



1 g salzsaure Doppelverbindung wurde mit 10 g Wasser versetzt und 1 g Propionsäureanhydrid unter Kühlung zugegeben, wobei allmähliche Lösung, Rotfärbung und Abscheidung von rotgelben Kristallen erfolgte. (Das Filtrat sondert beim Verdünnen oder längeren Stehen Isatin in berechneter Menge ab.) Dieselben wurden filtriert und aus heißem Ligroin krystallisiert. Schmp. 105—106°. Eigenschaften und Analyse zeigten, daß die Substanz sich aus dem Dihydroxylaminomandelsäurenitril in ganz analoger Weise gebildet hatte, wie Acetoxyisatin unter der Einwirkung von Essigsäureanhydrid¹⁾ und somit Propionyloxyisatin vorlag. Erhalten wurden 0.43 g = 85 % der Theorie.

0.1612 g Sbst.: 9.1 ccm N (15°, 768 mm).

C₁₁H₉O₄N. Ber. N 6.40. Gef. N 6.65.

Die Verbindung ist in Alkohol und Chloroform leicht löslich, ebenso in warmen Benzol. Die Propionyloxygruppe läßt sich mit derselben Leichtigkeit wie im Acetoxyisatin durch Alkali entfernen; beim Lösen tritt erst Rotviolett färbung, dann Erblässen ein, und beim Ansäuern scheidet sich Anthroxansäure ab. Ferner liefert Phenylhydrazin unter denselben Bedingungen²⁾ mit Propionyloxyisatin das gleiche Oxyisatinphenylhydrazon und Osazon.

Es werden eine Reihe von *o*-Nitroverbindungen in ihrem Verhalten gegen Essigsäure und Zinkstaub untersucht.

65. K. Langheld: Über die Bestandteile der Rindergalle. I.

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Kiel.]

(Eingegangen am 15. Januar 1908.)

Aus der Rindergalle sind bisher zwei Gallensäuren isoliert worden, die Cholsäure und die ihr nahe verwandte Desoxycholsäure. Außer diesen beiden Säuren soll nach Mylius³⁾ noch eine dritte, der Desoxycholsäure isomere Säure vorkommen, die von ihm Choleinsäure genannt wird. Ihre Existenz wird aber von Latschinoff⁴⁾ und Lassar-

¹⁾ Diese Berichte **39**, 2343, 2345 [1906].

²⁾ Diese Berichte **39**, 2342, 2346 [1906].

³⁾ Mylius, diese Berichte **19**, 369 [1886].

⁴⁾ Latschinoff, diese Berichte **20**, 1043 [1887].

Cohn¹⁾ in Abrede gestellt. Zur Isolierung der Säuren sind von Mylius²⁾, Latschinoff³⁾, Lassar-Cohn⁴⁾, Vahlen⁵⁾, Pregl⁶⁾, sowie Bondi und Müller⁷⁾ Verfahren ausgearbeitet worden. Nach diesen gestaltet sich die Isolierung der Cholsäure aus dem Gemisch der durch Kochen der Galle mit Alkali erhaltenen Rohsäuren auf Grund ihrer Schwerlöslichkeit in absolutem Alkohol verhältnismäßig einfach. Schwieriger ist die Gewinnung der Desoxycholsäure. Die einzelnen Forscher haben sie teils aus den mit Bariumchlorid aus den ammoniakalischen Lösungen der Rohsäuren erhaltenen Niederschlägen, teils aus den Mutterlaugen der Cholsäure dargestellt. Diese Verfahren sind zur quantitativen Bestimmung wenig geeignet. Es bleiben einerseits immer größere Mengen von Cholsäure in der Mutterlauge zurück, andererseits ist die Fällung der Desoxycholsäure mit BaCl₂ trotz der Unlöslichkeit des Bariumdesoxycholats in Wasser keineswegs quantitativ, da, wie schon Pregl⁶⁾ feststellte, Bariumcholatlösungen bedeutende Mengen von Bariumdesoxycholat in Lösung halten⁸⁾. Angaben über Ausbeute finden sich nur in wenigen der zahlreichen Arbeiten und beziehen sich meist auf unreine Produkte. Sie dürften sich günstigsten Falls auf 50 % der Rohsäuren belaufen. Die physiologisch interessante Frage, ob vielleicht außer den beiden genannten Säuren noch andere in der Galle vorkommen und in welchen Mengenverhältnissen diese zu einander stehen, harret somit noch ihrer Lösung.

