

Zu diesem Zweck werden die Benzocoeroxoniumsalze zuerst mit Zink und Eisessig zu den Benzocoeroxenolen reducirt, mit Wasser gefällt, abfiltrirt und auf einem Thonteller etwas getrocknet. Hierauf wurden sie in dem doppelten bis dreifachen Volumen Jodwasserstoffsäure vom Sdp. 126° gelöst und 2—3 Stunden gekocht. Das Ende der Reaction kann daran erkannt werden, dass eine herausgenommene Probe in alkoholischem Kali sich nicht mehr mit rother Farbe löst. Ist die Reaction zu Ende, so fällt man mit Wasser, filtrirt und behandelt den Niederschlag mit schwach ammoniakalischem Wasser bis zum Verschwinden der sauren Reaction; dann wird getrocknet und schliesslich mit Benzol extrahirt. Das Benzocoeroxen ist leicht löslich in Alkohol und Benzol, etwas weniger in Ligroin. Bei der Reduction entsteht jedoch nur sehr wenig. Die Hauptmenge ist ein in Benzol unlöslicher Körper, der sich in concentrirter Schwefelsäure tief violett löst und durch Verdünnen in violetten Flocken ausfällt. Theilweise mit gelbgrüner Fluorescenz in Chloroform und theilweise mit rothvioletten Farbe in Nitrobenzol löslich.

Genf, Universitätslaboratorium.

357. A. Windaus: Ueber Cholesterin. VII.

[Aus der medic. Abtheilung des Universitätslaboratoriums zu Freiburg i. B.]

(Eingegangen am 18. Juni 1906.)

Bei der Oxydation des Cholesterins mit Chromsäure in Eisessiglösung haben Mauthner und Suida¹⁾ drei neutrale Oxydationsproducte aufgefunden, das α -Oxycholestenol, das Oxycholestenon und das Oxycholestendiol²⁾. Auf Grund der bisher festgestellten Thatsachen lässt sich etwa das Folgende über diese Körper aussagen. Das α -Oxycholestenol, $C_{27}H_{42}O_2$, ist ein ungesättigter, secundärer Alkohol; ob aber seine Hydroxylgruppe und seine Doppelbindung noch dieselben sind, wie die ursprünglich im Cholesterin vorhandenen, erscheint zweifelhaft; er liefert ein Monoacetat; die Function des zweiten Sauerstoffatoms ist unbekannt. Das Oxycholestenon ist das dem Oxycholestenol entsprechende Keton; es bildet ein sehr charakteristisches Phenylhydrazon. Das Oxycholestendiol, $C_{27}H_{42}O_3$, ist wahrscheinlich ein gesättigter Körper, der sich vom Oxycholestenon durch den Mehrgehalt von einem

¹⁾ Monatsh. für Chem. 17, 579 [1896].

²⁾ Die für diese Verbindungen gewählten Namen entsprechen nicht mehr vollständig unserer erweiterten Kenntniss über ihre chemische Constitution.

Molekül Wasser unterscheidet. Durch wasserentziehende Mittel geht er glatt in Oxycholestenon über. Es ist wahrscheinlich, dass das Molekül Wasser an die doppelte Bindung des Oxycholestenons angelagert ist.

Im Anschluss an die grundlegenden Arbeiten von Mauthner und Suida hat van Oordt¹⁾ einige Versuche angestellt. Er hat gefunden, dass Oxycholestendiol mittels Salpetersäure, Oxycholestenol und Oxycholestendiol auch durch Kaliumpermanganat und Schwefelsäure aus dem Cholesterin entstehen. An das Oxycholestenon hat er ein Molekül Blausäure addieren können; ob diese Anlagerung an die Doppelbindung oder an die Ketogruppe stattfindet, ist unentschieden. Das Cyanid zeigt die Eigenthümlichkeit, bereits beim Umkrystallisiren aus Alkohol seine Blausäure wieder abzugeben und sich in Oxycholestenon zurückzuverwandeln²⁾. Die Addition von Blausäure stellt also einen schon bei gewöhnlicher Temperatur reversiblen Vorgang dar, bei welchem Bindungen zwischen Kohlenstoffatomen gebildet bzw. gelöst werden. Solche Prozesse sind bekanntlich nicht häufig³⁾. In alkoholischer Lösung bei Gegenwart von Salzsäure ist hingegen das Cyanid, das übrigens der Verseifung einen erheblichen Widerstand entgegensetzt, beständig und spaltet keine Blausäure ab. Von weiteren Beobachtungen van Oordt's sei angeführt, dass Oxycholestendiol beim Behandeln mit alkoholischer Salzsäure nicht in Oxycholestenon, $C_{27}H_{44}O_2$, sondern in eine Substanz $C_{29}H_{44}O_2$ übergeht, in der nach der Zeisel'schen Methode eine Aethoxylgruppe nachgewiesen werden kann. Dieser Körper, der noch Ketoneigenschaften besitzt, entsteht auch direct aus dem Oxycholestenon mit Alkohol und Salzsäure und ist als dessen Aethyläther aufzufassen⁴⁾.

Vor einiger Zeit habe ich die Untersuchung des Oxycholestenons wieder aufgenommen, in der Meinung, dass es für den weiteren Fortschritt in der Cholesterin Chemie erwünscht sei, zunächst über den Bildungsmechanismus der ersten Oxydationsprodukte in's Klare zu kommen.

Oxydation des Cholesterins: 20 g Cholesterin wurden in 180 ccm Benzol und 20 ccm Eisessig gelöst, unter Kühlung mit 160 ccm

¹⁾ Ueber Cholesterin, Inaugural-Dissertation, Freiburg i. B. 1901.

