

Beiträge zur Kenntniss des Cholesterins

von

J. Mauthner und W. Suida.

(I. Abhandlung.)

(Mit 2 Textfiguren.)

(Vorgelegt in der Sitzung am 11. Jänner 1894.)

Über die chemische Natur des Cholesterins ist nur wenig bekannt. Ein Überblick über die vorliegende Literatur ergibt, dass Folgendes als feststehend betrachtet werden kann. Das Cholesterin ist ein ungesättigter Alkohol, dem gegenwärtig die Formel $C_{27}H_{46}O$ zugeschrieben wird. Bei ausreichender Oxydation liefert dasselbe eine Säure, die Cholesterinsäure, mit 12 Atomen Kohlenstoff. Das an Stelle der Hydroxylgruppe getretene Chloratom im Cholesterylchlorid ist des doppelten Austausches nicht leicht fähig. Wird es mit Hilfe von Natrium durch Wasserstoff ersetzt, so entsteht der dem Cholesterin zu Grunde liegende Kohlenwasserstoff. Durch Wasserabspaltung entstehen aus dem Cholesterin ungesättigtere Kohlenwasserstoffe, welche optisch wirksam sind.

Ein stringenter Beweis dafür, dass das Cholesterin ein Benzolderivat sei, liegt nicht vor. Die als Nitrokörper bezeichneten Cholesterinderivate können wir, wie aus dem Folgenden hervorgeht, nicht als wahre Nitrokörper ansehen. Doch soll betont werden, dass wir damit keineswegs die Möglichkeit naher Beziehungen zur aromatischen Reihe bestreiten wollen.

Als wir uns vor etwa drei Jahren dem Studium des Cholesterins zuwandten und uns dabei schon beschriebener Abkömmlinge desselben als Ausgangsmateriales bedienen wollten, stiessen wir alsbald auf Fragen, die es uns nahelegen mussten, auch solche Reactionen neuerdings zu studiren, welche zu der-

artigen, schon seit längerer Zeit beschriebenen Derivaten führen, um aus eigener Anschauung die Substanzen und Vorgänge, welche hier von Wichtigkeit sind, kennen zu lernen.

Wir hatten das Studium des Cholesterins auf verschiedenen Wegen in Angriff zu nehmen versucht; daraus erklärt es sich, dass im Folgenden verschiedenartige Abkömmlinge desselben aufgeführt erscheinen, welche dargestellt wurden, vorläufig jedoch nicht in die Hauptrichtung der Untersuchung einbezogen sind.

Bei den Schwierigkeiten, welche das Arbeiten mit dem Cholesterin bietet und die Jedem bekannt sind, der es versucht hat, etwas weiter in die chemische Beschaffenheit dieses Körpers einzudringen, mussten wir alsbald das Bedürfniss fühlen, zur Grundlage der nächsten Versuche, welche sich im Wesentlichen mit der Natur der ungesättigten Gruppe beschäftigen sollten, einen Körper zu wählen, bei dem von vorneherein Nebenreactionen ausgeschlossen waren, welche durch die Hydroxylgruppe bedingt sein konnten. Das ist der Grund dafür, dass wir zunächst das Cholesterylchlorid, dann in erster Linie das Hydrocholesterylen zur Basis unserer Versuche gewählt haben.

Wir benöthigten selbstverständlich reichliche Mengen von Cholesterin als Ausgangsmaterial. Herr Hofrath Prof. Dr. E. Ludwig, in dessen Institut ein Theil der vorliegenden Arbeit ausgeführt ist, hatte die grosse Güte, uns grössere Mengen von menschlichen Gallensteinen, sowie von Cholesterin daraus zur Verfügung zu stellen. Wir fühlen uns verpflichtet, ihm auch an dieser Stelle unseren wärmsten Dank hiefür auszu drücken.

Hydrocholesterylen (Cholesten¹).

Dieser Kohlenwasserstoff ist bereits von Walitzky² durch Reduction des Cholesterylchlorides mit Natriumamalgam in

¹ Im Interesse besserer Übersichtlichkeit schlagen wir eine Änderung des Namens »Hydrocholesterylen« (Walitzky) in Cholesten vor. Wie wir später ausführen werden, kommt dem Grenzkohlenwasserstoffe dieser Reihe höchstwahrscheinlich die Formel $C_{27}H_{48}$ zu. Wir bezeichnen diesen bisher noch nicht erhaltenen Körper mit dem Namen »Cholestan«. Demgemäss passt für den

heisser alkoholischer Lösung erhalten worden. Da uns derselbe als Ausgangsmaterial für mehrfache Versuche dienen sollte und wir desshalb genöthigt waren, in wiederholten Operationen grössere Mengen davon darzustellen, so änderten wir der Bequemlichkeit halber das Verfahren insoferne ab, als wir die Reduction des Cholesterylchlorides mit metallischem Natrium in siedendem Amylalkohol vornahmen.

Wir halten es hier auch nicht für überflüssig, kurz das Verfahren anzugeben, welches wir bei der Gewinnung des Cholesterylchlorids einhielten, wenn dieser Körper auch schon vielfach dargestellt worden ist, da wir anfangs die Erfahrung machten, dass bei nicht genauer Einhaltung einzelner Bedingungen grosse Verluste an Material eintreten können.

Je 50 g entwässertes Cholesterin wurden mit genau 27 g Phosphorpentachlorid in einer grossen Reibschale verrieben, die verflüssigte Masse nach einigem Stehen mit Wasser übergossen und durch einige Stunden auf dem Wasserbade digerirt, wobei sie eine krümelige Beschaffenheit annimmt. Nach dem Erkalten wurde das Product mit der wässerigen Flüssigkeit in einen Scheidetrichter gebracht und mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde (ohne nochmaliges Durchschütteln mit Wasser) abgehoben, der grösste Theil des Äthers abdestillirt und der Rückstand mit dem mehrfachen Volumen Alkohol versetzt. Das Chlorid scheidet sich sofort schön krystallinisch und nahezu farblos aus.

Zur Überführung in Cholesten (Hydrocholesterylen) wurden je 5 g Cholesterylchlorid mit 100—120 cm^3 Amylalkohol am Rückflusskühler zum Sieden erhitzt und nun Natrium so lange eingetragen, als dasselbe ruhig und gleichmässig Gasblasen entwickelte. War die Reduction beendet, so zeigte sich beim Eintragen eines jeden neuen Stückchens Natrium eine durch dauerndes heftiges Aufwallen gekennzeichnete Gasentwicklung mit lebhafter Unruhe der Metallkugel. Ausserdem wird am Ende der Operation die anfangs trüb gewordene Flüssigkeit wieder

Körper $C_{27}H_{46}$ die Bezeichnung Cholesten, für die Kohlenwasserstoffe $C_{27}H_{44}$ (nach der älteren Schreibweise $C_{26}H_{42}$) die schon gebräuchliche Bezeichnung »Cholesterilene«.

² Berl. Ber. IX, 1310.

klar. Nach dem Verschwinden des Natriums wurde die warme Flüssigkeit mit Wasser durchgeschüttelt, die abgehobene amyloalkoholische Lösung zur Trockene verdampft und der Rückstand aus Alkohol umkrystallisirt. Beim Aufgiessen stets neuer Portionen Alkohol, also bei zunehmender Reinheit geht immer weniger von der Substanz in Lösung, so dass wir zum Schlusse den Rest in Äther lösten und mit dem gleichen Volumen Alkohol versetzt stehen liessen, worauf sich ebenfalls Krystalle von Cholesten (Hydrocholesterylen) abschieden. Dieses Verhalten liess uns anfangs vermuthen, dass wir es in dem Rohproducte mit zwei verschiedenen Körpern zu thun hatten. Mehrfache Bemühungen, solche zu isoliren, führten nicht zum Ziele. Die einzelnen Fractionen zeigten wenigstens stets den gleichen Schmelzpunkt, das gleiche Drehungsvermögen und dieselbe Zusammensetzung.

Das reine Cholesten besteht aus farblosen Nadeln, deren Schmelzpunkt wir bei 89–90°C. fanden (Walitzky: gegen 90°).

