

man beim Eindampfen ein mit Krystallen durchsetztes Öl, welches einer fraktionierten Destillation bei 12 mm unterworfen wurde. Die bei einer Ölbadtemperatur von 130° übergehende Fraktion (20 mg) wurde einmal über Natrium destilliert und in ihr rotes Pikrat übergeführt, das nach mehrmaligem Umlösen aus Methanol bei 136—137° schmolz. Die Pikrat-Mutterlaugen wurden gespalten und aus dem regenerierten Kohlenwasserstoff das gelbe Styphnat bereitet. Das Styphnat schmolz rein bei 128—129°. Beide Derivate gaben gemischt mit den entsprechenden Derivaten aus reinem Agathalin keine Schmelzpunktsdepression.

Katalytische Hydrierung des 6-Oxy-agathalins (aus Amyrin) gefolgt von nachheriger Dehydrierung.

Gearbeitet wurde nach der früheren Vorschrift¹⁾. Wir geben hier nur die Analysen der zwei früher nicht bereiteten Derivate.

Styphnat, Smp. 128—129°.

3,983 mg Subst. gaben 8,06 mg CO₂ und 1,56 mg H₂O

C₁₉H₁₇O₃N₃ Ber. C 54,92 H 4,13%

Gef. „ 55,19 „ 4,38%

Trotylat, Smp. 90—90,5°.

2,984 mg Subst. gaben 6,62 mg CO₂ und 1,29 mg H₂O

C₂₀H₁₉O₃N₃ Ber. C 60,44 H 4,82%

Gef. „ 60,50 „ 4,83%

Die Analysen wurden in unserer Mikrochem. Abteilung (Leitung Dr. M. Furter) ausgeführt.

Zürich, Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Techn.
Hochschule.

172. Polyterpene und Polyterpenoide CIX²⁾.

Zur Kenntnis der Glycyrrhetinsäure

von L. Ruzicka und H. Leuenberger.

(2. XI. 36.)

In unserem Laboratorium wurde eine Anzahl von Polyterpenen, die bei der Dehydrierung Sapotalin lieferten und für die früher Bruttoformeln mit einer von 30 abweichenden Zahl der Kohlenstoffatome angenommen wurden, einer genaueren Untersuchung unterzogen und dabei festgestellt, dass dieselben zu den Triterpenen gehören³⁾. Von besonderem Interesse war das vor kurzem erhaltene

¹⁾ Helv. **19**, 391 (1936).

²⁾ CVIII. Mitt. Helv. **19**, 1391 (1936).

³⁾ Ruzicka und Furter, Helv. **15**, 472 (1932). Über die Feststellung von 30 C-Atomen bei der Elemisäure, vgl. Lieb und Mladenović, M. **58**, 59 (1931).

Resultat, dass auch Gypsogenin ein Triterpenderivat ist und eine Keto-oleanolsäure $C_{30}H_{46}O_4$ vorstellt. Die Reindarstellung des Gypsogenins gelang durch Acetylierung des Rohproduktes, da sich das Acetyl-gypsogenin durch Umkrystallisieren leichter von Begleitkörpern abtrennen lässt als das nicht acetylierte Sapogenin¹⁾.

Eine andere Verbindung, die wir schon vor längerer Zeit zu Sapotalin dehydrieren konnten²⁾, ist die Glycyrrhetinsäure, das Sapogenin des Süßstoffes der Glycyrrhiza glabra (Süßholz). Für die Glycyrrhetinsäure schlugen *Tschirch* und *Cederberg*³⁾ die Formel $C_{32}H_{48}O_7$ vor, während *P. Karrer*, *W. Karrer* und *J. C. Chao*⁴⁾ die Formel $C_{45}H_{72}O_5$ in Vorschlag brachten. In einem kürzlich erschienenen Referat nach einem Vortrag von *W. Voss*⁵⁾ wird dagegen die Formel $C_{30}H_{46}O_4$ angegeben und Glycyrrhetinsäure als einbasische Oxysäure angesprochen, allerdings ohne Angabe von analytischen Belegen oder Derivaten, welche die Anwesenheit einer Hydroxylgruppe beweisen würden.

