

Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft.

1934. Nr. 4.

— Abteilung A (Vereinsnachrichten) —

11. April.

H. Wieland: Die Konstitution der Gallensäuren.

[Zusammenfassender Vortrag, gehalten vor der Deutschen Chemischen Gesellschaft am 17. Februar 1934; eingegangen am 9. März 1934.]

Aus der Galle des Rindes sind 4 Säuren isoliert worden, die sich alle auf die Stammsäure $C_{24}H_{40}O_2$, die Cholansäure, zurückführen lassen. Es sind dies die Cholsäure, $C_{24}H_{40}O_5$, die Desoxy-cholsäure und die mit ihr isomere Anthropo-desoxy-cholsäure, $C_{24}H_{40}O_4$, und die Lithocholsäure, $C_{24}H_{40}O_3$. In der Galle kommen diese Säuren nicht frei vor, sondern als Amide von Glykokoll oder auch von Taurin. Durch alkalische Hydrolyse der so gepaarten Säuren wird die Amino-säure abgespalten und die Gallensäure freigelegt. Der Sauerstoff der vier Gallensäuren hat alkoholische Funktion, und zwar liegen überall sekundäre Carbinolgruppen vor, da man in allen Fällen durch Dehydrierung mit Chromsäure die entsprechenden Keto-säuren gewinnen kann.

Die Formel der Cholansäure, $C_{23}H_{39}.CO_2H$, unterscheidet sich von der einer Fettsäure $C_{23}H_{47}.CO_2H$ um 8 Wasserstoffatome. Da die Gallensäuren keine ungesättigte Bindung enthalten, so muß ihr Gerüst aus 4 Ringen aufgebaut sein. Die Carboxylgruppe haftet am Ende einer verzweigten Kohlenstoffkette. Dies ergibt sich aus dem oxydativen Abbau des Cholansäure-esters mit Hilfe der Grignardschen Reaktion. Nach der stufenweisen Entfernung von 5 C-Atomen der Gruppierung $-\text{CH}(\text{CH}_3).\text{CH}_2.\text{CH}_2.\text{CO}_2$ trifft der Abbau auf einen Ring, der unter Bildung einer Dicarbonsäure $C_{19}H_{30}O_4$, der Ätio-biliansäure, geöffnet wird.

Diese Seitenkette hat schon in einer früheren Periode der Konstitutions-Erforschung die Beziehungen zwischen den Sterinen und den Gallensäuren klargestellt, indem Windaus im Jahre 1919 den Kohlenwasserstoff Pseudo-cholestan zu Cholansäure oxydieren konnte. Dabei werden 3 C-Atome als Aceton abgespalten gemäß dem Schema $-\text{CH}_2.\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \rightarrow -\text{CO}_2H + \text{CO}(\text{CH}_3)_2$. Im umgekehrten Sinne ist das Pseudo-cholestan auch von der Cholansäure aus durch Anwendung der Grignardschen Reaktion synthetisch zugänglich gewesen. Demgemäß unterscheidet sich das Cholesterin im Grundgerüst von den Gallensäuren lediglich durch die Natur der verlängerten Seitenkette: $-\text{CH}(\text{CH}_3).\text{CH}_2.\text{CH}_2.\text{CH}_2.\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ bzw. $-\text{CH}(\text{CH}_3).\text{CH}_2.\text{CH}_2.\text{CO}_2H$. Der Aufbau des Kerns der Molekel, der übrigen 19 C-Atome, ist in den beiden Naturstoffen derselbe.

Der schwierigste Teil des Konstitutions-Problems liegt naturgemäß in den 4 carbocyclischen Ringen, in der Aufgabe, deren Gliederzahl und gegenseitige Bindung zu ermitteln. Hierzu boten die alkoholischen OH-Gruppen der Gallensäuren die unentbehrliche Handhabe. Die 3 Hydroxyle in der Cholsäure sind auf 3 Ringe verteilt, die wir mit I, II und III bezeichnen

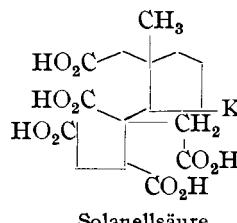
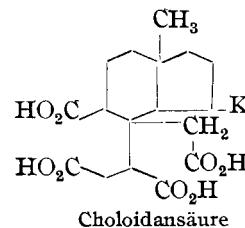
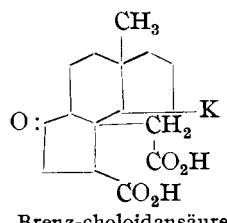
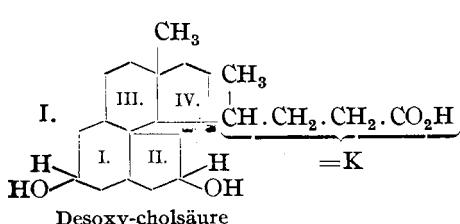
wollen. Die Desoxy-cholsäure enthält die beiden sekundären Alkoholgruppen an den gleichen Stellen wie die Cholsäure in den Ringen I und II, während sie in der Anthropeo-desoxy-cholsäure die entsprechenden Plätze in I und III einnehmen. Dem Hydroxyl der Litho-cholsäure kommt in Übereinstimmung mit diesen Beziehungen Ring I als Standort zu. Der Beweis für die gleiche Stellung der OH-Gruppen liegt darin, daß die 3 sauerstoff-ärmeren Säuren von der Cholsäure aus zugänglich sind.

Führt man die Oxydation der Oxy-cholansäuren über die Stufe der Keto-säuren hinaus, so kommt es zur Ringspaltung, durch die aus jedem Ring 2 neue Carboxylgruppen gebildet werden. Dies beweist, daß allen Carbinolgruppen Methylen benachbart ist.

