

Androstan-3-cis, 17-cis-diol (XII).

0,25 g Platinoxid wurden unter 10 cm³ Eisessig vorreduziert. Nach Zusatz von 1,45 g Androstan-3-on-17-cis-ol (XI), 15 cm³ Eisessig und 0,25 cm³ Bromwasserstoffsäure (d = 1,5) wurde unter Schütteln bei 65° hydriert. Nach 40 Minuten war die für 1 Mol berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Die filtrierte Reduktionslösung wurde im Vakuum eingedampft. Das zurückbleibende Öl, welches ein Diolgemisch in teilweise acetyliertem Zustande vorstellt, wurde durch Kochen mit 25 cm³ 1-n. methanolischer Natronlauge verseift und dann mit Wasser gefällt. Nach dem Trocknen wurde das Androstan-3-cis, 17-cis-diol (XII) durch Umlösen aus Essigester in feinen filzigen Nadelchen vom Smp. 227—228° erhalten, während das ebenfalls zu erwartende Androstan-3-trans, 17-cis-diol noch nicht in reinem Zustand aus der Mutterlauge abgetrennt werden konnte.

3,505 mg Subst. gaben 10,05 mg CO₂ und 3,39 mg H₂O

C ₁₉ H ₃₂ O ₂	Ber. C 78,00	H 11,05%
	Gef. „ 78,20	„ 10,82%

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

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule in Zürich, und
Wissenschaftliches Laboratorium der Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel.

190. Polyterpene und Polyterpenoide CXXI¹⁾.

Bruttoformel und Dehydrierung des Lupeols

von L. Ruzicka, M. Furter, P. Pieth und H. Schellenberg.

(30. X. 37.)

Als Bruttoformel dieses in verschiedenen Pflanzen beobachteten Triterpenalkohols kommt auf Grund des bisher bekannt gewordenen analytischen Zahlenmaterials in erster Linie C₃₀H₅₀O in Betracht. Das Vorliegen von 30 C-Atomen in der Molekel wurde am besten gestützt durch H. D. Nöjd²⁾, der die Verseifungszahl einiger Ester des Lupeols genau bestimmte. Die Zahl der H-Atome kann dagegen nur durch sorgfältige Analysen entschieden werden. Wir stellen hier den von uns gefundenen Durchschnittswert von 5 Analysen, sowie die für einige Bruttoformeln berechneten Prozentzahlen zusammen:

¹⁾ CXX. Mitt. Helv. 20, 1553 (1937).

²⁾ Arch. Pharm. u. Ber. pharm. Ges. 265, 381 (1927).

$C_{30}H_{48}O$	Ber. C	84,83	H	11,40%
$C_{30}H_{50}O$	84,42	..	11,82%
$C_{30}H_{52}O$	84,03	..	12,23%
$C_{29}H_{48}O$	84,39	..	11,73%
$C_{31}H_{52}O$	84,45	..	11,90%
Durchschnitt (5 Analysen)	Gef. ..	84,39	..	11,87%

Man kann also auf Grund der Analysen nicht zwischen den homologen Formeln $C_{30}H_{50}O$ ($\pm CH_2$) entscheiden; dagegen lässt sich bei feststehender Zahl von C-Atomen mit grosser Wahrscheinlichkeit die Zahl der H-Atome angeben. Es schien uns daher wünschenswert zu sein, die Anzahl der C-Atome noch durch Elementaranalysen eines geeigneten Derivats sicherzustellen. Als solches wurde das Tribromacetat gewählt, das eine besonders deutliche Unterscheidung erlaubt.

$C_{30}H_{48}O$ entspricht	$C_{32}H_{47}O_2Br_3$	Ber. C	54,62	H	6,74	Br	34,10%
$C_{30}H_{50}O$.. $C_{32}H_{49}O_2Br_3$	54,46	..	7,00	..	34,00%
$C_{30}H_{52}O$.. $C_{32}H_{51}O_2Br_3$	54,30	..	7,27	..	33,90%
$C_{29}H_{48}O$.. $C_{31}H_{47}O_2Br_3$	53,82	..	6,85	..	34,69%
$C_{31}H_{52}O$.. $C_{33}H_{51}O_2Br_3$	55,06	..	7,15	..	33,34%
Durchschnitt (3 Analysen)		Gef. ..	54,24	..	7,15%		

Bei den Tribromacetaten ist also eine eindeutige Entscheidung zu Gunsten der Formel mit 30 C-Atomen möglich.

