

Zur Kenntnis der Cholsäure.

III. Mitteilung.

Von

Martin Schenck.

(Aus dem pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg.)

(Der Redaktion zugegangen am 16. Juli 1913.)

Über die Formel der Ciliansäure.

Oxydiert man Cholsäure, $C_{24}H_{40}O_5$, mit Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung, so erhält man nach Lassar-Cohn¹⁾ zunächst Dehydrocholsäure, $C_{24}H_{34}O_5$, und bei längerer Einwirkung des Permanganats Biliansäure, $C_{24}H_{34}O_8$, neben einer geringen Menge von Isobiliansäure, $C_{24}H_{34}O_8$. Isoliert man die Biliansäure und läßt auf die reine Verbindung in alkalischer Lösung von neuem Permanganat einwirken, so vollzieht sich langsam in der Kälte, schneller beim Erhitzen eine weitere Oxydation und es entsteht die von Lassar-Cohn zuerst aufgefundene Ciliansäure. Lassar-Cohn (l. c.) gab dieser Säure die Formel $C_{20}H_{30}O_{10}$, der ebenfalls dargestellte neutrale Trimethylester sollte sich aber von einer um 1 Molekül Wasser ärmeren Formel, $C_{20}H_{28}O_9$, ableiten; bei der Regeneration der Säure aus dem Ester würde dieses Molekül Wasser wieder aufgenommen werden. Die Entstehung der Ciliansäure aus Biliansäure erfolgt unter Abspaltung von Kohlensäure etwa nach der Gleichung: $C_{24}H_{34}O_8 + 12 O = C_{20}H_{30}O_{10} + 4 CO_2 + 2 H_2O$.

Später hat sich dann Pregl²⁾ eingehend mit der Ciliansäure beschäftigt und festgestellt, daß die von Lassar-Cohn erhaltenen Kohlenstoffwerte zu niedrig waren, und daß die Ciliansäure nur bei sehr vorsichtig und langsam ausgeführter

¹⁾ Ber., Bd. 32, S. 683.

²⁾ Monatsh. f. Ch., Bd. 24, S. 57.

Verbrennung richtige Werte liefert. Dementsprechend stellte Pregl für die Säure und ihren Ester die Formeln $C_{20}H_{28}O_8$ und $C_{23}H_{34}O_8$ auf. Allerdings würden die bei der Verbrennung der Säure sowohl wie des Esters erhaltenen Kohlenstoff- und Wasserstoffwerte auch im Einklang stehen mit den Zahlen, die von einer Säure $C_{17}H_{24}O_7$ und einem Ester $C_{20}H_{30}O_7$ gefordert werden, aber die Analyse des (übrigens amorphen) Baryumsalzes der Säure, die Titration der Carboxylgruppen der freien Säure und die Bestimmung der Methylgruppen nach Zeisel im Ester sollen eindeutig zugunsten der Formeln $C_{20}H_{28}O_8$ für die Säure und $C_{23}H_{34}O_8$ für den Ester entscheiden. Über die Rolle, welche der außerhalb der Carboxylgruppen in der Ciliansäure befindliche Sauerstoff spielt, ist zurzeit noch nichts Sicheres bekannt; Pregl¹⁾ nimmt an, daß die Ciliansäure außer den drei Carboxylgruppen zwei Ketongruppen enthält, wenn sie auch den gewöhnlichen Ketonreagenzien gegenüber sich negativ verhalte.

Im Anschluß an frühere Arbeiten (Diese Zeitschr., Bd. 63, S. 308 u. Bd. 69, S. 383) habe ich die Ciliansäure von neuem untersucht; dabei bin ich zu Resultaten gekommen, die von den Vorstellungen von Lassar-Cohn und Pregl abweichen und im folgenden mitgeteilt werden sollen.

Die als Ausgangsmaterial für die Versuche dienende Cholsäure wurde in der bereits früher (Diese Zeitschr., Bd. 69, S. 386) skizzierten Weise dargestellt. Nach dem Kochen der Rindergalle mit Ätznatron wurde die durch Salzsäure ausgefällte Rohsäure nach dem von Pregl (Mon., Bd. 24, S. 33) für «Sommerrohsäure» empfohlenen Verfahren behandelt (Versetzen der 1% Rohsäure enthaltenden, ammoniakalischen Lösung mit $BaCl_2$, Ausfällen der Cholsäure aus dem Filtrat vom Baryumniederschlag mittels Salzsäure). Die so gereinigte Cholsäure wurde dann ein- bis zweimal aus Aceton umkrystallisiert und hierauf noch mindestens einmal dem von Langheld (Ber., Bd. 41, S. 380) angegebenen, auf der Schwerlöslichkeit des Natriumcholats in heißem Alkohol beruhenden Reinigungsverfahren unterworfen. Die schließlich aus reinem Alkohol umkrystallisierte Cholsäure zeigte den richtigen Schmelzpunkt: 197° . —

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. 65, S. 168.

