LEUTHARDT

LEHRBUCH DER PHYSIOLOGISCHEN CHEMIE

LEHRBUCH DER PHYSIOLOGISCHEN CHEMIE

BEGRÜNDET VON S. EDLBACHER

14., NEUBEARBEITETE UND ERWEITERTE AUFLAGE VON

FRANZ LEUTHARDT

ORDENTLICHER PROFESSOR AN DER UNIVERSITÄT ZÜRICH

MIT 76 ABBILDUNGEN

WALTER DE GRUYTER & CO.

VORMALS G. J. GÖSCHEN'SCHE VERLAGSHANDLUNG · J. GUTTENTAG VERLAGSBUCHHANDLUNG · GEORG REIMER · KARL J. TRÜBNER VEIT & COMP. · BERLIN

1959

©

Copyright 1959 by Walter de Gruyter & Co., vormals G. J. Göschen'sche Verlagshandlung, J. Guttentag, Verlagsbuchhandlung, Georg Reimer, Karl J. Trübner, Veit & Comp. Berlin W 35 — Alle Rechte, auch die des auszugsweisen Abdrucks, der photomechanischen Wiedergabe, der Herstellung von Mikrofilmen und der Übersetzung, vorbehalten.
Archiv-Nr. 52 107 59 — Printed in Germany — Satz: Walter de Gruyter & Co., Berlin W 35
Druck: Franz Spiller, Berlin SO 36

Vorwort zur 10. Auflage

Der verdiente Begründer des „Kurzgefaßten Lehrbuches der physiologischen Chemie", Prof. Dr. S. Edlbacher, ist im Mai 1946 in Basel verstorben. Im gleichen Jahr kam die 9. Auflage seines Lehrbuches heraus. Sie hatte wegen der Ungunst der Zeit die jüngsten Fortschritte der physiologischen Chemie nur zum geringen Teil berücksichtigen können, und es drängte sich daher für die 10. Auflage eine völlige Neubearbeitung des Buches auf. Die rasche Entwicklung der physiologischen Chemie in den vergangenen Jahren hat den Stoff so stark anwachsen lassen, daß auch bei Beschränkung auf das Wesentliche eine Darstellung im Rahmen des früheren Lehrbuches nicht mehr möglich war. Sein Umfang mußte daher beträchtlich erweitert werden.

Die hauptsächlichste Schwierigkeit bei der Abfassung eines derartigen Lehrbuches liegt in der Auswahl des Stoffes. Die biochemische Wissenschaft ist heute in raschem Fortschreiten begriffen und erobert beständig neue Gebiete. Es gibt natürlich einen Grundstock von gesichertem Tatsachenmaterial, der jeder Darstellung zugrunde gelegt werden muß. Wie weit aber daneben die zahlreichen Anwendungen der physiologischen Chemie in Biologie und Medizin berücksichtigt werden müssen und wie weit neue, sich erst anbahnende Entwicklungen schon für eine lehrbuchmäßige Darstellung geeignet sind, ist eine Ermessensfrage, die jeder auf seine eigene Weise lösen wird.

Dem vorliegenden Buch liegen im großen und ganzen die Vorlesungen zugrunde, die ich seit 1942 in Genf und später in Zürich für die Studenten der Medizinischen Fakultät gehalten habe. Der erste Teil, der die Chemie der Naturstoffe behandelt, ist knapp gehalten. Auf Konstitutionsbeweise, Synthesen usw. wurde nirgends eingegangen. Ihre Kenntnis ist für den Mediziner entbehrlich; der Chemiker wird diese Dinge ohnehin in den ausführlichen chemischen Lehrbüchern nachlesen. Auch die deskriptiven Teile des Buches, in welchen die chemische Zusammensetzung der Organe und Körperflüssigkeiten besprochen werden, beschränken sich auf das Notwendigste. Einzig das Blut ist wegen seiner großen Bedeutung für die Klinik ziemlich ausführlich behandelt worden. Das Hauptgewicht liegt auf der Darstellung der Stoffwechselvorgänge. Alle Lebenserscheinungen wurzeln letzten Endes im Stoffwechsel; die moderne Biologie und Medizin nehmen eine Entwicklung, in welcher die chemische Betrachtungsweise immer mehr an Bedeutung gewinnt. Es ist daher der Besprechung der grundlegenden biochemischen Reaktionen und des Intermediärstoffwechsels ein breiter Raum eingeräumt worden. Auch die Vitamine werden hauptsächlich in ihrer Bedeutung als Stoffwechselfaktoren gewürdigt. Die Abschnitte über die innere Sekretion enthalten eine Darstellung der chemischen und physiologischen Grundtatsachen, wobei hauptsächlich auch die Fragen berück-

sichtigt wurden, die für das Verständnis der klinischen Endokrinologie wichtig sind. Es war überhaupt im ganzen Buch mein Bestreben, die für den Kliniker wichtigen Probleme der Biochemie besonders hervorzuheben.

Der Basler Physiologe Fr. Miescher schrieb 1874 an einen Freund: „Die physiologische Chemie besteht aus einem solchen Haufen unzusammenhängender Facta, daß es wenig Sinn hat, noch mehr Häckerling hinzutun zu wollen." Die Kenntnis biochemischer Erscheinungen hat seither große Fortschritte gemacht; aber es gibt auch heute noch auf allen Gebieten der Biochemie zahlreiche isolierte Tatsachen, die wir vorläufig zur Kenntnis nehmen müssen, ohne sie in einen größeren Zusammenhang einordnen zu können. Andererseits aber vermögen wir heute doch viele Gebiete soweit zu überblicken, daß wir die grundlegenden biochemischen Vorgänge sinnvoll in den Rahmen des gesamten physiologischen Geschehens einordnen können. Ich habe mich bemüht, die biochemischen Vorgänge soweit als möglich nicht als isolierte Facta, als „Häckerling", darzubieten, sondern ihren gegenseitigen Zusammenhang und ihre Bedeutung für die allgemeinen Lebenserscheinungen aufzuzeigen.

Von Hinweisen auf die Originalliteratur wurde abgesehen. In vielen Fällen wurde, besonders wenn es sich um neuere Untersuchungen handelt, der Name der Autoren beigefügt, um dem im biochemischen Schrifttum bewanderten Leser einen Hinweis zu geben.

Ich möchte nicht verfehlen, Frl. M. Amsler für ihre treue Hilfe bei der Ausarbeitung des Manuskripts und beim Lesen der Korrekturen meinen herzlichen Dank auszusprechen.

Zürich, im Mai 1952. F. Leuthardt

Vorwort zur 11. Auflage

In der vorliegenden 11. Auflage sind insbesondere die Abschnitte über den Intermediärstoffwechsel durch neuere Ergebnisse ergänzt und überarbeitet worden. Der Citronensäurecyklus wird seiner allgemeinen Bedeutung entsprechend in einem besonderen Kapitel behandelt; ferner ist am Ende des 3. Teils ein kurzes Kapitel über die Photosynthese eingefügt worden. Auf vielfachen Wunsch geben wir am Schluß des Buches, nach Kapiteln geordnet, eine Literaturzusammenstellung, die hauptsächlich Monographien und zusammenfassende Arbeiten enthält. Ebenso sind im Text einige Hinweise auf neuere Arbeiten eingefügt worden. Wir hoffen, dadurch den Zugang zu den Originalarbeiten erleichtert zu haben.

Ich möchte wiederum Frl. M. Amsler für ihre unermüdliche Hilfe meinen besten Dank aussprechen.

Zürich, im April 1954. F. Leuthardt

Vorwort zur 12. Auflage

Soweit als möglich wurden auch in dieser neuen Auflage, die der vorangehenden nach knapp einem Jahr folgt, die wichtigsten neuen Ergebnisse der biochemischen Forschung berücksichtigt und die Literaturhinweise ergänzt. Der Bibliographie wurde ein alphabetisches Autorenverzeichnis beigefügt. Ich bin mir durchaus bewußt, daß beim heutigen Umfang der Biochemie die gleichmäßige Bearbeitung aller Teilgebiete die Kräfte eines einzelnen übersteigt. Ein Buch, wie das vorliegende, wird daher notwendigerweise in der Auswahl des Stoffs und in der Beurteilung noch strittiger Fragen vielfach die persönlichen Neigungen und Anschauungen des Verfassers widerspiegeln. Ich glaube indes aus der freundlichen Aufnahme, die das Buch bisher gefunden hat, schließen zu dürfen, daß der hier eingeschlagene Weg — die starke Betonung der dynamischen Aspekte der Biochemie — gangbar ist und den Wünschen vieler Leser entspricht.

Meinen Mitarbeitern und Fachkollegen, die mich auf mannigfache Weise bei der Herausgabe der neuen Auflage unterstützt haben, möchte ich bestens danken.

Möge das Buch weiter seinem hauptsächlichsten Zwecke dienen: Junge Mediziner und Chemiker zum vertieften Studium der Chemie der Lebensvorgänge anzuregen!

Zürich, im März 1955. F. Leuthardt

Vorwort zur 13. Auflage

In der vorliegenden neuen Auflage wurden die meisten Kapitel überarbeitet, wobei den neuen Ergebnissen der rasch voranschreitenden biochemischen Forschung nach Möglichkeit Rechnung getragen wurde. Ich hätte gerne noch je ein Kapitel über die chemische Organisation der Zelle sowie die Biochemie des Krebses beigefügt, mußte aber wegen Zeitmangels darauf verzichten. Ich hoffe, diese Ergänzung in einer nächsten Auflage nachholen zu können. Die Literaturhinweise im Text wurden wesentlich vermehrt; auch die Bibliographie am Schluß des Buches, welche hauptsächlich eine Auswahl zusammenfassender Darstellungen enthält, wurde ergänzt.

Bei der Ausarbeitung der neuen Auflage wurde ich wieder durch Frau M. Schiller-Amsler unterstützt, welcher ich für ihre unermüdliche Hilfe den herzlichsten Dank sagen möchte.

Zürich, im März 1957. F. Leuthardt

Vorwort zur 14. Auflage

Die einzelnen Kapitel wurden einer gründlichen Revision unterzogen, und ich hoffe, daß auch die neue Auflage dem Mediziner und dem Chemiker ein Bild von der Mannigfaltigkeit der chemischen Erscheinungen des Lebens zu geben vermag. Die Biochemie beginnt heute alle Gebiete der biologischen Wissenschaften zu durchdringen, und es scheint, daß sie berufen ist, in viele alte und grundlegende Probleme der Biologie und Medizin Licht zu bringen.

Einige Sorgen hat mir die richtige Auswahl der Literaturhinweise bereitet. Dieselben sollen einzig dem Zweck dienen, den Zugang zum Schrifttum zu erleichtern. Selbstverständlich kann in einem Lehrbuch nicht jede Tatsache durch ein Literaturzitat belegt werden; ich bin mir bewußt, daß die einzelnen Gebiete in dieser Hinsicht etwas ungleich bedacht sind. Die Auswahl der Zitate ist Ermessensfrage, ihre „Dichte" spiegelt z. T. die Aktualität der Probleme und z. T. natürlich auch die persönlichen Interessen des Verfassers wider.

Frau Schiller-Amsler hat mich bei der Ausarbeitung des Manuskriptes und beim Lesen der Korrekturen wieder mit gewohnter Zuverlässigkeit unterstützt, wofür ich ihr herzlich danken möchte.

Zürich, im Juni 1959. F. Leuthardt

Inhaltsübersicht

Seite

Einleitung 1

I. Teil. Die Chemie der Hauptgruppen der Nahrungsstoffe und Körperbestandteile 7

1. Kapitel. Die Kohlenhydrate 7
1. Definition und Nomenklatur 7
2. Monosaccharide 9
A. Allgemeine Eigenschaften der Monosen 9
B. Stereochemie der Zucker 13
C. Ringstruktur der Zucker 19
D. Die verschiedenen Gruppen der Monosaccharide 24
3. Disaccharide, Oligosaccharide 30
4. Polysaccharide: Stärke, Glycogen, Cellulose, Inulin 33
5. Pectin, Hemicellulose, Lignin, Pflanzengummi und -schleime 36
6. Mucopolysaccharide 37

2. Kapitel. Fette, Fettsäuren und Lipoide 41
1. Fette 41
A. Bausteine 41
B. Struktur der Fette 43
2. Wachse 44
3. Phosphatide und Cerebroside 45
A. Phosphatide 45
B. Cerebroside 50

3. Kapitel. Sterine, Gallensäuren, Carotinoide 52
1. Sterine und Steroide 52
2. Gallensäuren 59
3. Carotinoide (Lipochrome) 60

4. Kapitel. Die Proteine und ihre Bausteine 65
1. Aminosäuren 65
A. Allgemeine Charakteristik der Aminosäuren 65
B. Derivate der Aminosäuren 67
C. Die einzelnen Aminosäuren 68
D. Die Stereochemie der Aminosäuren 75
E. Nachweis- und Bestimmungsmethoden der Aminosäuren 77
2. Peptide 81
3. Eiweißkörper 84
A. Einteilung der Eiweißkörper 85
B. Reaktionen der Proteine 88
C. Die Analyse der Eiweißkörper 90
D. Die Struktur der Proteine 92
E. Das Molekulargewicht der Proteine 99
F. Die physikalisch-chemischen Eigenschaften der Proteine 101
a) Die Proteine als Elektrolyte 101
b) Elektrophorese 105
c) Die Löslichkeit der Proteine 108
d) Die Wechselwirkung zwischen Salzen und Proteinen 109

Seite

5. Kapitel. Die Nucleinsäuren und ihre Bausteine 114
1. Allgemeines 114
2. Das Kohlenhydrat 114
3. Die stickstoffhaltigen Bausteine 115
4. Die Bindung der Bausteine in den Nucleinsäuren 117
5. Die Struktur der Nucleinsäuren 119
6. Anhang: Die Pteridine 124

II. Teil. Physikalisch-chemische Grundlagen 126

6. Kapitel. Einige physikalisch-chemische Grundgesetze 126
1. Die Gesetze der verdünnten Lösungen 126
A. Die ideale Lösung 126
B. Dampfdruckerniedrigung des Lösungsmittels 127
C. Gefrierpunktsdepression 127
D. Löslichkeit und Partialdruck leichtflüchtiger Substanzen (Gase) 128
E. Der Verteilungskoeffizient 129
F. Osmotischer Druck 129
2. Elektrolyte 131

7. Kapitel. Säuren und Basen 133
1. Massenwirkungsgesetz 133
2. Definition der Säuren und Basen 134
3. Die Dissoziation schwacher Säuren und Basen 136
4. Pufferlösungen 141
5. Aktivität der Ionen 143
6. Die Messung der Wasserstoffionenkonzentration 146

8. Kapitel. Oxydation und Reduktion 149
1. Der Begriff der Oxydation 149
2. Das Oxydations-Reduktionspotential 153

9. Kapitel. Kolloidchemische Grundbegriffe; Vorgänge an Grenzflächen 158
1. Sole und Gele 160
2. Adsorption 162
3. Anwendung der Adsorption als Trennungsverfahren; Chromatographie 166
A. Die Chromatographie 166
B. Verteilungschromatographie; Papierchromatographie 168
C. Ionenaustauscher 170

III. Teil. Der Stoffwechsel 172

10. Kapitel. Die Fermente 172
1. Allgemeine Charakteristik der Fermente 172
2. Reaktionskinetik 177
3. Chemische Natur der Fermente 179
A. Allgemeine Eigenschaften der Fermente 180
B. Reindarstellung der Fermente 182
4. Verbindung von Ferment und Substrat 184
5. Einteilung der Fermente 188
6. Hydrolasen 190
A. Desaminasen 190
B. Proteasen 192

Seite
C. Esterasen 201
D. Carbohydrasen 205
a) Glycosidasen, speziell Hexosidasen 205
b) Polyasen 208
7. Kurze Übersicht über die anderen Gruppen (II—VI) 211
A. Phosphorylasen (II) 211
B. Hydratasen (III) 211
C. Desmolasen (IV) 212
D. Gruppenübertragende Fermente (V) 213
E. Isomerasen (VI) 216
F. Fermente der Oxydo-Reduktion (VII) 216

11. Kapitel. Die Methoden zur Erforschung des Intermediärstoffwechsels 216
Anwendung der Isotope biologischer Elemente als „tracer" 221

12. Kapitel. Die biologische Oxydation 226
1. Die eisenhaltigen Atmungsfermente 227
A. Das „sauerstoffübertragende" Ferment 227
B. Die Cytochrome 232
C. Katalase und Peroxydasen (Hydroperoxydasen) 234
2. Die wasserstoffübertragenden Fermente 236
A. Die Dehydrierung der organischen Stoffe 236
B. Die wasserstoffübertragenden Cofermente 239
3. Die Atmungskette 246
4. Spezielle Redoxsysteme 252
5. Oxydation durch molekularen Sauerstoff 256
6. Mechanismus der Dehydrierungen 257

13. Kapitel. Die Oxydation der Kohlenstoffketten; der Citronensäurecyklus 259
1. Die Oxydation des Pyruvats durch den Citronensäurecyklus 261
2. Die Fixierung des Kohlendioxyds 274

14. Kapitel. Der Kohlenhydratstoffwechsel 279
1. Die Verdauung und Aufnahme der Kohlenhydrate 279
2. Die wichtigsten biochemischen Umsetzungen der Kohlenhydrate 281
A. Alkoholische Gärung und Glycolyse 283
B. Andere Gärungsformen; weitere Reaktionen der C_3-Körper 294
C. Der Glycogenabbau und die Glycogensynthese 298
D. Der Stoffwechsel der Fructose und der Galactose 303
E. Bildung der Ribose; direkte Oxydation der Glucose 307
F. Synthese der glycosidischen Bindung; die Transglycosidasen 308
G. Der oxydative Abbau der Kohlenhydrate 311
3. Die Resynthese von Glycogen aus Milchsäure; die Gluconeogenese 314
4. Weitere Produkte des Kohlenhydratstoffwechsels 320
5. Verteilung und Verbrauch der Kohlenhydrate im Organismus; die Regulation des Blutzuckers 322
6. Der Diabetes mellitus 339

15. Kapitel. Der Fettstoffwechsel 346
1. Die Verdauung der Fette 346
2. Absorption und Verteilung 346

Seite

3. Die Bildung und gegenseitige Umwandlung der Fettsäuren 349
4. Der Abbau und die Synthese der Fettsäuren; Bedeutung der aktivierten Essigsäure im Fettsäurestoffwechsel 351
5. Die Bildung der Acetonkörper (Ketogenese) 360
6. Unentbehrliche (essentielle) Fettsäuren 364
7. Die „lipotrop" wirkenden Stoffe und die Rolle der Leber im Fettstoffwechsel 365
8. Abhängigkeit des Fettstoffwechsels von endokrinen Drüsen 367
9. Der Stoffwechsel des Cholesterins und der Gallensäuren 368

16. Kapitel. Der Eiweißstoffwechsel 373
1. Aufnahme der Eiweißkörper 373
A. Die Verdauung der Eiweißkörper 373
B. Resorption und Speicherung 374
2. Bildung und Abbau von Aminosäuren im Tierkörper 376
3. Der Abbau des Kohlenstoffgerüstes 386
4. Der Stoffwechsel einzelner Aminosäuren 392
A. Phenylalanin und Tyrosin 393
B. Tryptophan 398
C. Histidin 403
D. Cystin (und Cystein), Methionin 406
E. Arginin, Lysin 414
F. Prolin 417
G. Glutamin- und Asparaginsäure; Glutamin und Asparagin 418
H. Serin und Threonin 420
I. Glycocoll 422
K. Valin und Isoleucin 423
5. Abbau der Aminosäuren durch Mikroorganismen 424
6. Aminosäuren und Entgiftungs-(Detoxikations-)vorgänge 429
7. Die Ammoniak- und Harnstoffbildung 432
8. Die unentbehrlichen Aminosäuren 438
9. Eiweißbedarf und Eiweißminimum 441
10. Die „biologische Wertigkeit" der Proteine 443
11. Das Stickstoffgleichgewicht 444
12. Die Eiweißreserve des Organismus; Bedeutung der Proteine des Blutplasmas 445
13. Die Synthese der Peptide und Proteine 448
A. Die Synthese der Peptidbindung 448
a) Umkehrung der hydrolytischen Spaltung 449
b) Aminosäurenaustausch 450
c) ATP-abhängige Peptidsynthesen 451
B. Die Synthese des Proteinmoleküls 454
14. Einfluß der endokrinen Drüsen auf den Proteinstoffwechsel 456

17. Kapitel. Der Nucleinsäure- und Purinstoffwechsel 459
1. Abbau und Bildung der Nucleotide und Nucleinsäuren 459
2. Synthese des Purin- und Pyrimidingerüsts 468
3. Stoffwechsel der Cofermente 474
4. Das weitere Schicksal der Purin- und Pyrimidinkörper 475

18. Kapitel. Die Bedeutung der Phosphatbindung 479
1. Thermodynamische Vorbemerkungen 479
2. Die Rolle des Phosphats bei der Koppelung der energieliefernden und der energieverbrauchenden Reaktionen 484

Seite

3. Glycolytische (anaerobe) Phosphorylierung 492
4. Oxydative Phosphorylierung 494
5. ATP- und Coenzym A-abhängige Vorgänge 503
A. Die Rolle des ATP und der organischen Phosphate bei biochemischen Synthesen 503
B. Coenzym A-abhängige Reaktionen: Acetylierung, Citronensäure- und Fettsäuresynthese 511

19. Kapitel. Die Assimilation des Kohlenstoffs und des Stickstoffs 516
1. Die Kohlensäureassimilation (Photosynthese) in den grünen Pflanzen 517
A. Das Chlorophyll 517
B. Die chemischen Vorgänge der Photosynthese 519
2. Die Assimilation des Stickstoffs 529

IV. Teil. **Zusammensetzung und Stoffwechsel einzelner Organe und Gewebe** 532

20. Kapitel. Die Verdauung und die Verdauungssekrete 532
1. Der Speichel 533
2. Der Magensaft 534
3. Der Pankreassaft 537
4. Das Sekretin 538
5. Die Galle 539
6. Der Darmsaft 541
7. Der allgemeine Verlauf der Verdauung 542

21. Kapitel. Der Wasser- und Salzhaushalt 545
1. Verteilung des Wassers und der Ionen 546
2. Die Bedeutung des Kochsalzes als Nahrungsfaktor 553
3. Die Regulation des Säure- und Basengleichgewichts durch die Nieren 554
4. Die endokrine Regulierung des Salz- und Wasserhaushaltes 561

22. Kapitel. Das Blut 561
1. Zusammensetzung 561
2. Das Säure-Basen-Gleichgewicht des Bluts 565
3. Die Plasmaproteine 570
4. Die Blutgerinnung 577
5. Die Erythrocyten und der Blutfarbstoff 585
A. Das Hämoglobin 586
a) Allgemeine Eigenschaften 586
b) Die Porphyrine 588
c) Das Globin 592
d) Hämoglobinderivate; Bau des Hämoglobins 592
B. Die Hämatopoëse 596
a) Die Synthese der Porphyrine 596
b) Eisenbedarf und Eisenstoffwechsel 599
c) Die Bedeutung des Kupfers für die Hämoglobinbildung 602
d) Andere Nahrungsfaktoren 602
C. Der Abbau des Blutfarbstoffes 603
a) Der Gallenfarbstoff; seine Bildung aus dem Hämoglobin 603
b) Die Bildung des „Urobilins" aus dem Gallenfarbstoff 606
6. Die Porphyrie 611

23. Kapitel. Niere; Urin 613
1. Die Harnsekretion 613
2. Die „Clearance" 615

Seite

3. Der Stoffwechsel der Niere 618
4. Niere und Blutdruck 618
5. Der Harn; seine wichtigsten Bestandteile 620
A. Harnstoff 620
B. Kreatinin und Kreatin 621
C. Harnsäure 622
D. Aminosäuren und Derivate 622
E. Produkte der „Entgiftung" (Detoxikation) 623
F. Kohlenhydrate 629
G. Proteine 632
H. Farbstoffe des Urins 632
a) Blutfarbstoff 632
b) Bilirubin, „Urobilin", „Urobilinogen" 633
c) Porphyrine 634
d) Uroerythrin 634
e) Urorosein 634
f) Melanine 635
g) Ehrlichsche Diazoreaktion 635
I. Wirkstoffe 635
K. Anorganische Stoffe, Säuren und Basen 636
L. Harnsediment und Harnsteine 637
6. Anhang: Das Sperma 639

24. Kapitel. Muskel- und Nervensystem 640
1. Muskel 640
A. Der Kohlenhydratstoffwechsel des Muskels 641
B. Die Proteine des Muskels und die Muskelkontraktion 645
C. Der Kreatinstoffwechsel 657
2. Das Nervensystem 658
A. Nervenleitung 658
B. Stoffwechsel des Nervensystems 662
C. Zusammensetzung des Gehirns und der Nerven 662

25. Kapitel. Stütz- und Bindegewebe; Haut und Anhänge 663
1. Baustoffe 663
2. Haut und Bindegewebe 666
3. Knochen- und Calciumstoffwechsel 668
A. Aufbau des Knochens 668
B. Verkalkung des Knochens 671
C. Die Bedeutung des Vitamins D und der Nebenschilddrüsen für die Verknöcherung 672
D. Der Knochen als Calcium- und Phosphatreserve 674

26. Kapitel. Die Leber (ihre Rolle im Intermediärstoffwechsel) 676

V. Teil. **Die chemische Regulation der physiologischen Funktionen** 680

27. Kapitel. Die chemische Regulation innerhalb des Zellverbandes 680
1. Die pflanzlichen Wuchsstoffe 682
2. Die entwicklungsmechanische Induktion 685

28. Kapitel. Innere Sekretion und Hormone 686
1. Chemische und nervöse Steuerung 686

Seite

2. Allgemeines über die Bedeutung der inneren Sekretion 688
3. Die Schilddrüse 690
   A. Chemie des Schilddrüsenhormons 690
   B. Biologische Wirkungen des Schilddrüsenhormons 694
   C. Die Steuerung der Schilddrüse durch die Hypophyse 696
   D. Hemmung der Schilddrüse durch „antithyreoide" Stoffe 697
   E. Störungen der Schilddrüsenfunktion 698
4. Die Nebenschilddrüsen 699
   A. Wirkungen des Parathormons 699
   B. Klinische Bedeutung 702
5. Die Nebennierenrinde 703
   A. Ausfallserscheinungen 704
   B. Die Rindenhormone 704
   C. Die biologische Wirkung der Rindenhormone 706
   D. Steuerung der Nebennierenrinde durch die Hypophyse 710
   E. Addisonsche Krankheit 712
   F. Bildung der Steroidhormone in der Nebennierenrinde 712
6. Das Nebennierenmark 715
7. Die Langerhansschen Inseln des Pankreas 717
8. Die Hypophyse 718
   A. Übersicht 718
   B. Das Wachstumshormon (somatotropes Hormon, STH) 721
   C. Funktionen des Hypophysenhinterlappens (Neurohypophyse) 724
   D. Funktionen des Mittellappens 727
9. Die endokrine Steuerung der Fortpflanzungsvorgänge 727
   A. Die gonadotropen Hormone der Hypophyse und der Placenta 727
   B. Die Hormone der Gonaden 731
   C. Übersicht über die chemische Struktur der wichtigsten Sexualhormone und verwandter Steroide 738
   D. Der Genitalcyklus 742
   E. Gravidität 744
   F. Endokrine Steuerung der sexuellen Differenzierung, der Entwicklung und des Wachstums 746

VI. Teil. **Die Ernährung** 750

29. Kapitel. Die Vitamine 750

1. Einleitung; Übersicht 750
2. Vitamin A 754
3. Die D-Vitamine 761
4. Vitamin E 768
5. Vitamin K 770
6. „Vitamin F" 772
7. Vitamin B_1 772
8. Vitamin B_2 777
9. Vitamin B_6 780
10. Antipellagra-Vitamin 783
11. Biotin (Vitamin H) 786
12. meso-Inosit (i-Inosit) 789
13. Pantothensäure 790

Seite

14. Die Folsäuregruppe 793
15. p-Aminobenzoesäure und Sulfanilamid; Theorie der „Antivitamine" 800
16. Vitamin B_{12} (Erythrotin, Cobalamin) 802
17. Allgemeines über die Vitamine der B-Gruppe 807
18. Vitamin C 809

30. Kapitel. Die Spurelemente 814

1. Allgemeines 814
2. Einzelne Spurelemente 816
   A. Kupfer 816
   B. Kobalt 817
   C. Zink 818
   D. Mangan 818
3. Die Spurelemente als Nahrungsfaktoren 819

31. Kapitel. Der Nahrungsbedarf 821

1. Der Energiestoffwechsel 821
   A. Das Isodynamiegesetz 821
   B. Der respiratorische Quotient 826
   C. Berechnung des Energieumsatzes 826
   D. Der Grundumsatz (Basalstoffwechsel) 828
   E. Die „spezifisch dynamische Wirkung" der Nährstoffe 829
2. Die Kostformen 832
3. Die Nahrungsmittel 837
   A. Milch und Milchprodukte 840
   B. Fleisch 842
   C. Nahrungsfette 843
   D. Cerealien 844
   E. Zucker und Süßigkeiten 846
   F. Kartoffeln 846
   G. Blattgemüse 847
   H. Leguminosen 847
   I. Früchte 848
4. Die allgemeine Bedeutung der Ernährungslehre 849

Nachträge und Ergänzungen 852

Bibliographische Hinweise 858

Sachregister 893

Einleitung

Die Aufgabe der physiologischen Chemie liegt in der Erforschung des stofflichen Aufbaus und der chemischen Umsetzungen der lebenden Substanz.

Wenn wir die Entwicklung der physiologischen Chemie aus ihren Anfängen verfolgen, so erkennen wir, daß sie hauptsächlich drei verschiedene Forschungsrichtungen in sich vereinigt.

Als erste ist die chemische Erforschung der Naturstoffe zu nennen. Die „organische" Chemie war ursprünglich derjenige Zweig der Chemie, der sich mit den Produkten des Tier- und Pflanzenreiches befaßte. Organische und physiologische Chemie waren also in ihren Anfängen identisch. Noch zu Beginn des 19. Jahrhunderts war auf Grund der herrschenden naturphilosophischen Anschauungen der Glaube allgemein verbreitet, daß die Verbindungen organischen Ursprungs nur durch die Tätigkeit der lebenden Organismen gebildet werden könnten. Die Harnstoffsynthese Wöhlers (1820), welcher in rascher Folge die Darstellung weiterer organischer Verbindungen folgte, erbrachte den Beweis, daß die Bedingungen für die Entstehung „organischer" Stoffe auch in vitro realisierbar sind.

Auch heute noch stellt die Erforschung der chemischen Konstitution der Naturstoffe einen wichtigen und für die physiologische Chemie grundlegenden Zweig der chemischen Forschung dar. Es ist klar, daß die genaue Kenntnis der Stoffe, welche die lebende Substanz aufbauen, die erste Voraussetzung für das Verständnis der biochemischen Vorgänge ist. Wir sehen denn auch, daß die physiologische Chemie auf allen ihren Entwicklungsstufen den Stand der organischen Chemie widerspiegelt. Die Lösung der biochemischen Probleme konnte immer nur so weit gefördert werden, als die Chemie dazu den Boden vorbereitet hatte. Umgekehrt hat aber auch die chemische Forschung von der Biologie starke Impulse empfangen; insbesondere ist in neuerer Zeit durch die Entdeckung der Hormone und der Vitamine die organische Chemie vor neue Aufgaben gestellt und in mancher Hinsicht gefördert worden.

Eine andere Forschungsrichtung hat ihren Ausgangspunkt in der Physiologie. Zwar ist für das Verständnis vieler physiologischer Funktionen der stoffliche Aufbau der Organe nur von sekundärer Bedeutung. Zum Beispiel können die Bewegungen des Körpers aus dem Bau des Skeletts und der Anordnung der Muskeln erklärt werden, ohne daß man dabei auf den Stoffwechsel der Muskeln oder den chemischen Aufbau der Knochen Bezug zu nehmen braucht. Für das Verständnis des dioptrischen Apparates des Auges ist die Kenntnis der chemischen Zusammensetzung der brechenden Medien unnötig, wenn man nur ihre Brechungsexponenten und die Lage und Krümmung der brechenden Flächen kennt. Auch die Organisation des Nervensystems kann völlig verstanden werden, ohne daß man über die feineren chemischen Vorgänge der Nervenleitung etwas wissen muß, usw.

Die Physiologen sind aber schon sehr früh auch auf Erscheinungen gestoßen, die ihrer Natur nach chemische Vorgänge sind oder bei denen jedenfalls chemische Veränderungen eine wesentliche Rolle spielen. Hierher gehören z. B. die Atmung, die Assimilation der Kohlensäure durch die grünen Pflanzen, die Verdauung der Nahrung beim Tier, die Umwandlung der Nährstoffe in die Körpersubstanz, die Bildung der Sekrete und Exkrete, die Gärung und die Fäulnis organischer Substanzen, die Blutgerinnung und vieles andere mehr. Als eine der bedeutendsten und folgenreichsten Entdeckungen muß wohl die Feststellung Lavoisiers gelten, daß im Tierkörper Verbrennungen stattfinden, durch welche Sauerstoff verbraucht und Kohlensäure gebildet wird. Diese Entdeckung bewies, daß die grundlegenden Lebensprozesse, nämlich die Respiration und die Bildung der tierischen Wärme, chemischer Natur sind. In dem Maße, wie die Kenntnis der organischen Stoffe fortschritt, wurden auch immer mehr chemische Umsetzungen bei Tieren und Pflanzen bekannt; man erkannte allmählich, daß die ständige Umwandlung der Nährstoffe und Baustoffe, Aufbau und Verbrennung zum Wesen der Lebensvorgänge gehören. Liebig sprach die „tiefe Überzeugung aus, daß die Chemie allein in die Lebensprozesse Licht zu bringen vermag"; Th. Schwann hat (1839) die Gesamtheit der chemischen Umwandlungen, die sich in den lebenden Zellen oder durch die Aktivität der Zellen im umgebenden Milieu abspielen, unter dem Namen der „metabolischen Erscheinungen" zusammengefaßt (vom griechischen τό μεταβολικόν, was Umwandlungen hervorbringt oder erleidet). Wir bezeichnen die Summe dieser Reaktionen heute als den Stoffwechsel. Das Studium der Stoffwechselvorgänge bildet einen der wichtigsten Gegenstände der biochemischen Forschung.

Man erkannte schon frühzeitig, daß viele Stoffe im Tierkörper oder in der Pflanze, also im Kontakt mit der lebenden Substanz, andersartig reagieren als im Reagensglas. Die auffallendste Tatsache besteht darin, daß Verbindungen, die in wässeriger Lösung und bei Körperwärme durchaus stabil sind und keinerlei Veränderungen zeigen, in den tierischen Geweben Spaltungen erleiden oder durch den Luftsauerstoff oxydiert werden. Berzelius vermutete eine besondere „katalytische Kraft" als Ursache dieser Erscheinung. Es blieb einer späteren Zeit vorbehalten, den Begriff der „Katalyse" zu präzisieren. Wir wissen aber heute, daß die biochemischen Umsetzungen tatsächlich katalytische Reaktionen sind; sie werden durch besondere, von den Organismen produzierte Stoffe, die Fermente, hervorgerufen. Der Entdeckung der Fermentwirkungen entsprang die Aufgabe, nicht nur die Umwandlungen festzustellen, welche die organischen Moleküle im Stoffwechsel erleiden, sondern auch die Natur und die Wirkungsweise der Stoffe zu erforschen, welche diese Umwandlungen ermöglichen und die daher als die chemischen Werkzeuge der Organismen betrachtet werden können. Es entstand auf diese Weise ein neuer Zweig der biochemischen Forschung: die Fermentchemie. Sie bildet heute das eigentliche Kernstück der Biochemie, weil jede Stoffwechselreaktion schließlich auf die Tätigkeit bestimmter Fermente zurückgeht.

Unter den chemischen Problemen der Physiologie, die wir oben genannt haben, ist die Ernährung eines der wichtigsten. Die Frage, worin die Bedeutung der Nährstoffe besteht und auf welche Weise sie in die Körpersubstanz umgewandelt werden, hat seit der Zeit Lavoisiers die Chemiker und Physiologen intensiv beschäftigt und hat viel zur chemischen Erforschung der Lebensvorgänge beigetragen. Auf die Entwicklung der modernen Ernährungslehre sind vor allem die Arbeiten J. v. Liebigs von großem Einfluß gewesen. Liebig hat die Bedeutung der Proteine klargestellt, indem er zeigte, daß sie als „plastische" Nährstoffe dem Aufbau der Körpersubstanz dienen; er stellte sie den Kohlenhydraten und Fetten als den eigentlichen „Brenn-

stoffen" des Körpers gegenüber; er hat die Bedeutung der Mineralstoffe für die Ernährung der Pflanzen und Tiere erkannt und hat schließlich als erster auf die großen Zusammenhänge zwischen pflanzlichem und tierischem Leben und den Kreislauf der Stoffe in der Natur hingewiesen. Seine Ideen wirkten in mancher Richtung weiter und befruchteten die Forschung der nachfolgenden Generation.

Eine spätere Arbeitsrichtung, die in ihren ersten Anfängen ebenfalls auf Lavoisier und Liebig zurückgeht, beschäftigte sich mit dem energetischen Aspekt der Ernährung. Sie hat die Methoden zur Erforschung der Energiebilanz geschaffen und gipfelt einerseits im Beweis, daß der erste Hauptsatz der Thermodynamik auch für die Organismen gilt, andererseits im Rubnerschen Isodynamiegesetz.

Etwa zu Beginn unseres Jahrhunderts, in ihren ersten Ansätzen schon etwas früher, setzten die Arbeiten ein, welche schließlich zur Entdeckung der Vitamine und der übrigen essentiellen Nahrungsfaktoren führten.

Diese Arbeiten zeigten, daß der Nahrungsbedarf der Tiere durch die bisher bekannten Nährstoffe und Mineralstoffe nicht gedeckt werden kann, sondern daß der tierische Organismus noch kleiner Mengen besonderer organischer Verbindungen bedarf, die er offenbar nicht selbst aufbauen kann. Die meisten dieser Verbindungen sind als Bestandteile von Fermentsystemen, als Cofermente, erkannt worden. Sie haben also katalytische Funktionen und daraus erklärt sich ihre Wirksamkeit in Mengen, die, verglichen mit dem Bedarf an Bau- oder Brennstoffen, sehr klein sind.