Wir haben seit einiger Zeit, von den eingangs geschilderten Erwägungen ausgehend, die Glycyrrhetinsäure unserem Arbeitsprogramm einverleibt und berichten hier über die ersten Resultate. Die Reindarstellung gelang mit guter Ausbeute durch Umkrystallisieren des Acetats des rohen Sapogenins. Wichtig für die Erzielung guter Analysenresultate ist das Trocknen aller Präparate im Hochvakuum oberhalb 130° . Die Analysen sowohl wie die Mikrotitrationen stimmen auf die schon von *Voss* angegebene Bruttoformel, ohne dass sich vorläufig die um zwei Wasserstoffatome ärmere Formel mit völliger Sicherheit ausschliessen liesse. Das bei $309\text{—}313^{\circ}$ schmelzende Acetat besitzt die Bruttoformel $C_{32}H_{48}O_5$, titriert sich genau einbasisch (Äquiv.-Gew. Ber. 512, Gef. 508) und zeigt bei der *Zerewitinoff*-Bestimmung nur 1 aktives Wasserstoffatom (also das Carboxyl) an.

Verseifung des Acetats mit methylalkoholischer Kalilauge lieferte die in zwei verschiedenen Krystallarten auftretende Glycyrrhetinsäure vom Smp. $300\text{—}304^{\circ}$ bzw. $287\text{—}293^{\circ}$, die sich durch Umkrystallisieren ineinander überführen lassen. Die Analysen beider Krystallarten stimmt auf $C_{30}H_{46}O_4$ und die Titration entspricht genau dieser Bruttoformel (Äquiv.-Gew. Ber. 470, Gef. 463—465). Aus beiden Präparaten entsteht mit Diazomethan der gleiche Methylester vom Smp. 259° und der Zusammensetzung $C_{31}H_{48}O_4$. Nach *Zerewitinoff*

¹⁾ *Ruzicka* und *Giacomello*, **19**, 1136 (1936).

²⁾ *Ruzicka* und *van Veen*, *Z. physiol. Ch.* **184**, 76 (1929). Diese Dehydrierung wird mit grösseren Materialmengen zu wiederholen sein, um den Sapotalinnachweis auf völlig sichere Füsse zu stellen und die anderen Dehydrierungsprodukte nachzuweisen.

³⁾ *Arch. Pharm.* **245**, 97 (1936).

⁴⁾ *Helv.* **4**, 100 (1921).

⁵⁾ *Z. angew. Ch.* **49**, 556 (1936).

wird in demselben ein aktives Wasserstoffatom, also dasjenige der Hydroxylgruppe, angezeigt. Der Methylester der Acetyl-glycyrrhetinsäure vom Smp. 299—300° besitzt die erwartete Bruttoformel $C_{33}H_{50}O_5$ und gibt nach *Zerewitinoff* kein Methan.

Hervorzuheben ist, dass alle erwähnten Präparate in Chloroformlösung mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung zeigen, im Gegensatz zu den anderen Triterpenen der „Sapotalingruppe“. Es bleibt weiterer Untersuchung vorbehalten, ob hier eine hexacyclische Verbindung vorliegt oder aber, ob die Doppelbindung bei der Tetranitromethan-Probe latent bleibt.

Experimenteller Teil¹⁾.

Gewinnung der Glycyrrhetinsäure aus Süssholz.

5 kg gehacktes Süssholz wurden zweimal mit je 25 Liter siedendem Wasser 5 Stunden lang ausgezogen. Dann wurde von den Holzrückständen abgeseiht, man kochte die vereinigten Lösungen auf und liess den Schlamm sich absetzen. Nun wurde auf 4 Liter eingedampft und das Glycyrrhizin durch Zusatz von 250 cm³ konz. Schwefelsäure als braune zähe Masse ausgefällt. Diese wurde nach dem Dekantieren mit viel Wasser gut durchgeknetet und durch Stehenlassen und Abpressen möglichst von Flüssigkeit befreit. Der zähe Klumpen wurde nun zweimal mit je 1,8 Liter Alkohol ausgekocht und filtriert, worauf das Kaliumsalz des Glycyrrhizins mit Kalilauge aus der alkoholischen Lösung ausgefällt wurde. Dieses Kaliumsalz bildet eine hellbraune zähe Masse, die durch Dekantieren und Filtrieren abgetrennt und in siedendem Eisessig gelöst wurde. Aus dieser Lösung fiel das Kaliumsalz sehr rein, als hellgelbes Pulver, aus. Man erhält gegen 200 g davon.

