

266. Sigmund Fränkel und Paul Dombacher.
Über neue Cholesterin-Derivate.

[Aus d. Laborat. d. Ludwig-Spiegler-Stiftung in Wien.]

(Eingegangen am 30. Mai 1927.)

Bekanntlich findet man im tierischen Organismus Cholesterin meist in freier Form, teilweise auch als Ester mit Palmitinsäure, Stearinsäure und Ölsäure. Mandel und Neuberg¹⁾ haben synthetisch einen sauren Cholesterinschwefelsäure-ester dargestellt.

Wir versuchten, da Glycerin und Zucker leicht in Organismen Phosphorsäure-ester ergeben, künstlich einen Cholesterin-phosphorsäure-ester darzustellen. Bei diesen Versuchen, welche in verschiedenster Form mit Phosphoroxychlorid, Phosphorpanoxyd, sauren Phosphaten und durch Hefe-Gärung durchgeführt wurden, ist es uns nie gelungen, einen solchen Ester zu erhalten. Hingegen erhielten wir bei der Einwirkung von Phosphorsäure-anhydrid drei verschiedene Körper, die sich als kohlenstoff-ärmere Abkömmlinge des Cholesterins erwiesen. Die eine Verbindung war ein Alkohol $C_{22}H_{38}O$, welcher um 5 Kohlenstoffe ärmer war als Cholesterin, $C_{27}H_{46}O$, selbst, die zweite, der Äther $C_{44}H_{70}O$ dieses Alkohols und der dritte, der diesem Alkohol zugrunde liegende Kohlenwasserstoff $C_{22}H_{34}$. Dieser Kohlenwasserstoff ist ungesättigt und lässt sich bromieren.

Kohlenwasserstoffe aus Cholesterin durch Einwirkung von Säuren hat anscheinend schon Zwenger²⁾ durch Einwirkung von Schwefelsäure oder Phosphorsäure erhalten, welche sehr zersetztlich waren. J. Mauthner und Suida³⁾, welche Zwengers Versuche wiederholten, konnten nur teilweise seine Resultate bestätigen. In der Literatur sind sieben Verbindungen der Formel $C_{26}H_{42}$ (Cholesterilene) beschrieben, welche untereinander verschieden sein sollen. Durch Einwirkung von Schwefelsäure erhält man nach J. Mauthner und Suida nicht Cholesterilene, wie es Zwenger beschreibt, sondern eine Verbindung, welche bei $210-220^\circ$ sintert, bei 235° durchsichtig wird und bei 260° im Röhrchen herabfließt und deren Molekulargewicht zwischen 721 und 769 liegt. Durch Einwirkung von Phosphorsäure erhält man nach Zwenger Cholesterone. Von diesen Verbindungen hat nach Mauthner und Suida die eine den Schmp. $79.5-80.5^\circ$, die andere den unscharfen Schmp. 192° . Die erste Verbindung stimmt auf die empirische Formel $C_{27}H_{42}$.

Durch Einwirkung von wasser-freiem Kupfersulfat auf Cholesterin erhalten Mauthner und Suida den Dichoesteryläther, welcher in seinem Aufbau dem von uns gefundenen Äther ähnlich ist, aber um 10 Kohlenstoffe reicher. C. E. Bills und F. G. Mac Donald⁴⁾ haben den Dichoesteryläther mit einem noch höheren Schmelzpunkt bekommen, und zwar erhält man bei 203° eine krystallinische Flüssigkeit, welche bei 209° klar schmilzt und bei 196° sich wieder schmelzen lässt. Minovici⁵⁾ behandelte Cholesterin mit wäßriger Schwefelsäure und erhielt einen Äther, welcher bei 195° weich wurde

