

Kondensationen von Chlorkohlensäure-cholsäure-äthylester mit Aminen und Phenolen

Von

AUGUST VERDINO und ERWIN SCHADENDORFF

Aus dem Medizinisch-chemischen Institut der Universität in Graz

(Eingegangen am 8. 5. 1935. Vorgelegt in der Sitzung am 9. 5. 1935)

Da viele organische Verbindungen wegen ihrer geringen Lipoidlöslichkeit oder wegen ihres ungünstigen therapeutischen Index für die Therapie nicht verwendbar sind, suchten wir die Verbesserung dieser Eigenschaften durch Kondensation, zunächst mit Cholesterin¹, zu erreichen. Es ist allgemein bekannt, daß besonders dem Cholesterin im Organismus eine entgiftende Wirkung zukommt. Daneben ist auch noch eine größere Lipoidlöslichkeit der Kondensationsprodukte zu erwarten. Diese Kupplungsprodukte zeigten zum Teil nicht die von uns erwarteten Eigenschaften, so daß wir auch Kondensationen mit der konstitutionell verwandten Cholsäure durchführten.

Für unsere Kondensationen ist die freie Cholsäure wegen ihrer Löslichkeitsverhältnisse nicht besonders geeignet, so daß wir einen Ester der Cholsäure für die Kondensation heranziehen mußten. Da in der Therapie die Äthylester sehr oft stärker wirken als die Methyl-ester, gingen wir von dem Cholsäure-äthylester aus. Eine direkte Kupplung des Esters mit Aminen oder Phenolen kam nach den Versuchen mit dem Cholesterin nicht in Frage. Wir stellten uns daher den bisher noch nicht näher untersuchten 3-Chlorkohlensäure-cholsäure-äthylester her.

Wie schon in einer früheren Arbeit erwähnt, ist dieser Ester sehr reaktionsfähig, aber doch reaktionsträger als der Chlorameisensäure-ester des Cholesterins. Reaktionen, die in der Cholesterinreihe ohne besondere Schwierigkeit auszuführen waren, machten in der Cholsäurereihe die Anwendung höherer Temperaturen oder eines Katalysators notwendig. Daneben waren auch keine guten Reinigungsmöglichkeiten für die Substanzen gegeben. Die ersten Reinigungsstadien mußten sich auf Umfällen in Wasser beschränken, wo die große Neigung zur Kolloidbildung eine unangenehme Erschwerung brachte. Manche

¹ Liebigs Ann. Chem. **512** (1934) 89; Mh. Chem. **65** (1934) 141 und **65** (1935) 338, bzw. S.-B. Akad. Wiss. Wien (IIb) **143** (1934) 493 und **144** (1935) 28.

Produkte ließen sich wegen ungünstiger Löslichkeitsverhältnisse überhaupt nicht vollkommen analysenrein herstellen; einige waren meistens erst in reinerem Zustande durch Abdunstenlassen aus einem organischen Lösungsmittel kristallinisch abzuscheiden. Andere Kondensationsprodukte wieder waren trotz großer Reinheit nicht kristallisiert zu erhalten. Diese Eigenschaften decken sich vollkommen mit jenen der entsprechenden Arsenverbindungen², wo auch die Cholsäure-Arsen-Verbindungen im Gegensatz zu den Cholesterin-Arsen-Verbindungen nicht kristallisiert zu fassen waren.

Der Chlorkohlensäure-cholsäure-äthylester setzt sich quantitativ mit Ammoniak zum Urethan um. Außerdem kondensierten wir ihn mit Anilin, *o*-Toluidin und den Nitranilinen. Von den flüssigen Aminen reagierte Anilin beim Mischen mit großer Wärmetönung, während *o*-Toluidin in ätherischer Lösung erst nach einiger Zeit kuppelte. Analog den entsprechenden Kondensationen beim Cholesterin konnten die festen Amine erst nach längerem Kochen in Azeton als Lösungsmittel zur Reaktion gebracht werden, *o*-Nitranilin allerdings erst nach Zusatz von Diphenylamin als Katalysator.

o-Amino-benzoessäure kondensierte mit dem Ester nach längerem Stehenlassen bei Zimmertemperatur, während sich α -Naphthylamin erst nach geringem Wasserzusatz in Azeton kuppeln ließ. Phenylhydrazin reagierte in ätherischer Lösung spontan mit dem Ester.