²⁾ A. Windaus, Ueber Cholesterin, Habilitationsschrift, Freiburg i. B. 1903, S. 36.

³⁾ Vergl. den analogen Zerfall des *p*-Oxy- α Cyanobenzylanilins in Blausäure und Benzyliden-*p*-Aminophenol. (F. Sachs und Goldmann, diese Berichte 35, 3323 [1902]).

⁴⁾ Windaus, Habilitationsschrift, S. 33.

der von Kiliani¹⁾ angegebenen Chromsäuremischung versetzt und dann 6 Stunden geschüttelt. Das Reactionsproduct wurde in der üblichen (schon wiederholt beschriebenen) Weise in saure und neutrale Producte getrennt. Die neutralen, die ca. 70 pCt. ausmachen, wurden nach dem Verfahren von Mauthner und Suida²⁾ auf Oxycholestenon verarbeitet, von welchem 5–6 g in reinem Zustand isolirt wurden.

Die Säuren: Die eingedampften sauren Producte wurden in einzelnen Portionen mit verschiedenen Lösungsmitteln stehen gelassen. In dem mit Aceton versetzten Gemisch schieden sich hierbei im Verlauf mehrerer Wochen Krystalle aus, die filtrirt, mit Aceton gewaschen und wiederholt aus Eisessig umkrystallisirt wurden. Schmp. 290°, sehr schwer löslich in den üblichen Lösungsmitteln. Bei häufiger Wiederholung der Oxydation gelang es nunmehr regelmässig, durch Lösen der sauren Producte in Aceton und Impfen mit diesen Krystallen im Laufe eines Tages Krystallabscheidung zu erzielen; doch betrug die Ausbeute nur 3–4 pCt. vom angewandten Cholesterin

0.2584 g Sbst.: 0.7110 g CO₂, 0.2362 g H₂O.

C₂₇H₄₄O₄. Ber. C 75.05, H 10.22.

Gef. » 74.94, » 10.26.

Titration: 0.4097 g Sbst. verbrauchten 18.7 ccm $\frac{1}{10}$ -n. Natronlauge. Äquivalentgewicht für C₂₇H₄₄O₄ (zweibasisch). Ber. 213. Gef. 219.

Eine Säure von der gleichen Formel und den gleichen Eigenschaften haben bereits Diels und Abderhalden bei der Oxydation des Cholesterins mit unterbromigsaurem Kalium erhalten³⁾. Von der Identität der beiden Verbindungen habe ich mich ~~außer durch directen Vergleich auch dadurch überzeugt~~, dass ich mein ~~Product~~ in den charakteristischen sauren Methylester übergeführt habe, ~~welcher den von Diels und Abderhalden angegebenen Schmp. (124°) zeigte~~. Die Säure entsteht in der Weise aus dem Cholesterin, dass die cyclisch gebundene Gruppe .CH(OH)CH₂. unter Bildung zweier Carboxyle aufgesprengt wird.

Ueber Oxycholestenon.

Die in der Einleitung erwähnte Bildung eines Aethyläthers aus dem Oxycholestenon spricht für das Vorhandensein einer Hydroxylgruppe, die voraussichtlich wegen ihrer Beständigkeit gegen Chromsäure tertiärer Natur sein dürfte. Um diese Annahme sicherer zu stützen, schien eine von Semmler⁴⁾ angegebene Reaction geeignet,

¹⁾ Diese Berichte **34**, 3564 [1901].

²⁾ Monatsh. für Chem. **17**, 582 [1896].

³⁾ Diese Berichte **36**, 3177 [1903]; **37**, 3092 [1904].

⁴⁾ Diese Berichte **27**, 2520 [1894]; **33**, 776 [1900].

nach welcher nur tertiäres Hydroxyl beim Erhitzen mit Zinkstaub im Rohr durch Wasserstoff ersetzt wird.

Reduction¹⁾: 5 g Oxycholestenon wurden mit 10 g Zinkstaub 2 Stunden auf 180° erhitzt, das braun gefärbte Reactionsproduct mit Benzol extrahirt und nach dem Abdunsten des Lösungsmittels mit Aether stehen gelassen. Dieser setzte allmählich eine Kruste von Krystallen ab, die filtrirt und wiederholt aus Eisessig unter Zusatz von Blutkohle umkrystallisirt wurden. Schmp. 170—171°. Ausbeute kaum 10 pCt.

0.1986 g Subst.: 0.5894 g CO₂, 0.1996 g H₂O.

C₂₇H₄₂O₂. Ber. C 81.32, H 10.65.

Gef. » 80.94, » 11.24.

Ein Körper von demselben Schmelzpunkt und derselben Formel ist früher auf einem ganz anderen Wege (über Nitrocholesterin) von mir aufgefunden und als gesättigtes Diketon charakterisirt worden, das Cholestandion²⁾, und thatsächlich ist, wie eine sorgfältige Untersuchung ergab (Mischschmelzpunkt, Dioxim), das Product aus Oxycholestenon mit dem Cholestandion identisch. Ein Vergleich der Formeln für Oxycholestenon (C₂₇H₄₀O₂) und für Cholestandion (C₂₇H₄₂O₂) zeigt, dass beim Erhitzen mit Zinkstaub ein Ersatz einer Hydroxylgruppe durch Wasserstoff nicht stattgefunden hat, und dass demgemäss das Oxycholestenon wahrscheinlich keine tertiäre Hydroxylgruppe enthält. Vielmehr ist höchst wahrscheinlich eine Addition von 2 Wasserstoffatomen eingetreten. Da aber das Oxycholestenon möglicherweise auch die Formel C₂₇H₄₂O₂, also dieselbe wie das Cholestandion, besitzt, könnte es sich vielleicht auch nur um eine Umlagerung innerhalb des Moleküls handeln; dann aber sollte Oxycholestenon voraussichtlich auch durch blosses Erhitzen in Cholestandion überführbar sein. Dies ist aber nicht der Fall, selbst wenn Zinkoxyd als Katalysator³⁾ zugesetzt wird. Aus dem stark verfärbten Reactionsproduct liess sich nur unverändertes Oxycholestenon isoliren.