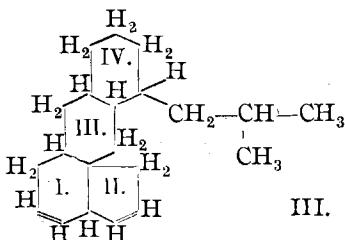
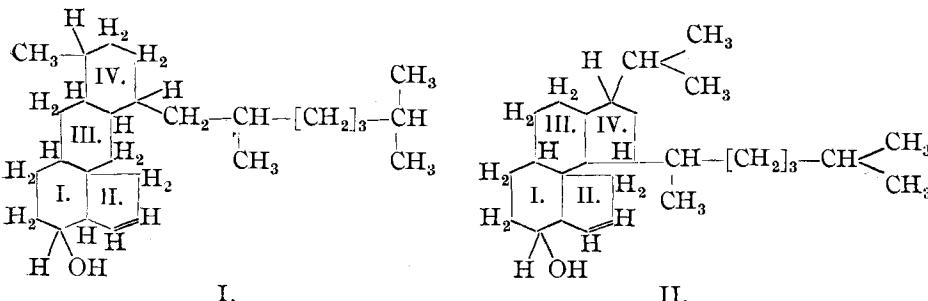
¹⁾ Biochem. Ztschr. **71**, 186 [1915].

²⁾ A. **66**, 5, **69**, 347. ³⁾ Monatsh. Chem. **17**, 29.

⁴⁾ C. E. Bills und F. G. Mac Donald, Journ. biol. Chem. **72**, 1 [1927].

⁵⁾ Minovici, B. **41**, 1561 [1908].

und bei 201^0 schmolz. Er hält ihn für ein Isomeres, was aber Steinkopf und Blümner⁶⁾ bezweifeln. Sie erhielten einen mit Mauthner und Suidas identischen Äther durch Einwirkung von Pikrylchlorid auf Cholesterinkalium. Schmilzt man Cholesterin mit Kieselgur, so erhält man den Äther mit dem Schmp. 194.5^0 ⁷⁾.



Legt man der Betrachtung des stattfindenden Vorganges bei der von uns durchgeführten Reaktion die Cholesterin-Formel (I) von Windaus⁸⁾ zugrunde oder die neue Formel II von Wieland, Schlichting und Jacobi⁹⁾, so sieht man, daß bei unserem Versuche von der fetten Seitenkette eine Gruppe von fünf Kohlenstoffen abgesprengt wird: $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-[\text{CH}_2]_3-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \rightarrow -\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ und man so zu dem Alkohol $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}$ gelangt. Wir benennen ihn Hypo-cholesterin. Dieser Alkohol geht einerseits unter der Einwirkung des wasser-entziehenden Phosphorpentoxyds ebenso in den Äther über, wie Cholesterin durch Einwirkung von entwässertem Kupfersulfat, und man erhält den Hypo-cholesteryläther von der Formel $\text{C}_{44}\text{H}_{70}\text{O}$; anderseits wird aus dem Alkohol ein Molekül Wasser abgespalten, und so entsteht ein Kohlenwasserstoff $\text{C}_{22}\text{H}_{34}$ (III), welcher um fünf Kohlenstoffe ärmer ist, als der dem Cholesterin zugrunde liegende Kohlenwasserstoff. Wir benennen ihn Hypo-cholesten.

Von großem Interesse ist, daß alle drei Verbindungen, welche wir erhalten haben, in gleicher Weise die bekannten Cholesterin-Reaktionen ergeben, so daß also diese weder auf die fette Seitenkette, noch auf das Hydroxyl zu beziehen sind, sondern wahrscheinlich auf die doppelte Bindung im Ring-System II. Alle drei Verbindungen geben in alkoholischer Lösung, mit alkoholischer Digitonin-Lösung versetzt, keine Fällung. Dieser Umstand beweist auch die Reinheit der Präparate, die sich so auch als frei von unverändertem Cholesterin erweisen.

⁶⁾ Steinkopf und Blümner, Journ. prakt. Chem. **192**, 460 [1911].

⁷⁾ Steinkopf, Winternitz, Röderer und Wolynski, Journ. prakt. Chem. **208**, 65 [1920].

⁸⁾ Windaus, Nachr. Kgl. Ges. Wiss. Göttingen **1919**; B. **52**, 162 [1919], und in Abderhalden, Handb. d. biolog. Arbeitsmethoden, Abt. I, Teil 6, S. 201.

