

320. A. Windaus und C. Ubrig: Zur Kenntnis des α -Cholestanols. (Über Cholesterin. XVII.)

[Aus d. Naturwiss.-mathem. Abt. d. Chem. Univers.-Labor. zu Freiburg i. Br.]

(Eingegangen am 12. Juli 1913.)

Nach den Arbeiten der letzten Jahre liegt im Cholesterin ein einfacher ungesättigter Alkohol¹⁾ mit einer endständigen Vinylgruppe vor. Er sollte daher bei der Reduktion nur ein Dihydro-Produkt liefern. Tatsächlich sind aber bereits eine Anzahl von Verbindungen bekannt geworden, die als Dihydro-Cholesterine aufgefaßt werden: 1. das aus dem Cholesterin mit Natrium und Amylalkohol bereitete α -Cholestanol²⁾), 2. das aus Cholestenon mit Natrium und Amylalkohol³⁾, sowie aus Cholesterin mit Platin und Wasserstoff entstehende β -Cholestanol⁴⁾ oder Dihydro-cholesterin, das wahrscheinlich das normale Reduktionsprodukt des Cholesterins darstellt; 3. das mit Nickel und Wasserstoff bereitete γ -Cholestanol⁵⁾; 4. das im Darm durch Fäulnisbakterien gebildete Koprosterin; 5. vermutlich gehört auch das Iso-cholesterin in diese Gruppe.

In der Hoffnung, die Beziehungen zwischen den verschiedenen Isomeren aufzuklären zu können, haben wir die Untersuchung der Dihydro-cholesterine wieder aufgenommen und berichten zunächst über das α -Cholestanol.

Das α -Cholestanol ist etwa gleichzeitig von O. Diels und E. Abderhalden⁶⁾, sowie von C. Neuberg entdeckt worden; diese Forscher erhielten es aus dem Cholesterin durch Behandeln mit Natrium und Amylalkohol und erteilten ihm die Formel $C_{27}H_{47}OH$ bzw. $C_{27}H_{48}OH$, die mit seinen Eigenschaften und Umwandlungen durchaus im Einklang zu stehen schien. Es ist ein gesättigter, sekundärer Alkohol, der unscharf zwischen 118—125° schmilzt und in Prismen und Tafeln krystallisiert; er ist rechtsdrehend. Diels und seine Mitarbeiter charakterisierten den neuen Alkohol durch zahlreiche Derivate; so bereiteten sie das Benzoat und das Chlorid

¹⁾ Nach den Arbeiten von Tschugaeff (A. 385, 352 [1911]) und von Harries (B. 45, 943 [1912]) ist das Vorhandensein nur einer Doppelbindung wahrscheinlich.

²⁾ Diels und Abderhalden, B. 39, 884 [1906]; Neuberg, B. 39, 1155 [1906]; Wilenko und Motylewski, C. 1909, I, 832.

³⁾ Diels und Abderhalden, B. 39, 889 [1906].

⁴⁾ Willstätter und Mayer, B. 41, 2199 [1908].

⁵⁾ J. Adamla, Beiträge zur Kenntnis des Cholesterins. Inaugural-Dissertation, Freiburg i. Br. 1911, S. 12.

⁶⁾ B. 41, 547 [1908]; 45, 2228 [1912].

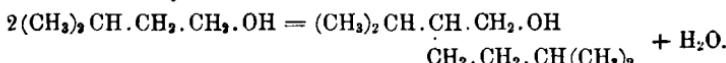
und reduzierten letzteres zu einem gesättigten Kohlenwasserstoff, dem α -Cholestan. Auch das Keton stellten sie dar und führte es in ein krystallisiertes *p*-Nitro-phenylhydrazon über; schließlich verwandelten sie das Keton über das Oxim in das entsprechende Amin, das α -Cholestylamin. Auf einem etwas andren Wege wie Diels und Abderhalden erhielt Windaus¹⁾ das α -Cholestanol, und zwar dadurch, daß er Cholesterin in amylalkoholischer Lösung mit fertig gebildetem Natriumamylat erhitze; er schloß hieraus, daß das α -Cholestanol gar kein Reduktionsprodukt, sondern ein cyclisches Umlagerungsprodukt des Cholesterins sei; doch sind gegen diese Auffassung Einwendungen erhoben worden²⁾.

Um endgültig zu entscheiden, ob α -Cholestanol zu den Dihydrocholesterinen gehört, haben wir die Untersuchung dieses Stoffes wieder aufgenommen und sind hierbei zu einem sehr überraschenden Resultat gekommen.