Die Oxydation der Cholsäure zu Biliansäure geschah nach den Angaben von Lassar-Cohn, ebenso die Isolierung der Biliansäure und ihre weitere Oxydation zu Ciliansäure (Ber., Bd. 32, S. 683). Im Gegensatz zu Lassar-Cohn und Pregl habe ich aber die Ciliansäure nicht aus verdünntem Alkohol, sondern aus Wasser umkrystallisiert, anfangs unter Zusatz von wenig Salzsäure, um geringe Mengen von anorganischen Stoffen, die von der Darstellung her dem Präparat bisweilen anhaften (Manganosulfit?), zu entfernen. Die einige Male aus Wasser umkrystallisierte Substanz zeigte nach dem Trocknen den verlangten Schmelzpunkt: 241° . Das Umkrystallisieren aus Wasser hat den Vorteil, daß man die Ciliansäure von etwa beigemengter Cholansäure, $C_{24}H_{36}O_7$, leicht trennen kann, denn Cholansäure ist auch in heißem Wasser so gut wie unlöslich. Verdünnter Alkohol dürfte zur Trennung der beiden Säuren kaum geeignet sein, denn bei der Schwerlöslichkeit der Cholansäure würde ein Präparat beim öfteren Umkrystallisieren aus Alkohol und Wasser eher an Cholansäure angereichert werden. Daß aber Cholansäure der Ciliansäure beigemengt sein kann, wenn man nicht von absolut reiner Biliansäure bzw. von durchaus reiner Cholsäure ausgeht, habe ich wiederholt beobachtet. Selbst ein in der oben beschriebenen Weise nach Pregl gereinigtes, aus Aceton umkrystallisiertes Cholsäurepräparat, das danach noch zweimal nach dem Langheldschen Verfahren behandelt wurde, lieferte bei der Oxydation eine Biliansäure, die bei weiterer Oxydation eine durch geringe Mengen Cholansäure (Fp. 290 bis 295° ; reine Cholansäure schmilzt nach Pregl [Mon., Bd. 24, S. 31] bei 294 — 295°) verunreinigte Ciliansäure gab. Die Menge dieser beigemengten Cholansäure war, wie gesagt, nur gering (ca. $0,25$ g aus 17 g Biliansäure); es dürfte aber diese Beobachtung zeigen, wie schwierig es ist, eine absolut reine Cholsäure, die insbesondere durchaus frei ist von den beiden neben Cholsäure in der Galle vorkommenden, miteinander isomeren Substanzen, der Choleinsäure, $C_{24}H_{40}O_4$, bzw. Desoxycholsäure, $C_{24}H_{40}O_4$, zu erhalten. Die Cholansäure ist ja bekanntlich das Oxydationsprodukt der beiden zuletzt genannten Säuren.

Die durch Umkrystallisieren aus Wasser erhaltene, ziem-

lich hygroskopische Ciliansäure enthält jedenfalls Krystallwasser, wie auch Pregl annimmt, nach meinen vorläufigen Feststellungen mindestens 1 Molekül. Sie wurde für die analytischen Untersuchungen meist bei 120° getrocknet, einige Male auch im Vakuum bei gewöhnlicher Temperatur, nach beiden Methoden erhält man sie krystallwasserfrei. Zwei Elementaranalysen lieferten Kohlenstoffwerte, die hinter den von der Preglschen Formel geforderten zurückbleiben, aber gut zu den von mir aufgestellten Formeln (s. weiter unten) stimmen.

0,1382 g Substanz : 0,3022 g CO₂ und 0,0867 g H₂O;
gef. 59,64% C und 7,02% H.

0,1698 g Substanz : 0,3712 g CO₂ und 0,1112 g H₂O;
gef. 59,62% C und 7,33% H.

Berechnet für C₂₀H₂₈O₈ (Pregl) : 60,57% C und 7,12% H.

Eine Bestimmung des spezifischen Drehungsvermögens der Säure ergab $[\alpha]_D = +90^\circ$ (0,5910 g Substanz gelöst in 25 ccm gewöhnlichem Alkohol). Die alkoholische Lösung absorbierte das Licht ziemlich stark, wodurch das genaue Ablesen des Drehungswinkels erschwert wurde. Pregl fand für $[\alpha]_D = +91,67^\circ$.

Während nun die Formel C₂₀H₂₈O₈ 34,08% Carboxylgruppen verlangt, einen Gehalt an COOH, dem die von Pregl bei der Titration der Säure erhaltenen Zahlen (Mittel von 4 Titrationen: 34,17%) auch entsprechen, habe ich bei der acidimetrischen Bestimmung stets erheblich (um ca. 3%) höhere Werte gefunden. Die Bestimmung wurde so vorgenommen, daß ich die getrocknete Ciliansäure in 50%igem Alkohol auflöste und mit ⁿ/₁₀-Natronlauge titrierte. Als Indikator diente Phenolphthalein, die geringe Menge Lauge, welche das gleiche Volumen 50%igen Alkohols, wie es auch zum Lösen der Säure verwendet worden war, bis zum Farbumschlag verbrauchte (ca. 3 Tropfen ⁿ/₁₀-NaOH), wurde stets in Abzug gebracht. Andere Indikatoren wie z. B. Methylrot oder Paranitrophenol erwiesen sich als unbrauchbar, da sie keine scharfen Umschläge gaben. Dagegen zeigte sich als recht brauchbar das vor einiger Zeit von Sørensen und Palitzsch¹⁾ empfohlene, jüngst von

¹⁾ Biochem. Zeitschr., Bd. 24, S. 381.

