

Über die Oxydation des Cholesterins.

(Oxycholesterine — Chollansäure.)

Von

J. Lifschütz-Bremen.

(Der Redaktion zugegangen am 25. Dezember 1906.)

Im Jahre 1898 berichtete ich in Gemeinschaft mit L. Darmstädter¹⁾ über die Veränderung des Cholesterins beim Kochen mit alkoholischem Kali und wies darauf hin, daß hier ein Sauerstoffderivat — etwa ein Cholesterinhydrat — entstanden sein mußte. Kurze Zeit darauf konnte ich mich wiederholt überzeugen, daß hier tatsächlich ein Oxydationsprodukt des Cholesterins vorliegt, das ich am besten durch direkte Oxydation des reinen Cholesterins mit Eisenchlorid, Chromsäure und dergl. erhalten konnte.

Das dabei entstandene Oxydationsprodukt charakterisiert sich sehr gut durch eine von mir seinerzeit aufgefundene Farbenreaktion mit charakteristischem Absorptionsspektrum,²⁾ welche es in Eisessiglösung in der Kälte auf Zusatz von einigen Tropfen konzentrierter Schwefelsäure gibt.³⁾ Reines Cholesterin bleibt dabei völlig farblos. Das Absorptionsspektrum dieser Reaktion besteht im wesentlichen aus einem scharfen tiefdunklen Streifen zwischen den Fraunhoferschen Linien C und d im Rot und einem breiteren Band auf D (im Gelb). Die gegenseitig wechselnden Intensitäten dieser beiden Absorptionsspektren in den verschiedenen Phasen des Oxydationsprozesses deuteten auf die Entstehung verschiedener Oxydationsstufen des Cholesterins hin. Dies bestätigte sich vollständig an der Hand der genannten

¹⁾ Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. XXXI, S. 1126 ff.

²⁾ Siehe Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. XXXI, S. 1123.

³⁾ Deutsche mediz. Wochenschr., 1897, Nr. 27.

Essigschwefelsäurereaktion und des Spektroskops durch Untersuchung der während des Oxydationsprozesses, zu verschiedenen Zeiten, gezogenen Proben.

Beim Einwirken von verdünnter Permanganatlösung (in sarker Essigsäure) auf eine etwa 4%ige Cholesterinlösung in Eisessig bei Wasserbadtemperatur konnten im wesentlichen drei Phasen des Oxydationsprozesses leicht unterschieden werden. Die erste Phase lieferte ein Produkt, das in Eisessiglösung auf Zusatz von konzentrierter H_2SO_4 eine schöne kirsch- bis violettrote Färbung gab. Absorptionsspektrum: ein breites, tiefschwarzes Band, welches das ganze Gelb und einen Teil des Grün auslöscht, während im Rot eine nur sehr schwache, feine Linie auftritt. Die Lösung wird beim Stehen prachtvoll kornblumblau mit violetter Durchsicht im Lampenlicht. Die Linie im Rot des Spektrums hat sich dann zum obenerwähnten Streifen entwickelt, während das Band im Gelb wesentlich abgenommen hat. Beim weiteren Stehen wird die Lösung rein tiefgrün und das Spektrum zeigt dann nur noch den Streifen im Rot. Diese Farbenwandlung geschieht anscheinend von der Oberfläche der Lösung aus — also durch weitere Oxydation des Produkts — und kann auch durch Schütteln mit Luft beschleunigt werden.

Das Produkt der zweiten Phase des Oxydationsprozesses gibt mit Essigschwefelsäure sofort eine rein grüne Lösung, deren Absorptionsspektrum nur den Streifen im Rot aufweist.

Beide Reaktionsprodukte sind gelbe neutrale, amorphe, harzartige, beim Reiben stark elektrisch werdende Körper, die — infolge ihrer harzigen Natur — keine scharfen Schmelzpunkte besitzen und in allen üblichen Lösungsmitteln (außer Wasser) leicht löslich sind. Sie geben beide auch die bekannte Liebermannsche Cholestolreaktion. Bei ihrer weiteren Oxydation entsteht — in dritter Phase des Oxydationsprozesses — mit guter Ausbeute ein Körper, der weder die Essigschwefelsäure- noch die Cholestolreaktion gibt und sich als ausgesprochene Dicarbonsäure dokumentiert, deren Kalksalze Zahlen gaben, welche mit der Formel $C_{26}H_{38}O_4 : Ca$ gut

übereinstimmen. Neben der Säure entsteht auch ihr Anhydrid, das mit alkoholischem Kali leicht in die Säure übergeht.