Bei der Elementaranalyse wurden folgende Werthe erhalten:

- I. 0·2355 g über Schwefelsäure im Vacuum getrocknet gaben 0·2636 g Wasser und 0·7542 g Kohlensäure.
- II. 0·2108 g gaben 0·2362 g Wasser und 0·6736 g Kohlensäure.
- III. 0·2321 g gaben 0·2586 g Wasser und 0·7408 g Kohlensäure.
- IV. 0·2491 g gaben 0·2806 g Wasser und 0·7948 g Kohlensäure.

In 100 Theilen:

	Berechnet für	Gefunden			
	$C_{27}H_{46}$	I	II	III	IV
C	87·57	87·34	87·15	87·05	87·02
H	12·43	12·44	12·45	12·38	12·52
	100·00	99·78	99·60	99·43	99·54

Die Analysen I und III beziehen sich auf leichter in Alkohol lösliche, II und IV auf schwerer lösliche Antheile (s. o.).

Mit Rücksicht auf die Constitution des dem Cholesterin und seinen Derivaten zu Grunde liegenden Kohlenwasserstoffes erscheint die Frage nach der optischen Activität des Cholestens von Interesse. In der uns zugänglichen Literatur fanden wir zu diesem Punkte nur die von Th. Weyl¹ gemachte kurze Angabe, dass die von Zwenger² aus dem Cholesterin durch Wasserentziehung erhaltenen Kohlenwasserstoffe optisch wirksam sind.

Betreffs des Cholestens erwies es sich nun, dass auch dieser Kohlenwasserstoff in der That optisch activ ist. Die Bestimmungen des Drehungsvermögens wurden an drei verschiedenen, über Schwefelsäure getrockneten Fractionen in Chloroformlösung mit einem Halbschattenapparat von Lippich in Natriumlicht vorgenommen. Die erhaltenen Werthe sind die folgenden:

I.

$$\begin{aligned}\text{Concentration } (c) &= 3 \cdot 5008, \\ \text{Länge des Rohres } (l) &= 1 \text{ dm}, \\ \text{Beobachteter Winkel } (\alpha) &= -1^\circ 97. \\ \text{Daraus } [\alpha]_D &= -56^\circ 27.\end{aligned}$$

II.

$\begin{aligned}A. \quad c &= 3 \cdot 909 \\ l &= 1 \\ \alpha &= -2^\circ 21 \\ [\alpha]_D &= -56^\circ 54\end{aligned}$	$\begin{aligned}B. \quad c &= 3 \cdot 909 \\ l &= 2 \\ \alpha &= -4^\circ 4 \\ [\alpha]_D &= -56^\circ 28\end{aligned}$
--	---

III.

$$\begin{aligned}c &= 3 \cdot 9244 \\ l &= 1 \\ \alpha &= -2^\circ 2 \\ [\alpha]_D &= -56^\circ 06\end{aligned}$$

Im Mittel aus diesen vier Beobachtungen ergibt sich für das Cholesten (Hydrocholesterylen) unter den eingehaltenen Bedingungen das Drehungsvermögen $[\alpha]_D = -56^\circ 29$.

¹ Arch. für Anat. und Physiol. Physiol. Abth. 1886, 182.

² Ann. Bd. 66, S. 5 und Bd. 69, S. 347.

Aus den von Weyl an den Zwenger'schen Kohlenwasserstoffen und von uns am Cholesten gemachten Beobachtungen ergibt sich, dass der ganzen Gruppe ein Kohlenstoffkern mit mindestens einem asymmetrischen Kohlenstoffatom zu Grunde liegen muss.

Cholesten- (Hydrocholesterylen-) Dibromid
(Dibromcholestan).

Die Absicht, von dem Cholesten (Hydrocholesterylen) aus durch Addition von Halogenen und darauffolgende Reduction der Producte zu dem Grenzkohlenwasserstoffe $C_{27}H_{48}$ (»Cholestan«) zu gelangen, leitete uns zu den folgenden Versuchen. Ein derartiges Bromadditionsproduct bietet überdies eine weitere Handhabe für die Entscheidung der Frage, ob dem Cholesterin und seinen nächsten Abkömmlingen ein Kohlenstoffgehalt entsprechend 26 oder 27 Kohlenstoffatomen im Moleküle zukomme. Reinitzer¹ und ebenso Obermüller² wurden durch ihre Untersuchungen zur Formel $C_{27}H_{46}O$ geleitet. Es war die neuerliche Feststellung der Formel zunächst in unserem eigenen Interesse insoferne erwünscht, als die schon wiederholt ausgesprochene Möglichkeit vorlag, dass Cholesterinen verschiedener Herkunft auch eine verschiedene Zusammensetzung zukomme. Überdies eignet sich für den gedachten Zweck das Cholesten am besten, da sich hier die Differenzen in der Zusammensetzung zwischen einem Körper mit 26 und einem solchen mit 27 Kohlenstoffatomen am stärksten ausprägen müssen.

Reines Cholesten wurde in Chloroform gelöst und aus der Burette mit der berechneten Menge einer Lösung von Brom in Chloroform versetzt. Die Farbe des Broms verschwindet prompt, schon ein geringer Überschuss gibt sich durch die Färbung deutlich zu erkennen, so dass der Vorgang nahezu von titrimetrischer Schärfe ist. Das Chloroform wurde durch Verdunsten bei gewöhnlicher Temperatur entfernt, der krystallinische Rückstand in Äther aufgenommen und mit dem gleichen Volumen

¹ Monatshefte für Chemie, 1888, IX, 425.

² Zeitschrift für physiol. Chemie, 15. Bd., S. 46.

Alkohol versetzt, worauf nach kurzer Zeit eine reichliche Ausscheidung von blättchenförmigen Krystallen eintrat. Diese Blättchen, in Äther nochmals gelöst und mit Alkohol gefällt, wurden farblos, seidenartig glänzend erhalten. Ihr Schmelzpunkt liegt bei 106° , wenig darüber zersetzen sie sich unter Gasentwicklung.

Die alkoholisch-ätherischen Mutterlaugen schieden nach längerem Stehen derbe, prismatische Krystalle aus. Dieselben zeigten lebhaften Glasglanz, sie wurden zur Reinigung wiederholt in Äther gelöst und durch Stehenlassen der mit Alkohol versetzten Lösung wiedergewonnen. Der Schmelzpunkt dieser Krystalle liegt bei $141-142^{\circ}$ C. Auch hier tritt beim höheren Erhitzen rasch Zersetzung ein.

Sowohl die bei 106° schmelzenden Blätter als auch die eben besprochenen Krystalle zeigen die erwartete Zusammensetzung eines Cholestendibromids. Wir bezeichnen den bei $141-142^{\circ}$ schmelzenden Körper mit α -, die Blätter vom Schmelzpunkt 106° mit β -Cholestendibromid.

Herr A. Pelikan, Assistent am mineralogisch-petrographischen Institute der hiesigen Universität, hatte die Güte, die krystallographische Untersuchung beider Körper vorzunehmen, wofür wir ihm zu grossem Danke verpflichtet sind. Der Genannte theilte uns die folgenden Resultate seiner Untersuchung mit:

»Das α -Cholestendibromid krystallisirt rhombisch. Axenverhältniss

$$a:b:c = 0.5456:1:0.5343.$$

Beobachtete Formen: $M = (110)$, $l = (120)$, $b = (010)$ und $d = (011)$. Die farblosen oder schwach gelblichen Krystalle sind entweder nach der c -Axe gestreckt, Fig. 1, oder es sind die Kanten M/M und d/d von ziemlich gleicher Länge, wodurch die Krystalle, zumal dann, wenn die l -Flächen stark zurücktreten, einen tetragonalen Habitus annehmen, da die Neigungswinkel von M und d gegen b nur wenig von einander abweichen (siehe Fig. 2 und Winkeltabelle). Ein Anschuss enthielt nur Combinationen von M und d .

Winkeltabelle.

Flächen	gemessen	Grenzwerthe	gerechnet	Differenz
M/M über 100	$*57^{\circ} 15'$	$56^{\circ} 57'$ $57 \ 43$		
M/l	$19^{\circ} 08'$	$4'$ 16	$18^{\circ} 53'$	$-15'$
l/b	$42^{\circ} 07'$	$41^{\circ} 59'$ $42 \ 16$	$42^{\circ} 15'$	$+ 8'$
d/d über 001	$*56^{\circ} 15'$	$5'$ 30		
d/b	$61^{\circ} 51'$	$16'$ 55	$61^{\circ} 53'$	$+ 2'$
M/b			$61^{\circ} 23'$	

(Die mit * bezeichneten Winkel liegen der Berechnung des Axenverhältnisses zu Grunde.)

