

363. W. Borsche und F. Hallwass: Untersuchungen über die Konstitution der Gallensäuren, IV.: Über Redukto-dehydrocholsäure.

[Aus d. Allgem. Chem. Institut d. Universität Göttingen.]

(Eingegangen am 15. August 1922.)

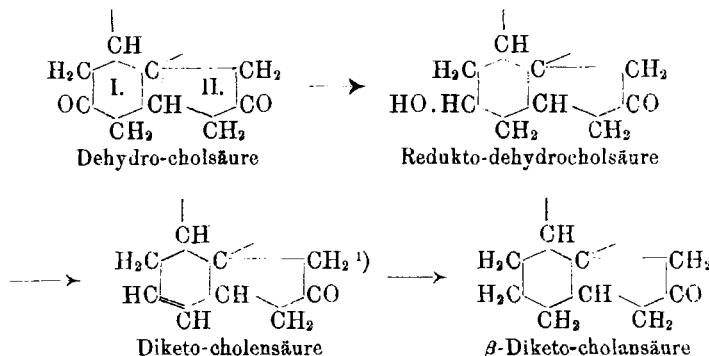
Redukto-dehydrocholsäure, $C_{24}H_{36}O_5$, ist eine Oxy-diketosäure der Cholsäure-Gruppe, die zuerst von Hammarsten¹⁾ durch Reduktion von Dehydro-cholsäure, $C_{24}H_{34}O_5$, mit Natrium-amalgam, später von Schenck²⁾ aus dem gleichen Ausgangsmaterial durch elektrolytische Reduktion an einer Bleikathode dargestellt und durch ihr Dioxim, $C_{21}H_{35}O(>C:N.OH)_2.CO_2H$, als Diketon charakterisiert worden ist. Wir haben sie zuerst aus Carboxäthyl-cholsäure-methylester, $C_{20}H_{33}(>CH.OH)_2(>CH.O.CO_2C_2H_5).CO_2CH_3$, durch Oxydation mit CrO_3 und nachfolgende Verseifung erhalten³⁾ und sind ihr dann wieder begegnet, als wir Dehydro-cholsäure mit Hilfe verschiedener, bisher dazu noch nicht herangezogener Reduktionsverfahren in Cholsäure zurückzuverwandeln versuchten. So fanden wir, daß Dehydrocholsäure, in warmem Eisessig gelöst, beim Schütteln mit Wasserstoff und Pd-Mohr glatt H_2 aufnimmt und Redukto-dehydrocholsäure liefert. In ähnlich guter Ausbeute bildet sich Redukto-dehydrocholsäure-äthylester, wenn man Dehydrocholsäure-äthylester in einer wasserhaltigen Mischung von Äther und Benzol einige Stunden mit amalgamiertem Aluminium kocht.

Bisher war noch nicht bekannt, welches der drei Dehydrocholsäure-Carbonyle bei der Entstehung der Redukto-säure zu $>CH.OH$ reduziert wird. Wir haben deshalb ihren Äthylester durch Destillation unter verminderter Druck in Diketo-cholensäure-äthylester, $C_{26}H_{38}O_4$, übergeführt und diesen katalytisch mit Wasserstoff gesättigt. Dabei resultierte der Äthylester der β -Diketo-cholensäure, $C_{24}H_{36}O_4$, in der nach Borsche und Wieckhorst⁴⁾ das Carbonyl in Ring I nicht mehr vorhanden ist. Es ist also dieses auch sonst durch auffallende Reaktionsfähigkeit ausgezeichnete $>CO$, das das $>CH.OH$ der Redukto-säure ergibt:

¹⁾ B. 14, 71 [1881]. ²⁾ H. 63, 308 [1909]; 69, 383 [1910].

³⁾ Versuche von Hrn. Dr. O. Weickert, die später in anderem Zusammenhang veröffentlicht werden sollen.

