

Ueber die Cholalsäure und einige Derivate derselben.

Von

Lassar-Cohn.

(Aus dem Laboratorium für medicinische Chemie und Pharmakologie zu Königsberg.)
(Der Redaction zugegangen am 3. März 1892.)

Säuert man Gallen irgend welcher Herkunft an, so fällt ein grosser Theil der Gallenbestandtheile aus, aber in Form eines so wenig zur Untersuchung einladenden Harzes, dass man bis zu der ausgezeichneten Arbeit Strecker's, die die Isolirung krystallisirter Säuren aus der Galle lehrte, als einen der Bestandtheile derselben das sogenannte Gallenharz, welches für ein unentwirrbares Gemisch verschiedenartiger Substanzen galt, anführte.

Am meisten untersucht von den aus ihr dargestellten Säuren ist die Cholalsäure, welcher Strecker die Formel $C_{24}H_{40}O_5$ gegeben hat. So Vieles und Treffliches auch über dieselbe gearbeitet ist, so befinden sich nicht nur die Kenntnisse hinsichtlich ihrer chemischen Constitution noch in den Anfangsstadien, sondern sogar ihre Summenformel ist bis in die neueste Zeit umstritten worden.

Im Folgenden möchte Verfasser die Ergebnisse der auch von ihm unternommenen Untersuchung der Cholalsäure mittheilen, aus der wenigstens mit einer jetzt wohl nicht mehr anzuzweifelnden Sicherheit folgt, dass ihre Summenformel $C_{24}H_{40}O_5$ und nicht etwa, wie Latschinoff in seiner vor fünf Jahren veröffentlichten Arbeit¹⁾ wiederum behauptet hat, $C_{23}H_{42}O_5$ ist.

¹⁾ Berichte der deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 20, S. 1050.

Die Säure wurde nach dem sehr bequemen Verfahren von Mylius dargestellt. Dies beruht bekanntlich darauf, dass durch Kochen mit Natriumhydroxyd die in der Galle als Paarlinge vorkommenden Säuren in ihre Componenten zerlegt und die in Form ihrer Natriumsalze jetzt vorhandenen Gallensäuren nach dem Einleiten von Kohlensäure und Eindampfen zur Trockne mittelst Alkohol von den in diesem nicht löslichen sonstigen Gallenbestandtheilen getrennt werden. Durch Zugabe von Chlorbarium fällt man alsdann aus dem mit Wasser auf das Vierfache verdünnten alkoholischen Extract fremde Säuren als Bariumsalze aus. Alsdann befindet sich in der Flüssigkeit fast reines cholalsaures Barium, wie die weiterhin mitzutheilenden Resultate ergeben.

Nachdem im Laufe der Zeit etwa 100 Liter Rindergalle nach diesem Verfahren verarbeitet wurden, sind ziemliche Mengen der unlöslichen Bariumsälze der fremden Säuren erhalten worden, mit deren Untersuchung jetzt begonnen worden ist. Da sich diese wohl noch längere Zeit hinziehen kann, sollen vorerst die bei der Untersuchung der Cholalsäure erhaltenen Resultate mitgetheilt werden.

Cholalsäure und Phosphorpentachlorid.

Die Cholalsäure wurde der Einwirkung des Phosphorpentachlorids in der Absicht unterworfen, die Sauerstoffatome, mit Ausnahme des einen in der Carboxylgruppe, — falls die Cholalsäure überhaupt eine solche enthält — durch Chlor zu ersetzen; für jedes als Keton- oder Aldehydsauerstoff vorhandene Atom O mussten 2 Cl für Hydroxylgruppen je 1 Cl eintreten. Wurden dann die Chloratome mittelst Reductionsmittel durch Wasserstoff ersetzt, so konnte man hoffen, zu einer Carbonsäure zu kommen, die ausser der Carboxylgruppe nur noch Reste von Kohlenwasserstoffen enthielt.

Leider führt aber die Einwirkung des Phosphorpentachlorids, wie die so vieler Reagentien, bei der Cholalsäure zu Derivaten, die in keiner Weise zum Kristallisiren zu bringen sind.

Bringt man bei 105° getrocknete Cholalsäure (1 Mol.) mit PCl_5 (4 Mol.) zusammen, so ist die Einwirkung nicht sehr heftig. Destillirt man alsdann im Kohlensäurestrome bei 110° das Phosphoroxychlorid ab, so hinterbleibt ein Rückstand, der mit Wasser nur schwach reagirt und dessen Eigenschaften eine genauere Untersuchung aussichtslos erscheinen lassen. Hierauf ward Cholalsäure mit dem zehnfachen Gewicht an Chloroform übergossen und wurden 4 Mol. Phosphorpentachlorid allmählig zugegeben. Während eine regelmässige Salzsäureentwicklung statt hat, lösen sich die beiden Componenten im Chloroform auf, nur beansprucht die völlige Lösung der Cholalsäure etwas mehr als die 4 Mol. des Phosphorpentachlorids. Arbeitet man bei -10° , so wird die Lösung ausserordentlich dunkel, bei gewöhnlicher Temperatur und selbst beim Erhitzen am Rückflusskühler bleibt sie hellroth.

