

# Über das Verhalten von Jodfettsäurederivaten des Cholesterins im Organismus des Hundes.

Von  
**Emil Abderhalden und Emil Gressel.**

(Aus dem physiologischen Institute der tierärztlichen Hochschule, Berlin.)  
(Der Redaktion zugegangen am 17. August 1911.)

Jodfettsäuren und Jodfette sind wiederholt Gegenstand physiologischer Versuche gewesen. Besonders in neuerer Zeit sind derartige Verbindungen nach der Einführung von Jodipin und Sajodin usw. in die Therapie von großer Bedeutung geworden. Uns interessierte es, zu erfahren, wie sich jodhaltige Fettsäuren verhalten, wenn sie mit Cholesterin esterartig gebunden sind. Wir haben die folgenden drei Verbindungen dargestellt: 1.  $\alpha$ -Jodpropionylcholesterin; 2.  $\beta$ -Jodpropionylcholesterin; 3. Dijodelaidylcholesterin.

## 1. $\alpha$ -Jodpropionylcholesterin.

50 g  $\alpha$ -Brompropionsäure wurden mit 60 g Jodkalium in 300 ccm Wasser gelöst 2 Stunden am Rückflußkühler auf 60° erhitzt. Nach dem Erkalten des Gemisches wurde ausgeäthert. Die ätherische Lösung trockneten wir mit Chlorcalcium. Dann verdampften wir den Äther unter vermindertem Druck. Den Rückstand destillierten wir bei 0,3 mm Druck. Das bei 105° übergehende Destillat wog 47,1 g.

Überführung der  $\alpha$ -Jodpropionsäure in das Chlorid.

47,1 g  $\alpha$ -Jodpropionsäure wurden 2 Stunden mit 48 g Thionylchlorid am Rückflußkühler auf 60° erwärmt. Das überschüssige Thionylchlorid verdampften wir bei ca. 15 mm Druck und 40° des Wasserbades. Das rohe Jodpropionylchlorid destillierten wir bei 13 mm Druck. Die Ausbeute betrug 41,9 g.

Darstellung des  $\alpha$ -Jodpropionylcholesterins.

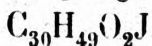
75 g Cholesterin, in 225 ccm Chloroform gelöst, wurden mit der äquivalenten Menge  $\alpha$ -Jodpropionylchlorid, 41,9 g, geschüttelt. Nach kurzer Zeit erstarrte die ganze Masse krystallinisch. Offenbar hatte sich ein Additionsprodukt gebildet. Es ging nach kurzer Zeit wieder in Lösung, und es begann die Entwicklung von Salzsäure. Zur Vervollständigung der Kondensation erhitzen wir das Gemisch noch 6 Stunden am Rückflußkühler. Nun setzten wir soviel Methylalkohol zu, bis eine bleibende Trübung auftrat. Die Ausbeute an Rohprodukt betrug 41,4 g. Zur Reinigung lösten wir es in kochendem, absolutem Alkohol. Bei anderen Darstellungen des gleichen Präparates lösten wir das Rohprodukt in Chloroform und fällten mit Methylalkohol. Die völlige Reindarstellung brachte bei diesem ersten Versuch große Verluste. Bei späteren Darstellungen waren die Ausbeuten recht gute.

$\alpha$ -Jodpropionylcholesterin krystallisiert in zu Büscheln vereinigten Nadelchen. Es fängt beim Erhitzen im Kapillarröhrchen bei  $65^{\circ}$  an zu sintern, bei  $100^{\circ}$  beginnt es zu schmelzen, ist bei  $115^{\circ}$  vollkommen geschmolzen und gibt bei  $197^{\circ}$  Jod ab. (Kor. 198,5.)