⁴⁾ Nachricht. d. Gesellsch. d. Wissenschaften zu Göttingen, math.-phys. Kl., 1920.



Wir haben uns weiter bemüht, die Reduktion mit amalgamiertem Aluminium, die sich in diesem Fall so gut bewährt hatte, auch auf einige andere, leicht zugängliche Keto-carbonsäuren der Cholsäure-Gruppe zu übertragen. Sie versagte indessen sowohl beim α - wie auch beim β -Diketo-cholansäure-äthylester. In letzterem fehlt das reaktionsfähige Carbonyl in Ring I. Wir hatten deshalb hier von vornherein mit dem Ausbleiben der Reduktion gerechnet, haben sie auch nicht erzwingen können, als wir Na-Amalgam auf die Lösung der freien Säure in verd. Natronlauge einwirken ließen. Überrascht hat uns dagegen, daß wir auch den Ester der α -Säure nach der Behandlung mit amalgamiertem Aluminium unverändert zurückgewonnen. Denn die α -Säure selbst kann durch Na-Amalgam unschwer zu einer Oxy-keto-cholansäure, $C_{24}H_{38}O_4$, reduziert werden. Diese dürfte identisch sein mit einer Säure gleicher Zusammensetzung, deren Auftreten neben α -Keto-cholansäure, $C_{24}H_{38}O_3$, Wieland und Börseh²⁾ beobachteten, als sie Dehydro-desoxy-cholsäure (α -Diketo-cholansäure), $C_{24}H_{36}O_4$, mit alkoholischer Salzsäure und schon einmal benutztem amalgamiertem Zink kochten, und $>CH.OH$ ebenfalls in Ring I enthalten.

Biliansäure, $C_{19}H_{31}(>CO)_2(CO_2H)_3$, endlich wird nach unseren Erfahrungen in wäßrig-alkalischer Lösung durch Na-Amalgam nicht verändert, ihr Trimethylester durch amalgamiertes Aluminium in feuchtem Äther nur langsam und unvollkommen angegriffen. Es war nicht ganz leicht, das Reduktionsprodukt vom Ausgangsmaterial zu befreien. Dazu scheint die Reduktion in diesem Fall durch andere Vorgänge (Lactonbildung) kompliziert zu werden, so daß wir über Zusammensetzung und Natur des neuen Stoffes zurzeit noch keine endgültigen Angaben machen können.

¹⁾ Lage der Äthylenbindung hypothetisch. ²⁾ H. 106, 190 [1919].

Beschreibung der Versuche.

I. Redukto-dehydrocholsäure.

Redukto-dehydrocholsäure, $C_{24}H_{36}O_5$, aus Dehydro-cholsäure, $C_{24}H_{34}O_5$, durch katalytische Reduktion.

2 g Dehydro-cholsäure in 40 ccm Eisessig wurden bei 60—70° mit 1 g Pd-Schwarz und einem abgemessenen Vol. Wasserstoff von Atmosphärendruck geschüttelt. Nach 3 Stdn. wurde kein Gas mehr absorbiert. Die aufgenommene Menge H₂ betrug etwa 1 Mol. Die Lösung wurde filtriert, im Vakuum eingedampft und die dabei zurückbleibende rohe Redukto-dehydrocholsäure über ihren Äthylester gereinigt. Ausbeute daran nach mehrfachem Umkristallisieren etwa 75 % der Theorie, Schmp. 153—154°; Schmp. der Säure daraus 186—187°, übereinstimmend mit den auf anderem Wege erhaltenen Präparaten davon.

Redukto-dehydrocholsäure-äthylester, $C_{26}H_{40}O_5$, aus Dehydrocholsäure-äthylester, $C_{26}H_{38}O_5$, durch Reduktion mit amalgamiertem Al + Wasser.

