

Verstärkung und Abschwächung im ϵ_{ac} -Wert für die Thiazol-5-carbonsäure erzielt, sondern beide Substitutionen bewirken eine erhebliche Verstärkung.

Wenn $\Delta\epsilon_{ac}$ den Zuwachs im ϵ_{ac} -Wert bedeutet, so gilt:

Übergang	Substitution durch	$\Delta\epsilon_{ac}$
I \longrightarrow II	S	+ 39,1 mV.
I \longrightarrow III	N	- 31,9 mV.
III \longrightarrow IV	S	+ 113,0 mV.
II \longrightarrow IV	N	+ 42,0 mV.

Die Einführung der CH_3 -Gruppe in o-Stellung zur $-\text{COOH}$ -Gruppe wirkt sich in der Thiazolreihe anders aus als in der Benzolreihe. Für die Thiazolreihe entspricht der Einführung ein $\Delta\epsilon_{ac}$ von $-43,1$ mV., womit die Vermutung von *H. G. Bethmann* bestätigt wird. Aus den bekannten Werten der Benzolreihe¹⁾ ergibt sich hingegen ein $\Delta\epsilon_{ac}$ von $+16,4$ mV.

Basel, Anstalt für Anorganische Chemie.

43. Polyterpene und Polyterpenoide CXI²⁾.

Über die Bruttoformel der Glycyrrhetinsäure

von L. Ruzicka, M. Furter und H. Leuenberger.

(15. II. 37.)

In einer kürzlich erschienenen Mitteilung³⁾ haben wir für die Glycyrrhetinsäure die Bruttoformel $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_4$ als die wahrscheinlichste abgeleitet und hervorgehoben, dass das vorliegende analytische Material noch nicht erlaubt, die um 2 H-Atome ärmere Formel mit Sicherheit auszuschliessen. Inzwischen ist eine ausführliche Publikation über Glycyrrhetinsäure von *W. Voss, P. Klein* und *H. Sauer*⁴⁾ erschienen, die in einem Vortrag⁵⁾ schon kurz vor uns die Formel $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_4$ vorgeschlagen hatten. Ferner erscheinen in diesem

¹⁾ Die hier benutzten ϵ_{ac} -Werte wurden aus den k -Werten der Literatur berechnet, welche letztere sich auf 25°C beziehen.

²⁾ CX. Mitt. Helv. 20, 299 (1937).

³⁾ Ruzicka und Leuenberger, Helv. 19, 1402 (1937).

⁴⁾ B. 70, 122 (1937).

⁵⁾ Z. angew. Ch. 49, 556 (1936).

Faszikel Bemerkungen von *E. Bergmann* und *F. Bergmann*¹⁾, die darauf aufmerksam machen, dass wir eine vor 3 Jahren erschienene Abhandlung von *F. Bergmann*²⁾ übersehen hatten, in welcher annähernd die gleichen CH-Werte wie die unsrigen für Glycyrrhetinsäure und einige Derivate angegeben sind, als Bruttoformel aber $C_{23}H_{36}O_3$ abgeleitet wurde. Die beiden Autoren halten an dieser Bruttoformel jetzt noch fest und führen dafür gewisse, allerdings unbrauchbare, Argumente an, die wir hier diskutieren müssen. Bei dieser Gelegenheit möchten wir auch auf einige ältere Resultate über Glycyrrhetinsäure von *P. Karrer*, *W. Karrer* und *J. C. Chao*³⁾ sowie auf die neuen Ergebnisse von *Voss* eingehen, sofern sie von den unsrigen abweichen oder aber zur Klärung der strittigen Punkte beitragen können.

Hydrolyse der Glycyrrhizinsäure. Ob die von den einzelnen Autoren eingehaltenen besonderen Bedingungen zur Hydrolyse der Glycyrrhizinsäure sich untereinander in bezug auf Ausbeute oder Reinheit des Hydrolysats wesentlich unterscheiden, kann vorläufig nicht genau festgestellt werden. *Voss* und *Bergmann* arbeiten mit etwa 1-proz. Schwefelsäure im Autoklaven (bei 130° bzw. 150°). Wir umgehen in unserer neuen Vorschrift (im experimentellen Teil) die Anwendung eines Autoklaven durch kurzes Erwärmen mit konz. Salzsäure auf 50°.

Modifikationen der Glycyrrhetinsäure. Wir beschrieben in unserer ersten Mitteilung das Auftreten der Glycyrrhetinsäure in zwei verschiedenen Modifikationen vom Smp. 287—293°⁴⁾ bzw. 300—304°, die sich durch Umkrystallisieren aus Methanol ineinander umwandeln lassen und in Chloroformlösung die gleiche optische Drehung aufweisen. Auch nach der eben erwähnten neuen Vorschrift der Hydrolyse konnten wir die gleichen Krystallarten isolieren. Nach den angegebenen Schmelzpunkten hatten *Karrer* und *Bergmann* die höher schmelzende Modifikation in den Händen. Wir erhielten aus beiden Krystallarten den gleichen, Methylester (Smp. 259°), der wohl mit dem *Bergmann*'schen Präparat (Smp. 255°) übereinstimmt. *Voss* konnte dagegen aus jeder Säure einen anderen Methylester erhalten, von den Schmelzpunkten 229 bzw. 251°, die sich ebenso wie die *Voss*'schen Säuremodifikationen auch durch die optische Drehung unterscheiden. Wir haben neuerdings bei der Bereitung des Methylesters nach einer von *Voss* angegebenen Methodik, durch Erhitzen des glycyrrhizinsäuren Kaliums mit verdünnter methylalkoholischer Salzsäure, einen Methylester erhalten,

¹⁾ Helv. **20**, 207 (1937).