Das vom Verfasser aufgefundene Verfahren dürfte bei weiterer Ausgestaltung vielleicht geeignet sein, einen Weg zur Aufklärung dieses Problems zu zeigen. Es gestattet bereits jetzt mindestens 80 % des Rohprodukts in chemisch definierte Körper überzuführen. Außerdem ist mit seiner Hilfe der Nachweis gelungen, daß tatsächlich zwei Desoxycholsäuren existieren. Sie sind in ihrem Verhalten äußerst ähnlich. Sie unterscheiden sich in Übereinstimmung mit den Angaben von Mylius nur durch ihre verschiedene Löslichkeit in Alkohol und ihren Schmelzpunkt. Aus Eisessig krystallisiert, schmilzt die eine bei

1) Lassar-Cohn, diese Berichte **26**, 146 [1893].

2) Mylius, l. c. und diese Berichte **19**, 2000 [1886]; **20**, 683 und 1968 [1887]; Ztschr. für physiolog. Chem. **12**, 262 [1888].

3) Latschinoff, l. c. und diese Berichte **18**, 3044 [1885]; **19**, 474 und 1140 [1886]; **20**, 3274 [1887].

4) Lassar-Cohn, l. c. und diese Berichte **25**, 803 und 1829 [1892]; Ztschr. für physiolog. Chem. **16**, 488.

5) Vahlen, Ztschr. für physiolog. Chem. **21**, 253 und **23**, 99.

6) Pregl, Wiener Monatsh. **24**, 19.

7) Bondi und Müller, Ztschr. für physiolog. Chem. **47**, 455.

8) Bariumcholatlösung löst nach den Versuchen des Verfassers auch die Bariumsalze der Fettsäuren in bedeutendem Umfang.

145°, während die andere bei 150° zu sintern anfängt und bei 186° schmilzt. Die reinen Säuren ohne Krystalleisessig schmelzen bei 172° bzw. 187—188°. Besonders interessant ist hierbei, daß allem Anschein nach im Sommer die eine und im Winter die andere Säure vorherrscht. Der Unterschied zwischen Sommer- und Wintergalle, wie er auch von Pregl¹⁾ beobachtet wurde, dürfte vielleicht hierdurch seine Erklärung finden. Es sind außerdem Anzeichen vorhanden, daß sich in den noch nicht aufgeklärten Resten vielleicht eine noch unbekannte Säure befindet.

Nach der neuen Methode werden die auf dem Wasserbade getrockneten Rohsäuren ohne vorhergehende Fällung mit Bariumchlorid mit dem Doppelten ihres Gewichts an Alkohol angerührt. Der hierbei ungelöst gebliebene Teil der Cholsäure wird zweimal aus Alkohol umkrystallisiert. Zu den vereinigten Mutterlaugen, bezüglich bei völliger Lösung der Rohsäuren²⁾, zu der ursprünglichen Lösung wird überschüssiges Natriumhydroxyd, das in wenig Wasser gelöst ist, gegeben und die Reaktionsmasse 1—2 Stunden auf dem Wasserbade erwärmt. Während dieser Zeit scheidet sich das cholsaure Natrium nahezu quantitativ in Gestalt kleiner, weißer Nadeln ab. Es wird möglichst heiß abgesaugt und mit viel siedendem Alkohol gewaschen. Die daraus in Freiheit gesetzte und getrocknete Cholsäure wird mit dem doppelten Gewicht Alkohol vermengt, wobei sie ein Molekül Krystallalkohol aufnimmt, und filtriert. Das so erhaltene Produkt zeigt sofort den richtigen Schmp. 196—197°.

Die Verbrennungen ergaben für die bei 120° getrocknete Säure:

0.1243 g Sbst.: 0.3225 g CO₂, 0.1075 g H₂O.

C₂₄H₄₀O₅. Ber. C 70.58, H 9.80.

Gef. » 70.76, » 9.67.

