

Zur Kenntnis der Gallensäuren.

VI. Mitteilung.

Von

Martin Schenck.

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

(Der Redaktion zugegangen am 8. Juli 1919.)

Über die Oximierung der Ciliansäure.

In einer früheren Mitteilung (Diese Zeitschr. Bd. 87, S. 59 ff.) habe ich über Untersuchungen über die Ciliansäure berichtet. Auf Grund von Titrationsen der freien Säure, von Methylgruppenbestimmungen im neutralen Methylester, sowie von Carboxylbestimmungen nach Verseifung des Esters war ich zu dem Ergebnis gelangt, daß die Ciliansäure durch die Formel $C_{24}H_{34}O_{10}$ oder $C_{24}H_{32}O_{10}$ zum Ausdruck kommen, daß sie demnach als ein einfaches Oxydationsprodukt der Cholsäure, das noch den gesamten Kohlenstoff dieser Säure enthält, angesehen werden müsse im Gegensatz zu der Anschauung von Pregl und Lassar-Cohn (dem Entdecker der Ciliansäure), welche die Säure als ein Abbauprodukt der Cholsäure mit 20 C-Atomen auffassen. Lassar-Cohn¹⁾ hält die Ciliansäure für eine Tricarbonsäure, über die Rolle des außerhalb der Carboxylgruppen stehenden Sauerstoffs äußert er sich nicht, Pregl²⁾ nimmt an, daß die Ciliansäure 3 Carboxylgruppen und 2 Ketongruppen enthält, wenn er auch die letzteren nicht nachweisen konnte. Nach meiner Auffassung ist die Cilian-

¹⁾ Ber. Bd. 32, S. 683.

²⁾ Monatsh. f. Chem. Bd. 24, S. 57; Diese Zeitschr. Bd. 65, S. 168.

säure eine Diketotetracarbonsäure; aus der bereits von Lassarcohn und Pregl beobachteten großen Widerstandsfähigkeit der Säure gegenüber Oxydationsmitteln darf man wohl folgern, daß die beiden Ketongruppen ringförmig gebunden sind. Allerdings war es mir ebensowenig wie Pregl geglückt, die Ketongruppen nachzuweisen. Bei erneuten Versuchen ist es mir indessen doch gelungen, ein Reaktionsprodukt der Säure mit Hydroxylamin zu isolieren. Ich erhielt es nach folgender Arbeitsweise:

1 g Ciliansäure + 2 g Hydroxylaminchlorhydrat wurden in 17 ccm ca. 10%iger Natronlauge (titrierter Gehalt: 9,3% NaOH) gelöst, die Lösung mehrere Stunden auf dem Dampfbade erwärmt und dann noch 24 bis 48 Stunden bei Zimmertemperatur sich selbst überlassen. Es schied sich nichts aus, erst auf Zusatz von verdünnter Salzsäure (17 ccm einer 12,5%igen Lösung) erfolgte eine kleisterartige Fällung. (Verdünnte Essigsäure von etwa 10%, die ich sonst in der Cholsäuregruppe zur Ausfällung der Oximsäuren aus ihren alkalischen Lösungen benutzte, gab keine Fällung). Die kleisterartige Masse ließ sich nicht filtrieren, sie wurde mit Äther aufgenommen und die salzsaure Flüssigkeit noch mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherauszüge wurden, nach dem Trocknen mit Chlorcalcium, der freiwilligen Verdunstung bei Zimmertemperatur, zuletzt im Vakuum, überlassen. Es resultierte eine weiße amorphe Substanz, die positive Lassaignesche Probe gab. Sie erwies sich als in Äther nicht ganz leicht löslich und wurde deshalb zunächst mit wenig Äther ausgezogen (Auszug A). Das Ungelöste wurde nochmals mit wenig Äther behandelt, wobei ein weiterer Teil in Lösung ging (Auszug B), während ein dritter Teil (Rückstand C) zurückblieb. Nach dem Verdunsten des Äthers und Trocknen im Vakuumexsikkator erhielt ich so drei Präparate (A, B und C), die sich indessen im Zersetzungspunkt nicht wesentlich voneinander unterschieden. Der Zersetzungspunkt der vakuumtrockenen Substanz ist allerdings sehr wenig scharf, sie beginnt bald über 100° zu sintern und schäumt bei ca. 120—125° auf, ohne sich zu verfärben, bei weiterem Erhitzen schreitet

die Zersetzung ganz allmählich fort. Auch im Stickstoffgehalt¹⁾ zeigten die 3 Präparate keine nennenswerten Differenzen:

A: 0,2028	Subst.:	5,4 ccm N	bei 20,5°	und 749,4 mm Hg;	gef. 3,05% N;
0,2048	"	: 5,3 "	N " 21,5°	" 750,3 " Hg;	" 2,96% N;
B: 0,2204	"	: 5,4 "	N " 20°	" 742,9 " Hg;	" 2,79% N;
C: 0,1721	"	: 3,9 "	N " 16,5°	" 746,9 " Hg;	" 2,63% N;
Ber. für C ₂₄ H ₃₄ O ₉ (:NOH): 2,82% N; für C ₂₄ H ₃₄ O ₈ (:NOH) ₂ : 5,48% N.					