²⁾ Bioch. Z. **267**, 296 (1933).

³⁾ Helv. **4**, 100 (1921).

⁴⁾ Unsere Schmelzpunkte sind korrigiert.

dessen Schmelzpunkt während des Umkrystallisierens zwischen etwa 220—255° schwankte. Leicht rein zu erhalten war ein Präparat des Esters vom Smp. 256°. Beim Sublimieren dieses Esters erhielt man ein nur um wenige Grade tiefer schmelzendes Produkt (Analysepräparat Nr. 3). Der *Karrer'sche* Methylester vom Smp. 241° bestand wohl auch hauptsächlich aus der höherschmelzenden Modifikation. Während *Voss* aus den beiden Säuren zwei verschiedene Acetylverbindungen erhalten konnte, haben *Bergmann* (Smp. 317—318°) und wir (309—313°) nur die höherschmelzende Form iso-

Tabelle 1.
Glycyrrhetinsäure.

Bruttoformel			Ber. % C	Ber. % H	Ber. Äquiv.-Gew.
C ₄₅ H ₇₂ O ₆ (CH-Prozente gleich wie C ₃₀ H ₄₈ O ₄)			76,21	10,24	722
C ₂₃ H ₃₆ O ₃			76,60	10,07	360,3
C ₃₀ H ₄₆ O ₄			76,53	9,86	470,4
C ₃₀ H ₄₄ O ₄			76,87	9,46	468,4
Autor	Smp.	[α] _D	Gef. % C	Gef. % H	Gef. Äquiv.-Gew. (Titr.)
<i>Karrer</i>	297°		75,88—76,43 Mittel: 76,23	9,71—10,41 10,33	722
<i>Bergmann</i>	303°	+ 145° (Dioxan)	76,47	9,76	
<i>Voss</i> (α-Glyc.-Säure)	283°	+ 140° (Alkohol abs.)	76,46	9,86	476
<i>Voss</i> (β-Glyc.-Säure)	296°	+ 86° (Alkohol abs.)	76,00	9,64	486,5
<i>R. L.</i> ¹⁾	287°	+ 163° (Chloroform)	76,79	9,61	463,4
	300°	+ 161° (Chloroform)	76,62 76,34	9,96 9,85	463,5 464,5
<i>R. F. L.</i> ¹⁾	296°		(1a) 76,56 (1b) 76,57 (1c) 76,41	9,81 9,89 9,79	(1d) 469,4 (1e) 472,0
	298°		(2a) 76,41 (2b) 76,52	9,89 9,81	(2c) 478,5
Mittel von (1) und (2)			76,49	9,84	473,3
Abweichungen der Mittelwerte von den berechn. Werten für C ₃₀ H ₄₆ O ₄ . . .			- 0,04	- 0,02	+ 2,9

¹⁾ In den Tabellen 1—4 bedeutet „*R. L.*“ *Ruzicka* und *Leuenberger*, *Helv.* 19, 1402 (1936) und „*R. F. L.*“ die Autoren vorliegender Abhandlung.

liert. Wir fanden, dass unser Präparat den Schmelzpunkt von etwa 310° beim Sublimieren nicht ändert. Da nach unseren Beobachtungen die beiden Modifikationen der Säure durch Umkrystallisieren ineinander umgewandelt werden können, so neigen wir zur Annahme von Krystallmodifikationen, während die Angaben von *Voss* eher auf Isomerie hindeuten würden.

Analysen und Bruttoformeln. Zur Entscheidung haben wir zwei Präparate der Glycyrrhetinsäure (Tabelle 1, Präparate 1 und 2), drei des Methylesters (Tabelle 2, Präparate 3, 4, 5), und je eines der Acetyl-glycyrrhetinsäure (Tabelle 3, Präparat 6) und deren Methylesters (Tabelle 4, Präparat 7) gut gereinigt und unter Einhaltung der im experimentellen Teil angegebenen Bedingungen (Abschnitte A—D daselbst) sorgfältig analysiert. Um Wiederholungen zu vermeiden, haben wir uns im experimentellen Teil auf die Gewichtsangaben beschränkt, und die Prozentzahlen nur in den Tabellen des theoretischen Teils aufgeführt. Jede analytische Bestimmung eines Präparates wurde ausserdem mit einem Buchstaben (a—f) versehen, um die Kontrolle zu erleichtern. Von den in dieser Arbeit neu gewonnenen analytischen Daten¹⁾ haben wir in den Tabellen noch die Mittelwerte angegeben, sowie die Abweichungen derselben von den für die Formel $C_{30}H_{46}O_4$ berechneten Zahlenwerten.

Zum Vergleich wurden in den Tabellen auch die früher, in den einleitend erwähnten Publikationen, mitgeteilten Analysendaten aufgenommen. Jede Tabelle beginnt mit den theoretischen Prozentzahlen der 4 zu diskutierenden Formeln, wobei zu betonen ist, dass der *Karrer'schen* Formel $C_{45}H_{72}O_6$ ²⁾ der Glycyrrhetinsäure die gleichen CH-Werte zukommen wie der Formel $C_{30}H_{48}O_4$ ³⁾, deren Prüfung neben $C_{30}H_{44}O_4$ ⁴⁾ ohnehin von Interesse ist.

