

Neue Beiträge zur Kenntnis des Cholesterins.

III.

Umlagerung des Cholestens

von

J. Mauthner.

(Mit 2 Textfiguren.)

(Vorgelegt in der Sitzung am 4. Juli 1907.)

Bei den immer deutlicher zu Tage tretenden nahen Beziehungen der Cholesterinkörper zu der Gruppe der Terpene gewinnt das Studium des Cholestens, des Kohlenwasserstoffes, von dem sich das Cholesterin ableitet, ein erhöhtes Interesse. Als ich vor einiger Zeit über die Anlagerung von Chlorwasserstoff an das Cholesterin, sein Chlorid und das Cholesten berichtete,¹ gab ich der Vermutung Ausdruck, es könnte bei diesem Vorgang ein Bindungswechsel eintreten, der so wie beim Übergang von Pinen in Camphen bei der Abspaltung von Chlorwasserstoff aus den entstandenen Chlorhydraten zur Bildung von Isomeren führen müßte. Beim Cholesterin selbst war eine derartige Isomerisation nicht nachzuweisen; dagegen zeigte sich bei der Fortsetzung der Versuche mit dem Cholestenchlorhydrat, daß hier ein solcher Bindungswechsel tatsächlich eintritt, ein Verhalten, das eine bemerkenswerte Analogie zu dem der genannten Terpene bildet und der Auffassung, nach der das Cholesten den Terpenen nahe steht, eine weitere Stütze zu verleihen vermag.

Das Cholestenchlorhydrat liefert bei Abspaltung von Chlorwasserstoff einen Kohlenwasserstoff, der sich durch Aussehen, Schmelzpunkt und Drehungsvermögen sowie durch die Eigen-

¹ Monatshefte für Chemie, 27, 305 (1906).

schaften seines Dibromids deutlich vom Cholesten unterscheidet und dem ich den Namen Pseudocholesten geben will.

So wie das Cholestendibromid zeigt auch das Dibromid des Pseudocholestens Mutarotation, die aber einen wesentlich anderen und ganz ungewöhnlichen Verlauf nimmt.

Cholestenchlorhydrat.

Über das Produkt der Anlagerung von Chlorwasserstoff an Cholesten sind dem bereits Mitgeteilten noch weitere Bemerkungen hinzuzufügen. Bei der ersten Darstellung aus geringen Mengen Cholesten, das in Chloroform gelöst war, wurden, wie angegeben, schöne Prismen erhalten, die über 90° schmolzen. Bei weiterem Studium zeigte es sich nun, daß zwar durch Abspaltung von Chlorwasserstoff aus dem Chlorhydrat immer derselbe Körper als Hauptprodukt entsteht, daß aber das Anlagerungsprodukt selbst ein Gemenge von zwei Isomeren sein muß. Von diesen zeigt die eine einen Schmelzpunkt über 90° und besitzt ein geringes Drehungsvermögen; die andere schmilzt niedriger und hat ein stärkeres Drehungsvermögen. Durch mehrfach variierte Versuche gelang es, wenigstens die erstere zu isolieren; die andere Verbindung konnte bisher nicht vollständig einheitlich gewonnen werden. Doch hatte dies auf den Fortgang der Arbeit keinen störenden Einfluß; es ergab sich nämlich, daß aus beiden Isomeren, und zwar besonders vorteilhaft gerade aus dem niedriger schmelzenden Anteil ein und dasselbe Abspaltungsprodukt erhalten wird.

Bei der Anlagerung von Chlorwasserstoff wurde in einer Reihe von Versuchen nicht wie früher Chloroform als Lösungsmittel verwendet, sondern es wurden je 10 g Cholesten in 200 cm^3 Äther gelöst und diese Lösung mit alkoholischer Salzsäure versetzt, die aus 200 cm^3 absoluten Alkohols bereitet war und zirka 40 Gewichtsprozent Chlorwasserstoff enthielt.

Beim Zusammenbringen der beiden Flüssigkeiten scheiden sich sofort Kriställchen in der Form von Dendriten und kleinen Pfeilspitzen aus, die offenbar unverändertes Cholesten sind; nach einigen Stunden verschwinden diese Kriställchen und an ihrer Stelle erscheinen schön ausgebildete, glasglänzende, kurze

Prismen. Nach 2 Tagen wurde die Flüssigkeit von den Kristallen getrennt und diese, deren Menge zirka 6 g beträgt, durch Lösen in Äther und Fällen mit absolutem Alkohol umkristallisiert. Dabei scheiden sich zunächst sechseckige Blättchen aus, die aber wieder verschwinden und den schon oben erwähnten schönen Kristallen Platz machen.

