

Ueber die Säuren der menschlichen Galle. II.

Von

Dr. C. Schotten.

(Aus der chemischen Abtheilung des physiologischen Instituts in Berlin.)
(Der Redaction zugegangen am 31. Januar 1887.)

Meine vor nahezu Jahresfrist in dieser Zeitschrift ¹⁾ veröffentlichte Untersuchung über die Säuren der menschlichen Galle hat zu dem Resultat geführt, dass der mit Glycocoll und mit Taurin verbundene stickstofffreie Paarling keine einheitliche Substanz ist, sondern ein Gemisch von mindestens zwei Säuren. Als die eine derselben wurde mit voller Bestimmtheit die gewöhnliche Chol- oder Cholalsäure, $C_{24}H_{40}O_6$, erkannt; die andere erwies sich als eine procentisch kohlenstoff- und wasserstoffreichere, sauerstoffärmere Säure von annähernd demselben Molekulargewicht. Es gelang mir damals nicht, diese Säure zu individualisiren, indem sowohl das Barium-, wie das Magnesiumsalz derselben zunächst mit den betreffenden Salzen der Cholalsäure zusammen krystallisirte, welche letzteren Salze sich nur durch wiederholtes Auskochen mit Wasser oder durch Fällen der verdünnt alkoholischen Lösung durch Wasser allmählich aus den Gemischen oder aus den Doppelsalzen, welche es gewesen sein mögen, herausnehmen liessen. Kurz vorher hatte damals Latschinoff ²⁾ in der Rindergalle neben der Cholalsäure die Choleinsäure aufgefunden, welcher er die Formel $C_{25}H_{42}O_4$ giebt, und ich

¹⁾ Zeitschrift für physiologische Chemie, Bd. X, S. 175.

²⁾ Berichte d. deutsch. chem. Gesellsch., Bd. XVIII, S. 3039.

hielt es nicht für unmöglich, dass die zweite Säure der menschlichen Galle entweder mit der Choleinsäure identisch oder ihr homolog sein möge. Nachher als Mylius¹⁾ durch Reduction der Cholsäure seine Desoxycholsäure $C_{24}H_{40}O_4$ dargestellt hatte, dachte ich auch an eine Identität oder nahe Verwandtschaft dieser Säure mit der gesuchten zweiten Säure der menschlichen Galle. Was die letztere Säure mit der Choleinsäure und mit der Desoxycholsäure gemeinsam hat und was alle drei von der Cholalsäure unterscheidet, ist vor Allem die Schwerlöslichkeit der Bariumsalze. Dass ich bei meinen damaligen Analysen der Salze und der freien Säure für den Kohlenstoff niemals die höheren Werthe erhielt, welche die analogen Verbindungen der Choleinsäure und Desoxycholsäure, resp. die Säure selbst, verlangen, schrieb ich dem Umstande zu, dass meine Körper, auch wenn sie, wie das Bariumsalz, nach wiederholtem Umkrystallisiren das Aussehen einheitlicher Substanzen hatten, doch noch erhebliche Mengen gewöhnlicher Cholalsäure enthalten möchten, und ich war seither bemüht, durch geeignete Behandlung des Bariumsalzes diese Beimengung vollkommen zu beseitigen. Dies ist mir, wie ich glaube, jetzt gelungen; ich habe ein Barium- und ein Magnesiumsalz und aus ihnen eine freie Säure dargestellt, welche ich wohl als einheitliche Substanzen ansprechen darf. Allerdings ist meine Säure nach einigen ihrer Eigenschaften, vor Allem aber nach ihrer procentischen Zusammensetzung weder mit der Choleinsäure, noch auch mit der Desoxycholsäure identisch. Es enthält vielmehr nach meinen im Folgenden näher zu beschreibenden Beobachtungen das Gemisch der menschlichen Gallensäuren ausser der gewöhnlichen Cholalsäure eine bisher unbekannte Säure, von der Zusammensetzung $C_{23}H_{40}O_4$, für welche ich den Namen Fellinsäure vorschlage²⁾. Wie man sieht, ist die Fellinsäure der Choleinsäure $C_{25}H_{42}O_4$

1) Berichte d. deutsch. chem. Gesellsch., Bd. XIX, S. 369.

