

Die Bildung von Thiophosphat erfolgte auch bei der Einwirkung von flüssigem Ammoniak auf P_3S_6 und P_4S_3 .

P_3S_6 löste sich in flüssigem Ammoniak zunächst mit brauner Farbe auf. Die Lösung schied nach einiger Zeit Krystalle des Triammonium-imido-trithiophosphates aus.

$PS_3N_4H_{13}$. Ber. P 15.78, S 48.95, N 28.59, H 6.68.

Gef. » 16.62, » 49.00, » 28.61, » 6.31.

Nach dem Verdampfen des Ammoniaks, mit welchem grössere Mengen nicht selbstentzündlichen Phosphorwasserstoffes entwichen, blieb ein weicher, brauner Rückstand von complicirter Zusammensetzung zurück.

Das Sulfid P_4S_3 gab mit flüssigem Ammoniak eine methyloange-farbene Lösung, die langsam dunkelroth wurde und schliesslich zu einer braunen Gallerte gestand. Nach Oeffnen des Rohres entwich wieder Phosphorwasserstoff mit dem überschüssigen Ammoniak, und es hinterblieb eine elastische, gummiartige Masse, welche nicht einheitlich war, aber Thiophosphat enthielt.

308. A. Windaus: Ueber Cholesterin.

(VI. Mittheilung.)

[Aus der medic. Abtheilung des Universitätslaboratoriums zu Freiburg i. B.]
(Eingegangen am 22. Mai 1906.)

Das Cholesterin, das einen einfach ungesättigten, secundären Alkohol von der Formel $C_{27}H_{44}O$ oder $C_{27}H_{46}O$ darstellt, lässt sich leicht über einen Nitrokörper in einen gesättigten Ketoalkohol, $C_{27}H_{44}O_2$, das Cholestanonol, und weiter in ein Diketon, $C_{27}H_{42}O_2$, das Cholestandion, überführen¹⁾. Die beiden Carbonylgruppen des Letzteren stehen, wie eine ausführliche chemische Untersuchung zeigte, in zwei verschiedenen hydrirten Ringen²⁾. Ueber die gegenseitige Lage der beiden Ketoreste liess sich nur ermitteln, dass die 1.2-, die 1.3- sowie eine entferntere als die 1.7-Stellung ausgeschlossen sei, dass es sich demgemäß nur um ein 1.4-, ein 1.5-, ein 1.6- oder 1.7-Diketon handeln könne³⁾.

¹⁾ Diese Berichte 36, 3752 [1903].

²⁾ Diese Berichte 37, 3399 [1904] und G. Stein: Ueber Cholesterin, Inaugural-Dissertation, Freiburg i. B., 1905.

³⁾ Diese Berichte 37, 4753 [1904].

Bei der Uebertragung dieser Ergebnisse auf das Cholesterin wurde in Anlehnung an Arbeiten von Wallach¹⁾ angenommen, dass sich das Cholestanonol nur in der Weise vom Cholesterin unterscheidet, dass die Gruppe CH:C< des Letzteren in CO.CH. übergegangen sei. Demgemäß würde das Cholesterin die secundäre Hydroxylgruppe sowie die doppelte Bindung, welche der Alkohol- und der Keto-Gruppe des Cholestanonols entsprechen, in zwei verschiedenen hydrierten Ringsystemen enthalten, und die Doppelbindung müsste in β -, γ -, γ -, δ -, δ - oder ϵ , ζ -Stellung zur Hydroxylgruppe stehen; die α , β -Stellung wäre ausgeschlossen. Die vollständige Richtigkeit dieser Schlussfolgerungen gilt aber nur für den Fall, dass der Uebergang des Cholesterins in Cholestanonol ohne Bindungsverschiebungen vor sich geht. Da Letzteres aber nicht bewiesen ist²⁾, waren neue Versuche in dieser Richtung erwünscht, und zwar um so mehr, als inzwischen Diels und Abderhalden bei der Reduction des Cholesterins und des dem Cholesterin entsprechenden Ketons, des Cholestanons³⁾, Beobachtungen gemacht hatten, die am besten mit der α , β -Stellung der Doppelbindung vereinbar schienen⁴⁾.

