

360. W. Borsche, O. Weickert und Robert Meyer:
Untersuchungen über die Konstitution der Gallensäuren, III.:¹⁾
Über Biloidansäure (»Letsches Säure«).

[Aus d. Allgem. Chem. Institut d. Universität Göttingen.]

(Eingegangen am 22. Oktober 1921.)

Seit Wieland gezeigt hat, daß Cholidansäure, $C_{24}H_{36}O_{10}$, die man früher für ein charakteristisches Abbauprodukt aller Gallensäuren hielt, ausschließlich aus Desoxy-cholsäure entsteht und noch alle 24 Kohlenstoffatome ihrer Muttersubstanz enthält²⁾, bleibt als einziges, unmittelbar zugängliches Abbauprodukt der Cholsäure mit erheblich verkleinertem Atomgerüst nur eine Säure übrig, die Letsche aus ihr durch Oxydation mit einem Gemisch von Schwefel- und Salpetersäure gewann³⁾. Er gibt ihr die Formel $C_{19}H_{28}O_{10}$, die aber durch seine experimentellen Befunde nicht unbedingt gesichert erscheint. Trotzdem hat sich Schenck, der die gleiche Säure vor kurzem beim Abbau von Biliansäure mit Salpetersäure erhielt und ihr deshalb den Namen Biloidansäure beilegte, wieder für sie entschieden⁴⁾. Ob das Gleiche auch von Wieland und Schlichting gilt, vermögen wir ihrer kurzen Erwähnung der Säure⁵⁾ nicht mit Bestimmtheit zu entnehmen.

Auch wir haben uns im Verlauf unsrer Untersuchungen über die Konstitution der Gallensäuren schon seit einigen Jahren eingehend mit der Säure von Letsche beschäftigt, sind aber dabei zu etwas anderen Ergebnissen gekommen wie unsere Vorgänger. Die Präparate davon, die wir erhielten, als wir Cholsäure in möglichst engem Anschluß an die Angaben von Letsche oxydierten, stimmten zwar in ihren äußeren Eigenschaften vollkommen mit seiner Beschreibung überein, lieferten aber bei der Analyse Werte, die für C meist beträchtlich hinter den von der Formel $C_{19}H_{28}O_{10}$ geforderten zurückblieben und sich dazu nicht unerheblich von einander unterschieden.

Wir haben die gereinigte Rohsäure deshalb zunächst mit methylalkoholischer Salzsäure verestert und das dabei ausfallende Gemisch saurer Ester durch Diazo-methan in den neutralen Pentamethylester verwandelt, der inzwischen auch von Schenck aus biloidansaurem Silber und Jodmethyl dargestellt worden ist. Seine Zusammensetzung zeigte, solange wir ihn nur

¹⁾ II. Abhandl.: B. 52, 2353 [1919]. ²⁾ H. 108, 322 [1919].

³⁾ H. 65, 168 [1910].

⁴⁾ H. 110, 164 [1920]; 112, 38 [1920].

⁵⁾ H. 108, 323 [1919].

durch Krystallisation reinigten, ebenfalls noch nicht die für die Berechnung einer Formel notwendige Konstanz. Erst als wir ihn unter vermindertem Druck destillierten und danach erneut aus Petroläther umkrystallisierten, kamen wir zu Präparaten, die unabhängig von ihrer Herkunft innerhalb der üblichen Fehlergrenzen in ihrer Zusammensetzung übereinstimmten. Diese führte jetzt aber für Biloidansäure nicht mehr auf die Formel $C_{19}H_{28}O_{10}$, sondern auf $C_{18}H_{26}O_{10}$. Die gleiche Formel ergab die Analyse der Säure, die wir aus dem umkrystallisierten Gemisch saurer Ester durch Kochen mit verd. Salzsäure regeneriert hatten. Und auf Grund dieser Erfahrungen gelang es uns schließlich, die Oxydation der Cholsäure nach Letsche so zu regulieren, daß wir auch durch einfaches Umkrystallisieren der Rohsäure gleichmäßig zusammengesetzte Biloidansäure-Präparate erhielten.