Sie wird mit Wasser so lange gewaschen, als dieses noch sauer reagirt. Alsdann wird die Chloroformlösung vom Wasser getrennt und verdunstet, worauf der Rückstand mit Natronlauge aufgenommen wird, welche etwas Harz hinterlässt. Aus der alkalischen Lösung fällt Salzsäure eine chlorhaltige organische Säure aus, die wiederum in Chloroform gelöst wurde. Zum Krystallisiren war sie nicht zu bringen, und so ward der Chloroformrückstand, nachdem er im Schwefelsäureexsiccator neben Paraffin bis zur Gewichtseonstanz getrocknet war, der Analyse unterworfen. Diese ergab einen Gehalt von 52,6% C, 5,6% H und 33,6% Cl. Somit bleiben für Sauerstoff noch 8,2% übrig, was für die Existenz einer Carboxylgruppe in der Cholalsäure spricht.

Schmelzen der Cholalsäure mit Kaliumhydroxyd.

Dem schmelzenden Aetzkali gegenüber zeigte sich die Cholalsäure merkwürdig beständig. Sie mischt sich mit diesem, selbst nach Zusatz einiger Tropfen Wasser, so schlecht, dass man besser ihr Kaliumsalz zu den Versuchen verwendet. Diese Versuche wurden in folgendem sehr bequemen Apparat ausgeführt.

Ein grösseres Reagensglas von 3 cm. Durchmesser und 30 cm. Länge war mittelst eines Korkes in einen noch weiteren

Glasmantel aus Jenenser Glas von der gleichen Form aber 4,5 cm. Durchmesser und 35 cm. Länge hineingehängt. In dem äusseren Mantel wurden Substanzen von bekanntem Siedepunkt erhitzt, und so war die Temperatur der Schmelze festgestellt. Selbst bei 250° wird das Glas vom schmelzenden Kali durchaus nicht angegriffen, und da man im Apparat ca. 100 gr. auf einmal verarbeiten und die Vorgänge im Innern genau beobachten kann, ist das Verfahren handlicher als das Arbeiten in Silber- oder Nickelgefässen, welche in ähnlicher Weise erhitzt werden, so lange es sich nicht um noch grössere Substanzmengen handelt.

Bedient man sich des Anilindampfes als Wärmequelle, so erhält man aus der Schmelze die Cholalsäure unverändert zurück, und ebenso verhält sie sich im Naphtalindampf, also bei 218° . Dagegen findet bei der Siedetemperatur des Bensoësäureamylesters, also bei 245° , Einwirkung statt.

Allmähig trennt sich die Schmelze bei dieser Temperatur in 2 Schichten, deren obere schwach gelb gefärbte man leicht abheben kann. Eine solche Schmelze erfordert etwa 40 Minuten Zeit. Cholalsäure ist in ihr nicht mehr enthalten, aber es ist das aus dieser entstandene Product in keiner Weise zum Krystallisiren zu bringen, und musste deshalb in anderer Art identificirt werden. Das abgehobene wurde in sehr wenig Wasser gelöst, mit dem Fünffachen an absolutem Alkohol übergossen und durch Einleiten von Kohlensäure möglichst das Kaliumcarbonat abgeschieden. Das Filtrat wurde zur Trockne gedampft und hierauf der Rückstand in einem Liter Wasser gelöst. Diese Lösung wurde fractionirt gefällt, und zwar mit je 3 gr. Bariumacetat, welche in 50 ccm. Wasser gelöst waren. (20 gr. Säure waren mit dem dreifachen Gewicht an Kaliumhydroxyd als Kaliumsalz verschmolzen worden.) Es wurden 4 Niederschläge erhalten, worauf die ihrerseits nicht weiter durch Bariumacetat fällbare Lösung mit Salzsäure versetzt wurde.

Die 4 Bariumsalze wurden mit einer Lösung von kohlen-saurem Natrium übergossen. Nach längerem Digeriren auf dem Wasserbade wurde vom Bariumcarbonat abfiltrirt. Die

Filtrate wurden hierauf mit Salzsäure ausgefällt und die entstandenen Niederschläge mit Aether aufgenommen, ebenso wurde die nicht mehr durch Bariumacetat fällbare Flüssigkeit behandelt.

Die so erhaltenen ätherischen Lösungen wurden mit CaCl_2 entwässert und deren Rückstand im Vacuumexsiccator bis zur Gewichtsconstanz getrocknet.

Die 5 mit den so erhaltenen Fractionen ausgeführten Elementaranalysen ergaben:

1.	0,2179 gr. Substanz	gaben	0,5770 Kohlensäure	und	0,1870 Wasser.
2.	0,2411 »	»	0,6246 »	»	0,2073 »
3.	0,2373 »	»	0,6422 »	»	0,2073 »
4.	0,2137 »	»	0,5777 »	»	0,1867 »
5.	0,2226 »	»	0,5817 »	»	0,1937 »

Daraus berechnet sich ein Procentgehalt an:

C	72,22	73,10	74,12	73,64	71,28,
H	9,55	9,55	9,71	9,73	9,69.