Wie die Amine reagierten auch die Phenole mit dem Chlorameisensäure-cholsäure-äthylester, allerdings mit kleinerer Reaktionsgeschwindigkeit als bei den entsprechenden Cholesterinverbindungen. Die Reinigungsmöglichkeit der Kohlensäurederivate der Cholsäure ist noch bedeutend geringer als bei den Karbaminsäuren. Haben wir früher durch Fällung mit Wasser eine Abtrennung der Beimengungen erreichen können, so liegen hier die Löslichkeiten derart ungünstig, daß man durch Umfällung nur bei relativ wenigen Verbindungen eine größere Reinheit erreichen kann. Ist man allerdings zu einem gewissen Reinheitsgrad gekommen, so sind sie zum Teil durch langsames Abdunstenlassen aus organischen oder aus wässrig organischen Lösungsmitteln kristallinisch zu erhalten.

Phenol kuppelte in absolut ätherischer Lösung mit Natrium nach längerem Stehen bei Zimmertemperatur. Die anderen Kondensationen konnten nicht mit Natrium in ätherischer Lösung durchgeführt werden; die gewünschte Reaktion verlief nur mit Pyridin als HCl-Entziehungsmittel in absolut-benzolischer oder ätherischer Lösung. Die so herge-

² Liebigs Ann. Chem. 512 (1934) 89.

stellten Kondensationsprodukte mit Hydrochinon und Resorzin sind kristallisierte Verbindungen mit ziemlich scharfem Schmelzpunkt. Während die Kupplungen mit Phlorogluzin, Brenzkatechin, Pyrogallol und anderen einwandfrei verlaufen sind, sind doch die Löslichkeitsverhältnisse so unangenehm, daß wir keine vollkommen analysenreinen, kristallisierten Substanzen herstellen konnten. Die Kondensation mit β -Naphthol verlief zu einer aus Alkohol in Nadeln kristallisierenden Verbindung.

Zur Analyse mußten die Körper bei 100° im Vakuum getrocknet werden, da sie nur sehr schwer die letzten Spuren Wasser oder Lösungsmittel abgeben.

Experimenteller Teil.

Cholsäure-äthylester-3-urethan.

1 g Chlorkohlensäure-cholsäure-äthylester wird in Äther gelöst und Ammoniak eingeleitet. Es entsteht ein weißer Niederschlag, der abfiltriert und mit Wasser ausgekocht wird. Der Rückstand wird in Alkohol gelöst und so lange in der Hitze mit Wasser versetzt, bis kein Niederschlag mehr bestehen bleibt. Die Verbindung kristallisiert daraus in verfilzten Nadeln vom Schmelzpunkt 155°. Sie kann auch aus Alkohol ohne Wasserzusatz umkristallisiert werden, falls sie eine genügende Reinheit besitzt. Sie ist leicht löslich in Alkohol, Azeton, Chloroform, Eisessig, Essigester und unlöslich in Äther.

3·842 mg Substanz gaben 9·49 mg CO₂ und 3·21 mg H₂O.

Ber. für C₂₇H₄₅O₆N: C 67·59, H 9·46%.

Gef.: C 67·36, H 9·35%.

3-[Phenyl-karbaminsäure]-cholsäure-äthylester.

1 g Chlorkohlensäure-cholsäure-äthylester wird mit 1·5 cm³ Anilin unter starker Wärmetönung zur Reaktion gebracht. Das Produkt wird mit stark verdünnter Salzsäure verrieben, gut mit Wasser nachgewaschen, schließlich in Alkohol gelöst und tropfenweise in einen Überschuß von Wasser eingetragen. Es entstehen weiße Flocken, die bei etwa 80° sintern. Versuche, die Substanz kristallinisch zu isolieren, mißlingen. Leicht löslich in Alkohol, Äther, Azeton, Chloroform, Benzol und Eisessig, unlöslich in Petroläther.