Zunächst bin ich daran gegangen, diese letztere Annahme auf anderem Wege nachzuprüfen. Hierbei war es vor allem wichtig, Bedingungen zu wählen unter welchen eine intramolekulare Umlagerung als ausgeschlossen gelten konnte. Ein diesen Anforderungen genügendes Reagens ist nach Tiemann und Semmler⁵⁾ eine neutrale Kaliumpermanganatlösung, und deswegen habe ich nunmehr Cholestanon mit diesem Oxydationsmittel behandelt.

Hierbei liefert es neben sehr geringen Mengen einer Monocarbonäure, $C_{27}H_{44}O_4$, als Hauptproduct eine gesättigte Ketomonocarbon-

¹⁾ Wallach hat auf einem Wege, der dem beim Cholesterin eingeschlagenen entspricht, α - und β -Phellandren, Anethol, Isosafrol, Methylisoeugenol, Inden und Methylinden über ungesättigte Nitroderivate in die entsprechenden gesättigten Ketone bzw. Aldehyde verwandelt (Ann. d. Chem. 313, 345; 332, 305; 336, 1 und 9; 340, 1).

²⁾ Eine Umlagerung eines monocyclischen in ein bicyclisches Gebilde hat erst kürzlich Wallach bei einer ähnlichen Reaction am β -Terpineol beobachtet (Ann. d. Chem. 345, 127).

³⁾ $C_{27}H_{42}O$ oder $C_{27}H_{44}O$.

⁴⁾ Diese Berichte 39, 884 [1906]. Demgegenüber habe ich darauf hingewiesen, dass das Verhalten des Cholestanons bei der Reduction mit Zinkstaub oder Natriumamalgam gegen die α , β -Stellung, seine Indifferenz beim Erhitzen mit Diäthylamin gegen die β , γ -Stellung der Doppelbindung spricht (diese Berichte 39, 518 [1906]). Siehe auch G. Stein, Inaugural-Dissertation, S. 43.

⁵⁾ Diese Berichte 28, 1345 [1895].

säure, $C_{26}H_{42}O_3$, welche durch weitere Oxydation in eine Tricarbon-säure, $C_{26}H_{42}O_6$, verwandelt werden kann. Der letzte Vorgang ist leicht zu deuten; er beruht augenscheinlich darauf, dass die cyclisch gebundene Ketogruppe in der Säure

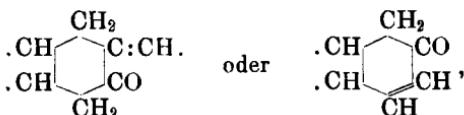


unter Ringsprengung und Bildung von



aufgespalten wird.

Was nun die Entstehung der Ketosäure $C_{26}H_{42}O_3$ betrifft, so dürfte sie die Auffassung des Cholestenons als α, β -ungesättigtes Keton ziemlich sicher widerlegen. Jedenfalls erscheint es nicht möglich, irgend einen Reactionsverlauf zu construiren, bei dem ein α, β -unge-sättigtes Ringketon,



in eine um ein Kohlenstoffatom ärmere, gesättigte Ketomonocarbon-säure mit cyclisch gebundenem Carbonyl überginge. Die Doppel-bindung im Cholestenon muss sich also an einer anderen als der α, β -Stelle befinden.

Für den Uebergang des Cholestenons in die Ketomonocarbon-säure scheint folgende Deutung die einfachste: Im Cholestenon wäre eine endständige Gruppe $CH:CH_2$ anzunehmen, die bei der Oxy-dation mit Kaliumpermanganat unter Kohlensäureabspaltung in Carboxyl verwandelt würde:



Als Zwischenproduct bei diesem Process wäre die in geringer Menge gebildete Säure $C_{27}H_{44}O_4$ anzuseben, in der die Vinylgruppe $CH:CH_2$ zu $CH(OH) \cdot COOH$ oxydirt sein dürfte¹⁾.

Die hier gegebene Erklärung für den Reactionsverlauf kann zwar als recht wahrscheinlich, nicht aber als vollständig sicher angesehen werden, schon weil wegen des hohen Molekulargewichtes und bei der Schwierigkeit der Elementaranalysen die Formeln der Cholesterinab-kommlinge nicht mit absoluter Gewissheit festgestellt werden können.