Die Gesamtausbeute an Cholsäure bis zu diesem Punkt beträgt mindestens 45 % der Rohsäuren, wobei natürlich der Krystallalkohol in Abzug gebracht ist. Hier möchte ich bemerken, daß Mylius schon einmal das Natriumsalz der Cholsäure bei der Trennung der Gallensäuren in Händen gehabt hat. Er dampfte die mit Alkali gekochte Galle nach der Neutralisation mit Kohlensäure zur Trockne. Dem Rückstand entzog er die gallensauren Salze mit Alkohol und fällte diesen mit Äther. Er erhielt dabei eine braune Schmiere, in der Nadeln von Natriumicholat eingebettet waren. Er löste die Schmier

¹⁾ vergl. Fußnote 6 auf S. 379.

²⁾ Eine völlige Lösung tritt häufig bei den Sommerrohsäuren ein. Nach dem alten Verfahren konnte aus diesen nur auf Umwegen und mit großen Verlusten Cholsäure erhalten werden. Vergl. auch Pregl, l. c.

mit Amylalkohol und erhielt so das Natriumsalz rein. Die Ausbeuten waren aber so gering, daß er selbst von der Methode abtrat¹⁾.

Die vereinigten Mutterlaugen werden alsdann im Vakuum eingeeengt und stark abgekühlt. Die ganze Masse erstarrt dabei durch die sich voluminös abscheidenden Natriumsalze der Fettsäuren. Die aus diesen gewonnenen Säuren werden durch Äther von den mitgerissenen Gallensäuren, die der Hauptmasse wieder zugefügt werden, getrennt. Zu ihrer Identifizierung wurden sie im Vakuum destilliert. Sie gingen ständig restlos zwischen 195 und 230° bei 13 mm Druck über. Sie erstarrten in der Vorlage. Die ersten Fraktionen schmolzen durchgängig bei 62°, die letzten bei 68°. Es liegt demnach ein Gemisch von Palmitin- und Stearinsäure vor, was auch die Verbrennung bestätigte. Die erste Fraktion ergab folgende Werte:

0.1299 g Sbst.: 0.3590 g CO₂, 0.1450 g H₂O.

Palmitinsäure, C₁₆H₃₂O₂. Ber. C 75.00, H 12.50.

Stearinsäure, C₁₈H₃₆O₂. » » 76.00, » 12.70.

Gef. » 75.37, » 12.49.

Myristinsäure, die Lassar-Cohn beobachtete, wurde bisher an dieser Stelle in keinem Falle erhalten. Die Ausbeuten betragen etwa 6 % des Rohprodukts.

Die regenerierten Säuren aus den vereinigten Mutterlaugen werden alsdann nach den Angaben von Emil Fischer mit 2-proz. alkoholischer Salzsäure in die Ester übergeführt. Die Ester werden mit viel Ligroin ausgekocht. Die aus dem in Petroläther löslichen Teil zurückgewonnenen Säuren (etwa 4 %) sind ölig. Sie werden zunächst mit Äther behandelt, wobei geringe Mengen (1/2 %) Desoxycholsäuren sich krystallinisch abscheiden. Dem eingedampften Rückstand kann mit Ligroin eine über 300° im Vakuum bei 15 mm Druck unzersetzt siedende, nicht krystallisierende, glasige Säure entzogen werden. Sie entfärbt weder Brom noch Permanganat und muß demnach gesättigt sein. Sie gibt ein aus Alkohol krystallisierendes Magnesiumsalz und zeigt den spezifischen Gallengeruch. Eine Fettsäure kann die Substanz nach dem hohen Siedepunkt und ihrem geringen Krystallisationsvermögen nicht sein. Wegen der nur kleinen zur Verfügung stehenden Substanzmengen (2 g) konnte noch nicht festgestellt werden, ob es sich hier um einen einheitlichen Körper handelt. Von aus zwei verschiedenen Gallenportionen erhaltenen Produkten wurden folgende Werte bei der Verbrennung gewonnen.

0.1742 g Sbst.: 0.4929 g CO₂, 0.1760 g H₂O. — 0.1210 g Sbst.: 0.3470 g CO₂, 0.1172 g H₂O.

¹⁾ Vergl. auch Vahlen, l. c.

Stearinsäure. Ber. C 76.00, H 12.70.

Cholesterin. » » 84.40, » 11.40.