Der Uebergang von Oxycholestenon in Cholestandion beim Erhitzen mit Zinkstaub verläuft so wenig glatt, dass er zu Constitutionsbestimmungen nicht verwerthbar ist. Unter anderen Reactionsbedingungen gelingt indessen die quantitative Ueberführung der einen Substanz in die andere:

¹⁾ Die Versuche mussten vielfach variirt werden, bis es gelang, krystallisirte Reductionsproducte zu erhalten. Auf die Mittheilung der nothwendigen Vorversuche ist stets verzichtet.

²⁾ Diese Berichte 36, 3755 [1903].

³⁾ s. hierzu: Ipatiew und Leontowitsch, diese Berichte 36, 2016 [1903].

5 g Oxycholestenon in 125 ccm Eisessig werden mit 5 g Zinkstaub und 10 ccm Wasser 4 Stunden am Rückflusskühler gekocht, die farblose Lösung mit viel Wasser versetzt, das ausgefallene Product abfiltrirt und aus Alkohol umkrystallisirt. Schmelzpunkt und Verhalten gegen Lösungsmittel wie beim Cholestandion. Zur ganz sicheren Feststellung der Identität wurde es in die Cholestanondisäure¹⁾ und weiter in deren sehr charakteristischen Methylester (Schmp. 113°) verwandelt.

Durch Kochen mit Eisessig und essigsauerm Zink wird dagegen das Oxycholestenon nicht verändert, es handelt sich also thatsächlich um eine Reduction.

Der glatte Uebergang des Oxycholestenons in das Cholestandion²⁾ lässt keinen Zweifel daran, dass ersteres ein ungesättigtes Diketon ist; seine beiden Ketogruppen müssen ebenso wie diejenigen des Cholestandions in zwei verschiedenen hydrirten Ringen stehen³⁾. Da seine Doppelbindung so ausserordentlich leicht reducirt wird, so ist es nicht zweifelhaft, dass sie sich in α, β -Stellung mindestens zu einer der beiden Ketogruppen befindet.

Die Enolgruppe des Oxycholestenons: Die Bildung des Oxycholestenonäthyläthers⁴⁾ ist augenscheinlich nur dadurch zu erklären, dass die eine der beiden Ketogruppen des Oxycholestenons in der Enolform reagirt⁵⁾. Dass es sich bei dem Aethyläther thatsächlich um einen Enoläther handelt, wird noch durch andere Beobachtungen gestützt: Bei dem Versuch, den Aethyläther mit Zinkstaub und Eisessig zu reduciren, fand ich nämlich, dass hierbei lediglich Cholestandion entstand, dass also ausser der Reduction auch Verseifung eingetreten war. Ich habe mich dann überzeugt, dass beim Kochen des Oxycholestenonäthyläthers mit Eisessig und Zinkacetat glatt eine Zurückverwandlung in Oxycholestenon stattfindet. Der Aethyläther ist also schon durch Erwärmen mit Essigsäure verseifbar,

¹⁾ Diese Berichte 36, 3756 [1903].

²⁾ Für die Darstellung des Cholestandions ist der neue Weg über das Oxycholestenon einfacher als der frühere über das Nitrocholesterin; er liefert indessen etwas geringere Ausbeuten.

³⁾ Eine Umlagerung beim Uebergang des Oxycholestenons in Cholestandion ist sehr wenig wahrscheinlich. Immerhin sei an den Befund von Erlenneyer erinnert (diese Berichte 36, 2527 [1903]), dass die Cinnamylameisensäure mit der Gruppe $\text{CH}:\text{CH}.\text{CO}.\text{CO}.$ bei der Reduction in Benzoylpropionsäure mit der Gruppe $\text{CO}.\text{CH}_2.\text{CH}_2.\text{CO}.$ übergeführt werden kann. Ebenso könnte vielleicht ein α, β -ungesättigtes Orthodiketon $\text{CH}:\text{CH}.\text{CO}.\text{CO}.$ zu einem gesättigten γ -Diketon reducirt werden.

⁴⁾ Auch ein Benzyläther vom Schmp. 132° ist darstellbar.

⁵⁾ Cholestenon und Cholestandion liefern beim Kochen mit alkoholischer Salzsäure keine Aethyläther.

ein für Aether scheinbar sehr abnormes Verhalten. Indessen ist, wie Knorr¹⁾ kürzlich hervorgehoben und durch Beispiele erläutert hat, die grosse Unbeständigkeit gerade für Enoläther besonders charakteristisch.

