

Es wurden 120 g Brucin verarbeitet. Die Hauptmenge der Säuren (ca. 130 g) schied sich nach kurzem Stehen in Eis ab. Nach mehreren Tagen war eine zweite, weit geringere Krystallisation erfolgt. Diese wurde zuerst mit 50 ccm Wasser ausgekocht, die genügt hätten, vorhandene Säure I völlig zu lösen, dann noch mit 500 ccm Wasser, die auch II und III hätten aufnehmen müssen. Es blieben jedoch 0.6 g der schwer löslichen Säure zurück.

Aus 200 Teilen Wasser umkrystallisiert und bei 78° im Vakuum getrocknet (Gew.-Verl. 12.78 %), zeigte sie unter den oben angegebenen Bedingungen $[\alpha]_D^{20} = -119.8^\circ$. Nach dem Auskochen mit 10 Teilen Wasser und abermaligem Umlösen war $[\alpha]_D^{20} = -119.2^\circ$. Wiederholtes Umkrystallisieren gab eine Substanz mit einem Wassergehalt in lufttrocknem Zustande von 13.11 % und mit $[\alpha]_D^{20} = -122.5^\circ$.

Durch das Auskochen der zweiten Krystallisation mit 550 ccm Wasser sind etwa 3 g Säure IV entfernt worden. Sie entsteht also mindestens in einer Menge von 3.6 g aus 120 g Brucin.

Die folgende Zusammenstellung gibt einen Vergleich der Löslichkeit in kochendem Wasser und der Drehung der vier Säuren:

Säure I:	1:12	$[\alpha]_D^{20} = -242^\circ$,
Säure II:	1:55	$[\alpha]_D^{20} = + 29^\circ$,
Säure III:	1:55	$[\alpha]_D^{20} = +157^\circ$,
Säure IV:	1:170	$[\alpha]_D^{20} = -122^\circ$.

401. A. Windaus und J. Adamla: Über Cholesterylamin. XIII. Mitteilung: Zur Kenntnis des Cholesterins.

[Aus der Medizinischen Abteilung des Universitätslaboratoriums Freiburg i. B.]
(Eingegangen am 17. Oktober 1911.)

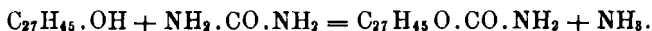
Über das Cholesterylamin, $C_{27}H_{45}.NH_2$, das Amin der Cholesterinreihe, hat Loebisch¹⁾ im Jahre 1872 eine kurze Mitteilung veröffentlicht. Er behauptet, er habe das Cholesterylchlorid durch Erhitzen mit alkoholischem Ammoniak auf 100° in Cholesterylamin übergeführt und beschreibt diese Base als eine in irisierenden Blättchen vom Schmp. 104° krystallisierende Substanz, die beim Abkühlen aus der Schmelze ähnlich wie Cholesterylchlorid ein leuchtend blauviolett

¹⁾ B. 5, 514 [1872].

Farbenspiel liefere; weiter teilt er eine Stickstoff-Bestimmung mit¹⁾. Später haben sich Walitzky²⁾, sowie Diels und Abderhalden³⁾ bemüht, das Cholesterylamin nach Loebischs Angaben zu bereiten, indessen ohne jeden Erfolg; an Stelle des Cholesterylamins erhielten sie ungesättigte Kohlenwasserstoffe. Stein⁴⁾ bezeichnet es darum als sehr fraglich, ob Loebisch tatsächlich Cholesterylamin in Händen gehabt habe.

Da uns das Cholesterylamin nicht nur in chemischer, sondern besonders in pharmakologischer Richtung interessierte, haben wir in der letzten Zeit einige Versuche zur Darstellung dieser hochmolekularen Base ausgeführt; von dem Verfahren von Loebisch haben wir auf Grund der Literaturangaben zunächst Abstand genommen und haben uns bemüht, auf anderen Wegen zum Ziel zu gelangen.