Diese Dicarbonsäure, $C_{26}H_{40}O_4$, für welche ich (mit Rücksicht auf ihre Muttersubstanz und ihr Vorkommen im Wollschweiß) den Namen Chollansäure vorschlage, ist den Eigenschaften und der Löslichkeit nach den Neutralkörpern der ersten zwei Oxydationsstufen sehr ähnlich, löst sich aber leicht in wässerigen Alkalien und fällt beim starken Ansäuern dieser Lösungen als weiße, käsige Flocken wieder aus. Sehr bemerkenswert ist ihr Verhalten zu Wasser. Obschon sie darin unlöslich ist, vermengt sie sich mit Wasser zu einer feinen Milch, die leicht durch die feinsten Filter durchgeht, ohne Spuren von fester Substanz auf dem Filter zurückzulassen. Die Emulsion scheidet auch beim langen Stehen keine Substanz ab und trennt sich erst nach starkem Ansäuern mit Salzsäure. Die Säure läßt sich daher nur mit salzsaurem Wasser auf dem Filter auswaschen, da reines Wasser sie als weiße Milch bis auf die letzte Spur durch das Filter treibt.

Die von verschiedenen Darstellungen — teils direkt aus dem Cholesterin und teils aus den genannten Neutralkörpern — herrührenden Präparate der Chollansäure lieferten in ihren bei $105^{\circ} C.$ konstant getrockneten Kalksalzen folgende Werte:

Analysen:	1.	2.	3.	4.	5.
Gefunden:	Ca = 8,35%	8,36%	9,08%	8,81%	8,92%
Durchschnitt:	» = 8,71%				

Berechnet für $C_{26}H_{38}O_4Ca$: 8,81% Ca.

Demnach muß die der Chollansäure unmittelbar vorangehende neutrale Oxydationsstufe des Cholesterins (zweite Phase) als ein Oxycholesterin von der Zusammensetzung $C_{26}H_{44}O_2$, also als zweiatomiger Alkohol, angesehen werden. Der diesem wiederum vorangehenden, in der ersten Oxydationsphase aus dem Cholesterin entstehenden, mit Essigschwefelsäure zunächst rot-violett reagierenden Verbindung dürfte daher, da ich an ihr aldehydische Eigenschaften bislang nicht wahrgenommen habe, sehr wahrscheinlich die Formel $(C_{26}H_{43}O)_2O$, also die eines Oxycholesterinäthers zukommen.

Daß letztere Verbindung tatsächlich eine Zwischenstufe

zwischen dem Cholesterin ($C_{26}H_{44}O$) und dem Oxycholesterin ($C_{26}H_{44}O_2$) ist, bestätigt sich am klarsten dadurch, daß man letzteres durch etwa $\frac{1}{2}$ —1 stündiges Kochen mit Zinkstaub und Eisessig, also durch Reduktion, leicht in die Verbindung der vorhergehenden Oxydationsstufe überführen und sich durch die entsprechende rot-violette Reaktion leicht davon überzeugen kann.

Bemerkt sei noch, daß alle obengenannten Oxydationsprodukte des Cholesterins von mir auch im natürlichen Wollschweiß mit Sicherheit nachgewiesen worden sind.

Ich behalte mir vor, auf den hier vorläufig nur in allgemeinen Zügen mitgeteilten Gegenstand demnächst in einer ausführlichen größeren Arbeit über die Oxydations- und Reduktionsprodukte und Derivate des Cholesterins und des Isocholesterins auf der Wollfaser im Naturzustande sowie im isolierten Wollfette zurückzukommen.

Obige Beobachtungen waren von mir bereits seit Jahren fixiert und in Notizen festgehalten, als mir im Juni 1906 eine Notiz aus dieser Zeitschrift von 1904, Bd. XLIII, S. 316, von Schulze und Winterstein-Zürich vor Augen kam, wo diese Forscher die Beobachtung mitteilten, daß das Cholesterin nach langem Lagern am Lichte an der Luft in seinem Schmelzpunkte und seiner Löslichkeit völlig verändert wird. Es war mir sofort klar, daß es sich hier um eine langsame Oxydation im obigen Sinne handelt. Ich teilte dies Herrn Prof. E. Schulze am 14. Juni 1906 mit, unter Beifügung einer kleinen Probe der obigen Oxycholesterine mit der Bitte, letztere mit seinen belichteten Präparaten vermittelt der Essigschwefelsäurereaktion zu vergleichen. Mit seinem freundlichen Antwortschreiben vom 30. Juni 1906, worin Herr Prof. Schulze meine Auffassung teilte, sandte er mir zwei wertvolle Pröbchen seines jahrelang belichteten Cholesterins, die die oben geschilderten Reaktionen in prägnantester Weise zeigen, so daß an der Natur dieser Erscheinung gar kein Zweifel bestehen kann.

J. Lifschütz-Bremen, im November 1906.