Versuche, durch ihren weiteren Abbau die Konstitution der Biloidansäure und ihre Beziehungen zur Cholsäure aufzuklären, haben wir seit längerer Zeit im Gange. Sie sind aber noch nicht so weit gediehen, daß wir schon jetzt eingehender darüber berichten möchten.

Versuche.

Biloidansäure, $C_{13}H_{21}(CO_2H)_5$.

Als Ausgangsmaterial für die Darstellung der Biloidansäure diente uns reinste krystallisierte Cholsäure des Handels, wie sie uns von der Firma J. D. Riedel A.-G. wiederum in entgegenkommendster Weise für unsere Versuche zur Verfügung gestellt wurde. Je 40 g davon werden unter den von Letsche vorgeschriebenen Bedingungen in kleinen Portionen in 250 ccm der Schwefelsäure-Salpetersäure-Mischung eingetragen, was etwa 3 Stdn. in Anspruch nimmt, erkalten gelassen und dann unter recht häufigem Umschütteln etwa $1\frac{1}{2}$ Stde. auf dem Wasserbade erhitzt, bis der hellgelbe Farbton des von Stickoxyden befreiten Reaktionsgemisches sich eben wieder zu vertiefen beginnt. Man läßt abkühlen und fällt nach Vorschrift mit Eiswasser. Der gelblichweiße Niederschlag ist nach dem Trocknen gut pulverisierbar. Er wird im Soxhlet mit Äther extrahiert, bis dieser auch nach längerer Berührung damit keine Färbung mehr zeigt ($1\frac{1}{2}$ —2 Tage) und dann einigemal aus 15-proz. Essigsäure umkrystallisiert. Man erhält daraus farblose Nadelchen, die bei 231 — 232^0 unter langsamer Gasentwicklung schmelzen und sich auffällig schwer in siedendem Eisessig lösen. Ausbeute aus 120 g Cholsäure 18—20 g.

Zur Analyse wurde die Säure im evakuierten Exsiccator bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und im elektrisch beheizten Ofen im langsamen Sauerstoff-Strom verbrannt.

0.1516 g Sbst.: 0.2971 g CO_2 , 0.0884 g H_2O . — 0.1179 g Sbst.: 0.2914 g CO_2 , 0.0834 g H_2O .

$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_{10}$ (416.32).	Ber. C 54.78,	H 6.78.
$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_{10}$ (402.30).	" " 53.71,	" 6.51.
	Gef. " 53.52, 53.72,	" 6.52, 6.31.

Zur Titration wurde die Säure in etwas Alkohol gelöst und mit Wasser auf 100 ccm verdünnt; Indicator Phenol-phthalein.

0.0986 g Sbst.: 11.85 ccm 0.1-n. Ba (OH) $_2$. — 0.1716 g Sbst.: 20.72 ccm 0.1-n. Ba (OH) $_2$.

$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_{10}$. Ber. Äquiv. 80.46. Gef. Äquiv. 83.21, 82.82.

Den bisherigen Angaben über die physikalischen Eigenschaften der Biloidansäure haben wir in diesem Zusammenhang nichts wesentliches hinzuzufügen. Chemisch verhielten sich unsere Präparate davon in einigen Punkten anders wie die von Letsche, worauf später noch zurückzukommen sein wird.

Veresterung der Biloidansäure mit methyl- alkoholischer Salzsäure.