Bei der Oxydation des α -Cholestanols erhielten wir nämlich eine Ketosäure, der, wie Analyse, Titration und Stickstoff-Bestimmung eines Semicarbazons übereinstimmend ergaben, die Formel $C_{32}H_{56}O_3$ zukommt. Die Bildung dieses Oxydationsprodukts wäre völlig unverständlich, wenn dem α -Cholestanol die bisher angenommene Formel $C_{27}H_{48}O$ zukäme. Eine Nachprüfung ergab denn auch, daß diese Formel unrichtig ist und daß das α -Cholestanol die Zusammensetzung $C_{32}H_{56}O$ oder $C_{32}H_{58}O$ besitzt. Augenscheinlich findet bei der Behandlung mit Natrium und Amylalkohol eine Kondensation zwischen Cholesterin und Amylalkohol statt³⁾. Da α -Cholestanol gesättigt ist, muß außerdem Ringschließung oder Reduktion erfolgen.



Ähnliche Reaktionen sind von Guerbet studiert worden. So erhielt er⁴⁾ bei 24-stündigem Kochen von Amylalkohol mit Natrium neben anderen Produkten den Diamylalkohol:



Die Ausbente aus 1 kg Amylalkohol betrug 125 g, die angewandte Temperatur 150—160°.

Auch Kondensationen zwischen primären und sekundären Alkoholen hat Guerbet⁵⁾ untersucht und festgestellt, daß hierbei in α -Stellung substituierte

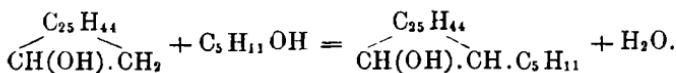
¹⁾ B. 40, 2637 [1907]. ²⁾ B. 41, 545 [1908]; 42, 1072 [1909].

³⁾ Dies ist wohl der erste Fall, daß bei dem Versuch, eine ungesättigte Verbindung mit Natrium und Amylalkohol zu reduzieren, ein derartiges Kondensationsprodukt erhalten worden ist.

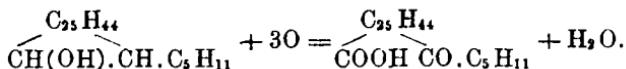
⁴⁾ C. r. 128, 511 [1899]. ⁵⁾ C. r. 154, 1358 [1912].

sekundäre Alkohole gebildet werden; die angewandte Temperatur betrug etwa 200°.

Aus diesen ausführlichen und sorgfältigen Arbeiten kann man schließen, daß die Kondensation beim Cholesterin nach folgender Formel verläuft:



Hiermit stimmt es überein, daß das α -Cholestanol bei der Oxydation mit Chromsäure die bereits erwähnte Monoketo-carbonsäure $\text{C}_{32}\text{H}_{56}\text{O}_3$ liefert:



Es ergibt sich also, daß das α -Cholestanol nicht in die Gruppe der Dihydro-cholesterine gehört, sondern ein Isoamyl-Derivat des Cholesterins darstellt; es verliert dadurch wesentlich an Interesse. Die in der Literatur für das α -Cholestanol und seine Derivate angegebenen Formeln sind entsprechend abzuändern.

α -Cholestanol.

Das α -Cholestanol haben wir nach dem Verfahren von Diels und Stamm¹⁾ bereitet; es schmolz unscharf zwischen 119—126°; der unscharfe Schmelzpunkt ist vielleicht dadurch bedingt, daß der für die Kondensation verwendete käufliche Amylalkohol nicht einheitlich ist. Das α -Cholestanol krystallisiert im Gegensatz zum Dihydro-cholesterin ohne Krystallwasser.

Die Zahlen für die alte Formel $\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{O}$ und die neue Formel $\text{C}_{32}\text{H}_{58}\text{O}$ liegen ziemlich nahe bei einander, so daß die Analyse eine sichere Entscheidung nicht zuläßt, besonders wenn man berücksichtigt, wie schwierig die Verbrennungen der Cholesterin-Körper durchzuführen sind.

$\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{O}$. Ber. C 88.50, H 12.30.

$\text{C}_{32}\text{H}_{58}\text{O}$. » » 83.76, » 12.75.

Etwas größer sind die Differenzen bei einigen Derivaten des α -Cholestanols, die wir in der folgenden Tabelle nach der alten und der neuen Formel, sowie mit den von uns gefundenen Analysenzahlen zusammengestellt haben:

α -Cholestanol-benzoat:

$\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{O.CO.C}_6\text{H}_5$. Ber. C 82.93, H 10.56.

