

Fortschritte der physiologischen Chemie seit 1929.

I. Naturstoffe*).

Gallensäuren und Sterine.

Von Dr. ELISABETH DANE, München.

Chemisches Laboratorium der Bayerischen Akademie der Wissenschaften, München.

(Eingeg. 12. Mai 1934.)

Die Gallensäuren werden in der Leber gebildet und von der Gallenblase gespeichert, wo sie, gepaart mit Glykokoll bzw. Taurin, als Natriumsalze vorliegen. Ihre physiologische Bedeutung beruht auf der Fähigkeit, eine Reihe von Stoffen — vor allem Fettsäuren und Cholesterin — in wasserlösliche Form zu bringen und so die Resorption im Organismus zu ermöglichen. *H. Wieland*¹⁾ hat diese Eigenschaft der Gallensäuren in ihrer allgemeinen Bedeutung erkannt; er stellte fest, daß freie und gepaarte Gallensäuren und in größerem Maßstab noch ihre wasserlöslichen Salze mit den verschiedensten Stoffen — so mit Fettsäuren, aromatischen Kohlenwasserstoffen, Campher und Alkaloiden — Anlagerungsverbindungen in festem molekularem Verhältnis, das von der jeweiligen Komponente abhängt, zu bilden vermögen. Die Kombination der Desoxycholsäure mit Campher, das „Cadechol“, hat therapeutisches Interesse.

Die Frage nach der Konstitution der Gallensäuren ist von allgemeiner Bedeutung, weil — wie eingehende Untersuchungen gezeigt haben — noch eine Reihe wichtiger Naturstoffe nach dem gleichen Prinzip wie die Gallensäuren aufgebaut sind. So enthalten vor allem die in Tier- und Pflanzenreich weitverbreiteten Sterine das Ringgerüst der Gallensäuren. Umgekehrt sind auch die bei der Untersuchung der Sterine erhaltenen Ergebnisse eine wertvolle Stütze der Strukturformel der Gallensäuren. Von besonderem Interesse ist die Feststellung, daß auch das Vitamin D und die Sexualhormone sich von den Gallensäuren ableiten.

Wachsende Bedeutung kommt den Arbeiten zu, die sich mit der Isolierung neuer Sterine oder sterinähnlicher Verbindungen beschäftigen. Das Ziel dieser Arbeiten ist, Vorstufen der biologischen Synthese oder Zwischenstufen des Abbaus — vielleicht auch Übergangsprodukte zu den Sexualhormonen — aufzufinden. Die Konstitutionsermittlung dieser Stoffe läßt interessante Aufschlüsse über den biologischen Auf- und Abbau erwarten.

Die bis zum Jahre 1928 erhaltenen Ergebnisse der Untersuchungen über die Konstitution der Gallensäuren hatten zur Aufstellung eines Strukturbildes geführt, das im Fall der Desoxycholsäure durch Formel I²⁾ wiederzugeben war. Dieses Formelbild hatte aber den großen Nachteil, daß zwei Kohlenstoffatome nicht befriedigend unterzubringen waren. Einen wichtigen Fortschritt be-

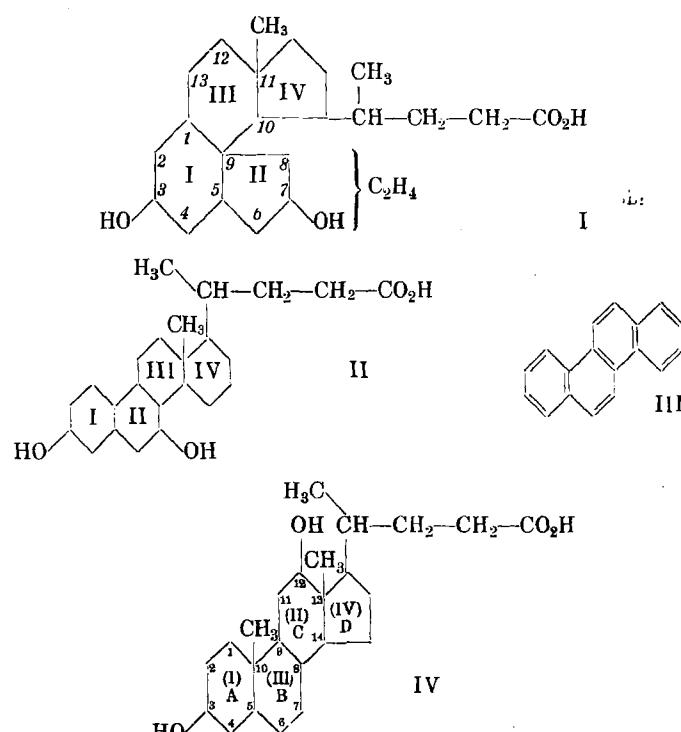
*) Bereits erschienen: Kohlenhydrate, diese Ztschr. 47, 247 [1934]; Lipoide, ebenda 47, 271 [1934]; Eiweißstoffe, ebenda 47, 286 [1934]; Nucleinsäuren, ebenda 47, 290 [1934]; Blutfarbstoff und Chlorophyll, ebenda 47, 294 [1934]; Carotinoide, ebenda 47, 315 [1934]; Flavine, ebenda 47, 318 [1934].

¹⁾ *H. Wieland u. H. Sorge*, Ztschr. physiol. Chem. 97, 1 [1916].

²⁾ Zusammenfassung, *H. Wieland*, diese Ztschr. 42, 421 [1929]. (Die Nummern der einzelnen C-Atome sind in der alten Formel kursiv gedruckt.)

deutete ein Vorschlag von *Rosenheim* und *King*³⁾. Angeregt durch röntgenographische Untersuchungen, die *I. D. Bernal*⁴⁾ am Ergosterin durchgeführt hatte, kamen die englischen Forscher zu einem Strukturbild, das, auf Desoxycholsäure übertragen, durch Formel II wiederzugeben ist. In dieser Formulierung kommt der wichtige, aber wenig beachtete Befund von *O. Diels*⁵⁾ zum Ausdruck, daß Cholsäure durch Selen zu Chrysen (III) dehydriert wird. Vor allem sind in der Formel II alle C-Atome in ungekünstelter Weise untergebracht.

Die Formel (II) von *Rosenheim* und *King* steht aber in Widerspruch zu früher erhaltenen Ergebnissen, deren Berücksichtigung einige Abänderungen notwendig macht. Sie gibt die enge Beziehung von Ring I zu Ring III nicht wieder, die experimentell durch mehrere unabhängige Untersuchungen⁶⁾ festgestellt war. Danach müssen nämlich Ring I und der hydroxylfreie Ring III der Desoxycholsäure durch ein tertiäres Kohlenstoffatom verknüpft sein.



