

CIÈNCIA

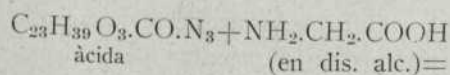
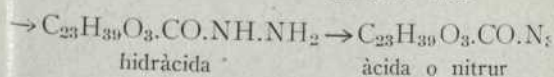
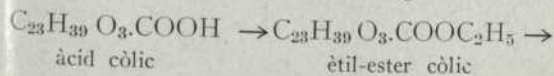
ANY I
NUM. 9

REVISTA CATALANA
DE
CIÈNCIA I TECNOLOGIA

OCTUBRE
DE 1926

ELS ACIDS BILIARS DES DEL PUNT DE VISTA QUÍMIC

En la bilis humana i dels animals es troben les sals alcalines dels àcids biliars, fàcils de precipitar a l'estat cristallí, ja sigui aprofitant la insolubilitat llur en èter o bé fent ús del poder precipitant del sulfat amònic o magnèsic. Els àcids biliars, o les sals llurs, bullits amb àcids i àlcalis, es desdoblen en glicocola o taurina i un compost ternari àcid, essent el més comú l'àcid còlic, $C_{24}H_{40}O_5$, el qual conté un grup carboxil i tres hidroxils. Partint dels dos components esmentats, han pogut refer-se alguns àcids biliars; p. e. l'àcid glicocòlic:



La unió, doncs, de l'àcid còlic amb la glicocola és del tipus amida, com la que lliga els aminoàcids en els polipeptids.

Nombre i estat natural dels àcids colàlics

En les bilis, l'àcid còlic és acompanyat d'al-

tres àcids de fórmules semblants anomenats, genèricament, àcids colàlics. Llur complexa molècula, de reacció difícil, ha ofert l'avantatge de deixar-se trencar gradualment, amb la qual cosa ha revelat el secret, encara no del tot conegut, de la seva constitució. De fórmula segura es coneixen avui els següents àcids colàlics:

De fórmula $C_{24}H_{40}O_5$:

Àcid còlic.

f. 195° ; $[\alpha]_D = +37^\circ$.

És el més generalitzat i el que més abunda en diverses bilis: home, bou, cabra, carnívors, etc.;

De fórmula $C_{24}H_{40}O_4$

Àcid desoxicòlic.

F. 172° ; $[\alpha]_D = +57^\circ$.

En la bilis humana de gos, cabra, etc.

Àcid cheno- o antrope-desoxicòlic.

F. 140° ; $[\alpha]_D = +11^\circ$.

Trobat per A. WINDAUS i els seus deixebles en la bilis d'oca ¹ i a la vegada per H. WIELAND ² en la bilis humana. Comprovat també en la bilis de bou ³.

Àcid hio-desoxicòlic.

F. 196° .

Aïllat de la bilis del porc per WINDAUS ⁴.

¹ H. 140, 177, 1924. Les abreviacions de títols de revistes són les usuals dels *Chemical Abstracts*.

² H. 140, 186, 1924.

³ WIELAND, H. 148, 186, 1925.

⁴ A. 433, 278, 1923.

De fórmula $C_{24}H_{40}O_8$:

Acid litocòlic.

F. 186° ; $[z]_D^{20} = +23^\circ$.

Fou descobert, per H. FISCHER, en uns càlculs hepàtics, d'on li prové el nom. Existeix en la bilis de bou ⁵ i en la humana ⁶.

A més d'aquests àcids se n'han obtingut, sintèticament, d'altres no trobats en la naturalesa:

Acid iso-desoxicòlic.

F. 227° ⁷.

Acid 4-oxi-hio-colànic $C_{21}H_{30}O_7$ (el significat del número es veurà més endavant).

F. 208° ⁸.

Acid 7-oxi-colànic $C_{21}H_{30}O_8$.