Eine Lösung von 10 g unkrystallisierter und auf dem Wasserbad getrockneter Biloidansäure vom Schmp. 231—232° in 25 ccm heißem Methylalkohol wurde nach dem Erkalten, ohne Rücksicht auf wieder auskrystallisiertes Ausgangsmaterial, mit HCl-Gas gesättigt und 2 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Die Mischung erstarrte danach zu einem Krystallkuchen, der scharf abgesaugt und zweimal aus 40-proz. Methylalkohol unkrystallisiert wurde. Ausbeute 5.2 g farbloser Nadelchen (aus den Mutterlaugen beim Verdunsten noch etwa 3 g) vom Schmp. 211—212° unter Gasentwicklung, die einen vollkommen einheitlichen Eindruck machten und bei der Elementaranalyse gut auf die Formel $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_{10} = \text{C}_{13}\text{H}_{21}(\text{CO}_2\text{H})_3(\text{CO}_2\text{CH}_3)_2$ passende C-H-Werte ergaben. Einige Methoxyl-Bestimmungen ließen aber deutlich erkennen, daß sie auch noch höher methylierte Ester enthielten.

0.1533 g Sbst.: 0.3136 g CO_2 , 0.0980 g H_2O . — 0.0997 g Sbst.: 0.2045 g CO_2 , 0.0636 g H_2O . — 0.0982 g Sbst.: 0.1198 g Ag J. — 0.1006 g Sbst.: 0.1208 g Ag J.

$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_{10}$ (444.37).	Ber. C 56.73,	H 7.26,	OCH_3 20.95.
$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_{10}$ (430.34).	" " 55.79,	" 7.02,	" 14.42.
	Gef. " 55.81, 55.96,	" 7.15, 7.13,	" 16.13, 15.87.

Übereinstimmend damit schwankte der Schmelzpunkt der Präparate verschiedener Darstellung ziemlich stark, ohne daß die Änderung ihrer Zusammenhang im C-H-Gehalt auffällig zum Ausdruck gekommen wäre:

Präparat II vom Schmp. 201° : 0.1312 g Sbst.: 0.2690 g CO_2 , 0.0844 g H_2O .

Präparat III vom Schmp. $216-217^{\circ}$: 0.1718 g Sbst.: 0.3534 g CO_2 , 0.1106 g H_2O .

$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_{10}$. Ber. C 55.79, H 7.02.
Gef. „ 55.92, 56.12, „ 7.03, 7.20.

Biloidansäure aus dem »sauren Methylester«.

5 g »sauren Methylesters« der Biloidansäure werden mit 30 ccm Eisessig, 15 ccm Wasser und 15 ccm rauchender Salzsäure etwa $1\frac{1}{2}$ Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach einiger Zeit trübt sich die Flüssigkeit und beginnt die rückgebildete Säure in farblosen Nadeln auszuschcheiden. Sie werden am nächsten Tage abgesaugt (im Filtrat bleibt nur eine kleine Menge davon gelöst, die durch Einengen ebenfalls gewonnen werden kann!) und durch Krystallisation aus der 10-fachen Menge 50-proz. Essigsäure gereinigt. Ausbeute etwa 4.2 g farbloser, flacher Nadelchen, die bei $231-232^{\circ}$ unter langsamer Gasentwicklung schmolzen und zur Analyse bei 125° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet wurden.

0.1185 g Sbst.: 0.2323 g CO_2 , 0.0730 g H_2O . — 0.1309 g Sbst.: 0.2582 g CO_2 , 0.0778 g H_2O . — 0.1430 g Sbst.: 0.2806 g CO_2 , 0.0856 g H_2O . — 0.0910 g Sbst.: — AgS.

$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_{10}$ (402.30). Ber. C 53.71, H 6.51.
Gef. „ 53.48, 53.81, 53.53, „ 6.89, 6.65, 6.70.

Durch Alkali läßt sich das Estergemisch erst bei Temperaturen über 100° in die freie Säure verwandeln und auch dann nur unvollkommen, weil die Säure unter diesen Umständen sogleich weiter verändert wird. So bekamen wir z. B. aus 1 g »Dimethylester« vom Schmp. $211-212^{\circ}$ durch 3-stündiges Erwärmen mit 10 ccm 10-proz. Natronlauge auf dem Wasserbad einen Stoff, der aus 15-proz. Essigsäure in farblosen Nadelchen krystallisierte, unscharf um 220° schmolz und seinem OCH_3 -Gehalt nach in der Hauptsache noch Monomethylester zu sein schien:

0.0892 g Sbst.: 0.0407 g AgJ.

