

49. W. Borsche: Untersuchungen über die Konstitution der Gallensäuren¹⁾. I.: W. Borsche und Emmy Rosenkranz: Über Cholansäure, Isocholansäure und Pseudocholansäure.

[Aus dem Allgemeinen Chemischen Institut der Universität Göttingen.]

(Eingegangen am 23. November 1918.)

Von den drei »spezifischen Gallensäuren«, die man bisher für die wesentlichen Bestandteile der Rindergalle hielt, Cholsäure, Desoxycholsäure und Choleinsäure, ist nach den Beobachtungen von Wieland und Sorge²⁾ Choleinsäure nur eine eigenartige Kombination von Desoxycholsäure mit verschiedenen Fettsäuren, so daß sie nicht mehr als besonderes chemisches Individuum betrachtet werden kann. Cholsäure, $C_{24}H_{40}O_5$, und Desoxycholsäure, $C_{24}H_{40}O_4$, stehen, wie ihre Zusammensetzung und ihr ganzes Verhalten lehrt, ebenfalls in naher, wenn auch weniger einfacher Beziehung zu einander. Beide enthalten dasselbe C-Gerüst, denn sie können zu derselben, bis auf das Carboxyl O-freien »Cholan-carbonsäure«, $C_{23}H_{39}.CO_2H$, reduziert werden³⁾. Sie werden ferner durch CrO_2 in Eisessig in gleicher Weise verändert. Indem $>CH.OH-$ in $>CO-$ Gruppen übergehen, liefern sie Dehydrocholsäure, $C_{20}H_{33}(<CO)_2.CO_2H$, und Dehydrodesoxycholsäure, $C_{21}H_{35}(>CO)_2.CO_2H$, die ihrerseits schon in der Kälte durch Permanganat unter Sprengung eines alicyclischen Ringes zu Gemischen zweier wahrscheinlich stereoisomerer Keto-tricarbonsäuren oxydiert werden, zu Biliansäure und Isobiliansäure, $C_{19}H_{31}(>CO)_2(CO_2H)_3$, im einen, zu Cholansäure und Isocholansäure, $C_{20}H_{33}(>CO)(CO_2H)_3$, im andern Fall.

Alles das ließ vermuten, daß Cholsäure nichts anderes sei als eine hydroxylierte Desoxycholsäure, daß also die beiden alkoholischen .OH-Gruppen der letzteren stellungsgleich mit zwei OH-Gruppen der Cholsäure wären. Den experimentellen Beweis dafür liefert für das Hydroxyl der Desoxycholsäure, das in dem einen Carboxyl der Cholansäure bzw. Isocholansäure steckt, das vollkommen analoge Verhalten von Desoxycholsäure und Cholsäure bei der Oxydation

¹⁾ Es ist mir eine angenehme Pflicht, auch an dieser Stelle meiner wärmsten Dankbarkeit gegen die Firma J. D. Riedel A.-G. in Berlin-Britz Ausdruck zu verleihen, die meine Untersuchungen in der Gallensäuregruppe schon seit einer Reihe von Jahren in jeder Beziehung, vor allem auch durch Überlassung von wertvollem Ausgangsmaterial, in der liebenswürdigsten und großzügigsten Weise unterstützt hat. Borsche.

²⁾ H. 97, 1 [1916].

³⁾ Wieland und Weil, H. 80, 287 [1912]; Wieland und Sorge, H. 98, 59 [1916].

mit kalter Permanganatlösung (Bildung je zweier stereoisomerer Ketotricarbonsäuren, deren Eigenschaften in beiden Reihen einander weitgehend entsprechen). Für das zweite fehlte er bis vor kurzem noch. Wir haben ihn erbringen können, indem wir durch Kochen mit amalgamiertem Zink und rauchender Salzsäure Biliansäure zu Cholansäure, Isobiliansäure zu Isocholansäure reduzierten. Daraus folgt zunächst für die Ketogruppe der Cholan- bzw. Isocholansäure, daß sie in ihrer Stellung mit einer Ketogruppe der Bilian- bzw. Isobiliansäure übereinstimmt. Dasselbe muß aber natürlich auch für das $>CH.OH$ der Desoxy-cholsäure, dem diese Ketogruppe entstammt, und ein $>CH.OH$ der Cholsäure zutreffen.

