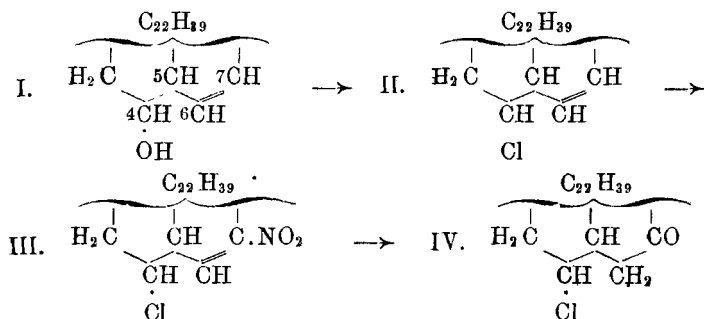


126. A. Windaus und A. v. Staden: Über das verschiedenartige Verhalten einiger stereoisomerer Cholesterin-Derivate
(81. Mitteilung über Cholesterin).

(Eingegangen am 9. März 1921.)

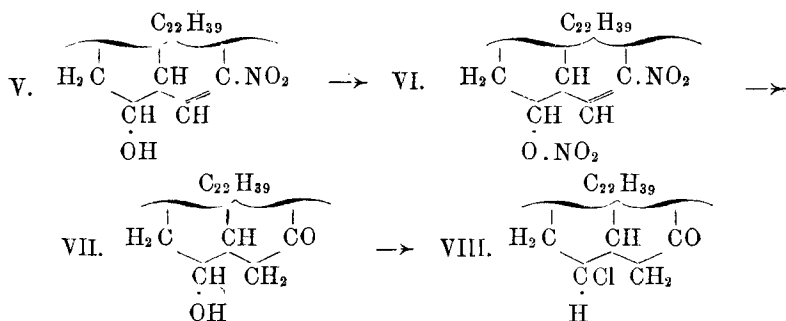
Bei Untersuchungen über die Isomerieverhältnisse in der Cholesterin-Reihe ist man wiederholt auf die großen Unterschiede im chemischen Verhalten stereoisomerer Stoffe aufmerksam geworden. Einen bemerkenswerten Fall dieser Art hat man bei den *cis*- und *trans*-Formen stereoisomerer Cholestanole aufgefunden, von denen nur die eine Form befähigt ist, mit Saponinen Additionsprodukte zu bilden¹⁾. In der letzten Zeit haben wir an dem α - und β -4-Chlorcholestan-7-on ein weiteres Beispiel für die verschiedene Reaktionsfähigkeit stereoisomerer Verbindungen aufgefunden, das uns gegenüber den bisher bekannten Fällen²⁾ etwas Neues zu bieten scheint. Das α -Chlorcholestanon entsteht auf folgendem Wege: Cholesterin (I.) gibt mit Phosphorpentachlorid Cholesterylchlorid (II.), Cholesterylchlorid mit rauch. Salpetersäure liefert Nitrocholesterylchlorid (III.), Nitrocholesterylchlorid wird mit Zinkstaub zu α -Chlorcholestanon (IV.) reduziert.



Das β -Chlorcholestanon erhält man folgendermaßen. Cholesterin wird mit rauch. Salpetersäure in Nitrocholesterin (V.) bzw. den salpetersauren Ester des Nitrocholesterins (VI.) übergeführt und dieser zu Cholestanon-ol (VII.) reduziert; das Cholestanon-ol liefert mit Phosphorpentachlorid das β -Chlorcholestanon (VIII.), das um 52° höher schmilzt als das α -Isomere.

¹⁾ Nachr. K. Ges. Wiss. Göttingen 1916, 301.

²⁾ S. z. B. das verschiedenartige Verhalten des Borneols und Isoborneols gegenüber methylalkoholischer Schwefelsäure und des Bornylchlorids und Isobornylchlorids gegenüber $\frac{1}{2}$ -alkoholischer Kalilauge, B. 39, 1117 [1906].