$\text{C}_{32}\text{H}_{57}\text{O.CO.C}_6\text{H}_5$. » » 83.20, » 11.11.

Gef. » 83.56, » 11.14²⁾.

¹⁾ B. 45, 2230 [1912].

²⁾ 0.1375 g Sbst.: 0.4213 g CO_2 , 0.1369 g H_2O .

α -Cholestanon-*p*-nitrophenylhydrazone:

$C_{27}H_{46}: N.NH.C_6H_4.NO_2.$ Ber. C 76.25, H 9.51.
 $C_{32}H_{58}: N.NH.C_6H_4.NO_2.$ » » 77.09, » 10.39.
 Gef. » 77.37, » 10.56³⁾.

 α -Cholestylchlorid:

$C_{27}H_{47}Cl.$ Ber. C 79.70, H 11.58, Cl 8.72.
 $C_{32}H_{57}Cl.$ » » 80.52, » 12.05, » 7.43.
 Gef. » 80.71, » 12.03, » 7.44, 7.52⁴⁾.

Schon die Analyse des α -Chlestylchlorids zeigt die Überlegenheit der neuen Formulierung; besonders auffällig wird dies aber beim α -Chlestylbromid, das wir uns aus α -Cholestanol mit Phosphor-pentabromid dargestellt haben. Es krystallisiert aus Äther-Methylalkohol in sechsseitigen Blättchen, die bei 118° schmelzen; gegenüber Lösungsmitteln verbält es sich wie das Chlorid.

0.1374 g Sbst.: 0.3706 g CO_2 , 0.1350 g H_2O , 0.0212 g Br.
 $C_{27}H_{47}Br.$ Ber. C 71.79, H 10.49, Br 17.72.
 $C_{32}H_{57}Br.$ » » 73.65, » 11.08, » 15.33.
 Gef. » 73.56, » 10.99, » 15.43.

Hier, wo die Differenzen zwischen den beiden Formeln 1.86% Kohlenstoff und 2.39% Brom betragen, entscheiden die erhaltenen Analysenresultate eindeutig zugunsten der Formel mit 32 Kohlenstoffatomen.

Oxydation des α -Cholestanols zur Säure $C_{32}H_{56}O_3$.

5 g α -Cholestanol in 150 ccm Eisessig wurden mit 5 g Chromsäure in wenig Wasser versetzt und 2 Stunden auf 60° erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde nach Zusatz von schwefliger Säure in der üblichen Weise in neutrale und saure Produkte getrennt. Letztere wurden aus verdünnter heißer Essigsäure umkrystallisiert und so in langen, feinen Nadeln erhalten, die gegen 110° zu sintern beginnen und bei 125° schmelzen. Das neue Produkt ist leicht löslich in Aceton, Eisessig, Alkohol und Äther, ziemlich leicht löslich in Petroläther, unlöslich in Wasser.

0.1100 g Sbst.: 0.3166 g CO_2 , 0.1122 g H_2O . — 0.1453 g Sbst.: 0.4182 g CO_2 , 0.1507 g H_2O .

$C_{32}H_{56}O_3.$ Ber. C 78.62, H 11.62.
 Gef. » 78.50, 78.50, » 11.42, 11.60.

³⁾ 0.1447 g Sbst.: 0.4105 g CO_2 , 0.1366 g H_2O .

⁴⁾ 0.1156 g Sbst.: 0.3421 g CO_2 , 0.1243 g H_2O , 0.0086 g Cl. — 9.755 mg Sbst.: 2.965 mg AgCl (Mikroanalyse nach Pregl).

Titration: 0.2680 g Sbst. verbrauchten 5.6 ccm $n/10$ -Lauge.

Äquivalentgewicht. $C_{32}H_{56}O_3$. Ber. 488. Gef. 479.

Die neue Säure liefert leicht ein Semicarbazon und muß als Ketosäure demgemäß mindestens 3 Sauerstoffatome enthalten.

Das Semicarbazon wurde in schwach essigsaurer Lösung bereitet; es ist fast unlöslich in Äther und daher leicht rein zu erhalten. Aus heißem Alkohol umkristallisiert bildet es lange Nadeln, die bei 207° schmelzen.

0.1710 g Sbst.: 12.4 ccm N (28°, 742 mm).

$C_{32}H_{56}O_2:N.NH.CO.NH_2$. Ber. N 7.73, Gef. 7.77.