Man wird natürlich die mittelste der durch die fractionirte Fällung erhaltenen Portionen als die reinste ansehen, und deren Analysenzahlen stimmen, in Anbetracht dessen, dass es sich nicht um einen krystallisirten Körper handelt, recht gut auf die Formel $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_3$.

	Berechnet für	Gefunden:
	$\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_3$:	
C	= 74,51	74,12.
H	= 9,80	9,71.

Ueber das Verschmelzen der Cholalsäure mit Aetzkali liegt auch schon eine ältere Angabe vor. Gorup-Besanez¹⁾ hat sie einmal ohne genauere Berücksichtigung der angewandten Temperatur in einer Silberschaale ausgeführt. Ausser einer nicht krystallisirten Säure, über die er keine weiteren Angaben macht, hat er dabei das Auftreten von Essigsäure und Propionsäure festgestellt. Hiernach lässt sich der Verlauf des Schmelzprocesses durch folgende Gleichung ausdrücken:



¹⁾ Annalen der Chemie, Bd. 157, S. 285.

Es handelt sich also, wie zu erwarten, um einen Oxydationsvorgang, und wirklich kann man, wenn man die nach dieser Gleichung theoretisch sich berechnende Menge an Kaliumchlorat, um den Oxydationsvorgang zu erleichtern, zusetzt, eine fast quantitative Ausbeute an dem Körper $C_{19}H_{30}O_3$ erzielen, allerdings fällt er dann viel dunkler gefärbt aus.

Irgend ein krystallisirtes Derivat von $C_{19}H_{30}O_3$ war bisher nicht zu erhalten, auch Oxydations- und Reductionsversuche haben nicht zu einem solchen geführt, weshalb die weitere Untersuchung der Verbindung unterblieben ist.

Dehydrocholsäure.

Im Laufe der Arbeit wurde dieselbe zuerst aus der Cholalsäure durch Oxydation mit Brom erhalten. Schwemmt man z. B. 4 gr. alkoholfreie Cholalsäure in 30 cbcm. Wasser auf und gibt tropfenweise Brom zu, so wird die Flüssigkeit trübe, während sich der grössere Theil der Cholalsäure zusammenballt und unangegriffen bleibt. Aus der von dieser abgossenen Flüssigkeit setzen sich bald mikroskopische Krystalle ab.

Um eine bessere Ausbeute an denselben nach diesem Verfahren zu erhalten, verfährt man so, dass man die Cholalsäure in Eisessig löst und diese Lösung in Wasser giesst. Die feine Vertheilung, in der nunmehr die der Oxydation zu unterwerfende Säure vorhanden ist, begünstigt die Einwirkung des Broms bedeutend.

Die erhaltenen Krystalle waren in Aether unlöslich, leicht löslich in absolutem Alkohol, und liessen sich aus 50procentigem Alkohol sehr gut umkrystallisiren. Die neue Säure wurde so in verfilzten Nadeln gewonnen, deren Schmelzpunkt nach zahlreich wiederholtem Umkrystallisiren bei 222° lag. Die zur Ausführung der Elementaranalyse bestimmte Menge wurde bei 105° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

0,2306 gr. Substanz gaben 0,6122 gr. CO_2 und 0,1825 gr. Wasser.

0,2204 » » » 0,5856 » » » 0,1762 » » »

Berechnet für Dehydrocholsäure von der Formel $C_{24}H_{34}O_5$:		Gefunden:	
C =	71,64	72,36	72,42
H =	8,45	8,81	8,90

Die Uebereinstimmung zwischen den theoretisch berechneten und wirklich gefundenen Zahlen lässt sehr zu wünschen übrig. Der Entdecker der Dehydrocholsäure Hammarsten¹⁾ hat seiner Zeit ganz ähnliche Analysenergebnisse bei achtfacher Wiederholung dieser erhalten.

Er sah sich dadurch veranlasst der Dehydrocholsäure einen höheren Kohlenstoffgehalt zuzuschreiben, ihr die Formel $C_{25}H_{36}O_5$, auf welche diese Analysen viel besser stimmen, zu geben, womit dann auch im Molecül der Cholalsäure 25 Kohlenstoffatome anzunehmen sind. Etwa 5 Jahre später beschäftigte sich Mylius²⁾ mit der Frage. Wenn auch die Analysen der auch von ihm dargestellten freien Dehydrocholsäure nicht die Frage nach der Anzahl der Kohlenstoffatome bei der hochmolecularen Zusammensetzung dieser ohne Weiteres entschieden, so zeigte er doch mit Hilfe des Trialdoxims dieser Säure, das er dargestellt hat, dass wohl an den 24 Kohlenstoffatomen nicht gezweifelt werden könne.

