

# Beiträge zur Kenntnis des Cholesterins

(VI. Abhandlung)

von

**J. Mauthner und W. Suida.**

(Vorgelegt in der Sitzung am 2. Juli 1903.)

In unseren früheren Abhandlungen haben wir über die Ergebnisse berichtet, die bei verschiedenartigen Einwirkungen, denen das Cholesterin unterworfen worden war, erzielt wurden. Nun haben sich im Laufe der Jahre einige weitere Beobachtungen ergeben, die sich den bereits mitgeteilten anschließen und die wir als Nachträge und Ergänzungen hier folgen lassen wollen. Wenn sie auch noch unabgeschlossen erscheinen, so sehen wir uns zu ihrer Veröffentlichung gedrängt, da neuerdings eine Arbeit erschienen ist, deren Inhalt das von uns seit einer Reihe von Jahren bearbeitete Gebiet nahe berührt.<sup>1</sup>

## **I. Über die Einwirkung von salpetriger Säure auf Cholesterin und seine Derivate.**

Bereits in unserer ersten Abhandlung<sup>2</sup> haben wir Versuche mitgeteilt, welche die Einwirkung von salpetriger Säure auf Cholesterin, Cholesten und Cholesterylchlorid zum Gegenstande hatten. Während bei der Einwirkung von rauchender Salpetersäure oder salpetrigsaurem Natron und Salpetersäure auf Cholesterylchlorid das bereits von Preis und Raymann beschriebene sogenannte »Nitrocholesterylchlorid« leicht zu

---

<sup>1</sup> A. Windaus, Über Cholesterin. Habilitationsschrift. Freiburg i. B., 1903.

<sup>2</sup> Monatshefte für Chemie, XV (1894), 85.

erhalten war und auch das Cholesten unter den gleichen Umständen eine krystallisierte Verbindung lieferte, gelang es uns nicht, auf gleichem Wege aus Cholesterin das von den genannten Autoren beschriebene »Dinitrocholesterin« zu gewinnen; trotz aller Vorsicht ging die Einwirkung vielmehr unter Bildung amorpher, saurer Produkte weiter.<sup>1</sup>

Ähnliche Versuche wurden vor einigen Jahren wieder von uns aufgenommen, wobei zunächst das Verhalten von Cholesterin, seinem Acetat und Chlorid gegen Salpetrigsäure-Anhydridgas in Ätherlösung geprüft wurde.

Während sich nun bei den älteren Versuchen gezeigt hatte, daß durch Einwirkung von Salpetersäure und salpetrigsaurem Natron aus Derivaten des Cholesterins krystallisierte Produkte erhalten werden und beim Cholesterin selbst die Einwirkung viel energischer verlief, scheint bei der Reaktion mit Salpetrigsäure-Anhydridgas, wie aus dem folgenden hervorgeht, nur das Cholesterin ein faßbares Additionsprodukt zu geben.

Cholesterin wurde in Äther gelöst und in die abgekühlte Lösung das Gasgemenge aus Salpetersäure und arseniger Säure direkt eingeleitet, bis die Flüssigkeit eine deutlich grüne Farbe zeigte. Läßt man aus einer Probe der Lösung den Äther rasch verdunsten, so bleiben farblose Krystallnadeln zurück, während beim Eindunsten größerer Mengen offenbar durch weitergehende Einwirkung bei der längeren Dauer Zersetzung eintritt und nur schmierige, nicht krystallisierende Massen erhalten werden. Das Additionsprodukt läßt sich aber leicht fassen, wenn man die mit salpetriger Säure gesättigte ätherische Lösung sofort mit verdünnter Kalilauge durchschüttelt und dann freiwillig verdunsten läßt. Man erhält so weiße Krystallnadeln, die am besten durch Lösen in Äther und Fällen mit 95prozentigem Alkohol gereinigt werden. Beim Stehen nehmen sie allmählich gelbe Farbe an. Die Krystalle zeigen den Schmelzpunkt 94 bis 95° C., beginnen oberhalb 120° C. sich langsam

<sup>1</sup> Seither ist es Windaus (l. c.) gelungen, durch Einwirkung von rauchender Salpetersäure in Eisessig aus dem Cholesterin einen krystallisierten Körper von der Zusammensetzung  $C_{27}H_{42}N_2O_6$ , »Oxynitrocholesterylnitrat«, zu gewinnen.

zu zersetzen und zeigen beim Erstarren ein schwaches Farbenspiel.

Die Substanz scheint gegen wässrige Kalilauge recht widerstandsfähig zu sein; sie addiert, in Schwefelkohlenstoff gelöst, kein Brom. Beim Erhitzen stößt sie braune Dämpfe aus; sie zeigt die Cholestolreaktion und die Liebermann'sche Nitroso-reaktion. Versucht man, sie aus heißem Alkohol oder Eisessig umzukristallisieren, so tritt Zersetzung ein, wobei sich salpetrige Säure nachweisen läßt und das auskristallisierende Produkt die Nitroso-reaktion nicht mehr zeigt, dagegen deutlich Brom addiert.

Die Analyse der Substanz gab folgende Zahlen:

- I. 0·2919 g im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet gaben 0·841 g Kohlensäure und 0·2592 g Wasser.
- II. 0·2541 g gaben 7·9  $cm^3$  Stickstoff bei 27° C. und 745 mm Druck.

In 100 Teilen:

|        | Berechnet für      | Gefunden |      |
|--------|--------------------|----------|------|
|        | $C_{27}H_{48}NO_2$ | I        | II   |
| C..... | 78·36              | 78·58    | —    |
| H..... | 10·50              | 9·95     | —    |
| N..... | 3·40               | —        | 3·39 |

Die Substanz kann also durch Aufnahme von  $NO_2H$  und Abspaltung von  $H_2O$  entstanden gedacht werden. Die Untersuchung des Produktes, das beim Kochen der Substanz mit Alkohol entsteht, zeigte, daß Cholesterin zurückgebildet wurde, das in Blättchen vom Schmelzpunkt 145·5 bis 146° erhalten wurde und bei der Analyse folgende Werte ergab:

0·2720 g der bei 100° getrockneten Substanz gaben 0·8379 g Kohlensäure und 0·2793 g Wasser.

