

erhalten) ist zur Kondensation mit Proteinen befähigt. Die Produkte können, je nachdem, ob Amino-Gruppen oder OH-Gruppen des Proteins reagieren, Guanidin- oder O-Iso-harnstoff-Bindungen enthalten. Eine d-Glucosido-guanido-gelatine (XIII) enthält 4—5% Zucker⁴⁾. Die beiden zuletzt beschriebenen Methoden sind unmittelbar nur für die Kondensation von Mono- und Oligosacchariden mit Proteinen geeignet.

Bei allen von uns synthetisierten Kohlenhydrat-Eiweißverbindungen wurde Wert darauf gelegt, daß die Bindung zwischen Kohlenhydrat- und Eiweißkomponente nur Atomgruppierungen enthält, die biologisch möglich sind. Ob bei denjenigen natürlichen Verbindungen, in denen Kohlenhydrat und Eiweiß in echter

⁴⁾ Unveröffentlicht: *Michel u. K. Schmidl*.

chemischer Bindung verknüpft sind, eine dieser Atomanordnungen wirklich vorliegt, läßt sich nicht sagen, da darüber noch nichts bekannt ist. Zweifellos ist aus der Bearbeitung dieser Stoffe, sowohl der natürlichen wie der synthetischen, eine Erweiterung und Vertiefung der Kenntnis biochemischer Vorgänge im allgemeinen und immunologischer Prozesse im besonderen zu erwarten.

Anmerkung: Mit Rücksicht auf die besonders ungünstigen Bibliothekverhältnisse in Münster (die Institutsbibliothek hat 90%, die Universitätsbibliothek 75% ihres Bestandes im Kriege verloren), mußte dieser Aufsatz manches unberücksichtigt lassen. Dies trifft natürlich für die neuere ausländische Literatur allgemein zu.

Eingeg. am 11. Juni 1947. [A 48]

Über die Synthese von Modellen ungesättigter Steroide vom Typ des Ergosterins

Von Dozent Dr. KARL DIMROTH, Marburg/Lahn

Die Bildung der antirachitischen Vitamine aus ihren Provitaminen ist, wie wir aus den Untersuchungen von *Adolf Windaus* wissen, an einen höchst eigenartigen und komplizierten photochemischen Prozeß geknüpft. Die Provitamine durchlaufen nämlich bei ihrer durch das ultraviolette Licht ausgelösten Umwandlung in die D-Vitamine nicht weniger als drei ganz verschiedenartige, hinter einander geschaltete photochemische Isomerisierungsreaktionen. Es ist *Windaus* gelungen, diese Reaktionen im Experiment sauber von einander abzutrennen und den dabei stattfindenden Reaktionsablauf bis in alle Einzelheiten aufzuklären. Auch die antirachitischen Vitamine werden bei der weiteren Bestrahlung mit ultraviolettem Licht noch verändert. Wieder handelt es sich um mindestens drei verschiedene Photo-Isomerisierungen und wiederum ist es hier *Windaus* gelungen, die Einzelprozesse von einander abzutrennen und in ihrem Reaktionsverlauf im wesentlichen aufzuklären¹⁾.

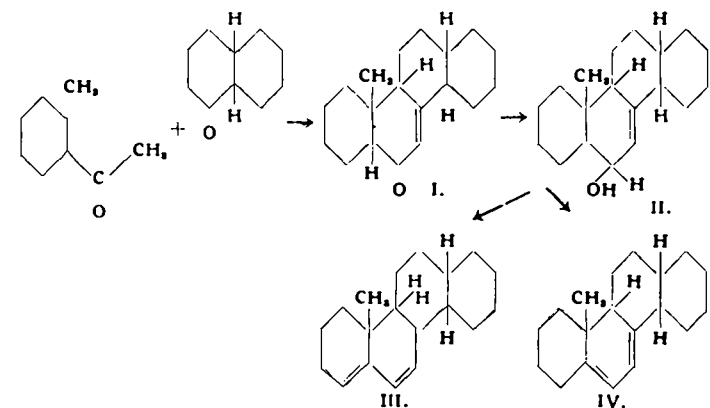
Den Ausgangspunkt dieser seltsamen Lichtreaktion, für die es in der gesamten organischen Chemie bisher keine Parallele gibt, bilden die natürlichen, oder die nach der eleganten Methode von *Windaus, Lettré* und *Schenk*²⁾ aus anderen Sterinen vom Typ des Cholesterins partialsynthetisch zugänglichen, antirachitischen Provitamine, die sämtlich in ihrem lichtempfindlichen Kern dem bestuntersuchten Vertreter dieser Reihe, dem Ergosterin, gleichen. In keinem einzigen Falle ist es bisher gelungen, entweder durch eine Partialsynthese aus einem Sterin-Derivat oder gar durch eine Grundsynthese eines Modelles, irgend eines der Photoprodukte dieser Reihe darzustellen bzw. in einem Modell nachzuahmen, d. h. also die Lichtreaktion an irgend einer Stelle durch eine normale chemische Reaktion zu ersetzen. Auch die künstliche Darstellung der Provitamine ist bisher nur auf dem von *Windaus, Lettré* und *Schenk* angegebenen Verfahren, das in der Zwischenzeit natürlich mehrere Variationen erfahren hat, welche aber an dem grundsätzlichen Verlauf dieser Reaktion nichts ändern, aus bereits fertig gebildeten natürlichen Sterinen möglich gewesen.