CH-Bestimmungen. Die meisten *Bergmann'schen* Analysenwerte stimmen tatsächlich am besten für die Formel $C_{30}H_{46}O_4$, mit Ausnahme der Analyse der Acetyl-glycyrrhetinsäure, die einen zu geringen C-Wert zeigt. Die Analysen von *Karrer* zeigen entweder auf die Formel $C_{30}H_{46}O_4$ stimmende oder zu tiefe C-Werte; die H-Werte sind entweder richtig oder aber zu hoch, was ja auch den Grund für die Ableitung der relativ wasserstoffreichen Formel durch *Karrer* bildete. Die von uns (*R. L.*) und *Voss* schon publizierten Analysen stimmen grösstenteils am besten auf die Formel $C_{30}H_{46}O_4$, mit Ausnahme zweier *Voss'scher* C-Werte, die etwa 0,5% zu tief sind.

¹⁾ In den Tabellen mit „*R. F. L.*“ bezeichnet.

²⁾ In unserer ersten Publikation, *Helv.* **19**, 1403, Zeile 11 von oben blieb infolge eines Druckfehlers $C_{45}H_{72}O_5$ statt $C_{45}H_{72}O_6$ stehen.

³⁾ Die Formel $C_{30}H_{48}O_4$ bildet gerade $\frac{2}{3}$ der *Karrer'schen* Formel.

⁴⁾ Es ist ein Missverständnis, wenn *Voss* meint, dass wir die Formel $C_{30}H_{44}O_4$ derjenigen mit 46 H-Atomen vorgezogen hätten; wir betonten lediglich, dass das vorhandene analytische Material nicht ausreichend war für eine endgültige Entscheidung.

Unsere neuen 16 Analysen der 7 Präparate stimmen alle gut für die Formel $C_{30}H_{46}O_4$, die Mittelwerte bei den einzelnen 4 Verbindungen (Tabellen 1–4) weichen nur um 0,02–0,12 % von der Theorie ab, so dass die dieser Formel entsprechende prozentische Zusammensetzung der Glycyrrhetinsäure als sichergestellt betrachtet werden kann, sofern eine solche Entscheidung auf Grund von Analysendaten überhaupt möglich ist. Zur Charakterisierung der Zuverlässigkeit unserer Analysenwerte sei erwähnt, dass gleichzeitig ausgeführte Testverbrennungen reiner Oleanolsäure im Mittel innerhalb 0,01 % im C-Wert und innerhalb 0,13 % im H-Wert mit der Theorie übereinstimmen.

Tabelle 2.
Glycyrrhetinsäure-methylester

Bruttoformel			Ber. % C	Ber. % H	Ber. % OCH ₃	Ber. Äquiv.-G.
$C_{46}H_{74}O_6$ (CH-Prozente gleich wie $C_{31}H_{50}O_4$)			76,48	10,36	4,29	736
$C_{24}H_{38}O_3$			76,94	10,23	8,3	374,3
$C_{31}H_{46}O_4$			76,80	9,99	6,40	484,4
$C_{31}H_{46}O_4$			77,11	9,62	6,41	482,4
Autor	Smp	$[\alpha]_D$	Gef. % C	Gef. % H	Gef. % OCH ₃	Gef. Äquiv.-G. (Verseifg.)
<i>Karrer</i>	241°		76,30	10,03		ca 730
<i>Bergmann</i>	255°	+ 166,7 (Dioxan)	76,59 76,70	9,76 9,84	8,14	
<i>Voss</i> (α -Verbindung)	229°	+ 108,5° (Alkohol abs.)	76,62 76,25	9,64 9,91	6,13 5,99	
<i>Voss</i> (β -Verbindung)	251°	+ 90° (Alkohol abs.)				
<i>R. L.</i>	259°		76,95	9,91		
<i>R. F. L.</i>	249°		(3a) 76,96 (3b) 76,89	9,88 9,80		
	256°		(4a) 76,70 (4b) 76,69	9,92 9,91	(4c) 6,35 (4d) 6,34	(4e) 480,2
	255°	+ 156° (Chloroform)	(5a) 76,64 (5b) 76,74	10,03 9,94	(5c) 6,30	
Mittel von (3), (4) und (5)			76,77	9,91	6,33	480,2
Abweichungen der Mittelwerte von den berechn. Werten für $C_{31}H_{46}O_4$			-0,03	-0,08	-0,07	-4,2

Äquivalentgewichte durch Verseifung. *Karrer* fand bei einer Verseifung des Methylesters mit 0,1-n. Lauge ein Äquivalent-

gewicht von etwa 730. *Bergmann* wiederholte diesen Versuch und stellte durch Aufarbeitung des Ansatzes fest, dass dabei ein bestimmter Betrag des Esters unverseift bleibt, also das Äquivalentgewicht kleiner sein muss. Statt nun normalerweise einen neuen Versuch mit stärkerer Lauge anzustellen, um so eine quantitative Verseifung zu erzielen, zieht *Bergmann* das Gewicht der durch präparative Aufarbeitung des Verseifungsansatzes regenerierten Menge unverseiften Esters vom Gewicht der Ausgangssubstanz ab, und findet so ein Äquivalentgewicht von ungefähr 370, also entsprechend der Theorie für $C_{24}H_{38}O_3$. Wir glauben nicht, dass dieses merkwürdige Verfahren *Bergmann's* zur Bestimmung von Verseifungszahlen erlaubt ist, da ihm leicht ersichtliche Fehler anhaften.