3·326 mg Substanz gaben 8·71 mg CO₂ und 2·65 mg H₂O.

Ber. für C₃₃H₄₉O₆N: C 71·30, H 8·89%.

Gef.: C 71·42, H 8·92%.

3 - [o-Toluy l-karbaminsäure] - cholsäure-äthyl-
ester.

1 g Chlorkohlensäure-cholsäure-äthylester wird in Äther gelöst und mit 0.4 cm^3 o-Toluidin versetzt. Nach einiger Zeit entsteht ein weißer Niederschlag. Nach Abfiltrieren des Niederschlages wird der Äther abdestilliert, der Rückstand mit salzsäurehaltigem Wasser ausgekocht und getrocknet. Das Kondensationsprodukt wird aus Essigester - Petroläther umkristallisiert. Es bildet Nadeln vom Schmelzpunkt 163°. Die Nadeln sind leicht löslich in Chloroform und Benzol, löslich in Alkohol und Azeton und fast unlöslich in Äther und Petroläther.

3.971 mg Substanz gaben 10.42 mg CO_2 und 3.20 mg H_2O .

Ber. für $C_{34}H_{51}O_6N$: C 71.65, H 9.03 %.

Gef.: C 71.57, H 9.02 %.

3 - [o-Nitrophenyl-karbaminsäure] - cholsäure-
äthylester.

1 g Chlorkohlensäure-cholsäure-äthylester wird mit 0.5 g o-Nitroanilin und einer Messerspitze Diphenylamin als Katalysator in 20 cm^3 Azeton drei Stunden gekocht. Nach dem Abdestillieren des Azetons wird der Rückstand mit Wasser ausgekocht, in Alkohol gelöst und die Lösung in Wasser eingetragen. Sobald die Verbindung eine gewisse Reinheit besitzt, läßt sie sich aus Essigester umkristallisieren. Sie bildet gelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 175°. Sie ist löslich in Azeton, Alkohol und Essigester.

3.739 mg Substanz gaben 9.06 mg CO_2 und 2.69 mg H_2O .

Ber. für $C_{33}H_{48}O_8N_2$: C 65.96, H 8.06 %.

Gef.: C 66.07, H 8.05 %.

3 - [m-Nitrophenyl-karbaminsäure] - cholsäure-
äthylester.

Darstellung wie oben. Nach dem Abdestillieren des Azetons wird der Rückstand mit $\nu/10$ HCl ausgekocht, dekantiert und getrocknet. Der Rückstand wird in Alkohol gelöst und in Wasser eingetragen. Er bildet gelbliche Flocken vom Schmelzpunkt 118°, ab 100° Sintern. Eine kristallinische Abscheidung war nicht möglich. Der Körper ist leicht löslich in Äther, Alkohol, Methylalkohol, Chloroform, Azeton und Eisessig und unlöslich in Petroläther.

3.900 mg Substanz gaben 9.40 mg CO_2 und 2.84 mg H_2O .

Ber. für $C_{33}H_{48}O_8N_2$: C 65.96, H 8.06 %.

Gef.: C 65.74, H 8.15 %.

3 - [*p*-Nitrophenyl-karbaminsäure]-cholsäure-äthylester.

1 g Chlorkohlensäure-cholsäure-äthylester wird mit 0.55 g *p*-Nitroanilin in 20 cm³ Azeton zwei Stunden lang gekocht. Nach dem Abdestillieren des Azetons wird der Rückstand in Methylalkohol gelöst und in Wasser eingetragen. Es fällt ein amorpher, gelblicher Körper aus, der ab 94° sintert. Versuche, ihn zum Kristallisieren zu bringen, sind mißlungen. Er ist leicht löslich in Methylalkohol, Äthylalkohol, Chloroform, Azeton, Äther, Essigester und Eisessig und unlöslich in Petroläther.