Im Jahre 1909 hat Gaubert⁵⁾ eine »Verbindung« von Cholesterin und Harnstoff, die beim Zusammenschmelzen der Komponenten entstehen soll, kristallographisch untersucht. In der Erwartung, daß diese »Verbindung« sich als Cholesterylharnstoff $C_{27}H_{45}.NH.CO.NH_2$ erweisen und sich zu dem gesuchten Cholesterylamin verseifen lassen würde, haben wir die Reaktion zwischen Cholesterin und Harnstoff chemisch untersucht und festgestellt, daß hierbei nicht Cholesterylharnstoff, sondern Cholesteryl-urethan, $C_{27}H_{45}O.CO.NH_2$, entsteht.



Die Bildung von Urethanen aus sekundären Alkoholen und Harnstoff ist bereits bekannt⁶⁾. Durch verseifende Mittel geht das Urethan natürlich in Cholesterin und nicht in Cholesterylamin über.

Einen etwas besseren Erfolg erzielten wir, als wir zur Gewinnung des Cholesterylamins den Umweg über das Cholestenon, das Keton des Cholesterins, einschlugen. Wir stellten das schon von Diels und Abderhalden⁷⁾ beschriebene Cholestenon-oxim dar und reduzierten es mit Natrium und Äthylalkohol. Das erhaltene Reaktionsprodukt besitzt die Zusammensetzung des Cholesterylamins, leider ist es aber nicht einheitlich, sondern besteht aus einem Gemisch von Stereoisomeren, deren vollständige Trennung außerordentlich mühsam und ver-

¹⁾ Bei zu rascher Verbrennung der Cholesterin-Derivate erhält man leicht Kohlenoxyd und Kohlenwasserstoffe; bei einer Stickstoff-Bestimmung nach Dumas können diese Gase das Vorhandensein von Stickstoff vortäuschen.

²⁾ B. 9, 1310 [1876].

³⁾ B. 37, 3103 [1904].

⁴⁾ G. Stein, Über Cholesterin. Inauguraldissertation, Freiburg i. B. 1905. Tabelle.

⁵⁾ C. r. 149, 608 [1909].

⁶⁾ C. 1900, II, 997.

⁷⁾ B. 37, 3101 [1904].

lustreich ist. Es ist uns daher nicht möglich gewesen, auf diesem Wege größere Mengen eines von Isomeren ganz freien Cholesterylamins zu bereiten.

Diese Schwierigkeiten haben uns veranlaßt, auf die Methode von Loebisch zurückzukommen und die Einwirkung von alkoholischem Ammoniak auf Cholesterylchlorid zu studieren. Hierbei hat es sich herausgestellt, daß es durch Abänderung der Versuchsbedingungen gelingt, das gesuchte Cholesterylamin in leidlich guter Ausbeute und in einheitlicher Form zu gewinnen.

Durch achtstündiges Erhitzen von Cholesterylchlorid mit Ammoniak entsteht Cholesterylamin bei 100° nur spurenweise, bei 140° etwa zu 5, bei 160° etwa zu 7.5 %.

Durch Zusatz von Ammoniumjodid¹⁾ wird die Ausbeute wesentlich erhöht; es entstehen bei 155° etwa 10, bei 175° etwa 27, bei 185° etwa 23 % Cholesterylamin.

Auf Grund dieser Vorversuche wurde die Umsetzung nunmehr bei 180° und unter Zusatz von Ammoniumjodid durchgeführt. Die so erhaltene Base, deren Salze interessante Löslichkeitsverhältnisse aufweisen, ist identisch mit einem der Isomeren, das in geringer Menge bei der Reduktion des Cholestenon-oxims entsteht; sie besitzt dagegen andere Eigenschaften wie das angeblich von Loebisch gewonnene »Cholesterylamin«.

Cholesterin und Harnstoff.

10 g Cholesterin wurden mit 15 g Harnstoff im Luftbad von Lothar Meyer auf 220° erhitzt, die Schmelze wurde bei dieser Temperatur 1½ Stunden gerührt, die erkaltete Masse gepulvert, mit Äther extrahiert, der Ätherextrakt eingedampft und der Rückstand mit Petroläther ausgekocht. Der in Petroläther ungelöste Anteil wurde mehrere Male aus Äthylalkohol umkrystallisiert. Wie die Analyse ergibt, handelt es sich um Cholesteryl-urethan. Es bildet bei langsamer Abscheidung lange Nadeln vom Schmp. 212—213°. Ausbeute 3.5 g.