Für das Vorhandensein einer Enolgruppe im Oxycholestenon sprechen auch folgende Beobachtungen. Wird Oxycholestenon in ätherischer Lösung mit 10-proc. oder verdünnterer Kalilauge geschüttelt, so wirkt die Lauge nicht ein. Verwendet man aber eine 20-proc. oder stärkere Kalilauge, so bildet sich ein intensiv gelbgefärbtes Kaliumsalz²⁾ des Oxycholestenons, das sich unlöslich abscheidet. In frischem Zustande wird dieses Kaliumsalz durch Wasser in seine Bestandtheile (Kali und Oxycholestenon) zerlegt. In essigsaurer Lösung liefert es mit Phenylhydrazin das charakteristische Oxycholestenonphenylhydrazon. Lässt man es aber im trocknen Zustand im Vacuum stehen, so erfährt es im Laufe einiger Tage eine bemerkenswerthe Verwandlung. Mit Eisessig und Phenylhydrazon liefert es kein Hydrazon mehr, in Wasser ist es vollständig löslich geworden, und aus dieser Lösung wird durch Mineralsäuren eine organische Säure ausgefällt. Das Kaliumsalz des Oxycholestenons hat sich also beim Aufbewahren in das Salz einer Säure umgelagert; letztere ist bisher nicht untersucht.

Die Bromide des Oxycholestenons: Die nahe Verwandtschaft zwischen Oxycholestenon und Cholestandion fand noch eine weitere überraschende Bestätigung. Mauthner und Suida³⁾ haben an Oxycholestenon 1 Mol. Brom addiren können und dabei ein krystallisiertes Dibromid erhalten, das bei 167—168° schmolz. Ich habe aus dem Cholestandion ein Dibromsubstitutionsproduct⁴⁾ dargestellt, das sich bei ca. 165° zersetzte. Die Formeln der beiden Verbindungen sind dieselben; die geringe Verschiedenheit im Zersetzungspunkt kommt nicht in Betracht, im Verhalten zu Lösungsmitteln besteht kein Unterschied. Um die Identität der beiden Dibromide zu beweisen, hat Hr. Dr. F. M. Jäger in Zaandam (Holland) die Güte gehabt, sie krystallographisch zu vergleichen. Die vollständig durchgeführten Messungen, für die ich Hrn. Dr. Jäger zu grossem Danke verpflichtet bin, haben nun mit voller Sicherheit ergeben, dass die beiden Verbindungen identisch sind.

¹⁾ Diese Berichte 39, 1410 [1906].

²⁾ Nach O. Widman ist die gelbe Farbe für die Oxyvinylsalze einigermassen charakteristisch. Diese Berichte 35, 1158 [1902].

³⁾ Monatsh. für Chem. 17, 588 [1896].

⁴⁾ Diese Berichte 37, 2031 [1904].

Dieser Identitätsnachweis findet seine Bestätigung auch darin, dass sich die beiden Dibromide bei weiterer Einwirkung von Brom in dasselbe Tribromsubstitutionsproduct überführen lassen: 5 g Cholestandion in 50 ccm Chloroform wurden mit 10 g Brom in 100 ccm Chloroform und einigen Kryställchen Jod versetzt und 2 Tage stehen gelassen. Dann wurde die Lösung durch Schütteln mit wässriger, schwefliger Säure von überschüssigem Halogen befreit, im Vacuum eingedampft und der Rückstand, der aus einem Gemisch von Dibromid und Tribromid besteht, durch Auskochen mit Alkohol vom Dibromid befreit. Das zurückbleibende Tribromid wurde dann aus heissem Aceton umkrystallisirt, aus dem es in langen Nadeln vom Schmp. 195° ausfällt.

0.1876 g Sbst.: 0.3523 g CO₂, 0.1102 g H₂O. — 0.1650 g Sbst.: 0.1471 g Ag Br.

C₂₇H₃₉O₂Br₃. Ber. C 51.01, H 6.18, Br 37.77.

Gef. » 51.22, » 6.57, » 37.94.

Bei entsprechender Behandlung ergab Oxycholestenon in sehr guter Ausbeute dasselbe Derivat, das bei der Analyse stimmende Werthe lieferte. — Bei der Reduction des Dibrom- oder Tribrom-Cholestandions mit Zinkstaub und Eisessig oder Alkohol wird Cholestandion leicht zurückgebildet.

Die beiden Bromatome im Oxycholestenondibromid dürften in 1.2-Stellung zu einander stehen, da sie ja an die Doppelbindung des Oxycholestenons addirt sind. Andererseits sollte aber jedes Bromatom auch in α -Stellung zu einer Ketogruppe stehen, da bei der Bromirung von Ketonen die Bromatome an die dem Carbonyl benachbarten Kohlenstoffatome zu treten pflegen. Diesen beiden Bedingungen genügt für das Dibromid nur eine Formulirung mit der Gruppe .CO.CHBr.CHBr.CO., die wir darum als wahrscheinlich annehmen dürfen; das Oxycholestenon wäre dann ein ungesättigtes γ -Diketon mit der Gruppe CO.CH:CH.CO.¹⁾, das Cholestandion das entsprechende gesättigte Diketon.

Die 1.4-Stellung der Carbonylreste: Um die 1.4-Stellung der beiden Ketogruppen im Cholestandion und im Oxycholestenon mit grösserer Sicherheit nachzuweisen, habe ich eine Reihe von Versuchen ausgeführt.

