

Zur Kenntnis der Gallensäuren.

VIII. Mitteilung.

Von

Martin Schenck.

(Aus dem pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg.)
(Der Redaktion zugegangen am 14. November 1920.)

Vor kurzem¹⁾ habe ich über eine Säure berichtet, die bei der Oxydation von Biliansäure mit konzentrierter Salpetersäure (D 1,4) in der Wärme gebildet wird: Biloidansäure. Nachdem die Mitteilung erschienen war, teilte mir Herr Prof. Wieland mit, daß er gemeinsam mit Herrn Schlichting bereits seit Herbst vorigen Jahres mit der Darstellung und Untersuchung ebendieses Oxydationsproduktes der Biliansäure beschäftigt sei. Wir sind übereingekommen, daß beide Parteien die Säure weiter bearbeiten und die Ergebnisse nach Möglichkeit gleichzeitig veröffentlichen. Herrn Prof. Wielands Arbeit erscheint ebenfalls in dieser Zeitschrift. Die folgenden Zeilen bringen einige ergänzende Beobachtungen zu meiner ersten Publikation über die Biloidansäure.

Wie schon dort erwähnt wurde, zeigt die Biloidansäure sehr große Ähnlichkeit mit der von Letsche²⁾ aus Cholsäure durch Einwirkung eines Salpetersäure-Schwefelsäuregemisches erhaltenen Säure $C_{19}H_{28}O_{10}$; es wurde auch die Vermutung ausgesprochen, daß beide Säuren identisch sind. Diese Vermutung ist nunmehr durch Vergleichung der Biloidansäure mit der nach Letsches Angaben dargestellten Verbindung bestä-

¹⁾ Diese Zeitschr. Bd. 110, S. 167 (1920).

²⁾ Diese Zeitschr. Bd. 61, S. 215 (1909).

tigt worden. Ferner habe ich aus beiden Säuren die bisher noch nicht bekannten neutralen Methylester dargestellt und miteinander verglichen, auch hierbei hat sich Identität der beiden Säuren ergeben. In der letzten Mitteilung war bereits hervorgehoben worden, daß für die Biloidansäure ev. auch eine Formel $C_{23}H_{34}O_{12}$ in Betracht kommen könnte. Zur Entscheidung dieser Frage habe ich mit dem neutralen Methylester der nach Letsches Vorschrift dargestellten Säure Molekulargewichtsbestimmungen nach der kryoskopischen Methode vorgenommen, die zugunsten der von Letsche aufgestellten Formel $C_{19}H_{28}O_{10}$ ausgefallen sind. Da Letsche seine Säure nicht benannt hat, würde also auch diese Säure in Zukunft mit dem Namen Biloidansäure zu bezeichnen sein.

Experimentelles.

Als Ausgangsmaterial für die Darstellung der Letscheschen Säure diente eine Cholsäure, die, wenn überhaupt, nur sehr geringe Mengen von Desoxycholsäure resp. Choleinsäure enthalten konnte. Erwähnt sei hier, daß Letsche bei der Gewinnung seiner Säure nicht immer von Cholsäure, die ganz frei von Desoxycholsäure (bezw. Choleinsäure) war, ausgegangen zu sein scheint, denn bei der Verseifung des sauren Äthylesters seiner Säure erhielt er in einigen Fällen als Nebenprodukt eine kohlenstoffreichere Säure, die nach der Beschreibung auf S. 237 und 238 (l. c.) in der Hauptsache aus Choloidansäure, dem Oxydationsprodukt der Desoxycholsäure (vgl. Wieland, Diese Zeitschrift Bd. 108, S. 306 [1919/20]), bestanden haben könnte.