Die thermische Zersetzung der auf diese Weise zugänglichen Polycarbon-säuren und der weitere Abbau der dabei erhaltenen Reaktionsprodukte lieferten, neben der Bromierung der Keto-säuren und der weiteren Umwandlung der bromierten Säuren, die wichtigste Methode zur Konstitutions-Ermittlung. Vor allem schien die Gliederzahl der einzelnen Ringe mit großer Wahrscheinlichkeit bestimmbar bei Berücksichtigung einer von Blanc aufgestellten Regel, nach der aus Dicarbonsäuren mit 6 oder 7 C-Atomen bei der thermischen Zersetzung die nächst niederen cyclischen Ketone, aus solchen mit weniger als 6 C-Atomen dagegen die inneren Säure-anhydride hervorgehen sollten. Diese Regel hat sich vielfach bewährt, aber das allzu große Vertrauen, das wir ihr entgegengebracht haben, hat auch, wie wir sehen werden, in einer entscheidenden Phase der Untersuchung unserem Vormarsch eine starke Stockung bereitet.

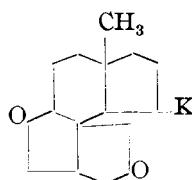
Ich möchte jetzt, ohne auf Einzelheiten einzugehen, das Ergebnis von zwei Reaktionsreihen wiedergeben, die einen sehr wesentlichen Einblick in das Gefüge des Untersuchungs-Objekts vermittelt haben.

1. Ausgehend von dem Produkt der oxydativen Sprengung der beiden substituierten Ringe der Desoxy-cholsäure, der 5-basischen Choloidansäure, $C_{24}H_{36}O_{10}$, gelang es, unter Verlust von nur einem Kohlenstoffatom, eine Hexacarbonsäure $C_{23}H_{36}O_{12}$, die sog. Solanellsäure, zu erhalten, in der drei Ringe geöffnet sind. Dieses Ergebnis, verbunden mit dem, was sich aus der Kleinarbeit über die Beziehungen der Ringe zueinander ableiten ließ, schien die früher vorgeschlagene Strukturformel (I) zu bestätigen.

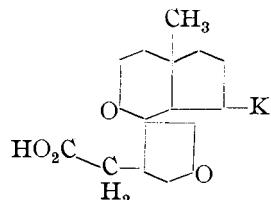
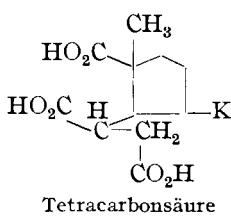
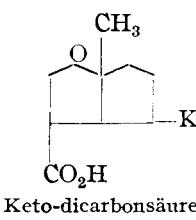
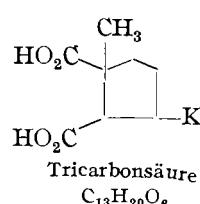


Für die Formulierung von Ring II als Fünfring war damals maßgebend, daß das Dicarbonsäure-System, das bei seiner Aufsprengung entsteht, sich thermisch nicht unter Bildung eines cyclischen Ketons umsetzte. Diese Folgerung war irrtümlich. Immerhin hat dieses Formelbild für den Abbau bis zur Solanellsäure eine befriedigende Deutung gegeben, eine Reaktion, durch die bewiesen war, daß die 3 Ringe im Verhältnis gegenseitiger Kondensation stehen müssen.

2. Darüber, was jenseits der 3 kondensierten Ringe I, II und III sich befindet, und wie man sich den Anschluß des vierten Ringes vorzustellen hat, unterrichtet die zweite Reaktions-Reihe. Durch Oxydation mit Permanganat läßt sich das Produkt der thermischen Zersetzung von Desoxybiliansäure, die Brenz-desoxybiliansäure, $C_{23}H_{34}O_4$, in eine Diketo-dicarbonsäure $C_{23}H_{34}O_6$ überführen. Diese Diketo-säure wird von Salpetersäure in glatter Reaktion unter Verlust von 7 Kohlenstoffatomen abgebaut zu einer Tetracarbonsäure $C_{16}H_{24}O_8$. In ihr befinden sich 2 Carboxyle in 1,6-Stellung. Denn sie wandelt sich bei der Brenzreaktion um in eine Keto-dicarbonsäure $C_{15}H_{22}O_5$, aus der durch Oxydation eine Tricarbonsäure $C_{13}H_{20}O_6$ erhalten wurde. Der eine Ring, der bei diesen Umwandlungen erhalten geblieben ist, kann ebenso wie im Fall der Solanellsäure nur der bis dahin noch unbekannte Ring IV sein. An ihm haftet, wie sich weiter gezeigt hat, die Seitenkette. Es wurde oben erwähnt, daß beim stufenweisen Abbau dieser Seitenkette der Einbruch in den mit ihr verbundenen Ring durch das Auftreten einer Dicarbonsäure, der Ätio-biliansäure, gekennzeichnet war. Ihre thermische Zersetzung läßt kein cyclisches Keton entstehen, woraus geschlossen wurde, daß sie aus einem Fünfring hervorgegangen sei. Die Seitenkette umfaßt 5 Kohlenstoffatome, Ring IV die gleiche Zahl, die beiden Carboxyle machen 2 C aus. So fehlt noch zur Säure $C_{13}H_{20}O_6$ ein C-Atom, das als tertiär gebundene Methylgruppe angenommen wurde. Dafür sprach die Tatsache, daß unter den Produkten der Oxydation der Diketo-dicarbonsäure $C_{23}H_{34}O_6$ zur Tetracarbonsäure $C_{16}H_{24}O_8$ die α -Methyl-glutar- α -carbonsäure, $(HO_2C)_2CH(CH_3).CH_2.CH_2.CO_2H$, aufgefunden wurde. In der aus diesen Befunden abgeleiteten Strukturformel für die Tricarbonsäure $C_{13}H_{20}O_6$ ist die Lage der Seitenkette ungewiß. Von der Grundlage dieser