Thiel¹⁾ näher studierte α -Naphtholphthalein. Eine kleine Probe dieses von der Firma Kahlbaum dargestellten Indikators, der nach Thiel besonders auch für Titrationsen in alkoholischer Lösung sich eignen soll, verdanke ich der Liebenswürdigkeit von Herrn Prof. A. Thiel. Die zu den Versuchen verwendete $n/_{10}$ -Natronlauge war zuvor gegen frisch bereitete $n/_{10}$ -Oxalsäurelösung (Phenolphthalein bzw. Naphtholphthalein als Indikatoren) eingestellt worden. Ich lasse einige der bei der Ciliansäuretitration erhaltenen Zahlen folgen. Die Präparate I, II und III wurden unter Verwendung von Phenolphthalein, Präparat IV unter Benutzung von α -Naphtholphthalein titriert.

	$n/_{10}$ -NaOH:	Carboxyl:
I. 0,1844 g Substanz verbrauchen	15,35 ccm; gefunden:	37,46%,
0,2017 » » »	16,8 » ;	37,48%,
II. 0,1868 » » »	15,55 » ;	37,46%,
0,1909 » » »	15,85 » ;	37,36%,
III. 0,1536 » » »	12,75 » ;	37,35%,
IV. 0,2238 » » »	18,55 » ;	37,30%,
0,2300 » » »	19,05 » ;	37,27%.

Diese stets erhaltenen, erheblichen Abweichungen von den Preglschen Zahlen veranlaßten mich, auch den neutralen Methylester der Ciliansäure in den Bereich der Untersuchung zu ziehen; denn, wenn die höheren Zahlen für die Carboxylgruppen in der freien Säure richtig waren, mußte man auch bei der Methylgruppenbestimmung des neutralen Esters, sowie bei der Carboxylgruppenbestimmung nach der Verseifung des Esters entsprechend höhere Werte finden, als die Preglsche Formel verlangt. Beides ist in der Tat der Fall. Den Methylester der Ciliansäure stellte ich nach einer einfachen und sehr glatt verlaufenden Methode dar. Lassar-Cohn und Pregl hatten ihn auf folgende Weise erhalten. Ciliansäure wurde in Barytwasser gelöst, die Lösung nach dem Einleiten von Kohlensäure filtriert und dann mit Silbernitratlösung versetzt. Das sich ausscheidende, kleisterartige Silbersalz der Ciliansäure wurde abfiltriert, mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschen, getrocknet und in feingepulvertem Zustande mit Jodmethyl er-

¹⁾ Sitzungsber. d. Gesellschaft z. Beförd. d. gesamt. Naturwissensch. zu Marburg, Sitzung vom 11. Juni 1913.

hitzt. Der auf diese Weise gebildete Ciliansäuremethylester wurde mit Äther aufgenommen, die ätherische Lösung enthielt aber, wie Pregl gezeigt hat, neben neutralem Ester auch saure Ester, die ihr durch Schütteln mit Sodalösung entzogen wurden. Nach dem Verdunsten des Äthers wurde der Rückstand noch mehrmals aus absolutem Alkohol umkrystallisiert, bis der von Pregl angegebene Schmelzpunkt $127-127,5^{\circ}$ erreicht war bzw. konstant blieb. Von Lassar-Cohn, der ein weniger reines Präparat in Händen hatte, war als Schmelzpunkt 119° gefunden worden.

Das beschriebene Verfahren zur Darstellung des Ciliansäuremethylesters ist etwas umständlich, viel leichter erhält man den Ester, wie ich gefunden habe, nach der anderen sehr gebräuchlichen Methode, die in der Einwirkung von gasförmiger Salzsäure auf die Lösung der Säure in dem betreffenden Alkohol besteht. Nach dieser Methode habe ich den Ciliansäureester stets bereitet; die Darstellung gestaltet sich folgendermaßen: 1 g der getrockneten reinen Ciliansäure wurde in 20 ccm Methylalkohol gelöst und in die Lösung zunächst bei gewöhnlicher Temperatur trockenes Chlorwasserstoffgas eine halbe Stunde lang eingeleitet. Das Einleiten wurde dann noch $1\frac{1}{2}$ Stunden fortgesetzt, indem dabei die alkoholische Lösung am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt wurde. Beim Erkalten der Lösung schied sich der Ciliansäureester alsbald in Form von feinen Nadelchen aus, die allmählich die ganze Flüssigkeit zum Erstarren brachten. Nach mehrstündigem Stehen wurde das Reaktionsprodukt scharf abgesaugt, zwischen Filtrierpapier abgepreßt und im Wassertrockenschrank getrocknet, um anhaftende Salzsäure zu entfernen. Nach einmaligem Umkrystallisieren aus wenig Methylalkohol und Trocknen bei 100° zeigte der Ester den Schmelzpunkt $127-128^{\circ}$ (Pregl gibt für reinen Ciliansäureester $127-127,5^{\circ}$ an). Der Ester ist im Gegensatz zur freien Säure nicht hygroskopisch, er wurde für die folgenden Versuche stets im Wassertrockenschrank getrocknet.

