

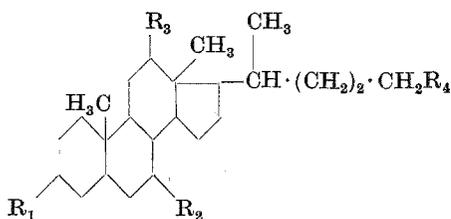
Über die Reduktion der Gallensäuren und ihrer Amide mit Lithiumaluminiumhydrid.

Von
F. Wessely und W. Swoboda.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 12. Febr. 1951. Vorgelegt in der Sitzung am 8. März 1951.)

Das vor wenigen Jahren in die organische Chemie eingeführte Lithiumaluminiumhydrid (LAH) mußte es ermöglichen, von den Gallensäuren — Cholsäure (3,7,12-Trioxycholansäure), Desoxycholsäure (3,12-Dioxycholansäure), Lithocholsäure (3-Oxycholansäure) und Cholansäure —, bzw. von ihren Amidn die entsprechenden prim. Alkohole bzw. prim. Amine darzustellen.



Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
I	OH	OH	OH	OH
II	OH	H	OH	OH
III	OH	H	H	OH
IV	H	H	H	OH
V	OH	OH	OH	NH ₂
VI	OH	H	OH	NH ₂
VII	OH	H	H	NH ₂
VIII	H	H	H	NH ₂
IX	OH	OH	OH	N(CH ₃) ₂

Unter den im experimentellen Teil näher angegebenen Bedingungen wurde so von der Cholsäure das 3,7,12,24-Tetraoxycholan I, von der Desoxycholsäure das 3,12,24-Trioxycholan II, von der Lithocholsäure das 3,24-Dioxycholan III und von der Cholansäure das 24-Oxycholan IV dargestellt.

In der Tabelle 1 sind die eigenen und die nach den älteren Reduktionsmethoden erhaltenen Ergebnisse zusammengestellt. Wie der Vergleich der Ausbeuten ergibt, erweist sich die Reduktionsmethode mit LAH als weitaus überlegen. Außerdem können einige der bisher dargestellten

Tabelle I.
Die Schmelzpunkte wurden mit dem Mikroschmelzpunktsapparat nach Kofler bestimmt.

Substanz	Darstellung					
	nach Bouvenut-Biane		durch Entschwefelung der Thiolester		durch Reduktion mit LAH	
	Schmp.	Umgelöst aus	% Ausbeute	Schmp.	% Ausbeute	Umgelöst aus
I	228° ¹	C ₂ H ₅ OH	2—3	—	—	C ₂ H ₅ OH + Äther
II	150° ¹	?	?	105—125° ⁴ Aceton + Benzol	?	Essigester
III	179—180° ⁵	Essigester	21	106—118° C ₂ H ₅ OH + H ₂ O	—	Essigester
IV	105° ¹	?	?	—	—	Essigester

⁴ G. B. Spero und Mitarbeiter, J. Amer. chem. Soc. **70**, 1907 (1948).

⁵ L. Reuzicka, Helv. chim. Acta **18**, 673 (1935); $[\alpha]_D = +35,2$.

Oxyverbindungen nicht rein gewesen sein, da wir bei den entsprechenden Verbindungen wesentlich höhere Schmelzpunkte finden.

Die Darstellung dieser Stoffe erschien von Interesse, weil von M. Vanghelovici¹ für I eine schwache Digitaliswirkung in vitro am Froschherz angegeben wurde.

Die Präparate I bis IV und auch die später beschriebenen Stoffe V bis IX wurden auf ihre Digitaliswirkung am isolierten Froschherz geprüft, aber keine Wirksamkeit gefunden².

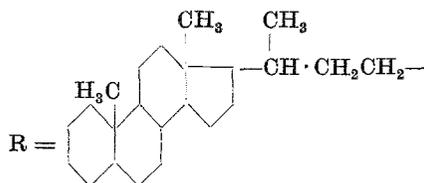
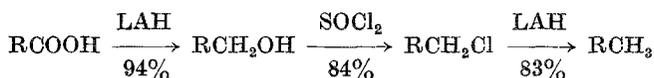
Die Reduktionsmethode mit LAH schien auch einen Weg zur leichten Gewinnung des den Gallensäuren zugrundeliegenden Kohlenwasserstoffes Cholan C₂₄H₄₂ zu ermöglichen, der bisher nur von H. Wieland und Mitarbeitern³ von der Cholansäure aus über sieben Zwischenstufen in sehr schlechter Aus-

¹ M. Vanghelovici, Chem. Zbl. **1937** II, 2534.

² Wir danken der Hoffmann-La Roche A. G. für die Unterstützung dieser Arbeiten.

³ H. Wieland, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **161**, 110 (1926).

beute erhalten wurde. Auf dem durch die Formelreihe wiedergegebenen Weg ist Cholan ein leicht zugänglicher Stoff geworden.