In ähnlicher Richtung bewegten sich die Untersuchungen über den Nährwert der Proteine. Sie haben zur Kenntnis geführt, daß den höheren Tieren eine Anzahl Eiweißbausteine in der Nahrung zugeführt werden müssen, weil der tierische Organismus zu deren Synthese nicht fähig ist. Diese Verbindungen stellen also die eigentlichen „plastischen" Nährstoffe Liebigs dar.

Mit den Vitaminen lassen sich gewisse Metalle wie Kupfer, Mangan, Kobalt oder Nichtmetalle wie Jod und Bor vergleichen, die in den pflanzlichen und tierischen Geweben zwar nur in kleinsten Mengen vorkommen, aber trotzdem lebensnotwendig sind. Man faßt sie gewöhnlich unter dem Namen der Spurelemente oder Oligoelemente zusammen.

Die Auffindung der Vitamine stellte die Forschung vor zwei Aufgaben: die Aufklärung ihrer chemischen Struktur und ihrer Bedeutung für den Zellstoffwechsel. Die erste Aufgabe ist von den Chemikern weitgehend gelöst worden. Auch über ihre Funktion im Stoffwechsel wissen wir in vielen Fällen Bescheid. Wir kennen eine Reihe von Fermentsystemen, an welchen Vitamine als Cofermente beteiligt sind. Es zeigt sich, daß sie alle in die grundlegenden Stoffwechselprozesse der Zelle eingreifen und wahrscheinlich für alle Organismen, Tiere und Pflanzen, Bedeutung haben. Die Vitaminforschung hat sich heute weitgehend mit der Fermentforschung vereinigt.

Die modernen Untersuchungen über unentbehrliche Aminosäuren, Vitamine und Spurelemente bringen die mehr als ein Jahrhundert dauernden Bemühungen zu einem gewissen Abschluß, den Nahrungsbedarf der Pflanzen und Tiere chemisch exakt zu definieren.

Eine große Zahl chemischer Fragen ergab sich ferner aus der Entdeckung der inneren Sekretion. Es ist, beginnend mit dem Adrenalin, der organischen Chemie gelungen, einen beträchtlichen Teil der bekannten Hormone in reinem Zustand zu isolieren und ihre Struktur aufzuklären. In ähnlicher Weise wie bei den Vitaminen stellt sich auch hier die Frage nach dem Wirkungsmechanismus der Stoffe, die als „chemische Sendboten" von den innersekretorischen Drüsen ans Blut abgegeben werden. Da alle Hormone spezifisch auf bestimmte Gewebe oder bestimmte Vor-

gänge einwirken, muß sich ihre biologische Aktivität letzten Endes auch als chemische Reaktion verstehen lassen. Unsere Kenntnisse sind hier allerdings noch sehr dürftig.

Eine Reihe von biochemischen Problemen hat schließlich ihre Quelle in der Beobachtung des Kranken in der Klinik. Jeder krankhafte Prozeß ist von lokalen oder allgemeinen Änderungen der Stoffwechselvorgänge begleitet und gibt daher Gelegenheit zur Beobachtung biochemischer Erscheinungen. Besonders auffällig sind vielfach die Veränderungen der Exkrete; die Trübung des Harns im Fieber, das Auftreten bestimmter Pigmente, die Ausscheidung von Zucker, der Ammoniakgeruch des Atems bei Nierenkranken, der Acetongeruch bei Zuckerkranken sind den Ärzten schon sehr lange bekannt. Viele den Stoffwechsel betreffenden Fragestellungen sind denn auch von der Klinik ausgegangen. So haben z. B. die Bemühungen um die Aufklärung der Zuckerkrankheit die Erforschung des Kohlenhydratstoffwechsels in mannigfacher Weise angeregt und gefördert; der Untersuchung der seltenen Alkaptonurie sind wichtige Erkenntnisse über den Abbau der Aminosäuren entsprungen, das Auftreten der Porphyrine im Harn hat den Anstoß zur Erforschung der Hämine gegeben usw. Eine große Rolle haben vor allem auch die endokrinen Störungen gespielt. Verschiedene, den Ärzten seit langem bekannte Krankheitsbilder haben sich als Folge einer mangelnden oder einer überschießenden Produktion bestimmter Hormone zu erkennen gegeben (auch die Zuckerkrankheit gehört dazu). Die Klinik hat schon früh der Physiologie eine Reihe von Hinweisen auf die Bedeutung der heute als endokrine Drüsen bezeichneten Organe gegeben, ehe man sich über deren Funktion eine genaue Vorstellung machen konnte.

Schließlich waren die Mangelkrankheiten wie der Skorbut oder die Beriberi einer der Ausgangspunkte für die Erforschung der Vitamine.

Die Summe der chemischen Reaktionen, die sich in den Zellen abspielen, Abbauvorgänge und Synthesen, wird gewöhnlich unter dem Namen des Intermediärstoffwechsels zusammengefaßt. Die Aufklärung der Zwischenraktionen des Stoffwechsels bildet eines der Hauptanliegen der biochemischen Forschung. Zahlreiche komplexe Vorgänge wie die Atmung, die Glycolyse, der Abbau der Kohlenhydrate und Fettsäuren konnten in ihre Einzelreaktionen aufgelöst werden. Man lernte die Wege kennen, die zum Aufbau vieler biologisch wichtiger Verbindungen, wie des Harnstoffs, der Aminosäuren, der Purine, der Porphyrine, des Cholesterins und anderer, führen. So besitzen wir heute einen recht guten Einblick in das Getriebe des Stoffwechsels und in die Zusammenhänge zwischen den einzelnen Vorgängen. Wir können uns ein Bild davon machen, wie Abbau und Synthese miteinander verknüpft sind und auf welche Weise die chemische Energie der Nährstoffe ausgenützt werden kann.

Die physiologische Chemie gewinnt heute für viele Zweige der Medizin eine steigende Bedeutung, sei es für das Verständnis der Krankheitserscheinungen, sei es für die Diagnostik oder die Therapie. Je mehr sich die Kenntnis der Stoffwechselreaktionen vertieft, desto eher wird es auch möglich sein, die den krankhaften Zuständen zugrunde liegenden chemischen Vorgänge zu erfassen.

Eine gewaltige Ausdehnung hat die Kenntnis der chemischen Werkzeuge der Zelle, der Enzyme, erfahren. Dank der Entwicklung der Eiweißchemie, welche die Methoden für die Isolierung und Charakterisierung der hochempfindlichen Proteine erst schaffen mußte, ist die Reindarstellung zahlreicher Enzyme möglich geworden, und dies war wiederum die Voraussetzung für die genauere Erforschung ihrer Eigenschaften, Spezifität und Wirkungsweise. Wir sehen hier ein Gebiet vor uns, das sich in voller

Entwicklung befindet und sich allmählich auch den exakten Methoden der modernen organischen und physikalischen Chemie aufschließt.

Die vorstehenden Hinweise dürften genügen, um das Gebiet der physiologischen Chemie in großen Zügen zu umschreiben. Sie ist ein Grenzgebiet zwischen der Chemie, der Physiologie und der Medizin. Wir fassen sie hier aber in erster Linie als eine biologische Wissenschaft auf, d.h. wir betrachten die chemischen Vorgänge in den Organismen als eine ihrer Lebensäußerungen und suchen, soweit dies heute schon möglich ist, ihre Bedeutung im Rahmen der gesamten physiologischen Funktionen zu erfassen. Die physiologische Chemie ist daher nicht ein Teilgebiet irgendeiner der anderen biologischen Wissenschaften in dem Sinne, daß sie sich nur mit einzelnen Funktionen oder Organen beschäftigen würde. Sie umfaßt die Gesamtheit der Lebenserscheinungen, soweit dieselben als chemische Vorgänge begriffen werden können. Natürlich ist auch diese Betrachtungsweise einseitig und vermag nur einen einzelnen beschränkten Aspekt der Lebenserscheinungen zu geben. Da aber die Vorgänge, durch welche die lebende Substanz sich selbst erhält, ihrem Wesen nach chemischer Natur sind, führt uns die physiologische Chemie bis an die Grundlagen der Lebenserscheinungen heran, soweit diese naturwissenschaftlich überhaupt erfaßt werden können.

Wir haben in diesem Buch den Stoff folgendermaßen eingeteilt: der erste Teil behandelt in gedrängter Form die Chemie der wichtigsten Naturstoffe und ihrer Bausteine; der zweite Teil rekapituliert einige physikalisch-chemische Gesetze und ihre Anwendung in der Biochemie; der dritte Teil ist der Besprechung des Stoffwechsels und der Fermente gewidmet; im vierten Teil werden einzelne Organsysteme und Körperflüssigkeiten behandelt; der fünfte Teil befaßt sich mit dem Problem der chemischen Regulation und der sechste mit der Ernährung.

1. Teil

Die Chemie der Hauptgruppe der Nahrungsstoffe und der Körperbestandteile

Erstes Kapitel

Die Kohlenhydrate

1. Definition und Nomenklatur

Zu den Kohlenhydraten gehören in der Natur weitverbreitete Stoffe wie die verschiedenen Zuckerarten, die Stärke, die Cellulose. Die einfachsten Verbindungen sind gemäß der Bruttoformel $C_nH_{2n}O_n$ zusammengesetzt; man kann sie also schematisch aus Kohlenstoff und Wasser ($C + H_2O$) aufgebaut denken. Diese Tatsache soll durch den Namen Kohlenhydrat (eingeführt von K. Schmidt 1844) ausgedrückt werden.

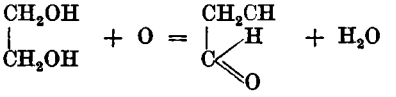
Die Kohlenhydrate zerfallen in zwei Gruppen:

1. die einfachen Kohlenhydrate oder Monosen oder Monosaccharide, welche meistens der oben angegebenen Bruttoformel $C_nH_{2n}O_n$ entsprechen, und

2. die zusammengesetzten Kohlenhydrate, welche aus den ersteren durch Zusammenlagerung unter Wasseraustritt entstehen und dementsprechend durch Hydrolyse in Monosaccharide zerlegt werden können.

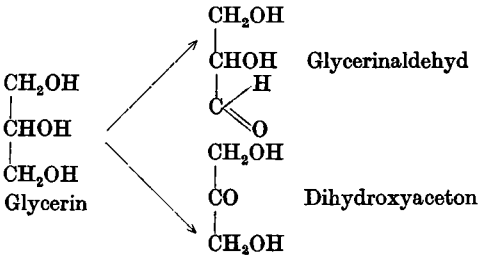
Die einfachen Kohlenhydrate sind Aldehyd- oder Ketoalkohole. Sie können als Oxydationsprodukte mehrwertiger Alkohole aufgefaßt werden, die dadurch entstanden sind, daß eine der primären oder sekundären Hydroxylgruppen zur Carbonylgruppe oxydiert worden ist.

Das einfachste Beispiel eines zweiwertigen Alkohols ist das Glycol; durch Oxydation der einen der beiden CH_2OH-Gruppen entsteht daraus der Glycolaldehyd, der dementsprechend als einfachstes Kohlenhydrat aufgefaßt werden kann:



Glycol Glycolaldehyd

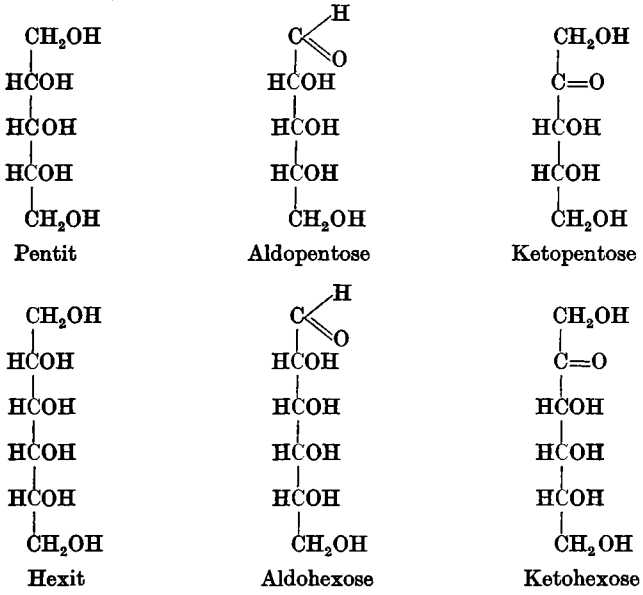
Von den dreiwertigen Alkoholen an ist dann noch eine weitere Möglichkeit zu beachten. Der dreiwertige Alkohol Glycerin kann durch Oxydation entweder in Glycerinaldehyd oder in ein Keton, das Dihydroxyaceton, übergehen, je nachdem die Oxydation an einem endständigen oder an dem mittleren Kohlenstoffatom einsetzt:



Beiden Verbindungen kommt die gleiche Bruttoformel $C_3H_6O_3$ zu. Man nennt die Monosaccharide vom Typus des Glycerinaldehyds, in denen die Carbonylgruppe als Aldehydgruppe vorliegt, Aldosen; die Monosaccharide vom Typus des Dioxyacetons, in denen die Carbonylgruppe als Ketogruppe vorhanden ist, heißen Ketosen.

Je nach der Zahl der Sauerstoffatome, die bei den einfachen Zuckern in der Regel mit der Zahl der Kohlenstoffatome übereinstimmt, unterscheidet man Biosen, Triosen, Tetrosen, Pentosen, Hexosen usw. Wenn Aldosen und Ketosen auseinandergehalten werden sollen, bezeichnet man die Verbindungen als Aldotriose bzw. Ketotriose, ..., Aldohexose bzw. Ketohexose usw.

Die folgenden Formelbilder geben die allgemeinen Strukturformeln der Pentosen und Hexosen sowie der zugehörigen Alkohole (Pentite und Hexite) zunächst ohne Berücksichtigung der sterischen Verhältnisse wieder:



Von diesen Grundtypen der einfachen Kohlenhydrate, der **Monosaccharide** oder Monosen, leiten sich nun, wie bereits in der Definition erwähnt wurde, die zusammengesetzten Kohlenhydrate ab.

Vereinigen sich z.B. zwei Moleküle einer Hexose unter Wasseraustritt, so entsteht ein zusammengesetztes Kohlenhydrat nach der Gleichung:

$$2C_6H_{12}O_6 = H_2O + C_{12}H_{22}O_{11}.$$

Die derart durch Wasserabspaltung entstandene Verbindung wird als ein **Disaccharid** bezeichnet. Treten drei Moleküle zusammen, so bildet sich unter Austritt von zwei Molekülen Wasser ein **Trisaccharid:**

$$3C_6H_{12}O_6 = 2H_2O + C_{18}H_{32}O_{16}.$$

Verbindungen, die nur aus wenigen Zuckerresten zusammengesetzt sind, werden allgemein als **Oligosaccharide** bezeichnet.

Dieser Vorgang läßt sich allgemeiner so ausdrücken, daß bei dem Zusammentritt von n Molekülen Monosaccharid n—1 Moleküle Wasser abgespalten werden. Die dann entstehenden Verbindungen werden **Polysaccharide** oder polymere Kohlenhydrate genannt.

Die Oligosaccharide zeigen in der Regel noch die Eigenschaften der einfachen Zucker: gute Wasserlöslichkeit, süßer Geschmack. Sie werden daher zusammen mit den Monosacchariden als **zuckerartige Kohlenhydrate** den **polymeren Kohlenhydraten** gegenübergestellt, die meist in Wasser schwerlöslich oder unlöslich sind.

2. Monosaccharide

Die einfacheren Kohlenhydrate werden als **Zucker** bezeichnet. Nach der Häufigkeit des Vorkommens stehen die **Hexosen** an erster Stelle. Zu dieser Gruppe gehören wichtige natürlich vorkommende Zuckerarten wie der Traubenzucker (Glucose) und der Fruchtzucker (Fructose). **Pentosen** sind im Pflanzenreich weit verbreitet, hauptsächlich als Bausteine von Polysacchariden. In tierischen und pflanzlichen Zellen finden sich die Ribose und Desoxyribose als Bausteine der Nucleinsäuren und Nucleotide. Triosen treten in Form ihrer Phosphorsäureester als Zwischenprodukte des Kohlenhydratstoffwechsels auf. Wir besprechen im folgenden, hauptsächlich am Beispiel der Hexosen, zuerst einige allgemeine Eigenschaften der Monosaccharide.

A. Allgemeine Eigenschaften der Monosen

Durch die Gegenwart der Aldehyd- bzw. der Ketogruppe einerseits sowie durch das Vorhandensein der alkoholischen Hydroxylgruppen andererseits zeigen alle Monosen eine Reihe von charakteristischen chemischen Eigenschaften.

1. Alle Monosen reduzieren ammoniakalische Silberlösung und alkalische Kupferlösung beim Erwärmen. Diese Eigentümlichkeit kann zum Nachweis benutzt werden.

Die am häufigsten gebrauchten Reagenzien zum Nachweis reduzierender Zucker (Glucose) im Urin sind die folgenden:

Fehlingsche Lösung: Alkalische Lösung von Kupfersulfat, die Seignettesalz(K-Na-Tartrat) enthält; das letztere dient dazu, das Kupferhydroxyd in Lösung zu halten.

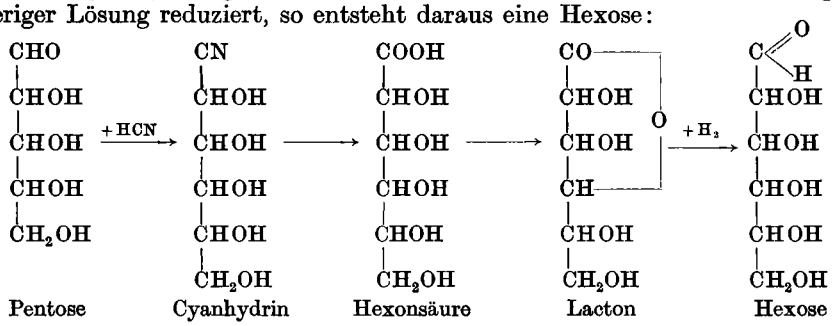
Benedictsches Reagens: Soda-alkalische Lösung von Kupfersulfat und Na-Citrat.

Nylandersches Reagens: Alkalische, Seignettesalz-haltige Lösung von basischem Wismutnitrat. Bei der Reduktion wird metallisches Wismut ausgeschieden.

Für die Reduktionswirkung sind vor allem stark reduzierende Verbindungen verantwortlich, die beim Erwärmen der Zucker mit Alkali entstehen, sog. Reduktone (vgl. S. 12).

2. Die Monosaccharide lassen sich unter Aufnahme von zwei Wasserstoffatomen zu den Alkoholen mit der gleichen Kohlenstoffzahl im Molekül reduzieren. So gibt z. B. die Glucose den sechswertigen Alkohol Sorbit.

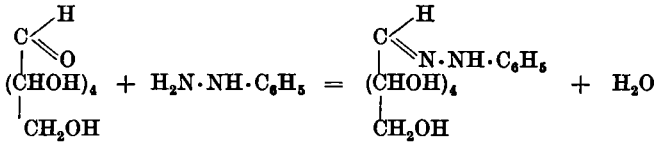
3. Aldosen addieren direkt ein Molekül Cyanwasserstoff und gehen dabei in „Cyanhydrine" über, d.h. in Nitrile, die zu den entsprechenden Carbonsäuren verseift werden können. Diese Reaktion ist für die Zuckerchemie von größter Bedeutung gewesen. So gibt beispielsweise eine Pentose mit Blausäure ein Cyanhydrin. Durch Verseifung des Cyanhydrins entsteht eine Hexonsäure, die in ein Lacton (inneres Anhydrid) übergehen kann. Wird dieses Lacton mit Natriumamalgam in wässeriger Lösung reduziert, so entsteht daraus eine Hexose:



Es ist also aus einer Pentose eine Hexose entstanden, und man hat durch sukzessive Anwendung dieser Reaktionsfolge Heptosen, Octosen usw. synthetisch herstellen können. Von der Glucose ausgehend ist man z.B. bis zu einem 10-Kohlenstoffzucker, der Glucodecose, gelangt. Man bezeichnet diese Reaktion als die Cyanhydrinsynthese (Kiliani 1885).

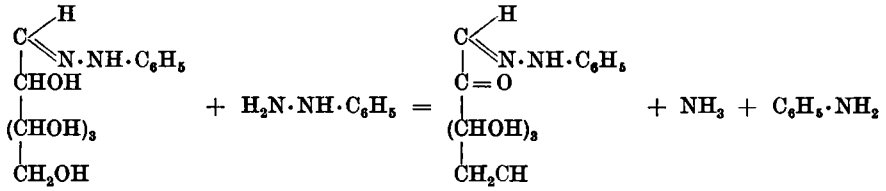
Andere Additionsreaktionen sind ebenfalls bekannt.

4. Mit Phenylhydrazin bilden die Monosaccharide sehr charakteristische Verbindungen, die Osazone (E. Fischer 1884). Das Hydrazin reagiert zunächst mit der Carbonylgruppe unter Bildung des Phenylhydrazons:

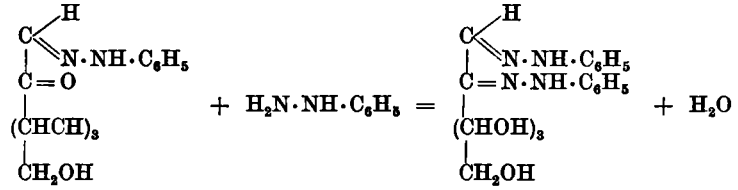


Hexose Phenylhydrazin Phenylhydrazon

Die Reaktion geht aber weiter, indem ein zweites Molekül Phenylhydrazin oxydierend auf eine —CHOH-Gruppe einwirkt, wobei eine CO-Gruppe gebildet wird unter gleichzeitiger Reduktion des Phenylhydrazins zu Anilin und Ammoniak:



Die entstandene Carbonylgruppe reagiert nun endlich mit einem dritten Molekül Phenylhydrazin unter Bildung eines Osazons:

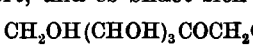


Osazon

Die Osazone sind zur Erkennung der Monosen von großer Bedeutung, da sie im Gegensatz zu den Zuckern, die in Wasser sehr leicht löslich sind und die außerdem bei Gegenwart anderer Stoffe nur sehr schwer kristallisieren, schwer lösliche Verbindungen von ausgezeichnetem Kristallisationsvermögen darstellen.

5. Die Osazone haben noch eine Bedeutung dadurch, daß man aus ihnen durch vorsichtiges Erwärmen mit konzentrierter Salzsäure die Phenylhydrazinreste abspalten kann. Dann entstehen daraus Verbindungen mit zwei Carbonylgruppen, die Osone genannt werden, so z.B. das Glucoson:

Werden die Osone nun mit Zinkstaub und Essigsäure reduziert, so wird die endständige Gruppe zuerst reduziert, und es bildet sich daraus eine Ketose:



Es ist also hier ein Weg, auf dem man, ausgehend von einer Aldose, zur entsprechenden Ketose gelangt:

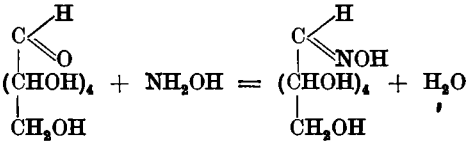
Aldose ⟶ Osazon ⟶ Oson ⟶ Ketose.

Umgekehrt läßt sich eine Ketose durch Reduktion in den entsprechenden Alkohol, dieser durch Oxydation in die Säure, die Säure in ein sog. Lacton und dieses durch Reduktion endlich in die entsprechende Aldose verwandeln:

Ketose ⟶ Hexit ⟶ Hexonsäure ⟶ Lacton ⟶ Aldose.

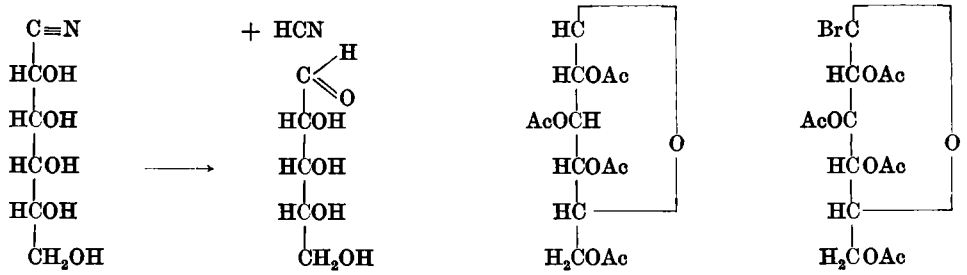
6. Wurde in der Cyanhydrinreaktion einerseits ein Weg gefunden, der zur Synthese höherer Kohlenhydrate führt, so ist andererseits auch eine Reaktion bekannt, durch die Monosaccharide in solche mit niedrigerer Kohlenstoffzahl übergeführt werden können.

Durch Einwirkung von Hydroxylamin werden aus dem Zucker Oxime gebildet:



Hexose Hexosealdoxim

Dieses Aldoxim kann Wasser abspalten, wobei es in ein Nitril übergeht, welches mit ammoniakalischer Silberlösung Blausäure abgibt und dadurch in einen kohlenstoffärmeren Zucker übergeht:



Nitril Pentose Tetraacetylglucose Acetobromglucose

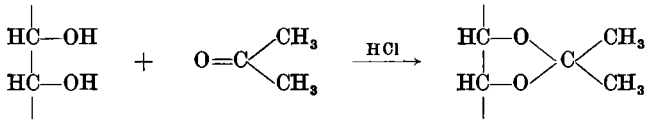
Es gibt noch weitere chemische Methoden, um von höheren zu kohlenstoffärmeren Zuckern zu gelangen.

7. Die alkoholischen Hydroxylgruppen lassen sich verätherm und verestern. Solche Ester, die sowohl mit organischen wie auch mit anorganischen Säuren gebildet werden können, sind für Synthese und Strukturaufklärung der Zucker wichtig; die Ester der Phosphorsäure haben für den Stoffwechsel große Bedeutung. Bei der Besprechung der alkoholischen Gärung und der Muskeltätigkeit werden wir uns noch eingehend mit ihnen zu befassen haben.

Wichtig sind z.B. die Methyläther, die man durch Einwirkung von Dimethylsulfat bei Gegenwart von Alkali darstellen kann, ferner die Acetate, die man durch Behandeln mit Essigsäureanhydrid bei Gegenwart von Zinkchlorid erhält. Beispiel: Tetraacetylglucose, Formel obenstehend; über die dort dargestellte Ringstruktur der Zucker siehe unten.

Für Synthesen sind die Acetohalogenzucker von Bedeutung; Beispiel: Acetobromglucose, Formel oben.

Charakteristische Derivate der Zucker sind auch die Acetonverbindungen (Isopropylidenverbindungen). Sie entstehen durch Anlagerung von Aceton an zwei benachbarte Hydroxylgruppen (Acetonsuspension des Zuckers, HCl oder $ZnCl_2$ als Katalysator):

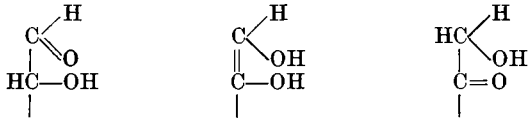


Die Anlagerung von Aceton dient dazu, gewisse Hydroxylgruppen bei Umsetzungen der Zucker zu „verschließen" (reaktionsunfähig zu machen).

8. Man kann Zucker mit Alkoholen zu Äthern vereinigen. Diese Äther werden gewöhnlich als **Glycoside** bezeichnet, und zwar im speziellen als Glucoside, Galactoside, Riboside usw. Der mit dem Zucker verbundene Alkohol heißt, sofern er nicht selbst zuckerartiger Natur ist, das **Aglucon.** Die Glycoside haben keine reduzierenden Eigenschaften, sie bilden keine Osazone und sind gegen Alkali beständig; der Alkohol muß also an die reduzierende Gruppe des Zuckers gebunden sein. Das an der Bindung des Alkohols beteiligte C-Atom wird als das glycosidische C-Atom des Zuckers bezeichnet.

Jeder Zucker ist imstande, zwei verschiedene stereoisomere Glycoside zu bilden. Dies wurde zuerst am Beispiel der Methylglucoside gezeigt. Beim Erhitzen von Glucose mit salzsäurehaltigem Methanol entstehen z. B. nebeneinander zwei Glucoside, die sich durch fraktionierte Kristallisation trennen lassen und als α- und β-Methylglucosid unterschieden werden (E. Fischer). Wir werden in einem folgenden Abschnitt auf die Isomerie der Glycoside zurückkommen. Sie beruht darauf, daß die Aldehyd- (oder Keto-) Gruppe in den Zuckern nicht frei ist, sondern mit einer der Hydroxylgruppen ein cyklisches Acetal bildet.

9. Unter der Wirkung von Hydroxylionen erleiden die Monosen gewisse Veränderungen. Es kommt zu Umlagerungen, an denen die Carbonylgruppe und die benachbarten Hydroxyle beteiligt sind; z. B.:



Aldose — gemeinsame Enolform — Ketose

Auf diese Weise können manche Hexosen in alkalischer Lösung ineinander übergehen.

Bei stärkerer Alkalinität tritt Zerfall der Zucker unter Bildung verschiedenartigster Produkte ein. Dabei entstehen stark reduzierende Körper („Reduktone", v. Euler). Die Reduktionswirkung der Zucker in alkalischer Lösung beruht im wesentlichen auf der Bildung solcher Stoffe unter der Einwirkung des Alkali.

Das Redukton ist der Dihydroxyacrylaldehyd: HOCH: C(OH)CHO; daneben entsteht auch Dihydroxymaleinsäure COOH·C(OH):C(OH)COOH. Die starke Reduktionswirkung dieser Körper beruht auf der Gegenwart der Dienolgruppe —C(OH) = C(OH)— (vgl. Ascorbinsäure).

10. Eine der wichtigsten biochemischen Reaktionen der Zucker ist die Gärung. Es gibt eine Reihe von verschiedenen Gärungsprozessen. Wir verstehen darunter

den Zerfall der Zucker in kleinere Bruchstücke: Äthylalkohol, Milchsäure, Glycerin, niedere Fettsäuren usw. unter dem Einfluß von Mikroorganismen.

Diese Vorgänge sind höchst komplizierte Reaktionen. Sie werden, soweit sie für die tierische Physiologie von Interesse sind, beim Stoffwechsel der Kohlenhydrate besprochen (S. 283 u. ff.).

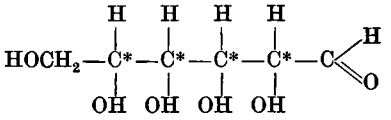
B. Stereochemie der Zucker

Der Glycerinaldehyd und alle Zucker mit mehr als drei Kohlenstoffatomen besitzen asymmetrische C-Atome, sind also optisch aktiv. Die verschiedenen Aldosen oder Ketosen gleicher Kohlenstoffzahl sind stereoisomere Verbindungen. Die Kenntnis der stereochemischen Grundbegriffe ist für das Verständnis der biochemischen Vorgänge unerläßlich. Die Besprechung der Zucker bietet Gelegenheit, auf einige Grundtatsachen kurz einzugehen.

Man muß den chemischen Valenzkräften, symbolisch dargestellt durch die Valenzstriche, eine bestimmte Richtung zuschreiben. Nach der Theorie von Le Bel und Vant'Hoff bilden die vier Valenzen des Kohlenstoffatoms unter sich gleiche Winkel von 109° 28′. Denkt man sich das Kohlenstoffatom im Zentrum eines regulären Tetraeders gelegen, so sind die vier Valenzkräfte nach dessen Ecken gerichtet („tetraedrisches" Modell des Kohlenstoffatoms). Wenn die vier Valenzen des Kohlenstoffatoms vier untereinander verschiedene Substituenten (Atome oder Atomgruppen) binden, so sind zwei räumliche Anordnungen möglich, die sich zueinander verhalten wie Bild und Spiegelbild (rechte Hand und linke Hand), also durch Drehung in keiner Weise zur Deckung gebracht werden können. Es läßt sich in diesem Fall durch das Atom keine Symmetrieebene legen; das Atom ist asymmetrisch. Man nennt zwei Körper, die sich wie Bild und Spiegelbild verhalten, enantiomorph und überträgt diesen aus der Kristallographie entlehnten Begriff auch auf die asymmetrisch gebauten Moleküle. Von solchen Molekülen muß immer ein enantiomorphes Paar existieren.

Wenn eine Substanz asymmetrische Kohlenstoffatome enthält, so dreht ihre Lösung beim Durchgang eines polarisierten Lichtstrahles seine Polarisationsebene um einen bestimmten Winkel. Die Substanz ist optisch aktiv. Auch Kristalle, die keine Symmetrieebene besitzen, zeigen die Eigenschaft der optischen Aktivität.

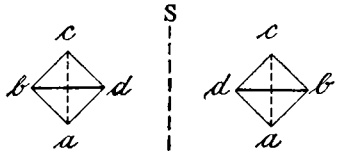
Die Betrachtung der Strukturformeln der Zucker lehrt, daß deren Moleküle im allgemeinen asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten. Bei den Aldohexosen, z.B. bei der Glucose, sind es deren vier. Sie sind in der folgenden Formel durch Sternchen gekennzeichnet:



Wir müssen allen Aldosen oder Ketosen von gleicher Kohlenstoffzahl die gleiche Strukturformel zuschreiben. Die Unterschiede zwischen diesen Zuckern können also nur auf verschiedener Anordnung der Atome im Raum beruhen. Die Aldosen oder Ketosen gleicher Kohlenstoffzahl sind daher stereoisomere Verbindungen.

Wenn eine Verbindung nur ein einziges asymmetrisches C-Atom enthält, so sind immer die zwei enantiomorphen Formen möglich. Die eine dreht die Ebene des polarisierten Lichts nach rechts, die andere um denselben Betrag nach links. Die beiden Formen heißen deshalb auch „optische Antipoden".

In der folgenden Abbildung denke man sich das „Kohlenstofftetraeder" aus durchsichtigem Material hergestellt. Die senkrechte hintere Kante liegt der Papierfläche auf; sie ist punktiert. Die waagerechte Vorderkante liegt also vor der Papierebene, parallel zu ihr. Die vier Substituenten (an den Ecken des Tetraeders) sind mit a, b, c, d bezeichnet.

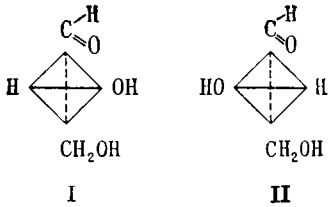


Man erkennt, daß die Figur links durch Spiegelung der Figur rechts an der zur Papierebene senkrechten Ebene hervorgeht, deren Spur durch S bezeichnet ist. Blickt man von der Ecke a der Kante entlang nach c, so muß man im Tetraeder links eine Drehung im Sinne des Uhrzeigers ausführen, um b auf kürzestem Weg in d überzuführen; im Tetraeder rechts gelangt man von b nach d durch eine dem Uhrzeigersinn entgegengesetzte Drehung.

Aus dem obigen Schema kann man leicht eine Darstellung des asymmetrischen Kohlenstoffatoms in der Ebene ableiten. Man denke sich das C-Atom im Zentrum des Tetraeders liegend und projiziere es nun mit den vier Substituenten auf die Papierebene. Man erhält dann die beiden folgenden Anordnungen (Konfigurationen):

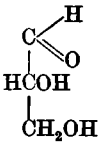
Die beiden optischen Antipoden sind hier so unterschieden, daß in der einen Formel der Substituent b auf die linke Seite des C-Atoms, in der anderen auf dessen rechte Seite zu liegen kommt. Das ist heute die allgemein übliche Schreibart für die beiden Konfigurationen der asymmetrischen C-Atome. Man muß sich aber darüber klar sein, daß diese „Projektionsformeln", die von Emil Fischer für die Darstellung der stereochemischen Beziehungen der Zucker eingeführt worden sind, den Charakter einer Konvention haben. Sie können nur dann richtig interpretiert werden, wenn man sich immer ihre Entstehung durch Projektion eines räumlichen Gebildes in eine Ebene vor Augen hält.

Als Beispiel betrachten wir den einfachsten optisch aktiven Zucker, den Glycerinaldehyd, der ein einziges asymmetrisches C-Atom enthält. Denken wir uns dasselbe wie oben im Zentrum eines regulären Tetraeders liegen, so können wir die linksdrehende und die rechtsdrehende Form des Glycerinaldehyds folgendermaßen darstellen:



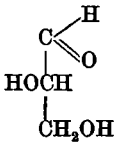
Gehen wir von diesen räumlichen Modellen zu den konventionellen ebenen Projektionsformeln über, so ergeben sich die folgenden Bilder:

I



und

II



Man kann heute in keinem Fall angeben, welches der beiden räumlichen Modelle eines enantiomorphen Paares der rechtsdrehenden und welches der linksdrehenden Form entspricht.

Blickt man von der CH_2OH-Gruppe aus in Richtung der punktierten (hinteren) Kante nach der Aldehydgruppe, so gelangt man im Modell I durch eine Drehung im Sinne des Uhrzeigers vom Wasserstoffatom zur Hydroxylgruppe. Man ordnet diese Form willkürlich dem rechtsdrehenden Aldehyd zu.

Größe und Vorzeichen der Drehung hängen bei gegebener Konfiguration von der Natur der Substituenten ab, in vielen Fällen außerdem noch von der Natur des Lösungsmittels, der Reaktion der Lösung und anderen Faktoren. Wenn man einen Substituenten verändert, so kann dadurch der Drehungssinn umgekehrt werden, trotzdem die räumliche Anordnung der Gruppen um das asymmetrische C-Atom dabei erhalten bleibt. Der Drehungssinn sagt deshalb nichts über die Gleichheit oder Verschiedenheit der Konfiguration zweier optisch aktiver Verbindungen aus, die sich nur durch den einen Substituenten unterscheiden. Zwei entgegengesetzt drehende Verbindungen können die gleiche, zwei gleichsinnig drehende Verbindungen eine verschiedene Konfiguration besitzen. Wir werden später Beispiele kennenlernen. Die Feststellung der stereochemischen Verwandtschaft zweier Verbindungen, d. h. ihre Zuordnung zur einen oder zur anderen der beiden möglichen Anordnungen, ist oft eine schwierige Aufgabe, besonders auch deshalb, weil beim Ersatz eines Substituenten durch einen anderen eine Veränderung der Konfiguration eintreten kann (Waldensche Umkehrung).