In 100 Teilen:

|        | Berechnet für   | Gefunden |
|--------|-----------------|----------|
|        | $C_{27}H_{44}O$ |          |
| C..... | 84·28           | 84·01    |
| H..... | 11·56           | 11·51    |

Zur weiteren Identifizierung<sup>1</sup> wurde noch das spezifische Drehungsvermögen bestimmt; für eine ätherische Lösung, die in  $100\text{ cm}^3$   $3\cdot0795\text{ g}$  enthielt, wurde  $[\alpha]_D = -30\cdot44^\circ$  gefunden, was mit den Bestimmungen von Burian<sup>2</sup> in genügender Übereinstimmung steht. Auch das beim Erhitzen mit Eisessig gewonnene Produkt erwies sich nach Schmelzpunkt und Analyse als Cholesterin.

Cholesterylacetat in gleicher Weise mit Salpetrigsäure-Anhydridgas behandelt gab nach dem Durchschütteln der ätherischen Lösung mit verdünnter Kalilauge und Verdunsten des Lösungsmittels einen krystallinischen Rückstand, der, aus ätherischer Lösung mit 95prozentigem Alkohol gefällt, farblose Nadeln lieferte, die sich als unverändertes Acetat erwiesen, wie auch die Analyse zeigt:

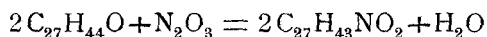
$0\cdot2640\text{ g}$  gaben  $0\cdot7901\text{ g}$  Kohlensäure und  $0\cdot2510\text{ g}$  Wasser.

In 100 Teilen:

|         | Berechnet für<br>$\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{O}_2$ | Gefunden |
|---------|---|----------|
| C ..... | 81·60   | 81·62    |
| H ..... | 10·89   | 10·66    |

Cholesterylchlorid wurde bei dem gleichen Verfahren ebenfalls unverändert zurückgewonnen.

Während also das Cholesterin selbst unter den angegebenen Verhältnissen mit salpetriger Säure reagiert, was sich durch die Gleichung



ausdrücken läßt, tritt das Acetat und Chlorid dabei nicht in Reaktion. Nach dieser Gleichung tritt bei der Reaktion Wasser aus; trotzdem können wir nicht annehmen, daß es sich nur um die Bildung eines Salpetrigsäureesters des Cholesterins handelt, denn die Aufhebung des Bromadditionsvermögens spricht vielmehr für die Annahme, daß ein Additionsprodukt vorliegt.

<sup>1</sup> Diese schien uns erforderlich, weil das Cholesterin in diesem Falle krystallwasserfrei gewonnen wurde.

<sup>2</sup> Monatshefte für Chemie, XVIII (1897).

In derselben Weise, wie wir seinerzeit aus dem Cholesterylchlorid das sogenannte »Nitrocholesterylchlorid« (Preis und Raymann) gewannen, läßt sich auch aus dem Cholesterylacetat eine analoge Verbindung erhalten, wenn man dieses in reiner konzentrierter Salpetersäure verteilt und salpetrigsaures Natron einträgt.

In einer Flasche wurden 15 g Cholesterylacetat in 300  $cm^3$  reiner Salpetersäure verteilt und 9·5 g Natriumnitrit in kleinen Portionen eingetragen. Nach jedem Zusatz wurde gut durchgeschüttelt; die Dauer der Operation betrug zirka 20 Minuten. Das krümelige Reaktionsprodukt wurde nach dem Verdünnen mit dem mehrfachen Volumen Wasser abfiltriert und gewaschen, hierauf an der Luft getrocknet und aus Methylalkohol umkrystallisiert. Die so in der Form von Blättchen und flachen Nadeln vom Schmelzpunkt 101 bis 102° C. erhaltene Substanz zeigt beim Erstarren kein Farbenspiel und addiert in Chloroformlösung kein Brom. Sie lieferte bei der Analyse folgende Zahlen:

- I. 0·2919 g gaben 0·7932 g Kohlensäure und 0·2579 g Wasser;  
 II. 0·2691 g gaben 8·3  $cm^3$  Stickstoff bei 25° C. und 747·5 mm Druck;

In 100 Teilen:

|             | Berechnet für<br>$C_{29}H_{45}NO_4$ | Gefunden |      |
|-------------|-------------------------------------|----------|------|
|             |                                     | I        | II   |
| C . . . . . | 73·81                               | 74·11    | —    |
| H . . . . . | 9·64                                | 9·90     | —    |
| N . . . . . | 2·98                                | —        | 3·41 |

Man kann sich diese Substanz, die wir (in Analogie mit dem schon eingebürgerten Namen Nitrocholesterylchlorid) Nitrocholesterylacetat nennen wollen, entstanden denken durch Anlagerung von  $N_2O_3$  und Abspaltung von NOH. Die Verbindung steht dem von Windaus erhaltenen Oxynitrocholesterylacetat nahe; sie unterscheidet sich davon nur durch den Mindergehalt von einem Atom Sauerstoff. Auch bei der Reduktion verhält sie sich ganz analog; die stickstoffhaltige Gruppe wird dabei als Ammoniak abgespalten.

Die Substanz wurde in Eisessig gelöst und durch zirka 10 Stunden entweder auf dem Wasserbad oder über freiem Feuer mit Zinkstaub erhitzt. Die filtrierte Lösung wurde sodann in Wasser gegossen, die ausgeschiedene Masse mit Äther aufgenommen und die Ätherlösung wiederholt mit verdünnter Kochsalzlösung durchgeschüttelt. Beim Verdunsten hinterließ der Äther eine größtenteils in schönen Tafeln krystallisierende Substanz, die aus Methylalkohol umkrystallisiert und dabei in der Form von flachen Prismen und Blättchen gewonnen wurde. Der Schmelzpunkt des Reduktionsproduktes liegt bei  $127^{\circ}$  C.; in Schwefelkohlenstoff findet keine Addition von Brom statt, doch verschwindet das Brom nach kurzem Stehen unter Entwicklung von Bromwasserstoff.