Die Bereitung der Säure $C_{19}H_{28}O_{10}$ geschah genau nach den Angaben Letsches (S. 218 ff., l. c.), die Verbindung zeigte die von ihm beschriebene Kristallform, aus 30%iger Essigsäure: Nadeln resp. Prismen, aus Wasser: tetraedrische Gebilde mit gebogenen Kanten. Die aus verdünnter Essigsäure und dann aus Wasser umkristallisierte, getrocknete Säure schmolz unter Zersetzung bei 227—228°. Letsche gibt 226° als Zersetzungspunkt an, Wieland und Schlichting¹⁾ fanden

¹⁾ Diese Zeitschr. Bd. 108, S. 323 (1919/20).

bei einem Präparat, das sie aus ganz reiner Cholsäure durch Einwirkung von HNO_3 (D 1,4) gewonnen hatten, als Schmelzpunkt $224\text{--}226^\circ$, den Zersetzungspunkt dagegen höher: 242° .

Die Titration mit $\frac{n}{10}$ -Barytlauge in der Wärme (Phenolphthalein, Umschlag nicht ganz scharf) ergab:

0,1517 g Subst. (bei 120° getrocknet) verbrauchten 18,28 ccm $\frac{n}{10}$ -Barytlauge; gef. 54,24 % COOH. Ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_{10}$ (5 COOH-Gruppen) 54,07 % COOH.

Mit dieser nach Letsche dargestellten Säure habe ich nun Biloidansäure, die aus Biliansäure nach der in meiner letzten Mitteilung angegebenen Methode erhalten wurde, verglichen. Die Biliansäure ihrerseits wurde aus ebendemselben Cholsäurepräparat, das auch zur Darstellung der Letscheschen Säure gedient hatte, nach Lassar-Cohns¹⁾ Vorschrift gewonnen, nur bin ich insofern von der Vorschrift abgewichen, als zum Entfärben des Mangansuperoxyd-Permanganatgemisches nicht Natriumbisulfitlösung, sondern Schwefeldioxyd (Einleiten aus der Bombe) benutzt wurde; auch wurde das Produkt schließlich nicht aus Alkohol + Wasser, sondern aus Wasser allein in der Siedehitze umkristallisiert. Diese Biliansäure enthielt irgendwie nennenswerte Mengen von Desoxybiliansäure²⁾ jedenfalls nicht, wie die Oxydation einer Probe zu Ciliansäure lehrte. Um sie aber auf alle Fälle gänzlich frei von Desoxybiliansäure zu erhalten, wurde sie noch einem besonderen Reinigungsverfahren unterworfen.

Zu diesem Zwecke führte ich die Biliansäure durch Oximieren (vgl. Diese Zeitschr. Bd. 89, S. 364 [1914]) in das Dioxim über; letzteres wurde, nach dem Umkristallisieren aus 60 %igem Alkohol und Trocknen, bei gewöhnlicher Temperatur mehrmals mit Äther ausgezogen. Dabei mußte etwa vorhandenes Desoxybiliansäureoxim von dem Äther aufgenommen werden, da dieses Oxim in Äther ziemlich leicht löslich ist, im Gegensatz zum Biliansäuredioxim, das sich in diesem Lösungsmittel außerordentlich schwer löst. Der Äther nahm nur sehr geringe

¹⁾ Ber. Bd. 32, S. 683 (1899).

²⁾ die alte Cholansäure, Nomenklatur s. Wieland, Diese Zeitschr. Bd. 106, S. 193 (1919).

Mengen, die in der Hauptsache wohl aus Biliansäuredioxim bestanden, auf. Das vom Äther nicht Gelöste wurde nunmehr in 25%iger Salzsäure gelöst, die Lösung noch mit etwas Wasser verdünnt, filtriert¹⁾ und einige Zeit auf dem Dampfbad erwärmt. Dabei schied sich die durch Spaltung des Dioxims entstandene Biliansäure in Form einer schnee-weißen, kristallinen Masse aus, die abgesaugt, mit kaltem Wasser gewaschen und getrocknet wurde.

Die so gereinigte Biliansäure wurde dann zu Biloidansäure oxydiert. Das Oxydationsprodukt wurde erst aus 30%iger Essigsäure, hierauf aus Wasser umkristallisiert. Die Kristallformen waren die gleichen, wie oben bei der Letscheschen Säure beschrieben. Die Verbrennungen wurden wieder nach der Methode von Fritsch (vgl. meine letzte Mitt.), und zwar bei Probe I mit einem Gemisch von PbCrO_4 und CuO , bei Probe II mit CuO allein vorgenommen (Trocknen bei 125°):

I. 0,1090 g Subst.: 0,2178 g CO_2 und 0,0650 g H_2O ; gef. 54,49% C und 6,67% H;

II. 0,1107 g Subst.: 0,2209 g CO_2 und 0,0716 g H_2O ; gef. 54,42% C und 7,24% H; ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{28}\text{O}_{10}$: 54,78% C und 6,78% H.