Das ist zu erreichen, wenn man die beiden Ringe II und III vertauscht, also die OH-Gruppe an C₁₂ verlegt. Weiterhin muß — um in Übereinstimmung mit den experimentellen Ergebnissen zu bleiben — der Ring IV als Fünfring formuliert werden. Das bei dieser Ringverengung überflüssig gewordene C-Atom wurde in Form einer Methyl-

³⁾ Journ. Soc. chem. Ind. 51, 464 [1932].

⁴⁾ Nature 129, 277 [1932].

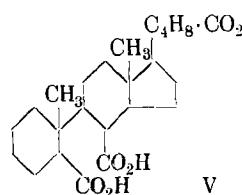
⁵⁾ LIEBIGS Ann. 478, 129 [1929].

⁶⁾ *H. Wieland u. A. Kuhlenkampf*, Ztschr. physiol. Chem. 108, 295 [1919]. *H. Wieland u. W. Schulenburg*, ebenda 114, 167 [1921].

gruppe an C₁₀ verlegt. Damit war Desoxycholsäure durch Formel IV⁷⁾ wiederzugeben, eine Formulierung, die nun mit den früheren Ergebnissen in Einklang stand, aber noch im einzelnen zu beweisen war.

Der Abbau der Gallensäuren nimmt seinen Ausgang von Oxyäuren, die zum Teil direkt aus Galle isolierbar sind. Der Beweis für die Stellung der OH-Gruppen in der alten Formulierung ist durch eine Reihe von älteren Arbeiten, auf die hier nicht mehr eingegangen werden kann, mit genügender Sicherheit erbracht. Eine sinngemäße Übertragung der Ergebnisse dieser Arbeiten auf die neue Formel führt zu einer widerspruchsfreien Unterbringung der Hydroxylgruppen. Danach ist die Cholsäure C₂₄H₄₀O₅ eine 3,7,12-Trihydroxy-cholansäure; die Desoxycholsäure C₂₄H₃₈O₄ ist eine 3,12-, die Anthropono-desoxycholsäure eine 3,7- und die Hyo-desoxycholsäure eine 3,6-Dihydroxy-cholansäure. Neu isoliert wurde aus Bärengalle die Urso-desoxycholsäure⁸⁾. An Mono-oxycholansäuren waren bekannt die Lithocholsäure (= 3-Oxy-cholansäure) und die 12-Oxy-cholansäure. Einige weitere Oxy-cholansäuren sind jetzt zugänglich geworden mit Hilfe einer Methode, die die verschiedene Reaktionsfähigkeit der CO- und OH-Gruppen in den einzelnen Ringen benutzt. So ließ sich die bisher unbekannte 7-Oxy-cholansäure (= 12-Oxy-cholansäure)⁹⁾ und die 6-Oxy-cholansäure¹⁰⁾ erhalten.

Den Monooxycholansäuren kommt für die Konstitutionsermittlung erhebliche Bedeutung zu, da sie eine übersichtliche Untersuchung des substituierten Ringes ermöglichen. So gründen sich vor allem die Aussagen über die Größe der einzelnen Ringe auf das Verhalten der durch Oxydation der Oxycholansäuren unter Ringöffnung erhaltenen Carbonsäuren bei der Brenzreaktion. Nach der Blanschen Regel sollten nämlich 1,3- bis 1,5-Dicarbonsäuren bei der Destillation in ein Anhydrid übergehen, während 1,6-ständige und weiter voneinander entfernte Carboxylgruppen beim Erhitzen unter Abspaltung von Kohlendioxyd und Wasser ein cyclisches Keton liefern sollten. Auf Grund dieser Regel ergab sich, daß Ring A der Desoxycholsäure mindestens sechs Ringglieder haben müsse¹¹⁾.



V

Der mit Ring A direkt verknüpfte Ring B (III) ist aus schwerwiegenden Gründen¹²⁾ schon in der alten Formel (I) als Sechsring formuliert. Überraschend verhält sich die durch Öffnung des Ringes B erhaltene Tricarbonsäure, die Thiboliliansäure (V)¹³⁾: Bei der Brenzreaktion liefert sie ein Anhydrid und nicht — wie man nach der Blanschen Regel erwarten sollte — ein cyclisches Keton. Die Blansche Regel versagt in der weitgehend substituierten Thiboliliansäure offenbar.

⁷⁾ H. Wieland u. E. Dane, Ztschr. physiol. Chem. 210, 268 [1932]. (Um Verwechslungen zu vermeiden, sind die Ringe der neuen Formulierung mit den Buchstaben A bis D bezeichnet.)

⁸⁾ K. Kaziro, Ztschr. physiol. Chem. 185, 151 [1929]; 197, 206 [1931].

⁹⁾ H. Wieland u. E. Dane, I. c.; vgl. auch H. Wieland u. W. Kapitel, Ztschr. physiol. Chem. 212, 269 [1932].

¹⁰⁾ H. Wieland u. E. Dane, ebenda 212, 41 [1932]. H. Wieland, E. Dane u. C. Martius, ebenda 215, 15 [1933].

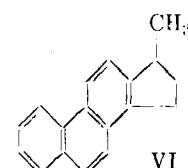
¹¹⁾ H. Wieland u. P. Weyland, ebenda 110, 123 [1920].

¹²⁾ Vgl. z. B. W. Borsche, Ber. Dtsch. chem. Ges. 60, 723 [1927].

¹³⁾ H. Wieland u. E. Dane, Ztschr. physiol. Chem. 210, 268 [1932].

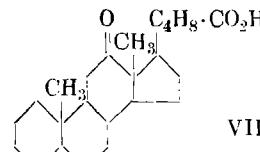
Die Anwendung der gleichen Methode auf Ring C — Brenzreaktion der durch Ringöffnung erhaltenen Tricarbonsäure — ermöglicht auch in diesem Fall keine Entscheidung. Die Tricarbonsäure gibt bei der Destillation ein Anhydrid — eine Feststellung, die früher zu der Annahme geführt hatte, daß Ring C (II) ein Fünfring sei. Ein zwingender Grund, diese Vorstellung aufzugeben, findet sich in den älteren Arbeiten nicht. Erst in einem neuen Abbau der 12-Keto-cholansäure (vgl. weiter unten) sind alle sechs Kohlenstoffatome des Ringes C erfaßt.