F. $90-95^\circ$ ⁹.

Algunes dades numèriques

Segons WIELAND ¹⁰, en cada 100 kg de bilis de bou, es troben de 5 a 6 kg d'àcid còlic, 600 a 800 gr d'àcid desoxicòlic i 1 o 2 gr d'àcid litocòlic. Aquestes proporcions han de considerar-se com a molt aproximades, puix el químic que les ha donat, a més d'ésser molt competent en la matèria, ha tingut ocasió de treballar quantitats extraordinàries de bilis. Basta recordar les seves paraules, en fer l'estudi de l'àcid litocòlic, en la cita ja donada:

"...així, en el curs de les operacions, en treballar els lleixius obtinguts de 348 kg de bilis..."; "Per a la investigació de l'interessant àcid disposarem, solament, de 3,4 gr de substància pura, amb la qual, l'indispensable microanàlisi de PREGL ens permeté de situar-lo en la mateixa sèrie de l'àcid còlic i desoxicòlic i, a l'ensens, trencar la seva molècula mitjançant l'oxidació...".

De la bilis de bou, prou abundant, és d'on s'han extret les grans quantitats d'àcid còlic i desoxicòlic, que han estat necessàries per a l'estudi de llur constitució.

De la bilis humana hi han dades recents, de WIELAND també; es refereixen, però, a bilis de bufeta de cadàver, la qual, tot i ésser con-

servada amb toluol o cloroform, no estava exempta de fermentació, ço que no permet referir-la a bilis normal. Saponificada la bilis amb àlcali ¹¹, es precipitava l'àcid: de 1 litre de bilis s'obtingueren 47 gr de precipitat, distribuït com segueix:

13,4 gr de biliverdina
9,0 gr de àcids grassos
3,5 gr de colesterina
14,6 gr d'àcids biliars
3,0 gr de substància sòlida no definida

43,5 gr

La resta fins els 47 gr és substància perduda, en part per la solubilitat més o menys reduïda en aigua dels components de la barreja.

Segons HAMMARSTEN ¹² cada quilo de bilis de fetge humana normal té 9,31 gr de sals alcalines biliars i 0,63 gr de colesterina. Atent que la densitat de la bilis humana oscilla de 1,01 a 1,04 les dades de WIELAND resulten molt més altes.

Constitució dels àcids colàlics

Lo molt que sabem ja sobre d'ella es deu, principalment, a dos professors alemanys, que ja hem tingut ocasió de citar repetidament: Heinrich WIELAND, de Munich, i Anton WINDAUS, de Göttingen. El primer, a partir de l'any 1912, ha publicat, junt amb els seus deixebles, 25 Memòries, totes en el *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie*. El segon, que abans havia ja treballat amb gran èxit la regió pròxima de la colesterina, amb resultats que han tingut aplicació en la investigació dels àcids colàlics, ha estudiat també, expressament, aquests darrers. Els seus treballs estan dispersats en les revistes alemanyes de química; no cal dir que ha tingut també un gran nombre de col·laboradors. Molt valioses, però en una extensió més re-

⁵ WIELAND, *H.*, 110, 123, 1920.

⁶ WIELAND, *H.*, 148, 233, 1925.

⁷ J. PASCUAL, *An. Fi. Quim.*, 21, 300, 1923.

⁸ WINDAUS, *H.*, 145, 177, 1925.

⁹ WIELAND, *H.*, 150, 267, 1925.