$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_{10}$ (416.32). Ber. OCH_3 7.45. Gef. OCH_3 6.03.

Als wir dagegen 2 g desselben Präparates mit 20 ccm 5-proz. Natronlauge 6 Stdn. auf 135° erhitzt hatten, schieden sich aus dem mit Salzsäure übersättigten Rohrinhalt nach einiger Zeit etwa 0.1 g feiner Nadelchen ab, die den Schmp. nicht vollkommen reiner Biloidansäure ($225-226^{\circ}$) zeigten und sich als OCH_3 -frei erwiesen: 0.0757 g Sbst.: — AgJ.

Biloidansäure-penthamethylester, $\text{C}_{13}\text{H}_{21}(\text{CO}_2\text{CH}_3)_5$.

Behandelt man »Biloidansäure-dimethylester« in der üblichen Weise mit ätherischer Diazo-methan-Lösung, bis deren gelbe Farbe bestehen bleibt, so geht er schnell in Lösung. Die Hauptmenge des

Äthers wird abdestilliert und der Rest durch freiwillige Verdunstung entfernt. Dabei bleibt der Pentamethylester als zusammenhängende Masse farbloser Prismen zurück, denen meist geringe Mengen eines gelblichen Harzes anhaften. Zur Reinigung wird er erst einige Male aus Petroläther (Sdp. 45—55°) umkrystallisiert und dann unter vermindertem Druck destilliert. Er siedet unter 18 mm bei 321—322° und verdichtet sich in der Vorlage als farbloses Öl, das zunächst glasig erstarrt, beim Aufbewahren aber langsam krystallin wird. Es wird mit etwas warmem Äther herausgelöst und nach dessen Verdunsten erneut aus Petroläther umkrystallisiert, von dem es bei Siedetemperatur etwa die 80-fache Menge zu völliger Lösung braucht. So bekommt man schließlich farblose, lange, seidenglänzende Nadeln, die halbkugelig von einem gemeinsamen Mittelpunkt ausstrahlen. Sie sintern von 87° ab und geben dann eine trübe Schmelze, die erst bei 91—92° völlig klar wird.

Drehungsvermögen: 10 ccm einer absol. alkoholischen Lösung, enthaltend 0.5031 g Sbst., bewirkten im Dezimeterrohr eine Drehung von +1.00° —1.05°. Demnach $[\alpha]_D = \text{ca.} +20^\circ$.

I. 0.1280 g Sbst.: 0.2748 g CO₂, 0.0876 g H₂O. — 0.1229 g Sbst.: 0.3047 g AgJ. — II. 0.1196 g Sbst.: 0.2568 g CO₂, 0.0820 g H₂O. — 0.1292 g Sbst.: 0.3186 g AgJ. — III. 0.1410 g Sbst.: 0.3030 g CO₂, 0.0934 g H₂O. — IV. 0.1709 g Sbst.: 0.3662 g CO₂, 0.1154 g H₂O. — 0.1388 g Sbst.: 0.2981 g CO₂, 0.0968 g H₂O. — 0.0816 g Sbst.: 0.2036 g AgJ. — V. 0.1805 g Sbst.: 0.3870 g CO₂, 0.1286 g H₂O. — 0.0945 g Sbst.: 0.2327 g AgJ.

C₂₄H₃₈O₁₀ (486.29). Ber. C 59.22, H 7.87, OCH₃ 31.90.

C₂₃H₃₆O₁₀ (472.27). » » 58.44, » 7.68, » 32.84.

	I.	II.	III.	IV.	V.
Gef. C	58.57,	58.58,	58.63,	58.66,	58.59,
„ H	7.65,	7.67,	7.41,	7.58,	7.97.
„ OCH ₃	32.77,	32.58,	—	32.98,	32.55.