0.2271 g Sbst.: 0.6525 g CO₂, 0.2272 g H₂O. — 0.2455 g Sbst.: 7.0 ccm N (17°, 752 mm).

C₂₈H₄₇O₂N. Ber. C 78.25, H 11.03, N 3.25.

Gef. » 78.36, » 11.19, » 3.28.

Das Urethan ist leicht löslich in Benzol und Chloroform, schwerer löslich in Äthylalkohol und Methylalkohol, fast unlöslich in Petroläther und in Wasser; die Salkowskische Farbenreaktion ist negativ, bei der Liebermannschen Probe tritt eine Grünfärbung nur bei Zusatz von ziemlich viel konzentrierter Schwefelsäure rasch auf.

¹⁾ A. Wohl, B. 39, 1951 [1906].

Bei der Verseifung mit alkoholischer Kalilauge wird Cholesterin glatt zurückgebildet.



Cholesterylchlorid und Ammoniak.

5 g Cholesterylchlorid wurden mit 20 ccm alkoholischem Ammoniak (bei 0° gesättigt) und 1 g Ammoniumjodid 8 Stunden im Petroleumofen auf 180° erhitzt. Der Inhalt des Rohrs wurde mit Wasser, Kalilauge und Äther herausgelöst; die ätherischen Lösungen aus einer Anzahl von Versuchen wurden vereinigt, zur Entfernung des Alkohols und des Ammoniaks mit Wasser gewaschen, mit festem Kaliumhydroxyd getrocknet und verdampft. Der Rückstand, hauptsächlich aus Cholesterylammin und ungesättigten Kohlenwasserstoffen bestehend, wurde in absolutem Äther gelöst; in die ätherische Lösung wurde gasförmiger Chlorwasserstoff eingeleitet, wodurch ein dicker, gallertartiger Niederschlag von salzsaurem Cholesterylammin ausgefällt wurde; nach kurzem Stehen wurde dieser abgesaugt, mit viel Äther gewaschen, getrocknet und umkrystallisiert. Das Umkrystallisieren geschah in der Weise, daß das rohe salzsaure Amin in kochendem 95-prozentigem Alkohol gelöst und durch vorsichtigen Zusatz von 20-prozentiger, wäßriger Salzsäure wieder ausgefällt wurde; in einigen Fällen erwies sich eine Vorbehandlung des Reaktionsproduktes mit Tierkohle als vorteilhaft. Das wiederholt umkrystallisierte, salzsaure Salz bildet lange, weiße Nadeln, die erst über 330° zusammensintern; es ist unlöslich in Wasser, in Petroläther, Benzol, schwer löslich in kaltem Eisessig, Methyl- und Äthylalkohol; eine Lösung des Salzes in heißem Alkohol gibt auch mit viel Wasser keine Fällung, sondern eine kolloidale Lösung; erst nach Zusatz von konzentrierter Salzsäure krystallisiert das Cholesterylammin-hydrochlorid aus.

0.1869 g Subst.: 0.0640 g AgCl.

$C_{27}H_{45}NCl$. Ber. Cl 8.41. Gef. Cl 8.47.

Cholesterylammin, $C_{27}H_{45}.NH_2$.

Zur Darstellung der freien Base wurde das salzsaure Salz fein gepulvert und mit viel Äther und Kalilauge so lange auf der Maschine geschüttelt, bis es in Lösung gegangen war; die ätherische Lösung wurde abgehoben, mit festem Kaliumhydroxyd getrocknet, verdunstet und der Rückstand aus wenig kochendem Methylalkohol umkrystallisiert. Das so gewonnene Cholesterylammin bildet cholesterin-ähnliche Blättchen; es ist in den üblichen organischen Lösungsmitteln leicht löslich, in Wasser unlöslich, doch neigt es zur Bildung kolloi-

daler Lösungen; nach dem Trocknen¹⁾ schmilzt es bei 98°; beim Abkühlen der Schmelze tritt kein Farbenspiel auf. Die Salkowskische Reaktion ist negativ, bei der Liebermannschen Probe entsteht eine schöne und beständige Rotviolett-färbung (kein grün wie beim Cholesterin). Mit Digitonin scheint das Amin eine Additionsverbindung zu liefern.