Diese schmelzen etwas höher, als früher angegeben wurde, nämlich bei 96 bis 97°. Auch die früher¹ über das Drehungsvermögen gemachten Angaben bedürfen einer Richtigstellung; bei der mitgeteilten Drehungsbestimmung lag offenbar ein Gemenge der höher und der niedriger schmelzenden Isomeren vor. Es ergaben sich für eine Lösung in Chloroform bei 21° C. folgende Daten:

$$\begin{aligned}c &= 3 \cdot 0744 \\l &= 2 \\ \alpha &= +0 \cdot 29^\circ \\ [\alpha]_D &= +4 \cdot 7^\circ\end{aligned}$$

Die Analyse ergab folgende Zahlen:

- I. 0·2263 g gaben 0·6627 g Kohlensäure und 0·2362 g Wasser.
 II. 0·4928 g verbrauchten nach vierstündigem Kochen mit Natriummethylat in 100 cm³ absolutem Alkohol 11·85 cm³ n_{10}^{20} Silberlösung.

In 100 Teilen:

	Berechnet für <u>C₂₇H₄₅Cl</u>	Gefunden	
		I	II
C	80·02	79·87	—
H	11·22	11·70	—
Cl	8·76	—	8·52

Da sich später zeigte, daß gerade diese schönen Kristalle bei der Abspaltung von Chlorwasserstoff neben dem noch zu beschreibenden Pseudocholesten in geringer Menge noch anders aussehende Kriställchen liefern, schien mir ihre kristallographische Untersuchung von Wichtigkeit, um auch auf diesem Wege die Einheitlichkeit der Substanz festzustellen.

¹ Monatshefte für Chemie, 27, 425 (1906).

Herr Prof. Dr. F. Becke hatte die Freundlichkeit, diese Untersuchung in seinem Institut vornehmen zu lassen, und ich bin ihm und Herrn stud. phil. Kary, der die Messungen ausführte, zu großem Danke verpflichtet. Sie ergaben folgendes:

»Kristallsystem: rhombisch, sphenoidisch.

$$a : b : c = 0.7494 : 1 : 0.4665.$$

Farblose, durchsichtige Kristalle von prismatischem Habitus. Beobachtete Formen: (110), (011), ($\bar{1}11$), (201), (111), mitunter auch (101), jedoch nie so gut ausgebildet wie die übrigen Flächen. (111) tritt nur neben ($\bar{1}11$) auf und ist stets schwächer ausgebildet; dagegen wurde ($\bar{1}11$) auch dann beobachtet, wenn (111) fehlte.

Winkel	Beobachtet	Berechnet
* (110) ($\bar{1}10$)	106° 14.6'	—
* (201) ($\bar{2}01$)	102 26.9	—
(110) (011)	75 23.1	75° 18.7'
(011) (0 $\bar{1}1$)	49 53.5	50 1.3
(110) (1 $\bar{1}1$)	52 9	52 8.4
(111) ($\bar{1}11$)	75 42	75 45.6
(110) (201)	51 25.3	51 25.1
(201) (1 $\bar{1}1$)	28 41.7	28 41.4
(110) ($\bar{1}11$)	99 52.9	99 53.1

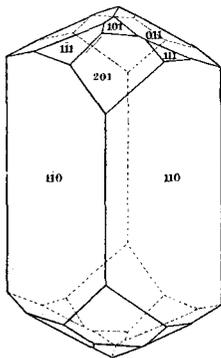


Fig. 1.

Spaltbarkeit unvollkommen nach (110). Optisches Verhalten: Achsenebene (001). Scheinbarer Winkel der optischen Achsen ungefähr 50°. Erste Mittellinie \perp (010), zweite Mittellinie \perp (100). Optisch positiv. Dispersion nicht beobachtet. Doppelbrechung sehr stark.«

Bei der Darstellung dieser Kristalle blieb noch ein erheblicher Teil der Substanz in Lösung; durch einen raschen Luftstrom wurde zunächst die Hauptmenge der Salzsäure und des Äthers entfernt; beim Stehenlassen in flachen Schalen schied sich dann aus der Lösung ein Brei aus flachen Nadeln ab, die noch

geringe Mengen der bei 96 bis 97° schmelzenden Kristalle enthielten; aber auch nach deren Abtrennung und nach wiederholtem Umkristallisieren zeigte die Substanz keinen scharfen Schmelzpunkt; sie begann gegen 70° zu sintern, erst über 80° war die geschmolzene Masse vollkommen klar. Auf eine Isolierung konnte, wie schon erwähnt, verzichtet werden.