Das bei dieser Darstellung des Cholans als Zwischenprodukt durchlaufene 24-Chlorcholan war bisher unbekannt. Es schmilzt bei 74 bis 76° und kommt als Ausgangsmaterial für Reaktionen zur Verlängerung der am C-17 gebundenen Kette und zur Darstellung anderer, den Cholanrest tragender Verbindungen in Frage. Über derartige Versuche wird später berichtet.

Zur Darstellung der Oxyamino- bzw. Aminoverbindungen V, VI, VII, VIII und IX wurden, wie im experimentellen Teil näher angeführt, die Amide der Gallensäuren, bzw. deren Formylprodukte, die zur Gewinnung der Amide dargestellt werden mußten, der Reduktion mit LAH unterworfen. Die Ausbeuten und physikalischen Konstanten der Hydrochloride, die zur Isolierung der sonst schwer rein darzustellenden Basen verwendet wurden, finden sich in Tabelle 2. Wie aus ihr hervorgeht, ist nur das 3,7,12-Trioxo-24-aminocholan V bisher in der Literatur beschrieben. Die von *S. P. James*⁶ angegebenen Konstanten stimmen mit den von uns gefundenen überein. Wir haben die Oxyaminoverbindungen des Cholans dargestellt, weil uns deren bakteriostatische Wirkung, die von den englischen Autoren für das 3,7,12-Trioxo-24-aminocholan festgestellt wurde, interessierte. Die entsprechenden Versuche werden später bekanntgegeben.

Die Präparate I bis IX wurden ohne Erfolg auf ihre antirheumatische Wirkung geprüft⁷.

Experimenteller Teil.

Darstellung der Verbindungen I bis IV.

Die entsprechenden Gallensäuren wurden wegen ihrer Schwerlöslichkeit in Äther in eine durchsichtige Soxhlethülse gefüllt, in dem Kolben des Soxhletapparates 3 bis 5 Mol LAH in 75 bis 150 cem absol. Äther gelöst und unter Rückfluß erhitzt. Sobald die Gallensäure quantitativ gelöst war, wurde noch $\frac{1}{2}$ Tag weitererhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit 2 n HCl

⁶ *S. P. James* und Mitarbeiter, *J. chem. Soc. London* 1946, 665.

⁷ Wir danken der Hoffmann-La Roche A. G., Basel, für die entsprechenden Untersuchungen.

Tabelle 2.
Die Schmelzpunkte wurden im Beriblock bestimmt und sind unkorrigiert.

Substanz	% Ausbeute an Hydrochlorid	Schmp.	Umgelöst aus	Drehung in alkoholischer Lösung
V	49	270—271° 267° ^{0.4}	C ₂ H ₅ OH + Äther	$[\alpha]_D^{18} = + 33,1$ $[\alpha]_D^{21} = + 34, [\alpha]_D^{18} = + 30^A$
VI	63	276—278°	C ₂ H ₅ OH + Äther	$[\alpha]_D^{18} = + 53,2$
VII	75	260° sintern, gegen 300° schmelzen	C ₂ H ₅ OH + Äther	$[\alpha]_D^{20} = + 32,4$
VIII	67	270° sintern, bei 285° klar	C ₂ H ₅ OH + HCl-halt. Aceton	$[\alpha]_D^{21} = + 26,8$
IX	86	255° sintern, bei 260° klar	C ₂ H ₅ OH kristallisiert mit Alkohol	$[\alpha]_D^{17} = + 29,2$

angesäuert. Die Verbindungen I bis III, die sich amorph abfchieden, wurden abfiltriert. IV wurde nach dem Ansäuern in Äther aufgenommen und dieser zur Entfernung eventuell nicht reduzierter Cholan-säure mit verd. Natronlauge geschüttelt. Dann wurde aus den in Tabelle I angegebenen Lösungsmitteln bis zur Schmelzpunktskonstanz umkristallisiert. Da die Schmp. und Drehungswerte von I und III mit den Literaturwerten übereinstimmten, wurden diese Stoffe nicht analysiert. II kristallisiert mit Essigester und wurde deshalb vor der Analyse im Hochvak. bei 130° durchgeschmolzen.

- II. C₂₄H₄₂O₃. Ber. C 76,12,
H 11,19.
Gef. C 76,21,
H 11,14.
- IV. C₂₄H₄₂O. Ber. C 83,16,
H 12,24.
Gef. C 83,11,
H 12,29.

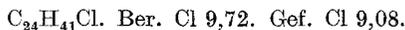
Alle Verbindungen sind in Alkohol leicht löslich. Die Ätherlöslichkeit nimmt mit steigender Zahl der OH-Gruppen ab.

Darstellung des Cholans.