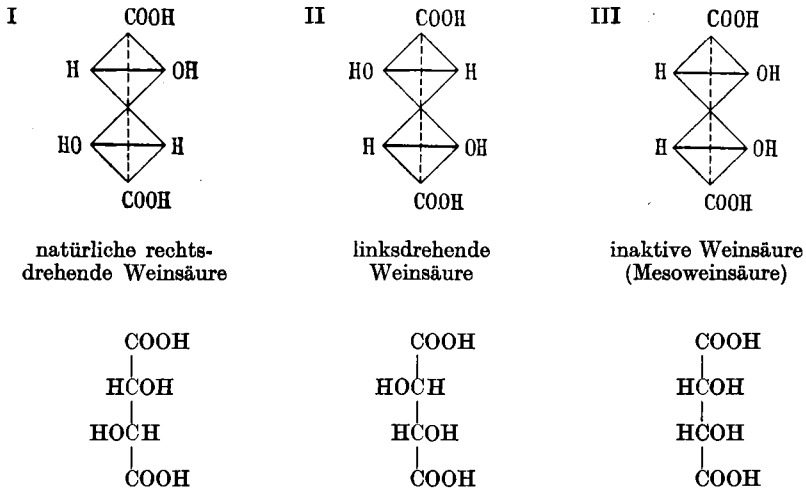
Die Konfigurationsänderung beim Ersatz eines Substituenten durch einen anderen wurde von Walden am Beispiel der Äpfelsäure entdeckt. Wird die rechtsdrehende Säure mit PCl_5 behandelt, so wird die Hydroxylgruppe durch Chlor ersetzt, und es entsteht die linksdrehende Chlorbernsteinsäure. Entfernt man aus dieser das Chlor wieder durch Behandeln mit Silberoxyd, so geht sie in die linksdrehende Äpfelsäure über. Es ist also die Konfiguration des α-C-Atoms verändert worden. Die Möglichkeit solcher Konfigurationsänderungen verbietet den direkten Vergleich der Konfiguration von Verbindungen, die durch Austausch eines Substituenten an asymmetrischen C-Atomen erhalten worden sind.

Man hat früher die beiden optischen Antipoden durch Vorsetzen des Buchstabens d (lateinisch dexter) oder l (links) unterschieden. Aus den oben angedeuteten Gründen ist man aber übereingekommen, die Symbole d oder l nicht mehr für die Bezeichnung des Drehsinns einer optisch aktiven Verbindung zu verwenden, der in manchen Fällen von sekundären Faktoren abhängig sein kann, sondern durch sie die Verwandtschaft mit einer willkürlich wählbaren optisch aktiven Verbindung anzuzeigen. Als Bezugssubstanz dient für die Zucker und ihre Derivate der Glycerinaldehyd. Um Verwechslungen mit der älteren Bezeichnungsweise zu vermeiden, benutzt man aber an Stelle der kleinen Buchstaben d und l die sog. Kapitälchen (Großbuchstaben in der Größe der kleinen Buchstaben geschrieben) D und L. Man kennzeichnet diejenigen Verbindungen durch das Symbol „D", die sich durch geeignete chemische Umwandlungen auf den rechtsdrehenden Glycerinaldehyd zurück-

führen lassen („geeignet" heißt hier, daß diese Umwandlungen das maßgebende asymmetrische C-Atom nicht verändern dürfen). Man kann also die Verbindungen, die sich derart zum Glycerinaldehyd in Beziehung setzen lassen, in zwei sog. „sterische Reihen" oder Familien einteilen, die D-Reihe, die auf den rechtsdrehenden, die L-Reihe, die auf den linksdrehenden Glycerinaldehyd zurückgeht. Die Fructose z. B. wird als D-Fructose bezeichnet, trotzdem sie linksdrehend ist, weil sie zur gleichen sterischen Familie gehört wie die D-Glucose.

Kompliziertere Verhältnisse treten auf, wenn eine Verbindung, wie dies bei den Tetrosen, Pentosen, Hexosen usw. der Fall ist, mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome enthält. Jedes der asymmetrischen Atome liefert einen Beitrag zur Gesamtdrehung, der, je nach der Konfiguration und der Art des Substituenten, positiv oder negativ sein kann. Die Gesamtdrehung des Moleküls entsteht durch Superposition der Drehung der einzelnen Asymmetriezentren.

Wir betrachten zuerst das historisch wichtige Beispiel der Weinsäure und ihrer Isomeren. An diesem Beispiel hat Pasteur den Zusammenhang zwischen dem asymmetrischen Bau der Moleküle, wie er in der Hemiëdrie der Kristalle sichtbar wird, und der optischen Aktivität aufgedeckt.



natürliche rechtsdrehende Weinsäure | linksdrehende Weinsäure | inaktive Weinsäure (Mesoweinsäure)

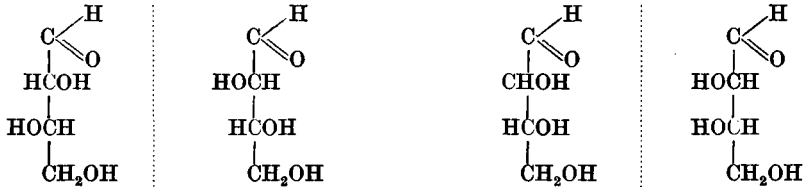
Jedes der beiden asymmetrischen C-Atome liefert einen Beitrag zur Drehung, der positiv oder negativ sein kann. Man erkennt bei Betrachtung der Tetraedermodelle leicht, daß die beiden asymmetrischen Atome in I oder II nicht Spiegelbilder sind, sondern zur Deckung gebracht werden können. (Wenn man von der Mitte des Molekülmodells aus den punktierten Kanten der Tetraeder entlang blickt, so wird in den beiden asymmetrischen C-Atomen das H durch eine gleichsinnige Drehung in das OH übergeführt.) Da die beiden Molekülhälften gleich sind, müssen beide denselben gleichsinnigen Beitrag zur Drehung liefern. Sowohl die Form I als auch die Form II sind also optisch aktiv, und zwar sind sie optische Antipoden. I entspricht der rechtsdrehenden, II der linksdrehenden Weinsäure. Bei der Form III dagegen können die beiden Molekülhälften nicht zur Deckung gebracht werden; die eine ist das Spiegelbild der anderen. Folglich liefern die beiden Molekülhälften zur Drehung Beiträge von gleicher Größe, aber von entgegengesetztem Vorzeichen.

Das Molekül als Ganzes ist optisch inaktiv. Diese Verbindung ist die Mesoweinsäure, ein optisch inaktives Isomeres der natürlichen Weinsäure.

Es existiert eine zweite der Weinsäure isomere Verbindung, die inaktiv ist, die **Traubensäure.** Wie Pasteur in seinen berühmten Untersuchungen nachgewiesen hat, ist die Traubensäure ein Gemisch von linksdrehender und rechtsdrehender Weinsäure. Bei Kristallisation des Natrium-Ammoniumsalzes der Traubensäure bei einer Temperatur unter 28° kristallisieren die Salze der linksdrehenden und der rechtsdrehenden Weinsäure getrennt aus. Da sich der asymmetrische Bau des Moleküls auch in der Kristallform offenbart (verschiedene Lage der hemiëdrischen Flächen), kann man die Kristalle durch Auslese voneinander trennen. Auf diesem Weg ist Pasteur zur Aufspaltung der Traubensäure in die beiden optisch aktiven Weinsäuren gelangt. Bei der Synthese von Stoffen mit asymmetrischen Kohlenstoffatomen im Laboratorium entstehen immer die beiden optischen Antipoden in genau gleicher Menge nebeneinander, weil die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung der links- oder rechtsdrehenden Form gleich groß ist. Sie kristallisieren in der Regel auch als einheitliche Verbindungen. Nach dem Beispiel der Traubensäure (Acidum racemicum) nennt man derartige Gemische von gleichen Teilen der rechts- und linksdrehenden Form „Racemate" oder „racemische" Verbindungen.

Von den Racematen streng zu unterscheiden sind Verbindungen wie die Mesoweinsäure, bei denen die Drehungsbeiträge der im gleichen Molekül enthaltenen Atomgruppen sich gegenseitig aufheben. Solche inaktive Verbindungen sind natürlich nicht spaltbar. Das Vorhandensein asymmetrischer Kohlenstoffatome ist in diesen Fällen nur dadurch zu erkennen, daß durch geeignete chemische Umwandlungen optisch aktive Derivate oder Abbauprodukte entstehen.

Der Fall, daß sich die Drehungen von im gleichen Molekül vorhandenen asymmetrischen C-Atomen gerade aufheben wie in der Mesoweinsäure, ist aber eine Ausnahme, die nur dann eintreten kann, wenn das Molekül symmetrisch gebaut ist. Ersetzt man in der Mesoweinsäure die eine Carboxylgruppe durch irgendeinen anderen Substituenten, so erkennt man leicht, daß zwei neue Formen entstehen können, die offenbar beide optisch aktiv sind. Es existieren also bei zwei asymmetrischen C-Atomen im Molekül insgesamt vier verschiedene Formen, von denen je zwei eine spiegelbildlich entgegengesetzte Konfiguration aufweisen, also optische Antipoden sind. Wir zeigen dies am Beispiel der 4-Kohlenstoffzucker, der Tetrosen.



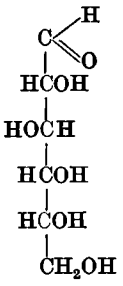
L-Threose D-Threose D-Erythrose L-Erythrose

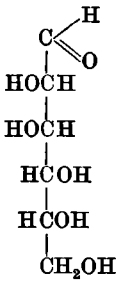
Es ist nun leicht zu erkennen, wie sich die Zahl der möglichen stereoisomeren Formen erhöht, wenn weitere asymmetrische Kohlenstoffatome dazukommen: Jedes neu hinzutretende Asymmetriezentrum verdoppelt die Zahl der Isomeren. Sind n asymmetrische Atome vorhanden, so beträgt die Zahl der Stereoisomeren 2^n. Auf die Aldosen angewandt, bedeutet dies, daß $2^2 = 4$ Tetrosen, $2^3 = 8$ Pentosen und $2^4 = 16$ verschiedene Hexosen existieren müssen, von denen je zwei und zwei sich spiegelbildlich entsprechen, also eine spezifische Drehung von gleichem absoluten Betrag, aber entgegengesetztem Vorzeichen besitzen. Die meisten dieser Isomeren

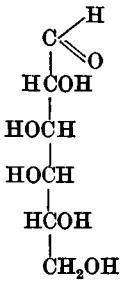
sind bekannt; teils kommen sie in der Natur vor, teils sind sie im Laboratorium synthetisch bereitet worden.

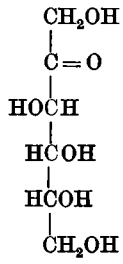
Die Aufklärung der räumlichen Anordnung der Atome in der Reihe der Zucker, die wir im wesentlichen den Arbeiten E. Fischers verdanken und durch die es möglich wurde, den einzelnen Zuckern bestimmte Konfigurationen zuzuordnen, wird immer eine der glänzendsten Leistungen der organischen Chemie bleiben. Wir können die experimentellen Methoden, die zur Aufstellung der Konfigurationsformeln geführt haben, hier nicht besprechen, sondern müssen diese Formeln als etwas Gegebenes annehmen und für ihre Ableitung auf die ausführlichen Lehrbücher der organischen Chemie verweisen.

Den wichtigsten natürlich vorkommenden Hexosen entsprechen die folgenden Konfigurationen:

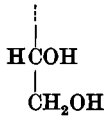

D-Glucose

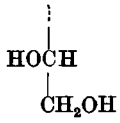

D-Mannose


D-Galactose

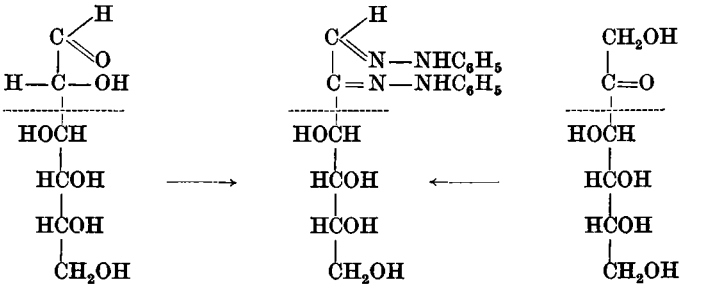

D-Fructose

Bei den Zuckern ist für die Zugehörigkeit zur D- oder L-Reihe die Konfiguration an demjenigen asymmetrischen C-Atom maßgebend, das am weitesten von der Carbonylgruppe entfernt ist. Schreibt man die Aldehydgruppe oben, so muß diese Hydroxylgruppe rechts geschrieben werden, wenn es sich um einen D-Zucker handelt (Formel I), links, wenn es sich um einen L-Zucker handelt (Formel II):


I. D-Zucker


II. L-Zucker

Als Beispiel dafür, auf welche Weise auf die sterische Verwandtschaft zweier Zucker geschlossen werden kann, mögen Glucose und Fructose dienen. Die Glucose dreht rechts, die Fructose nach links. Beide Hexosen geben aber ein identisches Osazon. Da in dem Osazonmolekül nur die beiden endständigen Kohlenstoffatome substituiert worden sind und nach Besetzung dieser Gruppen die identische Verbindung gebildet wird, so ist man zu der Annahme gezwungen, daß die Konfiguration der übrigen vier Kohlenstoffatome in Glucose und Fructose identisch ist.


D-Glucose — Osazon — D-Fructose

Dies ist der Grund, warum die linksdrehende Fructose zu den D-Zuckern gezählt werden muß; es soll eben dadurch die Verwandtschaft mit dem Stammkörper, der D-Glucose, ausgedrückt werden.

Ein großer Teil der Naturstoffe ist optisch aktiv. Von den beiden möglichen optischen Antipoden wird meist nur der eine gebildet. Dies hängt mit der ausgesprochen stereochemischen Spezifität der Fermente zusammen, die in der Regel unter mehreren möglichen Stereoisomeren nur das eine bilden oder angreifen. Diese Eigentümlichkeit wird bei der Besprechung der Stoffwechselvorgänge immer wieder zutage treten und sie bildet ein Charakteristikum der biochemischen Reaktionen.

Bezüglich der Trennung eines racemischen Gemisches stehen mehrere Methoden zur Verfügung. Diese Trennung gelang zuerst Pasteur, der verschiedene Verfahren ausgearbeitet hat.

Die erste Methode beruht auf der Erscheinung, daß sich manchmal beim Auskristallisieren der Lösung eines racemischen Gemisches zwei verschiedene Arten von Kristallen der rechtsdrehenden und linksdrehenden Modifikation ausscheiden.

Die zweite Methode beruht auf der verschiedenen Löslichkeit der Salze aktiver Säuren, deren Base ein optisch aktiver Stoff ist.

Bildet eine aktive Säure mit Metallen Salze, so bleibt der innere Bau des Moleküls davon unberührt. Vereinigt sich jedoch das racemische Gemisch einer aktiven Säure mit einer aktiven, z. B. rechtsdrehenden Base, so entstehen die folgenden Salze:

$$\begin{pmatrix}\text{L-Säure}\\ \text{D-Base}\end{pmatrix} \qquad \text{und} \qquad \begin{pmatrix}\text{D-Säure}\\ \text{D-Base}\end{pmatrix}$$

Die Konfigurationsformeln dieser beiden entstehenden Salze geben nun kein Spiegelbild mehr und, da nur bei Spiegelbildisomerie eine Gleichheit der physikalischen Eigenschaften besteht, so ergibt sich die Möglichkeit, die beiden Salze auf Grund ihrer verschiedenen Löslichkeiten durch fraktionierte Kristallisation zu trennen. Solche Kombinationen nennt man diastereoisomer oder abgekürzt diastereomer.

Die dritte Methode endlich ist eine biologische. Gewisse Mikroorganismen bevorzugen die eine Modifikation eines optisch aktiven Stoffes als Nahrung, während der optische Antipode nicht angegriffen wird und übrigbleibt. So wird z. B. von racemischer Milchsäure durch Milchsäurebakterien nur die rechtsdrehende Form aufgezehrt, und man kann dadurch die linksdrehende Säure erhalten u. a. m. Diese dritte Methode hat den Nachteil, immer nur einen der optischen Antipoden liefern zu können.

Am allgemeinsten anwendbar ist das zweite der angegebenen Verfahren.

C. Ringstruktur der Zucker

Wir haben schon oben darauf hingewiesen, daß die bisher verwendeten Strukturformeln der Zucker das chemische Verhalten derselben nicht vollständig verständlich machen. Folgende Tatsachen lassen sich mit der Struktur eines einfachen Polyhydroxyaldehyds nicht erklären:

1. Die Zucker geben verschiedene Aldehydreaktionen nicht oder abgeschwächt; z. B. geben die Aldehyde mit dem sog. Schiffschen Reagens (wässerige Lösung des Farbstoffs Fuchsin, durch Einleiten von SO_2 entfärbt) eine intensive Rotfärbung. Die meisten Aldehydzucker reagieren aber mit dem Schiffschen Reagens nicht oder nur schwach, sie geben auch keine Bisulfitverbindungen; in ihren Absorptionsspektren fehlt die charakteristische Bande der Carbonylgruppe im Ultraviolett usw.

2. 1840 machte Dubrunfaut die merkwürdige Entdeckung, daß die Drehung einer frisch zubereiteten Glucoselösung langsam abnimmt und sich einem konstanten

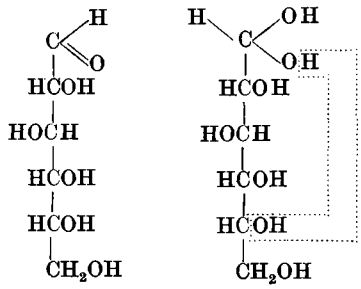
Endwert nähert. Diese Erscheinung (von ihrem Entdecker „Birotation" genannt) heißt heute **„Mutarotation"** (auch „Multirotation" ist gebräuchlich). Alle einfachen Zucker zeigen diese Erscheinung.

3. Verschiedene Zucker können in zwei kristallinen Modifikationen erhalten werden, deren spezifische Drehung unmittelbar nach dem Auflösen verschieden ist. Die Drehung strebt aber beim Stehen der Lösungen dem gleichen zwischen den Ausgangswerten gelegenen Endwert zu. Man bezeichnet die höher drehende Form als α-Form, die niedriger drehende Form als β-Form. α-Glucose z. B. zeigt eine spezifische Drehung von $+110°$, β-Glucose eine solche von $+19°$; beide Formen ergeben beim Stehen eine Lösung von der spezifischen Drehung $+52{,}5°$. Die genauere Untersuchung der Vorgänge hat zum Schluß geführt, daß von den Zuckern, die Mutarotationen zeigen, zwei Formen existieren, eine stärker drehende und eine schwächer drehende, die sich in wässeriger Lösung leicht ineinander umwandeln und ein Gleichgewichtsgemisch bilden: α-Zucker $\rightleftharpoons$ β-Zucker.

Die stabile wässerige Lösung eines mutarotierenden Zuckers ist also nicht einheitlich, sondern enthält die α-Modifikation und die β-Modifikation in bestimmtem Verhältnis. Wenn man die spezifischen Drehungen der beiden Formen und diejenigen des stabilen Gleichgewichtsgemisches kennt, kann man ihr Verhältnis leicht berechnen. Eine Glucoselösung z. B. enthält 37% α-Glucose und 63% β-Glucose.

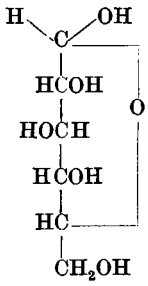
4. Wir haben früher schon erwähnt, daß sich von jedem Zucker auch zwei verschiedene Glycoside ableiten, die sich durch ihre optische Drehung unterscheiden (α-Glycosid und β-Glycosid). Durch geeignete Fermente (die α-Glycosidase der Hefe und die β-Glycosidase des Emulsins aus bitteren Mandeln) werden die Glycoside hydrolytisch gespalten. Die Verfolgung der optischen Drehung während der Spaltung zeigt, daß aus dem α-Glucosid primär eine höher drehende Form der Glucose abgespalten wird, aus dem β-Glucosid eine niedrig drehende, welche beide aber rasch durch Mutarotation in die Glucose mit der normalen spezifischen Drehung übergehen (Armstrong). Es liegt nahe, die primär entstehenden Zucker mit den oben erwähnten instabilen Formen, der α-Glucose und der β-Glucose, zu identifizieren. Das α-Glycosid würde sich also aus der α-Form des Zuckers, das β-Glycosid aus der β-Form ableiten.

Alle die genannten Erscheinungen lassen sich durch die bisher verwendete offene Strukturformel der Zucker nicht erklären. Wie erstmals von Tollens angenommen wurde, besitzen die Zucker eine Ringstruktur (die in wässeriger Lösung mit einer kleinen Menge der offenen Form im Gleichgewicht steht), und zwar stellen sie Cyklohalbacetale vor, entstanden durch Wasseraustritt zwischen den hydratisierten Aldehyd- oder Ketogruppen und einem Hydroxyl, wie in den folgenden Formeln dargestellt ist:

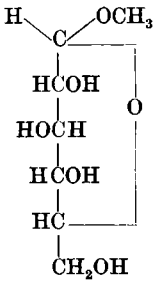


I. Aldehydform der D-Glucose

Aldehydhydrat

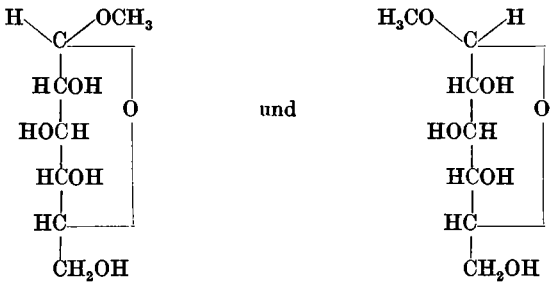


II. eine der möglichen Ringformen (Cyklohalbacetal) der freien Glucose



III. Methylglucosid

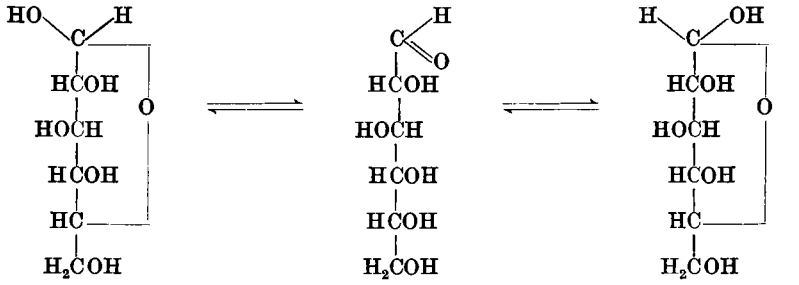
Die Betrachtung der Formeln II und III lehrt, daß durch die Ringbildung ein neues Asymmetriezentrum am ersten C-Atom der Kette (dem glycosidischen) entstanden ist. Es müssen also zwei verschiedene Methylglycoside existieren, die sich durch die Konfiguration des glycosidischen C-Atoms des Zuckers unterscheiden, z. B.:



α-Methylglucosid β-Methylglucosid

Dies gilt ganz allgemein. Bei jeder Glycosidbildung sind zwei stereoisomere Formen möglich, von denen die eine dem α-Zucker, die andere dem β-Zucker entspricht.

Die Tatsache der Mutarotation zeigt, daß auch die freien Zucker Ringstruktur besitzen. Im Gegensatz zu den Glycosiden ist beim freien Zucker der Ring aber instabil. Die cyklische Form steht in Lösung im Gleichgewicht mit einer kleinen Menge der offenen Form. Da aus der offenen Form beim Ringschluß sich beide Modifikationen bilden können, muß beim Auflösen stets dasselbe Gleichgewichtsgemisch entstehen, gleichgültig, ob man von der α- oder der β-Form des Zuckers ausgeht:



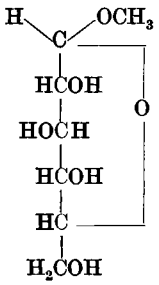
β-Glucose (cyklisch) 63 % offene („lineare") Form der Glucose α-Glucose (cyklisch) 37 %

Die α- und die β-Form sind natürlich keine optischen Antipoden. Das Asymmetriezentrum am ersten Kohlenstoffatom liefert einen bestimmten Beitrag zur Gesamtdrehung des Moleküls, und zwar ist dieser Beitrag bei der α- und der β-Form von gleicher Größe, aber von entgegengesetztem Vorzeichen. Bezeichnen wir den Drehungsbeitrag des ersten C-Atoms mit d_1, denjenigen der übrigen asymmetrischen Atome mit d_0, so läßt sich die Drehung der α- und β-Form durch die Größe $d_0 + d_1$, bzw. $d_0 - d_1$, darstellen. Man kann annehmen, daß bei allen Aldosen der Drehungsbeitrag des ersten C-Atoms der gleiche ist. Die Differenz zwischen der Drehung der α- und der β-Form, nämlich die Größe $(d_0 + d_1) - (d_0 - d_1) = 2d_1$, sollte daher bei allen Aldosen (in erster Annäherung) den gleichen Wert haben. Dies trifft in

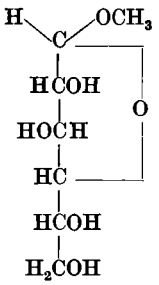
der Tat zu und die oben gegebene Erklärung für die Existenz von α- und β-Zuckern findet auch in dieser Tatsache eine gute Stütze.

Wir haben bisher stillschweigend angenommen, daß sich beim Ringschluß die Sauerstoffbrücke zwischen dem 1. und 5. Kohlenstoffatom bildet, daß also ein 6-gliedriger Ring entsteht. Es läßt sich zeigen, daß dieser Ring tatsächlich den meisten Zuckern zugrunde liegt (Haworth). Es ist aber denkbar, daß der Ringschluß sich auch andersartig vollzieht. Man kennt in der Tat Derivate von Zuckern, bei denen die Sauerstoffbrücke zwischen dem 1. und dem 4. Atom liegt, so daß sich anstatt des 6-gliedrigen ein 5-gliedriger Ring bildet.

Es sind also die folgenden beiden Isomeren möglich:



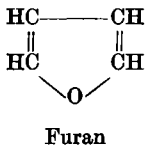
6-gliedriger Ring
„Pyranose"



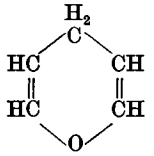
5-gliedriger Ring
„Furanose"

Zum Beispiel bildet sich bei der Darstellung der Methylglucoside mit methylalkoholischer Salzsäure neben den beiden erwähnten ein drittes Methylglycosid, das sog. γ-Glycosid, das einen 5-gliedrigen Ring enthält.

Es sind nun Stoffe mit ähnlichen sauerstoffhaltigen Ringen bekannt; sie leiten sich vom Furan bzw. dem Pyran ab.



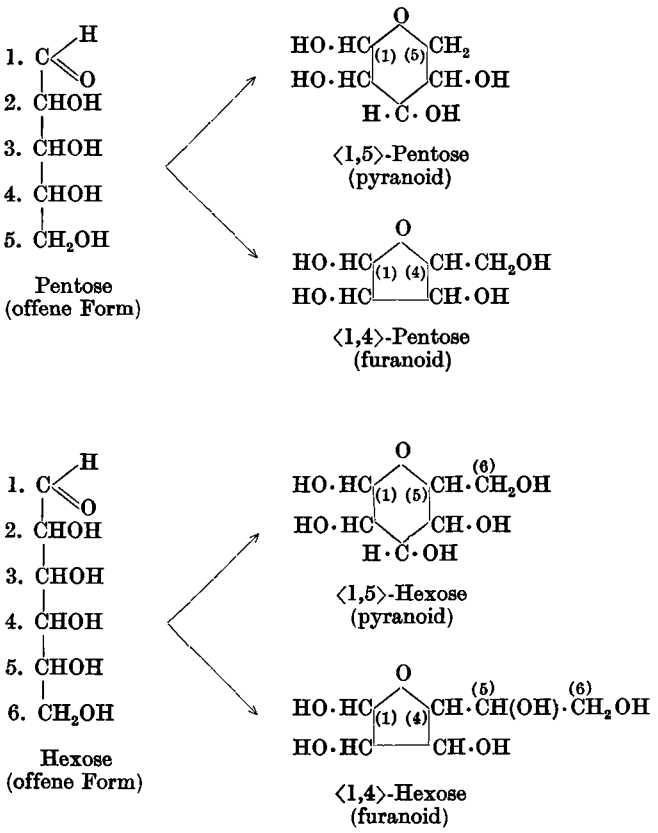
Furan



Pyran
(nur in Form von Derivaten bekannt)

Die 1,4-Ringformel der Zucker wird dementsprechend als die furanähnliche, „furanoide", die 1,5-Ringformel als die pyranähnliche, „pyranoide" Form der Zucker bezeichnet. Man nennt in diesem Sinne die 1,4-Form der Zucker auch Furanose, die 1,5-Form Pyranose. Die bevorzugte Form scheint die pyranoide 1,5-Form zu sein, die auch als amylenoxydisch bezeichnet wird. Stellt man sich auf Grund der entwickelten Anschauung die Zuckerformeln vor, so können Pentosen und Hexosen in der folgenden Weise geschrieben werden, zunächst ohne Berücksichtigung der sterischen Verhältnisse (s. nebenstehende Formel):

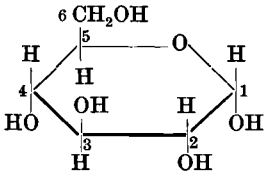
Da man (aus Gründen, die hier nicht angeführt werden können) den Lactonen der Aldonsäuren den 5-gliedrigen Ring zuschreiben muß (vgl. S. 26), übertrug man diese Formulierung früher ohne weiteres auch auf die Zucker, nahm also an daß



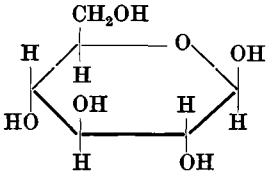
den Glycosiden und den freien Zuckern die furanoide Struktur zugrunde liege. Es hat sich aber gezeigt, daß bei den Zuckern ganz allgemein die pyranoide Form die stabilere ist (Haworth). Die Hexosen müssen mit wenigen Ausnahmen als Pyranosen formuliert werden.

Die 6 Atome, welche den Pyranosering bilden, kann man sich in einer Ebene angeordnet denken[1]). Die an die ringbildenden C-Atome angefügten H-Atome und OH-Gruppen liegen je nach der Konfiguration der betreffenden C-Atome teils oberhalb, teils unterhalb dieser horizontal liegenden Ebene. Man gelangt so zu einer anschaulichen perspektivischen Darstellung des Zuckermoleküls, die einen guten Überblick über die räumliche Anordnung der Atome gewährt. Man denke sich den Pyranring als reguläres Sechseck aus einem Brett ausgeschnitten. In der folgenden Darstellung eines Moleküls der α-Glucose liegt dieses Sechseck horizontal. Die vorderen Kanten sind dick ausgezogen. Von den 6 Atomen des Pyranrings ist nur das O-Atom ausgeschrieben, um die Lage der Sauerstoffbrücke anzudeuten. Zum besseren Vergleich mit den anderen Formeln sind die 6 Kohlenstoffatome in gewohnter Weise numeriert.

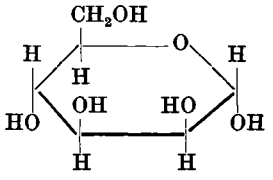
[1]) In Wirklichkeit ist ein spannungsfreier ebener Pyranosering nicht möglich. Der spannungsfreie Ring hat vielmehr „Boot"- oder „Sessel"-Form (vgl. S. 54).



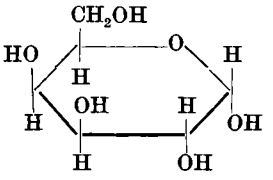
Nachfolgend sind zum Vergleich noch die perspektivischen Formeln einiger anderer Hexosen dargestellt:



β-Glucose



α-Mannose



α-Galactose

Wir werden im folgenden je nach Bedarf bald die eine, bald die andere Schreibweise benutzen.

D. Die verschiedenen Gruppen der Monosaccharide

Triosen

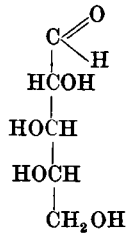
Die beiden möglichen Dreikohlenstoffzucker, **Glycerinaldehyd** und **Dioxyaceton,** wurden bereits oben (S. 7) erwähnt. Vom Glycerinaldehyd existieren zwei stereoisomere Formen, D-Glycerinaldehyd und L-Glycerinaldehyd. Das Dioxyaceton ist optisch inaktiv.

D-Glycerinaldehyd und Dioxyaceton treten in Form ihrer Phosphorsäureester als wichtige Zwischenprodukte des intermediären Zuckerstoffwechsels auf (vgl. S. 286). Die freien Triosen werden durch Hefe nicht vergärt. Dioxyaceton kann durch das Bacterium xylinum (Sorbosebakterium) aus Glycerin gebildet werden.

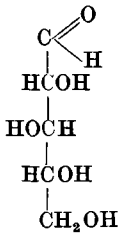
Die Tetrosen haben hauptsächlich vom rein chemischen Standpunkt aus Interesse. Phosphorsäureester von Tetrosen treten als Intermediärprodukte bei gewissen Umsetzungen der Kohlenhydrate auf (vgl. S. 313).

Pentosen

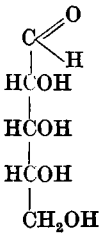
Die Aldopentosen besitzen 3 asymmetrische C-Atome; es gibt dementsprechend 8 Isomere. Wir erwähnen als Beispiele:



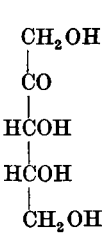
L-Arabinose



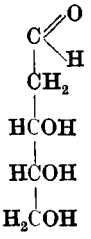
D-Xylose



D-Ribose



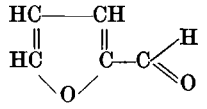
D-Ribulose (Ketopentose)



2-Desoxyribose (Ribodesose)

Die Pentosen sind im allgemeinen nicht vergärbar. Neben den Reaktionen, die sie als Aldosen geben, zeigen sie verschiedene typische Reaktionen:

Beim Erhitzen mit Salzsäure spalten sie 3 Moleküle Wasser ab und gehen in Furfurol über:



Furfurol

Die Bildung von Furfurol läßt sich durch die Rotfärbung mit Anilinacetat nachweisen. Beim Erhitzen mit Salzsäure und Orcin oder Phloroglucin entsteht Grünfärbung bzw. Rotfärbung. Die Farbstoffe können aus der wässerigen Lösung durch Amylalkohol extrahiert werden.

L(+)-Arabinose findet sich im Kirsch- und Pfirsichgummi. Sie ist ein Baustein der Pentosane (s. d.). Die Xylose ist im Holzgummi enthalten.

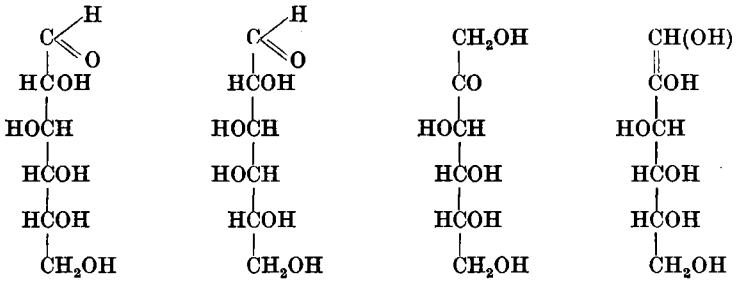
Im Harn des Menschen können gelegentlich Pentosen auftreten (Pentosurie) (vgl. Kap. 23).

In den Nucleinsäuren (s. d.), die als Baustein der Zellsubstanz eine wichtige biologische Rolle erfüllen, finden sich ebenfalls Pentosen. Man teilt nach der Art des vorkommenden Zuckers die Nucleinsäuren in zwei große Gruppen ein, die Ribosenucleinsäuren (oder einfach Pentosenucleinsäuren), die als Zuckerkomponente Ribose enthalten, und die Desoxyribosenucleinsäuren (oder Desoxypentosenucleinsäuren), welche Desoxyribose enthalten. Desoxyribose ist ein Vertreter der sog. Desoxyzucker, in denen an Stelle einer HCOH-Gruppe CH_2 steht, die also sauerstoffärmer sind als die normalen Zucker.

Hexosen

Diese bilden die wichtigste Gruppe der einfachen Kohlenhydrate. Sie haben die empirische Formel $C_6H_{12}O_6$. Da in den Aldohexosen 4 asymmetrische Kohlenstoffatome vorkommen, so sind nach der Theorie 16 Stereoisomere möglich, von denen die meisten tatsächlich in der Natur vorkommen oder durch Synthese dargestellt worden sind. Als besonders wichtig seien genannt die Glucose und Galactose, während von den Ketohexosen die Fructose von großer Bedeutung ist.

Die vereinfachten offenen Strukturformeln der drei genannten Hexosen sind:

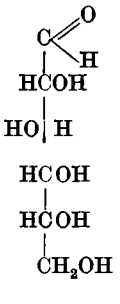


D-Glucose D-Galactose -Fructose Enolform

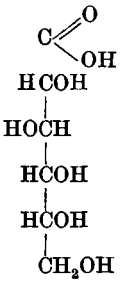
D-Glucose und D-Mannose unterscheiden sich nur durch die Konfiguration am 2. Kohlenstoffatom. Man bezeichnet solche Zucker als epimer.

In alkalischer Lösung können Glucose, Mannose und Fructose ineinander übergehen (Lobry de Bruyn). Die Umwandlung erfolgt wahrscheinlich über die gemeinsame Enolform (obenstehende Formel). Die Fructose kann sich unter der Einwirkung von Alkali, ebenfalls über eine Enolform, in eine natürlich nicht vorkommende isomere Ketohexose, die Glutose, verwandeln.

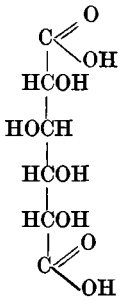
Bei der Oxydation der Aldosen entsteht aus der Aldehydgruppe eine Carboxylgruppe, und es entstehen sog. Aldonsäuren. So bildet sich z. B. aus der D-Glucose die D-Gluconsäure. Diese Oxydation kann aber noch weitergehen und das andere endständige Kohlenstoffatom ergreifen, wobei dann eine zweibasische Säure, die D-Zuckersäure gebildet wird.