Wenn man nun auch kaum erwarten kann, daß man durch Modellversuche hier zu einer prinzipiellen Erweiterung der von *Windaus* gewonnenen Erkenntnisse wird gelangen können, so scheint uns doch andererseits die Beschäftigung mit der angedeuteten Fragestellung von einem gewissen Interesse, zumal sie dazu dienen kann unser recht lückenhaftes Wissen über das Wesen von Lichtreaktionen in der organischen Chemie in der einen oder anderen Richtung zu verbessern.

Wir haben uns aus diesem Grund schon seit einigen Jahren mit dem Problem der Synthese geeigneter Modelle für solche Stoffe, die einem der Glieder der photochemischen Reihe des Ergosterins entsprechen, beschäftigt. In dieser Arbeit soll über einige Versuche berichtet werden, die das Ziel erstrebten, ein einfaches Modell für das erste Glied der photochemischen Reihe, das Ergosterin, zu synthetisieren. Gemeinsam mit *O. Lüderitz*³⁾ habe ich einen

Weg benutzt, der bereits von *R. Robinson*⁴⁾ mit Erfolg zur Synthese hydroaromatischer und sterin-ähnlicher Verbindungen angewandt worden ist und den schon vor mehreren Jahren *W. Huber*⁵⁾ im Göttinger Institut zur Synthese ergosterin-ähnlicher Modelle zu beschreiten versucht hat. Gewisse Erfahrungen, die wir bei unseren anderen Modellversuchen über die Stabilität solcher Verbindungen in Abhängigkeit von ihrer Konstitution gemacht hatten, haben uns ermutigt, die seinerzeit von *Huber* begonnenen Versuche wieder aufzunehmen.

Der Gang der Synthese wird durch die folgenden Formeln skizziert:



Man kondensiert *trans-α*-Dekalon in Gegenwart von Kaliumamylat mit 2-Acetyl-1-methyl-cyclohexen-1 zu dem *α-β*-ungesättigten Keton I, reduziert dieses nach *Meerwein* zu einem Gemisch stereoisomerer Alkohole (II) und spaltet hieraus Wasser ab. Hierbei können im wesentlichen zwei verschiedene Kohlenwasserstoffe entstehen. Der eine hat wie III die Doppelbindungen auf zwei Ringe verteilt; hier ist also eine Wanderung der Doppelbindungen erfolgt; dieser Stoff muß, wie wir aus der Sterinchemie wissen⁶⁾, um 248 $m\mu$ absorbieren. Der andere besitzt die Konstitution IV; bei ihm liegen also die beiden Doppelbindungen in einem Ring wie beim Ergosterin; er muß daher ähnlich wie das Ergosterin zwischen 270 und 280 $m\mu$ absorbieren, also erheblich langwelliger als der erstgenannte Kohlenwasserstoff. Wie schon *Huber* gefunden hat, bereitet gerade die Wasserabspaltung zu einem Dien mit den beiden konjugierten Doppelbindungen in einem Ring die größten Schwierigkeiten. Tatsächlich führen auch fast alle der üblichen Methoden zu einem Kohlenwasserstoff-Gemisch, in dem das kurzwellig absorbierende Dien weit überwiegt. Nur bei der Behandlung mit Kaliumbisulfat bei etwa 160–170° ist es uns gelungen, den Kohlenwasserstoff IV, der in seinem strukturellen Aufbau sicherlich dem Ergosterin entspricht, fast ganz ohne den ihn begleitenden Kohlenwasserstoff III zu erhalten. Dieser Kohlenwasserstoff IV absorbiert in der Tat ähnlich wie das Ergosterin;

¹⁾ Zusammenfassung: *A. Windaus*, Abh. preuß. Akad. Wiss., physik.-math. Kl. 1937, 104.

²⁾ *Liebig's Ann. Chem.* 520, 98 [1935].

³⁾ *Otto Lüderitz*, Dissertation Göttingen 1944.

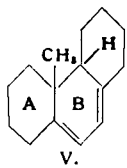
⁴⁾ *W. Rapson* u. *R. Robinson*, J. Chem. Soc. [London], 1935, 1285; *Robinson* u. Mitarb., ebenda 1936, 756, 759; 1941, 376.

⁵⁾ *Ber. dtsch. chem. Ges.* 71, 725 [1938].