Ring D ist nach den Untersuchungen von Wieland, Schlichting und Jacob¹⁴⁾ ein Fünfring. Eine starke Stütze für diese Vorstellung wurde kürzlich durch die Untersuchung eines Dehydrierungsproduktes der Cholsäure, des Kohlenwasserstoffes C₁₈H₁₆¹⁵⁾, erbracht. Die Konstitution dieses viel untersuchten Kohlenwasserstoffes, den Diels¹⁶⁾ schon früher bei der Dehydrierung des Cholesterins aufgefunden hatte, wurde durch Synthese bewiesen; er ist ein Methyl-1,2-cyclopentano-phenanthren (VI)¹⁷⁾, in dem also der Fünfring D noch erhalten ist.

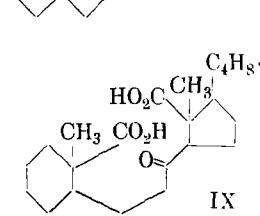


VI

Die Verknüpfung der Ringe A und B miteinander ist durch eine Reihe älterer Arbeiten festgelegt. Danach müssen beide Ringe zwei gemeinsame Kohlenstoffatome haben, von denen eines tertiar ist¹⁸⁾. Die in der neuen Formel (IV) geforderten Beziehungen von Ring B zu Ring C und weiterhin zu Ring D ergeben sich eindeutig aus einem Abbau der 12-Keto-cholansäure (VII)¹⁹⁾. Diese Säure läßt sich über verschiedene



VII



VIII



IX

X

Zwischenprodukte in eine Keto-dicarbonsäure C₂₃H₃₆O₅ (VIII) und weiterhin in eine Keto-tricarbonsäure C₂₃H₃₆O₇ (IX) überführen. Durch diesen Abbau ist die Bindung zwischen Ring B und Ring C in übersichtlicher Weise gelöst. Weitere Oxydation der Säure IX führt zu der schon bekannten Tricarbonsäure C₁₃H₂₀O₆ (X), in der auch Ring D in zu erwartender Weise herausgeschält ist.

Das Ringgerüst der Gallensäuren scheint durch die besprochenen und eine Reihe älterer Arbeiten genügend gesichert. Es fehlt noch der Beweis für die Haft-

¹⁴⁾ Ztschr. physiol. Chem. 161, 80 [1926].

¹⁵⁾ L. Ruzicka, M. W. Goldberg u. G. Thomann, Helv. chim. Acta 16, 812 [1933].

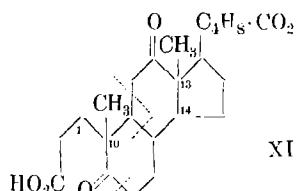
¹⁶⁾ O. Diels, W. Gädke u. P. Körding, LIEBIGS Ann. 459, 1 [1927].

¹⁷⁾ S. H. Harper, G. A. R. Kon u. F. C. J. Ruzicka, Journ. chem. Soc. London 1934, 124. Vgl. auch E. Bergmann u. H. Hillemann, Ber. Dtsch. chem. Ges. 66, 1302 [1933].

¹⁸⁾ Vgl. z. B. den Abbau der Lithocholsäure, S. 354.

¹⁹⁾ H. Wieland u. Th. Posternak, Ztschr. physiol. Chem. 197, 17 [1931]. H. Wieland u. E. Dane, ebenda 216, 91 [1933].

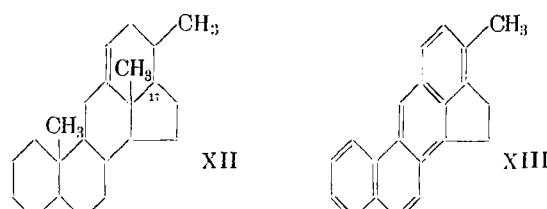
stellen der Methylgruppen und der Seitenkette. Als Haftstelle für die in der Tricarbonsäure $C_{13}H_{20}O_6$ (X) offenbar noch erhaltene Methylgruppe kommen die Kohlenstoffatome C_{13} und C_{14} in Frage. Die Stellung einer Methylgruppe an C_{13} ist schon auf Grund von älteren Beobachtungen wahrscheinlich²⁰⁾ und jetzt gesichert durch eine erneute Untersuchung der Tricarbonsäure $C_{13}H_{20}O_6$ (X)²¹⁾. — Als Haftstelle für eine weitere Methylgruppe bleiben bei Berücksichtigung des vorhandenen experimentellen Materials nur noch wenige Möglichkeiten, und zwar die beiden Kohlenstoffatome C_1 und C_{10} übrig, von denen C_{10} zu bevorzugen ist; nur so wird eine Beobachtung von *H. Wieland* und *F. Vocke*²²⁾ erklärt, die bei einer Oxydation der Diketo-dicarbonsäure $C_{23}H_{36}O_6$ (XI)



XI

α-Methyl-glutar-*α*-carbonsäure auffanden. Die Säure läßt sich an keiner anderen Stelle des Moleküls heraus-schneiden. Mit aller Sicherheit ausgeschlossen wird C_1 als Haftstelle für eine Methylgruppe durch Untersuchungen am Cholesterin (vgl. S. 354).

Die Seitenkette wird nach älteren Arbeiten vom Fünfring D getragen. Röntgenographische Beobach-tungen²³⁾ machen C_{17} als Haftstelle wahrscheinlich. Einen Beweis enthält eine Arbeit von *Wieland* und *Wiedersheim*²⁴⁾, die durch hohes Erhitzen von 12-Keto-cholansäure eine Reaktion der Seitenkette mit der Carbonylgruppe erzwangen. Unter Abspaltung von H_2O und CO_2 entstand ein Kohlenwasserstoff $C_{22}H_{36}$, das Nor-cholen, dem die Konstitution XII zugeschrieben werden muß. Dieser neue Ringschluß ist aus räumlichen Gründen nur möglich, wenn die Seitenkette an C_{17} haftet. Eine Sicherung bedeutet die Dehydrierung des Nor-cholens zu einem gelben, aromatischen Kohlenwasserstoff $C_{21}H_{16}$ (XIII)²⁵⁾, dessen Konstitution vor kurzem von *Cook*²⁶⁾ durch einen übersichtlichen Abbau zu der bekannten Anthrachinon-1,2,5,6-tetracarbonsäure bewiesen wurde.



Die schon lange vermutete Beziehung der Gallensäuren zu den Sterinen wurde experimentell zuerst von *Windaus*²⁷⁾ bewiesen; *Windaus* gelang es, das wichtige Zoosterin, das Cholesterin, über einige Zwischenstufen durch Aboxydation eines Teiles der Seitenkette in eine bekannte Gallensäure, in die hydroxylfreie Allocholansäure, zu überführen. Cholesterin war auf Grund der

²⁰⁾ *H. Wieland* u. *O. Schlichting*, Ztschr. physiol. Chem. 134, 276 [1923].