D-Glucose



D-Gluconsäure

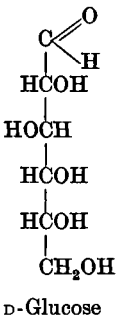


D-Zuckersäure

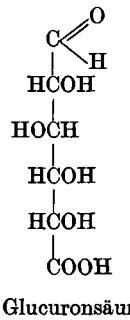
Die Aldonsäuren gehen unter Wasseraustritt leicht in ihre Lactone über, und zwar erfolgt der Ringschluß vorwiegend zwischen Carboxylgruppe und γ-ständigem Hydroxyl (γ-Lactone):

γ-Lacton der Gluconsäure

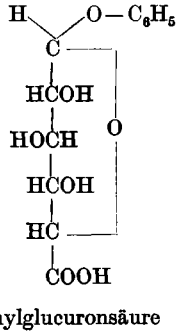
Andererseits kennt man aber auch Derivate des Traubenzuckers, in denen die Aldehydgruppe intakt und nur die endständige —CH_2OH-Gruppe zur Carboxylgruppe oxydiert ist. Auf diese Weise entsteht eine Aldehydsäure, welche Glucuronsäure genannt wird:



D-Glucose



D-Glucuronsäure



Phenylglucuronsäure

Die Glucuronsäure ist physiologisch von Bedeutung, denn sie kann sich mit Stoffwechselprodukten oder bestimmten körperfremden Stoffen glycosidartig verbinden. Diese Verbindungen werden als gepaarte oder konjugierte Glucuronsäuren bezeichnet. Sie werden im Harn ausgeschieden. Beispiel: Phenylglucuronsäure, Formel s. oben; Näheres vgl. S. 320 und S. 627.

Die Glucose ist weitaus der häufigste Zucker, denn sie stellt den einzigen Baustein der von den Pflanzen in ungeheuren Mengen produzierten Gerüst- und Reservekohlenhydrate Cellulose und Stärke dar. Der Zucker findet sich im freien Zustand in zahlreichen Pflanzen, insbesondere in Früchten und Ausscheidungen (Honigtau, Manna, Nektar), sowie im Blut der Tiere. Der ältere Name **Dextrose** deutet auf die Rechtsdrehung hin: $[\alpha]_D = +52{,}5°$[1]).

Die Glucose wird durch Hefe vollständig zu Kohlensäure und Alkohol vergoren (siehe bei der Gärung). Ein anderer Zerfall der Glucose liefert die Milchsäure:

$$C_6H_{12}O_6 = 2\,C_3H_6O_3\,.$$

Dieser Vorgang, der als Glycolyse bezeichnet wird, findet, wie die alkoholische Gärung, auch bei Abwesenheit von Sauerstoff statt. Er stellt eine wichtige biologische Reaktion dar, auf die wir ebenfalls beider Besprechung der Gärungsvorgänge eingehen werden.

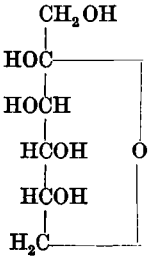
Die D-Galactose ($[\alpha]_D = +82°$) findet sich hauptsächlich in Bindung mit Glucose als Milchzucker oder Lactose im Organismus. Sie wird durch die gewöhnlichen Bäckerei- oder Bierhefen zwar vergoren, meist aber bedeutend langsamer als Glucose; auch gibt es Heferassen, welche diesen Zucker überhaupt nicht angreifen.

Solche Rassen können aber die Fähigkeit zur Vergärung von Galactose unter geeigneten Kulturbedingungen erwerben, d. h. sich an das Substrat Galactose anpassen. Es handelt sich hier um eine Erscheinung, die man bei Mikroorganismen oft beobachtet.

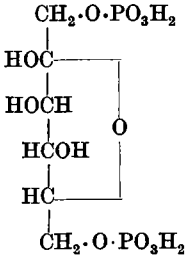
D-Galactose findet sich auch als Baustein im Trisaccharid Raffinose, im Tetrasaccharid Stachyose (s. unten), ferner in zahlreichen Polysacchariden und in den Cerebrosiden (vgl. S. 33, 50).

Neben der D-Galactose kommt auch der enantiomorphe Zucker, die L-Galactose, in der Natur vor, so z. B. im Agar und anderen pflanzlichen Polysacchariden.

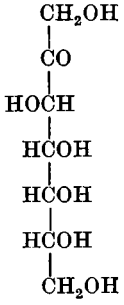
Die D(—)-Fructose ist im Pflanzenreich sehr verbreitet. Sie findet sich z. B. in dem pflanzlichen Reservekohlenhydrat, dem Inulin, das besonders bei vielen Kompositen vorkommt und außerdem im Rohrzucker und in verschiedenen Oligosacchariden (Raffinose, Gentianose, Melecitose, Stachyose).



freie Fructose
(= Fructopyranose)



Fructose-1,6-diphosphat



Sedoheptulose
(= D-Altroheptulose)

[1]) Alle folgenden Angaben über spezifische Drehung beziehen sich auf das Gleichgewichtsgemisch der α- und β-Form in wässeriger Lösung.

Die freie Fructose liegt in der pyranoiden, die im Disaccharid Saccharose (Rohrzucker) gebundene Fructose dagegen in der furanoiden Form vor.

Die Fructose wurde von Dubrunfaut 1847 entdeckt (als Hydrolyseprodukt der Saccharose). Der ältere Name Lävulose deutet auf ihre Linksdrehung hin: $[\alpha]_D = -92°$.

Als Beispiel für eine Heptose erwähnen wir die Sedoheptulose. Sie ist erstmals aus Sedum spectabile dargestellt worden (La Forge und Hudson 1917). Es kommt ihr die Struktur einer Ketoheptose zu (Formel S. 27).

Der Zucker hat neuerdings dadurch an Interesse gewonnen, daß er einerseits als primäres Produkt der Photosynthese in grünen Pflanzen, andererseits als eines der Umwandlungsprodukte der Ribose im tierischen Stoffwechsel erkannt worden ist (vgl. S. 311, 312).

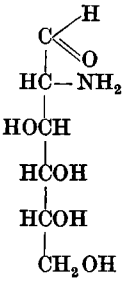
Bei den Abbauvorgängen, die die Kohlenhydrate beim Stoffwechsel erleiden, treten als wichtige Zwischenprodukte Phosphorsäureester der Zucker auf. Auf diese Verbindungen wird bei der Besprechung der diesbezüglichen enzymatischen Vorgänge (vgl. die Kapitel über Gärung und Kohlenhydratstoffwechsel) wieder hingewiesen werden. Ein solcher Phosphorsäureester ist z.B. das von Harden und Young als Gärungsprodukt der Hefe entdeckte Fructose-1,6-diphosphat.

Es sind verschiedene Phosphorsäureester bekannt, bei denen nur eine Hydroxylgruppe des Zuckers mit Phosphorsäure verestert ist, so das Fructose-6-phosphat, das als Neuberg-Ester, und das Glucose-6-phosphat, das nach dem Entdecker als Robison-Ester bezeichnet wird. Endlich ist noch ein Glucose-1-phosphat (Cori-Ester) bekannt.

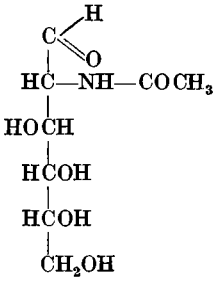
Die Bedeutung dieser Verbindungen wird im Kapitel über den Kohlenhydratstoffwechsel, insbes. S. 285, 286 und 298 dargelegt, wo auch ihre Formeln angegeben sind.

Aminozucker

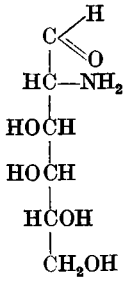
Tritt in einem Monosaccharid an Stelle einer Hydroxylgruppe eine Aminogruppe, so entstehen sog. Aminozucker. Es sind dies Substanzen, die am Aufbau verschiedener hochmolekularer Naturstoffe, dem Chitin u. a., beteiligt sein können. Ihr wichtigster Vertreter ist das **Glucosamin**, das sich von der Glucose ableitet. Es ist der Baustein des Chitins.



Glucosamin



N-Acetylglucosamin



Chondrosamin

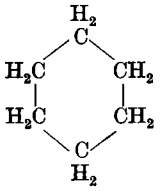
Glucosamin wird auch als Chitosamin bezeichnet.

Ein anderer Aminozucker ist das Chondrosamin oder Galactosamin. Es leitet sich von der Galactose ab. Die NH_2-Gruppe der Aminozucker ist gewöhnlich acetyliert.

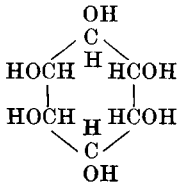
Cyclite

Es gibt in der Natur eine Reihe cyklischer Alkohole, die den Zuckern nahestehen. Sie leiten sich vom Cyklohexan ab.

Als Inosit oder genauer *meso*-Inosit (auch i-Inosit) wird eine Verbindung von der Formel $C_6H_{12}O_6$ bezeichnet, die ein sechswertiger Alkohol ist:



Cyklohexan

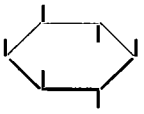


Inosit

Inosit findet sich sowohl in Pflanzen als auch im tierischen Gewebe wie Muskel (sog. Muskelzucker), Leber, Gehirn teilweise als Baustein von Phosphatiden.

Der *meso*-Inosit ist ein Wachstumsfaktor vieler Mikroorganismen, ist aber auch für den Säuger unentbehrlich.

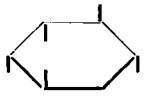
Man erkennt leicht, daß bei einem cyklischen Alkohol der angegebenen Konstitutionen mehrere stereoisomere Formen möglich sind. Die Hydroxylgruppen können sich teils über, teils unter der Fläche befinden, die von den 6 Ring-C-Atomen bestimmt wird. Der *meso*-Inosit ist, wie sein Name besagt (vgl. „meso"-Weinsäure) optisch inaktiv. Die Hydroxylgruppen sind so angeordnet, daß ein symmetrisches Molekül entsteht, wie das folgende Formelbild zeigt, in welchem die kurzen Striche die Hydroxylgruppen bedeuten:



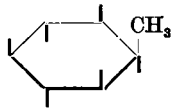
Der Hexaphosphorsäureester des Inosits ist im Pflanzenreich weit verbreitet. Sein Ca-Salz ist das Phytin.

Die Cyclite und ihre Derivate sind bei Pflanzen und Tieren weit verbreitet. Wir erwähnen als weitere Beispiele: Scyllit in den Organen von Haifischen (Scylla) und Rochen, aber auch in Pflanzen (Eicheln, Blätter der Kokospalme). Die Verbindung ist ein Stereoisomeres des Inosits. Quercit ist ein Desoxycyclit mit nur 5 Hydroxylgruppen. Er findet sich in allen Organen der Eiche, besonders in den Früchten. Mytilit aus der Miesmuschel (Mytilus edulis) ist ein Methylderivat. Als Cyclosen bezeichnet man von den Cycliten sich ableitende Ketone. Es sind auch Carboxylderivate bekannt, so z.B. die Chinasäure, die ein Derivat des Tetrahydroxycyklohexans ist (Tetrahydroxyhexahydrobenzoesäure).

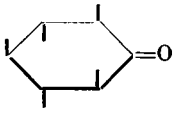
Scyllit



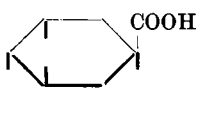
Quercit



Mytilit



Scyllo-*meso*-Inosose



Chinasäure

3. Disaccharide, Oligosaccharide

Tritt aus zwei Molekülen eines Monosaccharides ein Molekül Wasser aus, so entsteht durch Vereinigung der Reste ein Disaccharid:

$$2\,C_6H_{12}O_6 = H_2O + C_{12}H_{22}O_{11}\,.$$

Von den Disacchariden seien als wichtigste die folgenden genannt:

Maltose, aus zwei Glucosemolekülen, Saccharose oder Rohrzucker, aus einem Glucose- und einem Fructosemolekül, Lactose oder Milchzucker, aus einem Glucose- und einem Galactosemolekül, Cellobiose, ebenso wie Maltose, aus zwei Glucosemolekülen aufgebaut.

Von größter Bedeutung ist die Bindungsart der beiden Zuckerreste. An der Bindung ist immer das glycosidische Kohlenstoffatom des einen Zuckers, d.h. dessen reduzierende Gruppe beteiligt. Bleibt die reduzierende Gruppe des zweiten Zuckermoleküls frei, d.h. erfolgt die Ätherbildung zwischen dem glycosidischen C-Atom des ersten und einer der alkoholischen Hydroxylgruppen des zweiten Zuckermoleküls, so ist das entstehende Disaccharid reduzierend (Disaccharide vom Maltosetypus). Erfolgt dagegen die Bindung zwischen den beiden glycosidischen C-Atomen, so bleibt naturgemäß keine reduzierende Gruppe frei und das entstehende Disaccharid ist nicht reduzierend (Disaccharide vom Trehalosetypus; Trehalose ist ein aus zwei Molekülen Glucose aufgebauter Zucker). Beispiele für reduzierende Disaccharide sind die Maltose und die Lactose; das bekannteste Beispiel für ein nicht reduzierendes Disaccharid ist die Saccharose.

Unter der Einwirkung von verdünnten Säuren oder spezifischen Enzymen (Glycosidasen) zerfallen die Disaccharide unter Aufnahme von Wasser in die entsprechenden Monosaccharide. Gegen Alkalien ist die glycosidische Bindung beständig. Daher tritt in den alkalischen Reagenzien, die zum Zuckernachweis verwendet werden (z.B. Fehlingsche Lösung), keine Spaltung ein (nicht reduzierende Disaccharide!).

Nach den Ausführungen über die Glycosidbildung der Zucker ist klar, daß in den Disacchariden das glycosidische C-Atom in der α- oder der β-Konfiguration vorliegen kann. Bei der Strukturermittlung der Disaccharide stellen sich also immer die folgenden Fragen: 1. Welchem Zucker gehört die freie reduzierende Gruppe an? 2. Zwischen welchen C-Atomen erfolgt die Bindung? 3. Welches ist die Natur der glycosidischen Bindung?

Wir können auf die Beweise für die Konfiguration der oben genannten Disaccharide hier nicht eingehen. Es sei nur erwähnt, daß für die Beantwortung der dritten Frage — Natur der glycosidischen Bindung — die fermentative Spaltung eine große Rolle spielt, weil die glycosidspaltenden Enzyme streng spezifisch auf die eine oder die andere Bindungsart eingestellt sind.

Reduzierende Disaccharide zeigen wie die Monosaccharide Mutarotation und bilden Osazone.

1. Maltose ($[\alpha]_D = +136°$). Sie ist ein Endprodukt der fermentativen Spaltung von Stärke und Glycogen. Maltose gibt die Reduktionsproben, enthält also eine Carbonylgruppe in reaktionsfähiger Stellung. Sie wird durch das Enzym Maltase (= α-Glucosidase) in Glucose zerlegt. Das glucosidisch gebundene Glucosemolekül besitzt α-Konfiguration (Formeln s. unten).

Maltose ist in Pflanzen weit verbreitet, besonders in keimenden Samen; sie ist wohl immer als Zwischenprodukt des Stärkeabbaus aufzufassen. Besonders reichlich findet sie sich im Darrmalz (daher der Name Malzzucker). Während der Verdauung von Stärke enthält auch der Darminhalt Maltose. Maltose ist gärfähig.

Als Isomaltose wurde von E. Fischer ein Disaccharid bezeichnet, das er durch Einwirkung von Salzsäure auf Glucose erhielt. Es handelt sich wahrscheinlich um ein Gemisch von verschiedenen aus Glucose aufgebauten Disacchariden, darunter solche mit 1,6-Bindung. Gewöhnlich versteht man heute unter Isomaltose das Glucose-6-α-glucosid.

2. Lactose (Milchzucker) ($[\alpha]_D = +55°$). Dieses Disaccharid findet sich in der Milch und wird in den lactierenden Brustdrüsen gebildet. Die Lactose ist das wichtigste Kohlenhydrat in der Nahrung des Säuglings. Sie geht bei stillenden Frauen gelegentlich in den Urin über, der dadurch reduzierend wird (Lactosurie).

Die Lactose ist ein reduzierendes β-Galactosid, in welchem die Aldehydgruppe der Glucose frei ist (s. Formel S. 32). Der Zucker wird durch ein Enzym, Lactase, hydrolytisch zerlegt (nicht durch Maltase). Bei der Spaltung der Disaccharide tritt in besonders deutlicher Weise die stereochemische Spezifität der Fermente hervor. Die Maltase spaltet nur α-glucosidische Bindungen, die Lactase nur β-Galactoside. Die Lactose wird von den gewöhnlichen Heferassen nicht vergärt; doch gibt es solche, welche den Milchzucker angreifen können, weil sie im Gegensatz zu den ersteren Lactase enthalten.

3. Cellobiose ($[\alpha]_D = +35°$). Dieses Disaccharid entsteht durch partielle Spaltung des pflanzlichen Polysaccharides Cellulose. Es unterscheidet sich von der Maltose nur dadurch, daß die beiden Glucosemoleküle β-glucosidisch verknüpft sind. Die β-glucosidische Struktur wird unter anderem daraus abgeleitet, daß das in den bitteren Mandeln auftretende Ferment Emulsin die Cellobiose spaltet.

4. Saccharose (Rohrzucker, Rübenzucker). Sie ist im Pflanzenreich weit verbreitet. Im tierischen Organismus fehlt sie. Sie ist ein wichtiger Nahrungsstoff. Saccharose reduziert nicht und gibt kein Osazon, so daß also beide Carbonylgruppen an der glycosidischen Bindung beteiligt sein müssen. Bei der Hydrolyse wird sie zu Glucose und Fructose gespalten. Bei dieser Spaltung, die entweder durch Säuren oder auf fermentativem Wege bewirkt werden kann, findet eine Umkehrung der Drehungsrichtung statt, welche als **Inversion** bezeichnet wird. Und zwar dreht Saccharose $[\alpha]_D = +66{,}5°$, während das Inversionsgemisch eine Drehung von $[\alpha]_D = -20{,}5°$ zeigt. Dies liegt darin begründet, daß die gebildete D(—)-Fructose stärker nach links dreht, als die gleichzeitig entstandene Glucose nach rechts dreht. Der Bienenhonig ist im wesentlichen ein solcher natürlich vorkommender Invertzucker. Die Fructose liegt im Rohrzucker in der furanoiden Form vor.

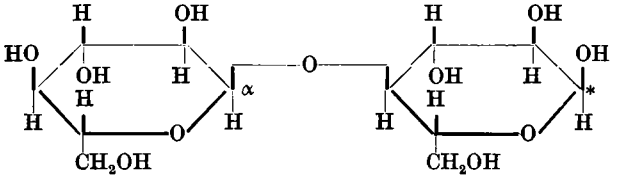
Sehr wahrscheinlich kommt in der Saccharose dem glycosidischen C-Atom der Glucose die α-Konfiguration, dem glycosidischen C-Atom der Fructose β-Konfiguration zu. Man wird zu dieser Annahme vor allem durch Beobachtungen über die fermentative Hydrolyse der Saccharose geführt. Der Zucker wird nämlich sowohl von der α-Glucosidase (vgl. S. 205 und S. 542) als auch von der sog. „Invertase" der Hefe gespalten, einem Ferment, das β-Fructofuranoside angreift. Wahrscheinlich existiert im Darm der Säugetiere kein besonderes Ferment für die Hydrolyse der Saccharose, wie dies früher angenommen wurde, sondern die Spaltung erfolgt durch die α-Glucosidase des Darmes, nämlich die Maltase.

5. Trehalose ist ein nichtreduzierendes Disaccharid, das aus zwei Molekülen Glucose besteht. Sie kommt in der sog. Trehala-Manna (den Kokons einer in Syrien und Persien einheimischen Rüsselkäferart) vor, sehr reichlich auch in Pilzen und gewissen höheren Pflanzen (z. B. Selaginella lepidophylla).

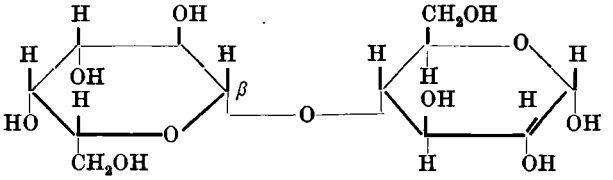
Als weitere Disaccharide seien erwähnt: Gentiobiose (Glucose-6-β-glucosid), Bestandteil von Crocin, Amygdalin und anderen Glycosiden, sowie des Trisaccharids Gentianose aus der Enzianwurzel. Ein aus Hexose und Pentose gemischtes Di-

saccharid ist Primverose (Glucose-6-β-D-xylosid), ebenfalls Bestandteil verschiedener Glycoside (z. B. Primverin und Primulaverin aus Primula officinalis).

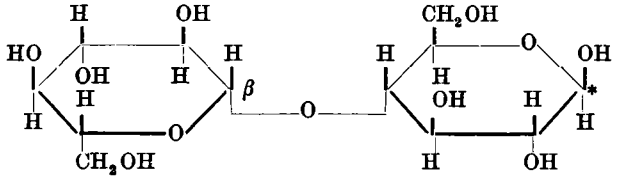
In den folgenden Formeln sind die Stellen, an denen das reduzierende Aldehyd-C-Atom steht, mit * bezeichnet.



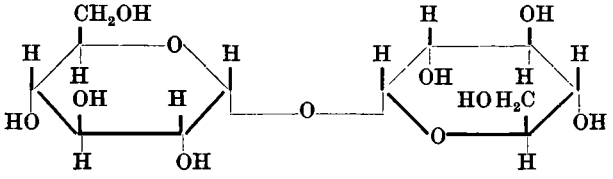
Maltose (α-Glucosido-Glucose)



Lactose

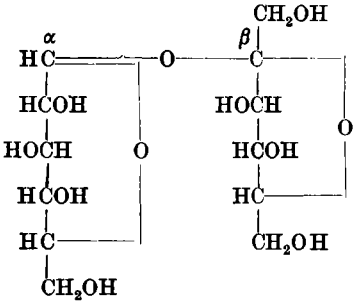


Cellobiose (β-Glucosido-Glucose)



Trehalose (α-Glucosido-α-Glucosid)

Die Strukturformel der Saccharose, in der gebräuchlichen Schreibart dargestellt, ergibt folgendes Bild:

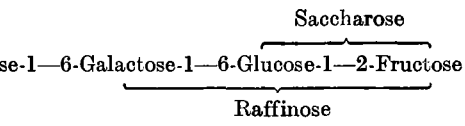


Glucoserest Fructoserest

Saccharose (α-Glucosido-β-Fructofuranosid)

In Pflanzen sind verschiedene Trisaccharide gefunden worden, so z. B. die aus der Enzianwurzel extrahierte Gentianose (2 Glucose + Fructose), die Raffinose (Galactose + Glucose + Fructose), die sich in der Rübenmelasse findet, die in verschiedenen Pflanzensäften („Honigtau") vorhandene Melecitose (2 Glucose + Fructose) u. a. m. Über ihre Konstitution siehe S. 207.

Als Tetrasaccharid sei die Stachyose erwähnt (auch Manna-Tetrasaccharid oder Lupeose genannt). Dieser Zucker findet sich in den Wurzelknollen von Stachys Sieboldii (= tubifera) sowie auch bei anderen Labiaten und bei Leguminosen; er ist ferner in der Eschen-Manna (eingetrockneter Saft von Fraxinus Ornus, offizinell Manna cannelata) enthalten. Stachyose liefert bei der Hydrolyse Galactose, Glucose und Fructose, die folgendermaßen verknüpft sind (die Zahlen bezeichnen die Bindungsstellen):



Stachyose kann demnach als eine Galactosido-Raffinose aufgefaßt werden.

4. Polysaccharide: Stärke, Glycogen, Cellulose, Inulin

Durch Zusammenlagerung einer größeren Anzahl von Monosacchariden unter Wasseraustritt entstehen Verbindungen von hohem Molekulargewicht, die unter dem Namen Polysaccharide zusammengefaßt werden. Diese Substanzen unterscheiden sich in vieler Hinsicht von den Zuckern. Sie finden sich sowohl im Tier- als im Pflanzenreich als Reservestoffe oder sie nehmen auch, wie z. B. die Cellulose, am Aufbau der Gewebe teil. Als die wichtigsten Polysaccharide pflanzlichen Ursprungs seien hier genannt: die Stärke, die Cellulose, die Gummiarten, das Inulin der Dahliaknollen und endlich die Pentosane, die nur aus Pentosen aufgebaut sind. Das Glycogen stellt das tierische Reservekohlenhydrat dar.

Die Polysaccharide bilden amorphe Substanzen, doch hat sich namentlich durch röntgenspektrographische Untersuchungen eine mikrokristallinische Struktur für Stärke und Cellulose nachweisen lassen. Infolge ihres hohen Molekulargewichtes bilden diese Substanzen kolloidale Lösungen (Stärke, Glycogen) oder sie sind überhaupt unlöslich (Cellulose).

Die Stärke (Amylum) bildet sich in den grünen Pflanzenteilen als erstes faßbares Assimilationsprodukt des CO_2. Sie findet sich in verschiedenartig geformten Körnern, in den Knollen, Samen usw. Sie ist einer der wichtigsten Nahrungsstoffe.

Die Stärke ist das wichtigste pflanzliche Reservekohlenhydrat. Bekanntlich weisen die Stärkekörner vieler Pflanzen eine charakteristische Form auf. Im Stärkekorn lassen sich im Polarisationsmikroskop radiär angeordnete Kristallite (submikroskopische Kristalle) feststellen. Dieselben entstehen durch lokale Ordnung der Polysaccharidketten (vgl. Abb. 2, S. 36). Beim Erwärmen mit Wasser quellen die Stärkekörner stark auf. Dabei werden die kristallinen Knüpfstellen teilweise gelöst, so daß ein weitmaschiges Netz entsteht, dessen Lücken durch das Quellungswasser ausgefüllt sind. Die Zähigkeit des Kleisters erklärt sich durch diese Vernetzung der Polysaccharidketten in den maximal gequollenen Stärkekörnern.

Stärkelösungen flocken nach längerem Stehen aus (sog. „Retrogradation"). Auch dies beruht auf der Bildung submikroskopischer kristalliner Aggregate. Im übrigen können wir auf die zahlreichen komplizierten Erscheinungen, welche die Stärke darbietet, hier nicht eingehen.

Stärke gibt keine Reduktionsproben, enthält also keine freie Carbonylgruppe. Nach den Untersuchungen von Maquenne bestehen die Stärkekörner aus zwei Komponenten, einerseits aus Amylose, die beim Erhitzen keinen Kleister gibt, andererseits aus Amylopectin, das beim Kochen verkleistert. Die Amylose färbt sich mit Jod blau. Auf dieser Reaktion beruht auch der Nachweis der Stärke. Durch Kochen mit Säuren oder durch Einwirkung gewisser Fermente (Amylasen) wird die Stärke abgebaut. Bei vollkommener Hydrolyse bildet sich ausschließlich D-Glucose. Die Fermente, die die Stärke spalten, die Amylasen oder Diastasen, bewirken aber nur einen teilweisen Abbau, der im wesentlichen bis zur Maltose führt. Der Bacillus macerans spaltet die Amylose unter Bildung kristallisierter Produkte, die man als Polyamylosen bezeichnet hat (Pringsheim).

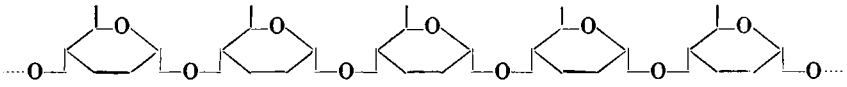
Zur Trennung von Amylose und Amylopectin sind verschiedene Methoden verwendet worden: fraktionierte Fällung durch Alkohol nach Vorbehandlung mit konzentrierter Lauge, Fällung des Amylopectins mit Säure nach Quellung der Stärke in verdünnter Lauge (Samec), Elektrodialyse. Die Substanzen, die man auf diese Weise erhält, sind chemisch schlecht definiert. Ihr Mengenverhältnis hängt von der Darstellungsmethode ab. Heute werden die Bezeichnungen Amylose und Amylopectin in einem etwas verschiedenen Sinn gebraucht (s. unten).

Bei der Säurehydrolyse der Stärke oder durch deren enzymatischen Abbau entstehen verschiedene, „Dextrine" genannte Zwischenprodukte. Je nach dem Ausfall der Jodreaktion unterscheidet man die sich mit Jod blaufärbenden Amylodextrine, die sich mit Jod rotfärbenden Erythrodextrine und endlich niedermolekulare Achroodextrine, die keine Jodreaktion mehr geben.

Die sog. „lösliche Stärke" ist ein Produkt, das man durch Behandeln der Stärke mit verdünnter Säure bei Zimmertemperatur (Lintner) oder durch Erhitzen in Glycerin auf 190° (Zulkowsky) erhält. Sie verkleistert nicht mehr, sondern bildet im heißen Wasser klare Lösungen.

Das physiologisch wichtige Glycogen, welches das tierische Reservekohlenhydrat darstellt, zeigt in seinem chemischen Verhalten weitgehende Ähnlichkeit mit der Stärke. Es findet sich namentlich in der Leber, in den Muskeln und in geringeren Mengen in fast allen Organzellen. Bei vollständiger Hydrolyse zerfällt es wie die Stärke in D-Glucose. Glycogen wird durch Jod nicht blau, sondern rotbraun gefärbt. Sowohl das Glycogen als auch die Stärke enthalten geringe Mengen von Phosphorsäure, wahrscheinlich in esterartiger Bindung.

In der Stärke wie im Glycogen sind die Glucosemoleküle kettenartig aneinandergereiht, und zwar ist immer das glycosidische Kohlenstoffatom mit dem vierten C-Atom des folgenden Moleküls verbunden, wie dies im folgenden Schema angedeutet ist:



Das O deutet die Lage des Sauerstoffs im Ring der Glucopyranose an, der Strich die CH_2OH-Seitenkette. (Man vergleiche damit die perspektivischen Formeln S. 24 und 32.)

Die Stärke besteht aus zwei Komponenten von verschiedenem Bau. Die erste Komponente ist ein Gemisch von Polysacchariden mit unverzweigten Ketten von etwa 100 bis 200 Glucoseresten; die zweite Komponente ist ein Gemisch stark verzweigter Polysaccharide. Die beiden Komponenten unterscheiden sich stark durch ihre physikalischen und chemischen Eigenschaften sowie durch ihr biochemisches Verhalten. K. H. Meyer hat vorgeschlagen, für die unverzweigten Polysaccharide den alten Namen Amylose, für die verzweigten den Namen Amylopectin zu verwenden.

Die Verzweigung der Ketten kommt dadurch zustande, daß sich an die freie Hydroxylgruppe in Stellung 6 Seitenketten anlagern (vgl. Formel S. 300). Währenddem also die Amylose ausschließlich 1,4-glycosidische Bindungen enthält, findet sich im Amylopectin eine gewisse

Zahl von 1,6-Bindungen („Isomaltose-Bindungen"). Die Seitenketten haben im Amylopectin eine durchschnittliche Länge von etwa 15—18 Glucoseeinheiten, die Abschnitte der Ketten zwischen den Verzweigungsstellen umfassen 8—9 Glucoseeinheiten. Das Molekulargewicht des Amylopectins schwankt zwischen 50000 und 1000000.

Das Glycogen ist ähnlich gebaut wie das Amylopectin, nur ist die Verzweigung noch etwas dichter: Länge der Seitenketten 6—7 Einheiten, Abschnitte zwischen den Seitenketten durchschnittlich 3 Einheiten (K. H. Meyer). Abb. 1 gibt ein schematisches Bild vom Aufbau des Glycogenmoleküls.

Über den Abbau der Amylose und des Amylopectins durch die Amylase s. S. 208.

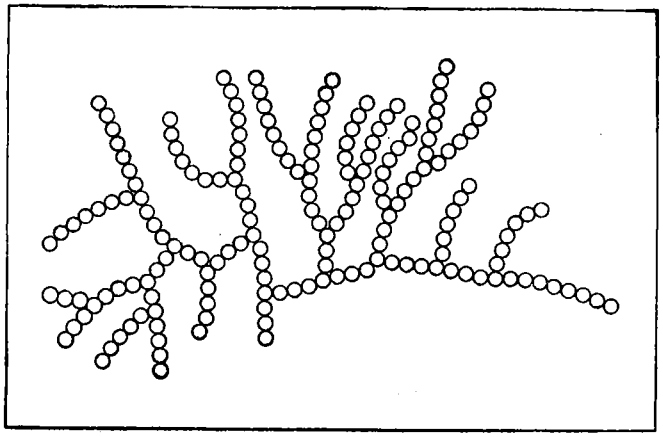


Abb. 1. Struktur des Glycogens (nach K. H. Meyer)[1]).

Eine wichtige Rolle bei der Aufklärung des chemischen Aufbaus der polymeren Kohlenhydrate hat die Methode der erschöpfenden Methylierung gespielt. Durch Behandlung des Kohlenhydrats mit Dimethylsulfat in alkalischer Lösung werden alle freien Hydroxylgruppen in Methyläther verwandelt. Wenn man das methylierte Produkt hydrolysiert, so entstehen nebeneinander verschiedene methylierte Glucosen, in welchen diejenigen Hydroxylgruppen frei sind, welche an der Verknüpfung der Glucosereste beteiligt waren. Aus der Natur und Menge der verschiedenen Methyläther kann man auf die Länge und den Verzweigungsgrad der Polysaccharidketten schließen. Man erkennt leicht, daß aus den Endgliedern die 2,3,4,6-Tetramethylglucose, aus den in der Kette mittelständigen Gliedern die 2,3,6-Trimethylglucose und aus den Gliedern, an denen sich Seitenketten ansetzen, die 2,3-Dimethylglucose entstehen müssen. Die Menge der Tetramethylglucose im Verhältnis zur Gesamtzahl der Glucosemoleküle ist ein Maß für die Kettenlänge, die Menge der Dimethylglucose ein Maß für den Verzweigungsgrad der Polysaccharidketten.

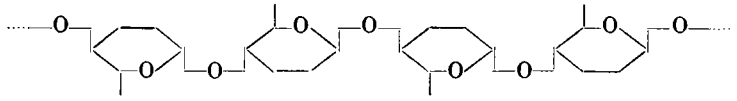
Die Cellulose ist ein wichtiger Baustoff des Pflanzenkörpers, denn die Wände der Pflanzenzellen bestehen namentlich in den jüngeren Stadien fast ausschließlich aus solcher. Auch im Tierreich findet sich die Cellulose bei den Tunicaten. Als Nährstoff besitzt sie nur für den Herbivoren Bedeutung. Dagegen spielt sie als Textilfaser (Baumwolle) eine sehr große Rolle.

Bei vollständiger Hydrolyse zerfällt sie in Glucose. Durch geeignete Abbaumethoden kann das Disaccharid Cellobiose gewonnen werden.

Im Gegensatz zur Stärke sind in der Cellulose die Glucoseeinheiten durch β-glucosidische Bindungen verknüpft. Bei niederen Organismen und Schnecken kommen Fermente vor, welche Cellulose anzugreifen vermögen (Cellulasen). Die Herbivoren können die Cellulose nur dank ihrer Darmflora teilweise verwerten.

[1]) Meyer, Adv. Enzymol. 3, 109 (1943).

Die der Cellulose zugrundeliegende Kette von Glucosemolekülen gibt das folgende schematische Bild. Die β-Konfiguration der Glucose bedingt, daß die aufeinanderfolgenden Moleküle um 180° gegeneinander gedreht sind.



Die Cellulosefaser zeigt eine sehr regelmäßige Architektur. Indem sich die Glucoseketten in bestimmter geometrischer Anordnung zu Bündeln dicht zusammenlegen, bilden sie charakteristische mikrokristalline Strukturen (Micellen). Bei ihrer Untersuchung haben die röntgenoptischen Methoden wertvolle Dienste geleistet. Abb. 2 zeigt in schematischer Weise, wie durch lokale Ordnung der Polysaccharidketten der micellare Aufbau der Cellulosefaser zustande kommt (n. Frey-Wyssling).

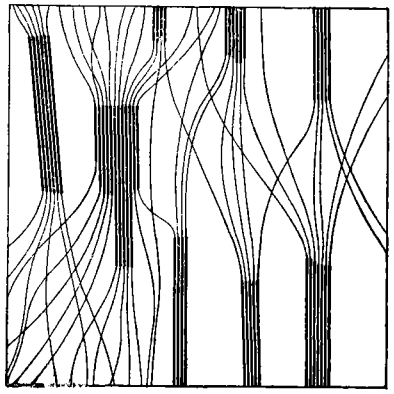


Abb. 2 (nach Frey-Wyssling). Schema der Faserstruktur. Durch lokale Ordnung der Hauptvalenzketten entstehen Kristellgitter.

Das Inulin, welches als Reservekohlenhydrat bei vielen Pflanzen vorkommt (z. B. in den Wurzeln der Zichorie, des Alants [Inula], den Knollen der Topinambur), liefert bei Hydrolyse ausschließlich Fructose. Der Zucker liegt in der furanoiden Form vor. Die Verknüpfung der Fructosereste erfolgt sehr wahrscheinlich zwischen den C-Atomen 1 und 2′ der aufeinanderfolgenden Bausteine. (Hauptsächlichstes Hydrolyseprodukt des vollständig methylierten Inulins ist 3,4,6-Trimethylfructose.) Zahl der Fructosereste pro Molekül etwa 30.

Wir erwähnen hier noch die von gewissen Bakterien gebildeten polymeren Kohlenhydrate Dextran und Lävan. Das erstere ist ein polymeres Glucosid, das letztere ein polymeres Fructosid. Es scheint, daß die Struktur der von verschiedenen Organismen gebildeten Produkte, die in den Kulturen bei Gegenwart von Sacchorose als schleimartige Stoffe auftreten, nicht die gleiche ist. Näheres über ihre Bildung s. S. 310.

In der Eiweißdrüse der Weinbergschnecke kommt das Galactogen vor, ein aus D- und L-Galactose aufgebautes, offenbar sehr stark verzweigtes Polysaccharid.

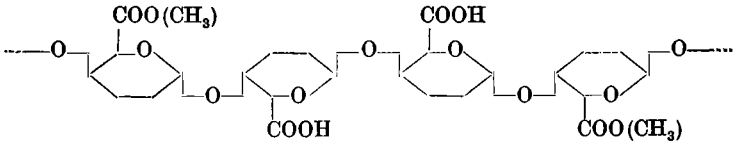
Bei bakteriologischen Arbeiten wird zur Herstellung fester Nährböden der sog. Agar-Agar verwendet, der aus gewissen Rotalgen (z. B. Gelidium corneum) gewonnen wird. Es handelt sich um ein hochmolekulares Kohlenhydrat, das aus D-Galactose und L-Galactose aufgebaut ist und außerdem Schwefelsäure in esterartiger Bindung enthält.