Brenz-desoxybiliansäure

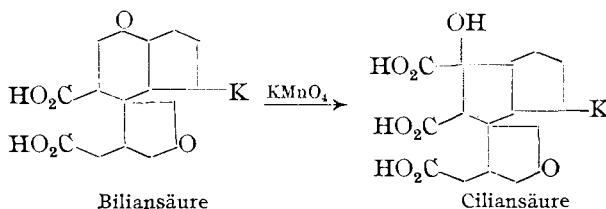
Diketo-dicarbonsäure $C_{23}H_{34}O_6$ Tetracarbonsäure
 $C_{16}H_{24}O_8$ Keto-dicarbonsäure
 $C_{15}H_{22}O_5$ 

A 4*

Formel aus erhält die Tetracarbonsäure $C_{16}H_{24}O_8$ den oben wiedergegebenen Ausdruck. Sucht man zwischen den beiden Abbau-Reaktionen einen Zusammenhang herzustellen, so kommt für die Desoxy-cholsäure das Formelbild I zustande, das den bis dahin gemachten Beobachtungen gerecht wird.

Aber diese Formel weist einen bedauerlichen Mangel auf. In ihr sind von den 24 C-Atomen nur 22 untergebracht. Die zwei übrigen sind durch unsere Versuche der topographischen Bestimmung nicht zugänglich gemacht worden. Wir vermögen die meisten Punkte der Formel als Haftstellen dieser beiden C-Atome auszuschließen und kamen per exclusionem zu dem Schluß, daß sie in den Ring III, mutmaßlich als $-\text{HC}(\text{CH}_3)\text{-Gruppe}$ eingebaut seien. Diese Erwürdigung bringt die Forderung, der Dicarbonsäure habhaft zu werden, die frei von allen anderen Substituenten, den oxydativ geöffneten Ring III der genauen Untersuchung darbietet. Die Durchführung der Brenzreaktion bringt eine große Überraschung. Es gelingt nicht, die beiden Carboxyle zur Keton-Synthese zu veraulassen; was man allein erhält, ist das innere Anhydrid.

In diesem Fall nun stieß die Anwendung der Regel von Blanc, daß die neue Tricarbonsäure, die Thilo-biliansäure, einen Fünfring zur Grundlage habe, auf experimentell gesicherte Befunde, die dieser Folgerung entschieden widersprachen. So hatte Borsche nachgewiesen, daß der schon vor Jahren von Lassar-Cohn entdeckte Übergang der Biliansäure, des Oxydationsprodukts der Cholsäure, in Ciliansäure die Folge einer Art von Benzilsäure-Umlagerung ist, die sich an eben diesem Ring III vollzieht:



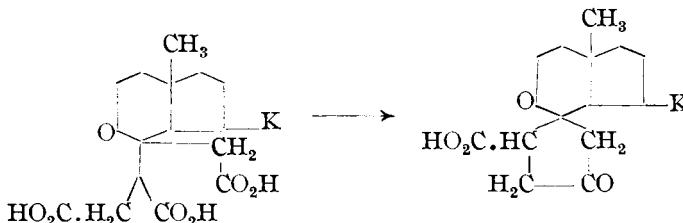
Diese Reaktion ist nur erklärbar, wenn man in Ring III mindestens 6 C-Atome annimmt.

Damit erkannte man, daß aus dem Ergebnis der thermischen Zersetzung von Dicarbonsäuren, deren beide Carboxyle mit Ringen verbunden sind, keine sicheren Schlüsse auf den Abstand der Carboxylgruppen gezogen werden können. Das, was als bindend für die Fünfgliederzahl von Ring II angenommen worden war, verlor nunmehr seine Beweiskraft. Der Weg zu einer Abänderung der aus den experimentellen Daten abgeleiteten Strukturformel war mit dieser Erkenntnis freigeworden.

Im Jahre 1928 hat O. Diels die Dehydrierung des Cholesterins mit Selen und die der Cholatriensäure mit Palladium-Kohle vorgenommen und hat in beiden Fällen als Reaktionsprodukt in geringer Menge den aromatischen Kohlenwasserstoff Chrysen (II) isoliert. Im Banne der Vorstellung, daß Ring II fünfgliedrig sei, zudem in der Meinung, daß der unter so extremen Bedingungen (bei 350°) verlaufende Prozeß keinen Rückschluß auf die Natur des Ausgangsmaterials erlaube, habe ich der Entdeckung von Diels nicht die nötige Aufmerksamkeit geschenkt. Dazu kam noch der in

jener Zeit nicht zu widerlegende Glaube, die Ringe I, II und III seien in der durch die Formel I wiedergegebenen Weise miteinander verknüpft.

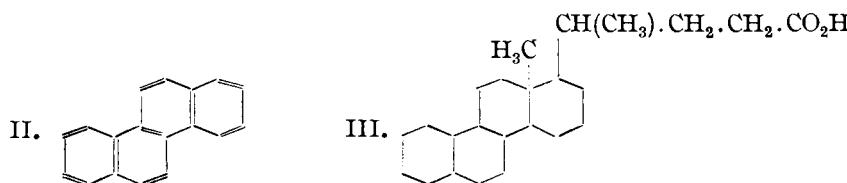
In der Annahme der Nachbarschaft von Ring I und II war man bestärkt worden durch die Ergebnisse, die das genaue Absuchen des Weges von der Choloidansäure zur Solanellsäure einbrachte. Die thermische Zersetzung der Choloidansäure ergibt nämlich eine Brenzsäure, die sich in gleicher Weise wie Brenz-desoxybiliansäure aufspalten läßt. In dieser Keto-tetracarbonsäure stehen 2 CO_2H -Gruppen in 1,6-Stellung zueinander, da ihre Brenzreaktion wieder ein cyclisches Keton liefert:



Dadurch erschienen die räumlichen Beziehungen der Nachbarschaft von Ring I und II festgelegt.

