

Beiträge zur Chemie der Galle.

II. Mitteilung.¹⁾

Über die Stärke der Glykocholsäure.

Von

Dr. S. Bondi.

(Aus dem I. chemischen Laboratorium an der K. K. Universität in Wien.
Vorstand: Prof. Dr. R. Wegscheider.)

(Der Redaktion zugegangen am 15. Juli 1907.)

Die gallensauren Salze werden vielfach als eine Art Seife betrachtet. Die wässerigen Lösungen geben analog den Seifen beim Schütteln einen festen Schaum, was seit langer Zeit als Harnreaktion verwendet wird, um die Anwesenheit von Galle im Harne nachzuweisen.

Des weiteren sind auch die Lösungen der gallensauren Salze gute Lösungsmittel für Fette.

Die wichtigen Unterscheidungsmerkmale zwischen Lösungen fettsaurer und gallensaurer Salze wurden bisher weniger betont. Es scheint aber wichtig, folgende Momente hervorzuheben.

Etwas konzentrierte Seifenlösungen verhalten sich in vielen Beziehungen wie Kolloide. Konzentrierte Lösungen gallensaurer Salze scheinen keinerlei kolloidale Eigenschaften zu besitzen.²⁾ Wässerige Lösungen von neutralen (d. i. von genau abgesättigten) fettsauren Salzen reagieren stark alkalisch. Gleiche Lösungen von gallensauren Salzen sind genau neutral.

Ein Teil der besprochenen Eigenschaften der fettsauren Salze werden dadurch bedingt, daß die höheren Fettsäuren sehr schwache Säuren sind.

¹⁾ S. Bondi und E. Müller, Synthese der Glykocholsäure und Taurocholsäure, Diese Zeitschrift, Bd. XLVII, S. 455.

²⁾ Untersuchungen über diese Frage habe ich seit längerer Zeit im Gange.

Es war daher zu hoffen, daß auch ein tieferer Einblick in das Verhalten der Gallensäuren zu gewinnen sei, durch Feststellung ihrer Stärke — wofür die «Ostwald»sche Affinitätskonstante den besten Ausdruck gibt.

Die Kenntnis dieser Konstante ist aber auch in anderer, physiologischer Hinsicht von großem Interesse.

Dem Dünndarm wird eine bestimmte Menge verfügbaren Alkalis durch die alkalischen Sekrete von Leber, Pankreas und den Dünndarmdrüsen zugeführt. Saure Elemente gelangen in den Dünndarm aus dem Magen — saure Eiweißabkömmlinge, Salzsäure —, ferner entstehen sie an Ort und Stelle durch Fermente bei Spaltung des Eiweißes und besonders der Fette. Bei dem Kampfe um das verfügbare Alkali gilt auch in hohem Grade das Recht der stärkeren Säure. Sollen die gallensauren Salze ihre mehr *in vitro* festgestellten, physiologischen Funktionen auch im Darne erfüllen als Lösungsmittel der Fette und ihrer Derivate und Aktivatoren der Verdauungsfermente, dann ist zu untersuchen, wie weit sie imstande sind, sich gegenüber dem Säuregemisch des Darmes im Zustande ihrer besten Löslichkeit als gallensaure Salze zu behaupten. Ein sehr wichtiger Teil der Untersuchung dieser Frage liegt in der Erforschung der Stärke der Gallensäuren.

Für die chemische Kenntnis einer Säure ist die Affinitätskonstante von hohem Werte. Sie offenbart nicht nur eine wesentliche Eigenschaft der betreffenden Säure, sie gibt auch mitunter einen Hinweis auf bestimmte, konstitutionelle Eigenschaften.