0.1330 g Stbst.: 0.4084 g CO₂, 0.1493 g H₂O. — 0.2280 g Stbst.: 6.8 ccm N (16°, 761 mm).

C₂₇H₄₇N. Ber. C 84.07, H 12.29, N 3.64.

Gef. » 83.75, » 12.56, » 3.49.

Alle Salze des Cholesterylamins sind ebenso wie die Base selbst in Wasser unlöslich.

Das Sulfat bildet feine, gebogene Nadeln und ist auch in kochendem Alkohol sehr schwer löslich; leichter löslich in Alkohol sind Nitrat und Chlorhydrat. Das Chloroplatinat stellt ein in den üblichen Lösungsmitteln unlösliches, hellgelbes Pulver dar.

Das Pikrat wurde in alkoholischer Lösung aus den Komponenten bereitet; es bildet lange, dünne, gelbe Prismen, die meist zu Büscheln vereinigt sind. Beim Erhitzen im Schmelzpunktsröhrchen färbt es sich von 250° an dunkel und schmilzt unter lebhafter Zersetzung bei 274—275°. Es ist unlöslich in Wasser und in Petroläther, schwer löslich in kaltem Alkohol, leicht löslich in Essigester und Aceton.

0.1932 g Stbst.: 0.4581 g CO₂, 0.1495 g O. — 0.1232 g Stbst.: 9.7 ccm N (18°, 763 mm).

C₃₃H₅₀O₇N₄. Ber. C 64.45, H 8.20, N 9.12.

Gef. » 64.67, » 8.66, » 9.15.

N-Acetyl-cholesterylamin, C₂₇H₄₅.NH.CO.CH₃. 1 g Amin wurde in 20 ccm Äther gelöst und mit 1 ccm Essigsäureanhydrid versetzt; das in Äther fast unlösliche Acetylderivat fiel alsbald aus und wurde nach dem Absaugen aus kochendem Äthylalkohol umkrystallisiert. Es bildet glänzende, vierseitige Blättchen, die erst bei 243—244° schmelzen. Es ist leicht löslich in Chloroform, löslich in heißem Benzol, Alkohol und Eisessig, schwer löslich in kaltem Essigester, fast unlöslich in Äther, Petroläther und Wasser. Bei der Salkowskischen und der Liebermannschen Probe verhält es sich wie das Cholesterylamin selbst.

0.1209 g Stbst.: 0.3576 g CO₂, 0.1283 g H₂O. — 0.1625 g Stbst.: 4.5 ccm N (24°, 764 mm).

C₂₉H₄₉ON. Ber. C 81.42, H 11.56, N 3.28.

Gef. » 81.28, » 11.96, » 3.14.

¹⁾ Das Amin scheint Krystallwasser oder Krystallalkohol zu enthalten, da es vor dem Trocknen unter Aufschäumen gegen 80° schmilzt.

N-Benzoyl-cholesterylamine, $C_{27}H_{45}.NH.CO.C_6H_5$. 1g Amin wurde in 15 ccm Pyridin gelöst, mit 2 ccm Benzoylchlorid versetzt und 24 Stunden stehen gelassen: das mit viel Wasser ausgefällte Reaktionsprodukt wurde abfiltriert, ausgewaschen, getrocknet und aus kochendem Essigäther umkrystallisiert; es bildet langgestreckte, dünne Prismen, die bei 236° schmelzen; es ist unlöslich in Wasser, sehr wenig löslich in Petroläther und Äther, schwer löslich in kochendem Alkohol und Aceton, sowie in kaltem Essigester, löslich in Chloroform.

0.1973 g Subst.: 4.8 ccm N (17.5° , 762 mm).

$C_{34}H_{51}ON$. Ber. N 2.86. Gef. N 2.83.