²¹⁾ *H. Wieland* u. *E. Dane*, ebenda 216, 91 [1933].

²²⁾ Ebenda 177, 68 [1928].

²³⁾ *J. D. Bernal*, I. c.

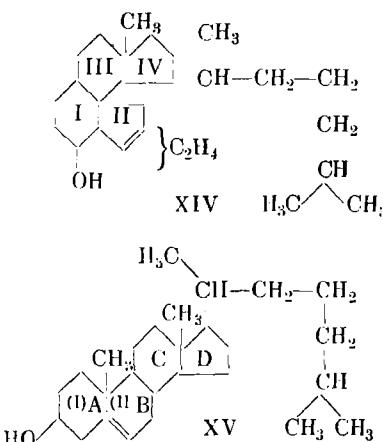
²⁴⁾ Ztschr. physiol. Chem. 150, 267 [1925]; 186, 229 [1930].

²⁵⁾ *H. Wieland* u. *E. Dane*, ebenda 219, 240 [1933].

²⁶⁾ *J. W. Cook* u. *G. A. D. Haslewood*, Journ. Soc. chem. Ind. 52, 758 [1933]. *J. W. Cook*, *C. L. Hewett* u. *G. A. D. Haslewood*, ebenda 52, 949 [1933].

²⁷⁾ *A. Windaus* u. *Neukirchen*, Ber. Dtsch. chem. Ges. 52, 1915 [1919].

älteren Arbeiten durch eine — der Formel I für Desoxycholsäure entsprechende — Formulierung (XIV) wiedergegeben. Wenn man versucht, die am Beispiel der Gallensäuren entwickelten neuen Erkenntnisse auf das Cholesterin zu übertragen, so kommt man zu einer Formulierung XV²⁸⁾, in der allerdings auch OH-Gruppe und Doppelbindung verlegt sind. Die Formulierung XV erfüllt zwei wichtige Forderungen, die schon in der alten Formel XIV zum Ausdruck kamen: 1. Der die Hydroxylgruppe tragende Ring I des Cholesterins ist identisch mit dem Ring I (A) der Gallensäuren²⁹⁾; 2. der Ring des Cholesterins, der die Doppelbindung enthält, ist diesem ersten Ring direkt benachbart und hat mit ihm ein teritiäres Kohlenstoffatom gemeinsam³⁰⁾. Beim Vergleich der



beiden neuen Formeln IV und XV, für Desoxycholsäure und Cholesterin, mit den früher angenommenen Formeln I und XIV fällt eine grundlegende Neuerung auf: Der die Doppelbindung tragende Ring II des Cholesterins ist nicht identisch mit dem hydroxylhaltigen früheren Ring II der Desoxycholsäure. Und in der Tat gab es keinen stichhaltigen experimentellen Beweis für die Identität der beiden Ringe. Die irrtümliche Annahme beruhte hauptsächlich auf der Feststellung, daß die beiden Ringe bei der Brenzreaktion das gleiche Verhalten zeigten und beide analog dem Verhalten von 1,5-Dicarbonsäuren ein Anhydrid lieferten.

In der Formel XV für Cholesterin haben sowohl OH-Gruppe wie auch die Doppelbindung eine Verschiebung gegenüber der alten Formulierung erfahren. Der Beweis für die Stellung der Hydroxylgruppe an C_3 — also an dem gleichen Kohlenstoffatom, das auch die OH-Gruppe der Gallensäuren trägt — wurde durch einen Abbau der Hyodesoxycholsäure, die nach *Windaus*³¹⁾ eine 3,6-Dioxy-cholansäure ist, erbracht. Hyodesoxycholsäure ließ sich in eine 3-Oxy-allo-cholansäure³²⁾ überführen, die identisch war mit einer Oxycholansäure, die *Windaus*³³⁾ schon vor längerer Zeit aus dem ebenfalls der Allo-Reihe angehörenden Cholestanol, dem Hydrierungsprodukt des Cholesterins, dargestellt hatte. — Die Doppelbindung liegt in der neuen Formulierung des Cholesterins genau wie früher in β,γ -Stellung zur OH-Gruppe.

Nach der neuen Formulierung sollte der Ring II des Cholesterins, der die Doppelbindung enthält, identisch

²⁸⁾ Zusammenfassung vgl. *A. Windaus*, Ztschr. physiol. Chem. 213, 147 [1933].

²⁹⁾ *A. Windaus* u. *Th. Riemann*, ebenda 126, 277 [1933].

³⁰⁾ *A. Windaus*, Ber. Dtsch. chem. Ges. 39, 2010 [1906]; 50, 133 [1917].

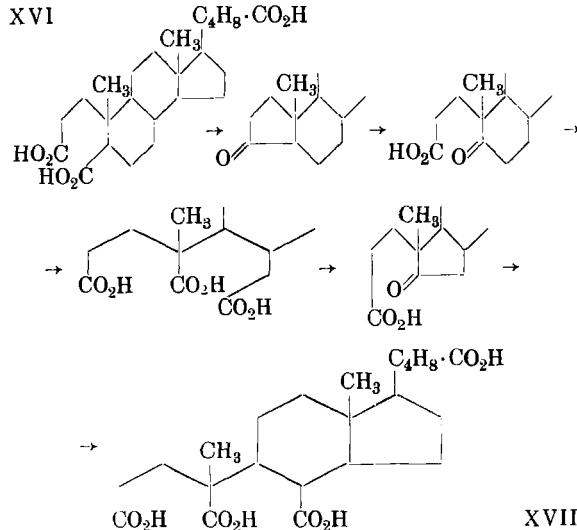
³¹⁾ LIEBIGS Ann. 433, 282 [1923]; 447, 244 [1926].

³²⁾ *H. Wieland* u. *E. Dane*, Ztschr. physiol. Chem. 212, 41 [1932].

³³⁾ *A. Windaus* u. *R. Hoffeld*, ebenda 143, 177 [1925].