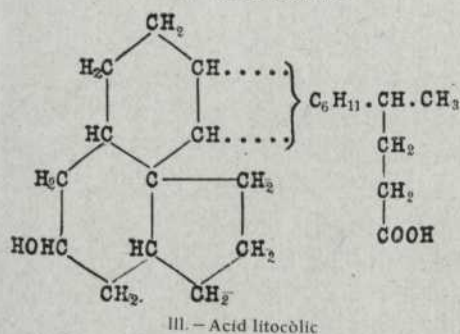
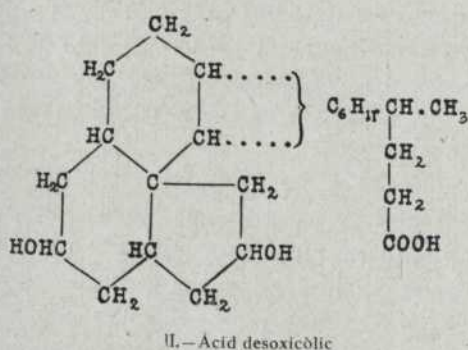
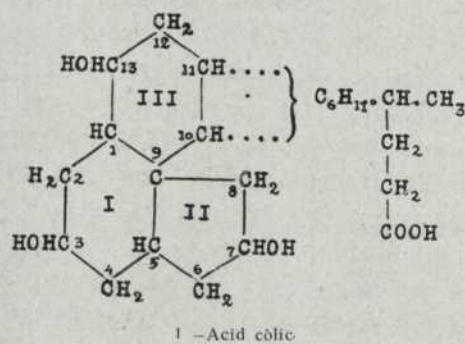
¹⁰ *H.*, 110, 123, 1920.

¹¹ *H.*, 140, 202, 1924.

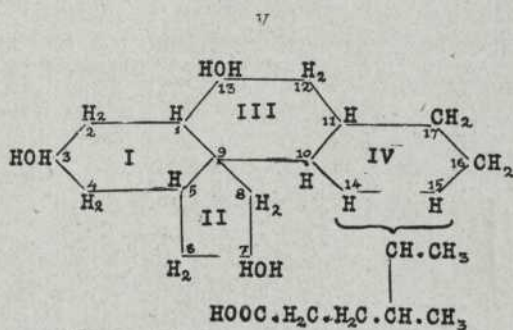
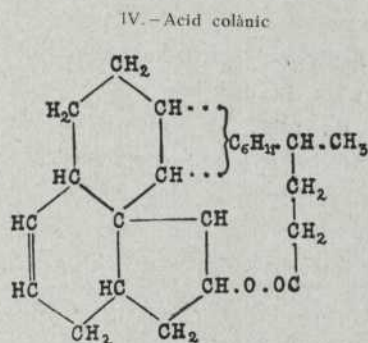
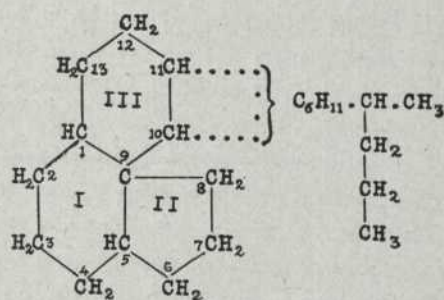
¹² *Lehrbuch der phys. Chemie*, 9.^a edició, 1922, p. 349.

duïda, són les investigacions de BORSCHÉ, BOESEKEN y SCHENK ¹³.

En l'any 1923 publicarem nosaltres en els *Anales de la Sociedad Española de Física y Química* (p. 49, rev.) un resum de tot el que fins aleshores, hi havia fet sobre la matèria. No hem d'insistir sobre el que allí diguérem, si no és per recordar alguns punts que permetin guardar en aquest article la il·lació deguda. La fórmula dels àcids còlic, desoxicòlic i litocòlic quedava formulada així:



primers números romans. Els números 1-13 serveixen per designar els carbonis de la part coneguda de la molècula. La cadena lateral, que porta el carboxil és comuna als tres àcids i estableix llur caràcter. L'àcid còlic té tres grups d'alcohol secundari, en els carbonis 3, 7 i 13; és molt notable el fet que reduint l'hidroxil 13 a un simple H queda l'àcid desoxicòlic i, també, que es formi el litocòlic per reducció dels hidroxils 13 i 7 alhora. Experimentalment, s'han assolit aquests passos, així com reduir els tres àcids a l'àcid totalment



Com pot veure's, dels 4 anells que han de tenir aquests compostos ¹⁴, 3 eren completament estudiats i són assenyalats amb els 3

¹³ En aquests treballs es troba referència de la literatura anterior.