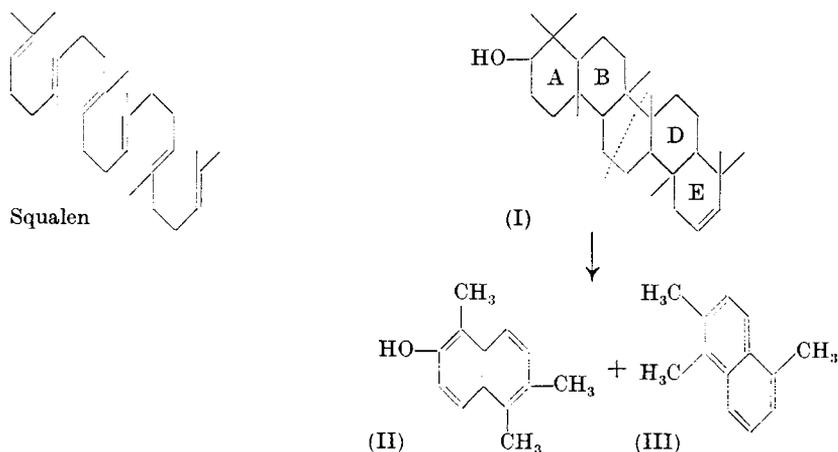
Es wurde schon früher darauf hingewiesen¹⁾, dass das durch katalytische Hydrierung hergestellte Dihydro-lupeol zum Unterschied vom Lupeol selbst keine Gelbfärbung mit Tetranitromethan gibt, also wohl gesättigt ist. Danach müsste das Lupeol gleich wie die Mehrzahl der natürlichen Triterpene pentacyclisch sein. Zur Stütze dieser Folgerung wurde von Lupeol die Molekularrefraktion bestimmt. Der bei 218^o gefundene Wert stimmt innerhalb der Fehlergrenzen mit dem für $C_{30}H_{50}O$ | $\bar{1}$ berechneten überein.

Ruzicka und van Veen²⁾ haben schon vor längerer Zeit vorläufige Angaben gemacht über die Dehydrierung des Lupeols mit Selen. Neben dem Wasserabspaltungsprodukt des Lupeols, dem Lupeylen, wurde ein Pikrat erhalten, das bei der Mischprobe mit Agathalin-pikrat (Pikrat des 1,5,6-Trimethyl-naphtalins III) keine Depression des Schmelzpunktes zeigte. Inzwischen konnten wir uns wiederholt davon überzeugen, dass beim Mischen verschiedener Pikrate nicht immer Depressionen beobachtet werden. Wir haben daher die Dehydrierung mit einer etwas grösseren Menge Lupeol wiederholt und konnten tatsächlich Agathalin einwandfrei nachweisen; es wurden analysenreine Präparate des Pikrats, des Styphnats und des Trinitro-benzolats mit synthetischen Präparaten durch Schmelzpunkte und Mischproben identifiziert. Ausserdem gelang noch die Isolierung des 2-Oxy-agathalins (II); der Nachweis wurde

¹⁾ Ruzicka, Huyser, Pfeiffer und Seidel, A. 471, 27 (1929).