Zum arderen wurde zweifellos ein neuer Ring oxydativ angeschlagen bei dem bereits besprochenen Übergang von Brenz-desoxybiliansäure in die Diketo-dicarbonsäure $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_6$. Mit diesen Fesseln und ohne die Erkenntnis von der Unzuverlässigkeit der Regel von Blanc war an die Diskussion von Beziehungen zwischen Gallensäuren und Chrysen nicht gut zu denken.

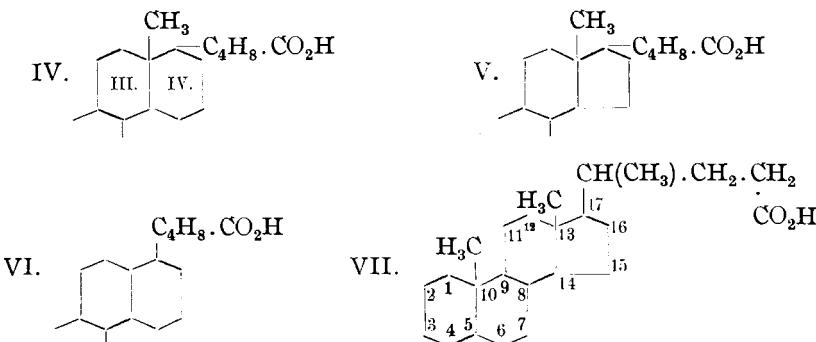
Gerade als ich gemeinsam mit Fr. E. Dane mit den an der Thilo-biliansäure gemachten Erfahrungen der Umgestaltung des Formel-Ausdrucks nachging, brachten O. Rosenheim und H. King, gestützt auf den Vergleich der Röntgenogramme von Chrysen und Cholesterin bzw. Cholsäure, eine vom perhydrierten Chrysen abgeleitete Strukturformel (III) zum Vorschlag.



Wie man sieht, unterscheidet sie sich von der bis dahin erörterten Formel (I) darin, daß der zum Sechsring erweiterte Ring II auf der entgegengesetzten Seite an Ring I angegliedert und auch Ring IV mit 6 C-Atomen versehen ist. Dadurch wären die beiden überständigen Kohlenstoffatome, deren Unterbringung den Gegenstand so mühevoller Arbeit gebildet hatte, in den Rahmen der Molekel eingefügt.

Versuchte man, die bis dahin bekannt gewordenen Tatsachen mit dieser Formel, die ohne neues experimentelles Material in Vorschlag gebracht war, in Beziehung zu bringen, so ergaben sich aber neue erhebliche Schwierigkeiten. Der bereits behandelte Abbau der Desoxy-biliansäure zur Säure $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_6$ steht der Annahme der Gruppe IV im Wege, da aus ihr nur eine Tricarbonsäure mit mindestens 14 C-Atomen entstehen könnte. Man muß also auf die

Unterbringung eines C-Atoms an dieser Stelle verzichten und hat die Wahl zwischen den beiden Möglichkeiten V und VI, unter denen wir nach dem

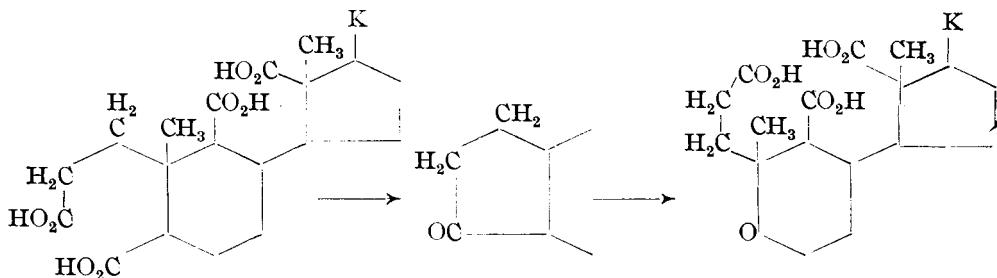


Ergebnis der Brenzreaktion von Äthio-biliansäure (Anhydrid-Bildung) zu gunsten von V entschieden. Das letzte überständige C-Atom verweisen wir als Methylgruppe an C₁₀.

Wir wollen nun sehen, wie die so umgestaltete Formel (VII) den vorliegenden experimentellen Tatsachen, deren sie als Beweis bedarf, gerecht wird. Wenn sie richtig ist, so muß die in der früheren Formel festgelegte Beteiligung von Ring I an II und III abgelehnt werden. Es waren im Grunde 2 Beobachtungen, die zu dieser Folgerung geführt hatten:

1. Die Oxydation von Brenz-desoxybiliansäure zur Diketo-dicarbonsäure C₂₃H₃₄O₆ beweist zweifellos, daß das C-Atom, das hierbei zur Ketogruppe wird, 2 Ringen angehört. Der neue Ring — früher als Ring III bezeichnet — ist nicht identisch mit demjenigen, der in der Desoxy-cholsäure die zweite OH-Gruppe trägt.