Die Krystalle sind nach (001) und nach (010) ziemlich vollkommen spaltbar. Die Spaltblättchen nach (001) geben im

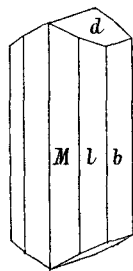


Fig. 1.

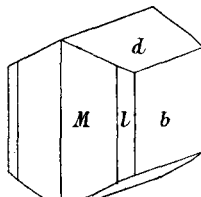


Fig. 2.

convergenten, polarisirten Lichte das Axenbild. Die erste, auf (001) senkrechte Mittellinie ist positiv; die Axenebene liegt parallel zu (100). Es ist also $c = c$, $b = a$, $a = b$. Die Dispersion $\rho < v$ ist ziemlich deutlich. Der scheinbare Axenwinkel in Luft, gemessen mit Hilfe eines Ocularmikrometers eines grossen Fuess'schen Mikroskops, $2E = 45^{\circ}$. Die angegebenen Spaltrichtungen ermöglichen auch eine annähernde Bestimmung

der Lichtbrechungsverhältnisse. Mit Hilfe des Babinet'schen Compensators wurde bestimmt:

$$\beta - \alpha = 0.055,$$

$$\gamma - \beta = 0.007,$$

woraus sich die für die Stärke der Doppelbrechung charakteristische Differenz $\gamma - \alpha = 0.062$ ergibt.

Der mittlere Brechungsexponent ist von dem Brechungsexponenten des Canadabalsams nicht beträchtlich verschieden.

Das β -Cholestendibromid bildet zarte, biegsame, farblose Blättchen, welche Glasglanz zeigen. Man erkennt leicht, dass zwei Richtungen vollkommener Spaltbarkeit vorhanden sind, welche mit einander einen Winkel von 90° bilden.

Die Schlagfigur enthält zahlreiche Strahlen, von denen vier mit den angegebenen Spaltrichtungen zusammenfallen; ausserdem sind noch Strahlen 2. Ordnung vorhanden, welche die Winkel der vorigen halbiren, nebst Andeutungen von Strahlen 3. Ordnung, welche zwischen den Strahlen 2. Ordnung liegen. Je eine Auslöschungsrichtung bildet mit je einer Spaltrichtung einen Winkel von circa 10° . Die Normale des Blättchens fällt mit einer Mittellinie zusammen, welche sich als die Elasticitätsaxe c zu erkennen gibt.

Nach dem Gesagten scheint die Substanz monoklin oder triklin zu krystallisiren. Wäre ersteres der Fall, so müsste wohl die Ebene der Blättchen als (010) genommen werden.

Die folgenden Analysen I und II beziehen sich auf zufällig erhaltene Gemenge beider isomerer Körper, III und IV auf die β -Verbindung vom Schmelzpunkte 106° , V, VI und VII auf das α -Dibromid vom Schmelzpunkt $141-142^\circ$. Bei den ersten vier Analysen wurde im Vacuum über Schwefelsäure, bei den letzteren bei 100° getrocknet.

- I. 0.3240 g gaben 0.2318 g Bromsilber.
- II. 0.2527 g gaben 0.2010 g Wasser und 0.5666 g Kohlensäure.
- III. 0.2503 g gaben 0.1978 g Wasser und 0.5632 g Kohlensäure.

IV. 0·3005 g gaben 0·2123 g Bromsilber.

V. 0·2070 g gaben 0·1570 g Wasser und 0·4633 g Kohlensäure.

VI. 0·3201 g gaben 0·2256 g Bromsilber.

VII. 0·3016 g gaben 0·2346 g Wasser und 0·6743 g Kohlensäure.

Berechnet für			
$C_{26}H_{44}Br_2$		$C_{27}H_{46}Br_2$	
C	312	60·52	324
H.....	44	8·54	46
Br	159·52	30·94	129·52
	515·52	100·00	529·52
			100·00
Gefunden			
	I	II	III
C	—	61·15	61·37
H	—	8·84	8·78
Br.....	30·41	—	—
			30·07
			—
			29·99
			—

Der nächste Schluss, der sich aus diesen Analysen ergibt, ist der, dass dem Cholesten (Hydrocholesterylen) die Formel $C_{27}H_{46}$, dem Cholesterin somit in Übereinstimmung mit Reinitzer und Obermüller die Formel $C_{27}H_{46}O$ zukommt.

Die weitere aus den Analysen sich ergebende Thatsache, dass zwei isomere Cholestendibromide vorliegen, führte uns zu der auch schon beim Cholesten ausgesprochenen Vermuthung der Existenz zweier isomerer Körper der Formel $C_{27}H_{46}$. Alle darauf gerichteten Versuche, aus den einzelnen, beim Umkrystallisiren aus Alkohol erhaltenen Fractionen des Cholestens die isomeren Dibromide zu gewinnen, schlugen fehl; stets wurde unter Einhaltung der gleichen Versuchsbedingungen zunächst das blättchenförmige Dibromid vom Schmelzpunkte 106° erhalten, während in den Mutterlaugen nach einiger Zeit wieder die Krystalle vom Schmelzpunkte 141° bis 142° C. erschienen. Es stellte sich schliesslich heraus, dass das β -Cholestendibromid (106°) beim längeren Stehen in alkoholischer Lösung, rascher beim Aufkochen mit Alkohol in das

andere, isomere α -Dibromid (141—142°) übergeht. Es liegt also hier ein ganz analoger Fall vor, wie er von Reinitzer¹ bereits beschrieben wurde: das Dibromid des Cholesterylacetates tritt nach seinen Beobachtungen in zwei durch die Krystallform und den Schmelzpunkt verschiedenen Formen auf.

Die beiden Bromide verhalten sich gegenüber alkoholischer Kalilauge etwas verschieden. Das α -Dibromid ist im Allgemeinen recht beständig; nach zwölfstündigem Kochen mit genanntem Reagens war die Bromabspaltung noch immer geringfügig. Das β -Dibromid wird wohl anfangs rascher angegriffen, die Bromabspaltung bleibt auch hier selbst bei längerem Kochen mit überschüssiger alkoholischer Lauge unvollständig, offenbar in Folge des Überganges in das stabilere α -Dibromid. Beim Erhitzen des β -Dibromids mit Wasser auf 150° C. entsteht eine zähflüssige Masse, welche Brom addirt. Die wässrige Flüssigkeit enthält Bromwasserstoff. Beim Übergang des β -Bromids in das α -Bromid durch kurzes Kochen mit Alkohol tritt schon theilweise Zersetzung ein.

Cholesten- (Hydrocholesterylen-) Dichlorid.

Durch Auflösen von Cholesten in Chloroform und Einleiten von trockenem Chlorgas, so lange dasselbe absorbiert wird, entsteht das in der Überschrift genannte Dichlorid.

Nachdem das Chloroform bei gewöhnlicher Temperatur verdunstet ist, bleibt ein krystallinischer Rückstand, der, in Äther gelöst und mit dem gleichen Volumen Alkohol versetzt, schöne, sofort farblose Krystallblätter liefert, welche dem Cholesterin täuschend ähnlich sehen. Durch Auflösen in Äther und abermaliges Füllen mit Alkohol erhält man die Substanz rein. Ihr Schmelzpunkt liegt bei 119—120° C. In den Mutterlaugen finden sich noch reichliche Mengen einer öligen, nur langsam erstarrenden Substanz vor. Ob dieselbe ein isomeres Dichlorid repräsentiert oder nicht, lassen wir vorläufig unentschieden.

Die Analyse des bei 119—120° C. schmelzenden Chlorids ergab folgende Zahlen:

¹ Monatshefte für Chemie, 1888, IX, 432.