Verhalten des Cholestandions zu Ammoniak: Bekanntlich geben γ -Diketone mit Ammoniak Pyrrolderivate. 2 g Cholestandion

¹⁾ Zu derselben Vorstellung über die gegenseitige Lage der Ketogruppen kommt man übrigens auch dann, wenn man für die Enolform des Oxycholestenons die Formulirung CH:C(OH)CH:CH annimmt und eine Addition der Bromatome in 1.4-Stellung für möglich hält.

wurden mit 15 ccm 10-proc. alkoholischem Ammoniak 6 Stunden im Rohr auf 120° erhitzt. In der Röhre befand sich eine geringe Menge einer gelbrothen, krystallinischen Masse, die nach dem Abgiessen der überstehenden Lösung wiederholt aus Chloroform und Alkohol umkrystallisirt wurde. Hieraus fällt sie in feinen, weissen Nadeln heraus, die erst über 300° unter Zersetzung schmelzen und Stickstoff enthalten. Ausbeute ca. 8 pCt.

Die neue Substanz ist leicht löslich in Chloroform, fast unlöslich in Aethylalkohol und Methylalkohol.

0.1356 g Sbst.: 0.4066 g CO₂, 0.1391 g H₂O. — 0.1922 g Sbst.: 3.7 ccm N (18°, 741 mm).

C₅₄H₈₅O₃N(?). Ber. C 81.44, H 10.76, N 1.77.

Gef. » 81.78, » 11.47, » 2.16.

Molekulargewichtsbestimmung: 0.191 g Sbst.: 10 g Naphtalin, 0.17° Erhöhung.

C₅₄H₈₅O₃N(?). Ber. M 795. Gef. M 782.

Analyse und Molekulargewichtsbestimmung zeigen, dass die Verbindung nicht die erwartete Zusammensetzung (eines Pyrrolderivates) besitzt, sondern dimolekular ist. Wahrscheinlich haben 2 Mol. Diketon mit 1 Mol. Ammoniak unter Wasseraustritt reagirt.

Einwirkung von Hydrazin auf Cholestandion: Da der Versuch mit Ammoniak kein einwandsfreies Resultat ergeben hatte, habe ich das Cholestandion mit Hydrazin umgesetzt in der Hoffnung, zu einem Pyridazin- bzw. Dihydropyridazin-Derivat zu gelangen¹⁾. 3 g Cholestandion wurden mit 100 ccm Alkohol und 2 ccm 50-proc. Hydrazinhydrat 6 Stunden gekocht, die Lösung mit Wasser versetzt, das ausgefällte Product abfiltrirt, auf Thon getrocknet, aus Benzol-Methylalkohol umkrystallisirt. Hieraus scheidet es sich in sechsseitigen, regelmässigen Blättchen ab, die bei ca. 188° zusammensintern. Die neue Substanz enthält Stickstoff, sie ist sehr schwer löslich in Aethylalkohol und Petroläther, leicht löslich in Chloroform und Benzol. Die Ausbeute betrug ca. 70 pCt.

0.1798 g Sbst. (bei 105° getrocknet): 0.5413 g CO₂, 0.1843 g H₂O. — 0.1154 g Sbst.: 7.2 ccm N (14°, 739 mm).

C₂₇H₄₂N₂. Ber. C 82.15, H 10.73, N 7.12.

Gef. » 82.11, » 11.47, » 6.94.

Wie die Analyse beweist, hat also 1 Mol. Diketon mit 1 Mol. Hydrazin unter Austritt von 2 Mol. Wasser reagirt. Dieses Verhalten zeigen aber, soweit mir bekannt ist, nur β- und γ-Diketone. In

¹⁾ Siehe hierzu Paal und Schultze, diese Berichte 35, 168 [1902]. — Paal und Dencks, diese Berichte 36, 491 [1903] etc.

einem vereinzelt Fall ist es auch an einem α -Diketon¹⁾ beobachtet worden. Da nun Cholestandion sicher kein α -²⁾ und kein β -Diketon³⁾ ist, bleibt als einzige Möglichkeit die 1.4-Stellung der beiden Keto-
gruppen. Die aus den Resultaten der Bromirung abgeleitete Vermuthung ist damit bestätigt.

Einwirkung von Hydrazin auf Oxycholestenon: Schliesslich wurde auch noch Oxycholestenon mit Hydrazin in Reaction gebracht, um zu prüfen, ob auch hierbei ein Pyridazinderivat gebildet wird. Dies war allerdings von vornherein wenig wahrscheinlich, da Paal und Schulze⁴⁾ gezeigt haben, dass Enolformen von Diketonen sich mit Hydrazin nicht umsetzen. Es war demgemäss zu erwarten, dass Oxycholestenon mit Hydrazin gerade so wie mit Phenylhydrazin⁵⁾ nur ein Monohydrazon liefern würde. Dies ist thatsächlich der Fall: 2 g Oxycholestenon, in 100 ccm Alkohol gelöst, wurden mit 1 ccm 50-procentigem Hydrazinhydrat versetzt und 4 Stdn. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen schied die Lösung in reichlicher Menge gelbgefärbte Krystallblätter ab, die nach wiederholtem Umkrystallisiren bei 160–161° schmolzen.

0.1826 g Sbst. (bei 105° getrocknet): 0.5303 g CO₂, 0.1823 g H₂O. —
0.1994 g Sbst.: 11.6 ccm N (19°, 743 mm).

C₂₇H₄₂ON₂. Ber. C 78.95, H 10.31, N 6.84.

Gef. » 79.20, » 11.19, » 6.51.

Hieraus geht also hervor, dass 1 Mol. Diketon mit 1 Mol. Hydrazin unter Austritt von nur 1 Mol. Wasser reagirt hat.

Einige weitere Derivate des Oxycholestenons.