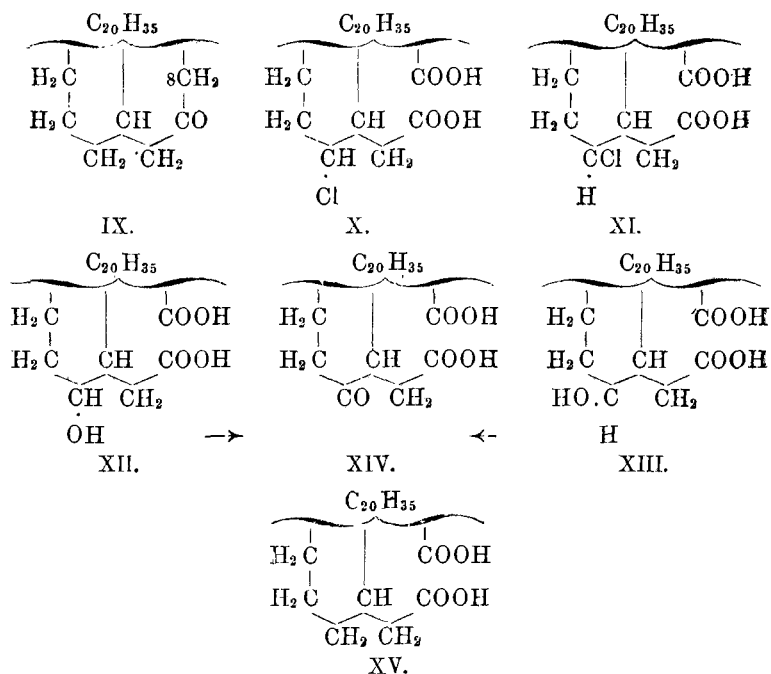


Es zeigt sich also, daß bei der Darstellung der beiden Isomeren dieselben Reaktionen in verschiedener Reihenfolge durchgeführt worden sind. Das eine Mal ist der Ersatz der Hydroxylgruppe durch Chlor an einem ungesättigten Alkohol, dem Cholesterin, das andere Mal an einem Ketoalkohol, dem Cholestanon-ol, vorgenommen worden; bei einer dieser beiden Umsetzungen muß das Chloratom nicht an die Stelle des ursprünglich vorhandenen Hydroxyls getreten sein, es muß also eine Waldensche Umkehrung vor sich gegangen sein und zwar in so glatter Weise, daß jedes der beiden Isomeren frei von dem andern erhalten worden ist.

Für die Richtigkeit dieser Schlußfolgerungen ist allerdings Voraussetzung, daß α - und β -Chlor-cholestanon tatsächlich struktidentische Stereoisomere seien. So wahrscheinlich diese Annahme auch ist, haben wir sie doch durch besondere Versuche bewiesen: α - und β -Chlor-cholestanon lassen sich beide, wenn auch auf verschiedenen Wegen, in Heterocholestanon (Cholestan-7-on) (IX.) verwandeln, enthalten also das Sauerstoffatom an demselben Kohlenstoffatom 7. Ferner werden α - und β -Chlor-cholestanon durch rauch. Salpetersäure in zwei isomere Chlor-dicarbonsäuren, $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{ClO}_4$ (X. und XI.) und weiter durch Kalilauge in zwei isomere Oxy-säuren, $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_5$ (XII. und XIII.) übergeführt, letztere geben nun bei der Oxydation eine und dieselbe Keto-dicarbonsäure, $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_5$ (XIV.). Damit ist bewiesen, daß auch das Chloratom im α - und β -Chlor-cholestanon an demselben Kohlenstoffatom (4) haftet. Die eben für die Dicarbonsäuren (X.—XIV.) angeführten Formeln sind insofern willkürlich, als die Spaltung nicht, wie angenommen, zwischen Kohlenstoffatom 7 und 8, sondern auch zwischen 6 und 7 erfolgen könnte. Zur Beseitigung dieser Unsicherheit haben wir die Ketosäure $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_5$ nach dem Verfahren von Clemmensen reduziert und hierbei eine Säure $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_4$ erhalten, deren Konstitution gemäß Formel XV. sicher bekannt ist¹⁾ und beweist, daß die Oxydation der Chlor-chole-

¹⁾ Windaus, B. 53, 491 [1920].

stanone zwischen Kohlenstoffatom 7 und 8 erfolgt.