I. 0·2644 g der bei 100° getrockneten Substanz gaben 0·2458 g Wasser und 0·7087 g Kohlensäure.

II. 0·3565 g gaben 0·2308 g Chlorsilber.

	Berechnet für $C_{27}H_{46}Cl_2$		Gefunden	
	I	II	I	II
C	324	73·51%	73·10	—
H	46	10·44	10·33	—
Cl	70·74	16·05	—	16·01
	440·74	100·00%		

In noch höherem Grade als die beiden Bromide zeigt dieses Chlorid eine bemerkenswerthe Beständigkeit. Bei mehrstündigem Kochen mit alkoholischer Kaliumacetat- oder Ätzkalilösung tritt auch nicht die geringste Zersetzung ein. Erst nach Erhitzen mit alkoholischem Kali auf 150° findet man die Krystallblätter verschwunden und reichliche Mengen von Chlorkalium gebildet. Das zähflüssig ölige Product konnte vorläufig nicht zum Krystallisiren gebracht werden. Es addirt nicht Brom, ist noch chlorhältig und reagirt heftig mit Acetylchlorid, wobei ein in schönen Prismen krystallisirender Körper entsteht, der vorläufig noch nicht untersucht werden konnte.

Reduction der Halogenadditionsproducte des Cholestens.

Zur Erreichung unseres nächsten Zieles, den gesättigten Kohlenwasserstoff $C_{27}H_{48}$, »Cholestan« zu gewinnen, schien es uns am geeignetsten, die im Vorigen beschriebenen Additionsproducte der Reduction mit Natrium in siedendem Amylalkohol zu unterwerfen. Ein Erfolg musste um so wahrscheinlicher sein, als ja die Reduction des Cholesterylchlorids unter Ersatz des Chlors durch Wasserstoff so glatt verläuft. Zwar haben schon Wislicenus und Moldenhauer¹ versucht, im Cholesterindibromid das Brom durch Wasserstoff zu ersetzen und zu diesem Zwecke dasselbe mit Natriumamalgam behandelt, ohne jedoch etwas anderes als Cholesterin zurückzugewinnen, doch war es nicht ausgeschlossen, dass nach Eliminirung der

¹ Ann. 146, 176.

Hydroxylgruppe und bei Einwirkung von Natrium bei höherer Temperatur ein Ersatz von Halogen durch Wasserstoff dennoch möglich sei.

Wir haben zunächst die beiden Bromide und ausserdem das zuerst von Raymann¹ erhaltene Cholesterylchlorididibromid herangezogen. Die Reduction verläuft ganz ähnlich wie die des Cholesterylchlorids; das Product, welches nach Durchschütteln des Amylalkohols mit Wasser, Verdunsten des Amylalkohols auf dem Wasserbade, Lösen des Rückstandes in Äther, Filtriren und Verdunsten des Äthers gewonnen wurde, trocknete zu einer zähflüssigen Masse ein, welche erst nach mehrmonatlichem Stehen Krystallnadeln abschied.

Auch beim Versuch, die Masse aus Eisessig umzukrystallisiren, gelingt es nur schwer, hinreichende Mengen von Krystallnadeln zu erhalten. Anfangs hielten wir die Substanz überhaupt nicht für krystallisationsfähig und analysirten direct das zähflüssige Product. Erst später erhielten wir genügende Mengen von Krystallen, welche den Schmelzpunkt 82—83° zeigten und die gleiche Zusammensetzung besaßen. Ganz dasselbe Resultat ergab die Reduction des Cholesterylchlorididibromids.

Die Analysen des halogenfreien Reductionsproductes ergaben nachstehende Zahlen. Dabei ist zu bemerken, dass zur Analyse I und II das Product aus Cholesterylchlorididibromid, zu III das Product aus einem Gemenge der isomeren Dibromide, zu IV jenes aus α -Cholestendibromid und zu V aus β -Dibromid verwendet wurde, dass ferner zu I und III die zähflüssige Masse, zu II, IV und V Krystalle vom Schmelzpunkt 82—83° verwendet wurden.

I. 0·2170 g, im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet, gaben 0·2365 g Wasser und 0·6871 g Kohlensäure.

II. 0·2449 g gaben 0·2624 g Wasser und 0·7714 g Kohlensäure.

III. 0·2167 g bei 100° getrocknet, gaben 0·2382 g Wasser und 0·6830 g Kohlensäure.

¹ Siehe Beilstein, 2. Aufl., 2. Bd., S. 679.

IV. 0·2321 g, im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet, gaben 0·2515 g Wasser und 0·7307 g Kohlensäure.

V. 0·2559 g gaben 0·2805 g Wasser und 0·8121 g Kohlensäure.

	I	II	III	IV	V
C	86·35	85·94	85·96	85·86	86·55
H	12·11	11·90	12·21	12·04	12·18
	98·46	97·84	98·17	97·90	98·73

Aus diesen Analysen ergibt sich, dass wir unser Ziel, das Cholestan, nicht erreicht haben; ein Körper von der Zusammensetzung $C_{27}H_{48}$ müsste enthalten: 87·10% Kohlenstoff und 12·90% Wasserstoff. Überdies addirt das Product Brom in beträchtlicher Menge. Wir müssen dasselbe trotz der ziemlich nahen Übereinstimmung in der Zusammensetzung, welche es bei wiederholter Darstellung aus verschiedenem Ausgangsmaterial zeigte, doch im Wesentlichen für Cholesten ansehen, dem offenbar trotz wiederholter Reinigungsversuche eine bestimmte Verunreinigung anhaftet. Denn durch Addition von Brom gewinnt man daraus das blättchenförmige β -Cholestendibromid, welches beim Kochen mit Alkohol in das α -Dibromid vom Schmelzpunkt 141° übergeführt werden kann. Die Analyse eines so erhaltenen blättchenförmigen Cholestendibromids ergab folgende Werthe:

I. 0·2413 g über Schwefelsäure im Vacuum getrocknet, gaben 0·1842 g Wasser und 0·5412 g Kohlensäure.

II. 0·2254 g gaben 0·1721 g Wasser und 0·5068 g Kohlensäure.

	Berechnet für $C_{27}H_{46}Br_2$	Gefunden	
		I	II
C	61·19	61·17	61·32
H	8·69	8·48	8·48

Das aus diesem blättchenförmigen Dibromid durch kurzes Erhitzen mit Alkohol gewonnene α -Dibromid zeigte, wie Herr A. Pelikan festzustellen die Güte hatte, krystallographisch denselben Habitus, wie er oben beschrieben wurde.

Bei der Reduction des Cholestendibromids mit Natrium im siedenden Amylalkohol geht also lediglich eine Abspaltung von Brom ohne Ersatz durch Wasserstoff vor sich, ein Resultat, welches sein Analogon in der Rückbildung von Cholesterin aus dessen Dibromür (Wislicenus und Moldenhauer) findet.

Ein Versuch der Reduction des viel stabileren Cholestendichlorids gab kein günstigeres Resultat. Nur verlief die Reduction insoferne glatter, als es diesmal unschwer gelang, das Reductionsproduct mit Cholesten (Hydrocholesterylen) zu identificiren.

Der nach der Reduction beim Verdampfen des Amylalkohols bleibende Rückstand erstarrte in kurzer Zeit krystallinisch; durch Umkrystallisiren aus Ätheralkohol und aus Alkohol allein konnten reichliche Mengen des in Nadeln krystallisirenden Cholestens gewonnen werden. Der Schmelzpunkt der Nadeln lag bei $89-90^{\circ}$, die Analyse der im Vacuum über Schwefelsäure getrockneten Substanz ergab:

0.2665 g gaben 0.2949 g Wasser und 0.8560 g Kohlensäure.

	Berechnet für $C_{27}H_{46}$	Gefunden
C	87.56	87.60
H	12.43	12.29

Zur weiteren Identificirung wurde der reine Kohlenwasserstoff mit Brom behandelt, wobei genau die berechnete Menge des letzteren aufgenommen wurde. Das aus Ätheralkohol gewonnene blättchenförmige Dibromid wurde aus warmem Alkohol umkrystallisirt, wobei wieder das bei $141-142^{\circ}$ schmelzende α -Dibromid resultirte, über dessen Krystallform wir Herrn Pelikan die folgende Mittheilung verdanken.

»Die Krystalle gestatten eine genaue Messung der Prismenzone; es ergaben sich die Winkel $57^{\circ} 17'$ und $122^{\circ} 42'$, Werthe, welche mit jenen der vorher beschriebenen Substanz völlig übereinstimmen. Das Doma gestattet leider keine Messung.«

Cholesterylchloriddichlorid
(Trichlorcholestan).