2) Fellinsäure hat schon Berzelius eine von ihm aus Rindergalle dargestellte Säure genannt, welche sich indessen nicht als eine spezifische Säure hat behaupten können.

und der Desoxycholsäure $C_{24}H_{40}O_4$ auch nicht homolog, sondern sie enthält zwei Wasserstoffatome mehr, als die homologe Säure mit 23 Kohlenstoffatomen enthalten würde. Wenn ich mir auch nicht verhehle, dass die Untersuchung dieser neuen Säure noch durchaus keine erschöpfende gewesen ist, so will ich dieselbe doch im Hinblick auf das immerhin schwer zu beschaffende Material vorläufig abschliessen. Nach den bereits vorliegenden Untersuchungen der Schweinegalle und der Gänsegalle halte ich es für sehr wohl möglich, und ich habe darauf bereits in meiner ersten Abhandlung hingewiesen, dass die Säuren der Schweine- und der Gänsegalle in ihrer Mischung und Zusammensetzung denen der menschlichen Galle sehr nahe stehen, und wenn eine erneute Untersuchung der genannten Thiergallen auf die Fellinsäure stossen sollte, so wird meine Beschreibung derselben wohl ausreichen, um beide Säuren identificiren zu können.

Von dem in meiner ersten Abhandlung beschriebenen, schwer löslichen Bariumsalz hatte ich schon damals (s. Seite 189) etwa 12 gr. durch Kochen mit Natriumcarbonat zerlegt, die filtrirte Lösung mit Aether überschichtet und mittels Salzsäure die Gallensäure in Freiheit gesetzt. Sie wurde von dem Aether vollständig aufgenommen und blieb, obwohl die Lösung der damals so lange andauernden Winterkälte im Freien stehend ausgesetzt war, zum allergrössten Theil gelöst; nur eine geringe Menge von Krystallen schied sich im Laufe der Zeit aus. Diese Krystalle erwiesen sich als nicht aus gewöhnlicher Cholsäure bestehend, indem sie ein schwer lösliches Bariumsalz lieferten. Da der grösste Theil der gesuchten Säure aus Aether nicht krystallisirt war, so wurde die ätherische Lösung eingedampft und der Rückstand wieder in das Bariumsalz verwandelt. Das gut krystallisirte Salz (10 gr.) wurde in verdünntem Alkohol gelöst und die filtrirte Lösung bis zur Trübung mit Wasser versetzt. Nach kurzer Zeit hatten sich bis zu 1 cm. lange, sternförmig gruppirte Nadeln abgeschieden, deren Analyse unter I. mitgetheilt wird. Was von der Analyse übrig geblieben war, wurde wieder in verdünntem Alkohol gelöst und durch Wasser gefällt. Auch

das jetzt abgeschiedene Salz wurde analysirt; die Zahlen werden unter II. mitgetheilt. Beide Salze wurden lufttrocken verbrannt; sie stäuben in diesem Zustand nicht so, wie in dem vollkommen trocknen; die mitgetheilten analytischen Werthe sind aber auf trockne Substanz reducirt. Zu den Bariumbestimmungen wurde die von den Wasserbestimmungen übrig bleibende Menge verwendet. Beide Bariumbestimmungen sind durch Glühen des Salzes und nachheriges Umwandeln des Glührückstandes in Bariumsulfat ausgeführt worden. Nach dieser Methode findet man, wovon ich mich durch Versuche mit cholalsaurem Baryt überzeugt habe, beim Arbeiten mit absolut geringen Bariummengen einen $\frac{2}{10}$ bis höchstens $\frac{3}{10}$ % höheren Werth für Barium, als nach der S. 178 von mir angegebenen und empfohlenen Methode, nach welcher das Bariumsalz durch Kochen mit Soda zerlegt und das Bariumcarbonat nach dem Lösen in Salzsäure durch Schwefelsäure gefällt wird. Der Verlust von $\frac{2}{10}$ % entspricht der Löslichkeit von Bariumsulfat in Salzsäure.