Die Analyse des bei  $100^{\circ}$  C. getrockneten Präparates gab folgende Werte:

- I.  $0.2752\text{ g}$  gaben  $0.7902\text{ g}$  Kohlensäure und  $0.2617\text{ g}$  Wasser.  
 II.  $0.2336\text{ g}$  gaben  $0.6754\text{ g}$  Kohlensäure und  $0.2309\text{ g}$  Wasser.

In 100 Teilen:

|             | Berechnet für     | Gefunden |       |
|-------------|-------------------|----------|-------|
|             | $C_{29}H_{46}O_3$ | I        | II    |
| C . . . . . | 78.65             | 78.31    | 78.85 |
| H . . . . . | 10.50             | 10.66    | 11.08 |

Die Molekulargewichtsbestimmung in Naphtalin ergab folgendes:

| Substanz | Naphtalin | Erniedrigung    | Molekulargewicht |           |
|----------|-----------|-----------------|------------------|-----------|
|          |           |                 | gefunden         | berechnet |
| 0.1911   | 15        | $0.205^{\circ}$ | 435              | 442.46    |
| 0.3227   | 15        | $0.340^{\circ}$ | 443              | —         |

Die vorliegende Verbindung  $C_{29}H_{46}O_3$ , das Acetat von  $C_{27}H_{44}O_2$ , unterscheidet sich von dem Acetat des Oxycholestanon-ols von Windaus wieder dadurch, daß sie ein Atom Sauerstoff weniger enthält, und zwar handelt es sich dabei um jenen Sauerstoff, der nach den Beobachtungen von Windaus unter den von ihm eingehaltenen Bedingungen mit einem

tertiär gebundenen Wasserstoff eine Hydroxylgruppe bildet. Da nämlich Windaus nachweisen konnte, daß seine Verbindung  $C_{29}H_{46}O_4$  eine Carbonylgruppe enthält, was auch für die Verbindung  $C_{29}H_{46}O_3$  wahrscheinlich war, nahmen wir die Versuche in der letzten Zeit wieder auf und konnten in der Tat bei analogem Vorgehen ein charakteristisches *p*-Nitrophenylhydrazon dieser Verbindung gewinnen.

Beim Zusammenbringen von 1 g des Acetates  $C_{29}H_{46}O_3$  in warmer alkoholischer Lösung mit einer heißen Lösung von 0·5 g *p*-Nitrophenylhydrazin und 5 Tropfen Eisessig schieden sich nach 24 Stunden reichliche goldgelbe Nadeln aus, die, aus absolutem Alkohol umkrystallisiert, den Schmelzpunkt  $144^\circ C$ . zeigten und bei der Analyse folgende Zahlen lieferten:

0·2035 g gaben bei  $100^\circ$  getrocknet  $13\cdot2\text{ cm}^3$  Stickstoff bei  $21\cdot5^\circ C$ . und 746 mm Druck.

In 100 Teilen:

|         | Berechnet für<br>$C_{35}H_{51}N_3O_4$ | Gefunden |
|---------|---------------------------------------|----------|
| N ..... | 7·29                                  | 7·28     |

Es ist somit auch hier die Gegenwart einer Carbonylgruppe nachgewiesen, so wie dies von Windaus für sein Oxycholestanon-ol geschehen ist. Wir können also die Verbindung  $C_{29}H_{46}O_3$  als Cholestanon-ol-Acetat bezeichnen.

Das Cholestanon-ol  $C_{27}H_{44}O_2$  gewannen wir daraus durch Verseifung in methylalkoholischer Lösung mit Natrium-methylat. 2 g des Acetates wurden in  $80\text{ cm}^3$  Methylalkohol gelöst und mit  $20\text{ cm}^3$  einer Lösung von 4 g Natrium in  $100\text{ cm}^3$  Methylalkohol durch eine halbe Stunde am Rückflußkühler gekocht, hierauf wurde die Lösung in Wasser gegossen und das Ausgeschiedene mit Äther aufgenommen. Beim Verdunsten hinterläßt der Äther eine spröde, krystallinische Masse, die beim Umkrystallisieren aus zirka 90prozentigem Methylalkohol in feinen seidenglänzenden Nadeln vom Schmelzpunkt  $140^\circ C$ . erhalten wird.

Die Analyse des bei  $100^\circ C$ . getrockneten Verseifungsproduktes gab folgende Zahlen:

0·2150 g gaben 0·6391 g Kohlensäure und 0·2271 g Wasser.

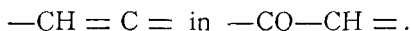
In 100 Teilen:

|         | Berechnet für<br>$C_{27}H_{44}O_2$ | Gefunden |
|---------|------------------------------------|----------|
| C ..... | 80·91                              | 81·07    |
| H ..... | 11·10                              | 11·84    |

Die Molekulargewichtsbestimmung ergab:

| Substanz | Naphtalin | Erniedrigung | Molekulargewicht |           |
|----------|-----------|--------------|------------------|-----------|
|          |           |              | gefunden         | berechnet |
| 0·1790   | 15        | 0·225°       | 371              | 400·44    |
| 0·3240   | 15        | 0·385°       | 393              | —         |

Von dem Cholesterin unterscheidet sich das Cholestanon-ol bloß durch den Mehrgehalt von einem Atom Sauerstoff, das in einer CO-Gruppe enthalten ist; offenbar handelt es sich auch in diesem Falle, so wie dies von Windaus nach der Analogie mit dem Phellandren für das Oxycholestanon-ol angenommen wird, ebenfalls um den Übergang der Gruppe



Auch das Cholestanon-ol gibt beim Zusammenbringen mit *p*-Nitrophenylhydrazin und einigen Tropfen Eisessig goldgelbe Nadeln eines Hydrazons, das bei 195° C. schmilzt und bei der Analyse folgende Zahlen lieferte:

0·1483 g bei 100° getrocknet gaben 10·4 *cm*<sup>3</sup> Stickstoff bei 22° C. und 748 *mm* Druck.

