die Lösung wurde dann 12 Stunden unter ständigem Rühren erhitzt, darauf Natriumbisulfidlösung und verd. Schwefelsäure hinzugefügt und die Mischung mit Äther ausgeschüttelt. Aus der ätherischen Lösung wurden in der üblichen Weise ein neutraler und ein saurer Anteil isoliert; der neutrale Anteil besteht nur aus unverändertem Cholestan; der saure Anteil wurde in wenig 90-proz. Essigsäure gelöst und einige Tage stehen gelassen; die innerhalb dieser Zeit abgeschie-

denen Krystalle (etwa 1.2 g) wurden abgesaugt und nochmals aus Essigsäure umkrystallisiert. Zur vollständigen Reinigung der Säure eignet sich besonders die Überführung in das schwer lösliche Kalium- oder Natriumsalz; zu diesem Zweck wurden die Krystalle in Äther gelöst und die ätherische Lösung mit 10-proz. Kalilauge durchgeschüttelt, das abgeschiedene Kaliumsalz abgesaugt, mit 10-proz. Kalilauge gewaschen, darauf in heißem Eisessig gelöst und nunmehr die Lösung zur Wiedergewinnung der Säure mit verd. Salzsäure gefällt. Die so gereinigte und erneut umkrystallisierte Säure schmilzt bei  $162^{\circ}$ ; mit Wielands Cholansäure vom Schmp.  $160^{\circ}$  gemischt, beginnt sie unter  $150^{\circ}$  zu sintern, ist bei  $152^{\circ}$  trübflüssig und gibt bei etwa  $155^{\circ}$  eine klare Schmelze.

4.219 mg Sbst.: 12.34 mg  $\text{CO}_2$ , 4.27 mg  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_2$ . Ber. C 79.93, H 11.19.

Gef. » 79.77, » 11.32.

Der Methylester der Säure, in der üblichen Weise aus Methylalkohol und einigen Tropfen konz. Schwefelsäure bereitet, bildet Nadeln, die bei  $79-80^{\circ}$  schmelzen.

4.114 mg Sbst.: 12.065 mg  $\text{CO}_2$ , 4.16 mg  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}_2$ . Ber. C 80.14, H 11.31.

Gef. » 79.98, » 11.32.

Der Äthylester krystallisiert in Blättchen und schmilzt bei  $79^{\circ}$ .

#### Oxydation des Pseudo-cholestans.

Die Oxydation des Pseudo-cholestans wurde genau ebenso vorgenommen wie diejenige des Cholestans. Auch die Verarbeitung der Reaktionsprodukte war genau dieselbe. Die aus dem sauren Anteil isolierte Säure schmolz bei  $159-160^{\circ}$  und gab mit Wielands Cholansäure<sup>1)</sup> keine Schmelzpunktserniedrigung; sie krystallisierte wie diese in Spießen und war in Eisessig schwer löslich.

2.780 mg Sbst.: 8.170 mg  $\text{CO}_2$ , 2.768 mg  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_2$ . Ber. C 79.93, H 11.19.

Gef. » 80.17, » 11.14.

Der Äthylester der Säure krystallisierte unmittelbar aus der Lösung aus, als die Säure in wenig kochendem absolutem Alkohol gelöst und mit einigen Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt wurde. Nach dem Umkrystallisieren aus 80-proz. Alkohol schmolz der Ester bei  $92^{\circ}$  und krystallisierte in prachtvollen, langen Nadeln. Der

<sup>1)</sup> Nach Wieland und Boersch schmilzt absolut reine Cholansäure bei  $164^{\circ}$ .

Cholansäure-äthylester verhielt sich genau ebenso und gab mit dem eben erwähnten keine Schmelzpunktserniedrigung<sup>1)</sup>.

5.128 mg Sbst.: 15.081 mg CO<sub>2</sub>, 5.179 mg H<sub>2</sub>O.  
 C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 80.37, H 11.42.  
 Gef. » 80.23, » 11.30.

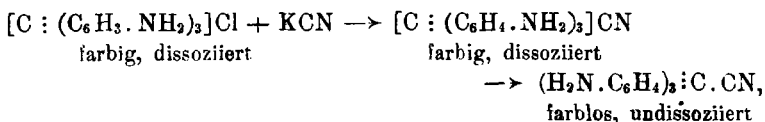
## 216. J. Lifschitz: Photochemische Umlagerungen in der Triphenyl-methan-Reihe.

(Mitbearbeitet von Ch. L. Joffé.)

[Vorläufige Mitteilung.]

(Eingegangen am 11. August 1919.)

Versetzt man die Lösung eines Triphenyl-methan-farbstoff-Salzes mit Cyankalium, so tritt bekanntlich — unter Umlagerung des primär entstandenen echten Farbstoffcyanides — Entfärbung und unter Umständen Ausscheidung des entsprechenden farblosen Triaryl-acetonitrils auf. Diese von A. Hantzsch und seinen Mitarbeitern<sup>2)</sup>, sowie von W. J. Müller<sup>3)</sup> in ihrem Verlauf bei den verschiedensten Farbstoffen verfolgte Umlagerung ist also etwa beim *p*-Rosanilin zu formulieren:



wobei für das Farbstoffsalz zunächst eine rein schematische und natürlich weiter aufzulösende Formel benutzt werden möge.

Die umgekehrte Umlagerung, vom Acetonitril zum Farbstoffcyanid, scheint dagegen bisher nicht beobachtet worden zu sein, obgleich sie sich, wie aus dem Nachfolgenden hervorgeht, äußerst leicht unter dem Einfluß ultravioletten Lichtes zu vollziehen scheint.

Setzt man nämlich die vollkommen farblosen alkoholischen Lösungen der reinen Di- oder Triamino-triphenylacetonitrile dem Lichte des Eisenbogens aus, so tritt innerhalb weniger Sekunden intensive Farbe auf, und die Lösungen zeigen im Spektroskop den charakteristischen Absorptionsstreifen der entsprechenden Triphenyl-methan-Farbstoffe.

<sup>1)</sup> Nach Wieland und Boersch schmilzt der absolut reine Äthylester bei 93—94°.

<sup>2)</sup> B. 33, 278 [1900].

<sup>3)</sup> B. 43, 2609 [1910].