¹⁴ L'hidrocarbur corresponent a $C_{22}H_{30}(OH)_3COOH$ és $C_{22}H_{30}CH_3$; el metànic tindria H_{30} i com els àcids colàlics són saturats, la diferència de 8H es tradueix en una existència de 4 lligams cíclics.

deshidroxilat, l'àcid colànic IV, del qual poden suposar-se derivats, sobretot per a qüestions de nomenclatura, els cossos IV, V i VI.

Desde l'any 1923 s'ha completat en alguns punts aquesta constitució. Entre ells convé

citar la demostració de la pentaatomicitat, que no era del tot segura, de l'anell II¹⁵, el que era causa que les fórmules dels àcids colàlics s'escriuissin, sovint, amb un enllaç puntejat entre els carbons 8 i 10¹⁶.

Un altre fet molt interessant és la formació de lactones com a producte secundari de la destil·lació dels àcids colàlics en el buid¹⁷. Posem, p. e., la destil·lació de l'àcid desoxicòlic; ademés de donar, anhidritzant-se els grups alcohol dels dos anells, un àcid di-ènic, es forma també una lactona de la constitució V. La reacció del carboxil posat a l'extrem d'una fila de 4 àtoms de carboni (al menys) amb l'hidroxil del carboni 7 separat del punt d'enllaç d'aquella fila per altres tants àtoms, condueix a la formació d'un anell d'un nombre d'elements no gens comú, per tal com els anells homocíclics senzills tenen, tot el més, nou àtoms. La teoria de les tensions de BAEYER, que té cada dia més generalitat, ha fet desenrotllar a WIELAND una fórmula completa per a l'àcid còlic, sense valències violentades (comprovable per models) i que fa versemblant la formació lactònica esmentada; és la fórmula VI.

Tots els altres àcids colàlics, enumerats abans i que han estat estudiats posteriorment, s'han pogut reduir a àcid colànic IV. Solament un es deriva d'un àcid pseudo-colànic, estereoisòmer de l'anterior, el qual fet és força important, com veurem més endavant: és l'àcid hio-desoxicòlic. La posició en els mateixos àcids dels hidroxils és encara incompletament determinada; p. e. la fórmula donada a l'àcid antrope-desoxicòlic és la d'un àcid 3 i 13 dioxicolànic; però la posició d'un OH en 13 és més que probable.

L'àcid coleïnica i la "propietat coleïnica"

Les genials investigacions de H. WIELAND començaren amb una troballa feliç, feta l'any 1916¹⁸. Sovint es parlava d'un àcid coleïnica, isòmer del desoxicòlic, posat en dubte per uns

¹⁵ WINDAUS, H. 130, 113, 1923.

¹⁶ Forma usada en el nostre esmentat resum. També allí, en lloc de àcids colàlics, designació que creiem més apropiada, usarem àcids còlics.

¹⁷ BORSCHÉ B., 57, 1435, 1924; WIELAND H., 142, 191, 1925; 150, 267, 1925.

¹⁸ H., 97, 1, 1916.

i acceptat per altres. WIELAND comprovà la seva existència i trobà, en destil·lar-lo al buid, que pasava primerament una part d'àcid gras, la combustió del qual donava els números corresponents a l'àcid margàric C₁₇H₃₄O₂ i era una barreja d'àcid palmític i d'àcid esteàric; després s'obtenia el mateix producte de la destil·lació de l'àcid desoxicòlic. L'àcid coleïnica era un producte especial de combinació de l'àcid desoxicòlic (8 mol) amb àcids grassos (1 mol). La proporció d'ambdós components explicava perquè l'anàlisi elemental coincidís dins els errors de l'operació, amb els valors corresponents a l'àcid desoxicòlic.

Estudiada la combinació, es vegé que era tan estable que s'obtenien sals derivades d'un àcid coleïnica aparent amb l'àcid gras unit a l'àcid colàlic. Aquestes sals, ademés, eren solubles en l'aigua.