Das Präparat ist in heißem Alkohol leicht löslich, schwer in Methylalkohol, unlöslich in Wasser. Sehr leicht löst es sich in Chloroform, Essigäther, Äther und Benzol. Auch in Aceton und Petroläther ist es sehr leicht löslich. Löst man eine Probe des Präparates in Chloroform, und unterschichtet man vorsichtig mit konzentrierter Schwefelsäure, dann tritt erst nach einiger Zeit ganz allmählich Rotfärbung ein.

Zur Analyse wurde über Phosphorpentoxyd getrocknet:

0,1537 g Substanz: 0,3571 g  $\text{CO}_2$ ; 0,1184 g  $\text{H}_2\text{O}$ ; 0,1944 g Substanz: 0,0815 g AgJ



Ber. C = 63,34% H = 8,69% J = 22,33%

Gef. C = 63,35% H = 8,62% J = 22,09%

Fütterungsversuche mit  $\alpha$ -Jodpropionylcholesterin.

Zur Jodbestimmung im Harn und Kot benutzten wir die Methode von Kellermann. Zum Vergleiche wurde eine Jod-

kaliumlösung, die 0,5 g Jodkalium = 0,3821 g Jod im Liter enthielt, verwendet. Das Jod wurde mit Schwefelsäure und einer 10<sup>o</sup>igen Natriumnitritlösung in Freiheit gesetzt und in Chloroform aufgenommen.

Das andere Mal dampften wir 25 ccm einer aus den täglichen Harnmengen hergestellten Mischung unter Zusatz von 5 g Soda in einer Platinschale zur Trockene, veraschten, lösten den Rückstand in Wasser und benutzten das Filtrat zur Bestimmung.

Bei einzelnen Versuchen wurde nur letztere Methode angewandt. In diesem Falle wandten wir je 25 ccm der täglichen Harnmenge an.

Zur Bestimmung des Jodgehaltes im Kot wurde 1 g des mit 5 g Soda gemischten und bei 100<sup>o</sup> getrockneten und dann gepulverten Kotes mit 5 g einer Mischung von 2 Teilen Salpeter und 1 Teil Soda in einem Nickeltiegel verbrannt. Die Schmelze wurde in Wasser gelöst. Das Filtrat füllten wir in einem Meßkolben auf 250 ccm auf. Diese Lösung benutzten wir zur kolorimetrischen Bestimmung. Auf die Fehlerquellen der kolorimetrischen Methode brauchen wir hier nicht einzugehen. Sie sind, wie wir durch Kontrollversuche feststellten, nicht erheblich. Jedenfalls genügte die angewandte Methode, um unsere Fragestellung eindeutig zu entscheiden.

## Versuch I.

4.5 g  $\alpha$ -Jodpropionylcholesterin = 1 g Jod.

Terrier. ♂, Gewicht 8550 g

Tag	Erhalten	Harn- menge ccm	J im Harn g	Kot- menge g	J im Kot g	Bemerkungen
24. VII.	4,5 g Subst. per os in 5 Gelatine-kapseln innerhalb 2 Stund.	—	—	—	—	
25. VII.	—	130	0.008	—	—	
26. VII.	—	335	0.019	35.2	0.657	
27. VII.	—	330	0.010	37.8	0	
28. VII.	—	205	0	17.4	0	
29. VII.	—	160	0	—	—	
Zusammen:			0.037 g	—	0.657 g = 0.694 g	
			0.037 g J nach Veraschen.			

## Versuch II. Spitz, ♂, Gewicht 11750 g.

Tag	Erhalten	Harn- menge ccm	J im Harn g	Kot- menge g	J im Kot g	Bemerkungen
27. VII.	4,5 g Subst. per os in 5 Gelatinekap- seln innerhalb 2 Stunden	—	—	—	—	—
28. VII.	—	640	0,004	—	—	Je 25 ccm der täglichen Harn- menge wurden verascht.
29. VII.	—	405	0,009	30,7	0	—
30. VII.	—	285	0,005	25,7	0,592	—
31. VII.	—	—	—	—	—	—
1. VIII.	—	425	Spuren	22,1	0,038	—
2. VIII.	—	310	0	22,5	0	—
3. VIII.	—	—	—	—	—	—
4. VIII.	—	461	0	25,6	0	—
In Summa:			0,018 g	0,630 g = 0,648 g		