Daß der Substanz dieselbe Zusammensetzung zukommt wie den oben beschriebenen Kristallen, ergab sich bei den Abspaltungsversuchen, bei denen stets das abgespaltene Chlor als Chlorsilber gewogen wurde. In einer ganzen Reihe von Fällen wurden der berechneten Menge genau entsprechende Mengen von Chlor gefunden.

Pseudocholesten.

Das Cholestenchlorhydrat spaltet beim Kochen mit alkoholischen Lösungen von Natriummethylat und Kaliumacetat oder beim Behandeln mit Zinkstaub in Eisessig Chlorwasserstoff vollständig wieder ab; auch beim Zusammenbringen mit alkoholischer Silbernitratlösung wird bei gewöhnlicher Temperatur alles Chlor abgespalten. Am vorteilhaftesten erwies sich die Abspaltung durch einen Überschuß von Kaliumacetat, die nach zirka zwölfstündigem Kochen vollendet ist. Dabei fand sich, daß die vorhin beschriebenen, bei 96 bis 97° schmelzenden Kristalle neben den flachen Nadeln des neuen Kohlenwasserstoffes noch in geringer Menge kleine polyedrische Kristalle von ganz anderem Aussehen liefern, so daß die Reindarstellung des Abspaltungsproduktes Schwierigkeiten macht, während die aus der Mutterlauge gewonnenen Kristalle mit dem unscharfen Schmelzpunkt viel leichter dieselbe Substanz in reinem Zustande liefern. Vielleicht hängt dies damit zusammen, daß das bei 96 bis 97° schmelzende Chlorhydrat die Salzsäure langsamer abgibt und dadurch Gelegenheit zur Bildung eines Nebenproduktes gegeben ist, das zwar nur in geringer Menge entsteht, die Reinigung des Hauptproduktes, des Pseudocholestens, aber erschwert.

Beim Verarbeiten des in Chloroformlösung dargestellten Chlorhydrates, das die bei 96 bis 97° schmelzende Modifikation

nur in untergeordneter Menge enthält, wurde ohne vorausgegangenen Trennungsversuch stets das gleiche einheitliche Abspaltungsprodukt gewonnen.

Der neue Kohlenwasserstoff wurde nach vollzogener Chlorwasserstoffabspaltung durch Eingießen der gekochten Lösung in Wasser und Aufnehmen in Äther isoliert, durch Lösen des kristallisierten Ätherrückstandes in wenig Äther und Fällen mit Methyl- oder Äthylalkohol wiederholt umkristallisiert.

Er stellt flache Nadeln dar, die bei 78 bis 79° schmelzen. In Bezug auf Löslichkeit verhält sich der Körper so wie Cholesten; dasselbe gilt auch von seinen Reaktionen: die Cholesterreaktion ist positiv, die Chloroform-Schwefelsäurereaktion negativ; fügt man im letzteren Falle noch einige Tropfen Essigsäureanhydrid zu,¹ so färbt sich sowohl beim Cholesten wie bei seinem Isomeren die Chloroformschicht schön violett.

Die Analysen des Pseudocholestens von verschiedenen Darstellungen ergaben folgende Werte:

I.	0·2174 g	gaben	0·6976 g	Kohlensäure	und	0·2425 g	Wasser.
II.	0·2294 g	>	0·7379 g	>	>	0·256 g	>
III.	0·2403 g	>	0·7722 g	>	>	0·268 g	>
IV.	0·2391 g	>	0·7671 g	>	>	0·2642 g	>

In 100 Teilen:

	Berechnet für	Gefunden			
	$C_{27}H_{44}$	I	II	III	IV
C	87·94	87·51	87·73	87·64	87·50
H	12·06	12·50	12·51	12·50	12·39

Die Bestimmung des Drehungsvermögens ergab folgende Zahlen:

$$c = 3 \cdot 176$$

$$l = 2$$

$$t = 23^\circ$$

$$\alpha = +4 \cdot 12^\circ$$

$$[\alpha]_D = +64 \cdot 86^\circ$$

Nach mehreren Stunden war die Drehung unverändert.

¹ S. Denigés, Bull. de la Soc. de Pharm. de Bordeaux, 1903; Jahresb. f. Tierchemie, 33, 88.