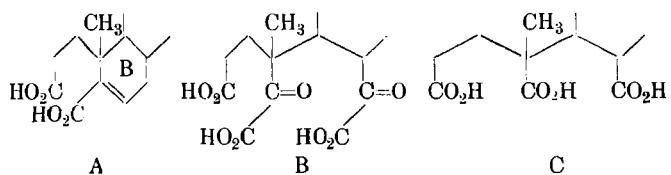
sein mit dem früheren Ring III (B) der Gallensäuren. Der Beweis ließ sich durch einen neuen Abbau der Litho-

XVI



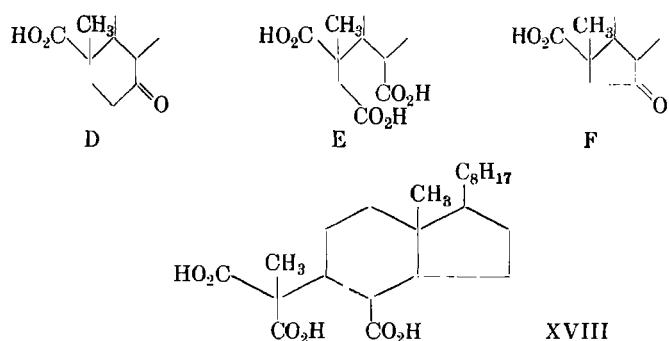
XVII

cholsäure (= 3-Oxy-cholansäure), der durch die Formeln XVI bis XVII angedeutet sei, erbringen³⁴⁾. Bei diesem Abbau sind die beiden früher mit I und III bezeichneten Ringe der Gallensäuren erfaßt. Das Endprodukt, die Tetracarbonsäure $C_{22}H_{34}O_8$ (XVII) war nun identisch mit einer Säure, die Windaus³⁵⁾ schon früher auf durchsichtige Weise durch Abbau der beiden Ringe I und II des Cholesterins (Formel A bis C) und Aboxydation der Isopropylgruppe der Seitenkette erhalten hatte. — Später



hat O. Stange³⁶⁾ noch an einem weiteren Beispiel die Identität des Ringes II des Cholesterins mit dem alten Ring III der Gallensäuren dargetan.

Windaus³⁷⁾ hat die Tetracarbonsäure $C_{22}H_{34}O_8$ (XVII) bzw. deren Vorstufe, die Tricarbonsäure $C_{25}H_{42}O_6$, in der die Isopropylgruppe der Seitenkette noch erhalten ist, noch weiter abgebaut. Durch Brenzreaktion der Säure $C_{25}H_{42}O_6$ kam er über die Zwischenstufen D bis F zu



einer Tricarbonsäure $C_{23}H_{38}O_6$ (XVIII), die den Charakter einer Malonsäure hatte. Diese Reaktionsfolge ließ sich mit der alten Formel nur mit Hilfsannahmen wiedergeben. Jetzt wird sie durchaus verständlich. Der Abbau erbringt weiterhin den wichtigen Beweis, daß an C₁ eine

³⁴⁾ H. Wieland, E. Dane u. E. Scholz, Ztschr. physiol. Chem. 211, 261 [1932].

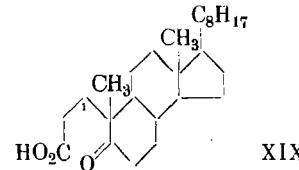
³⁵⁾ Ber. Dtsch. chem. Ges. 42, 3770 [1909].

³⁶⁾ Ztschr. physiol. Chem. 220, 34 [1933].

³⁷⁾ A. Windaus, A. Rosenbach u. Th. Riemann, ebenda 130, 113 [1923].

Methylengruppe vorhanden sein muß; nur bei dieser Formulierung kann eine Malonsäure erwartet werden.

R. Tscheche³⁸⁾ hat noch auf eine sehr einfache Weise die Stellung der Methylengruppe an C₁ gesichert. Er reduzierte die aus Cholestenon darstellbare Ketocarbon-

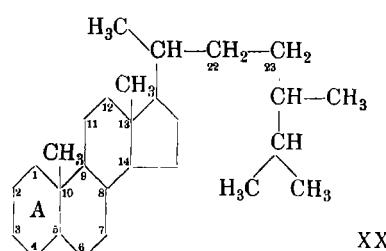


XIX

säure $C_{26}H_{44}O_3$ (XIX) zur Carbonsäure $C_{26}H_{46}O_2$ und unterwarf diese dem Grignard-Abbau. Durch zweimalige Wiederholung kam er zu einer Säure $C_{24}H_{44}O_2$, in der also die Methylengruppe in 1-Stellung zur Carboxylgruppe geworden war.

Wichtige Fortschritte hat auch die Untersuchung des Ergosterins gemacht, das durch seine Verwandtschaft zum Vitamin D von großem Interesse ist. Das Ergosterin wurde zuerst aus Mutterkorn isoliert und wird jetzt in größerem Maßstab aus Hefe dargestellt. Es hat die Zusammensetzung $C_{28}H_{44}O_8$, enthält also ein C-Atom mehr als Cholesterin. Durch ältere Arbeiten sind eine alkoholische Hydroxylgruppe und drei Doppelbindungen im Molekül nachgewiesen. Auf Grund der analytischen Zusammensetzung muß Ergosterin noch vier Ringe enthalten. Die wesentlichste Aussage über den Aufbau dieses Ringengruppens enthält eine Arbeit von Chuang⁴⁰⁾ aus dem Göttinger Laboratorium. Er unterwarf das Ergostan, den den Ergosterin entsprechenden gesättigten Kohlenwasserstoff $C_{28}H_{50}O$, der energischen Oxydation mit Chromsäure, also der gleichen Reaktion, bei der Windaus³⁴⁾ vom Cholestan unter Verlust der Isopropylgruppe zur Allo-cholansäure $C_{24}H_{40}O_2$ gekommen war. Chuang erhielt eine um 1 C-Atom niedrige Säure $C_{23}H_{38}O_2$. Sie erwies sich identisch mit der durch Grignard-Abbau von Allo-cholansäure erhaltenen Nor-allo-cholansäure. Damit ist der schon immer vermutete Zusammenhang des Ergosterins mit den Gallensäuren und dem Cholesterin sichergestellt, und es ist gleichzeitig gezeigt, daß dasjenige C-Atom, welches Ergosterin mehr als Cholesterin enthält, in dem aboxydierten Teil der Seitenkette gestanden haben muß.

Die genaue Haftstelle dieses Kohlenstoffatoms hat Reindel⁴²⁾ festgelegt. Versuche, die durch Guiteras⁴³⁾ bestätigt wurden: Ergosterin gibt bei der Ozonisation einen flüchtigen Aldehyd $C_6H_{12}O_2$, der sich als Methyl-isopropyl-



XX

acetaldehyd erwies. Der Aldehyd kann nur aus der Seitenkette stammen, so daß dem Ergostan die Formel XX zukommen muß. Die Frage nach der Stellung der OH-Gruppe und der Doppelbindung ist noch zu beantworten.

