

## 24. Zur Kenntnis der Glycyrrhetinsäure

(Bemerkungen zu der gleichnamigen Arbeit von *L. Ruzicka* und *H. Leuenberger*<sup>1)</sup>)

von **Ernst Bergmann** und **Felix Bergmann**.

(27. XII. 36.)

In dem eben erschienenen Heft dieser Zeitschrift berichten *Ruzicka* und *Leuenberger* über einige einfache Derivate des Sapogenins aus der Süssholzwurzel (Glycyrrhetinsäure). Es ist offenbar ihrer Aufmerksamkeit entgangen, dass dieselben Substanzen bereits vor einigen Jahren von dem einen von uns<sup>2)</sup> in Professor *Neuberg's* Laboratorium dargestellt worden sind im Verlauf von Versuchen, die seither in diesem Laboratorium fortgeführt worden sind. Es war bereits damals festgestellt worden, dass — entgegen Literaturangaben — Glycyrrhetinsäure (Smp. 303<sup>0</sup>) optisch aktiv ist ( $[\alpha]_D = +145,5^0$  in Dioxan) und dass sich als funktionelle Gruppen ein Hydroxyl und ein Carboxyl nachweisen lassen durch Bildung von Glycyrrhetinsäure-methylester (aus Alkohol Smp. 255<sup>0</sup>,  $[\alpha]_D = 165,3^0$  in Dioxan, 166,7<sup>0</sup> in Essigester), Acetyl-glycyrrhetinsäure (aus Dioxan, Smp. 317—318<sup>0</sup>,  $[\alpha]_D = +144,6^0$  in Chloroform) und Acetyl-glycyrrhetinsäure-methylester (aus Isopropylalkohol oder Benzin, Smp. 299—300<sup>0</sup>,  $[\alpha]_D = +147,6^0$  in Benzol). Es war weiter bereits damals mitgeteilt worden, dass Glycyrrhetinsäure keine Färbung mit Tetranitromethan zeigt, obwohl man der Formel nach das Vorliegen einer Doppelbindung in der Molekel annehmen sollte.

Was nun diese Formel angeht, so war auf Grund des analytischen Materials seinerzeit  $C_{23}H_{35}O_3$  angenommen worden, während *Ruzicka* und *Leuenberger* in Übereinstimmung mit *Voss's*<sup>3)</sup>  $C_{30}H_{46}O_4$  oder  $C_{30}H_{44}O_4$  vorschlugen. Die C,H-Werte für die oben genannten Stoffe scheinen uns keine sichere Möglichkeit zur Entscheidung zu geben; die Molekulargrösse ist von den Schweizer Autoren ausschliesslich mit Mikrotitrationen begründet worden. Wir möchten daher darauf hinweisen, dass

(a) in der zitierten Arbeit des einen von uns das Verseifungsäquivalent des Rhetinsäure-methylesters unter Verwendung von Angaben von *P. Karrer* und Mitarbeitern<sup>4)</sup> neu bestimmt worden ist und zur Formel  $C_{24}H_{38}O_3$  geführt hat;

(b) das Molekulargewicht des Acetyl-rhetinsäure-methylesters in Campher<sup>5)</sup> und Benzol zu 440; 427 gefunden wurde (berechnet nach *Ruzicka* 484, nach unserer Formel 416);

(c) der Methoxylgehalt der beiden oben erwähnten Ester eindeutig in Übereinstimmung mit der niedrigeren Formel gemessen wurde<sup>6)</sup>; hier ist die Sicherheit der Bestimmung erheblich grösser als die der Molekulargewichtsmessung (gef. Rhetinester,  $OCH_3$  8,1; Acetyl-rhetinester,  $OCH_3$  7,3. Ber. für unsere Formel 8,3 bzw. 7,5, für *Ruzicka's* Formel 6,4 bzw. 5,9.

(d) Ferner möchten wir darauf hinweisen, dass die Formel von *Ruzicka* und *Leuenberger* das Vorliegen eines weiteren (vierten) Sauerstoffatoms verlangt, wie es für Sapo-genine — soweit bekannt — ungewöhnlich ist; es ist jedenfalls nicht hydroxylich und kann — wenigstens nach unseren Erfahrungen — nicht einer Carbonylgruppe angehören. Unsere Formel liesse diese Schwierigkeit wegfallen.

<sup>1)</sup> Helv. **19**, 1402 (1936).

<sup>2)</sup> *F. Bergmann*, Bioch. Z. **267**, 296 (1933).

<sup>3)</sup> Z. angew. Ch. **49**, 556 (1936).

<sup>4)</sup> Helv. **4**, 100 (1921).

<sup>5)</sup> Diese Bestimmungen sind von Dr. *A. Schöller*, Berlin, ausgeführt worden.

<sup>6)</sup> Auch diese Bestimmungen hat teilweise Dr. *A. Schöller* durchgeführt.