⁶⁾ *K. Dimroth*, diese Ztschr. 62, 545 [1939]; *H. Dannenberg*, Abh. preuß. Akad. Wiss. physik.-mathem. Kl. 1939, Heft 21.

seine Maxima liegen etwas langwelliger, bei 275 und bei 285m μ , auch die Extinktion ist mit 16000 etwas größer (Ergosterin λ_{\max} 270 und 280 m μ , $\epsilon = 12400$). Diese Abweichung scheint durchaus berechtigt, wenn man bedenkt, daß in unserer Modellsubstanz das gespannte trans-Hydrindanring-System der Ringe C und D durch das spannungslos gebaute trans-Dekalin-System ersetzt ist; man weiß, daß derartige Veränderungen in der Konstitution die Lichtabsorption etwa in der hier vorgefundenen Größenordnung beeinflussen können.

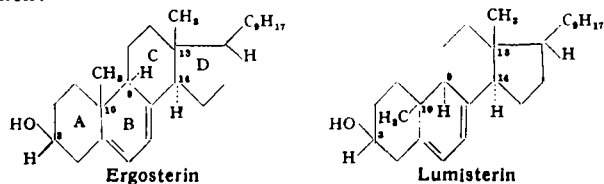
In ganz ähnlicher Weise kann man sich nun auch den von W. Huber erstrebten Kohlenwasserstoff V mit nur drei kondensierten Sechsringen und den beiden konjugierten Doppelbindungen im Ring B darstellen. Auch er absorbiert ähnlich wie das Ergosterin (λ_{\max} 275 bis 280 m μ , $\epsilon = 13000$). Dieser Kohlenwasserstoff der unserem Wunsch auf eine möglichst weitgehende modellmäßige Vereinfachung am nächsten kommt, ist allerdings für photochemische Studien sehr wenig geeignet, da er außerordentlich empfindlich ist und schon nach wenigen Tagen völlig verharzt. Wir haben deshalb unsere Untersuchungen hauptsächlich mit dem viel stabileren Kohlenwasserstoff IV durchgeführt.



Wenn wir nun die Modellverbindungen IV oder V dem ultravioletten Licht aussetzen und unter genau denselben Bedingungen wie beim Ergosterin beobachten, welche Veränderungen das Ultraviolettsabsorptionsspektrum jeweils nach bestimmten Belichtungszeiten erfährt, dann stellen wir fest, daß sich die Modelle keineswegs wie das Ergosterin verhalten: Während beim Ergosterin schon nach kurzer Bestrahlungszeit eine neue, schmale, hohe Bande bei 280 m μ entsteht, die dem 2. Bestrahlungsprodukt der photochemischen Reihe, dem Tachysterin, entspricht und die dann allmählich in das breite, bei 265 m μ liegende Band des Vitamins D umgewandelt wird, erfolgt bei der Bestrahlung der Modelle ein ganz kontinuierlicher Abbau des Spektrums. Die nebenstehenden Bilder zeigen den grundsätzlichen Unterschied.