³⁸⁾ LIEBIGS Ann. 498, 185 [1932].

³⁹⁾ A. Windaus u. A. Lütringhaus, Nachr. Ges. Wiss., Göttingen, 1932, 4.

⁴⁰⁾ LIEBIGS Ann. 500, 270 [1933].

⁴¹⁾ A. Windaus u. K. Neukirchen, Ber. Dtsch. chem. Ges. 52, 1915 [1919].

⁴²⁾ LIEBIGS Ann. 493, 181 [1932].

⁴³⁾ Ebenda 494, 116 [1932].

Die Hydroxylgruppe muß sich in Ring A befinden, denn die aus dem gesättigten Alkohol Ergostanol erhaltene Dicarbonsäure $C_{28}H_{48}O_4$ ⁴⁴⁾ liefert bei der Brenzreaktion ein Keton, eine Reaktion, die unter den eingeschalteten Bedingungen nur bei den aus Ring A entstandenen Dicarbonsäuren möglich ist. In Analogie zum Cholesterin ist auch für Ergosterin 3-Stellung der Hydroxylgruppe anzunehmen. Ein Versuch *Heilbrons*⁴⁵⁾, den Beweis zu erbringen durch Abbau des Ergosterins zu einer bekannten 3-Oxy-cholansäure, blieb bisher ohne Erfolg.

Von den drei Doppelbindungen muß eine in der Seitenkette, und zwar zwischen C_{22} und C_{23} liegen, die Anlaß gibt zur Entstehung des Methyl-isopropyl-acetaldehyds bei der Ozonisation. Über die Lage der beiden anderen läßt sich noch nichts Endgültiges aussagen. Auf Grund des Absorptionsspektrums ist sicher, daß sie sich in konjugierter Stellung befinden. Dieses konjugierte System bedingt auch die Reaktionsfähigkeit des Ergosterins gegenüber Maleinsäureanhydrid⁴⁶⁾. Die Entstehung eines solchen Adduktes erlaubt noch eine einschränkende Aussage über die Lage der Doppelbindungen: Sie müssen sich in einem Ring befinden, da bei einer Verteilung auf zwei Ringe die Bildung des Adduktes aus sterischen Gründen unmöglich ist. Diese Bedingung wird erfüllt von einer Formulierung, in der sich die Doppelbindungen zwischen C_8 , C_{14} und C_9 , C_{11} befinden⁴⁷⁾. In den letzten Arbeiten diskutiert *Windaus*⁴⁸⁾ eine Formulierung, in der die Doppelbindungen zwischen C_6 , C_7 und C_8 , C_9 liegen. Die Begründung dieser Annahme stützt sich auf die nähere Untersuchung⁴⁹⁾ der Additionsprodukte von Maleinsäureanhydrid an Ergosterin und an Dehydro-ergosterin. Die Arbeiten schließen aber eine dritte Formel, die *Windaus*⁵⁰⁾ schon früher in Betracht gezogen hat und in der die Doppelbindungen nach C_5 , C_6 und C_7 , C_8 verlegt sind, nicht mit Sicherheit aus.

Die Doppelbindungen des Ergosterins sind sehr beweglich; sie wandern schon unter dem Einfluß recht milder Reaktionen. Wichtig geworden ist vor allem die Verschiebung der Doppelbindungen durch Bestrahlung mit ultraviolettem Licht, die zu antirachitisch wirksamen Präparaten, zum Vitamin D, führte. 1931 gelang es *Windaus*⁵¹⁾ und fast gleichzeitig *Bourdillon* und Mitarbeitern⁵²⁾, das kristallisierte Vitamin (D₂) rein darzustellen. — Neben dem Vitamin D₂ entstehen bei der Bestrahlung des Ergosterins noch weitere Umwandlungsprodukte, von denen *Windaus* einige isolieren konnte. Sie lassen sich in eine Reihe einordnen, in der die Supra-sterine die stabilen Endprodukte darstellen: Ergosterin → Lumisterin → Tachysterin → Vitamin D₂ → Su-

⁴⁴⁾ F. Reindel, LIEBIGS Ann. 466, 134 [1928].

⁴⁵⁾ J. M. Heilbron, K. M. Samant u. J. C. E. Simpson, Journ. chem. Soc. London 1933, 1410.

⁴⁶⁾ A. Windaus u. A. Lüttringhaus, Ber. Dtsch. chem. Ges. 64, 850 [1931].

⁴⁷⁾ A. Windaus, Nachr. Ges. Wiss., Göttingen, 1933, 92. J. M. Heilbron, A. L. Morrison u. J. C. E. Simpson, Journ. chem. Soc. London 1933, 302.

⁴⁸⁾ A. Windaus u. R. Langer, LIEBIGS Ann. 508, 105 [1933].

⁴⁹⁾ H. H. Inhoffen, ebenda 508, 81 [1933]. H. Honigmann, ebenda 508, 89 [1933].

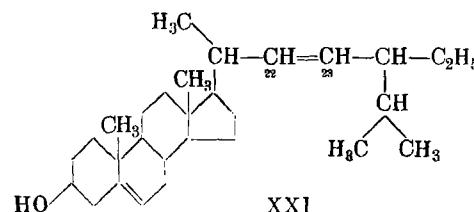
⁵⁰⁾ A. Windaus, Nachr. Ges. Wiss., Göttingen, 1933, 92. Anm. b. d. Korr.: Inzwischen haben *Windaus*, *Inhoffen* u. *v. Reichel* den Beweis für die Lage der konjugierten Doppelbindungen zwischen C_5 , C_6 und C_7 , C_8 erbracht. (LIEBIGS Ann. 510, 248 [1934].)

⁵¹⁾ A. Windaus, O. Linsert, A. Lüttringhaus u. G. Weidlich, LIEBIGS Ann. 492, 226 [1931].

⁵²⁾ T. C. Angus, F. A. Askew, R. B. Bourdillon u. Mitarb., Proceed. Roy. Soc., London (B) 108, 340 [1931].

prasterine. Über die Natur von all diesen Isomeren läßt sich noch wenig sagen⁵³⁾.