No solament l'àcid gras pot unir-se sòlidament a l'àcid desoxicòlic; les experiències fetes demostren que amb quasi totes les combinacions orgàniques de les diferents sèries assajades poden obtenir-se productes d'addició amb l'àcid desoxicòlic, ben cristallitzats i de sòlid aspecte.

Encara hi ha més. Les sals alcalines de l'àcid desoxicòlic dissoltes en l'aigua, tenen un poder de dissolució extraordinari que sobrepassa, de vegades, el poder d'addició de l'àcid lliure. Així, 2 mols de desoxicolat sòdic dissolen una molècula de sabó sòdic. També es fan solubles naftalina, xilol, estrignina, etc.

L'àcid còlic, el més abundant, com hem dit, de la bilis, encara que no dona, com l'àcid desoxicòlic, productes d'addició definits i insolubles, a l'estat de dissolució alcalina dissol també els més variats productes.

Aquesta propietat dels àcids colàlics de donar compostos d'addició, l'anomena WIELAND, preveient la seva importància fisiològica, *Choleinsäureprinzip*, que nosaltres hem traduït per *propietat coleïnica*.

Pot la propietat coleïnica aplicar-se als àcids colàlics conjugats, tal com es troben en la bilis, és a dir, als àcids colàlics? Segurament, tota vegada que ja s'havien obtingut de la bilis, com espècies químiques, els àcids glicol-

coleïníc i tauro-coleïníc, en els quals l'àcid gras estava unit a l'àcid glico o tauro-desoxicòlic.

Sabut és que la bilis fresca té propietats dissolvents sobre les grasses i que en els àcids colàlics trobem uns components químics purs amb la mateixa propietat ¹⁹. La propietat coleïnica tindrà, segurament, una ampla importància per a l'absorció intestinal i explicarà, també, l'acció catalitzadora de la bilis sobre l'enterolipassa.

La colessterina i els àcids colàlics

WINDAUS, en un treball publicat l'any 1919 ²⁰, podia relacionar, certament, amb la colessterina, els àcids colàlics, únics representants de les substàncies hidroaromàtiques policíclics en el regne animal, segons les seves paraules, que més endavant veurem que no tenen avui una exactitud literal.

La co'esterina, acompanyant normal de la grassa animal, existent en totes les cèl·lules i particularment en els centres nerviosos ²¹, té la fórmula $C_{27}H_{46}O$, amb un lligam etilènic i un grup OH. El seu hidrocarbur saturat, el coleston $C_{27}H_{48}$, ha de tenir 4 anells com els àcids colàlics. Però el fet molt interessant és la seva oxidació amb àcid cròmic, separant-se una molècula d'acetona i donant el $C_{24}H_{40}O_2$, àcid pseudocolànic, isòmer de l'àcid colànic, podent obtenir-se, com hem vist, l'un o l'altre per la reducció dels hidroxils dels àcids colàlics.

Per fermentació, mitjançant les bacteries del budell, la colessterina passa a coprosterina, $C_{27}H_{48}O$, la qual no sols té dos hidrògens més, sinó que pertany a una sèrie estereoisòmera derivada d'un hidrocarbur $C_{27}H_{48}$, pseudo-coleston. Aquest, oxidat, dona precisament l'àcid colànic.

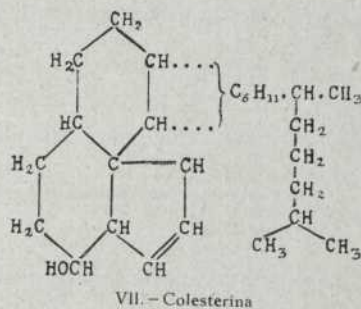
Per tant, segons una nomenclatura poc lògica, imposada pel desenrotllament històric de la qüestió, tenim que es corresponen:

Colessterina, coleston i àcid pseudo-colànic.

Coprosterina, pseudo-coleston i àcid colànic.