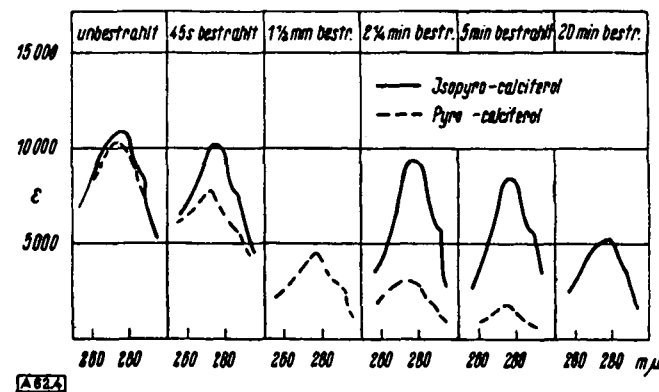
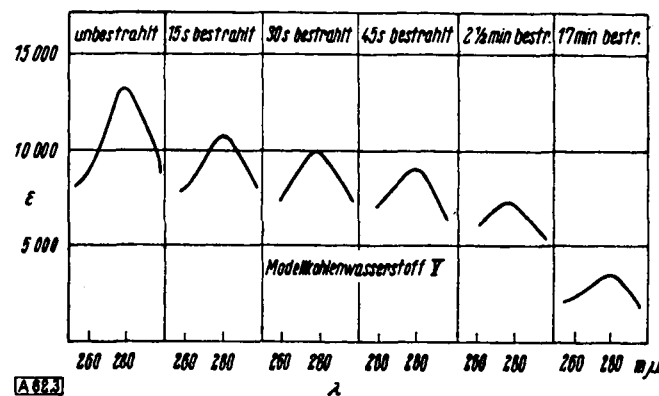
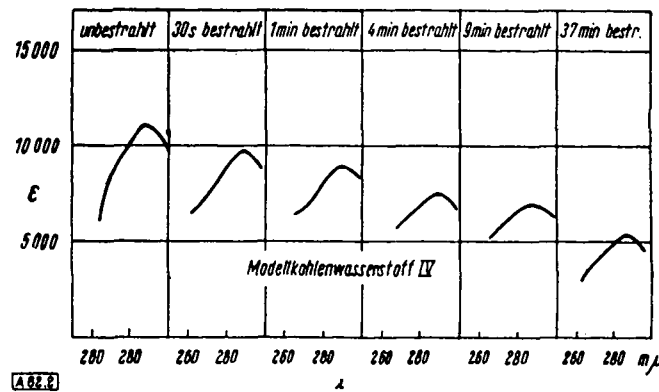
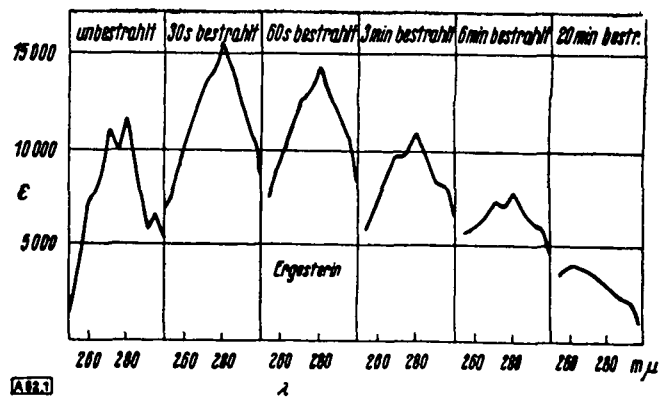
Wir können also sicher sein, daß sich unsere Modelle in irgend einem wesentlichen Punkt noch vom Ergosterin unterscheiden. Auch einem zweiten Isomeren des Ergosterins, dem Lumisterin können sie nicht entsprechen; denn das Lumisterin verhält sich bei der Bestrahlung fast ganz genau so wie das Ergosterin, auch hier wandelt sich die bei 270 und 280 m μ liegende breite Absorption in das charakteristische, bei 280 m μ liegende hohe Tachysterin-Band um, das dann wieder in das bei 265 m μ liegende Band des Vitamins übergeht. Die gesamte spektrale Veränderung erfolgt nur etwas rascher, da ja das Ergosterin überhaupt erst auf dem Umwege über das Lumisterin seine weiteren Lichtumwandlungen eingeht, das Lumisterin aber seinerseits direkt in das Tachysterin übergehen kann⁷⁾.

Ergosterin und Lumisterin besitzen genau das gleiche konstitutionelle Gerüst mit derselben Stellung der beiden konjugierten Doppelbindungen; ihre Absorptionen sind daher auch sehr ähnlich. Die beiden Verbindungen unterscheiden sich nur durch eine verschiedene sterische Anordnung am Kohlenstoffatom 10 und möglicher Weise auch am Kohlenstoffatom 9⁸⁾. Die Methyl-Gruppe an C₁₀ und vielleicht auch das Wasserstoffatom an C₉ stehen also in einer anderen relativen Raumlage zu irgend einem räumlich festgelegten Bezugspunkt des Sterin-Systems, wofür wir die OH-Gruppe an C₃ oder noch besser die Methyl-Gruppe an C₁₃ wählen. Geben wir dem Ergosterin willkürlich eine Formel, bei der alle diese Gruppen an den einzelnen asymmetrischen Kohlenstoffatomen nach oben geschrieben sind (in der schematischen Übersicht I. mit + bezeichnet), dann müssen wir dem Lumisterin in entsprechender Weise eine Formel zuschreiben, bei der nun die Methyl-Gruppe an C₁₀ und vielleicht auch das Wasserstoffatom an C₉ nach unten stehen:

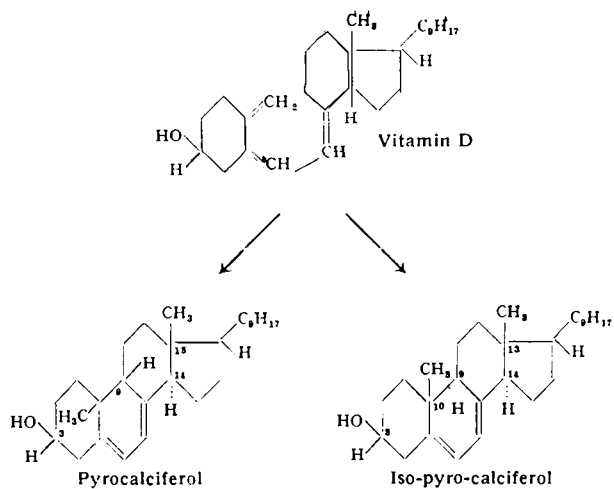


⁷⁾ K. Dimroth, Ber. dtsh. chem. Ges. 70, 1631 [1937].

⁸⁾ A. Windaus u. K. Dimroth, Ber. dtsh. chem. Ges. 70, 376 [1937].