Gef. C 77.17, 78.21, H 11.30, 10.83.

Der Körper zeigt eigentümlicher Weise sowohl die Gallensäuren- wie die Cholesterin-farbreaktionen. Es wäre wohl möglich, daß der Substanz kleine Mengen von aus der Galle stammendem Cholesterin beigemischt sind, das sich nach dem Gange der Untersuchung hier wohl finden könnte. Dagegen spricht zwar die leichte Löslichkeit in Ammoniak und in allen bekannten Solvenzien. Die in Ligroin unlöslichen Säuren dieser Fraktion, die auch nicht krystallisieren, wurden noch nicht näher untersucht.

Die in Ligroin unlöslichen Ester werden mit alkoholischer Natronlauge verseift, wobei die in der Masse noch befindliche Cholsäure sich als Natriumsalz abscheidet. Sie beträgt etwa 5%. Die regenerierten Restsäuren (37% bei 3% Verlust) werden nach scharfem Trocknen auf dem Wasserbade zweimal mit der dreifachen Menge Benzol und schließlich mit viel Äther ausgekocht. Hierbei gehen wechselnde Mengen bis zu 13% in Lösung. Sie wurden noch nicht näher untersucht. Der in Benzol und Äther unlösliche Rest wird in Alkohol gelöst und im Vakuum zur Trockne verdampft. Der Rückstand wird mit wenig Essigester aufgenommen und die Lösung der Krystallisation überlassen. Nach mehrtägigem Stehen wird abgesaugt. Auf dem Filter bleibt ein rein weißes Produkt zurück, das bei den mit Sommergalle in dieser Weise durchgeführten Versuchen bei der Betrachtung unter dem Mikroskop sich als ein Gemisch aus viel lanzettförmigen Blättchen neben wenig Stäbchen erwies. Das Krystallbild änderte sich durch Umkrystallisieren aus Essigester nicht. Zur Feststellung, ob es sich hier um ein Gemisch zweier isomerer Desoxycholsäuren handelt, wie es von Mylius behauptet wird, wurde die Substanz verbrannt.

0.1232 g Sbst.: 0.3327 g CO₂, 0.1016 g H₂O.

Cholsäure, C₂₄H₄₀O₅. Ber. C 70.58, H 9.80.

Desoxycholsäure, C₂₄H₄₀O₄. » » 73.50, » 10.20.

Gef. » 73.65, » 9.22.

Die Werte lassen mit ziemlicher Sicherheit erkennen, daß hier zwei isomere Desoxycholsäuren vorliegen. Zu ihrer Trennung wurde das Säuregemisch drei Mal aus Eisessig umkrystallisiert. Das so erhaltene Gemisch zeigte den von Pregl für Desoxycholsäure aus Eisessig angegebenen Schmelzpunkt von 145°. Da sich auch durch Tage langes Trocknen der Substanz bei 110° im Vakuum der Krystalleisessig nicht völlig entfernen ließ und so keine übereinstimmenden Verbrennungswerte erhalten werden konnten, wurde der Körper in viel $\frac{1}{10}$ -

Natronlauge gelöst und mit Salzsäure wieder gefällt. Die getrocknete Säure schmolz konform mit den Preglschen Angaben bei 172—173°. Sie gab bei der Umkrystallisation aus Essigester und Aceton auf Desoxycholsäure stimmende Werte.

Aus Aceton I. 0.1244 g Sbst.: 0.3341 g CO₂, 0.1111 g H₂O.

Aus Essigester II. 0.1276 g Sbst.: 0.3449 g CO₂, 0.1126 g H₂O.

Desoxycholsäure, C₂₄H₄₀O₄. Ber. C 73.50, H 10.20.

Gef. » 73.25, 73.72, » 9.99, 9.87.

Der Schmelzpunkt blieb beim Umkrystallisieren konstant 172—173°. Die in der Essigester- und Aceton-mutterlauge verbliebenen Reste wurden durch Einengen isoliert und schmolzen ebenfalls scharf bei 172—173°. Der aus Eisessig erhaltene Körper muß demnach einheitlich sein.