Die auffallend abweichenden Analysenzahlen waren Veranlassung, das chemische Verhalten der Säure genauer zu untersuchen. Sie war, so wie sie durch Oxydation erhalten war, natürlich völlig alkalilöslich gewesen, jetzt war sie das aber nicht mehr, folglich musste sie sich beim Umkrystallisiren aus Alkohol geändert haben. Extrahirte man die als analysenrein angesehene Substanz mit einer Lösung von Natriumcarbonat, so hinterblieb ein bedeutender Rückstand.

Da die Oxydation mit Brom sehr unbequem für den vorliegenden Fall, wurde die für die Untersuchung weiter nöthige Dehydrocholsäure nach dem schönen Verfahren von Hammarsten³⁾, nämlich mittelst einer 10procentigen Lösung von Chromsäure in Eisessig, dargestellt. Auch im weiteren Verlauf der Arbeit gelang es nicht, etwas Besseres dafür zu finden, weder Wasserstoffsperoxyd noch Ferricyankalium erwiesen sich als brauchbar, salpétrigsaures Gas führt Cholalsäure in ein nicht krystallisirendes Harz über u. s. w.

¹⁾ Ber. der deutsch. chem. Ges., Bd. 14, S. 72.

²⁾ Ber. der deutsch. chem. Ges., Bd. 19, S. 2007.

³⁾ Ber. der deutsch. chem. Ges., Bd. 14, S. 71.

Es wurden alsdann grössere Mengen völlig alkalilöslicher Dehydrocholsäure öfters aus Alkohol umkrystallisirt und schliesslich mit einer Lösung von Natriumcarbonat extrahirt. Der Rückstand wurde nunmehr, bis sich der Schmelzpunkt 221° nicht mehr änderte, weiter aus Alkohol umkrystallisirt, und dessen Analyse ergab nun, dass es sich um Dehydrocholsäure-äthylester handelt.

0,2018 gr. Substanz gaben 0,5397 CO_2 und 0,1649 H_2O .

	Berechnet für	Gefunden:
	$\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{O}_5\text{C}_2\text{H}_5$:	
C	= 72,56	72,60,
H	= 8,84	9,07.

Nachdem dieses erkannt war, wurde zur Gewinnung analysenreiner freier Dehydrocholsäure so verfahren, dass ihr Natriumsalz mit Salzsäure zerlegt wurde. Die so erhaltene Säure wurde alsdann aus Aceton umkrystallisirt. Zur Analyse diente speciell ein Präparat, welches aus einem Gemisch von Aceton und Benzol erhalten war.

Es ergab Zahlen, welche zeigen, dass die Dehydrocholsäure unter dieser Bedingung mit $\frac{1}{2}$ Molecül Krystallbenzol sich ausscheidet.

0,2218 gr. Substanz gaben 0,5959 CO_2 und 0,1691 H_2O .

0,7135 gr. Substanz verloren beim Trocknen bei 100° bis zur Gewichtsconstanz 0,0635 gr.

	Berechnet für	Gefunden:
	$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_5 + \frac{1}{2}(\text{C}_6\text{H}_6)$:	
C	= 73,47	73,27,
H	= 8,39	8,49,
$\frac{1}{2}(\text{C}_6\text{H}_6)$	= 8,84	8,89.

0,2128 gr. der bei 110° getrockneten Substanz ergaben 0,5714 CO_2 und 0,1663 H_2O .

	Berechnet für	Gefunden:
	$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_5$:	
C	= 71,64	71,41,
H	= 8,45	8,48.

Die in der angegebenen Art aus Aceton und Benzol krystallisirte Säure schmolz bei 236° . Sie schmeckt ausserordentlich bitter.

Auch von dieser so gereinigten Säure wurde eine grössere Menge nunmehr längere Zeit mit Alkohol gekocht und alsdann zur Trockne gedampft. Der Rückstand wurde mit einer Lösung von Natriumcarbonat extrahirt und das Zurückgebliebene wiederum aus Alkohol umkrystallisirt.

0.1922 gr. Substanz gaben 0,5108 CO₂ und 0,1540 H₂O.

	Berechnet für	Gefunden:
	C ₂₄ H ₃₃ O ₅ C ₂ H ₅ :	
C	= 72,56	72,47,
H	= 8,84	8,90.

Aus diesen ausführlichen Daten folgt also mit Sicherheit, dass die Formel der Dehydrocholsäure C₂₄H₃₄O₅ ist, und damit ist denn endgültig die Frage nach der Formel der **Cholalsäure** selbst erledigt, diese kann dann nur ebenfalls 24 Kohlenstoffatome enthalten und muss ihr die von Strecker bereits zuertheilte Formel C₂₄H₄₀O₅ zukommen.

Die Dehydrocholsäure gehört also zu derjenigen Klasse von Säuren, welche sich beim einfachen Kochen mit Alkohol bereits esterificiren.

Ihre, ganz im Gegensatz zur Cholalsäure, ausgezeichnete Krystallisationskraft legte es nahe, zu versuchen, ob sie nicht aus den reichlichen Mutterlaugen der Cholalsäure, welche diese bei dem häufig zu wiederholenden Umkrystallisiren aus absolutem Alkohol, wenn man sie rein haben will, liefert, zu erhalten ist. Mylius hat geäußert, dass, da in diesen so viel Rohmaterial bleibe, vielleicht eine weitere Säure, welche nicht wieder auskrystallisire, in ihnen enthalten ist.