⁹⁾ Ztschr. physiol. Chem. **161**, 80 [1926].

Bei der Dehydrierung von Cholesterin mit Palladium-Kohle haben Otto Diels und Willy Gädke¹⁰⁾ Chrysen, Schmp. 250°, erhalten, außerdem einen Kohlenwasserstoff vom Schmp. 324—325°, welcher C 93.78—93.88 und H 5.45, 5.44 ergibt. Schon der höhere Schmelzpunkt, sowie der niedrigere Kohlenstoff-, aber weitaus höhere Wasserstoff-Gehalt unterscheiden das von uns gefundene Hypo-cholesten von dem durch Dehydrierung gewonnenen Derivat, welches auch L. Schmid und M. Zentner¹¹⁾ aus den Sitosterin gewonnen haben.

Beschreibung der Versuche.

Das notwendige Cholesterin stellten wir aus Gallensteinen her; dieselben wurden mit Benzol extrahiert und 2-mal aus 85-proz. Alkohol umkrystallisiert, bis wir den richtigen Schmelzpunkt erreichten. Die Versuche wurden mit vom Krystallwasser befreitem Cholesterin durchgeführt.

Reinstes krystallwasser-haltiges Cholesterin wurde aus Chloroform umkrystallisiert und im Vakuum getrocknet, um es vom Krystallwasser zu befreien. Hierauf wurden auf 1 Mol. wasser-freies Cholesterin 2 Mol. Phosphorpentoxyd genommen und in möglichst trockner Luft in einer Porzellan-Reibschale zusammengerieben, wobei sich das Gemisch gelinde erwärmt und über eine rosa Farbe dunkelrot wird. Es bildet sich eine teigige, knetbare Masse, welche man noch 1/2 Stde. bei 80—90° digeriert. Diese Masse wird mit konz. Sodalösung neutralisiert und im Scheidetrichter mit Äther extrahiert. Die eingedunstete ätherische Lösung scheidet Krystalle ab.

Hypocholesterin, $C_{22}H_{36}O$.

Der nicht-krystallisierende Sirup wird von diesen Krystallen abgenutscht, nochmals in Äther aufgenommen und mit Methylalkohol gefällt. Das Umlösen in Äther und Fällen mit Methylalkohol wird mehrmals wiederholt. Das sirupöse Filtrat erstarrt im Vakuum über Schwefelsäure und lässt sich pulvern. Das reinste Präparat zeigt den Schmp. 83°.

3.242 mg Sbst.: 9.920 mg CO_2 , 3.300 mg H_2O . — 2.820 mg Sbst.: 8.590 mg CO_2 , 2.837 mg H_2O .

Molekulargewichts-Bestimmung nach Rast¹²⁾: 3.884 mg Sbst. in 64.191 mg Campher: Depr. 7.5°. — 2.252 mg Sbst. in 37.460 mg Campher: Depr. 8°.

$C_{22}H_{36}O$. Ber. C 83.54, H 11.39, Mol.-Gew. 316.

Gef. „, 83.40, 83.10, „, 11.39, 11.26, „, 322, 300.

0.2448 g Sbst. in 50 ccm Chloroform 0° 20' (10-cm-Rohr). — 0.3617 g Sbst. in 50 ccm Chloroform 0° 30' (10-cm-Rohr).

Gef. $\alpha = +0^0 40'$, $+0^0 41'$.

Diese Verbindung ist also der Alkohol, den wir Hypo-cholesterin benennen.

Hypocholesteryläther, $C_{44}H_{70}O$.

Die aus dem Äther erhaltenen Krystalle waren zum Teil in heißem Methylalkohol löslich, sie wurden in siedendem Methylalkohol aufgenommen und heiß filtriert. Dabei krystallisierte Cholesterin aus, welches durch den Schmelzpunkt identifiziert wurde. Der im Methylalkohol unlösliche Teil wurde in warmem Äther aufgenommen und mehrmals aus Äther bis zum konstanten Schmp. 178° umkrystallisiert.

¹⁰⁾ B. **60**, 140 [1927].

¹¹⁾ Monatsh. Chem. **48**, 47 [1927].