Tabelle 3.
Acetyl-glycyrrhetinsäure.

Bruttoformel			Ber. % C	Ber. % H	Ber. % COCH ₃	Ber. Äquiv.-G.
C ₄₀ H ₇₆ O ₈ (Diacetat) ,			74,20	9,66		793
C ₃₂ H ₅₀ O ₅ (Monoacetat)			74,66	9,77		514,4
C ₂₅ H ₃₈ O ₄ „			74,57	9,52		402,3
C ₃₂ H ₄₈ O ₅ „			74,95	9,43	8,40	512,4
C ₃₂ H ₄₈ O ₅ „			75,24	9,09		510,4
Autor	Smp.	[α _D]	Gef. % C	Gef. % H	Gef. % COCH ₃	Gef. Äquiv.-G. (Titrat.)
<i>Karrer</i>			74,83	9,63		
<i>Bergmann</i>	317°	+ 144,6° (Chloroform)	74,58	9,38		
<i>Voss</i> (α-Verbindung)	308°	+ 122° (Alkohol abs.)	74,89	9,28	8,64	
<i>Voss</i> (β-Verbindung)	291°	+ 109° (Alkohol abs.)	74,67	9,06		
<i>R. L.</i>	309°	+ 145° (Chloroform)	74,91	9,49		507,8
<i>R. F. L.</i>	311°		(6a) 74,97 (6b) 74,94 (6c) 75,01	9,57 9,43 9,49		(6d) 517,2 (6e) 511,4
Mittel von (6):			74,97	9,49		514,3
Abweichungen der Mittelwerte von den berechneten Werten für C ₃₂ H ₄₈ O ₅ . .			+ 0,02	+ 0,06		+ 1,9

Wir haben zur Kontrolle Glycyrrhetinsäure-methylester und Acetyl-glycyrrhetinsäure-methylester sowohl mit 0,1-n. wie auch mit 0,5-n. alkoholischer Lauge 22 Stunden gekocht. Mit der stärkeren

Lauge wurden genau die Werte erhalten, die zur Formel $C_{30}H_{46}O_4$ führen (Analysen 4e und 7e). Mit 0,1-n. Lauge erhielten wir ein scheinbares Äquivalentgewicht von 629 beim Ester (Analyse 4f) bzw. 289,4 beim Acetylesther (Analyse 7f), da dabei keine vollständige Verseifung eingetreten war¹).

Methoxylbestimmungen. Die von *Voss* angegebenen Methoxylwerte stimmen mit den theoretischen Zahlen (für Derivate der C_{30} -Formel) oder liegen bis 0,4% unterhalb. Die *Bergmann*-schen Werte betragen etwa das 1½-fache und stimmen auf seine Bruttoformeln. Wir haben 5 Methoxylbestimmungen (Tabelle 2 und 4) durchgeführt, die alle sehr genau zur Formel $C_{30}H_{46}O_4$ hinweisen. Wir machten aber die Beobachtung, dass bei sehr energischer Behandlung der beiden Ester mit Jodwasserstoffsäure wesentlich höhere Werte für Methoxyl erhalten werden können, die aber über die von *Bergmann* angegebenen hinausgehen und nicht reproduzierbar sind. Es findet dabei vielleicht eine weitergehende Spaltung der Glycyrrhetinsäuremolekel statt, die Gegenstand einer genaueren Untersuchung bildet. Es ist möglich, dass *Bergmann* bei seinen Methoxylbestimmungen zufällig solche Bedingungen einhielt und daher die viel zu hohen Werte erzielte. Wir betonen ausdrücklich, dass die im experimentellen Teil angegebenen Bedingungen bei unseren Methoxylbestimmungen durchaus normal und ausgezeichnet reproduzierbar sind.

Titrationen²). Nach unseren jahrelangen Erfahrungen liefern die Mikrotitrationen bei den Triterpensäuren³) gut übereinstimmende und zuverlässige Werte. Wir haben neuerdings eine Reihe von Titrationen der Glycyrrhetinsäure sowie des Acetylderivats durchgeführt, die gleich den früher publizierten Werten sehr genau das der Formel $C_{30}H_{46}O_4$ entsprechende Äquivalentgewicht ergeben. Es sei nur erwähnt, dass die gleichzeitigen Kontrolltitrationen von reiner Oleanolsäure Äquivalentgewichte gaben, die im Mittel (457,0) auf 0,6 Einheiten mit der Theorie übereinstimmten.

Molekulargewichtsbestimmungen. Es ist uns bekannt, dass die *Rast*'sche Methode ungeeignet ist für Molekulargewichtsbestimmungen bei so schwerlöslichen Verbindungen, wie es die Triterpenderivate sind, sodass wir prinzipiell auf die Diskussion der nach dieser Methodik erhaltenen Werte verzichten möchten. *Bergmann* macht dann noch eine Angabe, dass sich aus röntgenographischen Daten für die Glycyrrhetinsäure ein Molekulargewicht von 425 (± 24) ergibt, also ein Wert, der genau zwischen denen liegt, die sich für die beiden strittigen Formeln mit C_{23} und C_{30} berechnen.

¹) Die Verseifungen 4f und 7f sind nicht in die Tabellen aufgenommen worden.

²) Vgl. die Angaben über Einzelheiten im experimentellen Teil.

³) Vgl. besonders *Helv.* 15, 472 (1932).