Für die Bestimmung der Affinitätskonstante sind Lösungen der reinen Säure nötig. Die Löslichkeit der reinen Cholalsäure in Wasser ist zu gering, um geeignete Lösungen zu erhalten. Die Taurocholsäure ist in Wasser gut löslich, mir stand jedoch kein genügend reines Präparat zur Verfügung. Von der reinen Glykocholsäure lassen sich geeignete Lösungen noch erzielen. Jedoch ist es nötig, den mit gewogener Menge Säure und Wasser beschickten Meßkolben einige Tage bei 55° im Thermostaten zu belassen. Bei höheren Temperaturen treten leicht Zersetzungen ein.

Die verwendete Glykocholsäure war synthetisch aus reinsten Cholalsäure und Glykokoll dargestellt worden,¹⁾ war zweimal aus Wasser umkrystallisiert und gab genaue Werte in der Elementaranalyse.

Zur Ausführung der Bestimmungen dienten zwei Lösungen.

Lösung A war dargestellt durch Lösen von 0,155 g in 250 ccm Wasser entsprechend einer Lösung von 1 Molekül in 750 l.

Lösung B war dargestellt durch Lösen von 0,062 g in 100 ccm Wasser, ebenfalls entsprechend einer Lösung von 1 Molekül in 750 l.

Bei Ausführung der Bestimmungen wurden natürlich peinlichst alle Vorschriften beobachtet, welche in den «Physicochemischen Messungen» von Ostwald-Luther angegeben sind.

Die Beobachtungen wurden bei einer Temperatur von $+ 25^{\circ}$ C. vorgenommen.

Das verwendete Wasser hatte eine spezifische Leitfähigkeit von $1,55 \times 10^{-6}$. Die Kapazität C des Leitfähigkeitsgefäßes betrug $C = 0,075814$. Als Grenzwert der molekularen Leitfähigkeit der Glykocholsäure ergab sich aus Versuchen, über die später berichtet wird, $\mu_{\infty} = 363$.

Die Messungen ergaben:

(v = die Verdünnung in Litern; μ = molekulare Leitfähigkeit; μ_{∞} = Grenzwert der molekularen Leitfähigkeit; α = Dissoziationsgrad; κ = Dissoziationskonstante.)

Lösung A.

$v =$	750	1500	3000
$\mu =$	97,68	128,3	163,9
$\alpha =$	0,2691	0,3534	0,4515
$\kappa =$	0,000132	0,000129	0,000124

Lösung B.

$v =$	750	1500	3000
$\mu =$	96,88	128,3	165,3
$\alpha =$	0,2669	0,3533	0,4556
$\kappa =$	0,000129	0,0001286	0,0001271

¹⁾ S. Bondi und E. Müller, loc. cit.

Die für die Dissoziationskonstante κ erzielten Werte zeigen bei den verschiedenen Verdünnungen beider Lösungen eine gute Übereinstimmung. Das geringe Absinken des Wertes bei den steigenden Verdünnungen beider Lösungen erklärt sich durch den Einfluß der Leitfähigkeit des Wassers. Für Berechnung der Affinitätskonstante $K = 100 \kappa$ dürfte der Wert $\kappa = 0,000132$ der Lösung A am besten zu verwerten sein, weil hier infolge Verwendung einer größeren Substanzmenge als bei Lösung B Wägefehler weniger ins Gewicht fallen, und $v = 750$ die größte verwendete Konzentration besitzt. Dieser Wert wird sich dem wahren Werte am meisten nähern.

Die Affinitätskonstante der Glykocholsäure beträgt daher $K = 0,0132$.