In 100 Teilen:

|         | Berechnet für<br>$C_{33}H_{49}N_3O_3$ | Gefunden |
|---------|---------------------------------------|----------|
| N ..... | 7·86                                  | 7·87     |

Nach den beim Cholesterylacetat gemachten Erfahrungen lag es nahe, auch die Reduktion des sogenannten »Nitrocholesterylchlorids« zu versuchen. Es mußte dabei an die Möglichkeit gedacht werden, daß bei diesem Vorgang auch das Chloratom herausgenommen und durch die Acetoxygruppe



ersetzt werden könnte,<sup>1</sup> eine Vermutung, die auch Windaus ausspricht. Wie unsere (schon vor zwei Jahren ausgeführten) Versuche zeigten, tritt dieser Ersatz nicht ein, sondern der Prozeß verläuft ganz so wie beim Acetat, indem sich das Produkt von dem Cholesterylchlorid lediglich durch den Mehrgehalt von einem Atom Sauerstoff unterscheidet.

2 g reines, bei  $149\cdot5^\circ$  C. schmelzendes »Nitrocholesterylchlorid« wurden in zirka  $100\text{ cm}^3$  Eisessig auf dem Wasserbade gelöst und unter Eintragen von Zinkstaub 2 Stunden erwärmt. Die heiß filtrierte Flüssigkeit wurde in Wasser gegossen, mit Äther ausgeschüttelt,<sup>2</sup> der Äther mit verdünnter Kochsalzlösung durchgeschüttelt und verdunstet. Es blieb ein aus langen Nadeln bestehender Rückstand, der in warmem Alkohol gelöst, mit Wasser bis zur beginnenden Trübung versetzt beim Erkalten feine, glänzende, farblose Nadeln lieferte, deren Schmelzpunkt bei  $128\cdot5$  bis  $129^\circ$  C. liegt. Die Substanz, der wir den Namen Chlorcholestanon geben wollen, enthält Chlor, aber keinen Stickstoff; sie addiert in Chloroformlösung kein Brom.

Die Analyse gab folgende Zahlen:

- I.  $0\cdot2700\text{ g}$  gaben  $0\cdot7637\text{ g}$  Kohlensäure und  $0\cdot2509\text{ g}$  Wasser;  
 II.  $0\cdot3057\text{ g}$  gaben  $0\cdot0956\text{ g}$  Chlorsilber und  $0\cdot0073\text{ g}$  Silber.

In 100 Teilen:

|              | Berechnet für                          | Gefunden |      |
|--------------|--|----------|------|
|              | $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{ClO}$ | I        | II   |
| C . . . . .  | 77·35                                  | 77·14    | —    |
| H . . . . .  | 10·37                                  | 10·42    | —    |
| Cl . . . . . | 8·46                                   | —        | 8·51 |

## II. Chlorierung des Cholesterylchlorids und des Kohlenwasserstoffes $\text{C}_{19}\text{H}_{33}$ bei Gegenwart von Jod.

Schon in unserer ersten Abhandlung<sup>3</sup> haben wir der Versuche Erwähnung getan, den Eintritt größerer Mengen von

<sup>1</sup> Siehe unsere zweite Abhandlung: Monatshefte für Chemie, XV (1894), 362.

<sup>2</sup> Die wässrige Flüssigkeit zeigte nur schwache Chlorreaktion.

<sup>3</sup> Monatshefte für Chemie, XV (1894), 85.

Chlor in das Molekül des Cholesterylchlorids unter Vermittlung von Jod zu bewirken. Wir gelangten dabei zu einem Körper, der nach seinem Chlorgehalt der Formel  $C_{27}H_{37}Cl_{11}$  (nach der neuen Cholesterinformel<sup>1</sup> richtiger  $C_{27}H_{35}Cl_{11}$ ) entsprach. Von wesentlichem Einflusse scheint bei diesem Vorgange die Menge des angewendeten Jods zu sein, denn in späteren Versuchen, bei denen gewöhnlich eine der Hälfte vom Gewichte des Chlorids entsprechende Jodmenge zugesetzt wurde, trat um ein Atom mehr Chlor ein, während bei einem Verhältnisse von 1 Gewichtsteil Jod zu 20 Gewichtsteilen Chlorid unter sonst gleichen Arbeitsbedingungen nur das schon beschriebene Trichlorcholestan erhalten wurde.

Bei den neueren Versuchen wurden je 20 g Cholesterylchlorid in 200  $cm^3$  Chloroform gelöst, 10 g Jod eingetragen und in die Lösung unter Wasserkühlung Chlorgas eingeleitet, bis sich reichliche Krystalle von Jodtrichlorid ausschieden, worauf das Gemenge noch 2 bis 3 Tage stehen blieb. Dann wurde die Lösung mittels schwefeliger Säure vom freien Chlor und Jod befreit, nochmals mit Wasser durchgeschüttelt, mit Chlorcalcium getrocknet, abdestilliert und der Rückstand aus ätherischer Lösung mit Alkohol gefällt. Dies muß mit einiger Vorsicht geschehen, um eine krystallinische Ausscheidung zu erzielen; man versetzt zunächst langsam mit wenig Alkohol, bis eben eine bleibende Trübung entsteht, und dann, ohne zu rühren, rasch mit einem größeren Volumen Alkohol. Dabei fällt das Produkt in kugeligen Aggregaten von gelber Farbe aus. Es wurde mit kaltem Alkohol gewaschen und dann in folgender Weise in Fraktionen zerlegt: Zuerst wurde es in wenig heißem Eisessig gelöst, die Lösung filtriert und abgekühlt, worauf eine krystallinische Ausscheidung eintrat. Die Mutterlauge wurde wieder erwärmt und heiß mit Wasser bis zur Opalescenz versetzt, worauf beim Erkalten abermals eine krystallinische Ausscheidung erfolgte. Aus dem Filtrat wurde bei gleichem Verfahren eine dritte, dann eine vierte Fraktion gewonnen; schließlich wurde die Mutterlauge mit Wasser vollständig ausgefällt.

<sup>1</sup> Siehe unsere zweite Abhandlung: Monatshefte für Chemie, XV (1894), 362.

Die Analysen der ersten, zweiten und fünften Fraktion gaben folgende Werte:

- I. 0·2905 g der im Vakuum über Schwefelsäure getrockneten Fraktion 1 gaben 0·6303 g Chlorsilber.
- II. 0·3410 g der 2. Fraktion gaben 0·7503 g Chlorsilber.
- III. 0·3141 g der 5. Fraktion gaben 0·6625 g Chlorsilber.