5 g Dehydrocholsäure-äthylester werden in 120 ccm warmem Benzol gelöst, mit 120 ccm Äther versetzt und auf 15 g frisch amalgamierten, grobkörnigen Al-Gries gegossen. Das Gemisch erhitzt man am Rückflußkübler auf dem Wasserbade zu lebhaftem Sieden, indem man gleichzeitig langsam Wasser hinzufüllen läßt, und zwar muß der Zufluß des Wassers so geregelt werden, daß sich nichts davon in Tropfenform abscheidet (1—2 Tropfen in der Minute). Nach 6—8 Stdn. ist die Reduktion beendet, und die Lösung, die sich zunächst durch das gebildete Al(OH)₃ getrübt hatte, klärt sich wieder. Sie wird noch warm vom Bodensatz abgesaugt und eingedampft. Den ölichen Bindampfrückstand nimmt man mit Alkohol auf, kocht einige Min. am absteigenden Kübler zur Entfernung der letzten Benzolreste, versetzt vorsichtig mit Wasser und läßt langsam erkalten. Dabei scheidet sich der Äthylester der Reduktosäure in derben, weißen Prismen ab. Schmp. nach dem Umkristallisieren 153—154°; Ausbeute etwa 80 % der Theorie.

0.1352 g Sbst.: 0.3563 g CO₂, 0.1150 g H₂O.

$C_{26}H_{40}O_5$. Ber. C 72.22, H 9.26.

Gef. ▶ 71.95, ▶ 9.53.

Redukto-dehydrocholsäure-äthylester-dioxim, $C_{26}H_{42}O_5N_2$, scheidet sich in farblosen Blättchen aus, wenn man 0.5 g des Esters in 15 ccm Alkohol einige Stdn. mit einer Lösung von 0.3 g Hydroxylamin-Chlorhydrat und 1 g kryst. Natriumacetat in 5 ccm Wasser erwärmt. Es schmilzt nach dem Umlösen aus schwach verdünntem Alkohol bei 239—240°.

0.1055 g Sbst. (bei 110° getrocknet): 0.2605 g CO₂, 0.0902 g H₂O. — 0.1853 g Sbst.: 10.3 ccm N (20°, 749 mm).

$C_{26}H_{42}O_5N_2$. Ber. C 67.53, H 9.10, N 6.06.

Gef. ▶ 67.36, ▶ 9.53, ▶ 6.16.

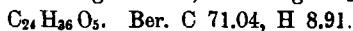
Redukto-dehydrocholsäure, $C_{24}H_{36}O_5$.

Aus dem Äthylester gewannen wir die freie Säure durch Verseifung mit wäßrig-alkoholischer Natronlauge bei Wasserbad-Temperatur. Sie krystallisiert aus Alkohol, Aceton oder Essigsäure nach reichlichem Verdünnen in farblosen, feinen Nadeln, die bei 112° zusammensintern und bei $186-187^\circ$ schmelzen. Das Sintern beruht auf der Abgabe von Krystallwasser, das allmählich schon auf dem Wasserbade, schneller bei 125° entweicht.

0.5568 g lufttrockner Sbst.: 0.0236 g Gew.-Verlust bei 125° . — 0.5932 g Sbst.: 0.0252 g H_2O .



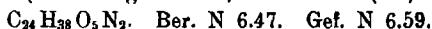
0.1285 g Sbst. (bei 125° getrocknet): 0.3338 g CO_2 , 0.1048 g H_2O .



Gef. • 70.87, • 9.13.

Redukto-dehydrocholsäure-dioxim¹⁾, aus 0.5 g Säure und 0.4 g Hydroxylamin-Chlorhydrat in 5 ccm 5-proz. Natronlauge durch 4-ständiges Erwärmen auf dem Wasserbade, krystallisiert aus verd. Alkohol in farblosen Blättchen, Schmp. 255° unt. Zersetzung.

0.1359 g Sbst. (bei 110° getrocknet): 7.9 ccm N (19° , 747 mm).



Redukto-dehydrocholsäure-methylester, $C_{25}H_{38}O_5$.