Durch Einleiten von trockenem Chlor in eine Lösung von Cholesterylchlorid in Chloroform bis zur Sättigung und Verdunstenlassen des Chloroforms wurde eine allmählig krystallinisch erstarrende Masse erhalten. Ein Theil davon, auf Thonplatten abgesaugt, lieferte beim Umkrystallisiren aus Eisessig ein Öl, welches allmählig zu Krystallen erstarrte. Beim Versuche, den nicht mit Thonplatten abgesaugten Antheil direct aus Eisessig umzukrystallisiren, wurde nur ein Öl erhalten, welches jedoch auf Zusatz von einigen der zuerst erhaltenen Kryställchen vollständig zum Krystallisiren gebracht werden konnte. Das so gewonnene Product wurde mit Alkohol, in dem es nahezu unlöslich ist, gewaschen und aus einem Gemenge von gleichen Theilen Alkohol und Aceton umkrystallisirt. Es wurden so farblose, rosettenförmig angeordnete Blättchen vom Schmelzpunkte 106° erhalten, welche beim Erstarren nicht mehr das bekannte schöne Farbenspiel des Cholesterylchlorids darboten.

Die Analyse ergab folgende Zahlen:

- I. $0\cdot3227\text{ g}$, im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet, gaben $0\cdot2786\text{ g}$ Chlorsilber und $0\cdot0060\text{ g}$ Silber.
- II. $0\cdot2174\text{ g}$ gaben $0\cdot5455\text{ g}$ Kohlensäure.
- III. $0\cdot2193\text{ g}$ gaben $0\cdot1846\text{ g}$ Wasser und $0\cdot5489\text{ g}$ Kohlensäure.

	Berechnet für		Gefunden		
	$\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{Cl}_3$		I	II	III
C	324	68·20	—	68·42	68·26
H	45	9·47	—	—	9·35
Cl	106·11	22·33	21·96	—	—
	475·11	100·00			

Dieses Trichlorcholestan ist gegenüber der Einwirkung von alkoholischem Kali ebenso wie das vorhin beschriebene Cholesterindichlorid und das Cholestendichlorid von bemerkenswerther Beständigkeit. Man kann dasselbe tagelang mit alkoholischem Kali kochen, ohne dass eine Veränderung wahrzu-

nehmen wäre. Als einmal eine Probe mit alkoholischer Kalilauge im geschlossenen Rohre auf 150° erhitzt wurde, zeigte sich allerdings ein Theil der Masse zersetzt, die Hauptmenge war jedoch unverändert geblieben, wie aus dem Schmelzpunkte ($106\text{--}107^{\circ}$) des gereinigten Körpers und der nachfolgenden Analyse hervorging.

0·3348 g der bei 100° getrockneten Substanz gaben 0·2955 g Chlorsilber und 0·0056 g Silber.

	Berechnet für <u>$\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{Cl}_3$</u>	Gefunden <u> </u>
Cl	22·33	22·37

Das in geringer Menge entstandene Zersetzungsproduct war von öligter Beschaffenheit (wahrscheinlich ein Cholesterilen).

Behandelt man Cholesterylchlorid in Chloroformlösung bei Gegenwart von Jod mit Chlorgas, so tritt neben Addition auch Substitution ein. Ein auf diese Weise erhaltenes Product wurde aus seiner Lösung in Eisessig durch Wasser fractionirt gefällt, um durch Analyse der einzelnen Fractionen des hellgelben, harzigen Körpers, der nicht krystallisirt erhalten werden konnte, zu entscheiden, ob eine einheitliche Substanz vorliege. Die Chlorbestimmung bei zwei derartigen Fractionen ergab in beiden Fällen übereinstimmend Zahlen, welche auf einen Körper von der Zusammensetzung $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{Cl}_{11}$ stimmen (Chlor berechnet $51\cdot87\%$; gefunden I. Fraction $51\cdot72\%$, II. Fraction $51\cdot27\%$). Eine weitere Untersuchung dieses Körpers müssen wir einem späteren Zeitpunkte vorbehalten.

Cholesterindichlorid.

Entwässertes Cholesterin wurde in Chloroform gelöst und in die Lösung bis zur Sättigung trockenes Chlor eingeleitet. Nach dem Verdunsten des Chloroforms wurde der Rückstand einmal durch Lösen in Äther und Versetzen mit Alkohol, und einmal aus heissem verdünnten Alkohol umkrystallisirt und so das Cholesterindichlorid in farblosen Nadeln erhalten, welche keinen scharfen Schmelzpunkt zeigten; die auf dem Wasser-

bade getrocknete Substanz beginnt bei 125° zu erweichen und ist erst bei 136° vollkommen geschmolzen. Das Dichlorid ist krystallwasserhaltig.

I. $0\cdot2613\text{ g}$ der lufttrockenen Substanz verloren bei 100° C .
 $0\cdot0102\text{ g}$.

II. $0\cdot3190\text{ g}$ verloren $0\cdot0127\text{ g}$.

In 100 Theilen:

	Berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{Cl}_2\text{O} + \text{H}_2\text{O}$	Gefunden	
		I	II
H_2O	3·79	3·90	3·98

Die wasserfreie Substanz zeigte folgende Zusammensetzung:

I. $0\cdot2511\text{ g}$ gaben $0\cdot2230\text{ g}$ Wasser und $0\cdot6514\text{ g}$ Kohlensäure.

II. $0\cdot2601\text{ g}$ gaben $0\cdot1676\text{ g}$ Chlorsilber.

	Berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{Cl}_2\text{O}$		Gefunden	
			I	II
C	324	70·94	70·75	—
H	46	10·07	9·87	—
Cl	70·74	15·49	—	15·93
O	16	3·50	—	—
	456·74	100·00		

Lässt man Chlor bei Gegenwart von Jod auf eine Lösung von Cholesterin in Chloroform einwirken, so geht neben der Addition auch eine Substitution vor sich. Das Reactionsproduct kann durch kochenden Alkohol scharf in zwei Theile zerlegt werden. Das eben besprochene Cholesterindichlorid geht in Lösung, während ein harzartiger Körper ungelöst bleibt. Dieser letztere liess sich auf keine Weise krystallisirt erhalten. Eine trotzdem ausgeführte Analyse zeigte, dass wir es mit einem Dichlorcholesterindichlorid zu thun hatten. Die im Vacuum über Schwefelsäure getrocknete Substanz zeigte nämlich folgende Zusammensetzung:

- I. 0·3148 g gaben 0·2314 g Wasser und 0·7149 g Kohlensäure.
 II. 0·2872 g gaben 0·2921 g Chlorsilber und 0·0111 g Silber.
 III. 0·4300 g gaben 0·4557 g Chlorsilber und 0·0102 g Silber.

	Berechnet für $C_{27}H_{44}Cl_4O$	Gefunden		
		I	II	III
C	61·66	61·94	—	—
H	8·37	8·17	—	—
Cl	26·92	—	26·42	27·04
O	3·04	—	—	—
	99·99			

Weder das Cholesterindichlorid noch das eben beschriebene Dichlorcholesterindichlorid sind fähig, Brom zu addiren. Das Cholesterindichlorid ist gegen kochende alkoholische Kalilauge beständig. Eine durch längere Zeit damit behandelte Probe gab bei der Analyse folgende Werthe für Chlor:

0·2921 g bei 100° getrocknet, gaben 0·1675 g Chlorsilber und 0·0128 g Silber.

	Berechnet	Gefunden
Cl	15·49	15·62

Das Dichlorcholesterindichlorid gibt beim Kochen mit alkoholischer Kalilauge 1 Molekül Chlorwasserstoff ab, wobei wieder ein gelber harzartiger Körper entsteht. Eine Chlorbestimmung ergab einen Chlorgehalt von 22·40%, was annähernd für ein Trichloroxycholesten ($C_{27}H_{43}Cl_3O$) stimmt, welches 21·75% Chlor enthalten müsste.

Cholesterylacetatdichlorid.