In 100 Teilen.

|              | Gefunden   |            |            | Berechnet für         |                       |
|--------------|------------|------------|------------|-----------------------|-----------------------|
|              | Fraktion 1 | Fraktion 2 | Fraktion 5 | $C_{27}H_{35}Cl_{11}$ | $C_{27}H_{34}Cl_{12}$ |
| Cl . . . . . | 53·65      | 54·40      | 52·15      | 52·04                 | 54·28                 |

Die einzelnen Fraktionen zeigen beim Erhitzen ein ähnliches Verhalten, indem sie allmählich durchsichtig werden und sich, ohne einen scharfen Schmelzpunkt zu zeigen, oberhalb 130° zu zersetzen beginnen.

Nach den Analysen scheint ein Gemenge des bereits in der ersten Abhandlung erwähnten Körpers mit einem zweiten, um ein Atom Chlor im Molekül reicheren vorzuliegen; der letztere ist in den ersten Fraktionen enthalten.

Behandelt man das auf die beschriebene Weise erhaltene Perchlorid<sup>1</sup> mit etwas mehr als der für den ganzen Chlorgehalt berechneten Menge von alkoholischem Natron, so tritt etwa die Hälfte des Chlors aus; von den zurückbleibenden sechs Chloratomen werden durch die Behandlung der resultierenden Substanz mit Zinkstaub und Eisessig weitere zwei Atome abgespalten. Die erhaltenen Produkte, welche vorläufig noch nicht untersucht werden konnten, zeichnen sich durch besondere Schwerlöslichkeit aus.

Auch der als Spaltungsprodukt durch Erhitzen von Cholesterylchlorid zu gewinnende Kohlenwasserstoff  $C_{19}H_{28}$ <sup>2</sup> läßt sich auf die beschriebene Weise in ein stark chlorhaltiges Produkt überführen, welches bei der Behandlung mit alkoholischer Kalilauge sofort Chlorwasserstoff abspaltet. So lieferten

<sup>1</sup> Hiezu wurden die Mittelfractionen verwendet.

<sup>2</sup> Siehe unsere III. Abhandlung: Monatshefte für Chemie, XVII (1896), 29.

z. B. 16·7 g des Kohlenwasserstoffes  $C_{19}H_{28}$  45·6 g Chlorierungsprodukt und nach dem Behandeln mit alkoholischem Kali 34·8 g von der chlorärmeren Substanz. Diese Zahlen entsprechen einer Aufnahme von 12 Atomen Chlor und einer Abspaltung von vier Molekülen Chlorwasserstoff pro Molekül  $C_{19}H_{28}$ . In dem gewonnenen Produkt haben wir es jedoch nicht mit einer einheitlichen Substanz, sondern mit einem Gemenge zu tun, denn es läßt sich durch Benzol und Äther in verschieden lösliche Anteile zerlegen. Der in Äther unlösliche Teil gibt bei der weiteren Behandlung mit Zinkstaub und Eisessig weiter Chlor ab.

Der in Äther lösliche Teil, welcher die Hauptmenge ausmacht, gibt bei der Destillation mit Wasserdampf, besser beim trockenen Destillieren oder beim Erhitzen mit überschüssigem Kalk kleine Mengen einer sehr stabilen, chlorhaltigen, flüchtigen, in langen, farblosen Nadeln krystallisierenden Verbindung, die einen etwas an Menthol erinnernden Geruch besitzt und ziemlich glatt bei 213 bis 214° C. schmilzt. Leider tritt diese Verbindung, welche ein gut charakterisierbares Spaltungsprodukt des Cholesterins ist, in so geringer Menge auf und es ist ihre Darstellung mit so enormem Materialverlust verbunden, daß bis jetzt ein näheres Studium derselben undurchführbar war. Es lieferten nämlich 162 g des in Äther löslichen Anteiles nicht mehr als eine gerade zur Bestimmung des Schmelzpunktes sowie zur Kohlen- und Wasserstoffbestimmung ausreichende Menge. Letztere ergab für Kohlenstoff 34·19%, für Wasserstoff 1·26%.

Neben dieser krystallisierten Substanz wurden bei der Destillation mit Kalk noch ölige Produkte gewonnen, in denen Körper von Aldehydnatur enthalten waren. Beim Schütteln des Ölgemenges mit Wasser ging in dieses letztere eine solche aldehydartige Substanz über, die die Rosanilin-Sulfitreaktion, Silberspiegel- und Hydrazonreaktion zeigte. Das von der wässrigen Flüssigkeit getrennte und getrocknete Ölgemenge ließ sich in einzelne Fraktionen zerlegen, von denen die drei niedriger siedenden (I bis 60°; II 60 bis 100°; III 100 bis 150°) gleichfalls die Aldehydreaktionen zeigten und mit Phenylhydrazin Krystalle lieferten. Die höher siedenden

Fractionen (IV 150 bis 200°; V 200 bis 235°) machten die Hauptmenge der Öle aus und spalteten bei der Destillation (unter gewöhnlichem Druck) Chlorwasserstoff ab.

Ein Versuch der Perbromierung des Kohlenwasserstoffes  $C_{19}H_{28}$  nach dem Vorgange von v. Baeyer<sup>1</sup> mit darauffolgender Reduktion mit Salzsäure und Zinkstaub in alkoholischer Lösung führte wegen der Unlöslichkeit der erhaltenen Produkte vorläufig zu keinem Ergebnisse.

### III. Spaltung des Cholesterylchlorids bei der Destillation.

In unserer III. Abhandlung<sup>2</sup> besprachen wir die Zerlegung des Cholesterylchlorids in der Wärme und erwähnten der Vermutung, daß zunächst unter Abspaltung von Salzsäure ein Cholesterilen entstehe, das beim weiteren Erhitzen in einen Kohlenwasserstoff  $C_{19}H_{28}$  und ein Gemenge von Kohlenwasserstoffen mit acht Atomen Kohlenstoff im Molekül zerfällt. Ein Versuch mit dem aus Cholesterin durch Einwirkung von wasserfreiem Kupfersulfat dargestellten Cholesterilen bestätigte damals diese Vermutung nicht, denn dessen Spaltung verlief in etwas anderer Weise als die des Chlorids.