Neben Cholansäure und Isocholansäure haben wir bei unseren bisherigen Versuchen über die Konstitution der Gallensäuren noch eine dritte Säure $C_{24}H_{36}O_7$ kennen gelernt, die wir, da sie sicher anders konstituiert ist wie diese beiden, als Pseudocholansäure bezeichnen möchten. Sie entsteht, wenn man »Desoxy-dehydrocholsäure«, $C_{24}H_{36}O_4$, mit kalter Permanganatlösung oxydiert. Desoxy-dehydrocholsäure, über die wir demnächst in anderem Zusammenhang ausführlicher berichten werden, ist eine Diketo-carbonsäure, $C_{21}H_{35}(>CO)_2.CO_2H$, die direkt aus Dehydro-cholsäure gewonnen wird, also die beiden $>CO$ -Gruppen unzweifelhaft noch an gleicher Stelle enthält wie diese. Sie ist aber entgegen unserer ursprünglichen Erwartung nicht identisch mit Dehydro-desoxycholsäure, dem ersten Oxydationsprodukt der Desoxy-cholsäure. Demnach müssen, wenn man die drei hydroxylierten Kohlenstoffatome des Cholsäure-Moleküls mit C^a , C^b , C^c bezeichnet und annimmt, die beiden der Cholsäure und der Desoxy-cholsäure gemeinsamen Hydroxyle bzw. die daraus hervorgehenden Keton-Sauerstoffatome hafteten an C^a und C^b , in der Desoxy-dehydrocholsäure C^a und C^c oder C^b und C^c die Keton-Sauerstoffatome tragen. Befindet sich also in der aus ihr gewonnenen Pseudocholansäure das Keton Sauerstoffatom an demselben Platz wie in Cholansäure und Isocholansäure (d. h. an C^a oder C^b), so hat die Ringöffnung an anderer Stelle stattgefunden wie beim Übergang von Dehydro-cholsäure in Biliansäure und Isobiliansäure, von Dehydro-desoxycholsäure in Cholansäure und Isocholansäure (bei C^c). Hat sich andererseits das Ringsystem beidemal am gleichen Ort (bei C^a oder C^b) geöffnet, so muß das Carbonyl-Sauerstoffatom in der Pseudocholansäure anders wie in Cholansäure und Isocholansäure (an C^c) stehen. Unsere Versuche sind noch nicht weit genug gediehen, um eine Entscheidung zwischen beiden Möglichkeiten zu gestatten. Da wir aber bei der Darstellung von Pseudocholansäure bis jetzt immer nur sie und keine der Isocholansäure entsprechende Verbindung auffinden

konnten, halten wir einstweilen die erstere (Ringsprengung bei C^c) für wahrscheinlicher. Damit würde sich ein neuer Weg zum Eindringen in die Geheimnisse des Cholsäure-Moleküls auftun, auf dem wir, so schnell und so weit es die Zeitverhältnisse gestatten, vorwärts zu kommen versuchen werden.

Versuche.

1. Cholansäure, C₂₀H₃₃(>CO)(CO₂H)₂, aus Biliansäure, C₁₉H₃₁(>CO)₂CO₂H₃.

In einem mit Rückflußkühler versehenen Rundkolben werden 10 g Biliansäure mit 100 g granuliertem Zink, die durch ca. 1-stündiges Stehen mit 200 ccm 2¹/₂-proz. Sublimatlösung amalgamiert waren, 150 ccm Eisessig und 375 ccm rauchender Salzsäure 3—4 Stdn. gekocht. Beim Erkalten scheidet sich die rohe Cholansäure in weißen Krystallflocken ab, die abgesaugt, ausgewaschen und durch Krystallisation aus siedendem Eisessig gereinigt werden. Ausbeute etwa 60 % der Theorie.

Die Säure krystallisierte aus Alkohol + Wasser in feinen Nadeln, aus Eisessig in derben, kleinen, zu Rosetten vereinigten Prismen, die nach vorherigem Sintern bei etwa 296° unter lebhafter Gasentwicklung schmolzen und in ihren Eigenschaften in jeder Beziehung mit einem aus reiner Desoxy-cholsäure dargestellten Vergleichspräparat vollkommen übereinstimmen.