Aus den mitgeteilten Daten ergibt sich, daß auf dem beschriebenen Wege das Cholesten in einen isomeren Kohlenwasserstoff übergeführt wird, dessen Schmelzpunkt um 11° niedriger liegt und dessen Drehungsrichtung der des Cholestens entgegengesetzt ist. Eine weitere wesentliche Differenz zeigt sich bei der Anlagerung von Brom.

Pseudocholestendibromid.

Durch Lösen des Kohlenwasserstoffes in Äther und Versetzen mit der berechneten Menge von Brom in Eisessig¹ wird das Dibromid leicht in reinem Zustande gewonnen. Es scheidet sich alsbald nach dem Zusammenbringen der Lösungen in farblosen flachen Nadeln aus, die bei 116 bis 117° schmelzen und auch nach dem Umkristallisieren, Lösen in Benzol und Fällen mit absolutem Alkohol ihren Schmelzpunkt nicht mehr ändern. In einem Falle wurde diese Fällung in drei Fraktionen vorgenommen und stets der gleiche Körper gewonnen.

Die Analysen des Dibromids gaben folgende Werte:

- I. 0.2245 g gaben 0.5050 g Kohlensäure und 0.1751 g Wasser.
- II. 0.3063 g gaben 0.2157 g Bromsilber.
- III. 0.1792 g gaben 0.1256 g Bromsilber.

In 100 Teilen:

	Berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{Br}_2$	Gefunden		
		I	II	III
C	61.32	61.35	—	—
H	8.41	8.74	—	—
Br.....	30.27	—	29.97	29.93

In Chloroform, Benzol, Äther ist das Dibromid leicht, in Alkohol sehr schwer löslich. Die Lösung in Chloroform färbt sich bei längerem Stehen dunkel; dieser Vorgang wird durch die Einwirkung des Lichtes wesentlich beschleunigt. Die Färbung, die die Lösung annimmt, ist entweder rotgelb bis braun oder schön dunkelgrün mit schwacher roter Fluoreszenz;

¹ Diese von Windaus (Berl. Ber., 39, 518 [1906]) für die Herstellung von Cholesterindibromid empfohlene Methode bewährt sich auch hier und ebenso beim Cholesten vortrefflich.

dabei tritt deutliche Entwicklung von Bromwasserstoff ein. Wovon es abhängt, daß die eine oder die andere Färbung eintritt, konnte nicht ermittelt werden; dieselbe Sorte Chloroform gab einmal rotbraune, das andere Mal grüne Färbung.

Schon äußerlich und durch seinen Schmelzpunkt unterscheidet sich das Pseudocholestendibromid deutlich von den beiden Formen des Cholestendibromids; noch auffallender zeigt sich der Unterschied bei der optischen Prüfung.

Das Cholestendibromid zeigt, wie schon mitgeteilt wurde, in Chloroform die Erscheinung der Mutarotation: infolge der Umlagerung der labilen in die stabile Modifikation geht die anfängliche Linksdrehung in die ungefähr gleich große Rechtsdrehung über. Auch das Pseudocholestendibromid zeigt in Chloroform eine Änderung des Drehungsvermögens mit der Zeit, aber mit dem Unterschiede, daß sofort nach dem Auflösen Rechtsdrehung besteht, die in wenigen Tagen auf mehr als das Doppelte ansteigt; das Vorzeichen der Drehung bleibt in diesem Falle gleich, nur ihr Betrag ändert sich. Das Auffallende bei dem optischen Verhalten des neuen Dibromids besteht aber darin, daß diese Zunahme des Drehungsvermögens nicht sofort, sondern erst nach einigen Stunden bemerkbar wird, daß vielmehr dem Ansteigen ein geringes, aber deutliches und durch mehrfache Beobachtung an Präparaten verschiedener Darstellung, auch an verschieden konzentrierten Lösungen außer Zweifel gestelltes Sinken des Drehungsvermögens vorausgeht.

Durch die früher erwähnte allmählich eintretende Dunkel-färbung wird auch in dem vorliegenden Falle der Beobachtung endlich ein Ziel gesetzt; doch konnte sie in zwei Fällen bis auf 96 Stunden ausgedehnt werden. Daß hier die Reinheit des Lösungsmittels eine wichtige Rolle spielt, ist selbstverständlich. Zu den folgenden Bestimmungen diente »Salicylid-Chloroform-Anschütz«, und zwar so wie es im Handel zu haben ist.¹ Nur auf dieses Lösungsmittel beziehen sich die im folgenden mitgeteilten Daten.