¹⁾ Die Ueberführung des Cholesterins in eine Monocarbonsäure mag da-rum einiges Interesse beanspruchen, weil sie zum ersten Mal auf die Mög-lichkeit einer einfachen Beziehung zwischen Cholesterin und Cholsäure hinweist.

Es sei darum vorläufig von einer ausführlichen theoretischen Erörterung abgesehen und nur hervorgehoben, dass, wenn die hier gegebene Interpretation richtig ist, sich die Doppelbindung im Cholestenon in einer offenen Kette befinden müsste, während doch die Ketogruppe des Cholestanonols, die aus der doppelten Bindung hervorgeht, cyclisch gebunden ist. Es scheint also entweder bei der Bildung des Cholestenons oder bei derjenigen des Cholestanonols eine Umlagerung bzw. Bindungsverschiebung einzutreten. Bei welchem der beiden Ketone ein solcher anormaler Prozess vor sich geht, lässt sich noch nicht entscheiden.

Oxydation des Cholestenons mit Kaliumpermanganat.

20 g Cholestenon in 200 ccm Benzol wurden mit 1 L 4-prozentiger Kaliumpermanganatlösung 6 Stunden geschüttelt, dann das Manganperoxyd durch Zugabe von Schwefelsäure und schwefliger Säure in Lösung gebracht, das organische Material mit Aether aufgenommen und mittels verdünnter Kalilauge in saure und neutrale¹⁾ Producte getrennt. Die Säuren wurden aus den Kaliumsalzen durch Schwefelsäure freigemacht, mit Aether extrahirt und der Aether eingedunstet. Hierbei hinterliess er einen schwach gelb gefärbten Syrup, in welchem sich allmählich einzelne Krystallchen ausschieden. Da sich durch Anwendung verschiedener Lösungsmittel eine nennenswerthe Vermehrung der Krystallisation nicht erzielen liess, wurde zur Trennung des Säuregemisches folgendermaassen verfahren: Der Syrup wurde in wenig Alkohol gelöst und mit *n*-Natronlauge bis zur deutlichen Reaction gegen Phenolphthalein titriert. Dann wurde die Lösung in Fractionen mit je $\frac{1}{5}$ der berechneten Menge *n* Salzsäure versetzt und nach jedem Zusatz mit Aether extrahirt. Von den so gebildeten Fractionen schieden nach dem Abdunsten des Lösungsmittels Fraction 1 und 2 reichlich, Fraction 4 in geringer Menge und nur allmählich Krystalle ab.

Fraction IV: Säure C₂₇H₄₄O₄.

Die Krystalle der Fraction IV, in der die stärker dissociirten Säuren enthalten sind, wurden durch Abspülen mit einem Gemisch von Benzol und Petroläther von der Mutterlauge befreit, abfiltrirt und aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert. Sie fallen in langen, dünnen Nadeln aus, die bei 217—218° schmelzen. Die Ausbeute aus Cholestenon beträgt nur wenige Procent, sodass eine genaue Untersuchung noch nicht durchgeführt werden konnte. Durch Anwendung von

¹⁾ Der neutrale Antheil enthält ein wenig unangegriffenes Cholestenon.

Aceton-Permanganat nach dem Verfahren von F. Sachs¹⁾ wurde die Ausbeute nicht verbessert.

0.1620 g Sbst.: 0.4458 g CO₂, 0.1502 g H₂O.

C₂₇H₄₄O₄. Ber. C 74.94, H 10.25.

Gef. • 75.05, » 10.37.

Titration: 0.2203 g Sbst. verbrauchten 5.1 ccm 1/10-n. Natronlauge. — 0.4024 g Sbst. verbrauchten 9.1 ccm 1/10-n. Natronlauge. — 0.5180 g Sbst. verbrauchten 11.8 ccm 1/10-n. Natronlauge.

Aequivalentgewicht für C₂₇H₄₄O₄, einbasisch.

Ber. 432. Gef. 432, 442, 439.

Sobald mehr Material zur Verfügung steht, soll geprüft werden, ob es sich tatsächlich um eine α -Oxysäure handelt.