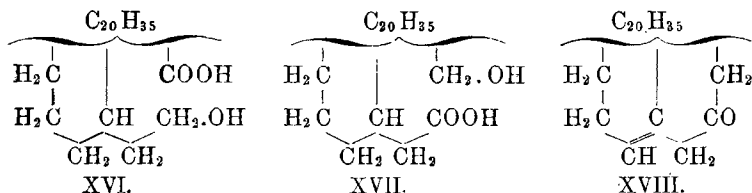


Damit ist also gezeigt, daß α - und β -Chlor-cholestanon strukturidentisch sind. Über das verschiedene Verhalten der beiden Stereoisomeren haben wir Folgendes ermittelt: α -Chlor-cholestanon kann viele Stunden mit Zinkstaub und Essigsäure gekocht werden, ohne sich zu verändern; vor allem wird unter diesen Bedingungen das Chloratom nicht durch Wasserstoff ersetzt. β -Chlor-cholestanon tauscht dagegen nach mehrstündigem Kochen mit Zinkstaub und Essigsäure das Chloratom gegen Wasserstoff aus und bildet Hetero-cholestanon.

Ganz ähnliche Beobachtungen macht man an den α - und β -Chlor-dicarbonsäuren: α -Chlor-dicarbonsäure wird durch Kochen mit Zinkstaub und Eisessig nicht verändert, β -Chlor-dicarbonsäure tauscht dagegen unter denselben Bedingungen das Chloratom gegen Wasserstoff aus, allerdings geht die Reaktion leicht weiter, es wird, wahrscheinlich unter intermediärer Säureanhydridbildung, ein Lacton, $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_2$, bezw. die entsprechende Oxy-säure, $\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{O}_3$, erzeugt, für welche die Formeln (XVI. oder XVII.) in Betracht kommen.

Auch gegen wäßrige $\frac{1}{2}$ -Kalilauge bei 50° verhalten sich die α - und die β -Chlor-dicarbonsäure wesentlich verschieden. Während

bei der β -Form die Substitution des Halogens gegen Hydroxyl innerhalb 15 Min. zu Ende ist, läßt sich bei dem α -Isomeren nach dieser Zeit noch keine Umsetzung nachweisen; es muß hier vielmehr viele Stunden mit 25-proz. Kalilauge auf 100° erhitzt werden, bis die Reaktion vollendet ist.



Bei dem Ersatz des Halogens durch Wasserstoff oder Hydroxyl erweist sich also das Chloratom der β -Verbindungen als sehr viel leichter austauschbar als dasjenige der α -Verbindungen. Wir glaubten darum annehmen zu dürfen, daß dem Chlor in den β -Verbindungen allgemein eine größere Beweglichkeit zukommen würde als in den α -Isomeren; wir waren darum sehr überrascht, als wir in einzelnen Fällen ein gerade umgekehrtes Verhalten beobachteten.

So liefert das α -Chlor-cholestanon bei der Destillation im Vakuum unter Abspaltung von Chlorwasserstoff ein chlorfreies Produkt, das aus Hetero-cholestenon (XVIII.?) besteht, während das β -Chlor-cholestanon unter denselben Bedingungen unzersetzt übergeht. Genau dasselbe zeigt sich bei der Behandlung der beiden Isomeren mit alkoholischer Kalilauge, das α -Derivat spaltet hierbei Chlorwasserstoff ab, das β -Derivat bleibt unverändert.

Bei diesen Abspaltungsreaktionen ist also gerade das α -Chlor-cholestanon sehr viel reaktionsfähiger als das β -Chlor-cholestanon, und es bleibt zu prüfen, ob diesem gegensätzlichen Verhalten gegenüber Substitutionsvorgängen und Abspaltungsreaktionen eine allgemeiner gültige Gesetzmäßigkeit zugrunde liegt

Einwirkung von Zinkstaub und Eisessig auf α - und β -Chlor-cholestanon.