Auf die zahlreichen übrigen polymeren Kohlenhydrate, die vor allem bei höheren Pflanzen auftreten und aus Mannose, Galactose, Pentosen usw. aufgebaut sind, können wir hier nicht eintreten.

5. Pectin, Hemicellulose, Lignin, Pflanzengummi und -schleime

Viele Pflanzen produzieren Schleimstoffe und Gummiarten, die im wesentlichen aus polymeren Kohlenhydraten zusammengesetzt sind. Sie enthalten als Bausteine meist eine Uronsäure (z. B. Galacturonsäure, Mannuronsäure) neben Hexosen (Galactose, Mannose), Pentosen (Xylose, Arabinose) und Methylpentosen (Rhamnose, Fucose).

Einzelne Verbindungen sind Polyuronide, d. h. sie enthalten als einzigen Baustein eine Uronsäure. Als wichtiges Beispiel seien an dieser Stelle die Pectine genannt. Sie treten in Pflanzen und Früchten weit verbreitet auf. Die Pectine sind aus Galacturonsäure aufgebaut, die wahrscheinlich, wie die untenstehende Formel zeigt, durch α-galactosidische Bindungen verknüpft sind. Teilweise sind die Carboxylgruppen mit Methyl verestert. Die methylfreie Verbindung heißt Pectinsäure.



Die natürlichen Pectine sind Gemische der genannten Polygalacturonsäure (Galacturonan) mit Polysacchariden, die aus Arabinose oder Galactose aufgebaut sind (Arabane, Galactane).

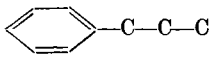
Es gibt verschiedene Fermente, welche Pectin angreifen: Die Pectase verwandelt durch Abspaltung der Methylgruppen Pectin in Pectinsäure; die Pectinase hydrolysiert die Polygalacturonketten.

Reich an derartigen Stoffen sind auch viele marine Algen (Fucus, Laminaria). Wir erwähnen als Beispiel die Alginsäure, ein Polymannuronid.

Eine charakteristische Eigenschaft dieser polyvalenten hochmolekularen Säuren besteht darin, daß sie stark quellende Gele bilden. Auf dieser Eigenschaft beruht die früher übliche Anwendung von Laminariastiften (Stipites laminariae) zur Erweiterung von Körperhöhlen, Wundkanälen usw.

Als Beispiel eines Pflanzengummis sei der Gummi arabicum (aus Acacia Senegal) erwähnt. Das in ihm enthaltene saure Polysaccharid liegt als Ca-Salz vor und kann durch Säure und Alkohol gefällt werden. Die Hydrolyse ergibt als Bausteine eine Aldobiuronsäure, bestehend aus Glucuronsäure und Galactose, ferner Galactose, L-Arabinose und L-Rhamnose.

Die Cellulose ist in den verholzten Pflanzenteilen mit dem Lignin vergesellschaftet, dessen Struktur in ihren Einzelheiten noch nicht bekannt ist. Es handelt sich um einen hochmolekularen Stoff, dem wahrscheinlich die Atomgruppierung des Phenylpropans zugrundeliegt:



Die große Menge der im Pflanzenfresserharn vorkommenden Benzolderivate ist wahrscheinlich auf das verfütterte Lignin zurückzuführen.

Als Hemicellulosen werden Stoffe bezeichnet, welche den verholzten Pflanzenteilen durch verdünntes Alkali entzogen werden können. Sie enthalten als charakteristischen Baustein eine Uronsäure (anscheinend meist als Monomethylderivat) und pro Uronsäure eine größere Zahl von Xyloseresten. Daneben hat man auch Arabinose, Mannose und Glucose gefunden. Möglicherweise sind die Hemicellulosen teilweise mit dem Lignin verbunden.

6. Mucopolysaccharide

Unter diesem Namen faßt man eine Gruppe von hochmolekularen Stoffen zusammen, die als Bausteine neben den einfachen Zuckern noch Aminozucker und Uronsäuren enthalten. Zu den Mucopolysacchariden gehören Stoffe von großem biologischem Interesse wie das Heparin, die Blutgruppensubstanzen, gewisse Bakterienpolysaccharide usw. Wir können hier nur wenige Beispiele anführen. Die Mucopolysaccharide sind meistens eng mit Proteinen vergesellschaftet. Sie bilden mit ihnen Verbindungen, die als Mucoproteide oder Mucoide bezeichnet werden.

Das Chitin bildet das Skelett der Insekten und Crustaceen und kommt auch in Pilzen vor. Es besteht aus Ketten von N-acetylierten Glucosaminresten, die wahrscheinlich durch 1,4'-β-glucosidische Bindungen verknüpft sind. Seine Struktur ist also derjenigen der Cellulose sehr ähnlich; es ist nur die OH-Gruppe in Stellung 2 durch eine —$NHCOCH_3$-Gruppe ersetzt. Durch partielle Hydrolyse erhält man ein Disaccharid, die Chitobiose

Chondroitin- und Mucoitinschwefelsäure. Die erstgenannte Substanz kommt im Knorpel vor, die zweite ist aus verschiedenen Organen — Magenschleimhaut, Nabelstrang, Cornea, Glaskörper des Auges — isoliert worden. Bei vollständiger Hydrolyse erhält man äquimolekulare Mengen Glucuronsäure, Schwefelsäure, Essigsäure und Aminozucker, und zwar Chondrosamin aus der Chondroitinschwefelsäure und Glucosamin aus der Mucoitinschwefelsäure. Der Aminozucker ist am Stickstoff acetyliert.

Es sind aus den Geweben verschiedene Chondroitinschwefelsäuren isoliert worden, die sich durch ihre optische Drehung und ihre Angreifbarkeit durch Fermente unterscheiden (K. Meyer). Ihre Struktur ist noch nicht völlig aufgeklärt. Man hat drei Chondroitinsulfate isoliert, die man als A, B und C unterscheidet[1]).

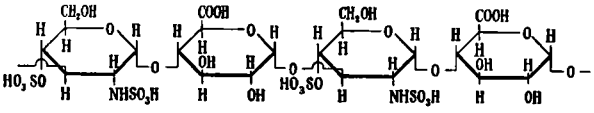
Aus dem Chondroitinsulfat A läßt sich durch partielle Säurehydrolyse ein Disaccharid, das Chondrosin, gewinnen, welches sich als β-1,3-Glucuronidochondrosamin erwiesen hat[2]); das Chondrosamin bildet also das reduzierende Ende des Disaccharids.

Die Verknüpfung der Chondrosineinheiten zum Polysaccharid erfolgt wahrscheinlich durch β-1,4-Bindungen zwischen Chondrosamin und Glucuronsäure. Auf eine Disaccharideinheit kommt ein Sulfatrest.

Chondroitinsulfat C ist sehr wahrscheinlich aus dem gleichen Disaccharid aufgebaut wie A; dagegen scheint Chondroitinsulfat B eine ganz verschiedene Struktur zu besitzen. Es wird auch nicht durch Hyaluronidase angegriffen, während die beiden anderen Polysaccharide durch dieses Enzym hydrolysiert werden (s. unten).

Aus der Cornea des Auges wie auch aus Kalbsknochen wurde ein Mucopolysaccharid, das Keratosulfat, isoliert, das aus Glucosamin, Galactose und Sulfat aufgebaut ist, also keine Alduronsäure enthält[3]).

Heparin ist ein gerinnungshemmender Stoff, der aus der Leber und der Lunge isoliert worden ist. Um wirksam zu sein, muß er im Blutplasma an einen spezifischen Eiweißkörper (Heparinkomplement) gebunden werden. Heparin besteht aus denselben Bausteinen wie die Mucoitinschwefelsäure (Glucuronsäure und Glucosamin), enthält aber pro Struktureinheit mehrere Moleküle Schwefelsäure. Der Stoff wird heute therapeutisch viel verwendet, wenn es sich darum handelt, die Gerinnungsfähigkeit des Blutes herabzusetzen (Behandlung oder Verhütung der Thrombose vgl. S. 584).



[1]) Zusammenfassung vgl. K. Meyer, The Harvey Lectures 1955/56, Series LI, S. 88. New York 1957.

[2]) Davidson und Meyer, J. Am. chem. Soc. **76**, 5686 (1954).

[3]) Meyer und Mitarb., J. biol. Chem. **205**, 611 (1953).

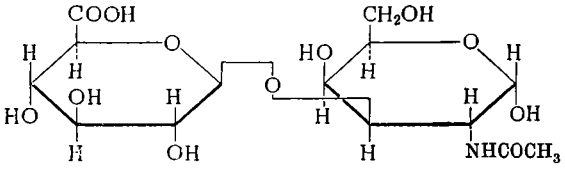
Nach neueren Untersuchungen ist ein Teil der Schwefelsäurereste sulfonamidartig an die Aminogruppen des Glucosamins gebunden ($-NHSO_3H$). Für das Heparin ist die folgende Struktureinheit vorgeschlagen worden (Wolfrom), die aber in Einzelheiten noch nicht bewiesen ist:

Es ist neuerdings auch eine Chondroitinschwefelsäure (also eine galactosaminhaltige Verbindung) mit hoher Gerinnungsaktivität gefunden worden, das sog. β-Heparin (Winterstein). Anscheinend kommen also in der Natur mehrere derartige gerinnungshemmende Stoffe vor, die teils zu den Mucoitin-, teils zu den Chondroitinschwefelsäuren gehören.

Heparin ist von McLean 1916 entdeckt worden. Seine Kohlenhydratnatur wurde von Howell erkannt (1924); Jorpes stellte erstmals die Bausteine Uronsäure und Glucosamin fest.

Hyaluronsäure ist im Organismus weit verbreitet (K. Meyer). Sie findet sich z. B. in der Synovialflüssigkeit, im Glaskörper, in der Nabelschnur. Eine besonders wichtige Rolle spielt sie wahrscheinlich im Bindegewebe der Haut, wo sie am Aufbau der Grundsubstanz beteiligt ist. Hyaluronsäure ist aus Acetylglucosamin und Glucuronsäure im Verhältnis 1 : 1 aufgebaut.

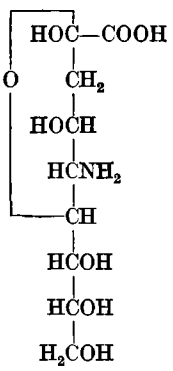
Nach neueren Untersuchungen ist die Hyaluronsäure aus einem Disaccharid als Grundeinheit aufgebaut (Hyalobiuronsäure), in welchem die Glucuronsäure β-glycosidisch in Stellung 3 des N-Acetylglucosamins gebunden ist[1]).



N-Acetylhyalobiuronsäure

Die Hyalobiuronsäurereste sind wahrscheinlich durch 1,4-Bindungen zum polymeren Kohlenhydrat verknüpft.

Hyaluronsäurelösungen sind sehr viskos. Das Polysaccharid wird durch ein spezifisches Enzym, die Hyaluronidase, abgebaut (vgl. S. 210). Wir werden auf dessen Bedeutung später zurückkommen (S. 668).



Mucine. Als solche werden Mucoproteide bezeichnet, die sich in vielen Sekreten (Speichel, Magensaft, Urin, Synovialflüssigkeit, Ovarialcysten usw.) finden. Es handelt sich meistens um schlecht definierte Gemische, die in ihrer Gesamtheit wenig bekannt sind, aus denen man aber einzelne, mehr oder weniger einheitliche Komponenten isoliert und genauer untersucht hat. Die Mucopolysaccharide der Mucine enthalten die üblichen Bausteine, Hexosen, Aminozucker, Alduronsäuren; neuerdings ist in verschiedenen Mucinen ein besonders interessanter Baustein, die von Klenk schon früher in den Gangliosiden (S. 51) entdeckte Neuraminsäure, aufgefunden worden[2]). Sie liegt in Form von Acylderivaten vor, welche, bevor die Identität mit der Neuraminsäure feststand, als Sialinsäure beschrieben wurden[3]). Neben N-Acetylverbindungen kommt (im Mucin des Schweinemagens) auch eine N-Glycolylneuraminsäure vor[4]). Der Neuraminsäure kommt die nebenstehende Struktur zu[5]).

Blutgruppensubstanzen. Auch die Stoffe, welche die Spezifität der Blutgruppen bestimmen, gehören zu den Mucopolysacchariden oder enthalten solche als wesentlichen Bestandteil. Ihre Isolierung aus den Erythrocyten selbst ist zwar noch nicht

[1]) Vgl. Weissmann u. Meyer, J. Am. chem. Soc. **76**, 1753 (1954); J. biol. Chem. **208**, 417 (1954).

[2]) Klenk u. Mitarb., Zschr. physiol. Chem. **298**, 230 (1954); **305**, 224 (1956).

[3]) Blix u. Mitarb., Acta chem. Scand. **6**, 358 (1952); Nature **175**, 340 (1955). Man ist übereingekommen, alle Acylderivate der Neuraminsäure unter dem Namen Sialinsäuren zusammenzufassen. Vgl. Nature **179**, 1088 (1957).

[4]) Blix u. Mitarb., Acta Soc. Med. Uppsaliensis **61**, 1 (1956).

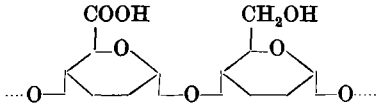
[5]) Gottschalk, Nature **176**, 881 (1955); Kuhn u. Brossmer, Zschr. Angew. Chemie **69**, 534 (1957).

möglich gewesen, weil sie dort nur in sehr kleiner Menge vorhanden sind. Man hat aber aus verschiedenem Material (Urin, Mucin des Schweinemagens, Pferdespeichel, Magensaft usw.) Polysaccharide dargestellt, welche die Agglutination der roten Blutkörperchen durch das entsprechende Isoagglutinin noch bei sehr hohen Verdünnungen in spezifischer Weise hemmen. Diese Stoffe müssen daher mit den spezifischen Faktoren der Erythrocyten nahe verwandt sein, wenn sie nicht mit ihnen identisch sind. Über die Konstitution dieser Stoffe ist wenig Sicheres bekannt. Aus einer wirksamen Substanz der Gruppe A (aus Rohpepsin gewonnen) hat man als Bausteine Acetylglucosamin, α-Mannose, D-Galactose und L-Fucose isoliert.

Bifidus-Faktor. In der Frauenmilch sind eine Reihe von Polysacchariden nachgewiesen worden, von denen einige für das Wachstum gewisser Milchsäurebakterien (Lactobacillus bifidus, var. Penn) unentbehrlich sind (Bifidus-Faktor; L. bifidus ist ein für die Darmflora von Brustkindern charakteristischer Organismus). Als Bausteine wurden N-Acetylglucosamin, L-Fucose, Glucose und Galactose nachgewiesen. Ihre Konstitution konnte durch die Untersuchungen von R. Kuhn aufgeklärt werden. Die wirksamen Polysaccharide sind besonders reichlich im Colostrum vorhanden, finden sich aber auch in gewissen Sekreten (Speichel, Sperma, Amnion- und Tränenflüssigkeit sowie im Mekonium). In der Kuhmilch fehlen sie fast ganz[1]). Die in verschiedenen Oligosacchariden der Milch vorkommende Lactaminsäure ist mit der N-Acetylneuraminsäure identisch.

Bakterienpolysaccharide. Bei vielen Bakterien ist der Zellkörper von einer schleimigen Hülle, der sog. Kapsel, umgeben, die aus polymeren Kohlenhydraten aufgebaut ist. Bei Untersuchung der Kapselsubstanzen der verschiedenen Pneumokokkentypen machte man die überraschende Entdeckung, daß diese Polysaccharide von Typus zu Typus einen verschiedenen chemischen Bau aufweisen und die Spezifität der einzelnen Pneumokokkentypen bestimmen. Dadurch war es zum erstenmal möglich geworden, eine bisher nur serologisch feststellbare Verschiedenheit der Bakterien durch chemische Methoden zu erfassen. Seither sind auch bei vielen anderen Bakterien derartige spezifische Polysaccharide gefunden worden.

Bei den Pneumokokken enthalten z. B. die Kohlenhydrate der Typen I, IV, XIV und andere einen Aminozucker, während die Typen II, III, VIII stickstofffrei und im wesentlichen aus einer sog. Aldobiuronsäure aufgebaut sind. Schematische Formel der Aldobiuronsäure:



Uronsäure-1 : 4-Aldose

Für das Polysaccharid Typus III hat sich z. B. die folgende Verknüpfung der Bausteine ergeben (die Ziffern bezeichnen die miteinander verbundenen C-Atome):

... Glucuronsäure-1—4-Glucose-1—3-Glucuronsäure-1—4-Glucose ...

Die genannten Beispiele zeigen genügend, daß die Mucopolysaccharide eine außerordentlich wichtige Gruppe von Naturstoffen sind.

[1]) György, Kuhn u. a., Arch. Biochem. Biophys. **48**, 193, 202, 214 (1954); Zusammenfassung vgl. Kuhn, Bull. Soc. Chim. Biol. **40**, 297 (1958).

Zweites Kapitel

Fette, Fettsäuren und Lipoide

1. Fette

Als Lipide bezeichnet man die Stoffe, die sich aus den Geweben durch organische Lösungsmittel (Äther, Chloroform, Kohlenwasserstoffe usw.) extrahieren lassen, und in Wasser nicht löslich sind. Es handelt sich um eine chemisch ziemlich heterogene Gruppe von Substanzen. Viele enthalten höhere Fettsäuren in ester- oder säureamidartiger Bindung. Es sind dies: die eigentlichen Fette (Neutralfette), die Phosphatide und Cerebroside. Nach der obigen Definition müssen auch die Sterine und ihre Abkömmlinge zu den Lipiden gerechnet werden; wir behandeln sie aber in einem gesonderten Kapitel. Als Lipoide bezeichnet man oft die nach Ausschluß der Neutralfette verbleibenden Gruppen der Lipide.

A. Bausteine

Als Fette werden chemische Verbindungen bezeichnet, welche die Ester des dreiwertigen Alkohols **Glycerin** mit verschiedenen **Fettsäuren** bilden.

Sowohl im Tier- als auch im Pflanzenreich sind die Fette sehr verbreitet; sie sind als Nahrungsstoffe von großer Wichtigkeit. Eine Reihe von Organen des Tierkörpers zeichnen sich durch hohen Fettgehalt aus, so z. B. das Knochenmark, das bis zu 96% davon enthält; außerdem finden sich die Fette hauptsächlich im intermuskulären Bindegewebe, in der Bauchhöhle und im Unterhautbindegewebe. Bei den Pflanzen sind hauptsächlich die Samen als fettreiche Gewebe zu nennen.

Das Glycerin ist ein dreiwertiger Alkohol $CH_2(OH)CH(OH)CH_2OH$. Es ist eine farblose, dicke Flüssigkeit von süßem Geschmack (Name!). Durch Erhitzen mit wasserbindenden Substanzen, wie z. B. saurem Kaliumsulfat, erleidet es eine Zersetzung in Acrolein $= CH_2 : CH \cdot CHO$ (Nachweisreaktion). Das Glycerin bietet in verschiedener Hinsicht physiologisches Interesse. Es wird unter gewissen Bedingungen als Nebenprodukt bei der alkoholischen Gärung gebildet und kann auch im tierischen Organismus beim Abbau der Kohlenhydrate entstehen.

Die Fettsäuren, die in den Fetten vorkommen, können in zwei Gruppen eingeteilt werden:

1. Gesättigte Fettsäuren der allgemeinen Formel $C_nH_{2n}O_2$;
2. Ungesättigte Fettsäuren, deren Kohlenstoffkette eine oder mehrere Doppelbindungen („Äthylenlücken") aufweist.

Die natürlichen Fette enthalten (mit wenigen Ausnahmen) ausschließlich Fettsäuren mit einer geraden Zahl von C-Atomen und unverzweigter Kohlenstoffkette. (Dies hängt mit dem Prinzip ihrer biologischen Synthese zusammen.) Die niedrigste in den Fetten (Milchfett) vorkommende Säure ist die Buttersäure.

Von den gesättigten Fettsäuren seien hier genannt:

		Fp.
Buttersäure	C_4	$-3{,}1^0$
Capronsäure	C_6	$-1{,}5^0$
Caprylsäure	C_8	$16{,}5^0$
Caprinsäure	C_{10}	31^0
Laurinsäure	C_{12}	44^0
Myristinsäure	C_{14}	58^0

		Fp.
Palmitinsäure	C_{16}	62,6°
Stearinsäure	C_{18}	72°
Arachinsäure	C_{20}	77°
Behensäure	C_{22}	84°
Lignocerinsäure	C_{24}	80°
u. a. m.		

Von den hier angeführten Säuren sind die Palmitin- und die Stearinsäure die verbreitetsten. Die niedrigen Glieder der Reihe sind bei gewöhnlicher Temperatur flüssig, die höheren fest. In den natürlichen Fetten sind meistens die Fettsäuren von 14—18 Kohlenstoffatomen am häufigsten vertreten.

Die wichtigsten ungesättigten Fettsäuren sind die folgenden:

	Name		Lage der Doppelbindungen
einfach ungesättigte:			
	Palmitoleinsäure	C_{16}	Δ 9:10
	Ölsäure	C_{18}	Δ 9:10
	Ricinolsäure (12-Oxysäure)	C_{18}	Δ 9:10
	Gadoleinsäure	C_{20}	Δ 9:10
	Erucasäure	C_{22}	Δ 13:14
zweifach ungesättigte:			
	Linolsäure	C_{18}	Δ 9:10, 12:13
dreifach ungesättigte:			
	Linolensäure	C_{18}	Δ 9:10, 12:13, 15:16
vierfach ungesättigte:			
	Arachidonsäure	C_{20}	Δ 5:6, 8:9, 11:12, 14:15

Von der Gruppe der ungesättigten Fettsäuren ist in tierischen und pflanzlichen Fetten die Ölsäure sehr verbreitet. Außer dieser Säure sei noch die Erucasäure genannt, die sich im Rüböl, im Öl der Senfsamen und im Traubenkernöl findet.

Als Vertreter der mehrfach ungesättigten Säuren sind die Linolsäure $C_{18}H_{32}O_2$ mit zwei Doppelbindungen sowie die Linolensäure $C_{18}H_{30}O_2$ mit drei Doppelbindungen wichtig. In größeren Mengen finden sich beide Säuren im Leinöl. Die Linolsäure ist als Nahrungsbestandteil von größter Bedeutung, da sie für den Organismus der höheren Tiere unentbehrlich ist, aber nicht synthetisiert werden kann. Sie ist eine sog. „essentielle" Fettsäure.

Oxysäuren als Bestandteile der Fette sind nur wenige bekannt geworden. Hierher gehört die Ricinolsäure aus dem Ricinusöl, $CH_3(CH_2)_5CH(OH)CH_2CH:CH(CH_2)_7COOH$, sowie die in den Cerebrosiden vorkommenden Cerebronsäure und Oxynervonsäure (Formeln S. 50).

Besonders im Fett kaltblütiger Tiere (Fischleberöle) finden sich noch höher ungesättigte Fettsäuren.

Unter den ungesättigten Säuren mit höherer Kohlenstoffzahl seien noch genannt die Arachidonsäure $C_{20}H_{32}O_2$ (vier Doppelbindungen) sowie die einfach ungesättigte Nervonsäure $C_{24}H_{46}O_2$, die in den Cerebrosiden (vgl. S. 50) vorkommt.

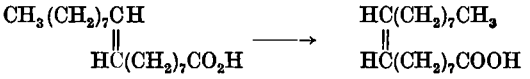
Für die Glycerinphosphatide sind hoch ungesättigte Säuren der C_{20}- und C_{22}-Reihe charakteristisch (vgl. unten S. 47).

Als ungesättigte Verbindungen zeigen diese Säuren eine Reihe von charakteristischen Reaktionen. Sie vermögen an der Doppelbindung z. B. zwei Atome Halogen zu addieren:

$$\begin{array}{c} -CH{=}CH- \\ +\,J_2 \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} H\ \ H \\ -C-C- \\ J\ \ J \end{array}$$

wobei sie in eine gesättigte Säure übergehen. Enthält ein Fett eine ungesättigte Säure, so wird in analoger Weise Jod addiert. In diesem Jodadditionsvermögen besitzt man daher ein Maß zur Feststellung der in den Fetten enthaltenen ungesättigten Säuren (Jodzahl). Außer Halogen kann auch Ozon an die Doppelbindungen angelagert werden.

Unter der Einwirkung von salpetriger Säure erleidet die Ölsäure eine eigentümliche Umwandlung. Die flüssige Verbindung verwandelt sich in feste Elaidinsäure, die mit der Ölsäure isomer ist:



Elaidinsäure (trans) Ölsäure (cis)

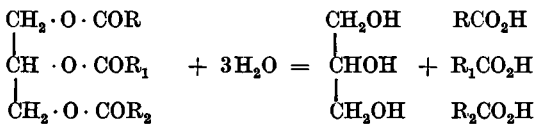
Man bezeichnet eine derartige Form der Isomerie, die bei ungesättigten Verbindungen auftreten kann, als cis-trans-Isomerie. Durch die Doppelbindung wird im Molekül eine Ebene festgelegt. Die an der Doppelbindung sitzenden Gruppen können entweder auf der gleichen Seite dieser Ebene liegen (cis-Form) oder auf der entgegengesetzten Seite (trans-Form).

Man kann die Art von Stereoisomerie, wie sie zwischen Ölsäure und Elaidinsäure oder zwischen Fumarsäure und Maleïnsäure besteht, als geometrische Stereoisomerie der optischen gegenüberstellen, wie wir sie bei den Kohlenhydraten besprochen haben.

B. Struktur der Fette

Chevreul stellte schon 1811 fest, daß die Fette esterartige Verbindungen sind. Sie werden durch Erhitzen mit Alkalien hydrolytisch gespalten. Dabei entstehen die Alkalisalze der Fettsäuren, die man auch als Seifen bezeichnet, und Glycerin. Auf Grund dieser Reaktion nennt man allgemein die Hydrolyse von Estern auch Verseifung. Der technische Prozeß der Seifensiederei führt diese Hydrolyse im großen durch. Man nennt die Natriumsalze der Fettsäuren, die feste Konsistenz haben, Kernseifen, die Kaliumsalze, die weich sind, Schmierseifen.

Spaltung eines Fettes:



Die tierischen und pflanzlichen Zellen bilden Fermente, die Lipasen, welche in analoger Weise die Fette zu spalten vermögen. Die drei Fettsäurereste werden dabei sukzessive abgespalten, so daß zunächst Diglyceride und dann Monoglyceride entstehen.

Eine Zersetzung der Fette findet auch statt, wenn sie dem Einfluß von Luft und Mikroorganismen ausgesetzt werden. Sie nehmen dann einen charakteristischen Geruch an; sie werden ranzig. Es kommt dabei zur Bildung von freien Fettsäuren und anderen flüchtigen Substanzen (Aldehyde und Ketone).

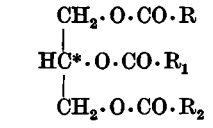
Die Fette sind spezifisch leichter als Wasser und sind in diesem völlig unlöslich. Fettlösungsmittel sind Äther, Chloroform und andere Halogenkohlenwasserstoffe, Benzol, Petroläther usw. Mit Wasser bilden sie Emulsionen, die sich bald wieder entmischen („entrahmen"). Solche Emulsionen sind aber in Gegenwart kleiner Mengen Seife und anderer oberflächenaktiver Stoffe sehr viel stabiler.

Diie Fettsäuremoleküle bilden an der Oberfläche der Fetttropfen eine monomolekulare Schicht. Die hydrophobe (= wasserfliehende) Kohlenwasserstoffkette der Fettsäuremoleküle

taucht in die Fettschicht, die hydrophile ionisierte Carboxylgruppe ist der wässerigen Lösung zugekehrt. In ähnlicher Weise wie Seifen wirken auch die Alkalisalze der Gallensäuren emulgierend auf das Fett. Diese Vorgänge spielen bei der Fettverdauung eine große Rolle.

Die in der Natur vorkommenden Fette sind immer Gemische von Triglyceriden. Es gibt Triglyceride, die nur eine, und solche, die zwei oder drei verschiedene Fettsäuren enthalten (gemischte Glyceride).

Bezeichnungen wie Tripalmitin, Tristearin, Triolein, Palmito-oleo-stearin, Dioleo-stearin, Stearo-dipalmitin usw. sind ohne weiteres verständlich. Bei gemischten Glyceriden kann es auch zur Bildung eines asymmetrischen Kohlenstoffatoms kommen:



Eine wichtige Eigenschaft, die zur Charakterisierung der Fette dienen kann, ist der Schmelzpunkt. Es gilt die allgemeine Regel, daß ein Fett um so tiefer schmilzt, je mehr ungesättigte Fettsäuren es enthält. Ein Fett, das bei gewöhnlicher Temperatur flüssig ist, heißt Öl (Öl ist ein technischer, kein chemischer Begriff!).

Je nach der Lokalisation des Fettes im Tierkörper wechselt auch der Schmelzpunkt desselben innerhalb ziemlich weiter Grenzen. Dies hängt wahrscheinlich mit den besonderen Erfordernissen der Gewebe zusammen, in welchen das Fett eingelagert ist. (Im Unterhautgewebe — flüssig — dient es als Gleitmittel; das feste perirenale Fett hilft, die Niere in ihrer Lage zu fixieren usw. Die einzelnen Tierarten zeigen oft eine charakteristische Zusammensetzung ihres Körperfettes[1]).

Die Zusammensetzung der Fette ist von großer Bedeutung für die Eignung als Nahrungsmittel. Im allgemeinen sind Fette mit großem Gehalt an ungesättigten Fettsäuren besser verwertbar und bekömmlicher als harte Fette, die größtenteils gesättigte Fettsäuren enthalten.

Charakterisierung der Fette

Die Schwierigkeit, ein Gemisch von Triglyceriden in seine einzelnen Bestandteile zu zerlegen, liegt in der großen Ähnlichkeit aller Eigenschaften. Man bestimmt gewöhnlich verschiedene Konstanten eines Fettes: den Schmelzpunkt, die Jodzahl, die Verseifungszahl, die Reichert-Meisslsche Zahl.

Die Jodzahl ist ein Maß für den Gehalt des Fettes an ungesättigten Fettsäuren. Sie gibt die Gewichtsteile Jod an, die von 100 Gewichtsteilen Fett addiert werden.

Die Verseifungszahl gibt die Menge Kaliumhydroxyd in Milligrammen an, die von 1 g Fett durch die Verseifung neutralisiert werden. Sie ist ein Maß für das mittlere Molekulargewicht der Fettsäuren.

Die Reichert-Meisslsche Zahl bezeichnet die Menge der flüchtigen Fettsäuren (ausgedrückt in ccm n/10 Lauge pro 5 g Fettsubstanz).

2. Wachse

Zum Unterschied von den Fetten sind die Wachse die Ester von Fettsäuren und einwertigen Alkoholen von hohem Molekulargewicht. Sie finden sich sowohl im Tier- als auch im Pflanzenreich.

[1]) Nähere Angaben vgl. Hilditch, Chemical constitution of natural fats. London 1941.

Das Bienenwachs läßt sich durch heißen Alkohol in zwei Fraktionen aufteilen, eine lösliche, das Cerin, und eine unlösliche, das Myricin. Das letztere besteht zum größten Teil aus dem Palmitinsäureester des „Myricylalkohols", der, entgegen der früheren Annahme, keine einheitliche Substanz ist, sondern ein Gemisch der drei normalen Alkohole C_{30}, C_{32} und C_{34}. Das Cerin ist ein Gemisch hochmolekularer Fettsäuren, hauptsächlich Cerotinsäure, $C_{25}H_{51}COOH$, und Melissinsäure, $C_{29}H_{59}COOH$; ferner enthält es hochmolekulare Alkohole und Kohlenwasserstoffe.

Der Walrat (offizin. Spermaceti, Cetaceum) ist ein Produkt, das sich in den Sinus der Schädelknochen des Pottwals findet. Es scheidet sich aus der öligen Grundsubstanz beim Erkalten als feste Masse ab. Sein wesentlicher Bestandteil ist Cetylpalmitat, $C_{16}H_{33}O \cdot O \cdot COC_{15}H_{31}$. Auch das Wollfett enthält wachsartige Stoffe. Ferner werden Wachse von verschiedenen Insekten (z. B. gewissen Schildlausarten) gebildet.

Weitverbreitet sind Wachse bei den Pflanzen. Sie kommen meist als Ausscheidungen oder Überzüge an der Oberfläche der pflanzlichen Organe vor. Das Carnaubawachs ist das Produkt der Palme Copernicia cerifera. Es enthält den Cerotinsäureester des Myricylalkohols, freie Carnaubasäure, $C_{23}H_{47}COOH$, hochmolekulare Alkohole sowie Kohlenwasserstoffe.

Wachsartige Substanzen werden auch von Bakterien, insbesondere den Mycobakterien (Tuberkelbazillen), gebildet. Man hat darin charakteristische Alkohole (Phtiocerol) und Säuren (Mycolsäuren) gefunden[1]).

Wachse sind wasserabstoßend; ein Wachsüberzug macht daher die Oberflächen unbenetzbar. Auf diese Eigenschaft gründet sich wohl in vielen Fällen eine gewisse Schutzfunktion dieser Stoffe.

3. Phosphatide und Cerebroside

Als Lipoide oder fettähnliche Substanzen werden verschiedene Verbindungen bezeichnet, die einerseits durch ihre Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln Ähnlichkeit mit den Fetten zeigen und andererseits auch in ihrem Aufbau und physiologischen Verhalten in näherer Beziehung zu diesen stehen.

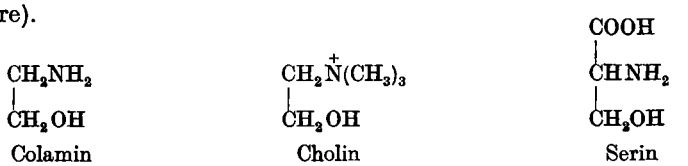
Wir unterscheiden Phosphatide und Cerebroside.

Vielfach werden auch die Sterine und ihre Abkömmlinge zu den Lipoiden gerechnet. Sie sind aber von den Phosphatiden und Cerebrosiden in ihrem Bau so verschieden, daß wir es vorziehen, sie als gesonderte Gruppe zu behandeln.

A. Phosphatide

Wie ihr Name sagt, enthalten die Phosphatide Orthophosphorsäure. Außer dieser kommen als Bausteine noch vor: Glycerin, Sphingosin, Inosit, Fettsäuren sowie Stickstoff enthaltende Basen:

Das Äthanolamin, auch Colamin genannt, ist ein Derivat des Äthylalkohols. Durch erschöpfende Methylierung kann das Colamin in das Cholin übergehen. In naher Beziehung zum Äthanolamin steht die Aminosäure Serin (α-Amino-β-oxy-Propionsäure).



[1]) Zusammenfassung vgl. z. B. Asselineau u. Lederer, Exper. 7, 281 (1951).

Man kann sich das Äthanolamin aus dem Serin durch Decarboxylierung entstanden denken.

Das Sphingosin (entdeckt von Tudichum) ist ein zweiwertiger Alkohol von 18 C-Atomen, der gleichzeitig eine Aminogruppe enthält. Es besitzt folgende Konstitution:

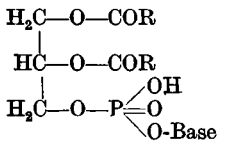
$$CH_3(CH_2)_{12}CH{:}CHCH(OH)CH(NH_2)CH_2OH\,.$$

Daneben kommt in den Cerebrosiden und Sphingomyelinen auch die entsprechende gesättigte Verbindung, das Dihydrosphingosin, vor.

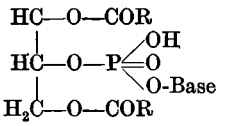
Je nach dem Vorhandensein von Glycerin oder Sphingosin unterscheidet man Glycerinphosphatide und Sphingosinphosphatide.

1. **Glycerinphosphatide.** Die eine Gruppe von Glycerinphosphatiden enthält als Stickstoffbase das Cholin. Man bezeichnete diese Verbindungen als Lecithine. Der Name wurde erstmals von Gobley (1846) für eine aus Eidotter dargestellte Substanz verwendet. Eine andere Gruppe von Phosphatiden enthält an Stelle des Cholins entweder Äthanolamin oder Serin. Da beide Verbindungen eine freie Aminogruppe enthalten, läßt sich der Stickstoff, im Gegensatz zum Stickstoff der Lecithine, nach der Van Slykeschen Amino-N-Methode bestimmen (vgl. S. 80). Man bezeichnet diese Phosphatide als Kephaline. Sie können vom Lecithin dank ihrer Schwerlöslichkeit in Alkohol abgetrennt werden. Kephalin wurde erstmals von Tudichum (1884) als ein vom Lecithin verschiedener Körper erkannt.

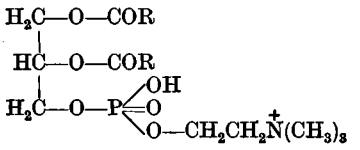
Die Base ist stets durch Vermittlung der Phosphorsäure an das Glycerin gebunden; zwei Hydroxylgruppen der letzteren sind mit Fettsäuremolekülen verestert, so daß allen diesen Körpern eine der folgenden Strukturen zugrundeliegt, die sich durch die Stellung des Phosphatrests unterscheiden:



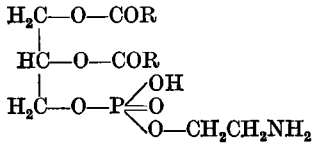
oder



Im speziellen kann also den Lecithinen und Kephalinen die folgende Struktur zukommen:

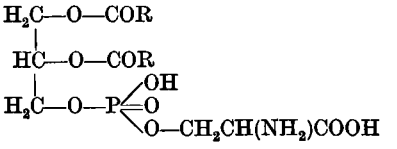


Lecithin



Colamin-Kephaline

oder



Serin-Kephaline

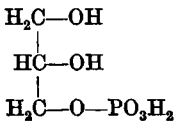
Das Vorkommen von Cholin im Lecithin und von Colamin im Kephalin ist schon lange bekannt. Serin dagegen ist erst in neuerer Zeit als Bestandteil des Kephalins nachgewiesen worden (Folch).

Als Fettsäurekomponenten kommen in den Glycerinphosphatiden vor: Palmitinsäure, Stearinsäure, Ölsäure, Arachidonsäure, ferner hochungesättigte Säuren der C_{20}- und C_{22}-Reihe.