Außer diesen beiden stereoisomeren „Ergosterinen“ kennen wir noch zwei weitere, die völlig das gleiche Kerngerüst besitzen und sich nur durch eine andersartige konfigurative Anordnung an den Kohlenstoffatomen 9 und 10 vom Ergosterin und Lumisterin unterscheiden. Es sind dies die beiden Pyrovitamine, das Pyro-calciferol und das Isopyrocalciferol, die beim Erhitzen der antirachitischen Vitamine entstehen:



Das photochemische Verhalten dieser Pyrovitamine ist schon vor einer Reihe von Jahren eingehend untersucht worden^{7,9)}: Obwohl diese beiden Verbindungen konstitutionell dem Ergosterin völlig gleich sind und sich nur durch eine verschiedene sterische Anordnung an den Kohlenstoffatomen 9 und 10 von ihm unterscheiden, verhalten sie sich bei der Bestrahlung mit ultraviolettem Licht gänzlich anders: Hier erfolgt ein mehr oder weniger rascher Abbau des Absorptionsspektrums ohne daß auch nur eine Spur von einer Bildung des charakteristischen hohen Tachysterin-Bandes bei 280 m μ zu finden ist. Chemisch konnte festgestellt werden, daß bei den Pyrovitaminen keine Ringsprengung unter Herausbildung einer neuen Doppelbindung stattfindet, sondern im Gegenteil, daß bei ihrer Belichtung unter Verlust einer Doppelbindung ein neuer, gespannter Ring entsteht. Bezeichnen wir im Ergosterin willkürlich die räumliche Lage des H-Atoms an C₉, der CH₃-Gruppe an C₁₀ und der OH-Gruppe an C₃ – oder um das für jeden Fall gültige Bezugssystem zu wählen – der CH₃-Gruppe an C₁₃ jeweils mit +, dann ergibt sich das folgende Bild:

| Ausgangs- verbindung | H an C ₉ | CH ₃ an C ₁₀ | OH an C ₃ oder CH ₃ an C ₁₃ | Bestrahlung ergibt | Art der Licht- reaktion |
|-------------------------|------------------------|---------------------------------------|---|-------------------------|----------------------------|
| Ergosterin | + | + | + | Lumisterin | sterische Umlagerung |
| Lumisterin | —(?) | — | + | Tachysterin | Ringsprengung |
| Isopyrocalciferol | — | + | + | Photo-isopyrocalciferol | rasche Ringbildung |
| Pyrocalciferol | + (?) | — | + | Photo-pyrocalciferol | langsame Ringbildung |

Schematische Übersicht 1

Vergleicht man nun das photochemische Verhalten unserer Modellkohlenwasserstoffe IV und V mit dem der Pyrocalciferole, so sieht man, daß es vollkommen analog ist. Unsere Synthese hat demnach zu Verbindungen geführt, die in ihrer räumlichen Anordnung in Bezug auf die Kohlenstoffatome 9 und 10 nicht dem Ergosterin oder dem Lumisterin sondern den Pyrocalciferolen entsprechen. Eine solche sterische Anordnung kommt bei den natürlichen Sterinen nicht vor. Wir haben ja gesehen, daß die Partialsynthese von *Windaus*, *Lettré* und *Schenk*, bei dem die Anordnung an den Kohlenstoffatomen 9 und 10 unberührt bleibt, in allen Fällen zu Ergosterin-Derivaten führt, die sich photochemisch wie das Ergosterin selbst verhalten, also alle Produkte der photochemischen Reihe des Ergosterins liefern. Das heißt aber, daß alle natürlichen Sterine an den Kohlenstoffatomen 9 und 10 dieselbe Konfiguration wie das Ergosterin besitzen. Aus der Tatsache, daß unsere Vollsynthese zu einer anderen Konfiguration führt, was wir hier auf dem Umweg über das Verhalten bei der Ultraviolettbestrahlung gezeigt haben, können wir den allgemeinen Schluß ziehen, daß der von *Robinson* zur Synthese sterinartiger Verbindungen vorgeschlagene Weg sicher nicht in die Reihe der natürlichen, sterisch richtig gebauten Sterine führen kann.

Ein eingehenderes Studium der photochemischen Reaktion unserer Modellkohlenwasserstoffe hat im übrigen ergeben, daß sie

in ihrem ganzen Verhalten der früher studierten Photoreaktion der Pyrovitamine gleicht. Die Photoprodukte der beiden Pyrocalciferole, die im Gebiet zwischen 270 bis 280 m μ keine Absorption mehr besitzen, werden nämlich in äußerst charakteristischer Weise durch ein Erhitzen auf 180° jeweils wieder in ihre Ausgangsprodukte, die beiden Pyrocalciferole zurückverwandelt; das charakteristische Absorptionsspektrum im Bereich zwischen 270 und 280 m μ tritt dabei wieder erneut in Erscheinung. Genau dasselbe kann man beobachten, wenn man unseren Modellkohlenwasserstoff IV erst bestrahlt und dann das nicht mehr absorbierende Bestrahlungsprodukt auf 180° erhitzt. Da der Kohlenwasserstoff IV selbst nicht kristallisiert, ist es hier nicht möglich, die einzelnen Bestrahlungsprodukte rein darzustellen und abzutrennen; aber der vollkommen analoge Verlauf dieser Versuche läßt wohl kaum eine andere als die hier gegebene Deutung zu.