In dem von *Bergmann* angeführten Messungsprotokoll wird hervor-
gehoben, dass die Röntgenaufnahme infolge schlechter Krystallaus-
bildung keine sehr genauen Ergebnisse lieferte. Immerhin sei be-
merkt, dass sich aus den von *Bergmann* angegebenen Zahlen nicht
425 (± 24) als Mol.-Gew. berechnet, sondern, wie uns Herr Dr.
G. Giacomello, der die Rechnung kontrollierte, mitteilt, 468,8 (± 24),
was also in guter Übereinstimmung steht mit dem Mol.-Gew. für
 $C_{30}H_{46}O_4$.

Tabelle 4.
Acetyl-glycyrrhetinsäure-methylester.

Bruttoformel			Ber. % C	Ber. % H	Ber. % OCH ₃	Ber. Äquiv.-Gew.
$C_{33}H_{52}O_5$ (Monoacetat)			74,95	9,94	5,86	264,2
$C_{26}H_{40}O_4$ „			74,94	9,68	7,45	209,2
$C_{33}H_{50}O_5$ „			75,23	9,57	5,89	263,2
$C_{33}H_{48}O_5$ „			75,52	9,22		262,2
Autor	Smp.	$[\alpha_D]$	Gef. % C	Gef. % H	Gef. % OCH ₃	Gef. Äquiv.-Gew. (Verseifg.)
<i>Bergmann</i>	299°	+147,6° (Benzol)	75,32	9,44	7,61	
<i>R. L.</i>	299°		75,39	9,52		
<i>R. F. L.</i>	300°	+145° (Chloroform)	(7a) 75,11 (7b) 75,26	9,42 9,47	(7c) 5,82 (7d) 5,59	(7e) 262,4
Mittel von (7):			75,19	9,45	5,71	262,4
Abweichungen der Mittelwerte von den berechneten Werten für $C_{33}H_{50}O_5$			-0,04	-0,12	-0,18	-0,8

Es kann zusammenfassend festgestellt werden, dass
keine der von *E. Bergmann* und *F. Bergmann* gemachten Ein-
wendungen gegen die Formel $C_{30}H_{46}O_4$ stichhaltig ist. Man
wird auf Grund der schon bekannten und jetzt von uns
neu gewonnenen zuverlässigen analytischen Daten diese
Formel als weitgehend gesichert betrachten müssen.

Es sei ferner über einige im experimentellen Teil nicht be-
schriebene negative Versuche referiert. In Übereinstimmung mit *Voss*
konnte aus Glycyrrhetinsäure weder ein Semicarbazon noch ein
Oxim erhalten werden. Desgleichen blieb Acetyl-glycyrrhetinsäure
beim Kochen mit Acetanhydrid in Pyridin unverändert¹⁾. Bei der

¹⁾ Vgl. die Diss. von *H. Hösl*, Zürich, E. T. H. 1935, S. 38, wo nach diesem Ver-
fahren die Acetylierung einer reaktionsträgen Hydroxylgruppe der Sumaresinolsäure
erzungen werden konnte.

Titration mit Benzopersäure nahm Glycyrrhetinsäure keinen Sauerstoff auf. Über die vielleicht ätherartige Funktion des vierten Sauerstoffatoms der Glycyrrhetinsäure werden erst spätere Versuche Auskunft geben können.

Zusatz bei der Korrektur. Da sich bisher keine Doppelbindung in der Glycyrrhetinsäure nachweisen liess, so wird man vorläufig in derselben die Anwesenheit von 6 Kohlenstoffringen in Erwägung ziehen müssen, wie es auch *Wieland* für die Chinovasäure annimmt. *Wieland*, *Hartmann* und *Dietrich*¹⁾ erhielten bei der Dehydrierung von Chinovasäure unser Polymethyl-picen vom Smp. 306^o, dagegen keine Naphtalinkohlenwasserstoffe. Es war daher erwünscht, auch die Dehydrierung von Glycyrrhetinsäure genauer zu verfolgen²⁾, da sich *Ruzicka* und *van Veen*³⁾ früher dabei auf die Isolierung von Sapotalin beschränkten. Von der im Gange sich befindenden Untersuchung⁴⁾ der Dehydrierungsprodukte von Glycyrrhetinsäure mit Selen erwähnen wir hier nur die bisher isolierten Einzelprodukte: Sapotalin (Smp. und Mischprobe des Pikrats 131^o, Styphnats 158^o und Trinitro-benzolats 143^o), 2,7-Dimethyl-naphtalin (Smp. und Mischprobe des Kohlenwasserstoffs 98^o und Styphnats 158^o), Polymethyl-picen (Smp. und Mischprobe 306^o). Nach Abschluss dieser Untersuchung werden wir genauér über die Einzelheiten berichten.

Experimenteller Teil⁵⁾.

Gewinnung von glycyrrhizinsaurem Kalium aus Succus Liquiritiae.

500 g Succus Liquiritiae werden in 1 Liter Wasser gelöst und mit konz. Schwefelsäure als zäher Brei gefällt. Dieser wird, wie früher beschrieben wurde⁶⁾, in das Kaliumsalz übergeführt.

Milde Hydrolyse des Saponins mit Salzsäure.

50 g rohes Kaliumsalz des Glycyrrhizins werden während 15 Minuten mit 200 cm³ konz. Salzsäure auf 50^o erwärmt und nach dem

¹⁾ A. 522, 191 (1936).