Wie Mauthner und Suida¹⁾ gefunden haben, kann α -Chlor-cholestanon viele Stunden mit Zinkstaub und Essigsäure gekocht werden, ohne daß das Chlor durch Wasserstoff ersetzt wird oder überhaupt eine Veränderung eintritt. Wir können diese Angaben bestätigen. Wird dagegen β -Chlor-cholestanon mit Zinkstaub und Essigsäure 4 Stdn. gekocht, so erhält man durch Ausfällen mit Wasser ein chlorfreies Reaktionsprodukt; es muß wiederholt aus Alkohol um-

¹⁾ M. 24, 656 [1903].

krystallisiert werden, bis es den Schmelzpunkt des Hetero-cholestanons besitzt. Leichter rein darzustellen ist das Oxim, das bei 195° schmilzt und mit dem Oxim des Hetero-cholestanons keine Schmelzpunktserniedrigung liefert.

Einwirkung von alkoholischer Kalilauge auf α - und β -Chlor-cholestanon.

Die Einwirkung von alkoholischer Kalilauge auf eine alkoholische Lösung von α -Chlor-cholestanon ist von Windaus und Dalmer¹⁾ studiert worden; schon bei 50° wird innerhalb weniger Minuten 1 Mol. Chlorwasserstoff abgespalten und Hetero-cholestenon gebildet. Die Stellung der Doppelbindung in dieser Verbindung ist nicht ermittelt. Wenn β -Chlor-cholestanon auf dieselbe Weise behandelt wird, bleibt es unverändert.

Untersuchung der β -Chlor-dicarbonsäure (XI).

Die β -Chlor-dicarbonsäure wurde nach den Angaben von Windaus und Stein²⁾ bereitet. 1.5 g der Säure vom Schmp. 243° wurden in 130 ccm heißem Eisessig gelöst und nach Zusatz von 10 g Zinkstaub und 5 ccm konz. Salzsäure 6 Stdn. am Rückflußkühler gekocht. Im Verlaufe der Reaktion wurden noch 5 g Zinkstaub hinzugefügt; dann wurde mit Wasser versetzt und das sich abscheidende Öl in Äther gelöst; der ätherischen Lösung wurden dann in der üblichen Weise mit verd. Kalilauge die sauren Bestandteile entzogen, der neutrale Anteil blieb in Äther gelöst. Die alkalische Lösung wurde angesäuert, der sich reichlich abscheidende Niederschlag mit Äther aufgenommen, der Äther verdampft und das zurückbleibende gelbe Öl in Aceton gelöst, aus dem sich allmählich prächtige weiße Krystallnadeln abschieden. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus verd. Eisessig blieb der Schmelzpunkt bei 212° konstant, Ausbeute 1 g. Die so gewonnene Säure (XVI. oder XVII.) ist chlorfrei und entfärbt verdünnte Kaliumpermanganat-Lösung nicht; sie ist leicht löslich in Äther, schwerer in Aceton, Alkohol und Eisessig, fast unlöslich in Petroläther.

5.503 mg Sbst.: 15.64 mg CO₂, 5.502 mg H₂O.

C₂₇H₄₈O₃. Ber. C 77.08, H 11.50.

Gef. » 77.53, » 11.18.

Titration: 0.093 g Sbst. verbrauchten 2.19 ccm $\frac{N}{10}$ -Lauge.

Äquivalentgewicht. C₂₇H₄₈O₃. Ber. 420. Gef. 417.

Das bei der Trennung in einen neutralen und sauren Anteil erhaltene neutrale Produkt wurde nach dem Verdunsten des Äthers

¹⁾ B. 52, 168 [1919].

²⁾ B. 37, 3704 [1904].

in Petroläther gelöst und schied hieraus nach mehrtägigem Stehen reichlich Krystalle ab; diese bestanden aus farblosen Nadeln und schmolzen nach weiterem Umkrystallisieren bei 118° ; sie stellen das Lacton der eben erhaltenen Oxysäure dar und lassen sich auch in diese verwandeln.

0.2 g Lacton wurden 4 Stdn. auf dem Wasserbad mit Methylalkohol und Kalilauge erhitzt und ergaben nach dem Ansäuern und Umkrystallisieren die Oxy-monocarbonsäure vom Schmp. 212° .