Oxycholestenon und *o*-Phenylendiamin: Dieser Versuch wurde auf Grund folgender Erwägungen angestellt: Bei der Oxydation des Cholesterins mit Chromsäure entsteht neben Oxycholestenon

¹⁾ Curtius und Thun, Journ. für prakt. Chem. 44, 175.

²⁾ Da die beiden Ketogruppen des Cholestandions in zwei verschiedenen hydrirten Ringen stehen, ist die 1.2-Stellung der Carbonylreste structurell unmöglich.

³⁾ Cholestandion löst sich nicht in Alkalien und giebt ein normales Dioxim. Bei der Oxydation liefert es eine Ketodicarbonsäure mit der gleichen Anzahl Kohlenstoffatomen (die Cholestanondisäure). Letztere müsste, wenn Cholestandion ein β -Diketon wäre, eine α - oder β -Ketosäure sein; das erstere ist unmöglich, da die Ketogruppe der Säure cyclisch gebunden ist; das zweite ist ausgeschlossen, da die Cholestanondisäure beim Erhitzen mit Aetzkali selbst auf 200° beständig ist.

⁴⁾ Diese Berichte 36, 2386 [1903].

⁵⁾ Mauthner und Suida, Monatsh. für Chem. 17, 585 [1896].

die Säure $C_{27}H_{44}O_4$ (s. oben). Wäre Oxycholestenon nun ein Zwischenproduct bei der Bildung dieser Säure, so müsste es ein *o*-Diketon mit cyclisch gebundenen Carbonylgruppen sein; denn nur ein solches könnte bei der Oxydation eine carbonylfreie Dicarbonsäure mit der gleichen Anzahl Kohlenstoffatomen liefern. Nun habe ich zwar bei der Oxydation des Oxycholestenons mit Chromsäure die Säure $C_{27}H_{44}O_4$ nicht erhalten können; und dies macht es wahrscheinlich, dass das Oxycholestenon einem in anderer Richtung verlaufenden Oxydationsprocess seine Entstehung verdankt und kein Zwischenproduct bei der Bildung der Säure $C_{27}H_{44}O_4$ darstellt. Immerhin habe ich das Verhalten des Oxycholestenons auch gegen *o*-Phenylendiamin prüfen wollen, um die Annahme eines 1.2 Diketons noch sicherer abweisen zu können¹⁾.

3 g Oxycholestenon wurden mit 1.5 g *o*-Phenylendiamin 15 Minuten auf 150° erhitzt. Unter lebhaftem Aufschäumen schmilzt die Masse zusammen. Sie wurde in 40 ccm heissem Essigäther gelöst und schied sich nach dem Erkalten in ziegelrothen Blättchen ab, die einige Male aus Essigäther umkrystallisirt wurden. Schmp. $158-159^\circ$, schwer löslich in Alkohol und Essigäther, leicht in Chloroform, Aether, Benzol.

0.2006 g Subst.: 0.5998 g CO_2 , 0.1763 g H_2O . — 0.2018 g Subst.: 0.6021 g CO_2 , 0.1750 g H_2O . — 0.1998 g Subst.: 10.1 ccm N (20° , 745 mm).

$C_{33}H_{46}ON_2$. Ber. C 81.41, H 9.52, N 5.77.

Gef. » 81.55, 81.37, » 9.83, 9.70, » 5.64.

Die Substanz enthält also auch nach dem Trocknen bei 105° noch 1 Mol. Wasser mehr als ein Chinoxalinderivat²⁾. Weiterhin unterscheidet sie sich in typischer Weise von einem Chinoxalinderivat dadurch, dass sie mit Essigsäureanhydrid acetylirbar ist und hierbei ein in feinen, gelben Nadeln krystallisirendes Product vom Schmp. 148° liefert. Damit ist die Möglichkeit, dass es sich um ein Chinoxalinderivat handeln könnte, zurückgewiesen; und demgegenüber fällt es nicht in's Gewicht, dass sich das neue Derivat ähnlich wie viele Chinoxalinderivate mit prachtvoll purpurrother Farbe in concentrirter Schwefelsäure oder alkoholischer Salzsäure auflöst.

Oxycholestenon + Essigsäureanhydrid + concentrirte Schwefelsäure.

Während Oxycholestenon nach Mauthner und Suida³⁾ gegen Essigsäureanhydrid indifferent ist, liefert es mit Essigsäureanhydrid

¹⁾ S. Anmerkung 3 auf S. 2253.

²⁾ S. hierzu Wedekind und Weisswange, diese Berichte 39, 1634 [1906].

³⁾ Monatsh. für Chem. 17, 586.

und Schwefelsäure ein schwefelhaltiges Product, das sehr merkwürdige Eigenschaften besitzt: 5 g Oxycholestenon wurden mit einem auf 0° abgekühlten Gemisch von 30 g Essigsäureanhydrid und 5 g concentrirter Schwefelsäure übergossen; beim Umschwenken löst sich das Oxycholestenon allmählich auf, die Lösung färbt sich röthlich und dann grün, und scheidet in sehr reichlicher Menge weisse Krystalle ab. Nach einigen Stunden wurden diese abgesaugt, mit etwas Eisessig gewaschen und über Natronkalk im Vacuum getrocknet. Zur vollständigen Reinigung wurden sie in heissem Benzol gelöst und mit Petroläther ausgefällt, wobei sie sich als Filzwerk feiner Nadeln abschieden.