Von einer Elementaranalyse des Esters habe ich Abstand genommen, da die Kohlenstoff- und Wasserstoffwerte, die von der Preglschen Formel einerseits und von den von mir aufge-

stellten Formeln andererseits verlangt werden, zu wenig differieren, als daß sich durch eine Verbrennung eine Entscheidung zugunsten der einen oder anderen Formel hätte herbeiführen lassen (s. Tabelle auf S. 68). Dagegen habe ich mit 3 verschiedenen Präparaten Methylgruppenbestimmungen nach Zeisel vorgenommen, die untereinander übereinstimmende Werte gaben.

I. 0,2253 g Substanz lieferten	0,3941 g AgJ; gefunden:	11,19% CH ₃ ,
II. 0,2245 „ „ „	0,3857 „ „ : „	: 10,99% „
III. 0,1503 „ „ „	0,2640 „ „ : „	: 11,24% „
	Mittel der drei Bestimmungen:	: 11,14% „
	Berechnet für C ₂₃ H ₃₄ O ₈ (Pregl):	10,28% „

Des weiteren wurde der Ester mit einem Überschuß von Alkalilauge verseift und durch Titration des Alkaliüberschusses nach der Verseifung die Menge der entstandenen Carboxylgruppen bestimmt. Zunächst verwendete ich zur Verseifung $n/2$ -alkoholische Kalilauge und erhitzte den Ester mit der Lauge (25 ccm) 1—1 $\frac{1}{2}$ Stunden im Kölbchen mit Steigrohr auf dem Wasserbade, zur Kontrolle wurde ein blinder Versuch daneben ausgeführt. Gegen Ende der Verseifung entstand in der Flüssigkeit eine diffuse Trübung infolge Ausscheidung des in Alkohol schwer löslichen Kaliumsalzes der Ciliansäure, diese Trübung wurde vor der Titration durch Zusatz von wenig Wasser beseitigt. Als Indikator diente Phenolphthalein. Die Hauptmenge des Alkaliüberschusses wurde durch $n/2$ -Salzsäure, der letzte Rest durch $n/10$ -Salzsäure neutralisiert.

0,4047 g Ester verbrauchten 28,40 — 22,37 = 6,03 ccm $n/2$ -HCl:
gefunden: 33,52% COOH.

Bei zwei anderen Versuchen, bei welchen jedesmal eine etwas größere Menge Ester (ca. 1 g) mit 25 ccm Lauge behandelt wurde, schied sich schon bald nach Beginn der Verseifung das ciliansaure Kalium aus und es wurden in beiden Versuchen geringere Werte für die Carboxylgruppen gefunden als im ersten Versuch (ca. 1% weniger). Ich halte es für möglich, daß dem sich ausscheidenden ciliansauren Kalium etwas estersaures Salz beigemischt war, das sich so der vollständigen Verseifung entzog. Der Ciliansäureester scheint überhaupt nicht ganz leicht verseifbar zu sein, das würde erinnern an das Verhalten des neutralen Cholan-

säureäthylesters resp. -methylesters, die nach Latschinoff¹⁾ durch Sodalösung und Barytwasser nur unvollständig verseift werden, vollständig dagegen nur durch starke Kalilauge oder starke Schwefelsäure. Aus diesem Grunde habe ich mit dem Ciliansäuremethylester noch zwei weitere Verseifungsversuche angestellt, bei welchen der Ester mit wässriger $n/2$ -Natronlauge (25 ccm) im Hartglaskölbchen am Steigrohr auf dem Drahtnetz so lange zum Sieden erhitzt wurde, bis alles in Lösung gegangen war, was etwa 2 Stunden in Anspruch nahm. Die Flüssigkeit blieb dabei vollständig wasserhell, irgend eine Schädigung der entstandenen Ciliansäure war also offenbar nicht eingetreten. Zur Kontrolle wurde daneben wieder ein blinder Versuch ausgeführt. Zur Titration diente anfangs $n/2$ -HCl, gegen Schluß $n/10$ -HCl, als Indikator Phenolphthalein.

0,4955 g Ester verbrauchten $23,37 - 16,04 = 7,33$ ccm $n/2$ -HCl;
gefunden: 33,28% COOH.

0,4948 g Ester verbrauchten $23,34 - 16,07 = 7,27$ ccm $n/2$ -HCl;
gefunden: 33,06% COOH.