Bei der weiteren Verfolgung dieses Gegenstandes zeigte sich nun, daß auch das Cholesterylchlorid je nach der Art des Erhitzens verschiedene Produkte liefern kann.

I. Versuch. Cholesterylchlorid wurde in einem Fraktionierkolben so lange über freiem Feuer gelinde erhitzt, bis die Salzsäureentwicklung beendet war. Ein in die Masse getauchtes Thermometer zeigte, daß die Entwicklung bei 190° begann; bis zu einer Temperatur von 300°, bei welcher sie zu Ende war, destillierte nichts über. Dann wurde das Thermometer gehoben und die Erhitzung über kleiner Flamme fortgesetzt. Bei etwa 130° Dampftemperatur begann der leicht flüchtige Anteil der Spaltungsprodukte ( $C_8H_{16}$  und  $C_8H_{18}$ ) überzugehen. Das Thermometer stieg langsam bis 200°, dann rapid bis 300°. Nun wurde die Destillation unterbrochen und aus dem Metallbade bei vermindertem Druck fortgesetzt. Bei 23 mm ging

<sup>1</sup> Berl. Ber., 1898, 1401.

<sup>2</sup> Monatshefte für Chemie, XVII (1896), 29.

zwischen 235 und 250° ein großer Teil (Fraktion II) über, der nach seiner Zusammensetzung und Molekulargröße wieder als  $C_{19}H_{28}$  erkannt wurde.

0·3143 g gaben 1·0263 g Kohlensäure und 0·31 g Wasser.

In 100 Teilen:

|        | Berechnet für<br>$C_{19}H_{28}$ | Gefunden |
|--------|---------------------------------|----------|
| C..... | 88·97                           | 89·06    |
| H..... | 11·03                           | 11·06    |

Molekulargewichtsbestimmung in Naphtalin:

| Substanz | Naphtalin | Erniedrigung | Molekulargewicht |           |
|----------|-----------|--------------|------------------|-----------|
|          |           |              | gefunden         | berechnet |
| 0·3157   | 15        | 0·535°       | 275              | 256·28    |

Die nächste Fraktion, die bei 265° und 23 *mm* überging, war nur sehr gering und wurde nicht weiter untersucht. Dagegen ging der größte Teil der Substanz bei einem Druck von 55 *mm* und einer Temperatur von 280 bis 300° als fast farbloses, dickes Öl über, das aller Wahrscheinlichkeit nach zu den Cholesterilenen zu zählen ist. Die Analyse gab folgende Zahlen:

0·2435 g gaben 0·7875 g Kohlensäure und 0·2516 g Wasser.

In 100 Teilen:

|        | Berechnet für<br>$C_{27}H_{42}$ | Gefunden |
|--------|---------------------------------|----------|
| C..... | 88·42                           | 88·20    |
| H..... | 11·58                           | 11·58    |

Molekulargewichtsbestimmung:

| Substanz | Naphtalin | Erniedrigung | Molekulargewicht |           |
|----------|-----------|--------------|------------------|-----------|
|          |           |              | gefunden         | berechnet |
| 0·3003   | 15        | 0·415        | 338              | 366·42    |

Nach diesem Versuch findet also der Vorgang so statt, daß zunächst Salzsäure abgespalten wird und eine Substanz von der Zusammensetzung eines Cholesterilens zurückbleibt, welche

beim Erhitzen über freiem Feuer zum Teil in einen leichter flüchtigen Anteil ( $C_8$ ), der überdestilliert, und den Kohlenwasserstoff  $C_{19}H_{28}$  zerfällt, der mit noch unverändertem Cholesterilen im Destillierkolben zurückbleibt. Dieses Gemenge läßt sich im luftverdünnten Raume durch Destillation trennen.

II. Versuch. Hierbei wurde das Erhitzen des Chlorids vom Anfang an im Metallbade vorgenommen. Bei einer Badtemperatur von  $235^\circ$  begann die Entwicklung von Chlorwasserstoff; bei  $340^\circ$  Badtemperatur fing die Destillation des flüchtigeren Anteiles an, das im Destillierkölbchen befindliche Thermometer zeigte eine Dampftemperatur von  $116^\circ$ . Bei  $140^\circ$  wurde die Destillation lebhafter; sie wurde bis  $210^\circ$  fortgesetzt. Dann wurde unter vermindertem Drucke weiter destilliert; bei  $41\text{ mm}$  und  $200$  bis  $240^\circ$  Dampftemperatur wurde nur eine geringe Menge Destillat erhalten; größere Mengen farbloser Öle wurden gewonnen bei  $42\text{ mm}$  und  $241$  bis  $265^\circ$  (Fraktion III); bei  $37$  bis  $40\text{ mm}$  und  $270$  bis  $286^\circ$  (Fraktion IV) und bei  $36\text{ mm}$  und  $290$  bis  $296^\circ$  (Fraktion V); im Kölbchen blieb nur ein geringer Rückstand.

Die Analysen zeigten folgende Ergebnisse:

Fraktion III:

$0\cdot2090\text{ g}$  gaben  $0\cdot6850\text{ g}$  Kohlensäure und  $0\cdot2005\text{ g}$  Wasser.

In 100 Teilen:

|        | Berechnet für<br>$C_{20}H_{28}$ | Gefunden |
|--------|---------------------------------|----------|
| C..... | 89·46                           | 89·39    |
| H..... | 10·54                           | 10·75    |

Molekulargewichtsbestimmung:

| Substanz     | Naphtalin | Erniedrigung      | Molekulargewicht |           |
|--------------|-----------|-------------------|------------------|-----------|
|              |           |                   | gefunden         | berechnet |
| $0\cdot2898$ | 15        | $0\cdot500^\circ$ | 270              | 268·28    |

Fraktion IV:

$0\cdot2598\text{ g}$  gaben  $0\cdot8463\text{ g}$  Kohlensäure und  $0\cdot2538\text{ g}$  Wasser.