I. 0,707 gr. des lufttrocknen Salzes verloren bei einer bis auf 130° steigenden Temperatur 0,057 gr. oder 8,06% Krystallwasser.

Die nach dem Trocknen übrig bleibenden 0,650 gr. Salz gaben 0,1616 gr. BaSO_4 .

0,2397 gr. der lufttrocknen Substanz gaben 0,4991 gr. CO_2 und 0,1941 gr. H_2O .

II. 0,6476 gr. des lufttrocknen Salzes verloren bei 130° 0,0519 gr. oder 8,02% Krystallwasser.

Die übrig bleibenden 0,5957 gr. Salz gaben 0,1506 gr. BaSO_4 .

0,2836 gr. der lufttrocknen Substanz gaben 0,5907 gr. CO_2 und 0,2263 gr. H_2O .

	Berechnet für $(\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{O}_4)_2\text{Ba}$:	Gefunden:	
		I.	II.
C =	61,68	61,76	61,76.
H =	8,72	8,81	8,67.
Ba =	15,25	14,62	14,86.

Das Salz $(\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{O}_4)_2\text{Ba} + 4 \text{aq}$ verlangt 7,45% Krystallwasser; gefunden wurden 8,06 (I) und 8,02% (II).

Was die Löslichkeit der Salze in Wasser betrifft, so brauchte I. etwa 700, II. etwa 870 Th. Wasser von gewöhnlicher Temperatur zur Lösung und nicht weniger von heissem.

Man sieht, dass das Salz bei fortgesetztem Umkrystallisiren schwerer löslich wird. In meiner früheren Untersuchung hatte ich als die zum Lösen des nahezu gleich zusammengesetzten, aber weniger gereinigten Salzes nöthige Menge Wasser = 451—470, und nachher = 633 Theile gefunden (loc. cit. S. 180). Das Salz löste sich nicht oder wenig in absolutem oder 96procentigem Alkohol. Wie angegeben, wurde es aus verdünnt alkoholischer Lösung durch reichlichen Wasserzusatz wieder gefällt.

Zur Herstellung des Magnesiumsalzes wurden die Mutterlaugen von I. und II. des Bariums Salzes durch Kochen mit Soda zerlegt und die aus der filtrirten alkalischen Lösung durch Salzsäure gefällte Säure nach dem Abfiltriren und Auswaschen mit Magnesia und Wasser gekocht. Das in Wasser so gut wie unlösliche Magnesiumsalz wurde in verdünntem Alkohol gelöst, die filtrirte Lösung mit Wasser bis zur starken Trübung versetzt, die Abscheidung nach mehrtägigem Stehen abfiltrirt und, da sie amorph war, verworfen. Aus dem zweiten Filtrat wurde nach Verdunsten eines Theiles des Alkohols durch viel Wasser ein schön krystallisirtes Salz gefällt. Dasselbe erschien abfiltrirt in glänzenden weissen, wolligen Nadeln, die sich unter dem Mikroskop als platte, scheinbar rechtwinklige Prismen auswiesen.

0,2516 gr. des lufttrocknen Salzes verloren bei einer bis auf 120° steigenden Temperatur bis zum constanten Gewicht getrocknet 0,0147 gr. = 5,84% Krystallwasser.

Die übrig bleibenden 0,2373 gr. des trocknen Salzes gaben 0,6109 gr. CO₂ und 0,2182 gr. H₂O.

0,5645 gr. des lufttrocknen Salzes verloren 0,0331 gr. oder 5,86% Krystallwasser.

Das trockne Salz 0,5314 gr. lieferte 0,0713 gr. Mg₂P₂O₇, entsprechend 0,01542 gr. Mg oder 2,73%.

	Berechnet für (C ₂₃ H ₃₉ O ₄) ₂ Mg:	Gefunden:
C	= 70,58	70,21.
H	= 9,97	10,21.
Mg	= 3,07	2,73.

Das Salz (C₂₃H₃₉O₄)₂Mg + 2½ aq verlangt 5,44% Krystallwasser; gefunden wurden 5,84 und 5,86%.