Zum Zweck der Oxydation wurde Mutterlauge, aus der bei zweijährigem Stehen nichts mehr auskrystallisirt war, auf dem Wasserbade völlig von Alkohol befreit. 200 gr. des harzigen Rückstandes wurden in 1800 cbcm. Eisessig gelöst und in 10 Portionen genau nach der Hammarsten'schen Vorschrift oxydirt. Sie verbrauchten durchschnittlich 160 cbcm. einer 10 procentigen Lösung von Chromsäure in Eisessig. 20 gr. reine Cholalsäure würden je 180 cbcm. verbraucht haben, folglich enthält aller Wahrscheinlichkeit nach der Rückstand der auf dem Wasserbade zur Trockne gebrachten Mutterlauge ca. 90% Cholalsäure.

Giesst man die Eisessiglösung des Oxydationsproduct's der Mutterlauge in viel Wasser, so scheidet sich ein Niederschlag ab, der unter dem Mikroskop aus schönen Nadeln besteht, ganz ähnlich denen, die unter der gleichen Bedingung die Cholalsäure liefert, nur ist der grosse Unterschied der, die Letzteren — also die Dehydrocholsäure — sind leicht in Alkalien löslich, während die aus der Mutterlauge erhaltenen darin unlöslich sind. Das Umkrystallisiren aus Alkohol und Essigäther wurde so lange wiederholt, bis der Rückstand der letzten Mutterlauge den gleichen Schmelzpunkt wie das auskrystallisirte, nämlich 221° , zeigte.

0,2004 gr. Substanz gaben $0,5340 \text{ CO}_2$ und $0,1618 \text{ H}_2\text{O}$.

	Berechnet für $\text{C}_{24} \text{H}_{33} \text{O}_5 \text{C}_2 \text{H}_5 :$	Gefunden:
C	= 72,56	72,60,
H	= 8,84	8,98.

Die Zahlen, welche die Analyse ergibt, weisen darauf hin, dass der Aethylester der Dehydrocholsäure vorliegt. Und in der That lösen die in kalter Natronlauge oder Natriumcarbonatlösung unlöslichen Krystalle sich beim Kochen mit Ersterer sehr bald auf. Aus der Lösung lässt sich dann durch Salzsäure eine organische Säure fällen, die ganz das Verhalten der Dehydrocholsäure zeigt, und deren Analyse, nachdem sie aus Aceton umkrystallisirt war, durchaus mit dieser Voraussetzung stimmende Zahlen gab. Der Schmelzpunkt lag bei 239° .

0,2106 gr. Substanz gaben $0,5534 \text{ CO}_2$ und $0,1588 \text{ H}_2\text{O}$.

	Berechnet für $\text{C}_{24} \text{H}_{34} \text{O}_5 :$	Gefunden:
C	= 71,64 %	71,66 %
H	= 8,45 %	8,30 %

Hiermit ist die Ursache für das Verschwinden so grosser Mengen roher Cholalsäure in den Mutterlaugen klar gelegt. Auch sie hat wie die Dehydrocholsäure die Eigenschaft, schon beim einfachen Kochen mit Alkohol sich theilweise zu esterificiren, und der auf diese Art entstandene Ester krystallisirt aus der Mutterlauge nicht wieder aus.

Diese Eigenschaft ist, wenn auch nicht häufig, so doch schon öfter auch bei sonstigen Säuren beobachtet, und unter

den substituirten Zimmtsäuren finden sich bekanntlich einige, die durch Umkrystallisiren aus Alkohol quantitativ verestert werden.

Bei der Gelegenheit mag gleich noch einiges Weitere über das Verhalten der Dehydrocholsäure mitgetheilt werden. Sie ist als eine recht schwache Säure zu bezeichnen. Löst man sie z. B. in überschüssigem Ammoniak und dampft die Lösung auf dem Wasserbade zur Trockne, so hinterbleibt nicht das Ammoniaksalz, sondern, wie die Untersuchung zeigt, wiederum Dehydrocholsäure.

Das neutrale Ammoniaksalz ist dagegen in Wasser sehr schwer löslich, erinnert darin also an harnsaures Ammoniak.

Ebenso löst sich die Säure leicht in einem Ueberschuss von Calciumhydroxyd oder Bariumhydroxyd, sobald aber die Lösung des Letzteren neutral wird, fällt ein unlösliches amorphes Bariumsalz aus. Leitet man in eine siedende, überschüssiges Bariumhydroxyd enthaltende Lösung Kohlensäure, so ist nach dem Abfiltriren vom Ungelösten im Filtrat weder Barium noch Säure zu finden, es muss sich also unter diesen Bedingungen ein ganz unlösliches organisch-saures Bariumsalz bilden.