Die getrocknete Säure schmolz, mit der nach Letsche dargestellten Verbindung am selben Thermometer erhitzt, gleichzeitig mit dieser, unter Zersetzung bei $227\text{--}228^\circ$. Auch nach dem Mischen der beiden Körper blieb der F. derselbe. Die beiden Säuren dürften somit identisch sein.

Neutraler Methylester. Für die beabsichtigte, unten beschriebene Molekulargewichtsbestimmung nach der kryoskopischen Methode von Baumann und Fromm schien mir der neutrale Methylester ein geeignetes Material zu sein, da der störende, assoziierende Einfluß, den Hydroxylgruppen unter Umständen haben²⁾, bei ihm in Wegfall kam. Er wurde, wie folgt, dargestellt.

¹⁾ Durch das Filtrieren mußte ev. vorhandene Desoxybiliansäure, die aus dem verhältnismäßig wenig beständigen Desoxybiliansäureoxim beim Umkristallisieren hätte entstanden sein können, beseitigt werden; die Lösung war aber bereits vor dem Filtrieren fast vollständig klar.

²⁾ Hans Meyer, Analyse und Konstitutionsermittlung organ. Verbindungen, 2. Aufl., S. 346, 347.

Die nach der Vorschrift von Letsche bereitete Säure wurde mit $n/_{10}$ -Barytlauge in der Wärme neutralisiert (Phenolphthalein), die Lösung des Baryumsalzes auf dem Dampfbad mit einem kleinen Überschuß von Silbernitratlösung versetzt und so das bereits von Letsche beschriebene Silbersalz der Säure $C_{19}H_{28}O_{10}$ erhalten. Das Silbersalz wurde zunächst auf einem Tonteller, dann im Vakuumexsikkator im Dunkeln getrocknet. Es färbte sich dabei nur schwach gelbbraun. Das fein zerriebene Salz wurde hierauf mit einem Überschuß von Jodmethyl behandelt (auf 1 Teil Ag-Salz etwa die dreifache Menge CH_3J). Die alsbald lebhaft einsetzende Reaktion mäßigte ich durch Eintauchen des Kölbchens in Eiswasser und kochte dann noch kurze Zeit am Rückflußkühler. Nuncmehr wurde der Kölbcheninhalt mehrmals mit Äther ausgezogen, das Jodsilber abfiltriert, die ätherische Lösung mit verdünnter Sodalösung ausgeschüttelt, mit entwässertem Natriumsulfat getrocknet und der freiwilligen Verdunstung überlassen. Der Verdunstungsrückstand war teils strahlig-kristallinisch, teils lackartig, er wurde zweimal aus Petroläther umkristallisiert. Der Ester kommt aus dem Petroläther in feinen Nadelchen, die sphärisch oder fächerförmig aggregiert sind, heraus. Nach dem Trocknen im Vakuumexsikkator zeigte er den F. $88-90^{\circ}$ (kurz vorher Sintern).

0,1094 g Subst.: 0,2381 g CO_2 und 0,0810 g H_2O ; gef. 59,36% C und 8,28% H. Ber. für Pentamethylester $C_{24}H_{38}O_{10}$: 59,22% C und 7,87% H.

In genau der gleichen Weise habe ich aus der aus Biliansäure erhaltenen Biloidansäure den neutralen Pentamethylester dargestellt. Das Produkt zeigte dieselbe Kristallform, wie das aus der Letscheschen Säure gewonnene; nach dem Trocknen im Vakuum bei gewöhnlicher Temperatur schmolzen beide Präparate, am selben Thermometer verglichen, bei $88-90^{\circ}$ (nach kurz vorhergehendem Sintern), auch der Mischschmelzpunkt war der gleiche. Damit ist ein weiterer Beweis für die Identität der beiden Säuren erbracht.