¹²⁾ B. **55**, 1051 [1922].

2.670 mg Sbst.: 8.410 mg CO₂, 2.730 mg H₂O. — 2.350 mg Sbst.: 7.410 mg CO₂, 2.350 mg H₂O.

Molekulargewichts-Bestimmung nach Rast: 2.152 mg Sbst. in 34.140 mg Campher: Depr. 4°. — 2.416 mg Sbst. in 33.120 mg Campher: Depr. 4.5°.

C₄₄H₇₀O. Ber. C 85.98, H 11.40, Mol.-Gew. 614,

Gef. ,, 85.93, 86.00, ,, 11.44, 11.19, ,, 630, 648.

0.1077 g Sbst. in 50 ccm Chloroform + 0° 16' (10-cm-Rohr). — 0.1263 g Sbst. in 50 ccm Chloroform + 0° 24' (10-cm-Rohr).

Gef. $\alpha = +1.14^0, +1.35^0$.

Diese Verbindung fassen wir als Hypocholesteryläther auf.

Hypocholesten, C₂₂H₃₄.

Nach dem Abscheiden der ätherischen Lösung hinterblieben im Scheide-trichter der wäßrige Anteil und eine in Wasser und Äther unlösliche Ver-bindung. Diese wurde aus Benzol umgelöst, bis wir den konstanten Schmp. 330° erhielten.

2.910 mg Sbst.: 9.460 mg CO₂, 2.910 mg H₂O. — 2.830 mg Sbst.: 9.190 mg CO₂, 2.800 mg H₂O.

Molekulargewichts-Bestimmung nach Rast: 2.020 mg Sbst. in 31.455 mg Campher: Depr. 8°. — 2.945 mg Sbst. in 39.318 mg Campher: Depr. 9°.

C₂₂H₃₄. Ber. C 88.58, H 11.40, Mol.-Gew. 298.

Gef. ,, 88.69, 88.60, ,, 11.20, 11.07, ,, 321, 333.

Die Verbindung dreht die Ebene des polarisierten Lichtes nicht, so daß anzunehmen ist, daß der optisch aktive Kohlenstoff mit dem Hydroxyl ver-bunden ist. Nach Verlust des Hydroxyls verschwindet die Asymmetrie. Der Kohlenwasserstoff nahm in ätherischer Lösung Brom reichlich auf, spaltete es aber auch rasch wieder ab, so daß die Bromverbindung in analysenreinem Zustande nicht gefaßt werden konnte, da die Masse harzig wurde.

267. Hans Heinrich Schlubach und Wilhelm Huntenburg: Zwei neue Pentabenzoyl-glucosen.

[Aus d. Chem. Staatsinstitut, Hamburg, Universität.]

(Eingegangen am 4. Juni 1927.)

Die beiden bekannten Pentaacetyl-glucosen bilden das wichtigste Aus-gangsmaterial für die Gewinnung von Derivaten der Glucose, und E. Fischer und B. Helferich¹⁾ haben gezeigt, daß sich grundsätzlich auch die beiden bekannten Pentabenzoyl-glucosen zu dem gleichen Zweck verwenden lassen.

Es fehlte bisher an einem ebenso leicht zugänglichen Ausgangsmaterial für die Bereitung von Derivaten der *h*-Glucose, denn der von E. Fischer²⁾ angegebene Weg zur Gewinnung des *h*-Methyl-glucosids liefert bei unbe-friedigendem Ausbeuten ein Gemisch der beiden stereoisomeren Formen.

Nachdem nun durch eine Reihe von Untersuchungen³⁾ festgestellt worden ist, daß in der Diaceton-glucose und auch in der von ihr abgeleiteten Monoaceton-glucose Derivate der *h*-Glucose vorliegen, lag es nahe, diese Ver-bindung als Ausgangspunkt für die Gewinnung von Pentaacetyl-Derivaten der *h*-Glucose zu wählen.

¹⁾ A. 383, 88 [1911]. ²⁾ B. 47, 1980 [1914].

³⁾ vergl. zuletzt: F. Micheel und K. Heß, A. 450, 21 [1926].