Andere Bestimmungen ergaben ähnliche Resultate.

Aus diesen Analysenwerten geht hervor, daß von den beiden vermuteten CO-Gruppen der Ciliansäure nur eine mit Hydroxylamin in Reaktion getreten ist. Das Reaktionsprodukt habe ich bisher nicht in kristallisierter Form erhalten können; daß es sich aber in der Tat um ein Oxim handelt, geht aus seinem Verhalten gegen Salzsäure hervor: in kalter verdünnter Salzsäure (von 12%) löst es sich fast vollständig (bis auf minimale, wohl aus unveränderter Ciliansäure bestehende Mengen) auf; nach dem Filtrieren gibt die klare Lösung langsam in der Kälte, schneller nach dem Erhitzen und Abkühlen eine kristallinische Abscheidung, die sich nach Kristallform (sphärische oder büschelförmige Aggregate von feinen Nadelchen, mitunter ein Filzwerk von diesen Nadeln) und nach dem Schmelzpunkt (240°) als Ciliansäure erweist. Das Filtrat von dieser Abscheidung gibt mit Fehlingscher Kupferlösung deutlich positive Reaktion auf Hydroxylamin. Unter der Einwirkung der Salzsäure zerfällt eben das Reaktionsprodukt wieder in seine Komponenten.

Durch die Darstellung eines Oxims ist somit eine Ketongruppe der Ciliansäure mit Sicherheit nachgewiesen. Aber auch das noch restierende (10.) Sauerstoffatom kann nach dem ganzen Verhalten der Säure wohl nur in Gestalt einer CO-Gruppe darin enthalten sein.

Erwähnt sei noch, daß die Ciliansäure auch mit Semi-carbazid zu reagieren scheint. Das Einwirkungsprodukt ist noch nicht näher untersucht.

¹⁾ Für die Verbrennungen wurde mir wieder der elektrische Ofen des pharmakologischen Instituts durch die Liebenswürdigkeit des Direktors, Sr. Magnificenz Herrn Prof. Gürber, zur Verfügung gestellt.

Was die Entstehungsweise der Ciliansäure aus der Biliansäure ($C_{24}H_{34}O_8$) anbetrifft, so hatte ich früher (l. c. S. 71) angedeutet, daß es sich dabei um den Übergang einer Methylgruppe in eine Carboxylgruppe handeln könnte (unter Zugrundelegung der Formel $C_{24}H_{32}O_{10}$ für die Ciliansäure). Wahrscheinlicher ist es mir indessen — unter Annahme der Formel $C_{24}H_{34}O_{10}$, zu der meine früheren Resultate noch etwas besser stimmen als zu $C_{24}H_{32}O_{10}$ —, daß die Oxydation an einer der beiden Ketongruppen der Biliansäure, der Diketotricarbonsäure, einsetzt und beim Übergang in die Ciliansäure eine oxydative Ringsprengung statthat zwischen dieser Ketongruppe und einem tertiären Kohlenstoffatom, wobei aus der Ketongruppe eine Carboxylgruppe entsteht, während das tertiäre Kohlenstoffatom eine neue CO-Gruppe bildet. Derartige oxydative Ringsprengungen sind in der Chemie der alicyclischen Verbindungen häufig beobachtet worden (vgl. darüber Wallach, Terpene und Campher, Leipzig, 1909). So geht z. B. nach Wallach¹⁾ 1,2-Methylcyclopentanon über in γ -Acetylbuttersäure:



Bei der Bildung der Ciliansäure aus Biliansäure müßte, da die neue CO-Gruppe wieder einem Ringe angehören soll, das tertiäre C-Atom in der Biliansäure ein Glied zweier Ringe sein, wir hätten also das Schema:



¹⁾ Ann. d. Chem. Bd. 331, S. 324.

Vielleicht ist es diese neuentstandene Carbonylgruppe, welche mit Hydroxylamin unter den eingehaltenen Versuchsbedingungen nicht reagiert, während die andere (reaktionsfähige) Ketongruppe der Ciliansäure mit dem an der Ringsprengung nicht beteiligten Carbonyl der Biliansäure (die ein Dioxim liefert) und auch, wie man nach den Untersuchungen von W. Borsche und Emmy Rosenkranz¹⁾ über die Beziehungen zwischen Biliansäure und Cholansäure hinzufügen kann, mit der CO-Gruppe der Cholansäure ($C_{24}H_{36}O_7$) stellungs-gleich sein würde. Cholansäure, bekanntlich eine Monoketotri-carbonsäure, die bei der Oxydation von Desoxycholsäure ent-steht, gibt, wie ich früher²⁾ gefunden habe, mit Hydroxylamin ein Oxim.

Ob die eben skizzierte Anschauung zu Recht besteht, darüber hoffe ich durch weitere Versuche Aufklärung zu er-halten.

¹⁾ Ber. Bd. 52, S. 342.

²⁾ Diese Zeitschr. Bd. 69, S. 388; *ibid.* Bd. 104, S. 288.