Ebenso kann auch die Oxy-säure in ihr Lacton zurückverwandelt werden. 0.4 g Oxysäure vom Schmp. 212° wurden in einer kleinen Retorte mit Essigsäure-anhydrid übergossen und nach Verdampfen des Essigsäure-anhydrids im Vakuum abdestilliert. Bei einer Temperatur des Luftbades von $300\text{--}320^{\circ}$ ging ein hellgelb gefärbtes Öl über, aus dem sich mittels Petroläthers das Lacton vom Schmp. 118° isolieren ließ. Einfacher noch erhält man es, wenn man die Oxy-monocarbonsäure 2 Stdn. mit sehr wenig Essigsäure-anhydrid kocht und die beim Abkühlen abgeschiedenen Krystalle aus demselben Lösungsmittel umkrystallisiert. Das nach den verschiedenen Verfahren gewonnene Lacton ist leicht löslich in Äther, Petroläther, Eisessig und Essigsäure-anhydrid.

3.612 mg Sbst.: 10.623 mg CO_2 , 3.689 mg H_2O .

$\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_2$. Ber. C 80.33, H 11.49.

Gef. » 80.20, » 11.40.

Überführung der β -Chlor-dicarbonsäure in die Säure $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_4$ (XV.).

Die β -Chlor-dicarbonsäure wurde nach den Angaben von Windaus und Stein¹⁾ in die Oxy-dicarbonsäure (XIII.) und weiter in die Keto-dicarbonsäure (XIV.) verwandelt. 2.5 g reine Keto-dicarbonsäure vom Schmp. 255° wurden in 100 ccm Eisessig gelöst und mit 10 g nach Clemmensen bereitetem Zink-amalgam versetzt, die Mischung wurde am Rückflußkühler gekocht, im Laufe von 8 Stdn. wurden noch 30 ccm konz. Salzsäure hinzugefügt, dann wurde heiß filtriert. Nach dem Stehen über Nacht hatten sich Krystalle abgeschieden, die filtriert und aus Eisessig umkrystallisiert wurden; sie zeigten die Form langer, seidenglänzender Nadeln und schmolzen bei raschem Erhitzen bei 273° . Ein Misch-Schmelzpunkt mit der Säure aus Hetero-cholestanon gab keine Depression.

2.097-mg Sbst.: 5.728 mg CO_2 , 1.939 mg H_2O .

$\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_4$. Ber. C 74.59, H 10.67.

Gef. » 74.52, » 10.35.

¹⁾ B. 37, 3704 [1904].

Titration: 0.0924 g Sbst. verbrauchten 4.14 ccm $\frac{n}{10}$ -Lauge.

Äquivalentgewicht $C_{27}H_{46}O_4$ (zweibasisch). Ber. 217. Gef. 223.

Sehr charakteristisch für die Dicarbonsäure (XV.) ist ihr Anhydrid; es wurde nach den Angaben von Windaus und Dalmer¹⁾ bereitet, es krystallisierte aus Essigsäure-anhydrid in langen Nadeln und schmolz nach dem Umkrystallisieren bei 118°. Mit dem noch vorhandenen Anhydrid der Säure aus Hetero-cholestanon gab es keine Schmelzpunkts-Erniedrigung.

2.811 mg Sbst.: 8.012 mg CO_2 , 2.663 mg H_2O .

$C_{27}H_{44}O_3$. Ber. C 77.80, H 10.65.

Gef. » 77.76, » 10.60.

Untersuchung der α -Chlor-dicarbonsäure (X.).

Darstellung der Säure: 5 g α -Chlor-cholestanon vom Schmp. 129° wurden mit einer gekühlten Mischung von 30 ccm Eisessig und 35 ccm rauch. Salpetersäure (1.52) übergossen und auf dem Wasserbade bei 60–70° etwa 25 Min. oxydiert; dann wurde vorsichtig mit Wasser bis zur beginnenden Trübung versetzt und mit Eis gekühlt; die sich allmählich abscheidenden Krystalle wurden abgesaugt, erst mit verd. Essigsäure, dann mit Wasser ausgewaschen und aus konz. Essigsäure umkrystallisiert. Die in Form langer Nadeln erhaltene Säure schmolz bei 263–264°; sie ist leicht löslich in heißem Eisessig und Alkohol, schwer löslich in kaltem Aceton.

1.960 mg Sbst.: 4.987 mg CO_2 , 1.577 mg H_2O .