Fraction I und II: Säure C₂₆H₄₂O₃.

Die in Fraction I und II abgeschiedenen Krystalle wurden mit Petroläther verrieben, abfiltrirt, auf Thon getrocknet, dann in 3 Theilen Benzol gelöst und mit 12 Theilen Petroläther gefällt, wobei sie sich in schönen, meist vierseitigen Blättchen abschieden. Ist die Säure auf diesem Wege von ölichen Beimengungen gereinigt, so lässt sie sich nunmehr ohne jede Schwierigkeit auch aus verdünntem Alkohol oder Aceton unkristallisiren. Sie ist in allen Lösungsmitteln, ausser Wasser und Petroläther, ziemlich leicht löslich, ihr Schmelzpunkt liegt bei 155°. Die Ausbeute beträgt ca. 20 pCt.

0.1822 g Sbst. (bei 100° getrocknet): 0.5156 g CO₂, 0.1815 g H₂O. — 0.2072 g Sbst.: 0.5907 g CO₂, 0.2071 g H₂O.

C₂₆H₄₂O₃. Ber. C 77.55, H 10.52.

(C₂₅H₄₀O₃. » » 77.26, » 10.38.)

Gef. » 77.18, 77.75, » 11.14, 11.18.

Titration: 0.5763 g Sbst. verbrauchten 14.3 ccm 1/10-n. Natronlauge. — 0.9797 g Sbst. verbrauchten 24.5 ccm 1/10-n. Natronlauge.

Aequivalentgewicht für C₂₆H₄₂O₃, einbasisch. Ber. 402.

» (C₂₅H₄₀O₃, » » 388.)

» Gef. 403, 400.

Wie man sieht, spricht die Titration zu Gunsten der Formel C₂₆H₄₂O₃. Die Formel C₂₅H₄₀O₃ ist auch darum ausgeschlossen, weil ein Abbauproduct der Säure mit unterbromigsaurem Kalium sicher noch 26 Kohlenstoffatome enthält (s. unten).

Oxim: Zum Nachweis der Ketogruppe wurde 1 g Säure in 30 ccm 95-proc. Alkohol mit 20 ccm 5-proc. Kalilauge und 0.3 g Hydroxylaminchlorhydrat versetzt und 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt.

¹⁾ Diese Berichte 34, 497 [1901].

Nach dem Erkalten wurde mit Essigsäure angesäuert, die sofort kry-stallinisch ausfallende Oximsäure abfiltrirt und aus Alkohol umkry-stallisiert; lange, dünne Prismen, Schmp. 191° unter Aufschäumen.

0.2064 g Sbst.: 0.5654 g CO₂, 0.2053 g H₂O. — 0.1874 g Sbst.: 0.5170 g CO₂, 0.1812 g H₂O. — 0.2008 g Sbst.: 6.2 ccm N (18°, 743 mm).

C₂₆H₄₃O₃N. Ber. C 74.75, H 10.38, N 3.36.

Gef. • 74.71, 75.24, » 11.13, 10.82, » 3.47.

Die Oximsäure bildet im Gegensatz zur Ketosäure leicht und schön krystallisirende Alkalosalze. Ueber die gegenseitige Lage von Carboxyl- und Keto-Gruppe lässt sich vorläufig nur aussagen, dass es sich nicht um eine α - oder β -Ketonsäure handeln kann.

Bromirung der Ketosäure, C₂₆H₄₂O₃: Zur weiteren Charakterisirung der Säure, sowie zur Sicherstellung der Formel wurde noch ein Bromderivat bereitet: 3 g Säure, in 90 ccm Eisessig gelöst, wurden mit 1 ccm Brom in 10 ccm Eisessig versetzt und 10 Tage stehen gelassen; dann wurde das Reactionsproduct mit Wasser unter Zusatz von schwefliger Säure gefällt und nach dem Trocknen zuerst aus Benzol-Petroläther, dann aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Es bildete makroskopische Nadeln vom Schmp. 154—156° und war halogen-haltig.

0.1822 g Sbst.: 0.4320 g CO₂, 0.1483 g H₂O. — 0.2622 g Sbst.: 0.1040 g AgBr.