In 100 Teilen:

|        | Berechnet für<br>$C_{23}H_{34}$ | Gefunden |
|--------|---------------------------------|----------|
| C..... | 88·93                           | 88·84    |
| H..... | 11·07                           | 10·95    |

Molekulargewichtsbestimmung:

| Substanz | Naphtalin | Erniedrigung | Molekulargewicht |           |
|----------|-----------|--------------|------------------|-----------|
|          |           |              | gefunden         | berechnet |
| 0·3171   | 15        | 0·495°       | 299              | 310·34    |

Fraktion V, Molekulargewichtsbestimmung:

| Substanz | Naphtalin | Erniedrigung | Molekulargewicht |                                 |
|----------|-----------|--------------|------------------|---------------------------------|
|          |           |              | gefunden         | berechnet<br>für $C_{27}H_{42}$ |
| 0·3237   | 15        | 0·432°       | 349              | 366·42                          |

Die letzte Fraktion ist also höchstwahrscheinlich ein Cholesterin. Wenn nun auch bei der Ähnlichkeit der Zusammensetzung, die die Fraktion III und IV sowohl untereinander als mit dem Kohlenwasserstoff  $C_{19}H_{28}$  zeigen, ein ganz sicheres Urteil nicht möglich ist und die Annahme, daß diese beiden Fraktionen die Zusammensetzung  $C_{20}H_{28}$  und  $C_{23}H_{34}$  besitzen, mit aller Reserve ausgesprochen werden muß, so kann man doch mit Wahrscheinlichkeit aus den Beobachtungen schließen, daß die Spaltung des Chlorids je nach den eingehaltenen Bedingungen in verschiedener Weise verläuft.

Zu bemerken wäre noch, daß die niedriger siedenden Fraktionen einen auffallenden lauchartigen Geruch zeigen.

#### IV. Verbindungen des Cholesterins mit Säuren; Oxalsäure-Cholesterylester.

Die neueren Arbeiten von v. Baeyer u. a. über die Oxoniumverbindungen legten Versuche mit dem Cholesterin in dieser Richtung nahe, umsomehr, als eine salzartige Verbindung des Cholesterins schon seit langer Zeit bekannt



ist, das essigsäure Cholesterin, welches von Hoppe-Seyler<sup>1</sup> bereits im Jahre 1863 beschrieben wurde.

Am Schlusse unserer zweiten Abhandlung über das Cholesterin<sup>2</sup> teilten wir mit, daß bei der Einwirkung alkoholischer Salzsäure auf Cholesterin eine Aufnahme von Chlorwasserstoff stattfindet, der wir aber damals den Charakter einer Addition zuschrieben. Es scheint uns nunmehr nicht unmöglich zu sein, daß wir es hier mit einer leicht zersetzlichen salzartigen Verbindung zu tun haben.

Die Versuche wurden in verschiedener Weise variiert und dabei Produkte in der Form schöner farbloser Krystallnadeln erhalten, die wohl chlorhaltig waren, jedoch keine konstante Zusammensetzung zeigten<sup>3</sup> und bei den Versuchen, sie umzukrystallisieren, eine mehr oder weniger weitgehende Zersetzung erlitten. Beim Auflösen in warmem Alkohol und Abkühlen der Lösung entstand stets eine farblose durchsichtige Gallerte.

Beim Kochen mit stark verdünntem Alkohol, mit alkoholischer Lösung von Kaliumacetat oder mit alkoholischer Kalilauge wurde ein Körper von der Zusammensetzung des Cholesterins zurückgewonnen, der indessen, da sein optisches Verhalten mit dem des natürlichen Cholesterins nicht in Übereinstimmung steht, noch einer genaueren Untersuchung bedarf.

Oxalsaures Cholesterin. Eine Lösung von Cholesterin (2 Molekulargewichte) in Äther wurde mit einer ätherischen Lösung von wasserfreier Oxalsäure (1 Molekulargewicht) versetzt und verschlossen stehen gelassen. Es schieden sich allmählich flache Nadeln aus, die abfiltriert und mit wenig Äther gewaschen wurden. Beim Erwärmen auf 172° sintern die Krystalle und schmelzen unscharf bei 200°. Die Analyse gab folgende Zahlen:

0·2606 g gaben nach dem Trocknen im Vakuum über Schwefelsäure 0·7468 g Kohlensäure und 0·2486 g Wasser.

<sup>1</sup> Jahresber., 1863, 545.

<sup>2</sup> Monatshefte für Chemie, XV (1894), 362.

<sup>3</sup> Der Chlorgehalt variierte zwischen 6·0 und 7·6%, während für  $C_{27}H_{44}O + HCl$  berechnet ist  $Cl = 8·42\%$ .

In 100 Teilen:

|         | Berechnet für<br>$(C_{27}H_{44}O)_2 + C_2H_2O_4$ | Gefunden |
|---------|--|----------|
| C ..... | 78·24  | 78·16    |
| H ..... | 10·58  | 10·69    |

Nach dieser Analyse liegt also ein neutrales Oxalat des Cholesterins vor. Durch Einwirkung von Wasser in der Wärme wird Oxalsäure abgespalten.

Oxalsäurecholesterylester. Gelegentlich der eben beschriebenen Versuche haben wir auch das Verhalten des Cholesterins gegen Oxalsäure bei höherer Temperatur studiert, um womöglich einen sauren Ester zu gewinnen. Doch ergab sich, daß auch bei großem Überschuß von Oxalsäure sich beim Erhitzen des Gemenges beider Substanzen der neutrale Ester bildet.

Schon vor einer Reihe von Jahren hat K. Obermüller<sup>1</sup> sich mit diesem Gegenstande befaßt, konnte aber, wie er mitteilt, den Dicholesteryloxalsäureester nicht erhalten.

Wir gewannen diese Verbindung leicht, indem wir 3 g Cholesterin mit 10 g wasserfreier Oxalsäure in einem Kölbchen zusammenbrachten und dieses im Metallbade etwa  $\frac{1}{4}$  Stunde lang auf 195 bis 200° C. erhitzen. Die krümelig gewordene Masse wurde mit Wasser ausgezogen, dann wiederholt mit Alkohol und mit einem Benzolalkoholgemisch (1:1) ausgekocht, wobei nur wenig Substanz in Lösung ging. Kochendes Benzol nahm dann die Hauptmenge der Substanz auf und lieferte beim Erkalten einen Filz feiner farbloser Nadeln, welche bei 215° zu sintern beginnen und bei 224° schmelzen. Die geschmolzene Masse bleibt auch bei weiterem Erwärmen trüb und zeigt im durchfallenden Licht sowie beim Erstarren ein schwaches Farbenspiel. Bei 240° tritt unter Gasentwicklung Zersetzung ein.