0.1272 g Sbst.: 0.3074 g CO₂, 0.0935 g H₂O. — 4.060 mg Sbst.: 9.765 mg CO₂, 3.06 mg H₂O.

C₂₄H₃₆O₇. Ber. C 66.01, H 8.31.
Gef. • 65.91, 65.60, » 8.22, 8.43.

2. Isocholansäure, C₂₀H₃₃(>CO)(CO₂H)₃, aus Isobiliansäure C₁₉H₃₁(>CO)₂(CO₂H)₃¹⁾.

1 g Isobiliansäure vom Schmp. 244—245° wurde in derselben Weise wie Biliansäure durch 3-stündiges Kochen mit 20 g amalgamiertem Zink, 30 ccm Eisessig und 75 ccm Salzsäure reduziert. Das Reduktionsprodukt setzte sich aus verdünntem Alkohol oder aus Essigsäure in feinen Nadeln ab, die bei etwa 234° zu erweichen begannen und um 240° schmolzen. Isocholansäure aus »Choleinsäure« verflüssigt sich nach Latschinoff²⁾ bei 247—248°. Ein direkter Ver-

¹⁾ Vorläufiger Versuch, der baldmöglichst in etwas größerem Maßstabe wiederholt werden soll.

²⁾ B. 19, 1529 [1886].

gleich beider Verbindungen war uns aus äußeren Gründen noch nicht möglich.

4.072 mg Sbst.: 9.86 mg CO₂, 3.10 mg H₂O.

C₂₄H₃₆O₇. Ber. C 66.01, H 8.31.

Gef. > 66.04, > 8.52.

3. Pseudocholansäure, C₂₀H₃₃(>CO)(CO₂H)₂, aus Desoxydehydrocholsäure, C₂₁H₃₅(>CO)₂.CO₂H.

8 g Desoxydehydrocholsäure vom Schmp. 176°, gelöst in 80 ccm 2½-proz. Natronlauge, werden mit 250 ccm 4-proz. Kaliumpermanganatlösung vermischt und bei gewöhnlicher Temperatur sich selbst überlassen, bis nach 1—2 Tagen alles Permanganat verbraucht ist. Dann wird mit 70—80 ccm käuflicher Bisulfidlösung und der gleichen Menge 2-n. Schwefelsäure entfärbt und ausgefällt. Die neue Säure scheidet sich dabei in voluminösen, weißen Flocken aus, die abgesaugt, gut ausgewaschen und getrocknet etwa 6 g wiegen. Sie lösen sich restlos in siedendem, kalt gesättigten Barytwasser, enthalten also allem Anschein nach keine Isoverbindung. Da sie sich aber in diesem Zustande schlecht umkrystallisieren lassen — ihre Lösungen haben große Neigung, zu einem von weißlichen Flocken durchsetzten Gallert zu erstarren —, wird das Rohprodukt zweckmäßig zunächst durch mehrstündiges Erwärmen mit 30 ccm Alkohol + 1.5 ccm Schwefelsäure verestert. Es liefert dabei ein Gemisch von neutralem und saurem Ester, die durch Sodalösung leicht getrennt werden können, nach dem Umkrystallisieren bei 153° bzw. 249° schmelzen und sich durch verdünnte alkoholisch-wäßrige Alkalilauge leicht wieder verseifen lassen. So vorgereinigt wird Pseudocholansäure aus ihrer Lösung in heißer Essigsäure bei vorsichtigem Verdünnen mit Wasser unschwer in feinen, weißen Nadelchen erhalten, die bei 259—260° unter Gasentwicklung schmolzen und zur Analyse 4 Stunden bei 125° getrocknet wurden.

0.1079 g Sbst.: 0.2610 g CO₂, 0.0842 g H₂O. — 0.1239 g Sbst.: 0.2992 g CO₂, 0.0945 g H₂O.

C₂₄H₃₆O₇. Ber. C 66.01, H 8.31.

Gef. > 65.97, 65.86, > 8.73, 8.53.