Dieser Körper wurde auf zwei Wegen erhalten, sowohl durch Behandeln von Cholesterylacetat mit Chlor in Chloroformlösung, als auch durch Erwärmen des Cholesterindichlorids mit Essigsäureanhydrid. Durch Umkrystallisiren aus Alkohol konnte es in farblosen, glänzenden Blättchen vom Schmelzpunkte 93° bis 94° C. erhalten werden, welche bei der Analyse folgende Werthe lieferten:

- I. 0·2620 g bei 100° getrocknet, gaben 0·2243 g Wasser und 0·6715 g Kohlensäure.
 II. 0·3466 g über Schwefelsäure im Vacuum getrocknet, gaben 0·1926 g Chlorsilber und 0·0060 g Silber.
 III. 0·2556 g gaben 0·2327 g Wasser und 0·6520 g Kohlensäure.
 IV. 0·2652 g gaben 0·2265 g Wasser und 0·6777 g Kohlensäure.

	Berechnet für		Gefunden			
	$C_{27}H_{45}Cl_2O, (C_2H_3O)$		I	II	III	IV
C	348	69·78	69·90	—	69·57	69·69
H	48	9·62	9·51	—	10·11	9·49
Cl	70·74	14·18	—	14·31	—	—
O	32	6·42	—	—	—	—
	498·74	100·00				

Die Analyse I bezieht sich auf Substanz, die durch Chloriren von Cholesterylacetat gewonnen war, während das Materiale für die Analysen II, III und IV von der Behandlung des Cholesterindichlorids mit Essigsäureanhydrid stammte.

Einwirkung von salpetriger Säure auf Cholesterin und seine Derivate.

A. Cholesterylchlorid.

Preis und Raymann¹ erhielten beim Eintragen von Cholesterylchlorid in kalte, rothe, rauchende Salpetersäure, die während der Operation erneuert werden musste, einen bei 148° bis 149° schmelzenden, in farblosen Nadeln krystallisirten Körper, den sie als Mononitrocholesterylchlorid bezeichnen.

In Rücksicht auf die Arbeiten von Tönnies, Wallach u. A. mussten wir es für zweifelhaft ansehen, ob hier wirklich eine Nitrirung, oder nicht vielmehr eine additive Aufnahme von Stickstoff—Sauerstoffverbindungen (N_2O_3 , N_2O_4) stattgefunden

¹ Ber. XII, 224.

habe. Für die letztere Anschauung spricht auch der von Preis und Raymann geschilderte Vorgang, den wir übrigens selbst wiederholten, wobei zu beobachten war, dass neben der Verflüssigung des Cholesterylchlorides eine Entfärbung der Salpetersäure eintrat. Dies war die Veranlassung dazu, dass wir das Verfahren zur Gewinnung des fraglichen Körpers etwas abänderten, und so zu dem gleichen Resultate kamen.

10 g Cholesterylchlorid werden in 250 cm^3 reiner, farbloser Salpetersäure vertheilt und dann 5 g gepulvertes Natriumnitrit ziemlich rasch eingetragen. Das Chlorid schmilzt, auf der Oberfläche der Flüssigkeit scheidet sich dann allmählig eine krümelige Masse ab. Nach einigem Stehen wird das Ganze in Wasser gegossen, das Ausgeschiedene mit Wasser verrieben, gewaschen, an der Luft getrocknet und dann an der Pumpe mit wenig Petroleumäther gewaschen. Dabei geht eine weiche, gelbe Substanz in Lösung, die Hauptmasse bleibt farblos auf dem Filter und kann aus Alkohol oder Eisessig umkrystallisirt werden.

Der Schmelzpunkt der so gewonnenen Krystallnadeln liegt genau bei 149° C. Auch die Analyse ergibt, dass wir es zweifellos mit demselben Körper zu thun haben, wie er von Preis und Raymann als Nitrocholesterylchlorid beschrieben worden ist.

Die im Vacuum über Schwefelsäure getrocknete Substanz gab folgende Zahlen:

- I. 0·2122 g gaben 0·1838 g Wasser und 0·5600 g Kohlensäure.
- II. 0·2113 g gaben 0·1860 g Wasser und 0·5569 g Kohlensäure.
- III. 0·2051 g gaben 0·1775 g Wasser und 0·5415 g Kohlensäure.
- IV. 0·3650 g gaben 0·1003 g Chlorsilber und 0·0110 g Silber.
- V. 0·3599 g gaben 11 cm^3 Stickstoff bei 19° C. und 740 mm Quecksilber.

Berechnet für $C_{27}H_{44}ClNO_3$			Gefunden				
			I	II	III	IV	V
C	324	72·10	71·97	71·88	71·99	—	—
H	44	9·79	9·62	9·78	9·61	—	—
Cl	35·37	7·87	—	—	—	7·79	—
N	14	3·12	—	—	—	—	3·44
O	32	7·12	—	—	—	—	—
		449·37	100·00				

Diese Zahlen stehen mit den Ergebnissen der Analysen von Preis und Raymann in guter Übereinstimmung.

Wir haben schon oben angedeutet, worin sich unsere Auffassung von der der genannten Autoren unterscheidet. Wir nehmen an, dass bei der Einwirkung der salpetrigen Säure und der Salpetersäure eine Addition stattfindet, während Preis und Raymann eine Substitution annehmen. Dieser letzteren Auffassung entspricht auch die von ihnen aufgestellte Formel $C_{26}H_{42}NO_2Cl$ (nach der gegenwärtigen Schreibweise also: $C_{27}H_{44}NO_2Cl$), zu welcher auch unsere wie ihre Analysen führen. Ein Product nun, welches durch einfache Addition von N_2O_3 , respective N_2O_4 und Abspaltung von salpetriger Säure, respective Salpetersäure unter Wasseraufnahme sich bilden soll, müsste um zwei Atome Wasserstoff mehr enthalten, als in der aus den Analysen sich ergebenden Formel ausgedrückt werden.¹ Nichtsdestoweniger sehen wir uns gezwungen, die Annahme aufrecht zu erhalten, dass es bei der Einwirkung von salpetriger Säure und Salpetersäure auf das Cholesterylchlorid sich nicht um eine Substitution handelt, denn in diesem Falle müsste die im Cholesterylchlorid enthaltene ungesättigte Gruppe, welche, wie sich aus früheren und auch aus der vorliegenden Arbeit ergibt, mit Leichtigkeit zwei Halogenatome addirt, erhalten geblieben sein. Dies ist jedoch, wie ein einfacher Versuch lehrt, bei dem nach Preis und Raymann und bei dem nach etwas abgeänderten Verfahren von uns gewonnenen Körper nicht mehr der Fall, denn in Chloro-

¹ Ein Körper $C_{27}H_{46}ClNO_3$ müsste enthalten: C = 71·78, H = 10·19, Cl = 7·84, N = 3·10, O = 7·09%.

form gelöst, addiren die Substanzen nicht mehr Brom. Es ist nicht unwahrscheinlich, dass bei der Zersetzung des in der ersten Phase entstandenen Nitrosits, respective Nitrosats mit Wasser, die sich bildende salpetrige Säure oder Salpetersäure die fraglichen zwei Wasserstoffatome aboxydirt. Eine ähnliche Beobachtung konnten wir bei dem Product der Einwirkung von Salpetersäure und salpetrigsaurem Natron auf das Cholesten (Hydrocholesterylen) machen (s. u.).

Im Anschlusse an das Voranstehende wollen wir es nicht unterlassen, einer Versuchsreihe Erwähnung zu thun, welche in Folge einer älteren Angabe über das Trocknen von Salpetrigsäuregas zu unerwarteten, doch nicht uninteressanten Resultaten geführt hat. Wir wollten trockenes Salpetrigsäureanhydridgas (aus Salpetersäure mit Arsentrioxyd) in eine ätherische Lösung von Cholesterylchlorid einleiten, und führten dabei das Gas, nach einer von Liebig herrührenden Angabe,¹ betreffend das Trocknen des aus Salpetersäure mit Stärkemehl zu erhaltenden Gasmengens, über Chlorcalcium, wobei jedoch, wie sich alsbald erkennen liess, reichliche Mengen von Chlor in dem Gasmengens erschienen. Das Gas wurde von der in Eis gekühlten ätherischen Lösung reichlich absorbt, nach mehrstündigem Einleiten wurde die Flüssigkeit 12 Stunden sich selbst überlassen, der Äther hierauf bei gewöhnlicher Temperatur verdunstet, wobei anfangs schöne, grosse, farblose Krystalle zurückblieben. Dieselben wurden über Schwefelsäure gestellt. Nach einiger Zeit trat unter Entwicklung rother Dämpfe und theilweiser Verflüssigung spontane Zersetzung ein. Die zurückbleibende Masse wurde mit wenig Petroleumäther gewaschen, wobei im Wesentlichen der flüssige Antheil der Masse in Lösung ging und Krystalle zurückblieben. Die letzteren, aus heissem Eisessig umkrystallisirt, erschienen als prächtige, farblose, lange Nadeln. Dieselben schmelzen bei 110° C. und scheinen sich beim Umkrystallisiren aus heissem Alkohol allmählig zu zersetzen. Die Analyse ergab folgende Werthe:

- I. 0·3552 g gaben 0·3002 g Wasser und 0·8662 g Kohlensäure.
- II. 0·3975 g gaben 0·2074 g Chlorsilber und 0·0171 g Silber.