Tots els àcids colàlics es poden transformar en àcid colànic, puix que són derivats hidroxilats d'ell i pertanyen a la mateixa sèrie estèrica. Però l'àcid hio-desoxicòlic, trobat més tard pel mateix WINDAUS en reduir els seus hidroxils, donà àcid pseudo-colànic; d'aquí que sigui l'únic que ha d'ordenar-se en la sèrie de la colessterina.

La fórmula de la colessterina és:



L'àtom de carboni 5 és la clau de l'estereoisomeria, per ço que WINDAUS escriu sempre l'H d'aquest C a la dreta (en els àcids colàlics a l'esquerra), o sigui dins de l'anell II, la qual cosa creiem que és lògica de conservar per tal de distingir les substàncies d'una mateixa sèrie. El pas del coleston a àcid pseudocolànic s'interpreta fàcilment, puix que el grup isopropil de l'extrem de la cadena lateral (la línia puntejada ho indica) salta per l'oxidació.

Altres compostos de fórmules probablement semblants als àcids colàlics

Volem prescindir en aquest capítol de diverses substàncies relacionades directament amb la colessterina, dels seus derivats en l'organisme animal i de les fitosterines. Indicarem solament que aquestes darreres substàncies s'estan treballant actualment per l'escola de WINDAUS. Per altra banda, no hauriem escrit en aquest cas el probablement semblants del títol.

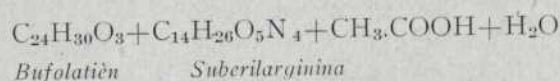
Ens referirem, com a particularment riques en derivacions biològiques, a les Memòries de WIELAND i WINDAUS sobre altres substàncies

¹⁹ Del treball que comentem és aquesta experiència per provar el poder dissolvent de l'àcid desoxicòlic: 1/2 cc de llet es dilueix en 3 cc d'aigua; es divideix en dos tubs d'assaig; a l'un s'afegeixen 3 cc d'aigua; a l'altre, 3 cc de soxícolat sòdic a N/5.

²⁰ B. 52, 1925.
²¹ HAMMARSTEN I c., p. 194.

la relació de les quals amb els àcids colàlics és solament probable.

Les paraules abans transcrites, que assenyalen la colesterina i els àcids colàlics com els únics representants de la classe llur en els animals, s'hagueren de modificar lleugerament en fer WIELAND²² la troballa i l'estudi del verí del gripau: la bufotoxina. La fórmula és $C^{40}H^{62}O^{11}N^4$; amb l'àcid clorhídric diluït s'hidrolitza així:



Una hidròlisi més suau porta a la bufotalina, $C_{26}H_{36}O_5$, amb un hidroxil acetat, altres dos hidroxils lliures i un grup lactònic; és, doncs, l'acetat d'una lactona tri-hidroxilada, de la qual el bufotalièn és un derivat dianhidritzat.

La hidrogenació catalítica del bufotalièn dona una oxilactona saturada $C_{24}H_{38}O_3$, anomenada per WIELAND bufotalani, corresponent a un di-oxi-àcid $C_{24}H_{40}O_4$ isòmer del desoxicòlic.

L'estudi del verí del gripau, verí cardíac, ha fet que WINDAUS repassés diferents verins cardíacs vegetals. Començà per l'estudi del glucòsid de les granes del digital, *digitalinum verum*²³. La fórmula resultant és:



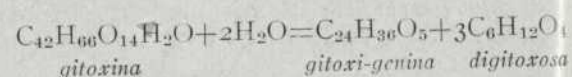
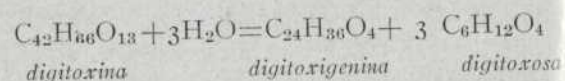
$C_{24}H_{34}O_4 (O.CO.CH_3) (OCO C_{13}H_{25}O_3N_4)$.
fórmula semblant a la de la bufotoxina:

L'aglucon de la digitalina $C^{24}H^{36}O^5$, té dos hidroxils units amb molècules de sucre; un grup àcid i un altre aminoàcid, com correspon en general a compostos animals, esterifiquen dos hidroxils del nucli semblant de la bufotoxina.