3.906 mg Substanz gaben 9.47 mg C₂O und 2.86 mg H₂O.

Ber. für C₃₃H₄₈O₈N₂: C 65.96, H 8.06 %.

Gef.: C 66.11, H 8.19 %.

3 - [*o*-Kä r b o x y p h e n y l - k a r b a m i n s ä u r e] - c h o l s ä u r e - ä t h y l e s t e r.

1 g Chlorkohlensäure-cholsäure-äthylester wird mit 1 g *o*-Aminobenzoessäure in 20 cm³ Azeton gelöst und zwei Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die ausgefallenen Nadeln werden abfiltriert, das Filtrat wird zur Trockene gebracht und der Rückstand mit stark verdünnter Salzsäure extrahiert. Der in Alkohol gelöste Rückstand wurde mit Tierkohle behandelt und in Wasser eingetragen. Nachdem die Verbindung eine gewisse Reinheit erreicht hat, kann man sie durch Abdunstenlassen aus Alkohol umkristallisieren. Sie bildet Nadeln vom Schmelzpunkt 220° (ab 217° Sintern). Sie ist leicht löslich in Alkohol, Äther, Azeton, Eisessig, Chloroform, Essigester und Methylalkohol und unlöslich in Benzol und Petroläther.

3.756 mg Substanz gaben 9.36 mg CO₂ und 2.27 mg H₂O.

Ber. für C₃₄H₄₀O₈N: C 68.07, H 8.24 %.

Gef.: C 67.96, H 8.10 %.

3 - [*α*-N a p h t h y l - k a r b a m i n s ä u r e] - c h o l s ä u r e - ä t h y l e s t e r.

1 g Chlorkohlensäure-cholsäure-äthylester wird mit 0.3 g *α*-Naphthylamin in 20 cm³ Azeton und 2 cm³ Wasser fünf Stunden gekocht. Das Azeton wird abdestilliert, das Wasser dekantiert und der Rückstand im Exsikkator getrocknet. Aus wässrigem Alkohol kristallisiert die Verbindung in Blättchen mit 1 Mol Kristallalkohol oder aus Essigester in Blättchen vom Schmelzpunkt 141° (ab 136° Sintern).

Sie ist leicht löslich in Äther, Alkohol, Azeton, Benzol und Eisessig und unlöslich in Petroläther.

3·406 *mg* Substanz gaben 8·99 *mg* CO₂ und 2·65 *mg* H₂O.

Ber. für C₃₇H₅₁O₆N + 1C₂H₅OH: C 71·84, H 8·82%.

Gef.: C 71·99, H 8·71%.

Kristallalkoholbestimmung: 5·152 *mg* Substanz gaben 1·92 *mg* AgJ.

Ber.: OC₂H₅ 6·91%.

Gef.: OC₂H₅ 7·15%.

3 - [Anilido-karbaminsäure]cholsäure-äthylester.

1 *g* Chlorkohlensäure-cholsäure-äthylester wird in Äther gelöst und mit einer ätherischen Lösung von 0·5 *cm*³ Phenylhydrazin zusammengegossen. Es entsteht ein weißer Niederschlag. Nach dem Abdestillieren des Äthers wird der Rückstand mehrmals mit *n*/10 HCl auf dem Wasserbad digeriert. Der getrocknete Rückstand wird aus Benzol umkristallisiert. Er bildet Nadelbüschel, die bei 192° schmelzen, ab 156° Sintern. Er ist leicht löslich in Azeton, Chloroform und Essigester, löslich in Alkohol und Benzol und schwer löslich in Äther.

5·291 *mg* Substanz gaben 13·51 *mg* CO₂ und 4·18 *mg* H₂O.

Ber. für C₃₃H₅₀O₆N₂: C 69·42, H 8·84%.

Gef.: C 69·64, H 8·84%.

3 - [Phenyl-kohlensäure]-cholsäure-äthylester.