Sehr auffallend ist schließlich, daß der Abbau des UltraviolettabSORPTIONSSPEKTRUMS des Kohlenwasserstoffes IV zunächst verhältnismäßig rasch, nach einiger Zeit aber nur noch sehr langsam erfolgt. Eine genauere Analyse dieses Vorganges⁹⁾ ergab, daß sich die Modellverbindung IV offenbar wie ein Gemisch zweier Substanzen verhält, von denen die eine sehr viel rascher als die andere dem Angriff des ultravioletten Lichtes unterliegt. Auch hier herrschen wieder genau dieselben Verhältnisse wie bei den Pyrocalciferolen; dort war es, da es sich um gut kristallisierende Verbindungen handelte, gelungen die beiden Isomeren von einander abzutrennen und die beiden Photoreaktionen für sich zu studieren. Es ergab sich, daß das eine Isomere – es ist das Isopyrocalciferol – rund 20 bis 30 mal rascher als das andere, das Pyrocalciferol, vom Licht verändert wird. Wir glauben daher, daß der Kohlenwasserstoff IV aus einem Gemisch zweier Isomere besteht, die sich ähnlich wie Pyrocalciferol und Isopyrocalciferol verhalten und die vom ultravioletten Licht verschieden schnell angegriffen werden.

Diese Vermutung konnte schließlich noch durch eine weitere Umsetzung gestützt werden: Wenn man nämlich den Kohlenwasserstoff IV in Gegenwart von Eosin dem Sonnenlicht aussetzt, wird nach einer Reaktion, die zuerst *Bonstedt*¹⁰⁾ im Göttinger Institut beim Ergosterin angewandt hat, durch einen Redox-Vorgang ein Teil des Eosins hydriert, während ein Teil des Kohlenwasserstoffes dehydriert wird. Die Reaktion erfolgt aber auch bei einem größeren Eosin-Überschuß und bei sehr langer Belichtung nicht vollständig. Man kann nämlich aus dem Versuchsansatz noch einen Teil des nicht umgesetzten, bei 285 m μ absorbierenden Materials isolieren. Diese Substanz verhält sich nun bei der nicht-sensibilisierten Bestrahlung mit ultraviolettem Licht deutlich anders als der ursprüngliche Kohlenwasserstoff: Sie wird sehr rasch und vollständig in ein Photoprodukt verwandelt, das beim Erhitzen wieder das alte Spektrum liefert. Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse bei den Pyrocalciferolen. Auch hier reagiert nur das eine und zwar das Pyrocalciferol, mit Eosin im Sonnenlicht unter Bildung eines dimolekularen Dehydrierungsproduktes, das andere, das Isopyrocalciferol, bleibt dabei unverändert. Genau wie bei unserem Modell ist dies dasjenige, welches bei der Ultraviolettbestrahlung besonders rasch dem Abbau unterliegt.

Wir halten es daher für sehr wahrscheinlich, daß unsere Synthese zu zwei verschiedenen Kohlenwasserstoffen IV geführt hat, die konstitutionell dem Ergosterin, in ihrem sterischen Feinbau aber den beiden Pyrovitaminen entsprechen. Da wir von optisch inaktivem Material ausgegangen sind und der Kohlenwasserstoff IV vier asymmetrische Kohlenstoffatome besitzt, könnten bei einer solchen Synthese insgesamt 16 verschiedene Raumisomere entstehen, von denen sich jeweils zwei wie Bild und Spiegelbild verhalten. Da jedoch die beiden asymmetrischen Kohlenstoffatome 13 und 14 jeweils von einander abhängig sind – es handelt sich ja immer um trans-Dekalin-Derivate, da wir zur Synthese vom trans- α -Dekalon ausgegangen sind und eine Umlagerung zu einer cis-Verknüpfung der Ringe C und D kaum anzunehmen ist – können wir die Bildung aller jener Kohlenwasserstoffe IV ausschließen, bei denen die H-Atome an C₁₃ und C₁₄ auf derselben Seite der Ringebene stehen. Es genügt also, wenn wir in unsere Übersicht nur eines der beiden asymmetrischen Kohlenstoffatome

⁹⁾ A. *Windaus*, K. *Dimroth* u. W. *Breywisch*, *Liebigs Ann. Chem.* 543, 240 [1940].