¹ Durch Trocknen dieses Chloroforms über Chlorcalcium und Destillieren ergab sich keine wesentliche Verschiedenheit.

Die Größe der Anfangsdrehung sowie der Verlauf der Drehungsänderung ist von der Konzentration, wie es scheint, nicht oder nur in geringem Grade abhängig; für die erstere wurde in sechs Fällen mit Konzentrationen zwischen 1·524 und 3·256 annähernd der gleiche Wert gefunden:¹ +38·2, 38·7, 38·4, 38·7, 38·2, 38·3; im Mittel +38·4°.

Der Verlauf der Drehungsänderung ergibt sich aus folgenden Beobachtungen:

I.

Bei einem Versuch betrug die Konzentration $c = 3·1896$, die Länge des Rohres $l = 2 \text{ dm}$, die Temperatur (mit geringen Schwankungen von höchstens $0·5^\circ \text{ C.}$) $= 20^\circ \text{ C.}$ Die Ablesungen ergaben:

Stunden nach der Auflösung	α +	$[\alpha]_D^{20}$ +
0·1	2·47	38·7
1	2·36	37·0
2	2·32	36·4
3	2·30	36·0
4	2·32	36·4
6	2·42	37·9
8	2·55	40·0
11	2·74	43·0
24	3·53	55·3
28	3·72	58·3
34	3·96	62·1
48	4·50	70·5
72	5·15	80·7
96	5·32	83·4

Trägt man die Zeiten auf der horizontalen, die Rotationsgrößen auf der vertikalen Achse auf, so ergibt sich die folgende Figur:

¹ Die Beobachtungen konnten gewöhnlich 6 Minuten nach Herstellung der Lösung begonnen werden.

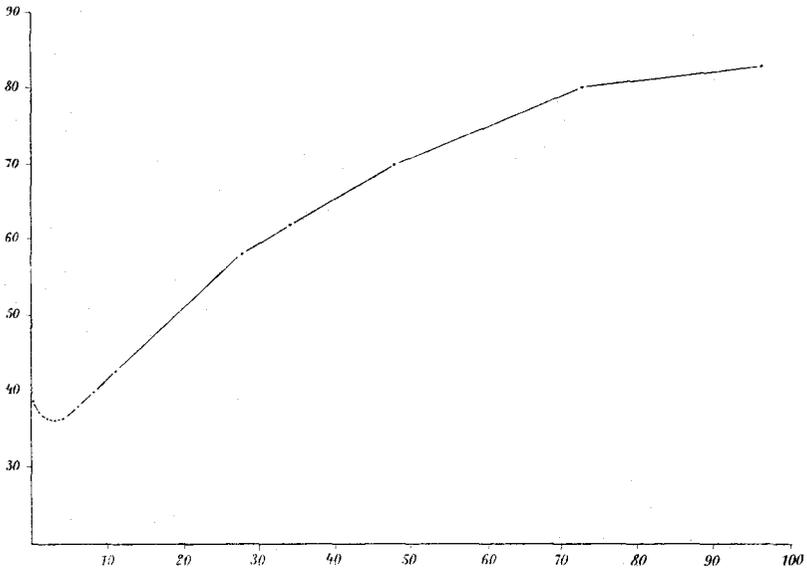


Fig. 2.

II.

Ein zweiter Versuch bei ungefähr der halben Konzentration, wobei die Temperatur um 24 und 25° C. schwankte, ergab:

$$c = 1.652$$

$$l = 2$$

Stunden nach der Auflösung	α +	$[\alpha]_D$ +
0.1	1.27	38.4
0.5	1.23	37.2
1	1.20	36.3
2	1.17	35.4
5	1.14	34.5
7	1.21	36.6
24	1.78	53.9

Ganz ebenso war der Verlauf bei drei weiteren Versuchen; es ergaben sich nur ganz geringfügige Unterschiede gegenüber den mitgeteilten Zahlen.