Der Grenzwert der molekularen Leitfähigkeit der Glykocholsäure ($\mu_\infty = 363$) ergab sich aus der molekularen Leitfähigkeit ihres Natriumsalzes bei verschiedenen Verdünnungen. Leitfähigkeitsbestimmungen in steigenden Verdünnungen der Lösung des reinen Salzes lieferten molekulare Leitfähigkeiten, welche nach Abzug der spezifischen Leitfähigkeit des Wassers ($1,55 \times 10^{-6}$) und Einbeziehung der Konstante C (Ostwald-Luther, Seite 415, Aufl. 2) für das Na-Salz annähernd die Zahl $\mu_\infty = 67$ ergaben.

v :	200	400	800
μ :	60,42	62,62	64,9
μ_∞	66,8	66,7	66,7

Aus der Leitfähigkeit des Natriumsalzes bei unendlicher Verdünnung ergibt sich die Leitfähigkeit der freien Säure bei unendlicher Verdünnung ($\mu_\infty = 363$) durch Subtraktion der Wanderungsgeschwindigkeit des Natriumions (51 bei 25°) und Addition der Wanderungsgeschwindigkeit des Wasserstoffions (347 bei 25°).

Die gefundene Affinitätskonstante der Glykocholsäure $K = 0,0132$ eröffnet neue Gesichtspunkte über Chemie und Biologie der Gallensäuren.

Die Glykocholsäure gehört danach zu den starken organischen Säuren, was sich leicht aus den Affinitätskonstanten folgender Säuren ersehen läßt.

Glykocholsäure:	0,0132
Essigsäure:	0,0018
Propionsäure:	0,0013
n-Buttersäure:	0,0015
Glykolsäure:	0,0152
Milchsäure:	0,0138

Die Glykocholsäure erhebt sich also weit über die normalen Fettsäuren — die Essigsäure mit inbegriffen — und gehört mehr in die Nähe der Oxysäuren, besonders nahe steht sie der Milchsäure.

Es ist daraus erklärt, warum wässrige Lösungen von gallensauren Salzen im Gegensatz zu den Seifenlösungen neutral reagieren, da bei den Salzen starker Säuren die Hydrolyse unterbleibt oder sich auf ein unmerkliches Minimum beschränkt.

Ob der Mangel kolloidaler Eigenschaften der wässrigen Lösungen gallensaurer Salze ebenfalls mit ihrer Eigenschaft als starke Säuren in Beziehung steht, läßt sich auf Grund unserer bisherigen Kenntnisse nicht sicher beantworten.

Da die Taurocholsäure infolge ihrer Bindung an Taurin voraussichtlich die Glykocholsäure noch an Stärke übertrifft, so kann man mit Recht vermuten, daß das Vermögen der Gallensäuren kein geringes ist, um sich im Darms gegenüber den reichlich entstehenden, sauren Eiweißabkömmlingen und Fettsäuren als Salze zu behaupten, also in der Form ihrer besten Löslichkeit.

Aus der Affinitätskonstante der Glykocholsäure läßt sich vielleicht auch ein Schluß ziehen auf die Konstitution der Cholalsäure.

Die gefundene Konstante ist nämlich kleiner als die Konstante der ähnlich konstituierten Hippursäure ($K = 0,022$). Dieser Umstand macht es wahrscheinlich, daß die Cholalsäure eine schwächere Säure ist als die Benzoesäure ($K = 0,006$). Wenn letzteres aber der Fall ist, dann kann das Carboxyl (COOH) der Cholalsäure nicht mit ihrer sekundären Carbinolgruppe (CHOH) unmittelbar verbunden sein, da α -Oxysäuren analog der Glykolsäure und der Milchsäure sehr starke Säuren sind. Diese Überlegungen stehen im besten Einklang mit den

Forschungen von Th. Curtius,¹⁾ welcher bei Hydrolyse des Urethans der Cholalsäure ein Amin erhielt und keinen Aldehyd, was bei Anwesenheit von Hydroxyl in α -Stellung zum Carboxyl hätte der Fall sein müssen.

Herrn Professor Dr. R. Wegscheider danke ich vielfach für die Erlaubnis, diese Arbeit in seinem Institute und unter seiner Leitung ausführen zu können. Auch Herrn Assistenten Dr. A. Praetorius bin ich zu Dank verpflichtet.

¹⁾ Th. Curtius, Umwandlung der Cholalsäure in Cholamin. Berliner Berichte 1906, S. 1385.