Die Analyse zeigte, daß wir es mit dem neutralen Ester zu tun hatten.

<sup>1</sup> Beitr. zur Kenntnis des Cholesterins. Inauguraldiss. Berlin 1892.

0·2462 g bei 100° getrocknet gaben 0·7360 g Kohlensäure und 0·2344 g Wasser.

In 100 Teilen:

|         | Berechnet für<br>$C_2O_4(C_{27}H_{43})_2$ | Gefunden |
|---------|---|----------|
| C ..... | 81·67                                     | 81·53    |
| H ..... | 10·55                                     | 10·67    |

Weitere Versuche zur Herstellung salzartiger Verbindungen führten zu der Annahme, daß sich durch Mischen ätherischer Lösungen von Cholesterin mit alkoholischer Schwefelsäure ebenfalls derartige Verbindungen bilden.

#### V. Zur Überführung des Cholesterylchlorids in Cholesterilen.

Im Anschluß an unsere Mitteilungen über Cholesterilen<sup>1</sup> wollen wir kurz über einige weitere Versuche berichten, welche die Abspaltung von Chlorwasserstoff aus dem Cholesterylchlorid zum Zwecke der Gewinnung von Cholesterilen zum Gegenstande hatten und hauptsächlich durch die Umständlichkeit veranlaßt waren, diese Substanz auf dem von Walitzky angegebenen Wege, d. i. durch Einwirkung von Natriumäthylat zu erhalten.

Destillation von Cholesterylchlorid mit Kalk. Das Chlorid wurde mit dem achtfachen Gewichte Calciumoxyd innig gemengt und in kleinen Portionen in Eproutetten über freiem Feuer vorsichtig erhitzt. Dabei tritt ein Destillat auf, das krystallinisch erstarrt. Durch Lösen in Äther, Behandeln mit Kohle und Stehenlassen nach Zusatz von Alkohol wurden aus dieser Krystallmasse Nadelbüschel erhalten; außer diesen schied sich bei längerem Stehen der Lösung ein Öl aus. Die abgetrennten Krystalle zeigten nach dem Umkrystallisieren einen Schmelzpunkt von 79°. Walitzky gibt für sein Cholesterilen 80° an, wir fanden seinerzeit 79 bis 80°.

<sup>1</sup> Dritte Abhandlung: Monatshefte für Chemie, XVII (1896), 29.

Die Analyse ergab:

In 100 Teilen:

|        | Berechnet für<br>$C_{27}H_{42}$ | Gefunden |
|--------|---------------------------------|----------|
| C..... | 88·42                           | 88·12    |
| H..... | 11·58                           | 11·66    |

Die Molekulargewichtsbestimmung ergab:

| Substanz | Naphtalin | Erniedrigung | Molekulargewicht |           |
|----------|-----------|--------------|------------------|-----------|
|          |           |              | gefunden         | berechnet |
| 0·1447   | 15        | 0·175°       | 378              | 366·42    |
| 0·3034   | 15        | 0·365°       | 380              | —         |

Erhitzen von Cholesterylchlorid mit Chinolin.

3 g Cholesterylchlorid wurden mit 20  $cm^3$  Chinolin eine Stunde lang in schwachem Sieden erhalten, dann wurde abgekühlt, mit verdünnter Salzsäure und Äther durchgeschüttelt, die ätherische Lösung nochmals mit Salzsäure durchgeschüttelt, dann mit Tierkohle entfärbt und der Äther verdunstet. Die weitere Reinigung gelang am besten durch vorsichtiges Fällen der Ätherlösung mit Methylalkohol. Die Substanz wurde so in schönen Nadeln vom Schmelzpunkt 77° C. erhalten.

Die Analyse gab folgende Zahlen:

In 100 Teilen:

|        | Berechnet für<br>$C_{27}H_{42}$ | Gefunden |
|--------|---------------------------------|----------|
| C..... | 88·42                           | 87·99    |
| H..... | 11·58                           | 11·54    |

Nach den früher mitgeteilten Daten und den eben beschriebenen Versuchen ist krystallisiertes Cholesterin auf folgenden Wegen zu erhalten:

A. aus Cholesterylchlorid:

1. mit Natriumäthylat im Rohr (Walitzky),
2. durch Destillation mit Kalk,
3. durch Erhitzen mit Chinolin;

*B.* aus Cholesterin:

durch Erhitzen mit wasserfreiem Kupfersulfat.

Zur Entscheidung der Frage, ob die auf diesen verschiedenen Wegen erzielten Produkte identisch sind, prüften wir ihr optisches Verhalten mit folgendem Ergebnisse:

*A.* 1. Cholesterilen aus Chlorid mit Natriumäthylat:

$$[\alpha]_D = -65 \cdot 87^\circ,$$

## 2. aus Chlorid mit Kalk:

$$[\alpha]_D = -61 \cdot 55^\circ,$$

## 3. aus Chlorid mit Chinolin:

$$[\alpha]_D = -86 \cdot 09^\circ;$$

*B.* aus Cholesterin mit Kupfersulfat:

$$[\alpha]_D = -81 \cdot 63^\circ.$$

Diese Unterschiede können wir uns nur durch die Annahme erklären, daß je nach der Art der Darstellung die Abspaltung des Chlorwasserstoffes, respektive des Wassers in verschiedener Weise erfolgt und dadurch ein Gemenge von verschieden drehenden Isomeren entsteht, deren Mischungsverhältnis eben von der Art des Vorgehens abhängig ist. Bemerkenswert finden wir den Umstand, daß das Drehungsvermögen des Produktes umso größer ist, je glatter der Bildungsprozeß verläuft; die besten Ausbeuten liefern das Erhitzen des Cholesterins mit Kupfersulfat auf 190 bis 200° und das Behandeln des Chlorids mit Chinolin (237°), während die Destillation des Chlorids mit Kalk und die Behandlung desselben mit Natriumäthylat im Rohr weitaus weniger günstige Ausbeuten geben und neben dem krystallinischen auch ölige Produkte liefern.

---