Schon bei der optischen Untersuchung des Cholesten-dibromids hatte sich gezeigt, daß die Änderung des Drehungsvermögens in Benzol einen ganz anderen Verlauf nimmt als

in Chloroform; sie geht darin viel langsamer vor sich. Das Pseudocholestendibromid zeigt in Benzol das folgende Verhalten: das Drehungsvermögen sinkt in den ersten 24 Stunden um einen ganz geringen Betrag und bleibt dann konstant. Bei $c = 3 \cdot 212$ und $l = 2$ wurde gefunden:

	α	$[\alpha]_D$
	+	+
Sofort nach der Auflösung	3·08	48·0
Nach 24 Stunden	3·02	47·0
Nach 47 Tagen	3·01	46·9

Nach dieser Zeit war die Lösung vollkommen farblos geblieben; die daraus wiedergewonnene Substanz zeigte in Chloroform gelöst wieder genau den schon beschriebenen Gang der Mutarotation.

In der Annahme, die Steigerung des Drehungsvermögens auf mehr als das Doppelte des Anfangswertes müsse, ebenso wie dies beim Cholestendibromid der Fall ist, mit dem Übergang von labiler in eine stabile Modifikation zusammenhängen, wurde in den Lösungen, die zu den Drehungsbestimmungen gedient hatten, nach einem isomeren Pseudocholestendibromid gesucht, aber ohne Erfolg. Die Lösungen lieferten beim Verdunsten einen mit braunen Zersetzungsprodukten vermengten kristallisierten Rückstand, aus dem durch wiederholtes Umkristallisieren — Lösen in wenig Benzol und Fällen mit absolutem Alkohol — in geringer Menge wieder flache Nadeln vom Schmelzpunkt 116 bis 117° erhalten wurden. Durch ihr optisches Verhalten erwiesen sie sich als identisch mit dem Ausgangsmaterial, also dem schon beschriebenen Dibromid. Entweder war die so gewonnene Substanz, deren Menge, wie erwähnt, nur gering war, ein Rest von noch nicht umgelagertem Dibromid¹ oder aber es war beim Eindunsten der Lösungen oder beim Umkristallisieren eine Rückumlagerung eingetreten.

Der geschilderte Verlauf der Drehungsänderung mit der Zeit ist ein ganz ungewöhnlicher; ich konnte in der Literatur keinen ähnlichen Fall finden, in dem ein solches Sinken und darauffolgendes Steigen des Drehungsvermögens stattfände.

¹ Auch beim Cholestendibromid ist die Umlagerung nicht vollständig, wie sich seinerzeit aus den Drehungsbestimmungen ergab.

Es ist naheliegend, anzunehmen, daß hier gleichzeitig zwei mit verschiedener Geschwindigkeit verlaufende Prozesse stattfinden, die auf das Drehungsvermögen entgegengesetzt einwirken.

Wenn es auch diesmal nicht gelungen ist, die supponierte stabile Modifikation zu isolieren, so darf wohl nach der Analogie mit dem Cholestendibromid angenommen werden, daß das Steigen des Drehungsvermögens mit einer Cis-Trans-Umlagerung in Zusammenhang steht; diese Zunahme der Rotation ist der weitaus umfangreichere Teil der ganzen Erscheinung.

Das vorausgehende Sinken steht vielleicht mit dem zweifellos stattfindenden Zersetzungs Vorgang in Zusammenhang; nur scheint gegen diese Annahme der Umstand zu sprechen, daß es gerade am Beginn, sofort nach der Auflösung eintritt, während die Zersetzung sich erst später durch die allmähliche Dunkelfärbung zu erkennen gibt. Auch daß in Benzol, wo von einer Zersetzung keine Spur zu bemerken ist, ein geringes Sinken der Rotation eintritt, scheint dagegen zu sprechen. Es ist möglich, daß hier noch ein dritter Vorgang eine Rolle spielt: der Zerfall von Molekül aggregaten in einfache Moleküle von geringerer Drehung, wie er von Landolt, Přibram u. a. für die multirotierenden Verbindungen angenommen wurde.¹ Wie dem immer sei, so ist es wohl außer Frage, daß die Drehungsgrößen in den einzelnen Zeitabschnitten als die Resultierenden verschiedener Wirkungen aufzufassen sind.

Zum Schlusse soll eine kurze Zusammenfassung der wichtigsten Daten folgen, durch die sich das Pseudocholesten von dem Cholesten unterscheidet.

Kohlenwasserstoff:	Cholesten	Pseudocholesten
Schmelzpunkt	89 bis 90°	78 bis 79°
Drehungsvermögen	—56·3°	+64·9°
Labiles Dibromid:		
Schmelzpunkt.....	107°	116 bis 117°
Anfangsdrehung.....	—39·6°	+38·4°
Beobachtete Enddrehung	+39·4°	+83·4°

¹ S. Landolt, Das optische Drehungsvermögen, 2. Aufl., p. 243.