Cholesterylamine aus Cholestenonoxim.

10 g Cholestenonoxim¹⁾ wurden durch metallisches Natrium in kochendem absoluten Alkohol reduziert; im Laufe von 5 Stunden wurden 400 ccm absoluter Alkohol und 40 g metallisches Natrium allmählich zugegeben. Das mit viel Wasser ausgefällte Reaktionsprodukt wurde (wie oben beschrieben) über das salzsaure Salz, bisweilen auch über das kohlen saure Salz, gereinigt. Das nach dieser Methode mit 60-prozentiger Ausbeute dargestellte »Cholesterylamine« krystallisiert in Prismen und schmilzt unscharf gegen 98° , in Löslichkeitsverhältnissen und Farbenreaktionen verhält es sich wie die eben beschriebene Base aus Cholesterychlorid.

0.2000 g Subst.: 6.6 ccm N (18° , 753 mm).

$C_{27}H_{47}N$. Ber. N 3.64. Gef. N 3.78.

Das Sulfat diesesamins krystallisiert in prächtigen, oben abgeschrägten Säulen.

Das Pikrat bildet lange zugespitzte Nadeln, die sich schon gegen 253° zersetzen.

0.2102 g Subst.: 17.5 ccm N (19° , 748 mm).

$C_{33}H_{50}O_7N_4$. Ber. N 9.12. Gef. N 9.45.

Das Chloroplatinat, ein hellgelbliches, unlösliches Pulver, zersetzt sich nach vorheriger Verfärbung bei 252° .

0.2364 g Subst.: 0.0387 g Pt.

$C_{51}H_{96}N_2Cl_6Pt$. Ber. Pt 16.59. Gef. Pt 16.37.

Das Benzoylderivat diesesamins krystallisiert aus Alkohol in langen farbenförmig angeordneten Nadeln vom Schmp. 203° ; es unterscheidet sich also wesentlich von dem oben beschriebenen Benzooat vom Schmp. 236° .

¹⁾ Das Cholestenon wurde nach dem Verfahren von Diels und Abderhalden (B. 37, 3099 [1904]) durch einstündiges Erhitzen von Cholesterin mit Kupferoxyd auf 290° bereitet. Bemerkenswert ist es, daß die Ausbeute an Keton leicht von 25% auf 65% gesteigert werden kann, wenn das Reaktionsgemisch während des Erhitzens andauernd gerührt wird.

0.1990 g Sbst.: 0.6076 g CO₂, 0.1939 g H₂O. — 0.1248 g Sbst.: 2.7 ccm $\frac{1}{10}$ -NH₃ (Kjeldahl).

C₃₄H₅₁ON. Ber. C 83.37, H 10.50, N 2.86.

Gef. » 83.27, » 10.90, » 3.03.

Bei der Darstellung dieses Benzozats fiel es uns auf, daß es erst nach häufigem Umkrystallisieren gelang, eine Substanz mit konstantem Schmelzpunkt zu gewinnen; dabei hatte das als Ausgangsmaterial dienende »Cholesterylamın« bereits die richtige analytische Zusammensetzung besessen. Wir hielten es darum für wahrscheinlich, daß es nicht einheitlich sei, sondern vielleicht aus einem Gemisch von Isomeren (Stereoisomeren) bestehen könnte¹⁾.

Zur Prüfung dieser Annahme haben wir 20 g »Cholesterylamın« acetyliert und die Acetylderivate einer fraktionierten Krystallisation unterworfen. Es ist uns hierbei geglückt, drei verschiedene Acetylamine in reiner Form zu isolieren und so zu beweisen, daß auch das »Cholesterylamın« aus Cholestenonoxim aus einem Gemisch von Isomeren besteht.

1 Tl. Amin wurde in 10 Tln. Äther gelöst und mit 1 Tl. Essigsäureanhydrid versetzt. Der in Äther unlösliche Anteil des Reaktionsproduktes wurde aus Alkohol wiederholt umkrystallisiert; er schmolz dann bei 243—244°, bildete glänzende Blättchen und erwies sich als vollständig identisch mit dem oben beschriebenen Acetylcholesterylamın (aus Cholesterylchlorid); die Ausbeute betrug allerdings nur ca. 14%.