Gegenüber Salzsäure ist die Dehydrocholsäure von ganz besonderer Beständigkeit. Kocht man einige Gramm mit 25procentiger Säure so lange am Rückflusskühler, bis sich Alles löst, wozu lange Zeit und viel Flüssigkeit gehört, und verdampft alsdann auf dem Wasserbade, so erweist sich der Rückstand als unveränderte Säure. Der Schmelzpunkt stimmt darauf, und krystallisirt man ihn aus Alkohol um, so geht er theilweise in den Ester über, dessen Schmelzpunkt ebenfalls der erwartete ist.

Nachdem das Verhalten der Mutterlauge zu einem so günstigen Resultate geführt hatte, lag es nahe, auch zu versuchen, wie sich die rohe Cholalsäure, die nach dem Verfahren von Mylius so sehr leicht zugänglich ist — erst das häufige Umkrystallisiren ist zeit- und, wie wir jetzt wissen, materialraubend — gegenüber der Oxydation mit Chromsäure in Eisessig verhalten würde. Zur Probe wurde ein Liter Galle nach Mylius verarbeitet und die rohe harzige Cholal-

säure ohne Weiteres in Eisessig gelöst und oxydirt. Beim Eingiessen in Wasser wurden die erhofften Krystalle erhalten, die aus Aceton umkrystallisirt wurden. Die erste Krystallisation, die einen Schmelzpunkt von 228° zeigte, wog 8 gr., die zweite weniger reine ca. 5 gr. Man kann auf diese Art also rascher aus der Galle reine Dehydrocholsäure als Cholsäure bekommen, und, da von der Ersteren ausgehend, leichter krystallisirte Derivate erhalten werden, welche zu weiteren Spaltungsversuchen einladen, mag die leichte Zugänglichkeit des Materials Manchem recht erwünscht sein.

Dehydrocholsäure und Phosphorpentachlorid.

Da die Dehydrocholsäure aller Wahrscheinlichkeit nach eine Carboxyl-, eine Keton- und 2 Aldehydgruppen¹⁾ enthält, wurde sie, nachdem sie mit Chloroform übergossen war, der Einwirkung von reichlich vier Molecülen Phosphorpentachlorid ausgesetzt. Schon in der Kälte löste sich wie bei der Cholalsäure allmählig Alles auf. Darauf wurde das Ganze in Wasser gegossen (Eingiessen in Aethyl- oder Amylalkohol führten auch nicht zu krystallisirten Producten), reichlich mit Wasser gewaschen und schliesslich das Chloroform auf dem Wasserbade verdunstet.

Der Rückstand wurde in starker alkoholischer Natronlauge gelöst und unter Zugabe von Zinkstaub, um möglichst viel vom eingetretenen Chlor gleich wieder durch Wasserstoff zu ersetzen, längere Zeit am Rückflusskühler gekocht. Nachdem alsdann genügend Kohlensäure eingeleitet war, um alles Natriumhydroxyd in Carbonat überzuführen, wurde das Magma auf dem Wasserbade zur Trockne gedampft und nun mit 90% Alkohol wiederum extrahirt. Dieses Auszuges Verdampfungsrückstand wurde mit Wasser aufgenommen. 70 gr. in Arbeit genommene Dehydrocholsäure hinterliessen so 10 gr. eines schön krystallisirten, in Wasser unlöslichen Körpers.

Dieser wurde aus Alkohol, dem einige Tropfen Eisessig zugesetzt waren, sonst ist er in ihm zu schwer löslich, um-

¹⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges., Bd, 20, S. 1979.

krystallisirt, und zeigt schliesslich den sich nicht mehr ändernden Schmelzpunkt 257° .

0,2039 gr. Substanz gaben	0,4911 CO_2	und	0,1436 H_2O .
0,2006 »	»	»	0,4847 CO_2 und 0,1480 H_2O .
0,1843 »	»	»	0,1163 Ag Cl,
0,1792 »	»	»	0,1152 Ag Cl.

	Berechnet für	Gefunden:	
	$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Cl}_2$:		
C =	65,60	65,68	65,85,
H =	7,29	7,84	8,17,
Cl =	16,17	15,60	15,84.

Aus Gründen, die wir gleich kennen lernen, wäre Bichlorisodehydrocholal eine passende Bezeichnung für diesen Körper. Da er im Schmelzröhrchen nach dem Schmelzen wieder zu Krystallen erstarrte, wurde ein grösserer Versuch in dieser Hinsicht mit ihm angestellt, und das führte zu der Beobachtung, dass er die Temperatur von 257° erträgt, ohne eine Aenderung zu erleiden, ein bei seiner complexen Zusammensetzung gewiss auffallendes und bei den der Cholsäure nahestehenden Producten zum ersten Male beobachtetes Vorkommen.

Einige Gramm wurden im Lothar Meyer'schen Ofen mehrere Stunden über ihren Schmelzpunkt erhitzt und die erstarrte Schmelze hernach erst aus verdünntem Alkohol umkrystallisirt, und dann in absolutem Alkohol gelöst. Durch fractionirtes Fällen mit Petroläther wurde eine Portion erhalten, die bei 252° schmolz und zur Analyse gelangte. Nochmaliges Umkrystallisiren, welches aber der Materialmangel verhinderte, hätte ihn gewiss auf 257° erhöht.