Aus 2 g Redukto-dehydrocholsäure durch mehrstündiges Erwärmen mit 30 ccm 2-proz. methyl-alkoholischer Schwefelsäure. Aus Methylalkohol derbe Nadeln, Schmp. $155-156^\circ$.

0.1166 g Sbst.: 0.3076 g CO_2 , 0.0979 g H_2O .



Gef. • 71.97, • 9.39.

Redukto-dehydrocholsäure-methylester-dioxim, $C_{25}H_{40}O_5N_2$: Darstellung wie beim Äthylester. Aus Methylalkohol farblose Blättchen, Schmp. 258° unter geringer Zersetzung.

0.1570 g Sbst.: 8.6 ccm N (19° , 743 mm).



Diketo-cholensäure-äthylester, $C_{26}H_{38}O_4$, und β -Diketo-cholansäure-äthylester, $C_{26}H_{40}O_4$, aus Redukto-dehydrocholsäure-äthylester, $C_{26}H_{40}O_5$.

a) Diketo-cholensäure-äthylester: Redukto-dehydrocholsäure-äthylester wird in Portionen von 1 g in kleine Hartglas-Retorten gefüllt, zur Verhinderung des Überschäumens mit etwas Glaswolle

¹⁾ siehe auch Schenck, H. 63, 311 [1909].

überschichtet und im Vakuum der Volmer-Pumpe¹⁾ langsam überdestilliert. Zur Beheizung dient ein allseitig geschlossenes Luftbad aus Asbestpappe, aus dem der Retortenhals seitlich hinausragt. Der Ester verflüchtigt sich bei einer Badtemperatur von etwa 300° fast ohne Rückstand, während sich im Retortenhals farblose, glasig erstarrende Tropfen absetzen. Wägungen der beschickten Retorten vor und nach der Destillation ergeben fast genau den der Abspaltung von 1 Mol. H₂O entsprechenden Gewichtsverlust. Das Destillat wird mit heißem Alkohol aus dem abgesprengten Retortenhals herausgelöst, die Lösung auf etwa 5 ccm eingeengt und heiß mit Wasser bis zu eben beginnender Trübung verdünnt. Beim Erkalten krystallisiert der neue Ester daraus in langen, farblosen Nadeln, deren Schmp. nach 2-maligem Umkrystallisieren bei 143° beharrte.

0.0908 g Sbst.: 0.2499 g CO₂, 0.0768 g H₂O. — 0.1060 g Sbst.: 0.2925 g CO₂, 0.0888 g H₂O.

C₂₆H₃₈O₄. Ber. C 75.36, H 9.18.

Gef. » 75.08, 75.28, » 9.37, 9.46.

Das in der üblichen Weise dargestellte Diketo-cholensäure-äthylester-dioxim, C₂₆H₄₀O₄N₂, krystallisiert aus Alkohol in fettglänzenden Blättchen und schmilzt bei 228°.

0.1059 g Sbst.: 0.2722 g CO₂, 0.0822 g H₂O. — 0.0943 g Sbst.: 0.2421 g CO₂, 0.0779 g H₂O.

C₂₆H₄₀O₄N₂. Ber. C 70.27, H 9.01.

Gef. » 70.12, 70.04, » 8.68, 9.24.

b) Diketo-choleinsäure: 1 g des Esters wird in 40 ccm absol. Alkohol gelöst und mit einer Lösung von 0.1 g Na in 20 ccm Alkohol 1/2 Stde. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten trägt man in 200 ccm Wasser ein und fällt mit verd. Salzsäure. Das Rohprodukt wird durch Krystallisation aus wenig Eisessig oder Alkohol gereinigt. Es bildet danach farblose Prismen und schmilzt bei 174°.

0.1082 g Sbst.: 0.2948 g CO₂, 0.0879 g H₂O.

C₂₄H₃₄O₄. Ber. C 74.61, H 8.81.