Erwähnt sei noch, daß ich anfangs versuchte, den neutralen Methylester durch Einleiten von HCl-Gas in die siedende methylalkoholische Lösung der Säure darzustellen, dabei

aber saure Produkte erhielt, ebenso wie Letsche nach dieser Methode unter Verwendung von Äthylalkohol Äthylestersäuren gewann.

Wie ich bereits in meiner letzten Mitteilung (S. 170, Fußnote) hervorgehoben habe, konnte für die Biloidansäure ev. auch eine Formel $C_{23}H_{34}O_{12}$ (6-basisch) in Frage kommen. Zur Prüfung dieser Möglichkeit habe ich mit dem neutralen Methylester der nach Letsche dargestellten Säure Molekulargewichtsbestimmungen nach dem kryoskopischen Verfahren von Baumann und Fromm¹⁾ vorgenommen, zumal da die von Letsche mit der Säure bzw. mit ihren Derivaten ausgeführten Molekulargewichtsbestimmungen nach der Siedemethode keine gute Übereinstimmung mit der Theorie zeigen.

I. 0,2264 g Subst.:	10,278 g Naphthalin;	Erniedrigung 0,311°;
II. 0,6387 g	10,266 g	0,823°;
III. 0,3421 g	10,272 g	0,464°;

Molekulardepression für Naphthalin: 69,6; gef. Mol.-Gew.: I: 493; II. 526; III. 500. Ber. Mol.-Gew. für $C_{24}H_{38}O_{10}$: 486, für $C_{20}H_{46}O_{12}$ (Hexamethylester): 586.

Die Bestimmungen I und III sprechen sehr zugunsten der Formel $C_{24}H_{38}O_{10}$, während der bei II gefundene Wert eine etwas größere Abweichung zeigt, immerhin aber dem Mol.-Gew. 486 mehr sich nähert, als dem Mol.-Gew. 586. Der Biloidansäure dürfte somit in der Tat die von Letsche angenommene Formel $C_{19}H_{28}O_{10}$ zukommen.

Über die Art der Entstehung der Biloidansäure (Pentacarbonsäure) aus der Biliansäure (Diketotricarbonsäure) lassen sich zurzeit nähere Angaben noch nicht machen. Einen Anhaltspunkt würde man haben, wenn die Formel der Ciliansäure bzw. die Rolle des Sauerstoffs in dieser Säure, die ja bekanntlich ebenfalls aus Biliansäure durch Oxydation, und zwar mit $KMnO_4$, entsteht, einwandfrei festgelegt wären. Auf Grund meiner Analysenresultate habe ich für die Ciliansäure die Formel $C_{24}H_{34}O_{10}$ (Diketotetracarbonsäure) angenommen (siehe früher); solange indessen nur eine Ketongruppe in der

¹⁾ v. Miller u. Kiliani, Kurzes Lehrb. d. analyt. Chem., 6. Aufl., S. 590 — vgl. auch Ber. Bd. 24, S. 1431 (1891).

Ciliansäure nachgewiesen ist, ist die Möglichkeit einer anderen Formel für diese Säure nicht ganz ausgeschlossen. So läßt sich bezüglich des Übergangs der Biliansäure in Biloidansäure nur so viel sagen, daß an den beiden Ketongruppen der ersteren oxydative Veränderungen Platz greifen müssen und außerdem eine Abspaltung von C-Atomen erfolgt.

Erwähnt sei, daß auch die Isobiliansäure $C_{24}H_{34}O_8$ unter den gleichen Bedingungen wie Biliansäure von Salpetersäure lebhaft angegriffen wird, das Oxydationsprodukt ist aber viel leichter löslich als die Biloidansäure (möglicherweise hat tiefergreifende Zersetzung stattgefunden), mit seiner Untersuchung bin ich zurzeit noch beschäftigt.

Die Gräfin-Louise-Bose-Stiftung hat mich bei Ausführung vorstehender Arbeit in dankenswerter Weise unterstützt.