Die freie Fellinsäure ist sowohl aus dem Magnesium-, als aus dem Bariumsalz dargestellt worden. Zur Darstellung aus dem ersteren wurde dieselbe Probe, welche zu der eben mitgetheilten Magnesiumbestimmung diente, verwendet. Die angegebene Menge des Salzes wurde mit etwas Alkohol übergossen, mit einigen Tropfen Salzsäure versetzt und die klare alkoholische Lösung unter Umrühren durch Wasserzusatz gefällt. Die von der Chlormagnesiumlösung abfiltrirte und ausgewaschene Säure war weiss, amorph, flockig. Ihre Analyse wird sub I. mitgetheilt. Zur Herstellung der Säure aus dem Bariumsalz wurde etwa 1 gr. des schön krystallisirten Salzes mit Soda gekocht und das Filtrat nach dem Ansäuern mit Salzsäure mit alkoholhaltigem Aether extrahirt. Die mit Wasser gewaschene und sorgfältig abgetrennte Aetherschicht hinterliess die Säure beim Verdunsten über Schwefelsäure grösstentheils krystallisirt. Aus alkoholischer Lösung krystallisirte die Säure bei weiterem Stehen über Schwefelsäure nur schwierig; meistens trocknete sie zu einer durchsichtigen spröden Masse ein, die sich leicht pulvern liess. Fügte man aber zu der alkoholischen Lösung Aether, so erfolgte bald Krystallisation. Auch aus Benzol liess sich die Säure umkrystallisiren; sie schied sich aus diesem Lösungsmittel schon vor vollständigem Verdunsten desselben in glänzenden, nahezu rechtwinkligen Täfelchen aus.

Die Analysen der durch Verdunsten der alkoholischen Lösung gewonnenen Säure werden unten sub II. und III. mitgetheilt.

Die Fellinsäure hat die Eigenschaft, im trocknen Zustand beim Reiben mit dem Pistill stark electrisch zu werden. Die Pettenkofer'sche Gallensäurereaction giebt die Fellinsäure in der Weise, wie die Cholalsäure, nicht. Behandelt man eine Lösung von fellinsaurem Natrium mit einer Spur Rohrzucker und Schwefelsäure, so erhält man allerdings eine Rothfärbung; aber erstens ist das Gelingen der Reaction mehr, als bei der Cholalsäure, von dem Mengenverhältniss der angewendeten Reagentien und von der Temperatur abhängig; zweitens ist die Farbe nicht, wie nach der gleichen Behandlung der Cholalsäure,

hell kirschroth, sondern dunkel kirschroth oder blauroth; drittens verschwindet die Farbe bei Wasserzusatz, während die mit Hilfe von Cholalsäure erzeugte Färbung in wässriger Lösung beständig ist. Sehr sicher lässt sich die Reaction in der von Strassburg ¹⁾ vorgeschlagenen Modification ausführen. Danach tränkt man einen Streifen Fliesspapier mit der mit etwas Rohrzucker versetzten wässrigen Lösung von fellinsaurem Natrium, lässt ihn, auf Papier gelegt, an der Luft trocknen und bestreicht ihn dann ganz dünn mit concentrirter Schwefelsäure. Innerhalb der ersten Minute, meist schon nach wenigen Secunden, tritt die dunkelkirschrothe Färbung auf.

Beim Erhitzen im Capillarrohr schmolz die amorphe Fellinsäure um 120°; der Schmelzpunkt der krystallisirten Säure liegt aber wahrscheinlich höher. Beim starken Erhitzen der Säure, wie der Salze, entweichen ähnlich terpenartig riechende Dämpfe, wie beim Erhitzen der Cholalsäure und ihrer Salze. Der Geschmack der Fellinsäure ist bitter.

Die Fellinsäure ist optisch activ; eine alkoholische Lösung derselben dreht die Ebene des polarisirten Lichtes nach rechts. Die Abweichung betrug bei Anwendung einer etwa 4procentigen Lösung und eines 10 cm. langen Rohrs im Soleil-Ventzke'schen Apparat 1,4°.

Analysen:

- I. 0,2452 gr., in vacuo über Schwefelsäure getrocknet, gaben 0,6517 gr. CO₂ und 0,2302 gr. H₂O.
 II. 0,1906 gr., bei 100° bis zum constanten Gewicht getrocknet, gaben 0,5028 gr. CO₂ und 0,1773 gr. H₂O.
 III. 0,2107 gr., ebenso behandelt, gaben 0,5606 gr. CO₂ und 0,2006 gr. H₂O.