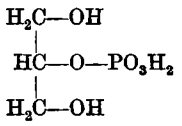
Nach Untersuchungen von Klenk machen in den Glycerinphosphatiden des Gehirns die ungesättigten C_{20}- und C_{22}-Fettsäuren fast ein Drittel der Gesamtfettsäuren aus. In der C_{20}-Reihe finden sich einfach bis vierfach ungesättigte Säuren, in der C_{22}-Reihe dreifach bis sechsfach ungesättigte[1]).

Im Vergleich zum Reservefett der Warmblüter ist das Vorwiegen ungesättigter Säuren charakteristisch. Die ältere Annahme, daß in den Lecithinen und Kephalinen immer eine gesättigte und eine ungesättigte Säure nebeneinander vorkommen, ist aber unrichtig.

Die Esterbindung zwischen Glycerin und Phosphat ist sehr stabil, so daß bei Hydrolyse Glycerinphosphorsäure entsteht, und zwar findet man in der Regel beide Formen, α-Glycerinphosphorsäure und β-Glycerinphosphorsäure, nebeneinander:



α-Glycerinphosphorsäure

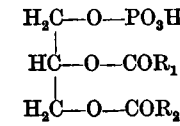


β-Glycerinphosphorsäure

Die beiden Glycerinphosphorsäuren können dank des Umstandes voneinander getrennt werden, daß das Ba-Salz der β-Form mit Ba-Nitrat ein schwerlösliches kristallisiertes Doppelsalz bildet: $[C_3H_7O_6PBa]_2 \cdot Ba(NO_3)_2$ (Karrer und Salomon). Auf diese Weise läßt sich das Verhältnis der beiden Isomeren in Hydrolysaten von Lecithin oder Kephalin bestimmen. Man kann aber daraus nicht ohne weiteres auf die relative Menge der α- und der β-Form in der ursprünglichen Verbindung schließen, weil bei der Hydrolyse eine Verschiebung des Phosphatrests stattfinden kann.

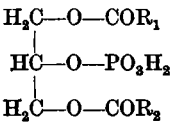
In neuerer Zeit haben synthetische Arbeiten einen wesentlichen Fortschritt in der Kenntnis der Struktur der Phosphatide gebracht (E. Baer). α-Phosphatide sind optisch aktiv. Ihre Konfiguration kann auf eine der beiden enantiomorphen Formen des α-Glycerinphosphats bezogen werden. Die bisher untersuchten natürlichen Verbindungen leiten sich vom L-α-Glycerinphosphat ab. Das synthetische L-α-Dipalmitylleci thin erwies sich als identisch mit dem aus verschiedenen Organen isolierten Dipalmitylleci thin, dessen Konstitution damit sichergestellt ist[1]). Es ist natürlich nicht ausgeschlossen, daß neben solchen α-Phosphatiden auch β-Phosphatide vorkommen.

Man kann sich die oben genannten Verbindungen von einem Triglycerid abgeleitet denken, das zwei Fettsäurereste und einen Phosphorsäurerest enthält, einer sog. Phosphatidsäure oder Diglyceridphosphorsäure.



α-Phosphatidsäure

bzw.



β-Phosphatidsäure

Solche Phosphatidsäuren sind aus Pflanzen (Kohl- und Spinatblättern) isoliert worden.

Die Glycerinphosphatide können als Verbindungen der Phosphatidsäuren mit Cholin, Colamin oder Serin aufgefaßt werden, und man kann daher das Lecithin als Phosphatidylcholin, die Kephaline als Phosphatidylcolamin bzw. Phosphatidylserin bezeichnen. Die Glycerinphosphatide enthalten auf ein Atom P ein Atom N; die später zu besprechenden Sphingomyeline dagegen enthalten auf ein

[1]) Zschr. physiol. Chem. **291**, 104 (1952).
[2]) Baer a. Kates, J. Am. chem. Soc. **72**, 942 (1950).

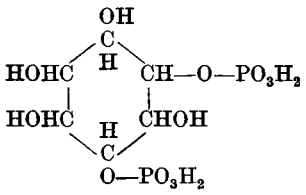
Atom P zwei Atome N. Man stellt daher die beiden Gruppen einander als Monoaminophosphatide und Diaminophosphatide gegenüber.

Die Phosphatide können den entwässerten Geweben durch organische Lösungsmittel — heißer Alkohol, Äther, Chloroform u. a. — entzogen werden. Für die Trennung und Reindarstellung macht man sich ihre verschiedene Löslichkeit zunutze. Die Glycerinphosphatide sind in Aceton schwerlöslich und können daher aus ihren Chloroform- oder Ätherlösungen durch Aceton gefällt werden. Doch hängt ihre Löslichkeit stark von Begleitstoffen ab. Sie lassen sich z. B. wegen der Gegenwart der Neutralfette aus den Geweben durch Aceton zum größten Teil extrahieren. Nach Abtrennung der Neutralfette und des Cholesterins durch mehrfaches Fällen der Ätherlösung mit Aceton läßt sich durch absoluten Alkohol die Kephalinfraktion abscheiden, währenddem die Lecithinfraktion in Lösung bleibt. Lecithin kann als Cadmiumchloridkomplex aus Äther gefällt werden. Die genannte Kephalinfraktion ist ein Gemisch, das neben den eigentlichen Kephalinen noch inosithaltige Phosphatide und sog. Acetalphosphatide enthält (s. unten).

Lecithine und Kephaline kommen stets vergesellschaftet vor. Sie sind ein Bestandteil jeder Zelle. Sehr reich an Phosphatiden ist vor allem das Nervensystem. Sie bilden hier den Hauptbestandteil der Myelinscheiden. Im Gehirn überwiegt die Kephalinfraktion. Im Blutplasma dagegen scheint neben dem Lecithin nur sehr wenig Kephalin vorhanden zu sein. Auch Eigelb ist sehr reich an Lecithin. Es ist neben dem Gehirn das beste Ausgangsmaterial für seine Darstellung. Phosphatide finden sich auch in ziemlicher Menge in zahlreichen Pflanzensamen.

Gesamtphosphatide, bezogen auf Trockengewicht: Gehirn 30%, Leber 10%, Herz 7%, Eigelb 20%, Sojabohne 2,5%, Weizen 2%.

Ebenfalls in der Kephalinfraktion des Gehirns, aber auch in anderen Organen und in der Sojabohne kommen Phosphatide vor, welche den cyklischen Alkohol Inosit enthalten (vgl. S. 29). Die aus Gehirn isolierte Verbindung enthält pro Molekül Inosit zwei Phosphorsäurereste, außerdem Glycerin und Fettsäure (Folch). Es wurde für diesen Körper der Name „Diphosphoinositid" vorgeschlagen. Durch Hydrolyse konnte neben Fettsäuren und Glycerin ein meta-Diphosphat des Inosits gewonnen werden:



Im übrigen ist die Verknüpfung der Bausteine noch unbekannt. Ein Phosphatid aus der Sojabohne scheint einen komplexeren Bau zu besitzen. Es enthält außer den genannten Bausteinen noch Kohlenhydrat und ein nicht identifiziertes Amin.

Ein weiteres Phosphatid aus der Sojabohne, das den Namen „Lipositol" erhalten hat (Woolley), liefert bei der Hydrolyse neben Inosit, Fettsäuren und Phosphat noch Galactose und die Weinsäure. Unter den Fettsäuren wurden Ölsäure, Palmitin- und Stearinsäure nachgewiesen, daneben wenig Cerebronsäure.

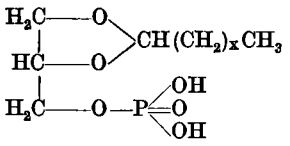
Weiter oben wurde bereits auf das Vorkommen von Aldehyden neben den Fettsäuren hingewiesen. Diese Aldehyde sind die Ursache der sog. Plasmalfärbung von Feulgen, die beim Behandeln von Geweben mit fuchsinschwefliger Säure auftritt. Es hat sich gezeigt, daß sie in den Geweben in einer phosphatidähnlichen Verbindung als sog. Plasmalogen vorkommen, aus der sie durch salzsaure Sublimatlösung sehr leicht abgespalten werden. Dieses Gemisch aus höheren Aldehyden wird als Plasmal bezeichnet. Wird jedoch Plasmalogen alkalisch verseift, so erhält man sog. Plasmalogensäuren. Sie sind aus Glycerinphosphat und einem höheren Fettsäurealdehyd aufgebaut, der als Acetal gebunden ist.

Diese Phosphatide wurden von Feulgen als Acetalphosphatide bezeichnet. Sie kommen wahrscheinlich in allen Geweben vor, besonders reichlich in Gehirn und Muskel, wo sie 8—12% der Gesamtphosphatide ausmachen. Ein Colamin-Acetalphosphatid aus Gehirn ist kristallisiert erhalten worden; es liegt ihm die α-Glycerinphosphorsäure zugrunde.

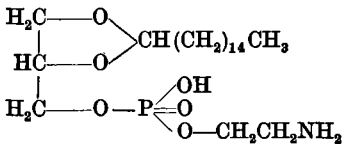
Auch in der Serin-Kephalin-Fraktion des Gehirns kommen wahrscheinlich Acetalphosphatide vor. Klenk hat neuerdings im Herzmuskel auch die Existenz von cholinhaltigen Acetalphosphatiden nachgewiesen[1]).

Man kann die Phosphatide, in denen die Fettsäuren mit Glycerin verestert sind, wie Lecithin und Kephalin als Esterphosphatide den Acetalphosphatiden gegenüberstellen.

Als Aldehyde sind der Stearin- und Palmitinaldehyd vertreten (Stearal bzw. Palmital). Die aldehydhaltigen Phosphatide finden sich vorwiegend in der Kephalinfraktion, und zwar unter den Colamin-Kephalinen. Man kann demnach z. B. dem α-Palmitalplasmalogen die nachstehende Formel zuschreiben.

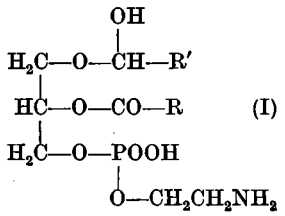


α-Plasmalogensäure

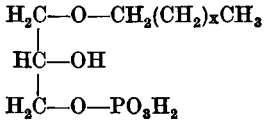


α-Palmitalplasmalogen

Nach neueren Untersuchungen von E. Klenk lassen sich aber auch Verbindungen nachweisen, die gleichzeitig Fettsäuren und Aldehyde enthalten. Klenk vermutet, daß die Verbindungen, deren Struktur oben angegeben ist, nicht die genuinen Acetalphosphatide darstellen, sondern während der Aufarbeitung (Zerstörung der Esterphosphatide durch alkalische Verseifung) entstanden sind. Wahrscheinlich kommt den ursprünglichen Verbindungen die folgende Konstitution (I) zu:



(I)



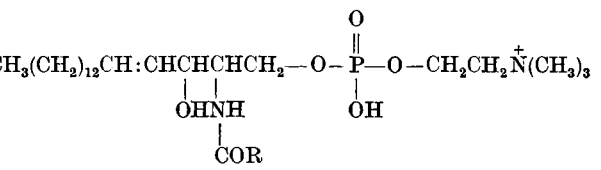
(II) x = 14
(III) x = 16

Diese Struktur wurde aus der Beobachtung abgeleitet, daß man bei Hydrierung der Acetalphosphatide und nachfolgender Alkalispaltung die Phosphate des Chimylalkohols (II) und des Batylalkohols (III) erhält[2]). (Der Chimylalkohol ist der d-α-Hexadecyl-glyceryl-äther, der Batylalkohol der d-α-Octadecyl-glyceryl-äther; beide Verbindungen kommen in Fischleberölen vor und sind auch in Säugetierorganen nachgewiesen worden)[3]).

2. Sphingosinphosphatide. An die Glycerinphosphatide schließt sich eine Gruppe von Verbindungen an, die als Baustein Cholinphosphorsäure und Fettsäuren enthalten, bei denen aber an die Stelle des Glycerins das Sphingosin tritt. Die Fettsäuren sind hier amidartig an den Stickstoff des Sphingosins gebunden. Man schreibt diesen

[1]) Zschr. physiol. Chem. **292**, 110 (1953).
[2]) Zschr. physiol. Chem. **296**, 179 (1954); **299**, 66 (1955).
[3]) Prelog, Helv. Chim. Acta **28**, 350 (1945).

Stoffen, die Sphingomyeline heißen, die folgende Struktur zu; die Cholinphosphorsäure ist an die primäre Alkoholgruppe gebunden:



Die Sphingomyeline wurden von Tudichum (1884) im Gehirn entdeckt. Sie machen etwa 10—15% der Gesamtphosphatide aus.

Als Fettsäurekomponenten enthalten sie neben Stearinsäure noch Fettsäuren mit 24 C-Atomen, wie sie bei Cerebrosiden vorkommen, nämlich Lignocerinsäure und Nervonsäure. Neben dem Sphingosin findet sich auch das Dihydrosphingosin.

Zur Extraktion der Sphingomyeline aus dem Gehirn bedient man sich seiner Löslichkeit in heißem Pyridin. Die Cerebroside können der mit Aceton und Petroläther vorbehandelten Gehirnmasse schon durch kaltes Pyridin entzogen werden. Oder man extrahiert die getrocknete Gehirnsubstanz mit heißem Alkohol, erschöpft das beim Abkühlen ausfallende „Protagon" (siehe unten) mit Äther und Aceton und entzieht dem Rückstand Sphingomyelin und Cerebroside mit heißem Pyridin. Beim Abkühlen fällt das Sphingomyelin aus.

Bei der sog. Niemann-Pickschen Krankheit findet man eine Infiltration von Leber, Milz und lymphatischen Geweben mit großen Zellen, in welchen Sphingomyeline in großer Menge angehäuft sind. Es handelt sich hier wie bei der Gaucherschen Krankheit (siehe unter Cerebroside) um eine Lipoidspeicherkrankheit.

B. Cerebroside

Die Cerebroside sind phosphorfreie Substanzen, die an Stelle der Phosphorsäure Galactose oder Glucose enthalten. Sie finden sich vorzugsweise im Gehirn (etwa 11% der Trockensubstanz). Die bis jetzt bekannten Vertreter dieser Gruppe sind Cerebron (Phrenosin) und Kerasin sowie das Nervon und das Oxynervon.

In den Gehirncerebrosiden ist neben der Galactose nur wenig Glucose vorhanden, in den Cerebrosiden der Milz bedeutend mehr.

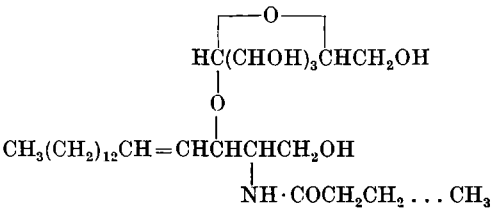
Die Isolierung der Cerebroside, die ebenfalls von Tudichum als besonderer Bestandteil der Gehirnlipoide entdeckt wurden, kann entweder, wie oben bereits angedeutet wurde, durch Ausziehen der mit Aceton und Petroläther vorbehandelten Gehirnmasse mittels Pyridin oder durch Extraktion des Protagons (siehe unten) mit Chloroform-Methylalkohol vorgenommen werden. Aus dem Rohcerebrosidgemisch können die einzelnen Komponenten durch fraktionierte Lösung und Fällung mit geeigneten Lösungsmitteln abgetrennt werden.

Außer den schon besprochenen Phosphatiden und dem Cholesterin bilden die Cerebroside den wichtigsten Bestandteil der weißen Substanz des Gehirns. So enthält die Trockensubstanz desselben 14% Cholesterin, 21% Phosphatide und 11% Cerebroside.

Die genannten vier Cerebroside werden aufgebaut aus einer Fettsäure, dem Aminoalkohol Sphingosin und aus einem Molekül Galactose oder Glucose. Sie sind durch die Fettsäuren charakterisiert, die aber alle 24 C-Atome besitzen. Es sind dies:

Lignocerinsäure	$CH_3(CH_2)_{21}CH_2COOH$ (im Kerasin);
Cerebronsäure	$CH_3(CH_2)_{21}CH(OH)COOH$ (im Cerebron);
Nervonsäure	$CH_3(CH_2)_7CH = CH(CH_2)_{12}CH_2COOH$ (im Nervon);
Oxynervonsäure	$CH_3(CH_2)_7CH = CH(CH_2)_{12}CH(OH)COOH$ (im Oxynervon).

Die Galactose befindet sich in glycosidischer Bindung an einer der beiden Hydroxylgruppen. Klenk gibt demnach den Cerebrosiden die nachstehende Formel:



Das Kerasin wird bei der seltenen sog. Gaucherschen Krankheit in großen Mengen in Leber, Milz und Lymphknoten angehäuft, und zwar in speziellen großen Zellen (Schaumzellen). Diese Krankheit ist der Prototyp einer sog. Speicherkrankheit. Die ihr zugrundeliegende Stoffwechselstörung ist unbekannt.

Als **Ganglioside** bezeichnet E. Klenk eine Gruppe von zuckerreichen Gehirnlipoiden, die vorwiegend im Zentralnervensystem, und zwar als Bestandteil der Nervenzellen vorhanden sind; in den Markscheiden scheinen sie zu fehlen. Sie finden sich in stark vermehrter Menge im Gehirn bei Fällen der amaurotischen Idiotie Tay-Sachs. Ähnliche Verbindungen wurden aus Rindermilz isoliert. Sie sind ebenso wie die Cerebroside und Sphingomyeline Bestandteile der Protagon genannten Fraktion des Gehirns (siehe unten). Sie enthalten als Bausteine 1 Molekül Neuraminsäure, 1 Molekül Stearinsäure, 1 Molekül Sphingosin und 3 Moleküle Zucker, Galactose, Glucose und, wie neuerdings gezeigt wurde, auch Chondrosamin. Über ihre Struktur ist noch nichts Genaueres bekannt. Sie sind in Äther und Aceton unlöslich, nur wenig löslich in Alkohol, dagegen gut löslich in Benzol-Alkohol- oder Chloroform-Alkohol-Gemischen. In Wasser bilden sie klare kolloidale Lösungen.

Die Strukturformel der von Klenk[1]) entdeckten Neuraminsäure wurde S. 39 mitgeteilt. Wie wir früher schon erwähnt haben, ist diese Polyhydroxyaminosäure auch in verschiedenen Mucinen sowie im Amyloid nachgewiesen worden.

Neuraminsäure gibt eine starke Färbung mit dem Bialschen Reagens (Orcin-HCl-$FeCl_3$)[2]).

Aus Milz sowie aus dem Stroma der roten Blutkörperchen sind in jüngster Zeit zuckerreiche, sphingosinhaltige Lipoide dargestellt worden, die keine Neuraminsäure enthalten, wahrscheinlich aber zu den Gangliosiden in enger Beziehung stehen (Klenk, Yamakawa). Der Kohlenhydratgehalt der verschiedenen Präparate beträgt 40—60%. Die aus menschlichen Erythrocyten gewonnene Substanz enthält als Zuckerkomponenten Glucose, Galactose und (acetyliertes?) Chondrosamin. In der Substanz aus Rindererythrocyten ist an Stelle des letzteren Glucosamin vorhanden. Als Säure findet sich Lignocerinsäure neben einer kleinen Menge ungesättigter Säure (Nervonsäure?). Die relative Menge der einzelnen Bausteine läßt vermuten, daß es sich um Lignoceryl-sphingosin-tri- bis -pentasaccharide handelt. Dies einteressanten Stoffe nehmen nach ihrer Zusammensetzung eine Mittelstellung zwischen Lipoiden und Mucopolysacchariden ein.

Das sog. Protagon (der Name wurde 1865 von Liebreich eingeführt) wird dargestellt, indem man Gehirn nach Vorbehandlung mit kaltem Alkohol und Äther mit siedendem Alkohol extrahiert. Beim Abkühlen kristallisiert eine weiße Masse aus, die durch Umkristallisieren aus Alkohol gereinigt werden kann. Das Protagon ist kein einheitlicher Körper, sondern ein Gemisch aus Sphingomyelin, Cerebrosiden und Gangliosiden; es wurde aber lange für eine einheitliche Verbindung angesehen.

[1]) Klenk u. Mitarb., Zschr. physiol. Chem. **268**, 50 (1941).
[2]) Klenk, Zschr. Angew. Chemie **68**, 349 (1956).

Die Phosphatide und auch die Cerebroside zeigen, wenn sie mit Wasser gemischt werden, die Besonderheit, Myelinformen zu bilden. Sie lösen sich nämlich nicht auf, gehen aber in schleimige, gewundene Fäden über. Die Erscheinung beruht darauf, daß diese Moleküle gleichzeitig wasserunlösliche (hydrophobe) Gruppen — die Fettsäurereste — und wasserlösliche (hydrophile) Gruppen — Cholinphosphorsäure, Zucker usw. — enthalten. Beim Vermischen mit Wasser ordnen sich wahrscheinlich die Moleküle in zweischichtige Lamellen, wobei die hydrophilen Gruppen nach außen dem Wasser zugekehrt, die hydrophoben nach innen vom Wasser abgekehrt zu liegen kommen.

Drittes Kapitel

Sterine, Gallensäuren, Carotinoide

1. Sterine und Steroide

Als **Sterine** bezeichnet man stickstofffreie Substanzen, deren Aufbau ein polycyklischer Kohlenwasserstoff zugrunde liegt. Ihr wichtigster Vertreter ist das Cholesterin, das aus Gallensteinen leicht gewonnen werden kann und der Gruppe den Namen gegeben hat (χολή = Galle, στέας = Talg). Die Sterine stehen, was ihre chemische Konstitution betrifft, in engster Beziehung zu den später zu besprechenden Gallensäuren.

Die Sterine kommen im Tier- und Pflanzenreich vor. Demnach unterscheidet man zwischen tierischen Zoosterinen und pflanzlichen Phytosterinen.

Die große Bedeutung der Sterine liegt darin, daß zu ihnen eine Reihe wichtiger Wirkstoffe gehören: die Sexualhormone und die Hormone der Nebennierenrinde, die Provitamine D, die durch Ultraviolettbestrahlung in die antirachitisch wirksamen Vitamine übergehen, und schließlich leiten sich auch die Aglucone der herzwirksamen Digitalisglycoside von den Sterinen ab.

Cholesterin $C_{27}H_{46}O$. Diese Substanz wurde schon im 18. Jahrhundert von Konradi in den Gallensteinen entdeckt.

Das Cholesterin kommt reichlich in der Galle, in geringerer Menge auch im Blut vor. Es scheint mit den Lipiden vergesellschaftet in allen Zellen aufzutreten, besonders reichlich im Gehirn und im Nervensystem. Als Alkohol kann es mit Fettsäuren Ester bilden (Steride). Es tritt in den Geweben entweder frei oder in Form von Fettsäureestern auf. Im Blutplasma sind z. B. etwa $^2/_3$—$^3/_4$ des gesamten Cholesterins verestert. Die Gallensteine bestehen zum größten Teil aus Cholesterin und bilden daher das beste Material zu seiner Darstellung. Durch Extraktion der gepulverten Steine mit Alkohol und Äther und Eindunsten dieser Lösung wird es in Form von schneeweißen Kristallen erhalten.

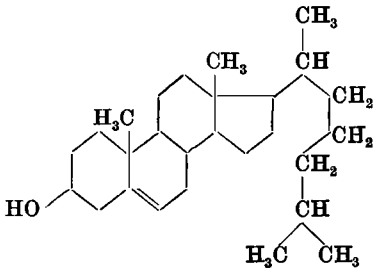
Cholesterin ist in Wasser, verdünnten Säuren und Alkalien unlöslich, leicht löslich in Äther, Chloroform, Benzol usw. Es verbindet sich mit Saponinen zu unlöslichen Komplexen. Eine alkoholische Lösung von Cholesterin wird durch **Digitonin** unter Bildung von Cholesterindigitonid gefällt. Diese Reaktion kann zur Abtrennung des Cholesterins von anderen Sterinen verwendet werden. Gallensaure Alkalien können Cholesterin zur Lösung bringen. Cholesterin ist optisch aktiv, und zwar drehen seine Äther- oder Chloroformlösungen nach links.

Cholesterin gibt charakteristische Farbreaktionen mit Schwefelsäure.

Beim Unterschichten einer Lösung von Cholesterin in Chloroform mit konzentrierter Schwefelsäure nimmt die Chloroformschicht eine tiefrote Färbung an (Reaktion von Salkowski). Wird eine Lösung von Cholesterin in Chloroform mit Essigsäureanhydrid und dann mit einigen Tropfen konzentrierter Schwefelsäure versetzt, so färbt sie sich blaugrün (Reaktion von Liebermann-Burchardt). Diese Reaktionen sind typisch für ungesättigte Sterine. Es handelt sich wahrscheinlich um die Bildung salzartiger Verbindungen der Schwefelsäure mit der ungesättigten Gruppe des Cholesterins (sog. Halochromie).

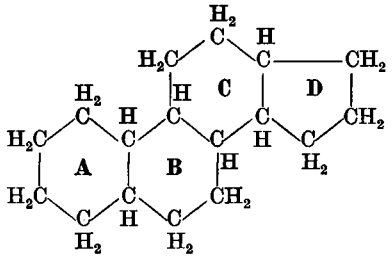
Der Aufbau des Kohlenstoffskeletts der Sterine ist durch lange und schwierige Untersuchungen am Cholesterin und den Gallensäuren hauptsächlich durch Windaus und Wieland aufgeklärt worden.

Das Cholesterin ist ein ungesättigter, einwertiger, hydroaromatischer Alkohol mit einer aliphatischen Seitenkette:

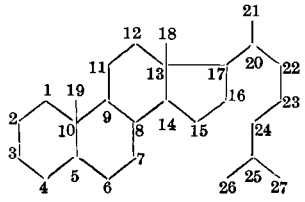


Die Formel ist in der gebräuchlichen Form dargestellt. Dabei muß beachtet werden, daß die Sechserringe dieser Sterinformel nicht Benzolringe bedeuten, sondern Cyklohexanringe (sog. hydroaromatische Ringe, die durch vollständige Hydrierung des Benzolrings entstehen). An den Ecken stehen daher nicht —CH=-Gruppen wie im Benzol, sondern —CH_2-Gruppen. Doppelbindungen werden immer besonders angegeben.

Die Anordnung der drei Sechskohlenstoffringe ist ähnlich wie im Phenanthren. Man kann daher die Sterine auch als Abkömmlinge des vollständig hydrierten Phenanthrens auffassen, entstanden durch Anfügung 3 weiterer C-Atome, die einen Fünfkohlenstoffring bilden. Dem zugrunde liegenden Kohlenwasserstoff (Cyklopentano-perhydrophenanthren) kommt, vollständig ausgeschrieben, die folgende Struktur zu:



Es ist üblich, die Ringe im Sterinskelett durch die Buchstaben A, B, C und D (Fünferring) und die Kohlenstoffatome in folgender Weise durch Ziffern zu bezeichnen:



Die Methylgruppen an C_{10}, C_{13}, C_{20} und C_{25} sind hier in vereinfachter Weise durch kurze Striche bezeichnet; ebenso ist die Seitenkette in ähnlicher Weise wie die hydroaromatischen Ringe unter Weglassung der C-Atome durch Striche dargestellt. Diese abgekürzte Schreibweise ist in der Sterinchemie allgemein üblich. Die Numerierung der Methylgruppen an C_{10} und C_{13} geschieht nicht einheitlich in der hier mitgeteilten Weise; früher ist auch die an C_{10} sitzende durch 18, die an C_{13} sitzende als C_{19} bezeichnet worden.

Wird das Cholesterin katalytisch hydriert, so geht es in einen gesättigten Alkohol Dihydrocholesterin (= Cholestanol) über. Im Darm findet man ein Sterin, das sog. Koprosterin, dem die gleiche Struktur zukommt wie dem Dihydrocholesterin; es ist aber von diesem verschieden. Der Unterschied kann daher nur in der räumlichen Anordnung der Atome liegen. Die beiden Verbindungen sind Stereoisomere.

Die Betrachtung der Cholesterinformel zeigt, daß verschiedene asymmetrische C-Atome vorhanden sind.

Die geometrische Gestalt des Steringerüsts wird dadurch kompliziert, daß im Cyklohexanring, im Gegensatz zum Benzolring, die C-Atome nicht in einer Ebene liegen. Daher sind verschiedene spannungsfreie Formen des Rings möglich. Man unterscheidet eine „Sessel"- (englisch „seat") und eine „Wannen"-form (englisch „boat"); s. Abb. 2. Es lassen sich dementsprechend auch verschiedene Möglichkeiten für den Aufbau kondensierter hydroaromatischer Ringsysteme voraussehen. Im einfachsten Fall, beim Decalin (Decahydronaphthalin $C_{10}H_{18}$) sind zwei Stereoisomere bekannt, cis- und trans-Decalin; s. Abb. 3.

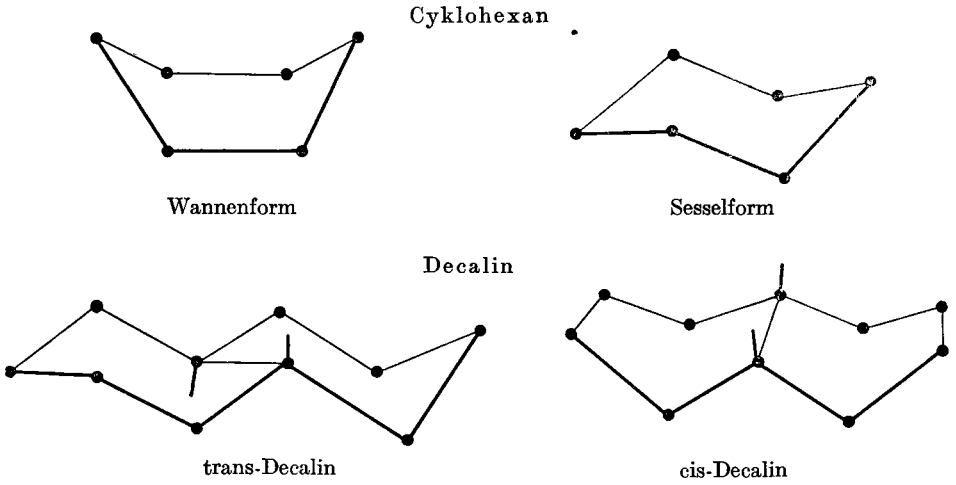
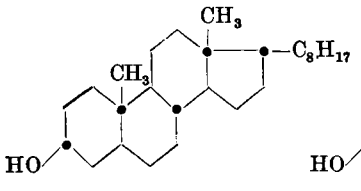


Abb. 3. Ringformen des Cyklohexans und der beiden isomeren Decaline. Die kurzen Striche deuten die Stellung der H-Atome an der Verbindungsstelle der Ringe im Decalin an.

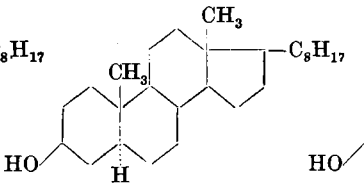
Beim Sterinskelett sind verschiedene Stereoisomere denkbar. Wir können für unsere Zwecke ein vereinfachtes Modell zugrunde legen, indem wir uns das kondensierte Ringsystem in eine Ebene ausgewalzt denken.

Man kann nun die Stellung der Substituenten der Ringkohlenstoffatome dadurch festlegen, daß man ihre relative Lage zur Ringebene angibt. Zwar ist die absolute Stellung der Substituenten zum Ring (d. h. die absolute Konfiguration der asymmetrischen C-Atome) nicht bekannt. Man kann aber ihre relative Lage, cis oder trans, ermitteln. Nach Übereinkunft nimmt man an, daß die Methylgruppe (C_{19}) an C_{10} vor der Ringebene liegt. Man bezeichnet diese Lage, d. h. die cis-Stellung zu C_{19}, gewöhnlich als „β"-Konfiguration und deutet sie in den Formelbildern durch einen ausgezogenen Valenzstrich an oder (nach Ruzicka) durch einen dicken Punkt •,

wie die untenstehende Formel zeigt. Findet sich umgekehrt der Supstituent in trans-Stellung zu C_{19}, also nach Übereinkunft hinter der Ringebene, so wird diese Lage durch einen punktierten Valenzstrich angedeutet und als „α"-Konfiguration bezeichnet. Die Seitenkette an C_{17} findet sich bei allen natürlichen Sterinen (mit Ausnahme der herzwirksamen Glycoside) in β-Stellung[1]).



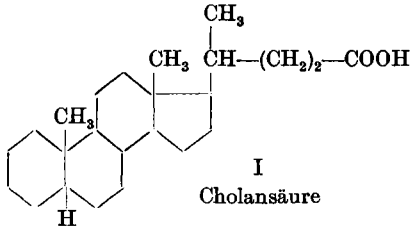
Dihydrocholesterin
(Cholestanol)



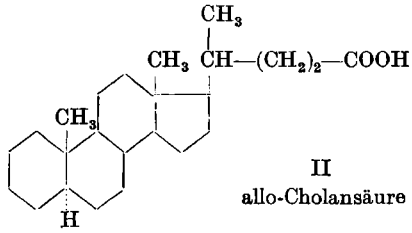
Koprosterin

Nach den obigen Formeln steht im Dihydrocholesterin der Wasserstoff an C_5 in trans-, im Koprosterin in cis-Stellung zur Methylgruppe an C_{10}; die Hydroxylgruppe an C_3 befindet sich in beiden Fällen in cis-Stellung. Die Verknüpfung der Ringe A und B im Dihydrocholesterin entspricht demnach dem Typus des trans-Decalins; im Koprosterin entspricht sie dem Typus des cis-Decalins.

Die Berücksichtigung der räumlichen Anordnung der Atome ist auch nötig, wenn man die Beziehungen des Cholesterins zu den Gallensäuren verstehen will. Durch geeignete Methoden kann man das Cholesterin vollständig hydrieren; dabei entsteht der Kohlenwasserstoff Cholestan. Durch oxydativen Abbau der Seitenkette des Cholestans gelangt man zu einer Säure der Konstitution II:



I
Cholansäure



II
allo-Cholansäure

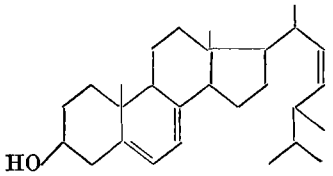
Zu einem Körper mit der gleichen Struktur, der Cholansäure (I), gelangt man, wenn man von der Cholsäure ausgeht. Es zeigt sich aber, daß die aus Cholesterin hervorgehende Verbindung (allo-Cholansäure) von der Cholansäure verschieden ist. Dagegen entsteht die Cholansäure, wenn man die oben angegebene Abbaureaktion statt mit dem Cholesterin mit dem Koprosterin durchführt. Die Cholsäure hat also an C_5 die gleiche Konfiguration wie Koprosterin, nicht wie Cholestanol. Wir werden später sehen, daß auch bei den Steroiden zwei Reihen von stereoisomeren Verbindungen existieren, die sich durch die Konfiguration an C_5 unterscheiden.

Unter den pflanzlichen Sterinen erwähnen wir das Ergosterin (von Tanret 1889 aus Mutterkorn isoliert). Es ist weniger gesättigt als das Cholesterin, dadurch daß es im Ringsystem eine zweite und in der Seitenkette eine dritte Doppelbindung enthält. Seine Bedeutung liegt darin, daß es durch Ultraviolettbestrahlung in ein antirachitisches Vitamin übergeht.

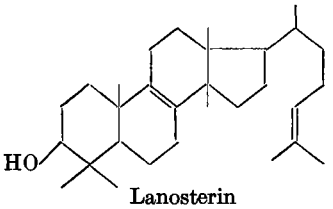
---

[1]) Näheres über die Stereochemie der Sterine vgl. Shoppee, Vitamins and Hormones 8, 255 (1950).

Im Wollfett der Schafe kommt das Lanosterin (Lanostadienol) vor. Diese Substanz ist für die Biogenese der Sterine von großem Interesse. Sie ist identisch mit dem aus Hefe isolierten Kryptosterin. Unter den Sterinen der Hefe sei noch das Zymosterin erwähnt, das sich vom Lanosterin ableitet (keine Methylgruppen an C_4 und C_{14}).



Ergosterin



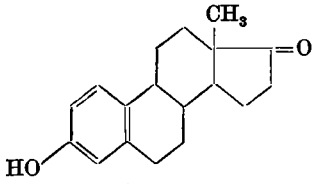
Lanosterin

Weitere pflanzliche Sterine sind das Stigmasterin (aus Physostigma venenosum) und die Sitosterine, die in pflanzlichen Ölen weitverbreitet vorkommen. Beide sind ungesättigt und besitzen in der Seitenkette 2 C-Atome mehr als das Cholesterin (C_2H_5-Gruppe in Stellung 24).

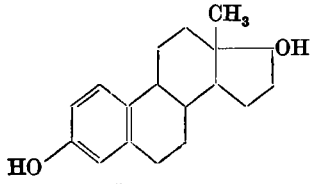
Steroide mit Hormoncharakter

Wir haben bereits erwähnt, daß eine Reihe wichtiger Hormone dem Cholesterin nahestehen. Ihre Wirkung wird im Kap. 28 besprochen. Die Seitenkette ist bei allen diesen Verbindungen weitgehend abgebaut, bei vielen fehlt sie ganz. Man bezeichnet solche Verbindungen als Steroide. Sie unterscheiden sich durch ihre funktionellen Gruppen (Alkohole, Ketone) sowie durch Zahl und Lage der Doppelbindungen. Wir zählen im folgenden einige wichtige Hormone nach ihren biologischen Funktionen geordnet auf.