0.1867 g Sbst.: 5.2 ccm N (24°, 760 mm).

C₂₉H₄₉ON. Ber. N 3.28. Gef. N 3.14.

Der in Äther lösliche Anteil der Acetylamine wurde nach dem Verdunsten des Äthers wiederholt aus Alkohol umkrystallisiert und so in Form langer, dünner Nadeln vom Schmp. 216—217° erhalten, die ihren Schmelzpunkt bei weiterem Umkrystallisieren nicht mehr veränderten. Diese Verbindung ist bei weitem das Hauptprodukt der Reaktion und sei als β -Acetylcholesterylamın²⁾ bezeichnet; wahrscheinlich leitet sich auch das oben beschriebene Benzoylderivat vom Schmp. 203° von diesem β -Cholesterylamın ab.

0.1578 g Sbst.: 0.4708 g CO₂, 0.1625 g H₂O. — 0.1551 g Sbst.: 3.7 ccm $\frac{1}{10}$ -NH₃ (Kjeldahl).

C₂₉H₄₉ON. Ber. C 81.42, H 11.56, N 3.28.

Gef. » 81.37, » 11.52, » 3.34.

¹⁾ Auch bei der Reduktion des Cholestenons mit Natrium und Äthylalkohol bildet sich ein Gemisch von isomeren Cholesterinen (Diels und Linn, B. 41, 265 [1908]).

²⁾ Da es vermutlich dem β -Cholesterin entspricht.

Die Mutterlaugen dieses β -Acetylcholesterylamins gaben bei sehr langsamem Verdunsten zwei Arten von Krystallen, zunächst solche des β -Acetats, dann aber auch derbe Säulen, die derartig groß waren, daß sie mit der Pinzette ausgelesen werden konnten. Diese schmolzen schon bei 190° und veränderten ihren Schmelzpunkt bei weiterem Umkrystallisieren aus Methylalkohol nicht; sie besitzen ebenfalls die Zusammensetzung¹⁾ eines Acetylcholesterylamins und seien als γ -Acetylcholesterylammin bezeichnet.

0.2196 g Subst.: 0.6590 g CO_2 , 0.2287 g H_2O . — 0.1107 g Subst.: 2.65 ccm $\text{N}/_{10}\text{-NH}_3$ (Kjeldahl).

$\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{ON}$. Ber. C 81.42, H 11.56, N 3.28.
Gef. » 81.84, » 11.65, » 3.35.

402. Hugo Weil: Über die Einwirkung von Natriumamalgam auf Naphtholcarbonsäuren.

(Eingegangen am 7. September 1911.)

I. Reduktion von 1.2- und 2.3-Naphtholcarbonsäure.

(Vorläufige Mitteilung.)

1.2-Naphtholcarbonsäure liefert bei der Reduktion mit Natriumamalgam in borsaurer Lösung²⁾ in guter Ausbeute den zuerst von Friedländer³⁾ erhaltenen 1.2-Naphthaldehyd, wenn man durch Zusatz von Bisulfit (dessen saure Reaktion man zweckmäßig durch neutrales Sulfit abstumpft) eine weitergehende Reduktion des Aldehyds verhindert.

2.3-Naphtholcarbonsäure liefert unter ähnlichen Bedingungen einen Tetrahydro-naphthalinaldehyd, der sich wie ein fetter Aldehyd verhält und Fehlingsche Lösung sowie ammoniakalische Silberlösung schon in der Kälte reduziert.

Von den beiden Naphthalincarbonsäuren wird unter den angegebenen Verhältnissen die α -Säure nicht angegriffen, während die β -Säure eine geringe Menge β -Naphthalinaldehyd, aber keinen kernhydrierten Aldehyd liefert.

Die näheren Angaben finden sich in der Dissertation des Hrn. Hermann Ostermaier, Gießen 1910.

¹⁾ Möglich wäre auch die Formel eines Dihydro-acetyl-cholesterylamins.

²⁾ B. 41, 4147 [1908].

³⁾ B. 41, 1037 [1908].