²⁾ Wir haben die Wiederholung unserer früher beschriebenen Dehydrierung schon vor kurzem angekündigt, *Helv.* 19, 1403, Anm. 2 (1936).

³⁾ Z. physiol. Ch. 184, 69 (1929).

⁴⁾ Da inzwischen auch *Bergmann* mit der Untersuchung dieser Dehydrierung begonnen hat (vgl. den Zusatz auf Seite 207), sehen wir uns zur Bekanntgabe unseres Teilergebnisses veranlasst. *Bergmann* bezeichnet die Bildung des Polymethyl-picens aus Glycyrrhetinsäure nun trotz seiner anderen Argumente als „eindeutigen Beweis zugunsten der *Voss-Ruzicka*'schen Formel“. Das Polymethyl-picen kann selbstverständlicherweise nicht als ein solcher Beweis betrachtet werden; man kann nur folgern, dass dadurch ein neuer Beweis gegen die C₂₃-Formel gewonnen wurde. Die vorläufig bestehenden Beweise zugunsten der C₃₀-Formel sind die oben zusammengestellten.

⁵⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

⁶⁾ *Helv.* 19, 1404 (1936).

Erkalten mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt, worauf filtriert wird. Es resultieren 20 g eines dunkeln Produktes, welches nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Äthanol und Methanol rein weiss wird. Es gelang auch bei diesem Präparat, die hoch- und die tiefschmelzende Krystallform darzustellen. Ein von 298—300° schmelzendes Krystallpulver wurde analysiert (*Analysenpräparat Nr. 2*).

Alkoholyse von glycyrrhizinsurem Kalium¹).

10 g reines Salz werden in 100 cm³ Methanol mit 7 cm³ 30-proz. Salzsäure 15 Stunden lang gekocht. Beim Erkalten scheidet sich ein weisser flockiger Niederschlag von Glycyrrhetinsäure-methylester aus, der abgenutscht wird. Das zum Sieden erhitzte Filtrat wird mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt, wobei nochmals eine Portion Ester gewonnen werden kann. Man erhält zusammen ungefähr 5 g davon. Dieser Ester ist identisch mit dem, welchen man durch Umsatz von Glycyrrhetinsäure mit Diazomethan erhält. Beim Umkrystallisieren grösserer Mengen des Methylesters zeigte sich ein starkes, von vorläufig unbestimmbaren Krystallisationsbedingungen abhängiges Schwanken des Schmelzpunktes zwischen etwa 220° und 256°. Ein Präparat, das bei 256° schmolz, wurde analysiert (*Analysenpräparat Nr. 5*).

(Nr. 5) $\alpha_D^{18} = +2,70^\circ$ (Chloroform, $l = 1$ dm, $c = 1,736$), $[\alpha]_D = +156^\circ$.

Der Glycyrrhetinsäure-methylester lässt sich bei 210° und 0,03 mm glatt sublimieren. Das dabei erhaltene, analysenreine Präparat schmolz bei 249° (*Analysenpräparat Nr. 3*).

Sublimation von Acetyl-glycyrrhetinsäure.

Eine kleine Substanzmenge wurde bei 270° und 0,1 mm sublimiert, wobei sich ein Teil des Materials zu öligen Produkten zersetzte. Das Sublimat konnte nur durch Umkrystallisation wieder völlig von den flüssigen Anteilen befreit werden, die nicht weiter untersucht wurden. Das so gereinigte Acetat schmolz, wie das Ausgangsprodukt, von 308—313°.

Acetyl-glycyrrhetinsäure-methylester.

Durch Kochen von Glycyrrhetinsäure-methylester mit Acetanhydrid während einiger Stunden, Verdampfen im Vakuum und Umkrystallisieren aus Chloroform-Methanol erhielten wir ein Präparat vom Smp. 300—301° (*Analysenpräparat Nr. 7*), das sich nach der Mischprobe als identisch erwies mit dem früher beschriebenen²)

¹) Gearbeitet wurde unter Anlehnung an die von Voss, Klein und Sauer, B. 70, 131 (1937) beschriebene Alkoholyse des Ammoniumsalzes.

²) Helv. 19, 1404 (1936).

Acetyl-glycyrrhetinsäure-methylester vom Smp. 299—300°, welcher durch Behandlung von Acetyl-glycyrrhetinsäure mit Diazomethan hergestellt war.

(Nr. 7) $\alpha_D^{19} = + 0,86^\circ$ (Chloroform, $l = 1$ dm, $c = 0,596$), $[\alpha]_D = + 145^\circ$.

Bemerkungen zu den Analysen (Abschnitte A—D).

Ausser den oben erwähnten Analysenpräparaten (Nr. 2, 3, 5 und 7) sind folgende analysiert worden:

Analysenpräparat Nr. 1: Glycyrrhetinsäure, Smp. 296—300°, hergestellt durch Verseifung des ursprünglichen Acetats.

Analysenpräparat Nr. 4: Glycyrrhetinsäure-methylester, Smp. 256°, hergestellt mittels Diazomethan aus Glycyrrhetinsäure, die durch Verseifung der ursprünglichen Acetyl-glycyrrhetinsäure bereitet war.

Analysenpräparat Nr. 6: Acetyl-glycyrrhetinsäure, Smp. 311 bis 313°, hergestellt durch Umkrystallisieren des Acetats von roher Glycyrrhetinsäure.