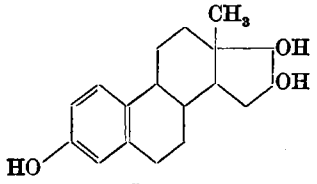
Sexualhormone:



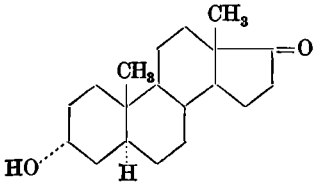
Östron
(Follikulin)



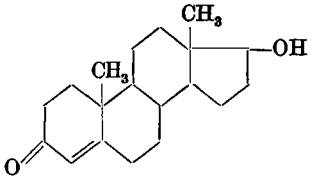
Östradiol



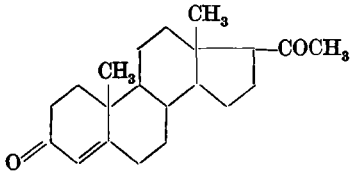
Östriol
(Follikelhormonhydrat)



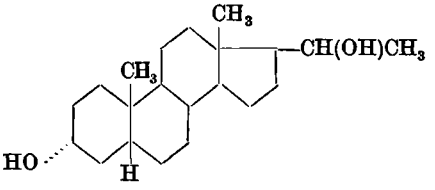
Androsteron



Testosteron



Progesteron
(Gelbkörperhormon)



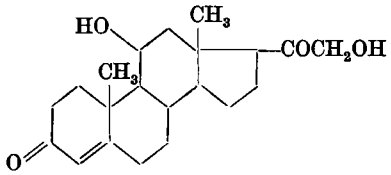
Pregnandiol

Die Unterscheidung zwischen sog. „weiblichen" Sexualhormonen und „männlichen" Hormonen bezieht sich nicht in erster Linie auf ihr Vorkommen, sondern auf ihre biologische Wirkung. Es können „weibliche" Hormone vom männlichen Organismus gebildet werden und umgekehrt. (So ist der Urin des Hengstes sehr reich an Follikelhormonen.) Die östrogenen Hormone (Östron, Östradiol, Östriol) sind dadurch ausgezeichnet, daß der Ring A aromatisch ist. Es sind also Phenole. Diese Tatsache ist wichtig für ihre Extraktion. Die Dehydrierung kann noch weitergehen. Beim Equilenin sind Ring A und B aromatisch (siehe S. 739).

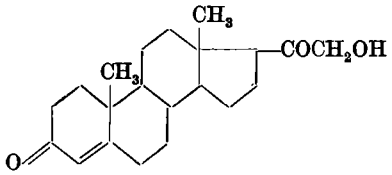
Das Gelbkörperhormon wird im Organismus zum Pregnandiol hydriert, und dieses wird als gepaarte Glucuronsäure (Pregnandiolglucuronid) im Urin ausgeschieden.

Die östrogenen Stoffe geben Farbreaktionen, die in Verbindung mit geeigneten Extraktionsmethoden zu ihrer Bestimmung verwendet werden können; z. B. geben sie, mit konz. Schwefelsäure und Phenolsulfosäure erhitzt, bei Zusatz von Wasser eine Rotfärbung (Kobersche Reaktion). m-Dinitrobenzol in alkalischer Lösung gibt eine violette Färbung (Zimmermannsche Reaktion).

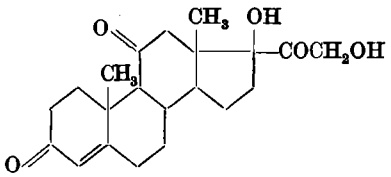
Nebennierenrindenhormone:



Corticosteron



Desoxycorticosteron

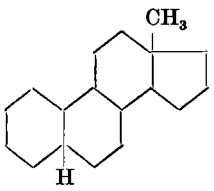


Kendalls Verbindung „E"

Aus der Nebennierenrinde sind annähernd 30 verschiedene Steroide isoliert und identifiziert worden (Reichstein, Kendall), von denen aber nur wenige Hormonwirkung haben.

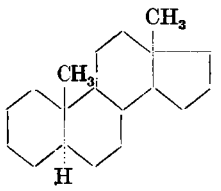
Die Steroidhormone und ihre physiologischen Derivate gehören drei Gruppen an: Es gibt solche mit 18 und 19 C-Atomen ohne Seitenkette und solche mit 21 C-Atomen, die eine Seitenkette von 2 C-Atomen besitzen. Die C_{19}- und C_{21}-Gruppen zerfallen in zwei Reihen isomerer Verbindungen, die sich durch die Konfiguration an C_5 unterscheiden. In der C_{19}-Gruppe sind es die Androstan- (= allo-Ätiocholan-) und die Ätiocholanreihe, in der C_{21}-Gruppe die Pregnan- und die allo-Pregnanreihe:

C_{18}:

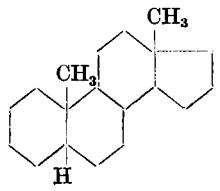


Östran

C_{19}:

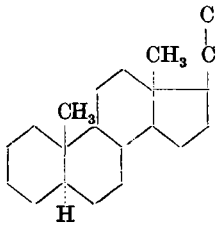


Androstan

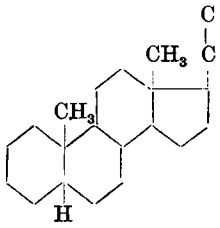


Ätiocholan

C_{21}:



allo-Pregnan

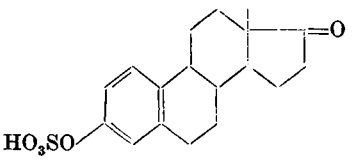


Pregnan

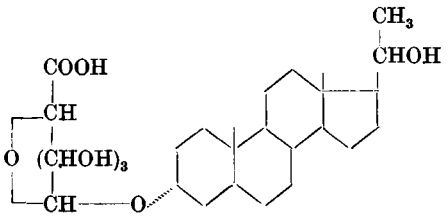
Wir werden im Kapitel über Hormone eine Reihe von Beispielen erwähnen.

Die nicht phenolischen Steroide, die in Stellung 17 eine Ketogruppe besitzen, werden als 17-Ketosteroide bezeichnet. Im Urin werden ständig derartige Körper in kleiner Menge ausgeschieden; sie leiten sich von den androgenen Hormonen und den Rinderhormonen ab (vgl. S. 736).

Sowohl im Blut und den Geweben als auch im Urin kommen die Steroidhormone und ihre Derivate z.T. in Form von Konjugaten vor, als Schwefelsäureester oder als Glucuronide. Aus dem Urin sind z.B. die Sulfate des Östrons und des Androsterons und die Glucuronide des Pregnandiols und des Östriols isoliert worden:



Östronsulfat



Pregnandiolglucuronid

Nomenklatur:

Für einige der wichtigsten Sterine und Steroide existieren Trivialnamen (Cholesterin, Ergosterin, Corticosteron, Östron usw.). Für die Bezeichnung der zahlreichen natürlichen und künstlichen Sterinderivate ist eine besondere Nomenklatur entwickelt worden, welche die Natur der Verbindungen eindeutig zu kennzeichnen gestattet.

Man legt den Namen des Grundkohlenwasserstoffs zugrunde (z. B. Cholestan, Pregnan, Androstan). In den sauerstoffhaltigen Derivaten wird Zahl und Funktion der Sauerstoffatome durch die entsprechenden Suffixe angegeben: -ol, -diol, -triol; -on, -dion usw. Die Stellung der Substituenten wird gemäß dem angegebenen Schema der Numerierung dem Suffix in Klammern beigefügt, bei Alkoholen außerdem die Konfiguration (α oder β), z.B. Androstanol-(3α)-on(17) = Androsteron; Androstandion-(3,17).

Nach den allgemeinen Nomenklaturregeln wird bei ungesättigten Stoffen im Namen des Grundkohlenwasserstoffs die Silbe „-an" in „-en" bzw. „-dien-", „-trien-" verwandelt. Die Lage der Doppelbindungen wird durch ein vor den Namen gesetztes griechisches Delta bezeichnet, welchem als Index die Nummern der beiden C-Atome angefügt sind (durch Doppelpunkt getrennt), zwischen denen die Doppelbindung liegt. Wo kein Irrtum möglich ist, gibt man meist nur das erste der beiden C-Atome in der Reihenfolge der Numerierung an. Beispiel: Δ^4-Pregnendion-(3,20) (oder $\Delta^{4:5}$-Pregnendion-[3,20]) = Progesteron.

Das Präfix „allo-" wird verwendet, um die Sterine zu bezeichnen, die sich durch die Konfiguration an C_5 von den Sterinen der Gallensäurereihe unterscheiden, bei denen sich also das Wasserstoffatom an C_5 in trans-Stellung zu C_{19} befindet. Vgl. oben allo-Cholansäure.

Zur Bezeichnung der Sterine, bei welchen die Hydroxylgruppe an C_3 sich in trans-Stellung zur Methylgruppe an C_{10} befindet (α-Konfiguration), wird auch das Präfix „epi-" vor den Namen gesetzt; Beispiel: epi-Cholesterin.

2. Gallensäuren

Die Gallensäuren besitzen eine gegenüber dem Cholesterin um 3 C-Atome verkürzte Seitenkette, deren letztes C-Atom eine Carboxylgruppe bildet. Als Grundkörper der natürlich vorkommenden Säuren kann die Cholansäure aufgefaßt werden (Formel S. 55). Aus ihr leiten sich die verschiedenen Gallensäuren durch Einführung von Hydroxylgruppen ab. Einzelne Säuren scheinen, soweit die Erfahrungen reichen, für eine bestimmte Tierart charakteristisch zu sein.

In der Galle sind die Gallensäuren mit stickstoffhaltigen Körpern, teilweise mit dem Glycocoll, teilweise mit dem Taurin verbunden. Diese Verbindungen heißen Glycocholsäure bzw. Taurocholsäure.

Glycocoll: H_2NCH_2COOH Taurin: $H_2NCH_2CH_2SO_3H$

Das Taurin stellt ein Oxydationsprodukt der Aminosäure Cystein dar. Die Bindung zwischen Gallensäuren einerseits und Taurin oder Glycin andererseits ist amidartig, indem sich die Carboxylgruppe der Gallensäure mit der Aminogruppe unter Wasseraustritt vereinigt.

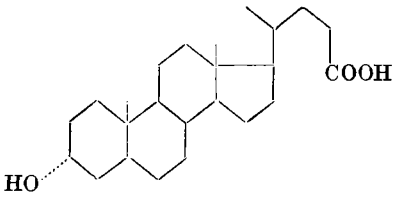
Die freien Gallensäuren (mit nicht ionisierter Carboxylgruppe) sind im Wasser schwer löslich, Die Alkalisalze dagegen gehen leicht in Lösung.

Die gallensauren Salze setzen die Oberflächenspannung des Wassers stark herab (sog. „Oberflächenaktivität"). Diese Eigenschaft ist für die Emulgierung der Fette bei der Verdauung von Bedeutung.

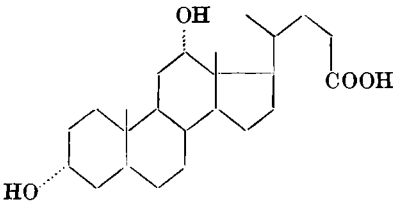
Unterschichtet man eine wässerige Gallensäurelösung, die eine Spur Rohrzucker enthält, mit konz. Schwefelsäure, so bildet sich an der Berührungsfläche ein violetter Ring (Pettenkofersche Probe).

Durch die Wirkung der konz. Schwefelsäure wird aus dem Zucker ein Furfurolderivat gebildet (vgl. S. 25), das sich mit der Gallensäure zum Farbstoff kondensiert.

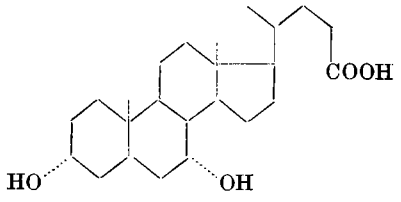
Nachfolgend einige Beispiele von Gallensäuren:



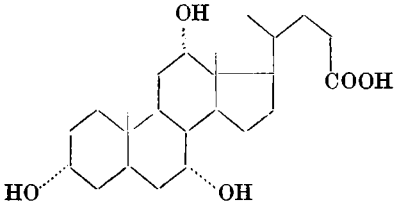
I



II



III



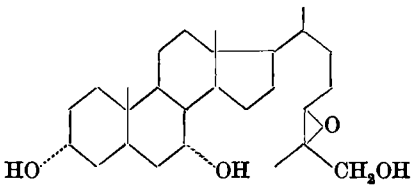
IV

Monohydroxycholansäruen:: Lithocholsäure (Formel I); Dihydroxycholansäuren: Desoxycholsäure (Formel II), Chenodesoxycholsäure (Formel III), Hyodesoxycholsäure (3,6-Dihydroxycholansäure); Trihydroxycholsäuren: Cholsäure (Formel IV). Es kommen in der Galle auch Ketocholansäuren vor, so die in der Schweinegalle nachgewiesene 3α-Hydroxy-6-keto-allocholansäure. Die in der Robbengalle gefundene Phocaecholsäure besitzt zwei Hydroxylgruppen am Ringsystem (3 und 7) und eine in der Seitenkette.

In der Menschengalle ist hauptsächlich Cholsäure und Desoxycholsäure, daneben Chenodesoxycholsäure und etwas Lithocholsäure vorhanden. Im übrigen zeigt die Galle der verschiedenen Tierarten in bezug auf Natur und Menge der darin enthaltenen Gallensäuren ziemliche Unterschiede.

Die Desoxycholsäure hat die Eigentümlichkeit, mit Fettsäuren Additionsverbindungen zu geben. Eine solche Verbindung wurde seinerzeit aus der Rindergalle unter dem Namen **Choleinsäure** dargestellt. Sie ist ein Additionsprodukt von 1 Mol Palmitin- oder Stearinsäure und 8 Mol Desoxycholsäure. Solche Choleinsäuren lassen sich leicht künstlich herstellen durch Kristallisation eines Gemisches der Komponenten. Die Zahl der Choleinsäuremoleküle, die von einem Molekül Fettsäure gebunden werden können, hängt von der Kettenlänge der letzteren ab [Ameisensäure keine Verbindung; Essigsäure 1 : 1, Propionsäure 1 : 3, Buttersäure bis Caprylsäure (C_8) 1 : 4; Pelargonsäure (C_9) bis Myristinsäure (C_{14}) 1 : 6; höhere Fettsäuren 1 : 8].

In der Haifischgalle (Scymnus borealis) hat Hammarsten das **Scymnol** gefunden:



Es liegt in der Galle als Schwefelsäureester vor. Man hat die Verbindung als Zwischenprodukt beim Abbau des Cholesterins zu den Gallensäuren aufgefaßt, doch ist diese Annahme in keiner Weise bewiesen.

3. Carotinoide (Lipochrome)

Im Pflanzenreich und auch bei den tierischen Organismen ist eine Gruppe gelber Farbstoffe weit verbreitet, deren häufigster Vertreter der Farbstoff der gelben Rübe (Daucus carota), das Carotin, ist. Man faßt sie unter dem Namen der Carotinoide zusammen.

Die Carotinoide sind ungesättigte Kohlenwasserstoffe, deren Formeln sich von ein und demselben Grundgerüst ableiten lassen. Teils sind es rein aliphatische Verbindungen mit offener Kohlenstoffkette, teils enthalten die Moleküle einen oder zwei sechsgliedrige Ringe (Jononring). Der Farbstoffcharakter dieser Verbindungen hat seinen Grund in einem System zahlreicher konjugierter Doppelbindungen. Es gibt auch sauerstoffhaltige Carotinoide (Alkohole, Aldehyde, Ketone, Carbonsäuren). Die freien Carotinoide sind wasserunlöslich. Sie lösen sich in Lipoiden und sind daher im Organismus meist mit den Fetten vergesellschaftet. Ihre große Bedeutung für die höheren Tiere liegt vor allem darin, daß gewisse Carotinfarbstoffe im Organismus in das Vitamin A übergehen können.

Es sind heute über 60 derartige Farbstoffe bekannt. Als erstes Beispiel sei der verbreitetste Vertreter dieser Gruppe erwähnt, das β-Carotin (entdeckt von Wackenroder 1831). Es ist in allen grünen Pflanzenteilen der ständige Begleiter des Chlorophylls und kommt auch sonst in zahlreichen Blüten und Früchten vor. In der gelben

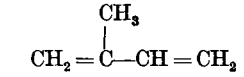
I
β-Carotin
II
α-Carotin
III
γ-Carotin
IV
Lycopin

Rübe ist das β-Carotin der Hauptfarbstoff. Im tierischen Organismus findet es sich fast in allen Organen, hauptsächlich im Fettgewebe (Lipochrom!), in der Milch, im Serum, dessen gelbe Farbe teilweise durch Carotin bedingt ist. Im Corpus luteum ist es in beträchtlicher Menge vorhanden.

Für das β-Carotin hat sich die folgende Strukturformel ergeben (I). Das Molekül ist symmetrisch gebaut. Der Ring, den die Kohlenstoffkette an beiden Enden abschließt, ist im Riechstoff des Veilchens enthalten; es ist der sog. β-Jononring. Neuerdings ist die Synthese des β-Carotins gelungen, womit seine Struktur endgültig festgelegt ist (Karrer).

Stoffe, welche wie die Carotinfarbstoffe ein fortlaufendes System konjugierter Doppelbindungen enthalten, werden als Polyene bezeichnet. Die Farbtiefe nimmt mit wachsender Zahl der Doppelbindungen zu.

Einer großen Gruppe von Naturstoffen, den Terpenen, die von den Pflanzen in verwirrender Mannigfaltigkeit produziert werden und zu denen auch die Carotinfarbstoffe gehören, liegt ein merkwürdiges Bauprinzip zugrunde: Man kann sie durch Kondensation des fünfgliedrigen Kohlenstoffskeletts des Isoprens aufgebaut denken (Ruzicka).



Das Isopren ist die Grundsubstanz des Kautschuks. Wenn wir das Isoprengerüst schematisch durch —⎸— darstellen, so läßt sich das Carotinmolekül in folgender Weise aus 8 Isoprenresten zusammensetzen:

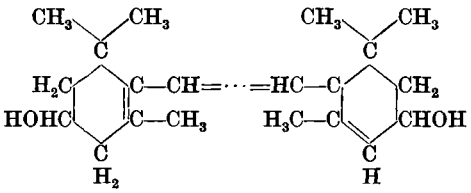
Das β-Carotin ist in der Natur immer von einem Isomeren, dem **α-Carotin,** begleitet, von dem es durch Chromatographie an Calciumhydroxyd getrennt werden kann (Karrer). Es unterscheidet sich vom β-Carotin dadurch, daß es an Stelle des einen β-Jononrings einen α-Jononring besitzt (Formel II rechts). In sehr kleinen Mengen ist schließlich diesen beiden Verbindungen das **γ-Carotin** beigemischt, das nur noch einen Jononring besitzt; das eine Ende der Kette ist offen (Formel III links). Die entsprechende rein aliphatische Verbindung mit beiderseits offener Kette ist das **Lycopin,** der Farbstoff der Tomate, der im Pflanzenreich auch sonst verbreitet ist. Wir erwähnen diesen Farbstoff hauptsächlich aus dem Grunde, weil sich die Strukturformen aller anderen Carotinoide durch Ringschluß, Verkürzung der Kohlenstoffkette, Oxydation usw. aus der Strukturformel des Lycopins ableiten lassen.

Das β-Carotin kann im tierischen Organismus in das Vitamin A übergehen; dabei wird das Molekül unter Wasseraufnahme an der mittleren Doppelbindung gespalten. Das Vitamin A (Axerophtol) ist ein primärer Alkohol (vgl. S. 754). Für die Vitaminwirkung ist der β-Jononring notwendig. Beim α- und γ-Carotin kann also nur die eine Hälfte des Moleküls in Vitamin A übergehen. Aus dem Vitamin A leitet sich das Retinin, die Farbstoffkomponente des Sehpurpurs, ab (S. 757).

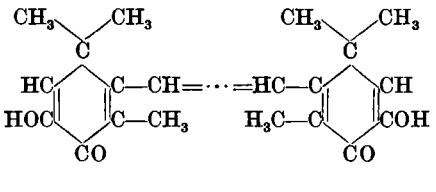
Die Carotinoide und das Vitamin A geben mit Antimontrichlorid in Chloroformlösung eine intensive, aber instabile Blaufärbung (Carr-Price-Reaktion), die zu ihrem Nachweis und zur quantitativen Bestimmung verwendet werden kann.

Neben dem Carotin kommen in den Pflanzen auch der entsprechende zweiwertige Alkohol, das Xanthophyll, und verwandte sauerstoffhaltige Verbindungen sehr

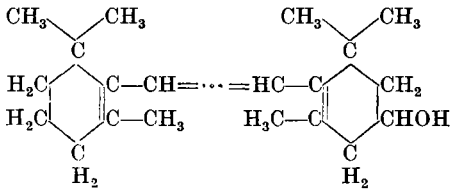
häufig vor. Es leitet sich vom α-Carotin ab, besitzt aber keine Vitaminwirkung (Hydroxylgruppe im β-Jononring!). Ein sauerstoffhaltiges Provitamin ist dagegen das Kryptoxanthin.



Xanthophyll



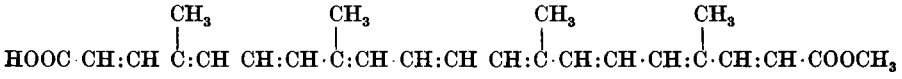
Astacin (Enolform)



Kryptoxanthin

Weitere Beispiele: Das Astacin kommt im Panzer und den Eiern der Crustaceen und auch sonst bei Tieren und Pflanzen vor. Teilweise kann es an Eiweiß gebunden sein als prosthetische Gruppe eines Chromoproteids, teilweise liegt es als Ester vor.

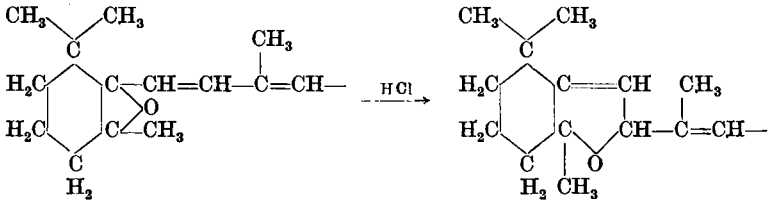
Bixin und Crocetin sind Dicarbonsäuren. Bixin ist der Farbstoff des Orleans aus der Samenschale von Bixa orellana. Es ist der Monomethylester der Dicarbonsäure Norbixin



Bixin

Das Crocetin ist Bestandteil des Glycosids Crocin aus dem Safran.

Durch Behandeln der Carotine, die einen β-Jononring besitzen, mit Phthalmonopersäure wird an die Doppelbindung des Jononringes Sauerstoff angelagert, und man erhält die entsprechenden Epoxyde, die unter der Einwirkung von Säure sehr leicht in eine furanoide Form übergehen (Karrer):



Epoxyd furanoides Oxyd

Vertreter beider Verbindungstypen finden sich in der Natur. Flavochrom, das Epoxyd des α-Carotins, findet sich z. B. in den Blüten von Ranunculus; Violaxanthin ist das Diepoxyd des β-Carotins aus den Blüten des Stiefmütterchens; das Auroxanthin ist das entsprechende furanoide Oxyd, ebenfalls in den Blüten von Viola tricolor.

Wir verdanken die Kenntnis der Carotinfarbstoffe hauptsächlich den Arbeiten von R. Willstätter, P. Karrer, R. Kuhn und L. Zechmeister.

Die Carotinfarbstoffe sind bei den Pflanzen außerordentlich weit verbreitet. Die tierischen Carotinoide sind pflanzlichen Ursprungs.

In den Blättern sind die Carotinfarbstoffe (Carotine und Xanthophylle) Begleiter des Chlorophylls. Sie sind als Farbstoffe zahlreicher Blüten und Früchte nachgewiesen. (Es sind in den Blüten über 30 verschiedene Carotinoide gefunden worden.) Ebenso kommen sie bei zahlreichen Bakterien, Pilzen und Algen vor. Über ihre Funktion bei den Pflanzen ist fast nichts bekannt. Die weite Verbreitung der Stoffe läßt aber eine allgemeinere Funktion vermuten. Möglicherweise sind die Carotinfarbstoffe der grünen Blätter irgendwie an der Photosynthese beteiligt.

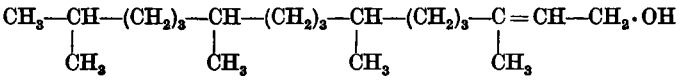
Im tierischen Organismus begleiten die Carotinfarbstoffe meistens die Fette (Eigelb!). Sie kommen aber auch als Farbstoff der Federn (Kanarienvogel) oder des Integuments zahlreicher Tierarten vor (Fische, Crustaceen [Hummer]), Insekten (Coccinella) usw.

Wegen der Doppelbindungen in der Polyenkette besteht bei den Carotinfarbstoffen die Möglichkeit von cis-trans-Isomeren. Tatsächlich sind zahlreiche derartige Isomeriefälle bekannt. Sie sind für die Physiologie von Bedeutung, weil in einzelnen Fällen die verschiedenen Isomeren sich durch ihr biochemisches Verhalten unterscheiden (z. B. verschiedene Aktivität als Provitamin A; vgl. auch die Bedeutung der isomeren Retinine, S. 760). Am längsten ist die Existenz zweier stereoisomerer Formen beim Bixin bekannt. Man kann das natürliche Bixin durch Behandeln mit Jod in eine stabilere Form (β-Bixin, Isobixin) überführen, die sich als Stereoisomeres der natürlichen Verbindung erwiesen hat.

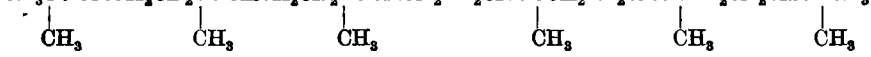
In Anbetracht der großen Zahl von Doppelbindungen ist die theoretische Zahl der möglichen Konfigurationen sehr groß. Anscheinend können aber nur wenige verwirklicht werden. Es scheint, daß die all-*trans*-Form stets bevorzugt ist. Die Umlagerung kann durch verschiedene Einwirkungen zustande kommen, u. a. auch durch Belichtung.

Wir erwähnen noch zwei Stoffe, die den Carotinoiden nahestehen und ebenfalls Terpene sind.

Das Phytol ist ein einfach ungesättigter Alkohol. Es kommt mit dem Chlorophyll verestert in allen grünen Pflanzenteilen vor (vgl. auch Vitamin E und Vitamin K, S. 768 u. 770).



In dem unverseifbaren Teil des Leberfettes und in den Fischölen findet sich der Kohlenwasserstoff Squalen $C_{30}H_{50}$:



Das Squalen ist deshalb von großem Interesse, weil es in genetischer Beziehung zu den in der Natur weitverbreiteten Triterpenen und Sterinen steht. Man erkennt leicht den Aufbau aus Isoprenresten; vgl. S. 369 u. ff.

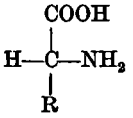
Viertes Kapitel

Die Proteine und ihre Bausteine

Die **Eiweißkörper** oder **Proteine** sind stickstoffhaltige, hochmolekulare Verbindungen, die bei vollständiger Hydrolyse Aminosäuren liefern. Bevor wir ihre Eigenschaften und ihr Verhalten besprechen können, müssen wir ihre Bausteine kennenlernen.

1. Aminosäuren

Die in der Natur als Eiweißbausteine vorkommenden Aminosäuren sind **α-Aminosäuren,** besitzen also die allgemeine Strukturformel:



Bis jetzt sind ungefähr zwanzig verschiedene Aminosäuren aus den Eiweißkörpern isoliert worden. In den letzten Jahren sind außerdem eine Reihe neuer Aminosäuren bekannt geworden, die teils in freier Form, teils als Bestandteile verschiedener Naturstoffe vorkommen.

Mit Ausnahme von Prolin und Oxyprolin kennzeichnen sich alle genannten Säuren dadurch, daß sie am α-C-Atom eine primäre Aminogruppe tragen.

Mit Ausnahme des Glycocolls sind alle aus dem Eiweiß isolierten Aminosäuren optisch aktiv, d. h. sie enthalten in ihrem Molekül mindestens ein asymmetrisches Kohlenstoffatom; davon wird weiter unten die Rede sein.

A. Allgemeine Charakteristik der Aminosäuren

Diese Verbindungen sind farblose kristallisierte Substanzen, die sich bis auf wenige in Wasser lösen und von denen die einfacher gebauten süßen Geschmack haben.

Bei der Betrachtung der einfachsten Aminosäure, des Glycocolls, das eine substituierte Essigsäure ist, fällt der eigentümliche Doppelcharakter dieser Verbindung auf:

Aminoessigsäure

Das Molekül enthält einmal die saure Carboxylgruppe und außerdem die basische Aminogruppe und dementsprechend kann eine derartige Verbindung entweder als Säure oder als Base reagieren. Man bezeichnet solche Substanzen als amphotere Stoffe (Ampholyte).

Man hat über dieses Verhalten der Aminosäuren verschiedene Anschauungen entwickelt und schon früher angenommen, daß zwischen Amino- und Carboxylgruppe eine innere Absättigung stattgefunden hat und die Aminosäuren den Charakter von intramolekularen Salzen besitzen. Tatsächlich liegen die Aminosäuren in wässeriger Lösung als sog. Zwitterionen vor:

In der nicht ionisierten Form (gebräuchliche Schreibweise) existiert in wässeriger Lösung nur ein verschwindend kleiner Bruchteil der Aminosäure. Sogar im Kristall liegen die α-Aminosäuren als Zwitterion vor. Das letztere stellt also die stabile Form dieser Moleküle dar.

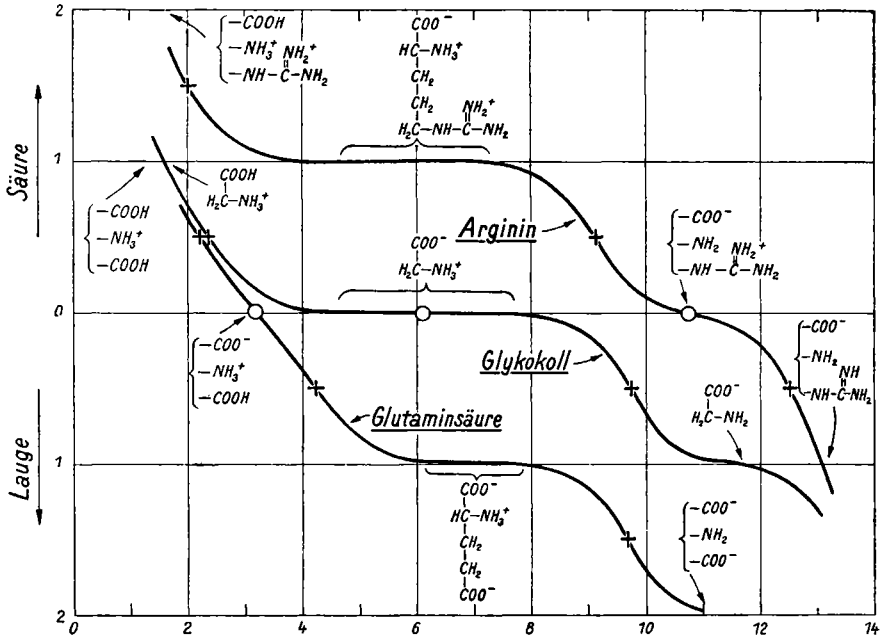
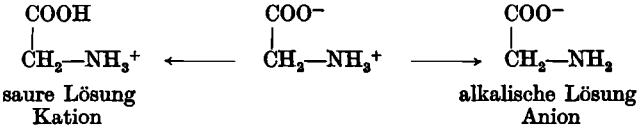


Abb. 4. Titrationskurven von Aminosäuren, und zwar Mono-amino-mono-carbonsäure (Glycocoll), Monoaminodicarbonsäure (Glutaminsäure) und Monocarbonsäure mit zwei basischen Gruppen (Arginin). Abszisse: pH-Werte; Ordinate: Säure- oder Basen-Äquivalente pro Molekül Aminosäure. Der Kreis ○ bezeichnet den Ausgangspunkt der Titration, das Kreuz + die Halbneutralisation der einzelnen Dissoziationsstufen; der zugehörige pH-Wert ist gleich der logarithmischen Dissoziationskonstanten. An die verschiedenen Abschnitte der Kurven sind die zugehörigen Ionenformen angeschrieben (Erklärung vgl. S. 136).

In saurer Lösung liegen die Aminosäuren als Kationen, in alkalischer als Anionen vor. Bei einem bestimmten mittleren pH-Wert oder innerhalb einer bestimmten pH-Zone existieren sie in der neutralen Form, d. h. als Zwitterion:



saure Lösung
Kation

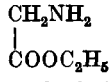
alkalische Lösung
Anion

In Abb. 4 sind die Titrationskurven einer neutralen, einer sauren und einer basischen Aminosäure dargestellt.

Der amphotere Charakter der Aminosäuren ist physiologisch von großer Bedeutung; die einfachen Aminosäuren können in ihrem Verhalten gegen Säuren und Basen in mancher Hinsicht als Modelle für die sehr viel komplizierter gebauten Proteine dienen. Bei Ausschaltung der einen (sauren oder basischen) Gruppe tritt

natürlich der Charakter der anderen (basisch oder sauer) in Erscheinung. So sind z. B. die Ester der Aminosäuren (s. unten) stark basische Verbindungen, da nur mehr die Aminogruppe die Reaktion bestimmt:

Glycocoll (neutral)

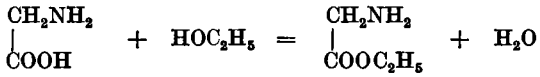


Glycocolläthylester (stark basisch)

Diejenigen Aminosäuren, bei denen mehrere saure oder basische Gruppen im Molekül vorkommen, zeigen natürlich den Charakter der im Überschuß vorhandenen Gruppen. So besitzen z. B. die Glutaminsäure und die Asparaginsäure ausgesprochen saure Natur, da auf eine Aminogruppe zwei Carboxylgruppen entfallen, und umgekehrt ist das Lysin, das auf zwei Aminogruppen nur eine Carboxylgruppe enthält, eine Aminosäure mit ausgesprochen basischen Eigenschaften.

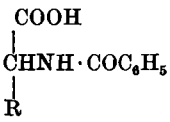
B. Derivate der Aminosäuren

Suspendiert man eine Aminosäure in absolutem Alkohol und leitet dann gasförmige Salzsäure ein, so bildet sich ein Ester der Aminosäure:

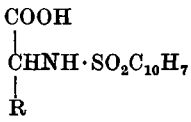


Diese Ester sind starke Basen und lassen sich unter vermindertem Druck destillieren. Liegt ein Gemisch von Aminosäureestern vor, wie es z. B. bei der Spaltung der Eiweißkörper erhalten werden kann, so gelingt es durch fraktionierte Destillation, die einzelnen Aminosäuren in Form ihrer Ester weitgehend zu trennen. Emil Fischer hat mittels dieser Methode aus dem bei der Eiweißhydrolyse entstehenden Gemisch eine Reihe von Aminosäuren abtrenenn können.

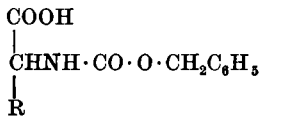
Außer diesen Estern können noch die verschiedenartigsten Verbindungen der Aminosäuren erhalten werden, indem besonders die Aminogruppe zu Substitutionen herangezogen wird. So gelingt es, durch Einwirkung von Säurechloriden, wie z. B. Benzoylchlorid, Benzoylderivate zu erhalten:



N-Benzoylaminosäure



N-Naphthalinsulfoaminosäure

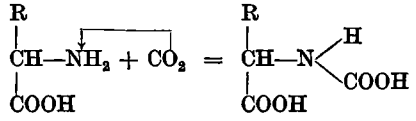


N-Carbobenzoxyaminosäure

Schwerlösliche Verbindungen, die zur Abscheidung der Aminosäuren dienen können, erhält man z. B. auch mit Naphthalinsulfochlorid ($C_{10}H_7SO_2Cl$). Für die Peptidsynthese besonders nützlich haben sich die Verbindungen mit dem Chlorkohlensäurebenzylester (sog. Carbobenzoxyverbindungen) erwiesen (vgl. S. 84). Neuerdings sind für die Endgruppenbestimmung in Peptiden die N-2,4-Dinitrobenzolderivate wichtig geworden (vgl. S. 93).

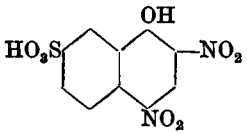
Kocht man wässerige Aminosäurelösungen mit Harnstoff oder erwärmt sie mit K-Cyanat, so kommt es zur Bildung von Uraminosäuren (α-Ureidosäuren, N-Carbamylaminosäuren):

Kohlensäure reagiert mit den Aminosäuren unter Bildung von sog. Carbaminosäuren (Siegfried). Die Aminogruppe der Aminosäuren addiert dabei das Kohlendioxyd in folgender Weise:



Die Möglichkeit der Bildung solcher Carbaminoverbindungen ist deshalb bedeutungsvoll, da sich ähnliche Reaktionen der Kohlensäure auch am Eiweißmolekül abspielen können.

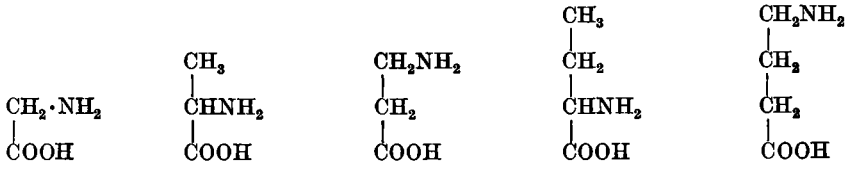
Gewisse Ureidosäuren treten als Zwischenprodukte biochemischer Synthesen auf (α-Ureidobernsteinsäure vgl. S. 472, Citrullin vgl. S. 433 und 435). Mit vielen Schwermetallen bilden die Aminosäuren komplexe Salze. Es seien von diesen besonders die Kupfersalze hervorgehoben, die sich beim Kochen der Säuren mit Kupferoxyd oder -carbonat bilden können. Sie sind intensiv blau gefärbt und können zum Nachweis der Aminosäuren dienen. Andererseits bilden besonders die basischen Aminosäuren mit verschiedenen Nitroverbindungen, wie Pikrinsäure, Pikrolonsäure u. a., schwerlösliche Salze. Wir erwähnen als besonderes Beispiel die Fällung des Arginins mit der sog. „Flaviansäure" (1-Naphthol-2,4-Dinitro-7-sulfosäure), weil sie für die Isolierung des Arginins von Bedeutung ist:



Es gibt noch zahlreiche andere Derivate der Aminosäuren, welche zu ihrem Nachweis, zur Abtrennung oder als Ausgangsprodukte für Synthesen dienen. Wir können dieselben hier aber nicht behandeln, sondern müssen auf die speziellen Werke verweisen.

C. Die einzelnen Aminosäuren

Das Glycocoll, Glycin (Aminoessigsäure) fehlt in den Albuminen, während es in den meisten anderen Eiweißkörpern enthalten ist. Glycocoll ist die einzige Aminosäure, die optisch inaktiv ist. Es wurde schon 1820 von Braconnot entdeckt. Es ist besonders reichlich im Collagen, der leimgebenden Substanz des Knochens und der Haut, vorhanden. Glycocoll besitzt einen leicht süßen Geschmack („Leimsüß").