	Berechnet für C ₂₃ H ₄₀ O ₄ :	Gefunden:		
		I.	II.	III.
C =	72,63	72,48	71,94	72,56.
H =	10,53	10,44	10,33	10,58.

Nach den, der angegebenen Zusammensetzung entsprechenden und unter sich gut übereinstimmenden Analysen der Salze und der freien Säure ist die Fellinsäure, wie

¹⁾ Pflüger's Archiv, Bd. 4, S. 461.

ich nochmals hervorheben will, weder der Choleinsäure, $C_{25}H_{42}O_4$, noch der Desoxycholsäure, $C_{24}H_{40}O_4$, homolog. Sie enthält vielmehr zwei Wasserstoffatome mehr, als die nächst niedrigere homologe, mit der Fellinsäure gleichviel Kohlenatome habende Säure enthalten würde. Vergleicht man sie dagegen mit der in den orientalischen Bezoaren aufgefundenen Lithofellinsäure, $C_{20}H_{36}O_4$, so findet man, dass sie zwei Wasserstoffatome weniger enthält, als eine der letztgenannten homologe Säure mit 23 Kohlenstoffatomen enthalten müsste. In welchem Verhältniss die Fellinsäure zu der Hyocholalsäure der Schweinegalle und zur Chenocholalsäure der Gänsegalle steht, werden hoffentlich bald erneute Untersuchungen dieser Gallenspecies ergeben.

Die Mutterlaugen des fellinsäuren Bariums und Magnesiums, abfiltrirt von der in alkoholischer Lösung durch viel Wasser bewirkten Fällung der genannten Salze, gaben in vollkommenster Weise die Pettenkofer'sche Cholalsäure-reaction, eine neue Bestätigung der früher von mir wiederholt gemachten Beobachtung, dass die Cholalsäure ein Bestandtheil des zunächst erhältlichen, in Wasser schwer löslichen Barium-, resp. Magnesiumsalzes der menschlichen Gallensäuren ist und erst nach der angegebenen Methode von der Fellinsäure getrennt wird.

Acetyl-Cholalsäure.

Gelegentlich meiner Untersuchung der Cholalsäure der Rindergalle¹⁾ hatte ich diese Säure mit Essigsäureanhydrid behandelt und aus dem Umstande, dass das Product der Einwirkung bei andauerndem Kochen mit Wasser und Magnesia keine Essigsäure abspaltete, den Schluss gezogen, dass die Cholalsäure keinen durch Acetyl ersetzbaren alkoholischen Hydroxylwasserstoff enthalte. Später gelang es Mylius²⁾, nach einem etwas modificirten Verfahren mindestens zwei

1) Diese Zeitschrift, Bd. X, S. 194.

2) Berichte der deutschen chem. Gesell., Bd. XIX, S. 2000.

Acetylgruppen in die Cholalsäure einzuführen. Ich habe aus diesem Grunde meinen damaligen Versuch wiederholt und mich überzeugt, dass das Product der Einwirkung von siedendem Essigsäureanhydrid auf Cholalsäure allerdings weder beim Kochen mit Wasser und Magnesia, noch beim Erhitzen mit verdünntem Alkohol und Magnesia auf 140° im zugeschmolzenen Rohr Essigsäure abspaltet, trotzdem aber Essigsäure enthält. Als ich 3 gr. des sorgfältig ausgewaschenen, ein weisses amorphes Pulver bildenden Productes einige Stunden mit alkoholischer Kalilauge gekocht, das nach Verdunsten des Alkohols bleibende Salz in wässriger Lösung durch einen Ueberschuss verdünnter Schwefelsäure zerlegt, die abgeschiedene Cholalsäure nach einiger Zeit abfiltrirt hatte und das Filtrat der Destillation unterwarf, ging so viel Essigsäure über, dass ich noch nicht die Hälfte dieser Menge brauchte, um alle für diese Säure charakteristischen Reactionen auszuführen.