Die aus den Eisessigmutterlauge regenerierten Säuren wurden noch so oft aus der sechsfachen Menge Eisessig umkrystallisiert als Krystallabscheidung eintrat. Die so isolierten Krystalle zeigten sämtlich die Eigenschaften der Preglschen Säure. Die unter diesen Bedingungen nicht mehr krystallisierende Substanz wurde dann noch einmal aus der dreifachen Menge Eisessig umgelöst. Der jetzt in Lösung gebliebene Teil zeigte nun nicht mehr die physikalischen Eigenschaften der Desoxycholsäure von Pregl. Er hatte einen höheren Schmelzpunkt und andere Löslichkeitsverhältnisse. Die Substanz konnte leicht aus der dreifachen Menge absoluten Alkohols umkrystallisiert werden, während die erst isolierte Desoxycholsäure unter diesen Bedingungen gelöst bleibt. Der Schmelzpunkt (187—188° nach vorheriger Sinterung) wurde nach zweimaligem Umlösen aus absolutem Alkohol konstant. Alle diese Beobachtungen stimmen genau mit den Angaben von Mylius über die von ihm aus der Rindergalle isolierte Choleinsäure überein. Diese Substanz soll nach seinen Resultaten eine Isomere der Desoxycholsäure sein. Auch die von mir gewonnene Säure zeigt, wie es nach der Analyse des Gemisches nicht anders zu erwarten war, die gleiche prozentuale Zusammensetzung wie die Desoxycholsäure.

0.1210 g Sbst.: 0.3289 g CO₂, 0.1109 g H₂O.

Desoxycholsäure, C₂₄H₄₀O₄. Ber. C 73.50, H 10.20.

Gef. » 74.14, » 10.25.

Es dürfte hiernach kein Zweifel bestehen, daß die von Mylius beschriebene Säure und der von mir isolierte Körper die gleichen sind. Die auf Grund der Untersuchungen von Latschinoff und Lassar-Cohn als mit der Desoxycholsäure identisch erklärte Choleinsäure ist demnach wieder in die Literatur aufzunehmen. In welchem Verhältnis die beiden Isomeren zu einander stehen, ist noch ungeklärt, jedenfalls nicht in dem des Racemats zur optisch-aktiven

Form, da beide das polarisierte Licht im gleichen Sinne und ungefähr in derselben Stärke ablenken.

0.5046 g Desoxycholsäure, in 7.189 g absolutem Alkohol gelöst, drehten im $\frac{1}{2}$ -dcm-Rohr das polarisierte Licht um 1.41° nach rechts bei 20° :

$$[\alpha]_{20} = 53.28^\circ.$$

0.5019 g Choleinsäure, in 9.875 g absolutem Alkohol gelöst, drehten im $\frac{1}{2}$ -dcm-Rohr das polarisierte Licht um 0.93° nach rechts bei 20° :

$$[\alpha]_{20} = 47.97^\circ.$$

Vahlen erhielt für wohl noch nicht ganz reine Stoffe ähnliche Werte. Er ermittelte für

$$\text{Desoxycholsäure } [\alpha]_D = 49.86^\circ,$$

$$\text{Choleinsäure } [\alpha]_D = 48.60\text{—}52.48^\circ,$$

mit Abnahme bei zunehmender Konzentration.

Beide Säuren liefern ein in Wasser schwer lösliches Bariumsalz. Die Ausbente an beiden Säuren zusammen beträgt etwa 20 %, die an Choleinsäure ca. 2 % bei Sommergalle.

Zu den Versuchen wurde die Rindergalle auf dem hiesigen Schlachthof am Tage vor der Verarbeitung für mich gesammelt. Ihr Gehalt an Festsubstanz schwankte zwischen 8.5—9.2 %. An Rohsäure wurden 4.5—5.5 % der Galle erhalten. Bei einem nach der beschriebenen Methode durchgeführten Beispiel (Sommergalle) wurden folgende Werte erhalten.