El *digitalinum verum*, a l'hidròlisi àcida, no separa tampoc solament els sucres, sinó que s'anhidritza a l'ensem i dona digitaligenina $C_{24}H_{32}O_3$, la qual, hidrogenada, passa a hexa-

hidrodigitaligenina $C_{24}H_{38}O_3$, lactona també d'un àcid iso-desoxicòlic. Tot és semblant, doncs, al cas de la bufotoxina.

De les fulles del digital s'obtenen encara dos glucòsids: digitoxina, ja de temps coneguda i portada per WINDAUS a la seva regió de treball²⁴ i la gitoxina²⁵. Llurs fórmules i productes d'hidròlisi són (amb alguna reserva):



La gitoxigenina és idèntica a l'aglucon de la digitalina, si bé no s'anhidritza per hidròlisi, degut a la desosa amb què està unida la digitoxosa²⁶. Tampoc no s'anhidritza el grup que interessa de la digitoxina, unit també amb desosa, tenint la digitoxigenina un O menys que la gitoxigenina, diferència idèntica a la dels àcids colàlics entre ells.

Altres dos glucòsids verins cardíacs citarem per fi: la cimarina, de les apocinàcees, i l'estrofantina, d'alguns *strophantus*. Els dos aglucons corresponents, *cimarigenina* i *estrofantidina*, $C_{23}H_{32}O_6$ ²⁷ són una mateixa cosa; perdent dos d'aigua s'obté $C_{23}H_{28}O_4$, dianhidroestrofanditina, que hidrogenada forma un hexahidroderivat, $C_{23}H_{34}O_4$, i per nova reducció (d'un grup cetònic), una oxi-lactona $C_{23}H_{36}O_3$, homòleg inferior de la hexahidrodigitaligenina.

Aquests estudis formaran, sens dubte, un formós capítol de la química dels productes naturals, aquesta branca de l'orgànica a la que tant escau el nom que avui es dona encara a la química del carbó.

JOSEP PASCUAL

²² B. 55, 1789, 1922.

²³ B. 56, 2001, 1923; 57, 1386, 1924.

²⁴ B. 58, 2505, 1925.

²⁵ B. 58, 1515, 1925.

²⁶ La digitoxosa no és un sucre pròpiament dit, puix que li falta l'hidroxil en respecte el carboxil, vegeu BERGMANN, B. 55, 164, 1922. Sembla, ademés, que els glucòsids del grup, que són formats en sucres veritables, anhidritzen, a l'hidròlisi, llurs aglucons.

²⁷ B. 58, 1509, 1925.

P. S.—L'article anterior, redactat en el mes de març, resulta ja incomplet i fins en algun punt equivocacat, per seqüència de dos importants treballs apareguts posteriorment: l'un de WINDAUS, A. 447,233, 1926, i l'altre de BORSCHÉ, B. 59, 1748, 1926.

Els punts a modificar són els següents:

1.er L'àcid hio-desoxicòlic deixa d'ésser una excepció respecte dels altres àcids colàlics; com ells, pertany també a la sèrie de la pseudo-colesterina.

2.on L'àcid còlic, els tres hidroxils del qual es creia que estaven units als carbonis 3, 7 i 13 (vegi's la fórmula I), els té en 3, 7 i 12.

L'àcid queno-desoxicòlic té els seus en 3 i 12.

L'àcid hiodesoxicòlic, en 3 i 13.

3.er L'estereo-isomeria colesterina-pseudo-colesterina deixa d'atribuirse al H del carboni 5, fonamentant-la ara experimentalment en la unió *cis* o *trans* dels dos anells I i III, que formen un condensament decalinic. (Qui vulgui saber d'aquesta nova isomeria de la naftalina hidrogenada, pot llegir els treballs de W. HÜCKEL, en especial el de A. 441, 1, 1925, i la comunicació del mateix a l'últim Congrés de Naturalistes i Metges Alemanys, a Düsseldorf en el darrer setembre.)

JOSEP PASCUAL