## Versuch III. Spitz, ♂, Gewicht 11550 g.

Tag	Erhalten	Harn- menge ccm	J im Harn g	Kot- menge g	J im Kot g	Bemerkungen
4. VIII.	4,5 g Subst. sub- kutan mit Öl emulgiert	—	—	—	—	Je 25 ccm der täglichen Harn- menge wurden verascht
5. VIII.	—	—	—	—	—	—
6. VIII.	—	370	0	—	—	—
7. VIII.	—	450	0	—	—	—
8. VIII.	—	230	0	32,1	0	—
9. VIII.	—	340	0,012	—	—	—
10. VIII.	—	295	0	—	—	—
11. VIII.	—	Kein Harn	—	—	—	—

Nach 7 Tagen 0,012 g J ausgeschieden.

## 2. $\beta$ -Jodpropionylcholesterin.

Überführung der  $\beta$ -Jodpropionsäure in das Chlorid.

20 g  $\beta$ -Jodpropionsäure wurden mit 20 g Thionylchlorid in einem mit Chlorcalciumrohr versehenen Kölbchen übergossen und 2 Stunden am Rückflußkühler auf  $60^\circ$  erwärmt. Die  $\beta$ -Jodpropionsäure löste sich in dem Thionylchlorid auf; Salzsäure entwich. Hierauf wurde das Reaktionsgemisch in einen Fraktionierkolben gebracht und im Wasserbade und im Vakuum unter Durchsaugen eines trockenen Luftstromes 1 Stunde erhitzt. Das schließlich resultierende Produkt, das  $\beta$ -Jodpropionylchlorid, wog 21,3 g.

### Darstellung des $\beta$ -Jodpropionylcholesterins.

37,65 g Cholesterin, in 110 ccm Chloroform gelöst, wurden mit der äquivalenten Menge  $\beta$ -Jodpropionylchlorid, 21,3 g, geschüttelt. Nach kurzer Zeit erstarrte die ganze Masse krystallinisch. Offenbar hatte sich ein Additionsprodukt gebildet. Es ging nach kurzer Zeit wieder in Lösung, und es begann die Entwicklung von Salzsäure. Zur Vervollständigung der Kondensation erhitzen wir das Gemisch noch 6 Stunden am Rückflußkühler. Nun setzten wir soviel Methylalkohol zu, bis eine bleibende Trübung auftrat. Die Ausbeute an Rohprodukt betrug 28,7 g. Zur Reinigung lösten wir es in Chloroform und fällten mit Methylalkohol.

$\beta$ -Jodpropionylcholesterin krystallisiert in Plättchen. Es fängt beim Erhitzen im Kapillarröhrchen bei  $85^\circ$ , an zu sintern und ist bei  $100^\circ$  vollständig geschmolzen. Bei  $260^\circ$  zersetzt es sich und gibt Jod nicht ab.

Das Präparat ist in Alkohol schwer löslich. Beim Erkalten findet ein Abscheiden von Krystallen statt. In Methylalkohol ist es sehr schwer löslich. In Essigäther, Petroläther und Benzol ist es sehr leicht löslich, leicht löslich in Chloroform, Aceton und Äther, unlöslich in Wasser.

Löst man eine Probe des Präparates in Chloroform und unterschichtet man vorsichtig mit konzentrierter Schwefelsäure, dann tritt erst nach einiger Zeit ganz allmählich Rotfärbung ein.

Zur Analyse wurde über Phosphorpentoxyd getrocknet:  
 0,1327 g Substanz: 0,3102 g CO<sub>2</sub>, 0,1073 g H<sub>2</sub>O. 0,2046 g  
 Substanz: 0,0837 g AgJ.