Nah verwandt mit dem Ergosterin ist ein wichtiges Phytosterin, das *Stigmasterin*. Es ist ein doppelt ungesättigter Alkohol von der Formel $C_{29}H_{48}O$ ⁵⁴⁾. Eine Doppelbindung liegt ebenso wie beim Ergosterin in der Seitenkette zwischen C_{22} und C_{23} : Bei der Ozonisation entsteht Äthyl-propyl-acetaldehyd⁵⁵⁾. — Die Konstitution des Ringgerüstes ergibt sich aus einer Arbeit von *Fernholz*⁵⁶⁾, der durch Ozonabbau eine Säure $C_{22}H_{36}O_2$ erhielt. Sie war identisch mit der Bis-nor-allo-cholansäure, die durch zweimaligen *Grignard*-Abbau der Allo-cholansäure dargestellt wurde. — Die Hydroxylgruppe steht sicher in Ring A: Bei der Oxydation des Stigmasterols entsteht eine Dicarbonsäure $C_{20}H_{48}O_4$, die zur Ketonbildung befähigt ist⁵⁷⁾. Als Haftstelle wird C_3 in Analogie zum Cholesterin angenommen. — Die Lage der zweiten Doppelbindung hat *Fernholz*⁵⁸⁾ zwischen C_5 , C_6 bewiesen.



Damit kommt dem Stigmasterin Formel XXI zu. Es unterscheidet sich vom Cholesterin nur durch die Doppelbindung und die Äthylgruppe in der Seitenkette.

Eine interessante Zwischenstellung zwischen Sterinen und Gallensäuren nimmt das in der Haifischgalle als Schwefelsäure-ester vorkommende *Scymnol* ein. Es hat die Zusammensetzung $C_{27}H_{46}O_5$. Drei Hydroxylgruppen befinden sich in den Ringen, eine vierte am Ende der Seitenkette. Ein Sauerstoffatom ist in der Seitenkette wahrscheinlich in ätherartiger Bindung enthalten. Durch Überführung des Scymnols in die bekannte 7,12-Diketocholansäure ist der Zusammenhang mit den Gallensäuren sichergestellt⁵⁹⁾.

Das Ringgerüst der Sterine liegt — wie schon erwähnt — noch einer Reihe wichtiger Naturstoffe, den Sexualhormonen und vielleicht auch den Krötengiften, zugrunde. So haben Untersuchungen der letzten Jahre gezeigt, daß das Hormon, das für einen normalen Ablauf des Brustzyklus beim weiblichen Tier verantwortlich ist — das sogenannte *Follikelhormon* $C_{18}H_{22}O_2$ —, das Ringgerüst der Sterine enthält. Es hat nach *Butenandt*⁶⁰⁾ die Konstitutionsformel XXII, unterscheidet sich also von den Sterinen nur durch das Fehlen der Seitenkette und durch die Aromatisierung des Ringes A unter Verlust der Methylgruppe an C_{10} . Auf den Konstitutionsbeweis, der fast vollständig durchgeführt ist, sei hier nicht weiter eingegangen, da die Sexualhormone in einem späteren Bericht eingehend behandelt werden. — Neben dem physiologisch aktiven Hormon findet sich noch eine ähnlich

⁵³⁾ Die Umwandlung des Ergosterins in Vitamin D wird in einem folgenden Bericht ausführlich behandelt.

⁵⁴⁾ H. Sandquist u. I. Gorton, Ber. Dtsch. chem. Ges. 68, 1935 [1930]. A. Windaus, F. v. Werder u. B. Gschaider, ebenda 65, 1006 [1932].

⁵⁵⁾ A. Guiteras, Ztschr. physiol. Chem. 214, 89 [1933].

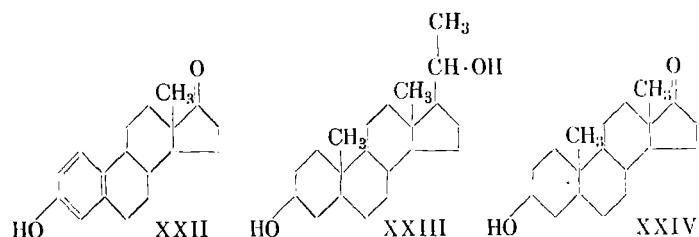
⁵⁶⁾ LIEBIGS Ann. 507, 128 [1933].

⁵⁷⁾ A. Windaus u. J. Brunkens, Ztschr. physiol. Chem. 140, 47 [1924].

⁵⁸⁾ LIEBIGS Ann. 508, 215 [1933].

⁵⁹⁾ A. Windaus, W. Bergmann u. G. König, Ztschr. physiol. Chem. 189, 148 [1930]. R. Tscheche, ebenda 203, 263 [1931].

⁶⁰⁾ A. Butenandt, H. A. Weidlich u. H. Thompson, Ber. Dtsch. chem. Ges. 66, 601 [1933].



aufgebauten, unwirksame Substanz, das **Pregnandiol** $C_{21}H_{36}O_2$, dem nach *Butenandt*⁶¹⁾ das Formelbild XXIII zukommt. — Für das erste kristallisierte männliche Hormon, das **Testikelhormon**, hat *Butenandt*⁶²⁾ als Arbeitshypothese die Formel XXIV vorgeschlagen. Danach wäre das Testikelhormon ein hydriertes Follikelhormon, in dem noch die ursprüngliche Methylgruppe der Sterine erhalten wäre. Die Formelbilder XXII bis XXIV lassen vermuten, daß all diese Substanzen Abbauprodukte der Sterine bzw. der Gallensäuren sind. Bisher ist aber ein genetischer Zusammenhang noch nicht experimentell gesichert.

Die **Gifte der Kröten**, die das Tier in Hautdrüsen abscheidet, stehen in ihrer Wirkung den pflanzlichen Herzgiften der Digitalisarten sehr nahe. Sie werden jetzt noch in östlichen Ländern als Herzanregungsmittel angewandt, während sie bei uns durch die leichter zugänglichen Digitalisglucoside verdrängt sind. Aus den bekannten Krötenarten sind eine Reihe verschiedener Gifte isoliert worden⁶³⁾, die sich aber in der Zusammensetzung nur sehr wenig unterscheiden und offenbar sehr nahe verwandt sind. Einige, die Toxine, sind mit Suberylarginin gekoppelt. Am besten untersucht ist das **Bufofotalin** $C_{26}H_{36}O_6$ aus *Bufo vulgaris*, das frei vorkommt. Die sechs Sauerstoffatome des Bufofotalins sind durch ältere Arbeiten festgelegt; es enthält zwei Hydroxylgruppen, eine Acetoxygruppe und eine ungesättigte Lactongruppe, die — ähnlich wie bei den Digitalisglucosiden — für die Giftwirkung wesentlich ist. Da Bufofotalin doppelt ungesättigt ist, muß es noch vier Ringe enthalten, und man könnte an einen Zusammenhang mit den Sterinen denken. *Wieland, Hesse und Meyer*⁶⁴⁾ versuchten einen Beweis dieser Vermutung; es gelang ihnen, Bufofotalin über einige Zwischenstufen zu einer „Cholansäure“ $C_{24}H_{40}O_2$ abzubauen, die aber mit keiner der bekannten Cholansäuren identisch war, so daß die Frage, ob die Krötengifte Derivate der Sterine sind, unentschieden ist. Möglich ist auch, daß die Krötengifte auch in konstitutioneller Beziehung den pflanzlichen Herzgiften nahestehen.