Nach diesen Resultaten dürfte der höhere (über 33% liegende) Wert den tatsächlichen Verhältnissen entsprechen, damit stimmt auch der aus den Methylgruppenbestimmungen berechnete Gehalt des Esters an Carboxyl überein:

$$\text{CH}_3 (15,02) : \text{COOH} (45,01) = 11,14 : x; x = 33,38.$$

Die von Pregl für den Ester aufgestellte Formel $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_8$ verlangt nun 10,28% CH_3 und 30,81% COOH, die von mir gefundenen Prozentzahlen (11,14% CH_3 und 33,28% COOH [Mittel von 3 Bestimmungen]) weichen also auch hier nicht unerheblich von den von der Formel $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_8$ geforderten ab. Ich habe mich deshalb nach einer anderen Formulierung umgesehen und gefunden, daß die Formeln $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_{10}$ bzw. $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_{10}$ für die freie Ciliansäure und $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{O}_{10}$ bzw. $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{O}_{10}$ für den neutralen Methylester der Ciliansäure allen von mir erhaltenen Resultaten hinreichend entsprechen (vgl. die Tabelle auf S. 68); zwischen der Zahl der Wasserstoffatome läßt sich bei der Größe der Formeln zurzeit eine sichere Entscheidung noch nicht treffen. Die Ciliansäure würde danach als eine vierbasische Säure zu

¹⁾ Ber., Bd. 19, S. 478.

bezeichnen, der neutrale Methylester als Tetramethylester anzusprechen sein. Da sich die Formel $C_{24}H_{32}O_{10}$ glatt halbieren läßt, so habe ich noch Molekulargewichtsbestimmungen vorgenommen, um zu entscheiden, ob die Ciliansäure 24 oder 12 Kohlenstoffatome im Molekül enthält. Für die Bestimmungen wurde der Methylester verwendet, als Lösungsmittel diente Naphthalin; die Ausführung geschah nach der schönen und bequemen Methode von Baumann und Fromm.¹⁾

Präparat I: 0,1836 g Ester in 10,007 g Naphthalin gelöst bewirkten eine Erniedrigung von $0,248^{\circ}$ (Mittel mehrerer gut übereinstimmender Ablesungen). Molekulardepression für Naphthalin (nach Baumann und Fromm): 69,6. Gef. Mol.-Gew.: 515.

Präparat II: 0,2939 g Ester; 10,004 g Naphthalin; $0,397^{\circ}$ Erniedrigung. Gef. Mol.-Gew. 515.

Für die Formeln $C_{28}H_{40}O_{10}$ bzw. $C_{14}H_{20}O_5$ berechnen sich die Molekulargewichte 536 bzw. 268, der Ciliansäuremethylester enthält demnach 28 Atome und die freie Ciliansäure 24 Atome Kohlenstoff im Molekül. Die angeführten Bestimmungen sprechen aber auch gegen die Preglsche Esterformel $C_{23}H_{34}O_8$, denn eine solche Formel verlangt das Molekulargewicht 438. Schon Lassar-Cohn (l. c.) hatte eine kryoskopische Molekulargewichtsbestimmung des Esters ausführen lassen, als Lösungsmittel diente Phenol und das gefundene Mol.-Gew. betrug 416. Der von Lassar-Cohn dargestellte Ester war aber, wie Pregl gezeigt hat, sicher noch nicht rein.

Mit den von mir angenommenen Formeln stimmen nun auch die von Pregl erhaltenen Resultate ziemlich überein, mit Ausnahme des von Pregl gefundenen Carboxylgehaltes der Ciliansäure und des Baryumgehaltes des ciliansauren Baryums. Dieses Salz, das durch Fällen seiner wässerigen Lösung durch Alkohol erhalten wurde, blieb allerdings nach Pregls Angaben unter allen Umständen amorph, es ist somit auch nicht erwiesen, daß es einheitlich war. Der besseren

¹⁾ Ber., Bd. 24, S. 1431. — Vgl. auch v. Miller und Kiliani, Kurzes Lehrbuch der analyt. Chem., 5. Aufl., S. 590.

Übersicht halber sind in der nachstehenden Tabelle die von Pregl und mir erhaltenen Resultate, sowie die von den verschiedenen Formeln geforderten Werte zusammengestellt. Dazu ist zu bemerken, daß die in Rubrik 5 (oben) verzeichneten, nicht eingeklammerten Zahlen Mittelwerte darstellen von sieben von Pregl für einwandfrei gehaltenen Analysen (Mon. 24, S. 59 u. 63) der Ciliansäure. Zählt man auch die auf S. 61 (l. c.) angeführten 4 Verbrennungen mit, bei denen die Verbrennungsdauer 2 Stunden betrug und die deshalb nach Pregl zu weniger genauen, mit seiner Formel nicht übereinstimmenden (mit meinen Formeln aber eher verträglichen) Prozentzahlen führten, so ergeben sich die eingeklammerten Mittelwerte. Auch die übrigen in den Rubriken 5 und 6 angegebenen Zahlen stellen Mittelwerte dar. Nicht berücksichtigt ist in der nachstehenden Zusammenstellung das von Lassar-Cohn auf seinen Silbergehalt untersuchte amorphe Silbersalz, da es jedenfalls nicht einheitlich war, wie ja auch aus der Bildung von saurem neben neutralem Ester beim Behandeln des Silbersalzes mit Jodmethyl (vgl. Pregl, Mon. 24, S. 63) hervorgeht.