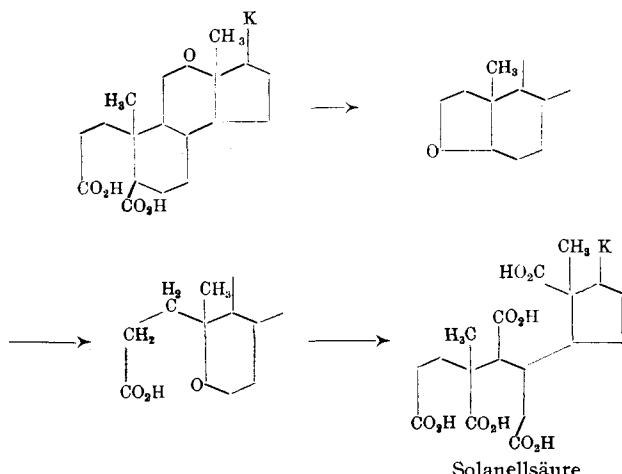
2. Von diesem, der Desoxy-cholsäure, der Desoxy-biliansäure und auch der Diketo-dicarbonsäure C₂₃H₃₄O₆ angehörenden sauerstoff-haltigen Ring wurde die Annahme gemacht, er sei ebenfalls mit Ring I kondensiert. Die Gründe dafür sind vorhin auseinandergesetzt worden. Man kann die erwähnten Reaktionen jedoch auch erklären, wenn man den Ring, der in der Choloidansäure außer Ring I geöffnet ist, als den dritten Ring der neuen Formel ansieht. Auch so entstehen, wie man sieht, die beiden vom Experiment geforderten 1,6-ständigen Carboxyle:



Dann fallen naturgemäß dem Ring, der bisher als Ring III bezeichnet wurde, die Funktionen des bisherigen Ringes II zu; sein Anschluß an Ring I steht ja

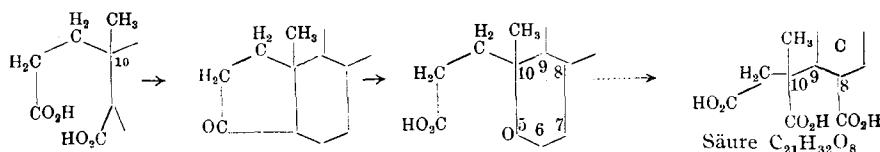
außer Zweifel. Um Verwechslungen und Irrtümer zu vermeiden, empfiehlt es sich, die Ringe mit A, B, C, D zu bezeichnen, wobei man zu beachten hat, daß A mit I, B mit III, C mit II und D mit IV der früheren Formel gleichzusetzen ist.

In der Desoxy-biliansäure, mit der die meisten Versuche vorgenommen worden sind, ist Ring A zwischen C₃ und C₄ geöffnet, Brenz-desoxybiliansäure schließt sich mit der Ketogruppe an C₅ und Ring B an, und der Weg über die Diketo-dicarbonsäure C₂₃H₃₄O₆ zur Solanellsäure gestaltet sich formell-mäßig¹⁾ durchaus in Übereinstimmung mit folgendem Schema:

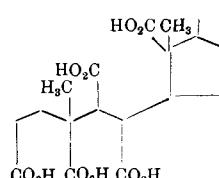


Die Beziehungen des Cholesterins zu den Gallensäuren.

Bei der Ähnlichkeit im chemischen Verhalten hatte man bisher angenommen, derjenige Ring, in dem sich die zweite OH-Gruppe der Desoxy-cholsäure befindet, sei identisch mit dem Ring des Cholesterins, der nach den Arbeiten von Windaus und seinen Schülern zweifellos mit Ring A kondensiert ist. Jetzt war zu beweisen, daß dies ein Irrtum war. Dies gelang durch stufenweisen Abbau der Litho-biliansäure mit Hilfe der bewährten Methode der thermischen Zersetzung und oxydativen Ringsprengung, ein Abbau, der schließlich zu einer Tetracarbonsäure C₂₁H₃₂O₈ führte:



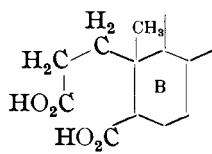
¹⁾ In Wirklichkeit führt dieser Abbau gleich eine Stufe über die Solanellsäure hinaus zu der von M. Schenck zuerst auf anderem Wege erhaltenen Biloidansäure, C₂₂H₃₂O₁₂ =



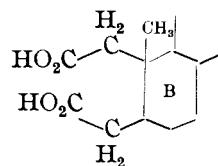
Diese Säure war schon früher vom Cholesterin aus unter Beteiligung von Ring A und B gewonnen worden. Es steht demnach fest, daß der neben Ring A hauptsächlich untersuchte Nachbarring im Cholesterin, der die Doppelbindung trägt, identisch ist mit demjenigen der Gallensäuren, in dem die Oxydation von Ring A aus bei dem Abbau zur Solanellsäure und auch bei dem vorhin behandelten Abbau zu $C_{21}H_{32}O_8$ zuerst eingreift.

Der Standort der OH-Gruppen in den Gallensäuren ist eindeutig bestimmt. Sie stehen in der Litho-cholsäure an C_3 , in der Desoxy-cholsäure an C_3 und C_{12} , in der Cholsäure selbst an C_3 , C_7 und C_{12} und das Cholesterin enthält sein Hydroxyl, das früher an C_4 angenommen war, ebenfalls an C_3 . Dies geht daraus hervor, daß die 3-Oxy-6-keto-cholansäure über ihr Semicarbazone nach Kishner-Wolff in eine mit Litho-cholsäure stereoisomere 3-Oxy-cholansäure überging, die früher schon Windaus aus Chlor-cholestan erhalten hatte durch Aboxydation der Isopropylgruppe und hydrolytische Abspaltung des Chlors.

Die Isomerie der beiden Dicarbonsäuren, die durch Aufsprengung von Ring A nebeneinander entstehen, erklärt sich in allen Einzelheiten der Reaktionsweise dadurch, daß gleichzeitig zwischen C_3 und C_4 (normale Reihe) und zwischen C_2 und C_3 (Iso-Reihe) die Öffnung des Ringes erfolgt, z. B.:



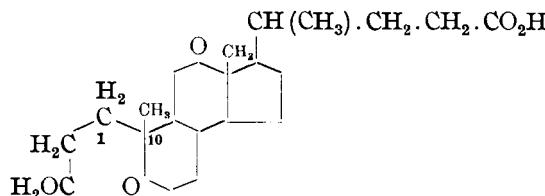
Desoxy-biliansäure



Iso-desoxybiliansäure.