0,1778 gr. Substanz gaben 0,4300 CO_2 und 0,1195 H_2O .

	Berechnet für	Gefunden:	
	$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Cl}_2$:		
C =	65,60	65,94,	
H =	7,29	7,49,	

Auch eine Chlorbestimmung wurde gemacht. Wie alle in dieser Arbeit erwähnten sollte sie durch Glühen mit Kalk im offenen Rohr bewerkstelligt werden. Diese ergaben jedoch bei dieser Körperklasse nur, wenn zum Schluss sehr heftig

geglüht wird, den völligen Chlorgehalt, und da bei dieser Analyse das noch nicht erkannt war, fiel die Bestimmung 1,5% zu niedrig aus.

Dieser chlorhaltigen Substanz kommt auch die Eigenschaft zu, sich in concentrirter Schwefelsäure unter ganz geringer Gasentwicklung bei etwa 50° mit Leichtigkeit zu lösen. Giesst man diese Lösung alsdann in's Wasser, so fällt ein Körper aus, der sich sehr gut aus Alkohol umkrystallisiren lässt, er schmilzt bei 242° und erweist sich als chlorfrei:

0,2550 gr. Substanz gaben 0,6690 CO₂ und 0,1973 H₂O.

0,1942 gr. Substanz gaben 0,5091 CO₂ und 0,1470 H₂O.

	Berechnet für C ₂₄ H ₃₄ O ₅ :	Gefunden:	
C =	71,64	71,55	71,49,
H =	8,45	8,61	8,43.

Darnach ist er isomer mit der Dehydrocholalsäure, er ist indifferent, indem er sich weder in Säuren noch in Alkalien löst. Man könnte ihn deshalb vielleicht als Isodehydrocholal bezeichnen, sein chlorhaltiger Stammkörper würde dann den bereits angeführten Namen Bichlorisodehydrocholal erhalten. Wie sich der Letztere aus der Dehydrocholalsäure, wenn diese eine Carboxylgruppe enthält, unter den angegebenen Bedingungen bildet, ist allerdings nicht leicht einzusehen.

Die wässerige Lösung der Natriumsalze, welche nach dem Abfiltriren des Bichlorisodehydrocholals erhalten worden war, wurde mit Bariumchlorid ausgefällt. Von dem Bariumsalz ward abfiltrirt und das Filtrat mit Salzsäure ausgefällt. Die Fällung wurde mit Aether extrahirt, und der Aether hinterliess beim Verdunsten ein Harz, welches zu seiner Lösung 40 ccm. Normainatronlauge brauchte. Diese Lösung wurde mit je 13 ccm. Normalsalzsäure ausgefällt, und so kam man zu drei Fractionen, von denen nach der nöthigen Reinigung Elementaranalyse gemacht wurde.

Fraction I: 0,2090 gr. Substanz gaben 0,5365 CO₂ und 0,1709 H₂O.

» II: 0,2084 » » » 0,5125 CO₂ » 0,1646 H₂O.

» III: 0,2045 » » » 0,4943 CO₂ » 0,1493 H₂O.

Daraus berechnet sich der Procentgehalt an Kohlenstoff zu 70,0 — 67,07 — 65,91% und an Wasserstoff zu 9,1 — 8,79 — 8,12%. Die Abweichungen unter einander sind zu gross, als dass sich hieraus etwas Sicheres schliessen liesse.

Das durch Fällung erhaltene unlösliche Bariumsalz wurde mit einer Lösung von Natriumcarbonat auf dem Wasserbade zur Trockne gedampft und der Rückstand mit Alkohol extrahirt. Der Alkohol hinterliess nach dem Eindampfen 22 gr. eines braunen Natriumsalzes, welches in Wasser gelöst und mit je 15 cbcm. Normalsäure gefällt wurde. Die Fällungen wurden mit Aether ausgeschüttelt, der Aether alsdann mit Chlorcalcium und Thierkohle einen Tag stehen gelassen, filtrirt und bis auf einen geringen Rest abdestillirt. Dieser verdunstete zuerst an der Luft, dann im luftleer gemachten Exsiccator neben Paraffin und Schwefelsäure.

Nachdem sein Gewicht constant geworden war, kam er zur Elementaranalyse. Fraction IV und V schienen krystallinisch, Fraction VI nicht, und von Fraction VII wurden nicht mehr zur Analyse ausreichende Mengen erhalten.

Fraction IV: 0,2053 gr. Substanz gaben 0,5096 CO₂ und 0,1610 H₂O.

» V: 0,2099 » » » 0,5260 CO₂ » 0,1587 H₂O.

» VI: 0,2096 » » » 0,5295 CO₂ » 0,1584 H₂O.

Daraus berechnet der Procentgehalt an Kohlenstoff zu

67,7% — 68,34% — 68,89%.

an Wasserstoff zu

8,73% — 8,41% — 8,43%.