Das Saponin wurde nun entweder durch 5-stündiges Kochen mit der 100-fachen Menge 3-proz. Schwefelsäure, oder durch 2-stündiges Erwärmen mit konz. Salzsäure auf dem Wasserbad gespalten. Die dabei ausfallende Glycyrrhetinsäure ist durch Zersetzungsprodukte stark verunreinigt und wurde einige Male aus Methanol umkrystallisiert. Es gelingt aber nicht auf diese Weise, ohne grosse Verluste analysenreine Präparate zu erhalten. Die Weiterreinigung geschah zweckmässigerweise über das Acetat.

Acetylierung der Glycyrrhetinsäure.

5 g rohe Glycyrrhetinsäure werden 3 Stunden lang mit 30 cm³ Essigsäure-anhydrid gekocht. Das Acetylierungsprodukt wird in Chloroform und Methanol aufgenommen, mit Tierkohle gekocht und durch teilweises Abdunsten des Chloroforms wieder ausgefällt. Nach 3-maligem Umkrystallisieren erhält man so ein reinweisses Produkt,

¹⁾ Die Schmelzpunkte sind korrigiert.

das von 295—325° schmilzt. Durch fraktionierte Krystallisation gewinnt man schliesslich als Hauptprodukt ein in Methanol schwerlösliches Präparat, das von 309—313° schmilzt. Eine ganz kleine, in Methanol leichter lösliche Fraktion schmilzt von 316—325°. Sie konnte bis jetzt wegen Materialmangel noch nicht weiter untersucht werden. Bei 295° schmelzen nur vereinzelte Krystalle. Die zur Analyse verwendete Hauptfraktion (Smp. 309—313°) wurde bis zur Gewichtskonstanz bei 140° (0,1 mm) getrocknet. Die in Chloroform aufgelösten Blättchen geben mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung.

3,750 mg Subst. gaben 10,30 mg CO₂ und 3,18 mg H₂O
 9,820 mg Subst. verbrauchten 0,967 cm³ 0,02-n. NaOH
 10,43 mg Subst. gaben nach *Zerewitinoff* bei 20° 0,442 cm³ CH₄ (0°, 760 mm) und
 beim Erhitzen auf 80° 0,528 cm³ CH₄ (0°, 760 mm)

C ₃₂ H ₄₈ O ₅	Ber. C 74,94	H 9,45	OH 3,3%	Äquiv.-Gew. 512,4
C ₃₂ H ₄₆ O ₅	Ber. „ 75,24	„ 9,09	„ 3,3%	„ „ 510,4
	Gef. „ 74,91	„ 9,49	„ 3,2% (bei 20°)	„ „ 507,8
			„ 3,8% (bei 80°)	

Drehung: Chloroform $l = 1$ dm, $c = 0,768$, $\alpha_D = + 1,11^\circ$, $[\alpha]_D = + 145^\circ$

Verseifung des Acetates.

1 g Acetat vom Smp. 309—313° wird 1 Stunde lang mit 5-proz. methanolischer Kalilauge gekocht, die Glycyrrhetinsäure durch Ansäuern ausgefällt, filtriert und aus Methanol umkrystallisiert. Die Spaltung ist quantitativ. Bei schnellem Krystallisieren aus stark übersättigten Lösungen erhält man nadelige Drusen, die von 300 bis 304° schmelzen.