Ber. C = 63,34% H = 8,69% J = 22,33%

Gef. C = 63,74% H = 9,05% J = 22,10%

### Fütterungsversuche mit $\beta$ -Jodpropionylcholesterin.

4,5 g  $\beta$ -Jodpropionylcholesterin = 1 g Jod.

Versuch I. Terrier, ♂, Gewicht 8550 g.

Tag	Erhalten	Harn- menge ccm	J im Harn g	Kot- menge g	J im Kot g
26. VI.	4,5 g Sbst. per os in 5 Gelatine kapseln in- nerhalb 2 Stunden in Dosen von je 0,9 g	—	—	—	—
27. VI.	—	180	0,027	—	—
28. VI.	—	330	0,095	31,7	0,553
29. VI.	—	175	0,031	33,5	0,031
30. VI.	—	255	0,027	24,0	0
1. VII.	—	335	0,005	25,2	0
2. VII.	—	325	0	—	—
3. VII.	—	285	0	—	—

0,185 g + 0,584 g = 0,769 g  
 0,197 g J nach Veraschen.

Versuch II. Terrier, ♀, Gewicht 8550 g.

Tag	Erhalten	Harn- menge ccm	J im Harn g	Kot- menge g	J im Kot g
4. VII.	4,5 g Sbst. per os in 5 Gelatine kapseln innerhalb 5 Stunden	—	—	—	—
5. VII.	—	245	0,030	25,6	0,722
6. VII.	—	320	0,011	14,7	0,007
7. VII.	—	300	0	28,6	0
8. VII.	—	140	0	14,1	0

0,041 g + 0,729 g = 0,770 g  
 0,061 g J nach Veraschen.

### 3. Dijodelaidylcholesterin.

#### Überführung der Dijodelaidinsäure in das Chlorid.

50 g Dijodelaidinsäure wurden mit 50 g Thionylchlorid in einem mit Chlorcalciumrohr versehenen Kölbchen übergossen und 2 Stunden bei gewöhnlicher Temperatur stehen gelassen. Die Dijodelaidinsäure löste sich in dem Thionylchlorid auf. Salzsäure entwich. Hierauf wurde das Reaktionsgemisch in einen Fraktionierkolben gebracht und im Wasserbade und im Vakuum unter Durchsaugen eines trockenen Luftstromes 2 Stunden auf 55° erhitzt. Das schließlich resultierende Produkt wog 51,0 g.

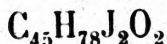
#### Darstellung des Dijodelaidylcholesterins.

35,5 g Cholesterin, in 100 ccm Chloroform gelöst, wurden mit der äquivalenten Menge Dijodelaidylchlorid, 51,0 g, geschüttelt. Nach kurzer Zeit erstarrte die ganze Masse krystallinisch. Offenbar hatte sich ein Additionsprodukt gebildet. Es ging nach kurzer Zeit wieder in Lösung und es begann die Entwicklung von Salzsäure. Zur Vervollständigung der Kondensation erhitzen wir das Gemisch noch 6 Stunden am Rückflußkühler. Nun setzten wir soviel Methylalkohol zu, bis eine bleibende Trübung auftrat. Beim Abkühlen fiel das Produkt zunächst in Form schwerer, öligler Tropfen aus. Nach einiger Zeit erstarrte die Abscheidung beim Stehen in einer Kältemischung. Die Ausbeute an Rohprodukt betrug 43,7 g. Zur Reinigung lösten wir es in Chloroform und fällten mit Methylakohol.

Eine deutliche Krystallform war nicht zu erkennen. Aus Mangel an Material haben wir vorläufig auf weitere Krystallisationsversuche verzichten müssen.

Dijodelaidylcholesterin wird bei 42° weich, ist bei 90° zu einer klaren Flüssigkeit geschmolzen und gibt bei 210° Jod ab. Das Präparat ist in Alkohol löslich, in Aceton ziemlich schwer löslich und in Methylalkohol unlöslich. Löst man eine Probe des Präparates in Chloroform und unterschichtet man vorsichtig mit konzentrierter Schwefelsäure, dann tritt erst nach einiger Zeit ganz allmählich Rotfärbung ein.