Nun verlangt die Formel der Dehydrocholsäure, wenn in ihr ein Hydroxyl durch Chlor vertreten ist:

	Berechnet für	Gefunden:
	C ₂₄ H ₃₃ O ₄ Cl:	
C	= 68,66	68,34,
H	= 7,86	8,41,
Cl	= 8,45	8,63.

Die Chlorbestimmung in Fraction V ergab:

0,2027 gr. Substanz gaben 0,0798 Ag Cl.

Darnach kann es keinem Zweifel unterliegen, dass hier eine gechlorte Dehydrocholsäure vorliegt. Es wurde daraufhin versucht, auch ein Silbersalz zu gewinnen. Zu dem Zweck wurde die Verbindung mit Ammoniak in Lösung gebracht, dessen Ueberschuss durch Kochen möglichst entfernt und nun die Lösung durch Silbernitrat mit der Vorsicht gefällt, dass das zuerst Ausfallende für sich abfiltrirt wurde. Das weiter ausfallende Salz gab dann Folgendes:

0,1880 gr. exsiccator-trockene Substanz lieferte 0,0508 gr. AgCl =
0,0382 gr. Ag.

Berechnet für $C_{24}H_{32}O_4ClAg$	Gefunden:
Monochlordehydrocholsaures Silber:	
Ag 20,49	20,32.

Die vielen Versuche, Fraction V zum Krystallisiren zu bringen und damit reine Monochlordehydrocholsäure in Händen zu haben, führten schliesslich zum Ziele, indem sich 50procentige Essigsäure als ein für diese Substanz geeignetes Krystallisationsmittel erwies. Es konnte so eine kleine Menge von dieser, die bei Weitem nicht zur Analyse ausreichte, erhalten werden. Ihr Schmelzpunkt liegt bei 241° , und eine Betrachtung unter Mikroskop zeigt, dass das Hanfwerk von Blättchen, als welches sie dem blossen Auge erscheint, sich aus ganz ausserordentlich dünnen durchsichtigen Tafeln zusammensetzt.

Es scheint eine lohnende Aufgabe zu sein, aus dieser Säure das Chloratom zu eliminiren, indem man an seine Stelle ein Wasserstoffatom bringt. Die unreine gechlorte Säure ist ja nicht schwer aus der Dehydrocholsäure zu erhalten, und sie diene zu den weiteren Versuchen. Als für die Entchlorung geeignetes Mittel bietet sich z. B. die Verwendung von Jodwasserstoffsäure und Phosphor dar. Die Benutzung einer Jodwasserstoffsäure vom spec. Gew. 1,9 führte zur Verharzung, dagegen fiel bei Verwendung einer solchen vom spec. Gew. 1,50 nach sechsständigem Kochen am Rückflusskühler auf Zusatz von Wasser eine Säure aus, die in Chloroform leicht löslich, daraus durch Petroläther gut fällbar war. Sie erwies sich als chlorfrei, und als ihr Schmelz-

punkt von 239° sich nicht beim Umkrystallisiren änderte, wurde eine Elementaranalyse gemacht, deren Zahlen völlig auf Dehydrocholsäure stimmen.

0.1835 gr. Substanz gaben 0,4825 CO_2 und 0,1402 H_2O .

0.1907 gr. Substanz gaben 0,5005 CO_2 und 0,1440 H_2O .

Berechnet für		Gefunden:	
$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_5$:			
C	= 71,64%	71,71%	71,58%
H	= 8,45%	8,50%	8,41%

Darnach ist die Einwirkung der Jodwasserstoffsäure kaum anders verlaufen, als sonstige starke Säuren auch wirken würden. Ihre Gegenwart veranlasst den Austritt des Chloratoms als Salzsäure, indem unter Spaltung eines Molecüls Wasser an dessen Stelle eine Hydroxylgruppe tritt. Im Einschussrohr erst wird wohl der Ersatz des Chlors durch Wasserstoff nach dieser Methode möglich sein.

Auch bei der Dehydrocholsäure hat also die Verwendung des Phosphorpentachlorids nicht zu dem schon bei dessen Einwirkung auf die Cholalsäure erstrebten Ziele der schliesslichen Gewinnung einer nur Kohlenwasserstoffreste neben der Carboxylgruppe enthaltenden Säure geführt.

Noch ein weiteres zu dem Zwecke eingeschlagenes Verfahren hat ebenfalls versagt. Mylius hat gezeigt, mit welcher Leichtigkeit sich das Trialdoxim der Cholalsäure gewinnen lässt. Durch Reduction dieses wurde versucht, zu einer dreifach amidirten Dehydrocholsäure zu kommen. Salpetrige Säure sollte an die Stelle der Amidogruppe Hydroxylgruppen bringen, deren Ersatz durch Wasserstoffatome wohl nicht allzu schwer wäre. Die praktische Durchführung der Idee scheiterte bisher daran, dass es nicht möglich war, bei der Reduction des Trialdoxims, die nur mit alkalischen Mitteln ausführbar ist, zu greifbaren Producten zu gelangen.