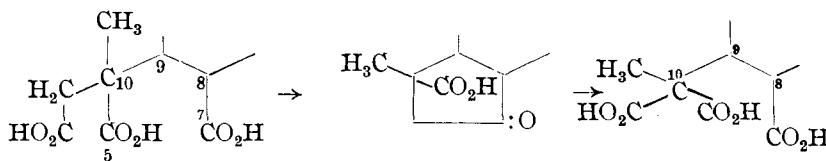
Die Stellung der beiden Methylgruppen.

Wenn, wie nachher noch bewiesen wird, die Seitenkette in den Gallensäuren an C_{17} in Ring D haftet, so kann das bei der Oxydation der Diketodicarbonsäure $C_{23}H_{34}O_8$ beobachtete Auftreten der α -Methyl-glutar- α -carbon-säure, $(HO_2C)_2C(CH_3) \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO_2H$, nicht mehr als Beweis für die an

Diketo-dicarbonsäure $C_{23}H_{34}O_6$

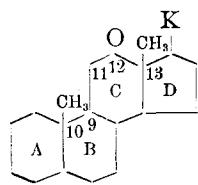
C_{18} angenommene Methylgruppe gelten, da aus diesem Teil der Molekel die Bildung jener substituierten Glütsäure nicht abzuleiten ist. Ihre Bildung ist nur verständlich (und nicht auf andere Weise erklärbar), wenn man an C_{10} die in ihr auftretende Methylgruppe annimmt. C_1 als Standort des Methyls ist von Tschesche durch eine überzeugende Abbau-Reaktion der ein-

zernen Glieder von Ring A ausgeschlossen worden. Ein zweiter bündiger Beweis für die Stellung der einen Methylgruppe an C₁₀ liegt darin, daß die Säure C₂₁H₃₂O₈, bei der der Abbau von Litho-biliansäure mit dem des Cholesterins zusammentrifft, schon früher von Wind aus, noch auf der Basis des Cholestans, durch zweifache thermische Zersetzung und oxydative Aufsprengung der fünfgliedrigen Ketone in eine Malonsäure übergeführt wurde, die leicht CO₂ verliert:

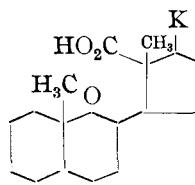


In der Dicarbonsäure, die so entsteht, sind von den Ringen A und B noch 6 C-Atome übrig geblieben. Sie läßt sich jedoch nicht zu einem Keton cyclisieren. Diese Reaktionen sind nur erklärbar bei einer Verzweigung der Kette, die dadurch zustande kommt, daß an C₁₀ Methyl steht. C₉ ist als Haftstelle durch die jetzt zu besprechende Abbau-Reaktion ausgeschlossen, die gleichzeitig die Verbindung der Ringe C und D mit A und B mit aller Sicherheit festlegt.

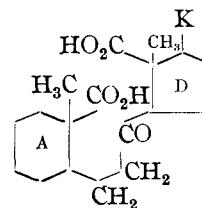
12-Keto-cholansäure läßt sich an C₁₁ bromieren. Die aus der Bromketo-säure zu erhaltende 11-Oxy-12-keto-cholansäure wird mit Permanganat zu einer Keto-dicarbonsäure C₂₃H₃₆O₅ aufgespalten. Daß dabei die Keto-gruppe dieser Säure in den Ring B hineingelegt worden ist, zeigt ihre weitere Abwandlung. Ihr Bromierungsprodukt ergibt nämlich eine Oxy-keto-säure, in der sich die beiden sauerstoff-tragenden C-Atome mit Chromsäure in Carboxyl und Carbonyl überführen lassen. Es hat sich also an einer bisher nicht zugänglichen Stelle Ring B geöffnet, und in der entstandenen Keto-tricarbonsäure C₂₃H₃₆O₇ zeigen sich die beiden von den Eingriffen nicht beeinträchtigten Ringe A und D in übersichtlichem Bild als durch eine aus den Be-standteilen von Ring B bestehende Dreierkette miteinander verbunden.



12-Keto-cholansäure
C₂₄H₃₆O₃



Keto-dicarbonsäure
C₂₃H₃₆O₅



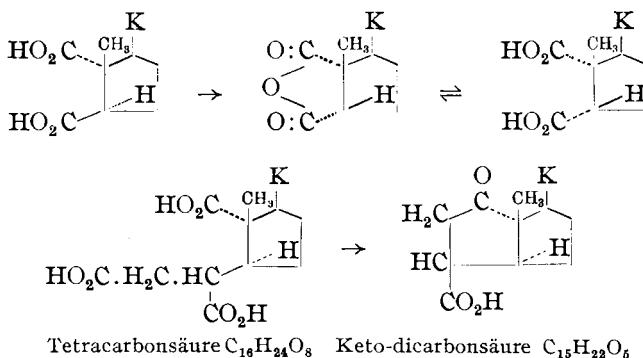
Keto-tricarbonsäure
C₂₃H₃₆O₇

Aus dieser Tricarbonsäure entstand nun bei weiterer Oxydation, durchaus im Einklang mit den bisherigen Ableitungen, die wohlbekannte Tricarbonsäure C₁₈H₂₀O₆. Es tut dem auf diesem mühseligen Wege gewonnenen klaren Einblick in das Strukturbild keinen Abbruch, daß der mit Ring A zusammenhängende Teil des Gerüstes bei der Endreaktion nicht gefaßt werden konnte, da wir aus zahlreichen anderen Zusammenhängen über die Natur der übrigen C-Atome genau unterrichtet sind. Da die andere Methylgruppe nach dieser

bis ins einzelne gehenden Sektion an keiner anderen Stelle haften kann, als an C_{10} , erfahren die übrigen Argumente für diesen Tatbestand durch die besprochene Abbau-Reaktion eine weitere Bekräftigung.