Von Interesse ist noch die Frage nach der Entstehung und dem Abbau der Sterine und Gallensäuren im

⁶¹⁾ Ber. Dtsch. chem. Ges. **64**, 2529 [1931].

⁶²⁾ Naturwiss. **21**, 49 [1933].

⁶³⁾ Zusammenstellung vgl. Tab. biol. Bd. III, 204 [1933].

⁶⁴⁾ LIEBIGS Ann. **493**, 272 [1932].

Organismus. Es läßt sich noch wenig Entscheidendes sagen. Für Cholesterin scheint sicher zu sein, daß es nicht durch Umwandlung von in der Nahrung aufgenommenen Phytosterinen gebildet wird⁶⁵⁾; es muß aus einfacheren Bausteinen synthetisiert werden⁶⁶⁾. Im Tierkörper scheint Cholesterin abgebaut werden zu können⁶⁷⁾. Neuere Versuche⁶⁸⁾ bestätigen das früher von *S. Thannhäuser*⁶⁹⁾ erhaltene Ergebnis, daß die Gallensäuren nicht das Endprodukt des Cholesterinabbaus sind. — Allerdings wird im Tierversuch nach Zuführung von Koprosterin oder von Allocholesterin eine Mehrausscheidung von Gallensäuren beobachtet⁷⁰⁾; es ist aber nicht zu entscheiden, ob diese Mehrausscheidung auf einen Abbau des Koprosterins oder auf eine Reizwirkung zurückzuführen ist.

Mit der Rolle von Gallensäuren im Stoffwechsel beschäftigen sich eine Reihe neuerer Arbeiten. So untersuchen japanische Forscher den Einfluß von Gallensäuren auf den Kohlenhydrat⁷¹⁾ und auf den Calciumstoffwechsel⁷²⁾. — Erwähnenswert sind vielleicht Versuche von *E. Ziegler*⁷³⁾, der feststellte, daß gallensaure Salze eine spezifische Wirkung auf Pneumokokken haben.

Aus dem Gesagten ergibt sich, daß die Konstitution der Gallensäuren und wichtiger Sterine in ihren Grundzügen geklärt ist. Einige sterische Fragen bedürfen noch der Bearbeitung. Weitere Untersuchungen werden sich mit dem biologischen Auf- und Abbau dieser Stoffe und ihrer Funktion in den Lebensprozessen beschäftigen und schließlich den Zusammenhang zwischen den Sterinen und den physiologisch interessanten Naturstoffen, den Vitaminen und den Sexualhormonen, klären müssen.

[A. 63.]

⁶⁵⁾ R. Schönheimer, Ztschr. physiol. Chem. **180**, 1 [1929].

⁶⁶⁾ H. Dam, Biochem. Ztschr. **220**, 158 [1930].

⁶⁷⁾ J. H. Page u. W. Menschick, Journ. biol. Chemistry **97**, 359 [1932]. W. Menschick u. J. H. Page, Ztschr. physiol. Chem. **218**, 95 [1933].

⁶⁸⁾ M. Jenke, Arch. exp. Pathol. Pharmakol. **163**, 175 [1931].

⁶⁹⁾ Dtsch. Arch. klin. Med. **141**, 290 [1923].

⁷⁰⁾ E. Enderlein, Arch. exp. Path. Pharmakol. **130**, 308 [1928].

⁷¹⁾ Letzte Veröffentl.: T. Tanaka, Journ. Biochemistry **18**, 33 [1933]. ⁷²⁾ Letzte Veröffentl.: I. Oki, ebenda **18**, 45 [1933].

⁷³⁾ Chem. Ztrbl. **1933**, II, 2839.

Nachschrift.

Ergänzungen zu der Arbeit: *Treibs*, „Blutfarbstoff und Chlorophyll“ in dieser Ztschr. **47**, 294 [1934]:

S. 297, Anm. 38: „im Druck“ ist zu ersetzen durch **510**, 183 [1934].

S. 298, Anm. 56: „im Druck“ ist zu ersetzen durch **510**, 156 [1934].

S. 298, Anm. 62: „im Druck“ ist zu ersetzen durch **510**, 183 [1934].

S. 298, rechte Spalte, 8. Zeile von oben, muß es in der Formel XXVIII des Phäophorbids b statt der OH-Gruppe am C-Atom 10 des Kohlenstoff-5-ringes heißen H.

Bernhard Lepsius-Stiftung. In der diesjährigen, am 13. April erfolgten Kuratoriumssitzung der Bernhard Lepsius-Stiftung berichtete der Vorsitzende, Herr Prof. Dr. A. Stock, daß anlässlich meines 80. Geburtstages das Stiftungskapital durch erneute Schenkungen von Kollegen und Firmen eine erfreuliche Vermehrung erfahren hat, wodurch die überaus nützlichen Stiftungszwecke wesentlich gefördert werden.

Aus den Mitteln der Stiftung konnten in den abgelaufenen fünf Jahren rd. 350 unbemittelte Chemiestudierende mit wertvollen Lehrbüchern in ihren Studien unterstützt werden.

Ich möchte nicht unterlassen, den verehrten Gebern auch an dieser Stelle meinen aufrichtigen und herzlichen Dank zum Ausdruck zu bringen.

B. Lepsius. (7)

RUNDSCHEU

Reinste organische Verbindungen zur Bestimmung physiko-chemischer Konstanten. Die Union Internationale de Chimie empfiehlt allen Chemikern, den Dienst des Bureau International des Etalons Physico-Chimiques in Anspruch zu nehmen, sobald sie an einer sehr genauen Bestimmung physiko-chemischer Konstanten für sehr reine organische Verbindungen Interesse haben. Das Bureau gibt ferner Proben organischer Stoffe gegen Bezahlung ab, deren Reinheitsgrad und physikalische Konstanten garantiert sind, gemäß den Mitteilungen, die es im Journal de Chimie-Physique gemacht hat (Bände 23, 25, 27, 29, 31, 1926, 28, 30, 32, 34). — Zu allen näheren Mitteilungen ist der Leiter des Bureaus, Prof. J. Timmermans, Université de Bruxelles (Belgien), bereit.

(6)