C₂₆H₄₁O₃Br. Ber. C 64.83, H 8.62, Br 16.61.

Gef. » 64.66, » 9.11, » 16.88.

Es sei daran erinnert, dass die Cholestanondisäure ein Mono-bromderivat¹⁾ liefert, welches in essigsaurer Lösung leicht Bromwasserstoff abspaltet unter Bildung einer Lactonsäure. Unter denselben Bedingungen ist dagegen das hier beschriebene Bromderivat beständig und geht nicht in ein Lacton über. Beim Kochen mit Kalilauge wird glatt Brom gegen Hydroxyl ausgetauscht. Die entstehende Oxyketosäure ist bisher noch nicht untersucht.

Oxydation von C₂₆H₄₂O₃ zur Tricarbonsäure C₂₆H₄₂O₆.

2 g Säure in 40 ccm 5-proc. Kalilauge wurden mit einer Auflösung von 2 g Brom in 40 ccm 5-proc. Kalilauge versetzt und die Mischung 24 Stunden stehen gelassen. Nach dieser Zeit wurde mit Schwefelsäure und ein wenig schwefliger Säure versetzt und mit Aether extrahirt. Der Aether hinterliess beim Eindunsten einen amorphen Rückstand, der sich durch seine Schwerlöslichkeit in Benzol vom Ausgangsmaterial unterschied. Er wurde darum in 50 ccm kochendem Benzol aufgelöst und fiel dann bei langsamem Abkühlen

¹⁾ Diese Berichte 37, 4753 [1904].

in mikroskopisch feinen, sternförmig gruppierten Nadelchen heraus. Ausbeute gegen 70 pCt. Die auf diesem Wege wiederholt umkristallisierte Säure sintert beim Erhitzen im Schmelzpunktsröhren bei 129—131° zu einer zäbflüssigen Masse zusammen, die sich bei etwas höherer Temperatur unter starkem Aufschäumen zersetzt. Ob das hierbei entweichende Gas Kohlendioxyd oder Wasserdampf ist, habe ich noch nicht geprüft. Aus alkoholischer Lösung wird die Säure mit reinem Wasser nicht gefällt, wohl aber, wenn man dem Wasser einige Tropfen Mineralsäure zusetzt. Die Säure ist sehr hygroskopisch; zur Analyse wurde sie bei 100° getrocknet, wobei sie nur langsam constantes Gewicht annahm.

0.1918 g Sbst.: 0.4873 g CO₂, 0.1712 g H₂O. — 0.1612 g Sbst.: 0.4105 g CO₂, 0.1437 g H₂O.

C ₂₆ H ₄₂ O ₆ .	Ber. C 69.28,	H 9.40,
(C ₂₅ H ₄₀ O ₆ .	» 68.76,	» 9.24.)
	Gef. » 69.29, 69.45,	» 9.99, 9.97.

Titration: 1.557 g Sbst. verbrauchten 99.3 ccm 1/10 n. Natronlauge. — 0.4958 g Sbst. verbrauchten 32 ccm 1/10-n. Natronlauge.

Aequivalentgewicht für C₂₆H₄₂O₆, dreibasisch. Ber. 150. Gef. 157, 155.

Molekulargewichtsbestimmung: 0.849 g Sbst.: 12.6 g absoluter Alkohol, 0.163° Erhöhung.

C₂₆H₄₂O₆. Ber. M 450. Gef. M 475.

Es sei darauf hingewiesen, dass die hier beschriebenen Producte sich durch den Mindergehalt eines Moleküls Kohlensäure von früher erhaltenen Abbauproducten des Cholestanonols unterscheiden, der Cholestanondisäure, C₂₇H₄₂O₅, der Bromcholestanondisäure, C₂₇H₄₁O₇Br, und der Tetracarbonsäure C₂₇H₄₂O₈¹⁾. Die neue Tricarbonsäure, die leichter zugänglich ist als die Tetracarbonsäure, mag ein geeignetes Ausgangsmaterial für weitere Versuche zum Abbau des Cholesterins darstellen.

¹⁾ A. Windaus und G. Stein, diese Berichte 37, 3699 [1904].