¹⁰⁾ *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* 135, 165 [1929].

aufnehmen. Dann bleibt die Möglichkeit für die Bildung der folgenden 4 Stereoisomerenpaare:

| | H an C ₉ | CH ₃ an C ₁₀ | H an C ₁₁ | |
|----|------------------------|---------------------------------------|-------------------------|--|
| 1) | + | + | + | Ergosterin |
| 2) | - | + | + | Lumisterin (Pyrocalciferol nach <i>Spring</i>) |
| 3) | - | + | - | Isopyro-calciferol |
| 4) | + | - | + | Pyro-calciferol (Lumisterin nach <i>Spring</i>) |

Schematische Übersicht II

Von diesen vier Isomeren sind höchstens zwei entstanden und zwar sind dies, wie wir aus dem photochemischen Verhalten erschlossen haben, diejenigen, welche in ihrer Konfiguration der Pyrovitamine entsprechen.

Von den in der Tabelle I und II gegebenen Zuordnungen waren lediglich die bezüglich der Lage des H-Atoms an C₉ für Lumisterin und Pyrocalciferol angegebenen noch unsicher. Es könnte nämlich auf Grund aller bisher vorliegenden Versuche noch möglich sein, daß nicht das Pyrocalciferol, sondern das Lumisterin an C₉ dieselbe Konfiguration wie das Ergosterin besitzt, daß also die Zuordnungen für Lumisterin und Pyrocalciferol gerade vertauscht werden müßten. Für eine solche Zuordnung hat sich vor einiger Zeit *Spring*¹¹⁾ ausgesprochen; er hat geltend gemacht, daß die Bildung der dimolekularen Dehydrierungsprodukte in Gegenwart von Eosin und Sonnenlicht nur dann stattfindet wenn die relative Lage des Wasserstoffatoms an C₉ und der Methyl-Gruppe an C₁₀ gleich geblieben sei¹²⁾. Wenn wir also für das Ergosterin die unter 1) Tabelle II gegebene Zuordnung wählen, bei der das H an C₉ und die CH₃-Gruppe an C₁₀ nach oben stehen, dann sollte nach *Spring* das ebenfalls mit dem Eosin reagierende Pyrocalciferol diejenige Konfiguration besitzen, bei der sowohl das H an C₉ als auch die CH₃-Gruppe an C₁₀ nach unten stehen. Dies wäre nach unserer Tabelle die dem Lumisterin zuerteilte Konfiguration. Freifich ist der Schluß von *Spring* in keiner Weise zwingend. Es wäre genau so gut denkbar, daß immer nur diejenigen der vier Isomeren

¹¹⁾ J. Amer. chem. Soc. 60, 3088 [1939].

¹²⁾ Dimolekulare Dehydrierungsprodukte bilden nur Ergosterin und Pyrocalciferol, nicht aber Lumisterin und Isopyrocalciferol.

mit dem Eosin Reaktion treten, bei denen die absolute Lage des H-Atoms an C₉ gleich geblieben ist oder allgemeiner ausgedrückt, bei denen sich an der relativen Lage dieses H-Atoms in Bezug auf alle übrigen Asymmetriezentren mit Ausnahme des Asymmetrie-zentrums an C₁₁ nichts geändert hat. Dann käme man zu der von uns bevorzugten Zuordnung, für die auch das Verhalten des Dehydro-lumisterins bei der Hydrierung spricht¹³⁾.

Viel eindringlicher als diese schwer nachprüfbar Hypothesen jedoch scheinen die Ergebnisse unserer synthetischen Modellversuche dafür zu sprechen, daß die in unserem Schema gegebenen konfigurativen Zuordnungen zu Recht bestehen. Gelte nämlich die Auffassung von *Spring*, dann sollten unsere synthetischen Modellkohlenwasserstoffe IV die in der Tabelle II mit 2) und 3) bezeichneten konfigurativen Anordnungen besitzen, d. h. aber, es müßten die Ringe A und C einmal in einer Art „cis“, das andere Mal in einer Art „trans“-Verknüpfung miteinander verbunden worden sein. Unter diesen Umständen wäre es ganz unverständlich, daß dabei nicht, wenigstens in kleinen Mengen, auch die beiden anderen Racemate 1) und 4), die ja dann ganz ähnlich gebaut sind, entstehen, wofür wir aber nicht den geringsten Anhaltspunkt gefunden haben. Alle synthetischen Erfahrungen sprechen vielmehr dafür, daß die beiden von uns festgestellten Stereoisomerenpaare des Kohlenwasserstoffes IV so gebaut sind, daß die Ringe A und D jedesmal gleichartig miteinander verknüpft sind (nach unserer willkürlich gewählten schematischen Anordnung also in einer Art „trans“-Verknüpfung) und daß somit die von uns getroffenen Zuordnungen für die vier Isomeren richtig sind. Wir glauben daher, daß es auf diesem Umwege möglich ist, dem Lumisterin seine endgültige Formel zuteilen zu können¹⁴⁾. Die erste Stufe der photochemischen Reaktion besteht dann darin, daß ein Konfigurationsänderung sowohl am Kohlenstoffatom 9 als auch am Kohlenstoffatom 10 erfolgt. Würde nun eines der beiden Kohlenstoffatome konfiguratativ verändert werden, dann käme man in die Reihe der Pyrocalciferole und der photochemische Prozeß würde einen völlig andersartigen, viel einfacheren Verlauf nehmen und nicht zu anti-rachitischen Vitaminen führen.