Diese drei Präparate (Nr. 1, 4 und 6) wurden nach den früher gegebenen Vorschriften hergestellt¹⁾.

In den Abschnitten A—D werden von den Analysen der Präparate 1—7 nur die Gewichte angegeben. Die gefundenen Prozente sind in den Tabellen 1—4 in der Einleitung dieser Arbeit angegeben und immer mit der Nummer des Präparats versehen. Jede analytische Bestimmung, die in diesem experimentellen Teil mit den Präparaten 1—7 beschrieben ist, wurde ausserdem durch einen Buchstaben (a—f) bezeichnet.

A. Kohlenwasserstoff-Bestimmungen.

Die Trocknung der Substanzen wurde in allen Fällen bis zur Gewichtskonstanz durchgeführt. Dies war unter folgenden Bedingungen meistens nach etwa 24 Stunden der Fall: Temperatur 110°, Vakuum 0,1—0,3 mm, Trocknungsmittel Phosphorperoxyd. Es hat sich herausgestellt, dass bei einigen Produkten (besonders beim Methylester) Chloroform, das zur Umkrystallisation verwendet wurde, hartnäckig zurückgehalten wird. Trocknung bei 140—150° führte bei Anwesenheit von Chloroform auch nicht zum Ziel.

Als Testsubstanz wurde auf gleiche Art getrocknete, mehrmals umkrystallisierte reinste Oleanolsäure verwendet, die zur Kontrolle in regelmässigen Abständen sechsmal zwischen den angeführten Analysen verbrannt wurde. Von den Analysen der Oleanolsäure werden hier nur die Prozentzahlen angegeben.

¹⁾ Helv. **19**, 1404 (1936).

Oleanolsäure:		% C	% H
	Gef.	78,85	10,45
	„	78,93	10,44
	„	78,89	10,41
	„	78,76	10,51
	„	78,89	10,42
	„	78,97	10,51
	Mittel: Gef.	78,88	10,46
	$C_{30}H_{48}O_3$ Ber.	78,88	10,59

Glycyrrhetinsäure:

1 a)	3,231 mg Subst. gaben	9,07 mg CO_2 und	2,83 mg H_2O
1 b)	3,576 mg Subst. gaben	10,04 mg CO_2 und	3,16 mg H_2O
1 c)	3,441 mg Subst. gaben	9,64 mg CO_2 und	3,01 mg H_2O
2 a)	3,223 mg Subst. gaben	9,03 mg CO_2 und	2,85 mg H_2O
2 b)	3,297 mg Subst. gaben	9,25 mg CO_2 und	2,89 mg H_2O

Glycyrrhetinsäure-methylester:

3 a)	3,161 mg Subst. gaben	8,92 mg CO_2 und	2,79 mg H_2O
3 b)	3,256 mg Subst. gaben	9,18 mg CO_2 und	2,85 mg H_2O
4 a)	3,634 mg Subst. gaben	10,22 mg CO_2 und	3,22 mg H_2O
4 b)	3,592 mg Subst. gaben	10,10 mg CO_2 und	3,18 mg H_2O
5 a)	3,804 mg Subst. gaben	10,69 mg CO_2 und	3,41 mg H_2O
5 b)	4,051 mg Subst. gaben	11,40 mg CO_2 und	3,60 mg H_2O

Acetyl-glycyrrhetinsäure:

6 a)	3,354 mg Subst. gaben	9,22 mg CO_2 und	2,87 mg H_2O
6 b)	3,512 mg Subst. gaben	9,65 mg CO_2 und	2,96 mg H_2O
6 c)	3,167 mg Subst. gaben	8,71 mg CO_2 und	2,68 mg H_2O

Acetyl-glycyrrhetinsäure-methylester:

7 a)	4,372 mg Subst. gaben	12,04 mg CO_2 und	3,68 mg H_2O
7 b)	4,077 mg Subst. gaben	11,25 mg CO_2 und	3,45 mg H_2O

B. Titrationen.

Die Titrationen wurden wie früher¹⁾ so ausgeführt, dass abwechselnd mit den neuen Substanzen besonders reine Oleanolsäure (das gleiche Präparat fand auch als Kontrollsubstanz bei der Kohlenwasserstoffbestimmung Verwendung) titriert wurde. Aus der Summe der Testtitrationen wurde der Faktor der Lauge bestimmt und dann alle Titrationen (auch die Testtitrationen) mit Hilfe dieses Faktors berechnet. Auf diese Art hat man an Hand der Abweichungen bei den Testbestimmungen zugleich ein Bild für die Genauigkeit der Methode.

Die Substanzen wurden in 5, bzw. die Acetyl-glycyrrhetinsäure in 10 cm³ vorher gekochtem, neutralem, absolutem Alkohol gelöst und unter fortwährendem Umschwenken und intermittierendem Kochen mit Hilfe von Phenolphthalein und etwa 0,015-n. wässriger Kalilauge titriert. Die Umrechnung der Lauge erfolgte aus Bequemlichkeitsgründen auf 0,01-n.

¹⁾ Helv. 15, 472 (1932).