¹ Gmelin-Kraut, I. Bd. 2. Abth. 456.

III. 0·2297 g gaben 9 cm^3 Stickstoff bei 21°8 C. und 749 mm Quecksilber.

IV. 0·4029 g gaben 0·2263 g Chlorsilber und 0·0086 g Silber.

Berechnet für $C_{54}H_{89}Cl_4N_3O_3$		Gefunden			
		I	II	III	IV
C	648	66·91	66·43	—	—
H	89	9·19	9·39	—	—
Cl	141·48	14·61	—	14·21	14·59
N	42	4·34	—	—	4·41
O	48	4·95	—	—	—
	968·48	100·00			

Wie diese Analysen ergeben, muss auf das Cholesterylchlorid unter den eingehaltenen Umständen neben N_2O_3 auch NOCl eingewirkt haben, und aus dem zuerst entstandenen Product salpetrige Säure abgespalten worden sein.

Der eben beschriebene Körper wurde mit einer alkoholischen Lösung von Kaliumacetat behandelt. Bei diesem Vorgange findet bloss ein Ersatz von zwei Chloratomen durch ein Sauerstoffatom statt. Nach dem Eindampfen, Waschen mit Wasser, Aufnehmen des Rückstandes in Äther und Verdunsten des letzteren wurde ein in schönen, langen, farblosen Nadeln krystallisirender Körper erhalten, dessen Schmelzpunkt bei 147° C. liegt und der bei der Analyse die folgenden Zahlen lieferte:

I. 0·3074 g gaben 0·2843 g Wasser und 0·7978 g Kohlensäure.

II. 0·3405 g gaben 0·0841 g Chlorsilber und 0·0174 g Silber.

III. 0·5017 g gaben 21 cm^3 Stickstoff bei 19°6 C. und 743 mm Quecksilber.

Berechnet für $C_{54}H_{89}Cl_2N_3O_4$		Gefunden		
		I	II	III
C	648	70·92	70·78	—
H	89	9·74	10·28	—
Cl	70·74	7·74	—	7·78
N	42	4·60	—	—
O	64	7·00	—	4·71
	913·74	100·00		

Wenn die beiden eben beschriebenen Körper an sich auch kein besonderes Interesse zu bieten schienen, so haben wir die Mittheilung darüber dennoch für wichtig gehalten, weil für den letztgenannten Körper von der Zusammensetzung $C_{54}H_{89}Cl_2N_3O_4$ ein bemerkenswerthes Analogon besteht. Es ist dies ein Derivat des Stilbens, welches Lorenz¹ bei der Behandlung des letzteren mit rauchender Salpetersäure und darauffolgendes Kochen des Reactionsproductes mit Alkohol erhalten hat und dem er die Formel $C_{28}H_{22}N_3O_4$ beilegt.²

B. Cholesten (Hydrocholesterylen).

Trägt man gepulvertes salpetrigsaures Natron in eine Aufschwemmung von Cholesten in reiner Salpetersäure ein, so schmilzt das letztere zu einem Öl; bei kurzem Stehen tritt ein Aufschäumen der Öltropfen ein.

Beim Eingiessen in Wasser erstarrt die schaumige Masse zu einer gelblichgrünen festen Substanz, welche nach dem Waschen mit Wasser aus Alkohol umkrystallisirt wurde. Man erhält so ganz schwach gelblich gefärbte, warzenförmige Krystallaggregate. Der Schmelzpunkt derselben liegt bei $105^{\circ}C$. Sie lieferten nach dem Trocknen bei 100° bei der Analyse folgende Zahlen:

- I. 0.2075 g gaben 0.1918 g Wasser und 0.5997 g Kohlensäure.
 II. 0.2625 g gaben 8.0 cm^3 Stickstoff bei $22^{\circ}C$. und 746 mm Quecksilber.

	Berechnet für			Gefunden	
	$C_{27}H_{47}NO_2$	$C_{27}H_{45}NO_2$	$C_{27}H_{43}NO_2$	I	II
C	77.70	78.07	78.45	78.82	—
H	11.27	10.84	10.41	10.27	—
N	3.36	3.37	3.39	—	3.42

Wie aus dieser Zusammenstellung hervorgeht, ist auch hier das erhaltene Product wasserstoffärmer, als erwartet

¹ Ber. VII, 1096.

² Für diese Analogie ist es irrelevant, dass bei der Aufstellung dieser Formel in Bezug auf den Wasserstoff ein Irrthum unterlaufen sein muss.

werden konnte.¹ Der Körper ist aber analog dem oben beschriebenen Product aus Cholesterylchlorid als ein verändertes Nitrosit oder Nitrosat, also als ein Additionsproduct aufzufassen, da derselbe nicht mehr Brom zu addiren vermag.

C. Cholesterin.

Trotz mehrfach wiederholter Bemühungen ist es uns nicht gelungen, das von Preis und Raymann² beschriebene, in feinen Nadeln vom Schmelzpunkte 120—121° krystallisirende Dinitrocholesterin zu gewinnen. Wir arbeiteten sowohl nach der von den genannten Autoren gegebenen Vorschrift, als auch, im Hinblick auf die beim »Nitrocholesterylchlorid« gewonnenen Erfahrungen, nach dem bei der Darstellung des letzteren angewandten Verfahren, erhielten aber stets gelbe, amorphe Producte, welche in wässriger Kalilauge sich auflösten und zu dem »Trinitrocholesterylen« von Latschinoff³ wahrscheinlich in naher Beziehung stehen.

Die Einwirkung der rauchenden Salpetersäure ist jedenfalls keine einfache und glatte. Zunächst tritt auch hier eine Entfärbung der Salpetersäure ein, die Reaction geht jedoch unter Erwärmen der Flüssigkeit und starkem Aufschäumen der Masse weiter. Selbst als wir vorsichtsweise mit kleinen Portionen und gekühlter Salpetersäure arbeiteten, die geschmolzene Masse sofort abhoben und in Wasser brachten, erhielten wir nur ein amorphes, in Alkohol relativ leicht lösliches Product.

Da ein Körper von saurer Beschaffenheit vorlag, versuchten wir Salze zu gewinnen,⁴ was auf folgendem Wege gelang. Zur kalten alkoholischen Lösung der Substanz wurde eine frisch bereitete alkoholische Kalilösung gesetzt; unter Rothfärbung der Flüssigkeit schied sich dabei eine tief rothgefärbte Kaliumverbindung aus, welche mit Alkohol, in dem sie etwas löslich ist, und dann mit Äther sorgfältig gewaschen wurde. Diese rothe Masse löst sich klar in Wasser auf; wird diese Lösung mit der Auflösung der Erdalkali- oder Schwermetallsalze ver-

¹ Siehe oben S. 23.

² Berl. Ber. XII, 224.

³ Siehe Beilstein, II. Aufl., II. Bd., S. 679.

⁴ Vergl. auch Reinitzer, Monatshefte für Chemie, 1888, IX, 440.

setzt, so entstehen voluminöse, flockige Niederschläge, welche beim Erhitzen der Flüssigkeit körnige Beschaffenheit annehmen. Ein so dargestelltes ockergelbes Silbersalz und eine hellolivfarbige Kupferverbindung lieferten Zahlen, welche zu einer Formel $C_{18}H_{27}NO_4$ für die Säure führten:

Silbersalz.