$C_{27}H_{45}ClO_4$. Ber. C 69.11, H 9.67.

Gef. » 69.41, » 9.00.

Anhydrid: 1 g α -Chlor-dicarbonsäure wurde in der gerade ausreichenden Menge Essigsäure-anhydrid heiß gelöst und die Lösung 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen auf 0° krystallisierte das Anhydrid in langgestreckten Tafeln, die nach wiederholtem Umkrystallisieren bei 124° schmolzen. Das Anhydrid ist leicht löslich in Benzol, Äther, Petroläther, schwer löslich in kaltem Essigsäure-anhydrid. Das Anhydrid der β -Chlor-dicarbonsäure schmilzt 67° höher.

2.330 mg Sbst.: 6.164 mg CO_2 , 1.856 mg H_2O .

$C_{27}H_{43}ClO_3$. Ber. C 71.88, H 9.61.

Gef. » 72.17, » 9.82.

Einwirkung von Zink und Salzsäure auf die α -Chlor-dicarbonsäure.

2 g Säure wurden in 60 ccm Eisessig gelöst und mit 10 g Zinkstaub versetzt. Die Mischung wurde 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht

¹⁾ B. 52, 169 [1919].

und allmählich mit 15 ccm konz. Salzsäure versetzt. Dann wurde heiß filtriert, Wasser zugegeben und stehen gelassen. Über Nacht schieden sich Krystalle der unveränderten Dicarbonsäure wieder aus. Auch längeres 12-stündiges Kochen ließ das Material unverändert.

Einwirkung von Kalilauge auf die α -Chlor-dicarbonsäure.

Bei dem ersten Versuch wurde die Säure $\frac{1}{2}$ Stde. mit $\frac{n}{10}$ -Kalilauge auf dem Wasserbad erwärmt. Da sie indessen hierbei unangegriffen blieb, wurde folgendermaßen verfahren: 2 g α -Chlor-dicarbonsäure wurden in 20 ccm 25-proz. Kalilauge gelöst und 8 Stunden auf dem kochenden Wasserbad erhitzt. Dann wurde mit verd. Schwefelsäure angesäuert, der sich abscheidende Niederschlag abgesaugt, ausgewaschen und mehrmals aus wäßrigem Aceton umkrystallisiert; das reine Material war chlorfrei, leicht löslich in Äther und Aceton und krystallisierte in Blättchen vom Schmp. 218°

0.1164 g Sbst. verbrauchten 5.4 ccm $\frac{n}{10}$ -Lauge.

Äquivalentgewicht $C_{27}H_{16}O_5$ (zweibasisch). Ber. 225. Gef. 216.

3.870 mg Sbst.: 8.099 mg CO_2 , 2.788 mg H_2O .

$C_{27}H_{16}O_5$. Ber. C 71.94, H 10.29.

Gef. » 71.87, » 10.15.

Oxydation der α -Oxy-dicarbonsäure zur Keto-dicarbonsäure.

2 g Säure wurden mit 60 ccm Eisessig übergossen und mit 20 ccm einer 2-proz. Chromsäure-Lösung versetzt. Beim Erwärmen auf dem Wasserbade löste sich alles auf, nach 45 Min. war das Chromsäureanhydrid verbraucht. Nun wurde mit Wasser verdünnt, das sich abscheidende Material abfiltriert und aus Eisessig mehrmals umkrystallisiert; es wurde so die Keto-dicarbonsäure in langen, derben Nadeln vom Schmp. 255° erhalten. Schmelzpunkt und Krystallform sind dieselben wie bei der Keto-dicarbonsäure von Windaus und Stein¹⁾; auch das Gemisch der beiden Säuren schmolz unverändert bei 255°

Titration: 0.1026 g Sbst. verbrauchten 4.56 ccm $\frac{n}{10}$ -Kalilauge.

Äquivalentgewicht $C_{27}H_{14}O_5$ (zweibasisch). Ber. 224. Gef. 225.

3.034 mg Sbst.: 8.043 mg CO_2 , 2.664 mg H_2O .

$C_{27}H_{14}O_5$. Ber. C 72.77, H 9.89.

Gef. » 72.32, » 9.83.

¹⁾ B. 37, 3704 [1904].