Wir haben Herrn Prof. *Bernal* (Cambridge) um eine röntgenographisch-krystallographische Analyse der Glycyrrhetinsäure<sup>1)</sup> ersucht und von ihm folgende Angaben erhalten: „Schlecht ausgebildete, monokline Platten, schwache positive Doppelbrechung, mit grossem optischem Achsenwinkel;  $a = 12,6 \pm 0,2 \text{ \AA}$ ;  $b = 6,85 \pm 0,15 \text{ \AA}$ ;  $c \sin \beta = 15,4 \pm 0,2 \text{ \AA}$ . Volumen der Elementarzelle  $1330 \pm 80$ , Dichte  $1,164 \pm 0,003$ ; 2 Molekeln in der Elementarzelle. Mol-Gew.  $425 \pm 24$ . Die Messungen sind wegen der schlechten Ausbildung der Krystalle weniger zuverlässig; sie deuten entweder Unrichtigkeit der Formel oder Anwesenheit von Krystallisationsflüssigkeit an“. Unsere Formel verlangt ein Molekulargewicht von 360, die von *Ruzicka* und *Leuenberger* ein solches von 470. Eine Entscheidung liefern also auch die vorliegenden röntgenographischen Messungen nicht.

Es sei uns schliesslich gestattet, hier kurz auf einige weitere Erfahrungen einzugehen, die wir bei der Fortsetzung unserer Untersuchung gemacht haben und die vielleicht für andere Forscher auf diesem Gebiete von Nutzen sein werden.

Die seinerzeit angegebene Methode der Darstellung und Hydrolyse von Glycyrrhizinsäure (mit 0,5-proz. Schwefelsäure bei 130° unter Druck) hat sich auch weiterhin allen anderen bisher angegebenen als weit überlegen erwiesen. Sie liefert sofort schneeweisse Glycyrrhetinsäure, aus der auch das Acetylderivat reiner hergestellt werden kann, als es anscheinend *Ruzicka* und *Leuenberger* gelungen ist.

Methylierung des „glycyrrhizinsäuren Ammoniums“ (3 g) mit Dimethylsulfat (6 cm<sup>3</sup>) und Natronlauge (0,8 g NaOH) gibt einen sauren Ester, aus Dioxan-Wasser seidige Nadeln vom Zersetzungspunkt 263—264°, Methylierung mit Diazomethan unter Verlust des Ammoniumions einen neutralen Ester, aus Alkohol Zersetzungspunkt 267° (Gef.: C, 60,4; 60,9; H, 7,8; 7,9%)<sup>2)</sup>. Offenbar enthält der Zuckeranteil der Glycyrrhetinsäure ein leicht, das Sapogenin ein schwer methylierbares Carboxyl (quaternär); letzteres wird wohl von Diazomethan, nicht aber von Dimethylsulfat verestert. Das Carboxyl des Aglucons erweist sich auch in Form seines Esters der Reaktion nach *Grignard* gegenüber sehr resistent<sup>3)</sup>. Hingegen glauben wir, dass das Hydroxyl des Aglucons schon durch frühere Versuche (durch Dehydrierung) als sekundär erwiesen worden ist; allerdings sind die Reaktionen, die wir mit dem „Rhetonester“ ausgeführt haben, noch nicht endgültig geklärt<sup>4)</sup>.

Anmerkung bei der Korrektur: Es ist uns inzwischen gelungen, eine eindeutige Entscheidung zugunsten der *Voss-Ruzicka*'schen Formel zu fällen: Dehydrierung von Glycyrrhetinsäure (vgl. *Ruzicka* und Mitarbeiter, *Helv.* 15, 431 (1932)) lieferte uns unter anderem Trimethyl-picen C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>, ein Befund, der naturgemäss eine Formel C<sub>23</sub> ausschliesst.

• The Daniel Sieff Research Institute Rehovoth, Palestine.

<sup>1)</sup> Auch Glycyrrhizinsäure ist von Prof. *Bernal* untersucht worden: Monokline Nadeln;  $a = 11,23 \pm 0,05 \text{ \AA}$ ,  $b = 5,96 \pm 0,03 \text{ \AA}$ ,  $c \sin \beta = 23,82 \pm 0,1 \text{ \AA}$ . Zellvolumen  $1160 \pm 30$ ; Dichte  $1,350 \pm 0,008$ ; Molekulargewicht  $656 \pm 16$ . Diese Zahlen stimmen sehr gut mit einer sterinähnlichen Struktur überein — wie man sie auf Grund unserer niedrigeren Formel am ehesten vermuten würde —, doch ist die b-Achse dafür nach Prof. *Bernal*'s Angaben merklich zu kurz, und die Molekel ist stärker geneigt als üblich.

<sup>2)</sup> Wir wollen auf die Struktur der Glycyrrhizinsäure nicht eingehen, bemerken aber, dass unser Material ebenso wenig wie die röntgenographischen Angaben mit der Formel von *Voss* (C<sub>42</sub>H<sub>62</sub>O<sub>16</sub>) zwanglos in Einklang gebracht werden kann.

<sup>3)</sup> Die Einwirkung von *Grignard*'schen Verbindungen auf das entsprechende Säurechlorid (s. die Erfahrungen von *Grasshof* und *Wedekind*, *B.* 69, 2686 (1936) an der Oleanol-säure) soll gelegentlich untersucht werden.

<sup>4)</sup> Die Herren *Ruzicka* und *Leuenberger* äussern sich zu diesen Bemerkungen in der Abhandlung Nr. 43 im gleichen Faszikel, womit die Diskussion für geschlossen erklärt wird. Die Redaktion.