	$C_{20}H_{28}O_8$ (Pregl)		$C_{24}H_{34}O_{10}$ (Schenck)		$C_{24}H_{32}O_{10}$ (Schenck)		Von Pregl gefunden		Von Schenck gefunden	
Säure, C und H	60,57	7,12	59,72	7,10	59,97	6,71	60,18C	7,26H	59,63	7,18
	C	H	C	H	C	H	(59,95C	7,20H)	C	H
Säure, COOH	34,08		37,33		37,49		34,17		37,38	
Ester, C und H	62,98	7,82	62,42	7,86	62,65	7,52	62,69	7,99	—	
	C	H	C	H	C	H	C	H		
Ester, COOH	30,81		33,44		33,57		—		33,28 ¹⁾	
Ester, CH ₃	10,28		11,16		11,20		10,74		11,14	
Ba-Salz, neutral	34,40		36,5		36,6		34,3		—	

¹⁾ Rechnet man diese Zahl um auf Prozente Carboxyl der freien Säure, so ergeben sich, je nachdem man für die Ciliansäure als Formel $C_{24}H_{34}O_{10}$ oder $C_{24}H_{32}O_{10}$ annimmt, die Zahlen 37,15 oder 37,16, Werte, die naturgemäß mit der bei der direkten Titration der Säure gefundenen Prozentzahl (37,38) übereinstimmen müssen.

Es wäre gewiß wünschenswert, wenn außer der Ciliansäure selbst und ihrem Methylester noch andere krystallisierte Derivate der Säure (Salze oder dergl.) zur Verfügung ständen, denn nur die Untersuchung krystallisierter Produkte, deren Einheitlichkeit bis zu einem gewissen Grade garantiert ist, führt meines Erachtens hier zum Ziel. Leider habe ich bisher krystallisierte Salze oder andere Abkömmlinge nicht erhalten können, die Alkalisalze (Natrium- und Kaliumsalz) der Ciliansäure sind zwar in Alkohol schwer löslich, aber anscheinend auch nur amorph wie Baryum- und Silbersalz. Bei einem Versuch, aus dem Ciliansäuremethylester durch Erhitzen mit überschüssigem, alkoholischem Ammoniak im Einschmelzrohr auf 160° das Säureamid darzustellen, erhielt ich auch nur ein amorphes Reaktionsprodukt. Nach den mitgeteilten Resultaten habe ich aber zurzeit keine Veranlassung, an der Richtigkeit einer Formel mit 24 Kohlenstoffatomen für die Ciliansäure zu zweifeln.

Die Ciliansäure wäre nach dem Gesagten eine vierbasische Säure; die beiden außerhalb der 4 Carboxylgruppen im Molekül enthaltenen Sauerstoffatome haben sich noch nicht charakterisieren lassen. Pregl teilt mit, wie schon oben erwähnt wurde, daß die Ciliansäure den gewöhnlichen Ketonreagenzien gegenüber sich negativ verhalte. Auch ich habe in der zweiten Mitteilung (diese Zeitschr. Bd. 69, S. 387) bereits hervorgehoben, daß ich bei reiner Ciliansäure weder mit Hydroxylamin, noch mit Phenylhydrazin ein Reaktionsprodukt gewinnen konnte. Ich möchte dem noch hinzufügen, daß die Ciliansäure auch mit selteneren Carbonylreagenzien wie p-Nitrophenylhydrazin oder Phenylmerkaptan nicht reagiert. Ebenso wenig scheint der Ciliansäuremethylester mit Hydroxylamin, Phenylhydrazin oder Phenylmerkaptan in Reaktion zu treten. Alkoholische Hydroxylgruppen — in Betracht kommen würden bei der großen Beständigkeit der Ciliansäure gegen Oxydationsmittel nur tertiäre Alkoholgruppen — lassen sich nicht nachweisen, da die Säure mit Benzoylchlorid nicht reagiert. Auch in laktonartiger Bindung ist Sauerstoff in der Ciliansäure nicht vorhanden, denn bei längerem Erhitzen mit überschüssiger titrierter Lauge und

Zurückmessen des Überschusses wurden keine wesentlich anderen Werte gefunden, als bei der direkten Titration der Säure. Sauerstoff in ätherartiger Bindung enthält die Ciliansäure scheinbar auch nicht, denn starke (ca. 66%ige) Bromwasserstoffsäure, die mitunter solche Bindungen löst,¹⁾ wirkte bei mehrstündigem Erhitzen mit Ciliansäure im Einschmelzrohr im Dampfbad kaum ein: es wurde im wesentlichen unveränderte Ciliansäure zurückerhalten, neben geringen Mengen eines braunen, öligen, bromhaltigen Produktes. Erwähnen möchte ich noch, daß sich die Ciliansäure mit Zinkstaub und Natronlauge bei Dampfbadtemperatur nicht reduzieren ließ. Wenn nun auch der Nachweis von Ketonsauerstoff in der Ciliansäure bisher nicht geglückt ist, so möchte ich doch mit Pregl annehmen, daß diese Säure außer den Carboxylgruppen zwei Ketongruppen enthält.