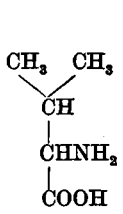


Von der Propionsäure leitet sich die α-Aminopropionsäure, das Alanin, ab. Bei dieser Verbindung tritt die Eigenschaft der optischen Aktivität auf. Das α-Kohlenstoffatom ist asymmetrisch; die natürlich vorkommende Verbindung ist rechtsdrehend.

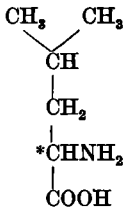
Das β-Alanin (β-Aminopropionsäure) hat als Bestandteil gewisser Peptide (Carnosin, Anserin) und Wirkstoffe (Pantothensäure) Bedeutung.

Das Vorkommen der α-Aminobuttersäure als Eiweißbaustein ist fraglich. Sie leitet sich von der normalen Buttersäure mit unverzweigter Kohlenstoffkette ab. Die Verbindung scheint aber, wie auch die γ-Aminobuttersäure, in freier Form in Extrakten aus pflanzlichen und tierischen Geweben vorzukommen.

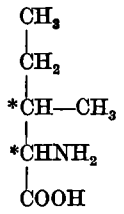
Von der Isovaleriansäure leitet sich das Valin oder die α-Amino-isovaleriansäure, von isomeren Capronsäuren (C_6-Säuren) leiten sich die beiden Leucine ab:



Valin



Leucin (α-Amino-isocapronsäure)

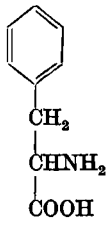


Isoleucin

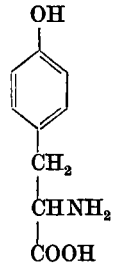
Von den beiden Verbindungen ist das Leucin selbst die am häufigsten vorkommende. Von dem Isoleucin sei besonders hervorgehoben, daß es zwei asymmetrische Kohlenstoffatome (*) besitzt. Neben den genannten C_5- und C_6-Verbindungen mit verzweigter Kohlenstoffkette sind auch die α-Aminosäuren der normalen Reihe bekannt (Norvalin und Norleucin). Diese scheinen aber nicht als Eiweißbausteine vorzukommen.

Ersetzt man im Alanin ein Wasserstoffatom der Methylgruppe durch den Phenylrest (C_6H_5), so erhält man das Phenylalanin.

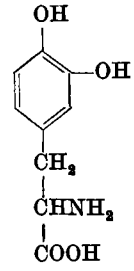
Diese Aminosäure enthält also einen aromatischen Rest. Von ihr leitet sich das Tyrosin (von τυρός = Käse, von Liebig 1846 aus Käse isoliert) ab, welches das p-Hydroxyderivat des Phenylalanins ist:



Phenylalanin



Tyrosin

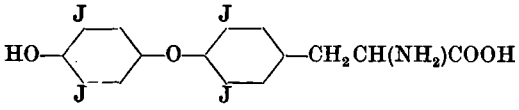


Dihydroxyphenylalanin („Dopa")

Die aromatischen Aminosäuren, besonders leicht das Tyrosin, geben beim Erhitzen mit starker Salpetersäure eine Gelbfärbung, die sich beim Alkalisieren der Lösung vertieft. Die Färbung beruht auf dem Eintritt von Nitrogruppen ($-NO_2$) in den aromatischen Kern. Die Reaktion heißt Xanthoproteinreaktion, weil auch die meisten Eiweißkörper (infolge ihres Gehaltes an aromatischen Aminosäuren) diese Gelbfärbung zeigen. Das Tyrosin gibt als Phenol außerdem eine intensive Rotfärbung mit dem Millonschen Reagens (Lösung von Merkurinitrat in konz. Salpetersäure).

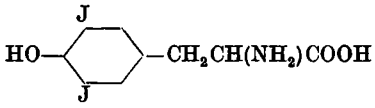
Das Tyrosin ist sehr schwer löslich. Es bildet bei der Kristallisation stern- oder büschelförmige Aggregate von Kristallen, die leicht zu erkennen sind. Tyrosinkristalle können gelegentlich im Urinsediment beobachtet werden (bei akuter Leberatrophie).

Durch weitere Oxydation des Tyrosins entsteht Dihydroxyphenylalanin, ein Brenzcatechinderivat (s. Formel), das allerdings als Eiweißbaustein nicht vorzukommen scheint. Außerdem gibt es verschiedene Jod- und Bromderivate des Tyrosins. Besonders wichtig ist das Hormon der Schilddrüse, das Thyroxin. Es ist ein mit Jod substituierter Tyrosinäther von folgender Formel:

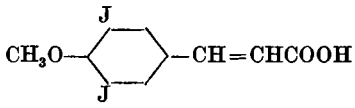


Thyroxin

Die ihm zugrunde liegende jodfreie Aminosäure, der p-Hydroxyphenyläther des Tyrosins, wird Thyronin genannt. In der Schilddrüse kommt neben dem Thyroxin (= Tetrajodthyronin) auch das Trijodthyronin vor (vgl. S. 691), ferner das Dijodtyrosin und das Monojodtyrosin. Mit dem ersteren nahe verwandt ist die in der Rindenkoralle Gorgonia vorkommende Jodgorgosäure (4-Methoxy-3,5-dijodzimmtsäure).

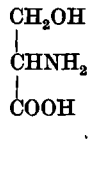


Dijodtyrosin

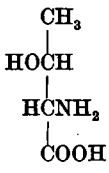


Jodgorgosäure

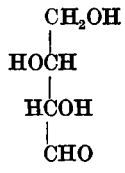
Es gibt unter den Aminosäuren auch verschiedene Hydroxysäuren. Dazu gehört das Serin, die α-Amino-β-hydroxypropionsäure:



Serin



Threonin



D(−)-Threose

Serin wurde zuerst aus dem Seidenleim isoliert.

Eine weitere Hydroxysäure ist das Threonin (α-Amino-β-hydroxybuttersäure).

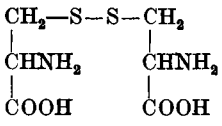
Das Threonin gehört zu den Aminosäuren mit zwei asymmetrischen C-Atomen. Seinen Namen erhielt es wegen seiner sterischen Verwandtschaft mit der Tetrose D(—)-Threose. Die Existenz des Threonins als Eiweißbaustein wurde durch biologische Versuche (Ernährung von Ratten mit künstlichen Gemischen von Aminosäuren) entdeckt (Rose).

Über Hydroxylysin siehe S. 73.

Neben den Hydroxysäuren kommen unter den Eiweißbausteinen schwefelhaltige Aminosäuren vor, welche eine SH-Gruppe (Sulfhydrylgruppe) oder eine daraus sich ableitende schwefelhaltige Gruppierung aufweisen.

Cystein ist die dem Serin entsprechende Schwefelverbindung. Es kann sich durch Oxydation leicht in das Cystin umwandeln. Der Schwefelgehalt der Eiweißkörper beruht auf der Anwesenheit dieser Bausteine. Das Cystin ist also eigentlich eine Diaminodicarbonsäure.

Cystein



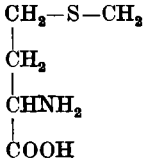
Cystin

Cystin ist sehr schwer löslich. Es kristallisiert in schönen hexagonalen Tafeln. In seltenen Fällen wird es im Urin infolge einer spezifischen Stoffwechselstörung in vermehrter Menge ausgeschieden und kann dann zur Steinbildung Anlaß geben. Das Cystin wurde denn auch zuerst in einem Blasenstein entdeckt (Wollaston 1810). Es ist besonders reichlich in den Hornsubstanzen (Keratinen) enthalten.

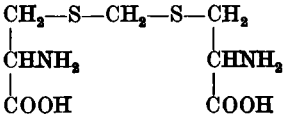
Die schwefelhaltigen Aminosäuren geben beim Kochen mit Alkalien Schwefelwasserstoff ab, der bei Gegenwart von Bleiacetat als schwarzes Sulfid gefällt wird (Schwefelbleiprobe).

Das Cystein gibt in ammoniakalischer Lösung mit Na-Nitroprussiat ($Na_2Fe(CN)_5NO$) eine violette Färbung (Reaktion der SH-Gruppe).

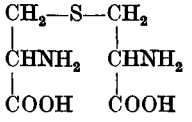
Wie das Threonin leitet sich das Methionin von der α-Aminobuttersäure ab; es ist eine α-Amino-γ-methylthiobuttersäure:



Aus Hydrolysaten der Djenkolbohne (Pithecolobium lobatum) wurde die Djenkolinsäure isoliert:



Djenkolinsäure

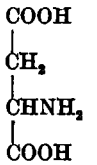


Lanthionin

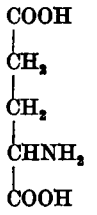
Das Lanthionin wurde aus alkalischen Hydrolysaten von Wolle dargestellt und als Kunstprodukt betrachtet. Es ist neuerdings aber aus den Antibioticis Subtilin und Nisin isoliert worden.

Unter den Eiweißbausteinen finden sich zwei Dicarbonsäuren: die Asparaginsäure ist eine Aminobernsteinsäure, die Glutaminsäure eine α-Aminoglutarsäure.

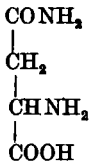
Sowohl Asparaginsäure als die homologe Glutaminsäure bilden Monoamide, das Asparagin und das Glutamin, die im Pflanzenreich weit verbreitet sind. Asparagin ist z.B. reichlich in Pflanzenkeimlingen und jungen Pflanzen vorhanden, so in den Spargeln (daher der Name). Glutamin findet sich im Saft der Rübe.



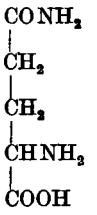
Asparaginsäure



Glutaminsäure



Asparagin

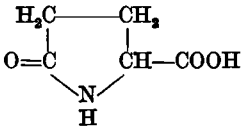


Glutamin

Möglicherweise kommt diesen beiden Verbindungen in den Pflanzen die Funktion zu, den aus abgebautem Eiweiß stammenden Stickstoff für die Pflanze wieder abzufangen. Es ist auch bemerkenswert, daß manche pflanzliche Eiweißkörper bis zu

40% Glutamin enthalten. Abgesehen von ihrer Bedeutung als Eiweißbausteine spielen die beiden Dicarbonsäuren auch im Intermediärstoffwechsel eine große Rolle.

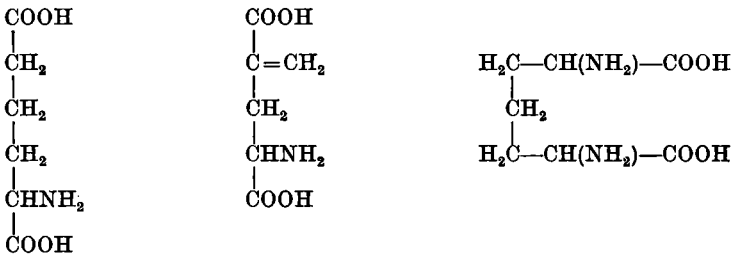
Glutaminsäure geht beim Erhitzen leicht in ein Anhydrid, die α-Pyrrolidoncarbonsäure, über:



Die Hydroxyglutaminsäure (α-Amino-β-hydroxyglutarsäure) wurde lange Zeit als Eiweißbaustein angesehen. Nach neueren Untersuchungen scheint sie aber in den Proteinen gar nicht vorzukommen.

Es sind neuerdings verschiedene andere Dicarbonsäuren gefunden worden, die aber nicht Eiweißbausteine sind oder nur in ganz speziellen Proteinen auftreten.

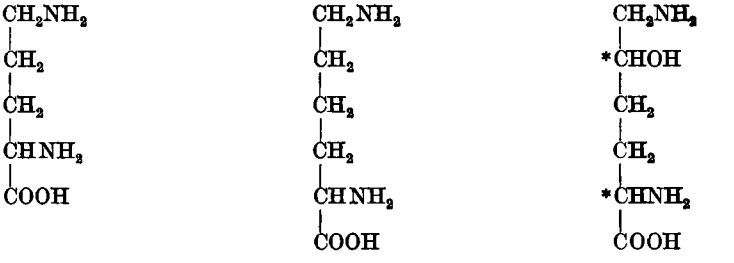
L-α-Aminoadipinsäure ist ein Stoffwechselprodukt der Diaminosäure Lysin und ist in Proteinen des Maiskorns nachgewiesen worden[1]). Im Saft junger Erdnußpflanzen (Arachis hypogaea) kommt die γ-Methylenglutaminsäure vor; daneben findet sich auch das entsprechende Glutaminderivat[2]). Als Bestandteil eines Lipopolysaccharids der Tuberkelbazillen ist die α, ε-Diaminopimelinsäure isoliert worden[3]). Diese Aminosäure findet sich auch in verschiedenen anderen Bakterien.



α-Aminoadipinsäure γ-Methylenglutaminsäure α, ε-Diaminopimelinsäure

Es sind verschiedene Aminosäuren bekannt, welche eine zweite basische Gruppe besitzen und dementsprechend basischen Charakter zeigen; es sind dies Ornithin, Lysin, Arginin und Histidin.

Ersteres ist eine α, δ-Diaminovaleriansäure, Lysin eine α, ε-Diaminocapronsäure:



Ornithin Lysin δ-Hyroxylysin

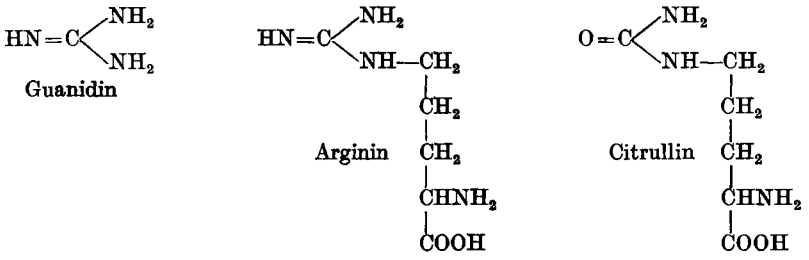
[1]) Windsor, J. biol. Chem. **192**, 595 (1951).
[2]) Done u. Fowden, Biochem. J. **51**, 451 (1952).
[3]) Lederer, Biochim. Biophys. Acta **8**, 49 (1952).

Das Ornithin hat seinen Namen daher, daß es zuerst in Form seiner Dibenzoylverbindung nach Verfütterung von Benzoesäure im Vogelharn als sog. Ornithursäure aufgefunden wurde. Es ist wahrscheinlich nicht als solches im Eiweißmolekül enthalten, sondern steht in engster Beziehung zu der dritten Verbindung dieser Gruppe, dem Arginin.

In neuerer Zeit ist in den Proteinen auch ein Hydroxylysin aufgefunden worden. Seine Konstitution ist diejenige einer α, ε-Diamino-δ-hydroxycapronsäure. Es gehört demnach zu den Aminosäuren mit zwei asymmetrischen C-Atomen (*).

Ferner kommt als Baustein gewisser Antibiotica (Streptolin und Viomycin) das isomere Isolysin (β,ε-Diaminocapronsäure) vor[1]).

Das Arginin ist ein Derivat der Base Guanidin, nämlich die δ-Guanidino-α-aminovaleriansäure.

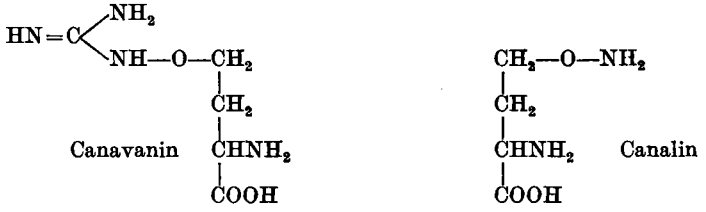


Wir werden später im Kreatin noch einem anderen wichtigen Guanidinderivat begegnen, das mit dem Arginin genetisch zusammenhängt.

Wegen der Anwesenheit des Guanidinrestes besitzt auch das Arginin stark basische Eigenschaften. Es kann durch Erhitzen mit Bariumhydrat oder auch durch eine fermentative Spaltung unter Wasseraufnahme zerfallen, wobei sich Harnstoff und Ornithin bilden (vgl. S. 191).

Bei marinen Wirbellosen (Mollusken, Crustaceen, Echinodermen) kommt anscheinend die Guanidinobuttersäure vor[2]).

Ein merkwürdiges Guanidinderivat, das Canavanin, ist aus der Sojabohne und der Jackbohne (Canavalia ensiformis) isoliert worden. Es handelt sich um die α-Amino-γ-guanidinoxy-n-buttersäure. Die Substanz kann in Harnstoff und Canalin gespalten werden.



Das Arginin ist die einzige Aminosäure, die bis jetzt in jedem Eiweißkörper als Baustein aufgefunden wurde. Die aus den Spermatozoen der Fische darstellbaren Protamine enthalten über 80% ihres Stickstoffes in Form von Arginin.

Mit Hypobromit und α-Naphthol gibt das Arginin, auch das im Eiweiß gebundene, eine unbeständige Rotfärbung (sog. Sakaguchi-Reaktion). Es handelt sich um eine Reaktion der Guanidingruppe.

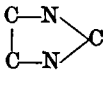
---

[1]) J. Am. chem. Soc. **74**, 599, 3704 (1952).
[2]) Robin, Bull. Soc. Chim. Biol. **35**, 285 (1953).

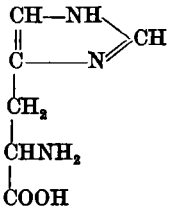
In naher Beziehung zum Arginin steht eine Aminosäure, die an Stelle der Guanidylgruppe den Harnstoffrest trägt. Es ist das in der Wassermelone in geringen Mengen vorkommende δ-Carbamylornithin, von dem Entdecker Citrullin genannt.

Das Citrullin ist keine Base, weil die Harnstoffgruppe im Gegensatz zur Guanidingruppe keine basischen Eigenschaften hat. Die Verbindung hat als Zwischenstufe der biologischen Harnstoffsynthese großes Interesse.

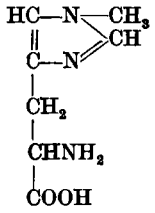
Das Histidin leitet sich vom Alanin ab, an dessen β-Kohlenstoffatom ein stickstoffhaltiger Ring, der Imidazolring, substituiert ist:



Imidazol-(Glyoxalin-)ring



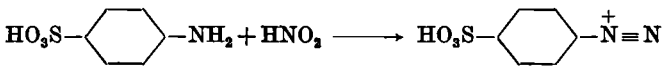
Histidin = α-Amino-β-imidazolpropionsäure



Methylhistidin

Diese von Kossel unter den Spaltprodukten des Störprotamins entdeckte Aminosäure ist als Baustein einer großen Zahl von Eiweißkörpern bekannt.

Das Histidin (wie auch das Tyrosin) reagiert mit Diazoniumsalzen unter Bildung von orange gefärbten Azofarbstoffen, z. B. mit der Diazobenzolsulfosäure, die man leicht durch Behandlung der Sulfanilsäure mit Nitrit in saurer Lösung erhält (Reaktion von Pauly):



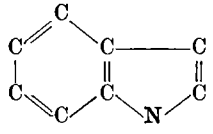
Diese Reaktion ist auch zur kolorimetrischen Bestimmung des Histidins verwendet worden

Alle drei Aminosäuren Lysin, Arginin und Histidin enthalten im Molekül sechs Kohlenstoffatome. Kossel faßt sie in Betonung ihres basischen Charakters als „Hexonbasen" zusammen. Die eigentümliche Anhäufung dieser drei Verbindungen in den einfachsten Eiweißkörpern, den Protaminen, läßt ihre Zusammenfassung in eine Gruppe berechtigt erscheinen.

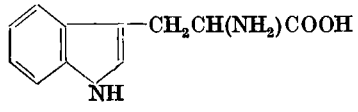
Von Ackermann und seinen Mitarbeitern konnte aus dem Vogelfleisch auch ein methyliertes Histidin isoliert werden, das eine Methylgruppe am Stickstoff trägt und dort in Verbindung mit β-Alanin als Dipeptid Anserin vorkommt.

In der Schilddrüse scheint auch ein Monojodhistidin vorzukommen[1]).

Das Tryptophan ist ein Indolderivat. Es wurde als Produkt der tryptischen Verdauung der Eiweißkörper von Hopkins und Cole entdeckt. Auch diese Aminosäure ist ein am β-Kohlenstoffatom substituiertes Alanin, die durch Eintritt eines Indolrestes entstanden ist:



Indolring



β-Indolylalanin = Tryptophan

[1]) Cpt. rend. Soc. Biol. **232**, 2047 (1951).

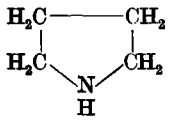
Das Tryptophan gibt verschiedene Farbreaktionen. Bei Zusatz von Bromwasser entsteht eine rötlich-violette Färbung. (Ältere Beobachter wie Claude Bernard, Kühne u. a. hatten bei tryptisch verdautem Eiweiß diese Färbung schon bemerkt. Hopkins und Cole zeigten dann, daß die farbgebende Verbindung das bei der Verdauung frei werdende Tryptophan ist.)

Eine schöne violette Färbung entsteht, wenn die tryptophanhaltige Lösung bei Gegenwart von etwas Glyoxylsäure mit konz. Schwefelsäure unterschichtet wird (Reaktion von Cole-Hopkins). Es handelt sich um eine Kondensation der Indolgruppe mit dem Aldehyd (Glyoxylsäure = COOHCHO). Die schon früher bekannte Reaktion von Adamkiewicz (Violettfärbung von in Eisessig gelöstem Eiweiß beim Unterschichten mit konz. Schwefelsäure) ist eine Tryptophanreaktion und kommt durch einen geringen Gehalt des Eisessigs an Glyoxylsäure zustande.

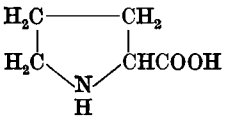
Vom Tryptophan leiten sich eine Reihe von Stoffwechselprodukten wie das Indol, das Scatol u. a. ab, von denen später die Rede sein wird.

Endlich sind noch zwei Eiweißbausteine zu erwähnen, die eigentlich keine Aminosäuren, sondern Iminosäuren sind. Sie enthalten beide den Pyrrolidinring.

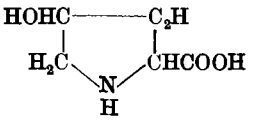
Es sind zwei Pyrrolidinderivate bekannt, die Pyrrolidincarbonsäure, das Prolin, und die Hydroxypyrrolidincarbonsäure, das Hydroxyprolin:



Pyrrolidin



Prolin



Hydroxyprolin

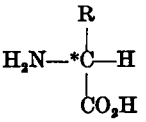
Beide Verbindungen sind besonders reichlich im Collagen vorhanden[1]).

D. Die Stereochemie der Aminosäuren

Bei der Besprechung der Stereochemie der Kohlenhydrate wurde erwähnt, daß der Drehungssinn einer optisch aktiven Verbindung weitgehend von der Art der Substituenten am asymmetrischen C-Atom und sogar von den Milieubedingungen abhängt und daher keine Auskunft über die Verwandtschaft der Verbindungen gibt.

Es werden auch bei den Aminosäuren für konfigurative Beziehungen die Zeichen L und D, für die Bezeichnung der Drehungsrichtung die Zeichen (+) für rechts und (—) für links verwendet.

Mit Ausnahme des Glycocolls enthalten alle natürlich vorkommenden Amino säuren mindestens ein asymmetrisches Kohlenstoffatom (*):



Im Threonin, Hydroxylysin, Isoleucin und Hydroxyprolin ist ein weiteres asymmetrisches C-Atom vorhanden.

Werden die Aminosäuren auf chemischem Wege synthetisiert, so entstehen immer die optisch inaktiven racemischen Formen, die dann durch geeignete Methoden in ihre Antipoden zerlegt werden können. Ganz anders liegen die Verhältnisse bei den natürlich vorkommenden Aminosäuren. Sie sind alle optisch aktiv. (Bei saurer Hydrolyse findet nur eine geringe Umwandlung in die racemische Form statt. Dagegen erfolgt weitgehende Racemisierung beim Erhitzen mit Alkalien.)

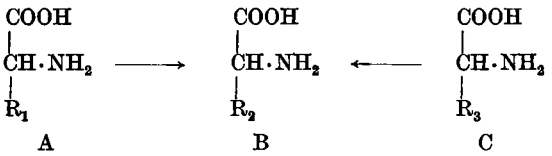
[1]) Über weitere natürliche Aminosäuren vgl. Musso, Zschr. Angew. Chemie 68, 313 (1956).

Die konfigurativen Beziehungen (Verwandtschaft) zwischen den einzelnen natürlich vorkommenden Aminosäuren können nur so festgestellt werden, daß man durch geeignete chemische Umwandlungen die eine Verbindung in die andere überzuführen oder aus beiden das gleiche optisch aktive Derivat herzustellen sucht. Dabei darf aber das asymmetrische Kohlenstoffatom selbst nicht berührt werden; sobald nämlich einer seiner Substituenten gegen einen anderen ausgetauscht wird, kann eine Änderung der Konfiguration eintreten; es findet eine Waldensche Umkehrung statt. Behandelt man z. B. das natürlich vorkommende rechtsdrehende Alanin mit Brom und Stickoxyd, so bildet sich dabei eine linksdrehende Brompropionsäure:

$$CH_3CH(NH_2)COOH \longrightarrow CH_3CH(Br)COOH\,.$$

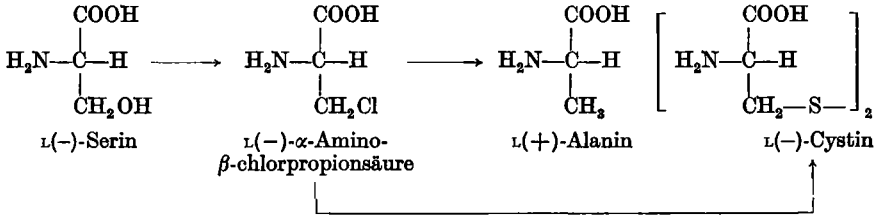
Läßt man nun auf diese Bromfettsäure Ammoniak einwirken, so bildet sich Alanin zurück, jedoch dreht dieses Alanin nach links. Es findet also eine Umkehrung der Drehungsrichtung statt. Dieses erhaltene linksdrehende Alanin läßt sich nun wieder über eine rechtsdrehende Brompropionsäure in rechtsdrehendes Alanin zurückverwandeln.

Allgemein muß also die Gleichheit oder Ungleichheit der Konfiguration zweier α-Aminosäuren A und B (siehe Formeln) so festgestellt werden, daß man R_1 in R_2 überführt; gelingt es, bei einer dritten Säure C R_3 ebenfalls in R_2 überzuführen, so können auch A und C verglichen werden, usw.:



E. Fischer konnte zeigen, daß natürliches Serin, Alanin und Cystin die gleiche Konfiguration besitzen, trotzdem Alanin rechts, Serin und Cystin links drehen.

Es wurde (—)-Serin in (—)-α-Amino-β-chlorpropionsäure überführt und diese einmal in (+)-Alanin und zum anderenmal in (—)-Cystin verwandelt:



Oder man kann z. B. das natürlich vorkommende Asparagin durch Behandeln mit Hypobromit (Hofmannscher Abbau) in rechtsdrehende α,β-Diaminopropionsäure überführen; die gleiche Verbindung erhält man vom Serin aus (wie oben über das entsprechende Chlorderivat) (Karrer). Damit ist gezeigt, daß auch das Asparagin und natürlich auch die Asparaginsäure gleiche Konfiguration haben wie das Serin. Die Asparaginsäure ihrerseits läßt sich zum Histidin und zum Hydroxyprolin in Beziehung bringen. Man hat auf diese Weise durch direkte chemische Umwandlungen für mehr als die Hälfte der bekannten Aminosäuren den Nachweis geleistet, daß sie gleiche Konfiguration besitzen. Es lassen aber zahlreiche vergleichende Beobachtungen über die optische Aktivität und das biochemische Verhalten der übrigen

Aminosäuren den Schluß zu, daß auch diese zur gleichen sterischen Reihe gehören, sich also auf das rechtsdrehende Alanin zurückführen lassen. Bei allen Eiweißbausteinen wäre demnach die Anordnung der Gruppen um das asymmetrische α-C-Atom die gleiche.

Wir haben im 1. Kapitel darauf hingewiesen, daß für die Bezeichnung der Konfiguration der Kohlenhydrate der rechtsdrehende Glycerinaldehyd als Bezugssubstanz gewählt wurde. Es wäre nun von größter Bedeutung, die Beziehung der Konfiguration der natürlichen Aminosäuren zur Konfiguration des Glycerinaldehyds zu kennen. Wie oben erwähnt, kann der Vergleich nicht durch direkte Überführung der Aminosäure in eine Hydroxylverbindung bekannter Konfiguration erfolgen, weil jeder Austausch eines Substituenten am asymmetrischen C-Atom (im vorliegenden Fall der Austausch der NH_2-Gruppe gegen die OH-Gruppe) zu einer Änderung der Konfiguration führen kann. Man ist daher auf indirekte optische Verfahren angewiesen.

Wenn man die optische Aktivität der Aminosäuren mit derjenigen der entsprechenden Hydroxyl- oder Halogenverbindungen unter verschiedenen Bedingungen vergleicht, so kann man annehmen, daß bei gleicher Konfiguration der beiden Asymmetriezentren sich auch gleichartige Änderungen der Drehung zeigen werden. Z. B. wird die Einführung des gleichen Substituenten in eine am asymmetrischen C-Atom sitzende Atomgruppe eine gleichsinnige und vielleicht sogar der Größe nach ähnliche Drehungsänderung zur Folge haben oder es wird bei Änderung der Temperatur, der Konzentration, des Lösungsmittels usw. der Gang der Drehung bei beiden Verbindungen derselbe sein.

Es sind über diese Frage viele Untersuchungen angestellt worden. Sie haben alle zu dem Ergebnis geführt, daß sehr wahrscheinlich die Konfiguration der natürlichen Eiweißbausteine derjenigen der rechtsdrehenden Milchsäure entspricht. Die (+)-Milchsäure ihrerseits läßt sich auf den L-Glycerinaldehyd zurückführen. Die natürlich vorkommenden Aminosäuren gehören also der L-Reihe an. Sie werden daher durch das Symbol „L" gekennzeichnet. Der Drehungssinn wird durch Beifügen eines Plus- oder Minuszeichens angegeben. Wir schreiben also L(+)-Alanin, L(—)-Cystin usw.

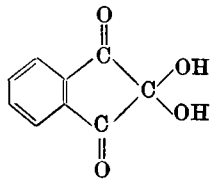
Es kommen aber, wenn auch nicht als Eiweißbausteine, doch die optischen Antipoden gewisser L-Aminosäuren in der Natur vor. So enthält z. B. die Kapselsubstanz der Milzbrandbazillen ein aus D-Glutaminsäure aufgebautes Polypeptid (Polyglutaminsäure). Ferner hat man Aminosäuren der D-Reihe in antibiotisch wirksamen Peptiden (Gramicidin, Tyrocidin), im Penicillin und in Mutterkornalkaloiden nachgewiesen.

Man ist also nicht berechtigt, nur die als Eiweißbausteine auftretenden Aminosäuren der L-Reihe als „natürliche" zu bezeichnen.

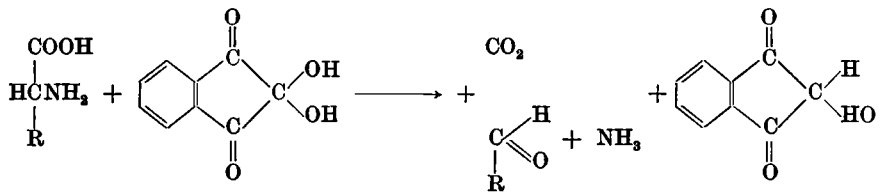
Das von einzelnen Autoren behauptete Vorkommen von D-Aminosäuren in den Proteinen bösartiger Geschwülste hat sich nicht bestätigt.

E. Nachweis- und Bestimmungsmethoden der Aminosäuren

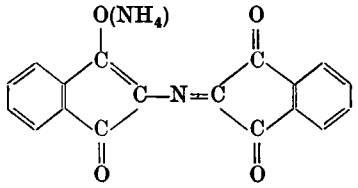
Ninhydrinreaktion. Alle α-Aminosäuren geben, wenn sie in neutraler Lösung mit Ninhydrin erwärmt werden, eine intensive blaue oder violette Färbung. „Ninhydrin" ist die abgekürzte Bezeichnung für das Triketohydrindenhydrat:



Bei dieser Reaktion wird die α-Aminosäure zunächst durch das Ninhydrin zu einem um ein C-Atom ärmeren Aldehyd oxydiert, wobei ein Molekül CO_2 freigesetzt wird (Decarboxylierung):



Das reduzierte Ninhydrin setzt sich nun mit dem Ammoniak und einem zweiten Molekül Ninhydrin zu einem Farbstoff um, der wahrscheinlich die folgende Konstitution hat und als Ammoniumsalz vorliegt:



Diese Kondensation entspricht durchaus der Bildung des Murexids bei der Oxydation der Harnsäure (s. d.).

Die Ninhydrinreaktion ist eine der schönsten und empfindlichsten Reaktionen der α-Aminosäuren. Sie kann auch zur quantitativen Bestimmung der Aminosäuren dienen, wenn das bei der Decarboxylierung freiwerdende CO_2 gemessen oder der Farbstoff kolorimetrisch bestimmt wird.

Die quantitativen Methoden sind für die Untersuchung der Stoffwechselvorgänge und die chemische Erschließung der Eiweißstruktur von großer Wichtigkeit.

Die Aminosäuren sind durch ihre α-Aminogruppe als primäre Amine befähigt, verschiedene Reaktionen einzugehen. In Gegenwart von Aldehyden, z. B. von Formaldehyd, wird die basische Natur der Aminogruppe abgeschwächt, dadurch daß der Aldehyd sich an den Stickstoff anlagert; in schematischer Schreibweise:

Man hat früher die Anlagerung des Aldehyds meist als Bildung einer sog. Schiffschen Base formuliert:

$$C{-}NH_2 + OCH_2 \longrightarrow C{-}N = CH_2 .$$

Es scheint sich aber eher um die Bildung der oben angegebenen instabilen Hydroxymethylverbindung und ähnlicher Produkte zu handeln[1]).

Die Aminosäure läßt sich nun mit Hilfe eines geeigneten Indikators (gewöhnlich Phenolphthalein oder Thymolphthalein) mit Alkali titrieren. Auf diesem Prinzip hat Sörensen eine Methode der titrimetrischen Bestimmung der freien Aminogruppen aufgebaut, die sog. „Formoltitration". Am besten erkennt man die Möglichkeit

[1]) Vgl. French u. Edsall, Adv. Prot. Chem. 2, 277 (1945).

dieser Titration bei Betrachtung der Titrationskurve der Aminosäure (Theorie der Titrationskurven vgl. Kap. 7).

Infolge der Zwitterionenstruktur der Aminosäuren wird bei Zusatz von Alkali nicht etwa die Carboxylgruppe, sondern die Aminogruppe titriert. Dieselbe geht dabei vom ionisierten in den ungeladenen Zustand über, indem sie ein H^+-Ion verliert; am Beispiel des Glycocolls:

$$\begin{matrix} COO^- \\ | \\ CH_2NH_3^+ \end{matrix} + OH^- \longrightarrow \begin{matrix} COO^- \\ | \\ CH_2NH_2 \end{matrix} + H_2O$$

Dieser Reaktion entspricht der im alkalischen Gebiet gelegene Ast der Titrationskurve. Aus Abb. 5 geht hervor, daß die Aminogruppe erst bei stark alkalischer Reaktion (etwa pH 12) zu Ende titriert ist. Es gibt keinen für die Erkennung dieses Endpunktes geeigneten Indikator. Setzt man dagegen der Lösung Formaldehyd zu, so wird der alkalische Ast der Titrationskurve um mehrere pH-Einheiten gegen das saure Gebiet verschoben als Folge der Anlagerung des Aldehyds an die Aminogruppe (gestrichelte Kurve in Abb. 5). Die Aminogruppe ist nun schon bei pH 8 zu Ende titriert; der pH-Wert ändert sich dort sprungartig, und deshalb kann der Endpunkt der Titration durch einen Indikator, der in diesem Bereich umschlägt, exakt festgestellt werden.

Die in Abb. 5 dargestellte Parallelverschiebung der Titrationskurve läßt sich leicht ableiten, wenn man für die beiden konkurrierenden Reaktionen

$$C{-}NH_2 + H^+ \rightleftarrows C{-}NH_3^+ \quad \text{und} \quad C{-}NH_2 + CH_2O \rightleftarrows C{-}NH{\cdot}CH_2OH$$

die Gleichgewichtsbedingungen aufstellt (vgl. Kap. 7), wobei man berücksichtigt, daß der Aldehyd gegenüber der Aminosäure in großem Überschuß vorhanden ist. Die Wirkung des Aldehyds erklärt sich durch eine Verdrängung des Protons aus der Ammoniumgruppe.

Löst man eine Aminosäure in starkem Alkohol, so läßt sie sich ebenfalls gegen Phenolphthalein als Indikator mit alkoholischer Natronlauge titrieren (sog. Willstättersche Alkoholtitration, aber erstmals von Löffler und Spiro beschrieben).

Man nahm früher an, daß in alkoholischer Lösung die basische Funktion der Aminosäuren soweit abgeschwächt sei, daß sie sich als Säure titrieren lassen. Die Möglichkeit der Titration in Alkohol scheint aber in Wirklichkeit auf einer starken Abschwächung der sauren Eigenschaften des Indikators zu beruhen, wodurch sein Umschlagsbereich viel weiter ins Alkalische gerückt wird. Die basischen Eigenschaften der Aminosäuren erscheinen also nur relativ zum Indikator abgeschwächt; der Endeffekt ist aber derselbe: der Farbumschlag des Indikators tritt erst dann ein, wenn die Aminogruppe laut obiger Gleichung zu Ende titriert ist.

Es zeigt sich, daß diese Methode auch zur Bestimmung von Eiweißspaltprodukten verwendet werden kann (s. d.).

Man kann an Stelle des Alkohols auch andere Lösungsmittel verwenden, z. B. Aceton. In Aceton können Aminosäuren mit Säure titriert werden, wobei Naphthylrot als Indikator verwendet wird (Methode von Linderström-Lang):

$$\begin{matrix} COO^- \\ | \\ CH_2NH_3^+ \end{matrix} + H^+ \longrightarrow \begin{matrix} COOH \\ | \\ CH_2NH_3^+ \end{matrix}$$

In diesem Fall scheint eine tatsächliche Abschwächung der Säurefunktion durch das Lösungsmittel stattzufinden.