- I. 0·2017 g bei 100° getrocknet, lieferten 0·1088 g Wasser, 0·3755 g Kohlensäure und 0·0505 g Silber.
- II. 0·3334 g gaben 9·5 cm^3 Stickstoff bei 18° C. und 753 mm Druck.

	Berechnet für $C_{18}H_{26}NO_4Ag$	Gefunden	
		I	II
C	50·51%	50·77	—
H	6·08	5·99	—
N	3·27	—	3·28
Ag	25·17	25·04	—

Kupfersalz.

0·2135 g gaben 0·0245 g Kupferoxyd.

	Berechnet für $(C_{18}H_{26}NO_4)_2Cu$	Gefunden
Cu	8·99	9·15

In der nachfolgenden Tabelle finden sich alle jene von Anderen¹ und von uns dargestellten Körper zusammengestellt, von denen man mit Sicherheit entscheiden kann, ob sie zur Cholesten- (Hydrocholesterylen-) Reihe oder zur Cholestan-Reihe gehören.

¹ Walitzky, Planer, Raymann, Wislicenus und Moldenhauer, Reinitzer, Obermüller.

Cholesten-Reihe	Cholestan-Reihe
Cholesten, $C_{27}H_{46}$ (Hydrocholesterylen).	—
	Dichlorcholestan, $C_{27}H_{46}Cl_2$ (Cholestendichlorid).
	Dibromcholestan, $C_{27}H_{46}Br_2$ (Cholestendibromid) α - und β -Verbindung.
Cholesterylchlorid, $C_{27}H_{45}Cl$ (Chlorcholesten).	Trichlorcholestan, $C_{27}H_{45}Cl_3$ (Cholesterylchloriddichlorid).
	Dibromchlorcholestan, $C_{27}H_{45}ClBr_2$ (Cholesterylchloriddibromid).
Cholesterin, $C_{27}H_{45}OH$ (Oxycholesten).	Cholesterindichlorid, $C_{27}H_{45}Cl_2OH$ (Dichloroxycholestan).
	Cholesterindibromid, $C_{27}H_{45}Br_2OH$ (Dibromoxycholestan).
	Dichlorcholesterindichlorid, $C_{27}H_{43}Cl_4OH$ (Tetrachloroxycholestan).
Ester und Benzyläther des Cholesterins.	Ester der Vorigen.

Die Körper der Cholestan-Reihe zeigen gegenüber den Cholestenkörpern gemeinsame charakteristische Unterschiede bei der Einwirkung einzelner Reagentien. Diese Unterschiede geben sich durch eine viel geringere Reactionsfähigkeit der ersteren kund, was offenbar mit dem Fehlen einer ungesättigten Gruppe in Zusammenhang zu bringen ist. Gegenüber kalter concentrirter Schwefelsäure sind beispielsweise die Chlor- und Brom-Additionsproducte des Cholesterylchlorids, sowie des Cholestens völlig indifferent, während das Cholesterylchlorid und das Cholesten sofort unter Weichwerden gelbe bis gelbrothe Färbung annehmen. Cholesterindichlorid verhält sich

gegen concentrirte Schwefelsäure ebenfalls verschieden vom Cholesterin, es nimmt nur eine schwachrothe Färbung an, ohne dass die Flüssigkeit Fluorescenz zeigen würde.

Ganz analog fällt die Reaction der Cholestankörper mit Chloroform und Schwefelsäure negativ oder nur äusserst schwach aus, während die Cholestenkörper eine starke Farbenreaction zeigen.

Besonders auffallend ist der Unterschied der Körper beider Reihen gegenüber rauchender Salpetersäure. Übergiesst man damit Proben der einzelnen Substanzen, so tritt bei den Cholestenkörpern ausnahmslos unter Verflüssigung eine mehr oder weniger heftige Reaction ein, während die Cholestankörper ganz unangegriffen bleiben.

Die Liebermann'sche Cholestolreaction¹ zeigen beide Reihen. Ebenso ist ein wesentlicher Unterschied im Verhalten gegen Permanganat und Sodalösung nicht wahrzunehmen; beide entfärben das Permanganat bei längerem Kochen.

Von sonstigen Reactionen wollen wir erwähnen, dass das Cholesten beim gelinden Erwärmen mit Jod reichlich Jodwasserstoff entwickelt und dass beim Erhitzen desselben mit Schwefel grosse Mengen von Schwefelwasserstoff entweichen. Mit dem Studium dieser wichtigen Reactionen, sowie mit dem der Oxydationsproducte verschiedener Cholesterinderivate sind wir beschäftigt.

Aus der vorliegenden Literatur und unter Heranziehung der Schlussfolgerungen, welche sich aus dem Vorstehenden ergeben, lassen sich vorläufig folgende allgemeine Gesichtspunkte bezüglich der Constitution des Cholesterins und seiner nächsten Abkömmlinge aufstellen:

1. Die Körper der Cholesten-Reihe, welcher das Cholesterin selbst angehört, addiren nur ein Molekül Halogen. Dem hypothetischen Grenzkohlenwasserstoffe, Cholestan, muss demnach die Formel $C_{27}H_{48}$ zugeschrieben werden. Daraus ergibt sich

¹ Berl. Ber., XVIII, 1804.

zunächst, dass die Cholestenkörper ringförmige Bindungen enthalten müssen.

2. Der der ganzen Gruppe der Cholesterinkörper zu Grunde liegende Kohlenwasserstoff muss mindestens ein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthalten.

3. In keinem Falle ist es bisher gelungen, durch Einwirkung von alkoholischer Kalilauge aus den Halogenadditionsproducten der Körper der Cholesten-Reihe eine glatte Abspaltung von Halogenwasserstoff zu erzielen, wie sie bei Additionsproducten der Körper mit der Gruppe $-\text{CH}=\text{CH}-$ stets verläuft. Im Gegensatz zu diesen zeigen die Chloradditionsproducte der Cholestenkörper eine bemerkenswerthe Beständigkeit. Die einfachste Erklärung dieser Thatsache ist die, dass an die beiden Kohlenstoffatome, an denen die Addition stattfindet, kein Wasserstoff, sondern je zwei Kohlenstoffatome gebunden sind.

4. Die sub 1 gemachte Annahme, dass in den Cholestenkörpern ringförmige Bindungen vorliegen, führt zu der weiteren Folgerung, dass diese Ringe hydriert sein müssen. Die Beantwortung der Frage, ob alle Ringe vollständig hydriert sind, hängt davon ab, dass es gelingt, nachzuweisen, ob die ungesättigte Gruppe einem Ring angehört oder nicht. Im ersteren Falle hätten wir es mit terpen-naphtenartigen Körpern, im letzteren mit conjugirten Naphtenen zu thun.¹ Theilweise kommen wir also zu Folgerungen, welche schon wiederholt geäußert worden sind. Schon Walitzky,² dann C. Liebermann³ und Th. Weyl⁴ wiesen auf Analogien zwischen den Cholesterinkörpern und Terpenen hin.

¹ Die Annahme vollständig hydrierter Körper mit ringförmiger Bindung im Thierkörper bietet nichts Auffälliges mehr, da ja ein Repräsentant dieser Gruppe, der Inosit, daselbst vorkommt. Schon G. Krämer und W. Böttcher (Berl. Ber., XX, a, 595) haben auf ein solches Vorkommen hingewiesen, indem sie sagen: »In vielen, aus dem Lebensprocesse der Pflanzen und Thiere resultirenden Stoffen. . . kann der Naphtenring vorausgesetzt werden«.

² Berl. Ber., IX, 1876, S. 1310.

³ Berl. Ber. XVIII, 1885, S. 1803.

⁴ Arch. für Anat. und Physiol. Physiol. Abth., 1886, S. 182.

5. Zur Erklärung der Erscheinung, dass es unmöglich ist, beim Cholesten eine Isomerie aufzufinden und dass sich von demselben zwei wohl charakterisirte Brom-Additionsproducte ableiten, von denen das niedriger schmelzende sich leicht in das andere mit höherem Schmelzpunkte überführen lässt, glauben wir stereochemische Vorstellungen heranziehen zu müssen. Es ist unverkennbar, dass hier eine bemerkenswerthe Analogie mit dem Stilben¹ und seinen beiden Chloradditionsproducten besteht, von denen ebenfalls das niedriger schmelzende in das höher schmelzende übergeführt werden kann.

¹ Siehe auch S. 109.