Gef. » 74.33, » 9.07.

c) β -Diketo-cholansäure-äthylester: 1 g Diketo-cholensäure-äthylester in 60 ccm Alkohol wurde mit 0.4 g Pd-Mohr und Wasserstoff von Atmosphärendruck geschüttelt. Nach 1 Stde. war die Reduktion beendet. Das Filtrat vom Pd wurde auf die Hälfte eingeengt und mit Wasser ausgespritzt. Es schied beim Erkalten die charakteristischen Nadeln des β -Diketo-cholansäure-äthylesters ab;

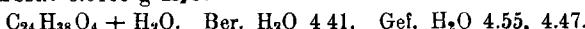
¹⁾ Der Versuch gelingt auch bei einem Vakuum von 12—14 mm. Allerdings ist das Destillat dann meist schwach gefärbt und der Rückstand in der Retorte beträchtlicher.

Schmp. nach dem Umkristallisieren 152—153°; Dioxim daraus: Flimmernde Blättchen vom Schmp. 242° unter Zersetzung; Misch-Schmelzpunkte mit Vergleichspräparaten aus β -Diketo-cholansäure unverändert.

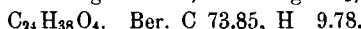
II. Oxy-keto-cholansäure, $C_{24}H_{38}O_4$.

2 g α -Diketo-cholansäure werden in 100 ccm 0.1-n. Natronlauge gelöst und unter Durchleiten eines langsamem CO_2 -Stromes bei Wasserbad-Temperatur mit 250 g 4-proz. Na-Amalgams reduziert, das im Verlauf von 6—8 Stdn. eingetragen wird. Nach dem Aufhören der Wasserstoff-Entwicklung wird vom Hg abgegossen, mit Salzsäure gefällt und aus verd. Essigsäure umkristallisiert. Die Säure setzt sich daraus in farblosen, oft garbenartig zusammengelegerten Nadeln ab, die bei 107° stark sintern und dann nicht ganz scharf gegen 160° (Wieland und Börsch, a. a. O.: 161°) schmelzen. Das Sintern beruht wiederum auf der Abgabe von Krystallwasser.

0.2000 g Sbst. (exsiccator-trocken) verloren bei 125° 0.0091 g H_2O . — 0.2437 g Sbst.: 0.0109 g H_2O .



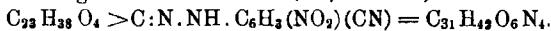
0.1241 g Sbst. (bei 125° getrocknet): 0.3344 g CO_2 , 0.1122 g H_2O .



Gef. • 73.59, • 10.11.

Der Äthylester der Säure krystallisiert aus Alkohol in Prismen vom Schmp. 131—132° (Wieland und Börsch: 133°). Beimengung des bei der gleichen Temperatur schmelzenden α -Diketo-cholansäure-äthylesters drückte ihn auf etwa 125° hinunter. Die Verschiedenheit der beiden Säuren folgt außerdem aus ihrem Verhalten gegen [4-Cyan-2-nitro-phenyl]-hydrazin. Je 0.2 g des Hydrazins wurden mit 20 ccm Wasser und 5 ccm n-Salzsäure in 25 ccm Alkohol gelöst und heiß mit Lösungen von je 0.2 g der Säuren in 20 ccm Alkohol versetzt. Die mit Na-Amalgam behandelte Säure reagierte nicht. α -Diketo-cholansäure dagegen ergab sofort eine Trübung, die sich schnell in gelbroten Flocken absetzte. Sie waren unlöslich in Alkohol, Äther und Benzol, löslich in warmem Eisessig, aus dem sie aber nicht deutlich krystallin erhalten werden konnten, und zersetzen sich bei 270°. Ihr N-Gehalt entsprach der Formel eines Monohydrazons.

0.1622 g Sbst.: 14.4 ccm N (19°, 753 mm).



Ber. N 10.22. Gef. N 10.23.