Eingeg. am 25. Juli 1947. [A 62].

¹³⁾ K. Dimroth, Ber. dtsch. chem. Ges. 69, 1123 [1936].

¹⁴⁾ Formel Seite 216 bzw. schematische Übersicht II, 2) obere Zeile.

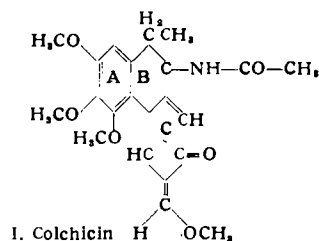
Zur Konstitution des Colchicins

Von Prof. Dr. HANS LETTRÉ, Organisch-chemisches Institut der Universität Göttingen

Aus der Geschichte des Colchicins
Versuche zur Konstitutionsaufklärung über das Colchicin
Die Konstitution des Ringes A
Untersuchung des Abbauproduktes C₁₁H₁₆O₄

Aus der Geschichte des Colchicins

In der ersten Veröffentlichung über seine Arbeiten am Colchicin schrieb *Windaus*¹⁾ im Jahre 1910: „Die chemische Erforschung des Colchicins, des wirksamen Bestandteils der Herbstzeitlosen, ruht seit über zwanzig Jahren. Es ist überraschend, daß die Chemiker diesem Alkaloid, das als Gichtmittel bekannt und geschätzt ist, ein so geringes Interesse entgegenbringen; dabei ist bisher über die Konstitution des Colchicins so wenig bekannt, daß eine Wiederaufnahme der alten Arbeiten ebenso wünschenswert wie aussichtsreich erscheint“. 1923 konnte *Windaus*²⁾ seine Untersuchungen über diesen Pflanzenstoff in dem Formelbild I zusammenfassen und bis auf eine Unsicherheit in der Stellung der Substituenten im Ring C schien die Frage der Konstitutionsaufklärung gelöst zu sein.



Prüfung der Phenanthren-Struktur
Der Ring B
Konstitution des Ringes C

*Richard Kuhn*³⁾ reiht in seinem Aufsatz „Die Entdeckung physiologischer Wirkungen altbekannter Naturstoffe“ das Colchicin unter die Beispiele, daß eine lange bekannte Substanz nach ihrer eingehenden Untersuchung durch den Chemiker erneut Interesse erlangt, weil neue physiologische Wirkungen entdeckt werden, und schreibt: „Welche Bedeutung diesem Formelbild eines Tages zukommen werde, konnte *Windaus* nicht ahnen. Denn erst vor wenigen Jahren (1937) hat *Blakeslee* entdeckt, daß dem Colchicin die wunderbare Eigenschaft innewohnt, die Anzahl der Chromosomen in den Zellkernen zu verdoppeln, d. h. Polyploidie zu erzeugen⁴⁾.“ Durch diese polyploidisierende Wirkung und durch die schon 1934 von *A. P. Dustin*⁵⁾ beschriebene hemmende Wirkung auf die Teilung der tierischen Zelle ist das Colchicin zu großem biologischem Interesse gekommen. Ganz besondere Bedeutung haben das Colchicin und seine Derivate durch die erfolgreiche Anwendung in der Therapie äußerer Tumoren (*H. Brodersen*⁶⁾, *H. Cramer*⁷⁾, *P. Eichler*⁸⁾) erlangt. Die Klärung des Zusammenhangs zwischen dieser biologischen Wirkung und der Konstitution setzt die genaue Kenntnis des Aufbaus der Colchicinmolekel voraus. Ich habe den Ableitungen über die Zusammen-

³⁾ R. Kuhn, diese Ztschr. 53, 309 [1940].

⁴⁾ *Blakeslee*, Journal Heredity (Am.) 28, 393 [1937]; vgl. *F. Schwanitz*, Naturwiss. 28, 353 [1940].

⁵⁾ *A. P. Dustin*, Bull. Acad. roy. Med. Belg. 14, 487 [1934].

⁶⁾ *H. Brodersen*, Strahlentherap. 73, 196 [1943].

⁷⁾ *H. Cramer*, Med. Klin. 41, 16, 337, [1946].

⁸⁾ *P. Eichler*, Ärztl. Wschr. 1947, 464; Dtsch. Gesundheitswesen 1947, im Druck.

¹⁾ *A. Windaus*, S.-B. Heidelberger Akad. Wiss.; math.-naturwiss. Kl., 1910, 2. Abhdlg.

²⁾ *A. Windaus*, Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, math.-physik. Kl. 1923, 17; Liebigs Ann. Chem. 439, 59 [1924].