Die so gereinigte Substanz zersetzt sich beim Erhitzen im Schmelzpunktsröhrchen bei etwa 148° unter Schwarzfärbung. In Wasser löst sie sich spielend leicht auf, unter stark saurer Reaction. Die wässrige Lösung lässt auf Zusatz von Chlorkalium oder Chlornatrium die entsprechenden Alkalisalze in krystallisirter Form ausfallen. Mit Chlorcalcium oder Zinksulfat entstehen in Wasser unlösliche Salze, die sich bemerkenswerther Weise in fast allen organischen Lösungsmitteln auflösen.

Auf Grund der Analyse scheint es, als ob die Substanz aus dem Oxycholestenon durch einfache Anlagerung von Schwefelsäure hervorginge¹⁾; doch bedarf die Formel noch weiterer Stützen.

0.2152 g Sbst. (0.5126 g CO₂, 0.1739 g H₂O. — 0.2182 g Sbst.: 0.1094 g BaSO₄.

C₂₇H₄₂SO₆ (?). Ber. C 65.54, H 8.56, S 6.49.

Gef. » 64.96, » 9.04, » 6.88.

Zum Schluss sei kurz erwähnt, dass Oxycholestenon auch mit Anilin und mit Schwefelwasserstoff krystallisirte Derivate liefert; doch habe ich von einer Untersuchung derselben Abstand genommen, weil dies von der Hauptaufgabe — dem Studium des Cholesterins — zu weit abführen würde.

Anhang:

Ueber β-Oxycholestenolacetat und Cholesterilen.

β-Oxycholestenolacetat: Bei der Oxydation des Cholesterylacetats entsteht, wie Mauthner und Suida²⁾ gefunden haben, in der Hauptsache das Acetat einer dem α-Oxycholestenol isomeren Substanz, des β-Oxycholestenols. Da nun, wie die oben mitgetheilten Versuche beweisen, das undefinirte Sauerstoffatom im Oxycholestenon und im

¹⁾ S. hierzu Vorländer und Mumme, diese Berichte 36, 1481 [1903].

²⁾ Monatsh. für Chem. 17, 594 [1896].

α -Oxycholestenol einer Ketogruppe zugehört, so lag die Vermuthung nahe, dass genau dasselbe auch für das β -Oxycholestenol gelten würde. Dies ist in der That der Fall, wie folgender Versuch beweist:

2 g β -Oxycholestenolacetat, in 100 ccm Alkohol gelöst, wurden mit 0.5 g Hydroxylaminchlorhydrat und 1 g Natriumacetat, beide in wenig Wasser gelöst, versetzt und 1 Stunde unter Rückfluss gekocht. Das mit Wasser ausgefällte Reactionsproduct wurde nach dem Trocknen einige Male aus Benzol Petroläther umkrystallisirt. Hieraus fiel es in feinen, verfilzten Nadeln, die bei 185—186° schmolzen und sich als stickstoffhaltig erwiesen.

0.1588 g Subst.: 0.4436 g CO₂, 0.1472 g H₂O. — 0.1766 g Subst.: 0.4955 g CO₂, 0.1691 g H₂O. — 0.2522 g Subst.: 7 ccm N (15°, 725 mm).

C₂₉H₄₅O₃N. Ber. C 76.42, H 9.96, N 3.08.

Gef. » 76.18, 76.52, » 10.37, 10.71, » 3.10.

Beim Kochen mit Zinkstaub und Eisessig wird β -Oxycholestenolacetat nicht verändert, ebenso wenig addirt es Brom, wie bereits Mauthner und Suida¹⁾ für den freien Alkohol angegeben haben.

Cholesterilen: Bei der Wasserabspaltung aus Cholesterin muss entweder ein neuer Ring oder eine zweite Doppelbindung gebildet werden. Je nachdem der erste oder der zweite Fall eintritt, muss also der entstehende Kohlenwasserstoff, das Cholesterilen, einfach oder doppelt ungesättigt sein. Mauthner und Suida haben bei ihren Untersuchungen²⁾ bereits beobachtet, dass Cholesterilen nur 1 Molekül Brom addirt und daraus geschlossen, dass es nur einfach ungesättigt sei. Demgegenüber könnte man auf Grund neuer Erfahrungen darauf hinweisen, dass Doppelbindungen bisweilen inactiv gegen Brom sind, dass insbesondere conjugirte Doppelbindungen .C:C.C:C. nach Thiele³⁾ meist nur 1 Molekül Brom glatt aufnehmen. Dass im Cholesterilen ein solches System conjugirter Doppelbindungen vorliegen könnte, erschien nun um so eher plausibel, als ja das Cholesterin nach Diels und Abderhalden⁴⁾ einen α,β -ungesättigten Alkohol darstellen sollte, dessen Gruppe .CH:CH.CH(OH).CH₂ leicht ein System conjugirter Doppelbindungen liefern konnte. Eine Prüfung dieser Annahme auf experimentellem Wege erschien möglich auf Grund der Beobachtungen von Semmler⁵⁾, nach denen Kohlenwasserstoffe mit conjugirten Doppelbindungen bei der Behandlung mit Natrium und Alkohol glatt zwei Atome Wasserstoff

¹⁾ Monatsh. für Chem. 17, 595 [1896].

²⁾ Monatsh. für Chem. 17, 37 [1896].

³⁾ Ann. d. Chem. 306, 87 [1899].

⁴⁾ Diese Berichte 37, 3095 [1904].

⁵⁾ Diese Berichte 36, 1033 [1903].

in 1.4-Stellung aufnehmen und in einfach ungesättigte Verbindungen übergehen.