Verarbeitete Galle	6150 g																		
Festsubstanz, 8.5 %	522 »																		
Rohsäuren, 4.8 »	299 »																		
Cholsäure nach Abzug des Krystallalkohols	152 »	oder 50.8 %																	
Fettsäuren	16 »	» 5.4 »																	
Säuren aus in Ligroin löslichen Estern	<table> <tbody> <tr> <td>Desoxycholsäure</td> <td>3 »</td> </tr> <tr> <td>Destillierbar . .</td> <td>1 »</td> </tr> <tr> <td>Rest</td> <td>9 »</td> </tr> <tr> <td>(nicht untersucht)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Desoxycholsäure	3 »	Destillierbar . .	1 »	Rest	9 »	(nicht untersucht)											
Desoxycholsäure	3 »																		
Destillierbar . .	1 »																		
Rest	9 »																		
(nicht untersucht)																			
Säuren aus in Ligroin unlöslichen Estern	<table> <tbody> <tr> <td>in Benzol löslich</td> <td>22 »</td> </tr> <tr> <td>(nicht untersucht)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>in Äther löslich .</td> <td>10 »</td> </tr> <tr> <td>(nicht untersucht)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Desoxycholsäuren</td> <td>62 »</td> <td>» 20.7 »</td> </tr> <tr> <td>Mutterlauge . .</td> <td>10 »</td> <td></td> </tr> <tr> <td>(nicht untersucht)</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	in Benzol löslich	22 »	(nicht untersucht)		in Äther löslich .	10 »	(nicht untersucht)		Desoxycholsäuren	62 »	» 20.7 »	Mutterlauge . .	10 »		(nicht untersucht)			
in Benzol löslich	22 »																		
(nicht untersucht)																			
in Äther löslich .	10 »																		
(nicht untersucht)																			
Desoxycholsäuren	62 »	» 20.7 »																	
Mutterlauge . .	10 »																		
(nicht untersucht)																			
Verlust	14 »																		
	<hr/>																		
	299 g	78.3 %																	

Ich bin augenblicklich mit der Aufklärung der jetzt noch verbliebenen Restsäuren wie mit Versuchen zur Konstitutionsbestimmung der Gallensäuren und ihrem Verhältnis zu einander und zum Cholesterin beschäftigt und hoffe, darüber in Kürze weitere Mitteilungen machen zu können.

66. F. W. Semmler und K. Bartelt: Zur Kenntnis der Bestandteile ätherischer Öle (Konstitutionsaufklärung des Santens C_9H_{14}).

[Mitteilung aus dem I. Chem. Institut der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 21. Januar 1908.)

Das Santen C_9H_{14} wurde zuerst von Müller¹⁾ im Vorlauf des ostindischen Sandelholzöles festgestellt; dieser Kohlenwasserstoff scheint jedoch in der Natur noch verbreiteter zu sein²⁾. In mehreren Abhandlungen³⁾ konnten wir nachweisen, daß das Santen ein bicyclisch einfach ungesättigter Kohlenwasserstoff ist. Die Entstehung dieses Kohlenwasserstoffes in den ätherischen Ölen selbst dürfte im nahen Zusammenhange mit dem Camphen resp. dessen Derivaten stehen.

Es war uns von vornherein klar, daß auch in diesem Falle die Konstitutionsaufklärung des Kohlenwasserstoffes Santen, C_9H_{14} , sich am zuverlässigsten werde herbeiführen lassen durch eine Aboxydation, bei welcher eine Umlagerung ausgeschlossen erscheint: aus diesem Grunde wurde versucht, das Santen mit Ozon resp. Kaliumpermanganat in neutraler Lösung weiter abzubauen. Nebenher wurde zur Vervollständigung bezw. zur weiteren Stütze der bei dieser Oxydation gewonnenen Resultate eine große Anzahl weiterer Versuche mit dem Santen vorgenommen, und es gelang, diesen Kohlenwasserstoff in einer Weise in andere Derivate überzuführen, daß ein klarer Zusammenhang zwischen dem Santen und dem Campher resp. Camphen deutlich zu Tage tritt. Es ist unmöglich wegen des Raummangels, an dieser Stelle sämtliche bisher gewonnenen Resultate zusammenhängend zu besprechen, wir beschränken uns vielmehr darauf, in folgendem in aller Kürze die bei der Aboxydation gewonnenen Resultate anzuführen und ebenso kurz auf den Zusammenhang der letzteren mit den früheren

¹⁾ Arch. d. Pharm. **238**, 366 [1900].

²⁾ Aschan, diese Berichte **40**, 4918 [1907].

³⁾ Diese Berichte **40**, 4594 [1907]; **41**, 125 [1908]