1 *g* Chlorkohlensäure-cholsäure-äthylester und 0·5 *g* Phenol werden in 30 *cm*³ Äther gelöst und mit metallischem Natrium einen halben Tag stehengelassen. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, in Alkohol gelöst und in Wasser eingetragen. Das Kondensationsprodukt kann auch durch Lösen in Eisessig und Eintragen in Wasser gereinigt werden. Sobald ein gewisser Reinheitsgrad erreicht ist, kann es durch Abdunstenlassen einer Petrolätherlösung in Drusen vom Schmelzpunkt 120° erhalten werden. Das Kondensationsprodukt ist leicht löslich in Äther, Alkohol, Azeton, Chloroform, Benzol und Eisessig.

3·369 *mg* Substanz gaben 8·77 *mg* CO₂ und 2·65 *mg* H₂O.

Ber. für C₃₃H₄₈O₇: C 71·17, H 8·70%.

Gef.: C 71·00, H 8·80%.

m-Phenylen-di-[kohlensäure-3-cholsäure-äthylester].

1 *g* Chlorkohlensäure-cholsäure-äthylester und 0·2 *g* Resorzin werden in benzolischer Lösung mit Pyridin versetzt und über Nacht

stehengelassen. Nach Abdestillieren des Benzols wird der Rückstand in Chloroform aufgenommen und mit salzsäurehaltigem Wasser ausgeschüttelt, getrocknet und das Chloroform abdestilliert. Das Kondensationsprodukt kristallisiert aus Essigester in Nadeln vom Schmelzpunkt 203° , ab 198° Sintern. Es ist löslich in Alkohol, Chloroform, Benzol und Essigester und unlöslich in Äther.

3·906 mg Substanz gaben 9·94 mg CO_2 und 3·15 mg H_2O .

Ber. für $\text{C}_{60}\text{H}_{90}\text{O}_{14}$: C 69·59, H 8·77%.

Gef.: C 69·41, H 9·02%.

p-Phenylend-[kohlensäure-3-cholsäure-äthylester].

1 g Chlorkohlensäure-cholsäure-äthylester wird in Benzol gelöst und mit 0·2 g Hydrochinon, das in wenig absolutem Äther gelöst ist, versetzt und mit Pyridin über Nacht stehengelassen. Der Niederschlag wird abfiltriert, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in Chloroform aufgenommen, das mit salzsäurehaltigem Wasser ausgeschüttelt wird. Nach Trocknen mit entwässertem Natriumsulfat und nachfolgendem Abdestillieren des Chloroforms wird das Reaktionsprodukt aus Essigester umkristallisiert. Es bildet Nadeln vom Schmelzpunkt 217° (ab 213° Sintern). Es ist leicht löslich in Chloroform und Azeton, löslich in Alkohol, Benzol und Essigester und schwer löslich in Äther.

3·892 mg Substanz gaben 9·91 mg CO_2 und 3·07 mg H_2O .

Ber. für $\text{C}_{60}\text{H}_{90}\text{O}_{14}$: C 69·59, H 8·77%.

Gef.: C 69·44, H 8·83%.

3-[β -Naphthyl-kohlensäure]-cholsäure-äthylester.

1 g Chlor-kohlensäure-cholsäure-äthylester und 0·4 g β -Naphthol werden in benzolischer Lösung mit Pyridin versetzt und über Nacht stehengelassen. Nach dem Abdestillieren des Benzols wird der Rückstand mit Chloroform aufgenommen, mit salzsäurehaltigem Wasser ausgeschüttelt, mit entwässertem Natriumsulfat getrocknet und das Chloroform abdestilliert. Das Kondensationsprodukt kristallisiert aus Alkohol in flachen Nadeln vom Schmelzpunkt 163° . Es ist leicht löslich in Äther, Chloroform, Benzol, Eisessig und Essigester, löslich in Alkohol.

3·444 mg Substanz gaben 9·25 mg CO_2 und 2·60 mg H_2O .

Ber. für $\text{C}_{37}\text{H}_{50}\text{O}_7$: C 73·22, H 8·31%.

Gef.: C 73·25, H 8·45%.