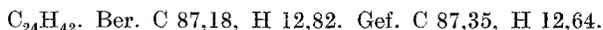
Chlorcholan. 0,5 g 24-Oxycholan (0,00145 Mole) wurden in einer Mischung von 2 ml absol. Benzol und 0,2 ml Dimethylanilin gelöst und unter Eiskühlung 0,2 g (0,00165 Mol) Thionylchlorid tropfenweise zugegeben, wobei Rotfärbung auftrat. Nach ½stündigem Erwärmen am Wasserbad vertrieben wir das Benzol im Vak. und nahmen den Rückstand in Äther auf. Die ätherische Lösung wird zur Entfernung von Dimethylanilin mit verd. HCl

durchgeschüttelt und vor dem Verdampfen des Äthers mit Natriumsulfat getrocknet. Das zurückbleibende dickflüssige Öl erstarrt im Eisschrank und wurde aus Essigester umgelöst. Eventuell nicht umgesetztes 24-Oxycholan läßt sich wegen seiner geringeren Löslichkeit in Essigester abtrennen.

Schmp. 74 bis 76° (*Kofler*). Ausbeute 0,45 g, das ist 86% d. Th.



Cholan. 0,12 g 24-Chlor-cholan wurden in 30 cem Tetrahydrofuran, das vorher über LAH destilliert war, gelöst, mit 0,1 g gepulvertem LAH versetzt und 10 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Zersetzen mit verd. Säure ließ sich das Cholan mit Äther ausziehen. Das Rohprodukt läßt sich aus Essigester umlösen. *Beilstein*-Probe negativ. So erhielten wir 90 mg, das ist 83% d. Th. Cholan vom Schmp. 89 bis 91°.



Darstellung der Oxyamine V bis IX.

Die für die Oxyamine als Vorstufe notwendigen Säureamide wurden durch Einwirkung von NH_3 bzw. Dimethylamin auf die Formylverbindungen der entsprechenden Säurechloride dargestellt. Bei der Gewinnung dieser Verbindungen hielten wir uns an die Angaben der Literatur⁸. Die erhaltenen Säureamide wurden aber ohne weitere Reinigung verwendet. Es ist möglich, daß bei der Einwirkung von NH_3 auf die formylierten Säurechloride partielle Abspaltung der Formylgruppen eintritt. Das ist aber ohne Bedeutung, da bei der nachträglichen Einwirkung von LAH auch Hydrogenolyse der Estergruppen eintritt.

Zur Reduktion der Säureamide wurden diese, wie für die Gallensäuren beschrieben, aus dem Soxhlet in die ätherische LAH-Lösung (3 bis 5 Mol auf 1 Mol Amid) extrahiert. Die weitere Aufarbeitung erfolgte gleichmäßig in folgender Weise:

Es wurde Wasser zugesetzt, und zwar auf 1 g LAH 2 ml Wasser. Die entstandene breiige Mischung der Reduktionsprodukte mit den Hydroxyden wurde in eine Papierhülse gefüllt und mit Äther im Soxhlet 1 bis 2 Tage extrahiert.

Auf eine Reindarstellung der freien Oxyamine wurde verzichtet. Die Basen wurden vielmehr in Form ihrer Chlorhydrate rein dargestellt. Dazu wurde der Rückstand der oben erhaltenen Ätherlösung mit verd. HCl behandelt, um eventuell nicht reduziertes Säureamid abzutrennen. Bei unseren Versuchen erhielten wir aber immer klare Lösungen. Durch Zusatz der berechneten Menge Alkalihydroxyd setzten wir die Basen wieder in Freiheit, sie wurden in Äther aufgenommen oder abfiltriert. Zur Darstellung der Chlorhydrate wurde entweder HCl in die ätherische Lösung der Base eingeleitet und das ausgefallene Chlorhydrat abfiltriert, oder die freie Base in Alkohol aufgenommen und etwas mehr als die erforderliche Menge 2 n HCl zugegeben. Die nach dem Abdunsten der Lösungen über Silikagel im Vak. erhaltenen Chlorhydrate wurden aus den in Tabelle 2 angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert.

Zur Analyse wurden die Chlorhydrate 1 Std. bei 0,01 Torr und 100° über Silikagel getrocknet.

⁸ *W. M. Hoehn*, J. Amer. chem. Soc. **67**, 740 (1945).

Substanz	Ber.		Gef.	
	N	Cl	N	Cl
V: $C_{24}H_{43}O_3N \cdot HCl$	3,26	8,25	3,23	7,94
VI: $C_{24}H_{43}O_2N \cdot HCl$	3,38	8,57	3,45	8,46
VII: $C_{24}H_{43}ON \cdot HCl$	3,52	8,91	3,67	8,86
VIII: $C_{24}H_{43}N \cdot HCl$	3,67	9,33	3,67	9,03
IX ⁹ : $C_{26}H_{47}O_3N \cdot HCl$		7,74		7,69

Die Mikroelementaranalysen wurden von Dr. G. Kainz im Mikroanalytischen Laboratorium des II. Chemischen Universitätslaboratoriums ausgeführt.

⁹ Zur Analyse wurde bei 0,05 Torr über Silikagel bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.