Bei langsamem Krystallisieren erscheinen Blättchen, deren Schmelzpunkt bei 287—293° liegt. Beide Krystallarten lassen sich ineinander überführen. Die Kaliumsalze sind in Wasser gut löslich, weniger gut die Natriumsalze. Barium- und Calciumsalz sind unlöslich. Mit Tetranitromethan erhält man keine Gelbfärbung. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 130° zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Präparat vom Smp. 287—293°

4,848 mg Subst. gaben 13,65 mg CO₂ und 4,16 mg H₂O
 18,572 mg Subst. verbrauchten 2,003 cm³ 0,02-n. NaOH
 C₃₀H₄₆O₄ Ber. C 76,53 H 9,86% Äquiv.-Gew. 470,4
 C₃₀H₄₄O₄ Ber. „ 76,87 „ 9,46% „ „ 468,4
 Gef. „ 76,79 „ 9,61% „ „ 463,4

Drehung: Chloroform $l = 1$ dm, $c = 0,962$, $\alpha_D = + 1,56^\circ$, $[\alpha]_D = + 163^\circ$

Präparat vom Smp. 300—304°

4,485; 3,408 mg Subst. gaben 12,60; 9,54 mg CO₂ und 4,00; 3,00 mg H₂O
 18,979; 17,450 mg Subst. verbrauchten 2,047; 1,879 cm³ 0,02-n. NaOH
 Gef. C 76,62; 76,34 H 9,96; 9,85% Äquiv.-Gew. 463,5; 464,5

Drehung: Chloroform, $l = 1$ dm, $c = 0,236$, $\alpha_D = + 0,38^\circ$, $[\alpha]_D = + 161^\circ$

Veresterung der Glycyrrhetinsäure mit Diazomethan.

Je 100 mg der beiden Krystallarten der Glycyrrhetinsäure werden getrennt in Äther gelöst, mit Diazomethan bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt und 2 Stunden stehen gelassen. Der in Äther unlösliche Methylester scheidet sich aus. Aus beiden Ansätzen werden identische Produkte erhalten, welche nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus einem Gemisch von Chloroform und Methanol scharf bei 259° schmelzen. Die langen Nadeln werden zur Analyse bei 140° im Hochvakuum getrocknet. Mit Tetranitromethan wird keine Gelbfärbung erhalten.

4,405 mg Subst. gaben 12,43 mg CO₂ und 3,90 mg H₂O
 13,588 mg Subst. gaben bei 20° 0,625 cm³ CH₄ (0°, 760 mm),
 bei 80° 0,706 cm³ CH₄ (0°, 760 mm)

C ₃₁ H ₄₈ O ₄	Ber. C 76,80	H 9,99	OH 3,5%
C ₃₁ H ₄₆ O ₄	Ber. „ 77,11	„ 9,72	„ 3,5%
	Gef. „ 76,95	„ 9,91	„ 3,5% (bei 20°)
			„ 4,0% (bei 80°)

Methylester der Acetyl-glycyrrhetinsäure.

Dieser Ester wird in quantitativer Ausbeute erhalten durch Umsatz der Acetyl-glycyrrhetinsäure (vom Smp. 309—313°) mit Diazomethan. Mehrmaliges Umkrystallisieren gibt bei 299—300° schmelzende Blättchen, die, wie auch die andern Präparate, mit Tetranitromethan keine gelbe Färbung geben. Zur Analyse wurde im Hochvakuum 12 Stunden bei 140° getrocknet.

4,681 mg Subst. gaben 12,94 mg CO₂ und 3,98 mg H₂O
 17,264 mg Subst. gaben bei 20° kein CH₄, bei 80° 0,15 cm³ CH₄ (0°, 760 mm)

C ₃₃ H ₅₀ O ₅	Ber. C 75,23	H 9,57%
C ₃₃ H ₄₈ O ₅	Ber. „ 75,52	„ 9,22%
	Gef. „ 75,39	„ 9,52% 1/6 Mol H ₂ (bei 80°)

Die Mikroanalysen sind in unserer Mikrochem. Abteilung (Leitung Dr. M. Furter) ausgeführt worden.

Zürich, Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg.
 Techn. Hochschule.