Glycyrrhetinsäure:

- 1 d) 20,149 mg Subst. verbrauchten 4,293 cm³ 0,01-n. Kalilauge
- 1 e) 24,290 mg Subst. verbrauchten 5,147 cm³ 0,01-n. Kalilauge
- 2 c) 23,461 mg Subst. verbrauchten 4,903 cm³ 0,01-n. Kalilauge

Acetyl-glycyrrhetinsäure:

- 6 d) 22,643 mg Subst. verbrauchten 4,379 cm³ 0,01-n. Kalilauge
- 6 e) 24,798 mg Subst. verbrauchten 4,850 cm³ 0,01-n. Kalilauge

Oleanolsäure:

	Gef. Äquiv.-Gew.	454,5
	„	460,7
	„	455,9
Mittel:	Gef. Äquiv.-Gew.	457,0
C ₃₀ H ₄₈ O ₃	Ber.	456,4

C. Methoxylbestimmungen.

Die Methoxylbestimmung begegnet im Falle der Glycyrrhetinsäure-derivate zunächst beträchtlichen Schwierigkeiten. Der Gross-
 teil der Analysen liefert um 0,5—1% zu tiefe Resultate. Dies liegt nach unsern Beobachtungen hauptsächlich an der Schwerlöslichkeit der vorliegenden Ester. Es ist bei uns üblich, bei jeder Mikro-
 methoxyl-Bestimmung die zu untersuchende Substanz in einem Gemisch von wenigen Tropfen Acetanhydrid und etwas Phenol zu lösen. Durch die Zugabe der Jodwasserstoffsäure fallen allerdings die meisten Verbindungen wieder aus, aber in sehr feiner Verteilung, wodurch die vollständige Verseifung innerhalb der Versuchszeit doch gewährleistet wird. Bei den Glycyrrhetinsäure-estern beobachtet man schon eine erhebliche Schwerlöslichkeit im Phenol-Acetanhydrid-Gemisch. Eine Auflösung ist erst beim Erwärmen und bei Verwendung von ziemlich viel Lösungsmittel zu erreichen.

Bei Vorliegen von reinsten Estern ist die Methoxylbestimmung glatt durchführbar, insofern die oben beschriebenen Bedingungen eingehalten werden und zudem die Ausführung in verstärkter Form (Methylimid-Methode) mit 2—3 Destillationen gewählt wird. Meistens ist bei der dritten Destillation keine oder nur mehr geringe Niederschlagsbildung festzustellen. Diese Erscheinung ist aber kaum einer schweren Verseifbarkeit zuzuschreiben. Wahrscheinlich wird durch die erhebliche Verlängerung der Versuchsdauer auch hartnäckig ungelöste Substanz nach und nach gelöst und so der Verseifung zugeführt.

Glycyrrhetinsäure-methylester:

- 4 c) 3,137 mg Subst. gaben 1,508 mg AgJ
- 4 d) 3,471 mg Subst. gaben 1,379 mg AgJ
- 5 c) 4,235 mg Subst. gaben 2,019 mg AgJ

Acetyl-glycyrrhetinsäure-methylester:

- 7 c) 2,732 mg Subst. gaben 1,203 mg AgJ
- 7 d) 3,487 mg Subst. gaben 1,465 mg AgJ

D. Verseifungen.

Die Einwagen wurden in den dazu benützten Spezialkölbchen mit je 1,5 cm³ 0,2-n. bzw. 1,0-n. 80-proz. alkoholischer Kalilauge versetzt und mit wieder je 1,5 cm³ absolutem Alkohol verdünnt, sodass die eigentliche Verseifungskonzentration 0,1-n. bzw. 0,5-n. war. Versuchsdauer 22 Stunden, Temperatur 80°.

Sowohl der Methylester als der Acetyl-methylester lösten sich zunächst nur schwer in der alkoholischen Lauge. Nachdem etwa 1—2 Stunden erhitzt war, trat klare Lösung ein.

Glycyrrhetinsäure-methylester:

- 4 e) 20,54 mg Subst. verbrauchten 0,428 cm³ 0,1-n. KOH
Verseifungskonzentration: 0,5-n.
- 4 f) 19,86 mg Subst. verbrauchten 0,315 cm³ 0,1-n. KOH
Verseifungskonzentration: 0,1-n.

Acetyl-glycyrrhetinsäure-methylester:

- 7 e) 19,30 mg Subst. verbrauchten 0,736 cm³ 0,1-n. KOH
Verseifungskonzentration: 0,5 n.
- 7 f) 18,61 mg Subst. verbrauchten 0,643 cm³ 0,1-n. KOH
Verseifungskonzentration: 0,1-n.

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

44. Polyterpene und Polyterpenoide CXII¹).

Über die Struktur der Ringe C—E der pentacyclischen Triterpene

von L. Ruzicka, M. W. Goldberg und K. Hofmann.

(15. II. 37.)

Es wurde kürzlich²⁾ darauf aufmerksam gemacht, dass die für die pentacyclischen Triterpene, welche bei der Dehydrierung das Polymethyl-picen vom Smp. 306° liefern, neuerdings in Erwägung gezogenen Kohlenstoffgerüste keine Erklärung geben für die Entstehung des Sapotalins (1,2,7-Trimethyl-naphtalin) und des 2,7-Dimethyl-naphtalins als Dehydrierungsprodukte. Auf Grund gewisser, sowohl in negativer wie positiver Richtung aufschlussreicher experimenteller Ergebnisse, die unten kurz erwähnt werden und über die später ausführlicher berichtet werden soll, drängte sich uns die Überzeugung auf, dass das Carboxyl und die Doppelbindung nicht im Ringe E, sondern in C liegen müssen, wodurch man zur

¹) CXI. Mitt. Helv. **20**, 312 (1937).

²) Helv. **19**, 1391 (1936); Chemistry and Industry **56**, 119 (1937).