Die Annahme, daß die Ciliansäure 24 Kohlenstoffatome im Molekül besitzt, erscheint zunächst überraschend; die Ciliansäure wäre danach gar kein Abbauprodukt der Cholsäure, wie man bisher angenommen hat, sondern lediglich ein Oxydationsprodukt, das noch den gesamten Kohlenstoff des Ausgangsmaterials enthält. Nun entsteht bei der Oxydation der Biliansäure zu Ciliansäure Kohlensäure, deren Bildung für eine Abspaltung von Kohlenstoffatomen aus der Biliansäure zu sprechen scheint. Tatsächlich dürften die Verhältnisse aber so liegen, daß die Biliansäure bei der Oxydation zunächst in die Ciliansäure übergeht, daß die letztere Säure zwar schwer oxydabel ist, daß aber ein kleiner Teil von ihr dennoch weiter oxydiert und nun, nachdem einmal der Angriff erfolgt, sehr weitgehend verändert wird unter Entstehung von Kohlensäure. Dafür spricht auch der folgende Versuch. Reine Ciliansäure wurde in der gleichen Weise, wie dies bei der Oxydation der Biliansäure zur Darstellung von Ciliansäure geschieht, mit Permanganat in alkalischer Lösung in der Siedehitze behandelt. Das Permanganat wurde dabei, wenn auch langsam, vollständig entfärbt; es konnte aber bei diesem Versuch, bei dem allerdings nur

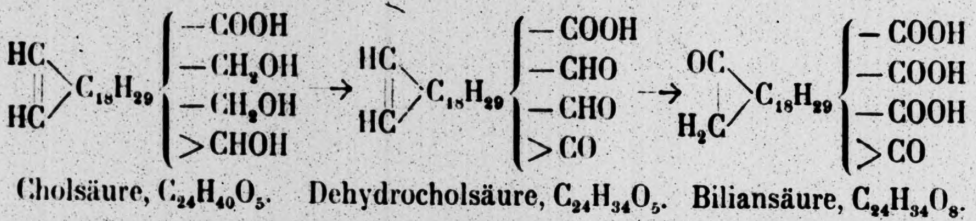
¹⁾ Vgl. Lipp, Ber., Bd. 22, S. 2572 (Aufspaltung von γ -Pentylendioxyd).

eine kleine Menge Ciliansäure (1 g) verwendet worden war, im wesentlichen nur Ciliansäure erhalten werden, außerdem ließ sich die Bildung von Kohlensäure und von wenig Oxalsäure (durch qualitative Proben nachgewiesen) konstatieren. Dafür, daß bei der Entstehung der Ciliansäure aus der Biliansäure keine Kohlenstoffabspaltung stattfindet, spricht vielleicht auch die von Lassar-Cohn mitgeteilte Tatsache, daß man die Biliansäure zur Ciliansäure bereits in der Kälte oxydieren kann, wenn auch der Prozeß dann längere Zeit (14 Tage) erfordert. Ferner wäre hier darauf hinzuweisen, daß auch die Cholansäure, das Oxydationsprodukt der beiden in der Galle neben Cholsäure vorkommenden isomeren Säuren, der Choleinsäure und Desoxycholsäure ($C_{24}H_{40}O_4$), außerordentlich schwer oxydabel ist, trotzdem sie noch den gesamten Kohlenstoff des Ausgangsmaterials aufweist ($C_{24}H_{36}O_7$). Über die Entstehungsweise der Ciliansäure aus Biliansäure (vielleicht Übergang einer Methylgruppe in eine Carboxylgruppe?) läßt sich zurzeit noch nichts Sicheres aussagen.