Zur Analyse wurde über Phosphorpentoxyd getrocknet:  
 0,1819 g Substanz: 0,3981 g CO<sub>2</sub>, 0,1400 g H<sub>2</sub>O; 0,2046 g  
 Substanz: 0,1083 g AgJ.



Ber. C = 59,70% H = 8,89% J = 28,06%

Gef. C = 59,69% H = 8,61% J = 28,61%

### Fütterungsversuche mit Dijodelaidylcholesterin.

3,5 g Dijodelaidylcholesterin = 1 g Jod.

Versuch I. Terrier, ♀, Gewicht 8550 g.

Tag	Erhalten	Harn- menge ccm	J im Harn g	Kot- menge g	J im Kot g	Bemerkungen
10. VII.	3,5 g Sbst. per os in 3 Gelatine kapseln innerhalb 1 Stunde	—	—	—	—	
11. VII.	—	200	0,079	21,4	0,537	
12. VII.	—	195	0,018	13,9	0	
13. VII.	—	285	0,016	12,6	0	
14. VII.	—	525	0	—	—	
15. VII.	—	530	0	—	—	

0,113 g + 0,537 g = 0,650 g  
 0,119 g J nach Veraschen

Versuch II. Terrier, ♂, Gewicht 8550 g.

Tag	Erhalten	Harn- menge ccm	J im Harn g	Kot- menge g	J im Kot g	Bemerkungen
19. VII.	3,5 g Sbst. per os in 3 Gelatine kapseln innerhalb 1 Stunde	—	—	—	—	
20. VII.	—	325	0,068	45,4	0,494	
21. VII.	—	325	0,013	26,3	0,031	
22. VII.	—	290	0,004	27,0	0,013	
23. VII.	—	250	0,001	19,1	0	
24. VII.	—	260	0	35,1	0	
25. VII.	—	250	0	—	—	

0,086 g + 0,538 g = 0,624 g  
 0,092 g J nach Veraschen



## Versuch III. Terrier, ♂, Gewicht 8550 g.

Tag	Erhalten	Harn- menge ccm	J im Harn g	Kot- menge g	J im Kot g	Bemerkungen
31. VII.	3,5 g Subst. subcu- tan in Öl gelöst	—	—	—	—	
1. VIII.	—	165	0,002	—	—	
2. VIII.	—	135	0,001	17,3	0	
3. VIII.	—	140	0	22,5	0	
4. VIII.	—	320	0	—	—	
5. VIII.	—	220	0,006	19,5	0	
6. VIII.	—	225	0,004	—	—	
7. VIII.	—	265	0,004	15,7	0	
8. VIII.	—	150	Spuren	16,5	0	
9. VIII.	—	95	0	—	—	
10. VIII.	—	225	0	—	—	
11. VIII.	—	235	0	—	—	

Nach 12 Tagen ausgeschieden 0,017 g J. 0,018 g J. nach erfolgter Ver-  
aschung gefunden.

Alle drei Cholesterinjodfettsäurepräparate wurden sehr schlecht resorbiert. Wir fanden bis zu  $\frac{2}{3}$  des gesamten zugeführten Jods im Kot. Die Jodausscheidung im Harn vollzog sich innerhalb 4—5 Tagen. Ein ziemlich erheblicher Teil des resorbierten Jods blieb offenbar in den Geweben zurück. Wurden die Präparate subcutan gegeben, dann erfolgte die Jodausscheidung im Harn ganz allmählich. Auf jodfreie Tage folgte wieder die Ausscheidung von Jod. Der größte Teil des eingespritzten Jodpräparates blieb offenbar innerhalb der Beobachtungszeit unresorbiert. Vielleicht sind die erwähnten Präparate zur Anlegung von Joddepots geeignet. Die Resorption dürfte sich über Wochen hinziehen.