Es ist uns bisher nicht gelungen, aus dem Pentamethylester der Biloidansäure diese selbst glatt zurückzugewinnen. Daß Alkali dazu nicht geeignet sein würde, war nach unsern Erfahrungen bei der Verseifung des Dimethylesters vorauszusehen. In der Tat erhielten wir, als wir 1 g des Esters mit 20 ccm Alkohol und 8 ccm 20-proz. Natronlauge 5 Stdn. auf dem Wasserbad digerierten, nur ein Gemisch saurer Ester, das sich aus Eisessig und Wasser in feinen, farblosen Nadeln, Schmp. 175—176° unter Gasentwicklung, absetzte und auch, als es mit 5 Mol. 5-proz. Natronlauge nochmals 2 Stdn. auf 130° erhitzt wurde, keine Biloidansäure lieferte.

0.1078 g Sbst.: 0.2214 g CO₂, 0.0672 g H₂O. — 0.1271 g Sbst.: 0.1648 g AgJ.

C₂₁H₃₂O₁₀ (444.37). Ber. C 56.74, H 7.26, OCH₃ 20.95.

C₂₀H₃₀O₁₀ (430.23). „ „ 55.79, „ 7.02, „ 14.42.

Gef. „ 56.03, „ 6.98, „ 17.11.

Aber auch durch anhaltendes Kochen mit Salzsäure erreichten wir keine vollständige Verseifung: 1 g Ester, 2 Stdn. mit 18 ccm Eisessig, 9 ccm Wasser und 15 ccm rauchender Salzsäure erwärmt, gab beim Erkalten eine reichliche Krystallisation farbloser Nadeln, die nach dem Umlösen aus verd. Essigsäure bei 214—216° schmolzen. Ihre Zusammensetzung lag zwischen der für Biloidansäuretri- und -tetramethylester berechneten. Auch durch 4- und 10-stündiges Kochen unter den gleichen Bedingungen wurden Schmelzpunkt und Zusammensetzung des Reaktionsproduktes nicht wesentlich geändert.

I. Nach 2-stündigem Kochen: 0.0509 g Sbst.: 0.0870 g AgJ. — II. Nach 4-stündigem Kochen: 0.1128 g Sbst.: 0.2356 g CO₂, 0.0770 g H₂O. — 0.0540 g Sbst.: 0.0926 g AgJ. — III. Nach 10-stündigem Kochen: 0.1418 g Sbst.: 0.3024 g CO₂, 0.0963 g H₂O. — 0.0815 g Sbst.: 0.1405 g AgJ.

C₂₂H₃₄O₁₀ (458.38). Ber. C 57.62, H 7.47, OCH₃ 27.07.

C₂₁H₃₂O₁₀ (444.37). » » 56.73, » 7.26, » 20.95.

Gef. C 55.98, 56.97, H 7.64, 7.27, OCH₃ 22.59, 22.67, 21.97.

In Gegensatz zu dem bei der alkalischen Verseifung gewonnenen Gemisch saurer Ester vom Schmp. 175—176° ließ sich dieses Produkt durch mehrstündiges Erwärmen mit methylalkoholischer Salzsäure zum größten Teil in den Pentamethylester zurück verwandeln.

Wir haben die vollständige Verseifung des neutralen Esters zu Biloidansäure statt durch HCl unter denselben Bedingungen auch durch HBr und HI zu erreichen versucht. Dadurch werden in der Tat alle Carbomethoxygruppen aufgespalten. Aber zugleich wird auch die entstandene Säure unter Bildung eines bräunlichen, spröden Harzes zersetzt. Neben ihm konnten wir aus dem Reaktionsgemisch nur geringe Mengen weißer krystalliner Körnchen isolieren, die zwar in der Regel um 225° unter Gasentwicklung schmolzen, aber weder durch ihre Löslichkeitsverhältnisse, noch durch ihren Habitus sicher als Biloidansäure zu identifizieren waren.