Im Anschluß an das Vorstehende seien einige Bemerkungen über die auch noch nicht aufgeklärte Art der Entstehung der Biliansäure aus Dehydrocholsäure resp. Cholsäure gestattet. Seit Mylius¹⁾ scheint meist angenommen zu werden, daß die Cholsäure außer der Carboxylgruppe eine sekundäre und zwei primäre Alkoholgruppen enthält. Beim Übergang der Cholsäure in die Dehydrocholsäure würden demnach eine Ketongruppe und zwei Aldehydgruppen gebildet werden. Die Keton- resp. Aldehydnatur dieser Gruppen ist freilich bis auf heute noch nicht bewiesen. Die Entstehung der Biliansäure, die nachgewiesenermaßen 3 Carboxylgruppen und 2 Ketongruppen enthält, würde weiter so zu denken sein, daß die beiden Aldehydgruppen der Dehydrocholsäure zu Carboxylgruppen oxydiert werden und daß eine zweite Ketongruppe neu gebildet wird. Die Bildung dieser neuen Ketongruppe soll in der Weise geschehen, daß an einem doppelt gebundenen Kohlenstoffatom ein Wasserstoffatom zur Hydroxylgruppe oxydiert wird und alsbald

¹⁾ Ber., Bd. 20, S. 1985 und 1986; vgl. auch Letsche, Diese Zeitschrift, Bd. 61, S. 216, und Pregl, Diese Zeitschrift, Bd. 65, S. 169.

eine Umlagerung der Enolform in die Ketoform stattfindet. Wir hätten somit die durch das folgende Schema dargestellten Übergänge.



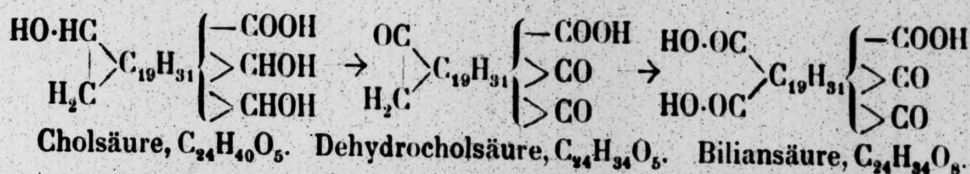
Es müßte somit in der Cholsäure eine Doppelbindung angenommen werden, die sich aber bekanntlich mit den gewöhnlichen Mitteln bisher nicht hat nachweisen lassen. Nun glaubt Langheld¹⁾ eine versteckte Doppelbindung in der Cholsäure nachgewiesen zu haben, da es ihm gelang, ein Cholsäureozonid zu gewinnen. Demgegenüber haben aber Wieland und Weil²⁾ meines Erachtens mit Recht darauf hingewiesen, daß bei der Ozonidbildung aus Cholsäure kompliziertere Vorgänge im Spiele sein könnten, da ja auch das der Cholsäure offenbar nahe-stehende Cholesterin, in welchem nach allgemeiner Annahme nur eine Doppelbindung vorhanden ist, mehr Ozon anlagert, als von der Theorie gefordert wird. Auch konnten Wieland und Weil die Cholsäure selbst — mit Palladiumschwarz und Wasserstoff — nicht reduzieren, während sich eine Hydrierung mit den genannten Reagenzien bei der durch Vakuumdestillation aus Cholsäure gewonnenen, dreifach ungesättigten Säure glatt ausführen ließ. Das Vorhandensein einer Doppelbindung in der Cholsäure ist daher einigermaßen unwahrscheinlich, jedenfalls noch nicht streng bewiesen.

Gegenüber der eben geschilderten Ansicht über die Entstehung der Biliansäure aus Cholsäure möchte ich auf die Möglichkeit einer anderen Bildungsweise der Biliansäure hinweisen. Angenommen, die Cholsäure enthielte außer der Carboxylgruppe drei sekundäre, an der Bildung von Ringen beteiligte Alkoholgruppen, so würden aus diesen Alkoholgruppen beim Übergang der Cholsäure in Dehydrocholsäure drei Ketongruppen hervorgehen. Bei der weiteren Oxydation der Dehydrocholsäure

¹⁾ Ber., Bd. 41, S. 1024.

²⁾ Diese Zeitschrift, Bd. 80, S. 289.

zu Biliansäure würde dann an einer der Ketongruppen eine oxydative Ringsprengung statthaben (entsprechend dem Übergang etwa von Campher in Camphersäure). Wir hätten dann das Schema:



Von den drei Ketongruppen der Dehydrocholsäure müßte nach der eben skizzierten Vorstellung eine reaktionsfähiger sein als die beiden anderen. Damit steht in Einklang, daß bei der Reduktion der Dehydrocholsäure, wie ich früher gezeigt habe (diese Zeitschr., Bd. 63, S. 308; vgl. auch *ibid.* Bd. 69, S. 383), nur eine Carbonylgruppe in Reaktion tritt. Ferner wäre vielleicht hier anzuführen, daß nach Mylius¹⁾ die Dehydrocholsäure nur mit 2 Molekülen Phenylmerkaptan reagiert, daß bei der Bildung des Reaktionsproduktes also nur eine Carbonylgruppe der Dehydrocholsäure beteiligt ist.

Das für die Untersuchung benötigte Ausgangsmaterial war, bis zu einem gewissen Grade vorgereinigt, in größerer Menge von der Firma E. Merck-Darmstadt bezogen worden. Zur Beschaffung des Materials wurde mir eine Geldbeihilfe aus der Gräfin Louise Bose-Stiftung, deren Verwaltung ich hierfür zu Danke verpflichtet bin, bewilligt.

¹⁾ Ber., Bd. 20, S. 1980.