Die zweite Methylgruppe haben wir an C_{13} gelegt. Der aus dem Auftreten der α -Methyl-glutar- α -carbonsäure entnommene Beweis ist aus den bereits erwähnten Gründen, die sich aus der Stellung der Seitenkette ergeben haben, zwar hinfällig geworden. Indessen scheinen andere Tatsachen ausreichend, an dieser Auffassung festzuhalten, so vor allem die Unfähigkeit der Äthio-biliansäure, bei der Brenzreaktion in ein cyclisches Keton überzugehen. Außerdem ist in jener Tricarbonsäure $C_{13}H_{20}O_6$, wie auch in ihrer Vorläuferin, der Tetracarbonsäure $C_{16}H_{24}O_8$, eine Carboxylgruppe ausnehmend schwer — nur mit Diazo-methan — zu verestern, wie auch die neutralen Ester nur an 2 bzw. 3 Carboxylen sich verestern lassen. Diese Erscheinungen sprechen mit großer Wahrscheinlichkeit für ein tertiär gebundenes Carboxyl, das sich nur bei der Haftung von Methyl an C_{13} ableiten lässt. Obwohl auch die durch die Lage der Doppelbindung bedingten Isomeren der Apo-cholsäure und des Ergosterins, auf die hier nicht näher eingegangen werden kann, die Substitution von C_{14} durch Methyl sehr unwahrscheinlich machen, haben die englischen Chemiker, die die Auslegung der Strukturformel diskutiert haben, eine Zeitlang dieser Stellung den Vorzug gegeben. Die Richtigkeit des von uns angenommenen Standortes für die zweite Methylgruppe ergibt sich aus folgenden experimentellen Tatsachen:

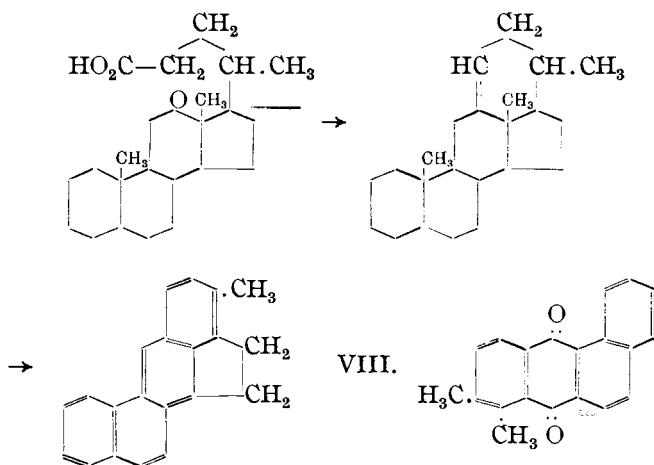
Das Anhydrid der Säure $C_{13}H_{20}O_6$ geht bei der Aufspaltung mit heißem Wasser in eine isomere, niedriger schmelzende Säure über, die beim Erhitzen wieder in das gleiche Anhydrid übergeführt wird. Die beiden Säuren stehen zweifellos im Verhältnis der *cis-trans*-Isomerie zueinander, und bei der aus anderen Untersuchungen bekannten Begünstigung der *cis*-Konfiguration wird man die niedrig schmelzende, stabile Säure als die *cis*-Säure, die auf den 2 Wegen des Abbaus erhaltene als die *trans*-Säure aufzufassen haben:



Wenn dies zutrifft, sind die Ringe C und D im Grundgerüst durch *trans*-Bindung miteinander verknüpft. Nun hat man die Tricarbonsäure $C_{13}H_{20}O_6$ aus der Tetracarbonsäure $C_{16}H_{24}O_8$ über das Brenzketon $C_{15}H_{22}O_5$ gewonnen. Wäre in diesem Brenzketon, dessen Struktur, abgesehen von der Stellung der Methylgruppe an Ring D, einwandfrei feststeht, die Ketogruppe mit einem freien C-Atom — CH — verbunden, so hätte sich nach allen, bisher

gemachten Erfahrungen bei der thermischen Reaktion die gegenseitige Einstellung der kondensierten Ringe in die *cis*-Konfiguration vollziehen müssen, da die Verknüpfung zweier kondensierter Fünfringe in *trans*-Stellung eine starke Spannung aufweist. Aus der Tatsache, daß dies nicht der Fall ist, daß vielmehr aus der Oxydation der Keto-säure $C_{15}H_{22}O_5$ die *trans*-Form von $C_{13}H_{20}O_6$ hervorgeht, muß man den Schluß ziehen, daß die an C_{13} haftende Methylgruppe diese Umstellung verhindert.

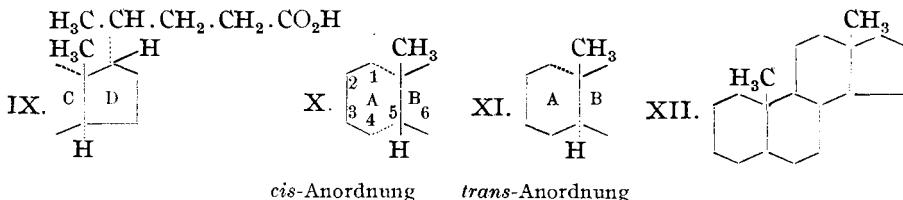
Die Haftung der Seitenkette an C_{17} , die vorweggenommen worden ist, bedarf endlich noch des exakten Beweises. Es ist im Freiburger Laboratorium und gleichzeitig auch von W. Borsche gefunden worden, daß einige 12-Ketosäuren der Gallensäure-Gruppe beim Erhitzen auf höhere Temperatur Wasser und Kohlendioxyd abspalten und in ungesättigte pentacyclische Verbindungen übergehen. Der einfachste Fall liegt in der Reaktion der 12-Keto-cholansäure vor, die dabei in den Kohlenwasserstoff Dehydro-norcholen, $C_{23}H_{38}$, übergeht. Bei der Dehydrierung dieser Verbindung mit Selen konnten wir einen prachtvoll krystallisierten, gelben aromatischen Kohlenwasserstoff $C_{21}H_{16}$ gewinnen, in dem die beiden an den Knotenpunkten C_{10} und C_{13} sitzenden Methylgruppen, die der Aromatisierung im Wege stehen, als Methan abgespalten sind. Dieser Übergang in ein aromatisches System läßt sich nur verstehen, wenn die Seitenkette an C_{17} haftet, wie es die nachstehenden Formeln veranschaulichen:



Für den gelben Kohlenwasserstoff, das Methyl-cholanthren, liegt eine auf synthetischem Wege von Cook dargestellte Verbindung mit anderer Stellung des Äthylenrings als Vorbild vor. Cook hat auch in allerletzter Zeit unseren Kohlenwasserstoff über ein Chinon zu 5,6-Dimethyl-1,2-benzanthrachinon (VIII) abgebaut und damit dem Struktur-Beweis die letzte Feile gegeben.

Weiterer Klärung bedürfen indessen noch die Konfigurations-Verhältnisse. Man ist noch nicht befriedigend darüber unterrichtet, in welcher räumlichen Lage die Ringe gegenseitig miteinander verknüpft sind. Für die Ringe C und D scheint die *trans*-Anordnung aus den vorhin ange-

stellten Erörterungen über die Stereoisomerie der Säure $C_{13}H_{20}O_6$ mit Sicherheit hervorzuheben. Wenn man sich auf das räumliche Modell verläßt, kann man außerdem sagen, daß sich Methyl und Seitenkette am Ring D auch in *trans*-Stellung zueinander befinden müssen. Damit kommt man zu dem sterischen Teilbild IX. Man kann vermuten, daß auch die Ringe B



und C in *trans*-Stellung miteinander verknüpft sind. Doch fehlt es hierfür noch an jeglichem Beweis.

Dagegen liegt ein reichhaltiges experimentelles Material für die Diskussion der sterischen Verhältnisse, wie sie zwischen Ring A und B bestehen, vor. Man verdankt den Arbeiten von Windaus den sicheren Nachweis dafür, daß die zwei großen sterischen Gruppen, die bei den Gallensäuren durch die Stammsäuren Cholansäure und Allo-cholansäure, bei den Sterinen durch Pseudo-cholestan und Cholestan gekennzeichnet sind, sich durch verschiedene Konfiguration am Asymmetrie-Zentrum C₅ unterscheiden (X und XI).

Umlagerungen aus einer Reihe in die andere hat man nur dann beobachtet, wenn eine CO-Gruppe in 4 oder 6 dem Wasserstoff an C₅ die Möglichkeit zum Umspringen bietet. Die stabile Endform gehört stets in die Allo-Reihe. Befindet sich zwischen C₅ und C₆ eine Doppelbindung, so führt deren katalytische Absättigung mit Wasserstoff vorzugsweise in die Allo-Reihe. Ob, wie Windaus als wahrscheinlich annimmt, der stabilen Allo-Reihe die *trans*-Konfiguration (XI) zuerteilt werden muß, läßt sich mit dem zur Verfügung stehenden Vergleichsmaterial noch nicht sicher entscheiden.

Wenn wir uns zum Schluß fragen, ob sich der Aufwand von so viel Mühe für die Lösung eines recht verwickelten Struktur-Problems überhaupt lohnt, so ist dazu grundsätzlich zu sagen, daß alles was die Natur in der lebenden Zelle schafft, des stärksten Interesses des Chemikers würdig ist: Man vermag nie vorauszusehen, von welchen Erkenntnissen aus sich der Einblick in das Wesen der belebten Natur einmal weiten wird. Aber über dieses allgemeine Werturteil hinaus, das die zu so harter Arbeit bestimmten Forscher zur Ausdauer zu stählen geeignet sein mag, ist den Stoffen, deren chemische Konstitution uns heute beschäftigt hat, eine besondere biologische Bedeutung zuteil geworden. Vor 20 Jahren waren die Gallensäuren und Sterine kleine Gröppchen unscheinbarer Naturstoffe, die weder dem Chemiker, noch dem Biologen etwas zu sagen hatten. Nachdem sie im Jahre 1919 von Windaus auf ein gemeinsames Struktur-Gerüst zurückgeführt worden sind, haben sie im Gange der weiteren Entwicklung lebhaften und beachtenswerten Zuwachs erfahren. Von dem nunmehr im wesentlichen erschlossenen Grundgerüst, dem perhydrierten Naphthinden mit den beiden, dem synthetischen Aufbau abhörenden Methylen (XII), leiten sich ab das anti-

rhachitische Vitamin, das aus der Bestrahlung von Ergosterin hervorgeht, das Testikel-Hormon und — mit einer kleinen Variante — auch das weibliche Sexual-hormon; ferner mit großer Wahrscheinlichkeit die Giftstoffe, die aus dem Hautdrüsen-Sekret verschiedener Kröten isoliert worden sind. Es steht zu vermuten, daß auch die Genine vieler pflanzlicher, herz-wirksamer Glucoside, z. B. die der Digitalis- und Strophantus-Arten, und wohl eine große Zahl anderer Pflanzenstoffe von hydro-aromatischem Charakter im nahen Umkreis jenes Strukturbildes liegen. Die völlige chemische Erforschung dieser großen und wichtigen Gruppe von Naturstoffen ist nur eine Frage der Zeit.