4 g Cholesterilen wurden in 200 ccm kochendem absoluten Alkohol gelöst und im Verlauf einer Stunde mit 16 g metallischem Natrium versetzt. Aus der Lösung, die in der üblichen Weise verarbeitet wurde, liess sich nur unverändertes Cholesterilen isoliren. Selbst bei der Reduction in amyalkoholischer Lösung erfolgte kein Angriff des Cholesterilens. Hieraus folgt, dass im Cholesterilen kein System conjugirter Doppelbindungen vorhanden ist und dass also auch das Verhalten des Cholesterilens kein Argument zu Gunsten der α,β -Stellung der Doppelbindung im Cholesterin liefert. Vielmehr gewinnt die Annahme von Mauthner und Suida, nach der bei der Bildung des Cholesterilens ein neuer Ringschluss stattgefunden habe, sehr an Wahrscheinlichkeit.

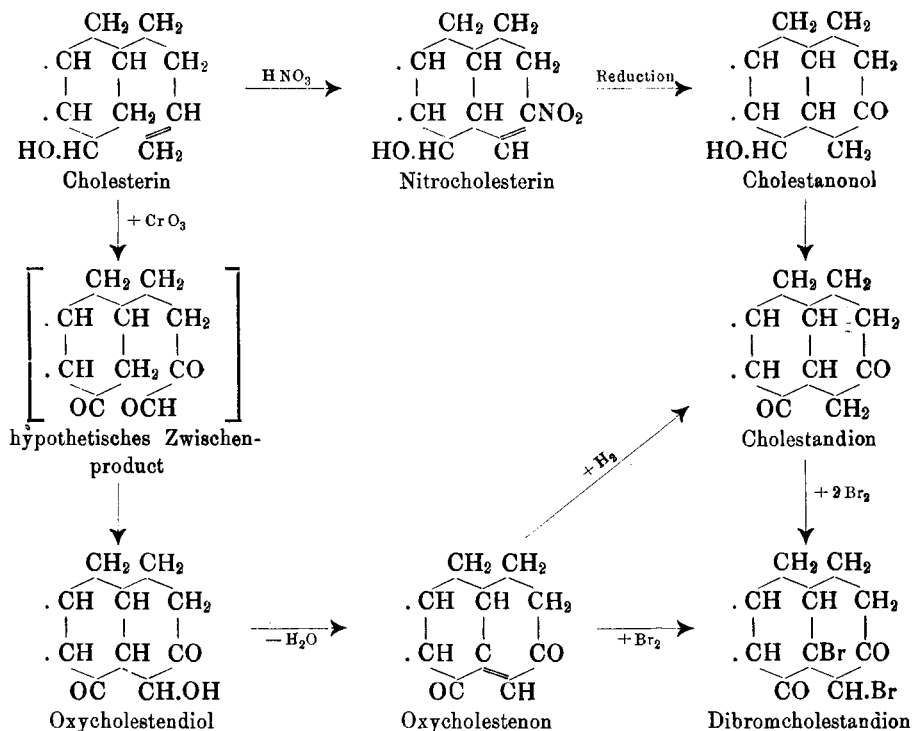
Demgegenüber könnte das Verhalten des Cholesterilens gegen Oxydationsmittel zunächst unerwartet erscheinen. Wird nämlich reines Cholesterilen unter genau denselben Bedingungen wie Cholesterin mit Chromsäuremischung oxydirt, so entsteht in einer Ausbeute von ca. 5 pCt. Oxycholestenon, das in reinem Zustand isolirt und durch seinen Schmelzpunkt und sein charakteristisches Phenylhydrazon identificirt wurde. Zur Deutung dieser Erscheinung konnte man annehmen, dass das Cholesterilen unter dem Einfluss der Schwefelsäure des Chromsäuregemisches in Cholesterin zurückverwandelt würde und erst das Letztere bei der Oxydation Oxycholestenon liefere. Diese Vermuthung scheint aber nicht zutreffend. Wenigstens blieb Cholesterilen, als es in Chloroformlösung 6 Tage mit 10-proc. Schwefelsäure geschüttelt wurde, unverändert und nahm kein Wasser auf.

Es sei schliesslich noch die Frage erörtert, wie man sich den Uebergang des Cholesterins in Oxycholestenon vorstellen soll. Jedenfalls handelt es sich um eine complicirte und anormale Reaction. Aus den bisherigen Untersuchungen ergibt sich, dass die im Oxycholestenon enthaltene Doppelbindung nicht der Doppelbindung des Cholesterins entsprechen kann; dass das Oxycholestenon und das Cholestandion γ -Diketone sind; die eine Ketogruppe geht aus der secundären Hydroxylgruppe des Cholesterins, die andere aus der doppelten Bindung hervor. Beide Ketogruppen stehen in zwei verschiedenen hydrirten Ringen. Aus der Untersuchung des Cholestenons¹⁾ wird es aber wahrscheinlich, dass das Cholesterin die Doppelbindung in einer offenen Kette mit der endständigen Gruppe $\text{CH}:\text{CH}_2$ ent-

¹⁾ Ein Beweis, dass Cholestenon und Cholesterin dasselbe Kohlenstoff-scelett enthalten, wäre sehr erwünscht.

halte. Bei der Bildung des Oxycholestenols und des Cholestanonols müsste also ein neuer Ringschluss stattfinden.

Man könnte diese Ergebnisse in folgenden schematischen Strukturformeln zum Ausdruck bringen:



Diese Formeln enthalten freilich noch manches hypothetisches Element; sie dürften aber geeignet sein, Anhaltspunkte für die Discussion der bisherigen Resultate sowie für die weitere Erforschung des Cholesterins zu liefern.