²⁾ Z. physiol. Ch. 184, 80 (1929).

geführt durch Schmelzpunkt und Mischprobe von analysenreinen Präparaten des Oxy-agathalins selbst, des Methyläthers, des Tri-nitro-benzolats des letzteren und des Oxy-agathalin-benzoats. Leider ist es bisher nicht möglich gewesen, ein homologes Picen aus den hochsiedenden Anteilen des Dehydrierungsgemisches in reinem Zustande zu isolieren¹⁾. Von besonderem Interesse ist die Tatsache, dass bei der Dehydrierung des Lupeols kein Sapotalin nachgewiesen wurde; die bequeme Reindarstellung der Agathalin-Derivate zeigt, dass keine nennenswerte Menge eines anderen isomeren Trimethyl-naphtalins anwesend sein konnte. Auf Grund der bisherigen Erfahrungen dürfte man danach in Erwägung ziehen, dass dem Lupeol das pentacyclische Squalengerüst (I) zukommen könnte. Es werden allerdings erst eingehendere Versuche über die Zuverlässigkeit einer solchen Vermutung entscheiden.



Die Formel I würde die gleichzeitige Bildung von Agathalin und Oxy-agathalin erklären, bei Annahme einer Sprengung der Molekel genau in der Mitte (punktierte Linie). Man kann dagegen kaum annehmen, dass Agathalin und Oxy-agathalin aus den gleichen Ringen gebildet werden, da es bei den anderen pentacyclischen Triterpenen, aus denen Oxy-agathalin als Dehydrierungsprodukt entsteht, bisher niemals gelungen ist, Agathalin selbst nachzuweisen, sondern als Trimethyl-naphtalin nur das Sapotalin²⁾. Die vorläufige

¹⁾ Ebenso wenig gelang hier die Isolierung des 1,2,5,6-Tetramethyl-naphtalins, im Gegensatz zur Dehydrierung anderer Triterpene, die neben dem Hydroxyl zwei Methylgruppen benachbart haben.

²⁾ Es wäre zwar denkbar, dass auch bei der Dehydrierung der anderen pentacyclischen Triterpene neben Sapotalin kleine Mengen Agathalin entstehen. Man könnte die tiefrote Färbung mancher Präparate des Sapotalinpikrats, die ab und zu beobachtet wurde, als Verunreinigung mit geringen Mengen Agathalin-pikrat deuten, aber es ist der Nachweis des letzteren bisher niemals gelungen, wenn bei der Dehydrierung Oxy-agathalin auftritt.

Unterbringung der Doppelbindung, über deren Lage man keinen weiteren Anhaltspunkt hat, in einem äusseren Ringe des Gerüsts I soll nur ein Ausdruck sein für die relativ leichte Hydrierbarkeit derselben, die im Gegensatze steht zu der Resistenz der Amyrine gegen alle bisherigen Versuche einer katalytischen Hydrierung.

Experimenteller Teil¹⁾.

Herstellung von Lupeol aus Bresk.

Gearbeitet wurde in der Hauptsache nach den Angaben von *N. H. Cohen*. Wir geben hier nur die Abweichungen von denselben an.

Die aus dem alkoholischen Auszug des Bresk auskrystallisierte Substanz wurde durch Erhitzen mit 20-proz. alkoholischer Kalilauge im Autoklaven auf 160—170° verseift und dann benzoyliert. Zur Kontrolle des Verlaufs der Benzoylierung wurden jeweils Proben des Rohbenzoats mit eingestellter Lauge verseift und so der Gehalt an Benzoat bestimmt. Das Gemisch der Benzoate wurde etwa 10 mal mit Aceton ausgekocht, wonach der Rückstand bei etwa 230° schmolz. Letzterer wurde nun aus einem Aceton-Benzol-Gemisch umkrystallisiert, indem man die Substanz zunächst in Benzol löste und dann Aceton zufügte. Aus 7,5 kg Bresk erhielten wir durch wiederholtes Umkrystallisieren fast 600 g Lupeol-benzoat mit einem Smp. von mindestens 264°. Die reinsten Anteile schmolzen bei 267°. Die Verseifung wurde im Autoklaven bei 160—170° mit 20-proz. alkoholischer Lauge durchgeführt. Nach wiederholtem Umkrystallisieren aus absolutem Alkohol oder Aceton wurde reines Lupeol vom Smp. 215 bis 216° erhalten, der sich bei weiterem Umlösen nicht mehr änderte. Die Ausbeute war 400 g.

Zur Analyse wurde dieses Produkt noch 8 mal umkrystallisiert und bei 115° (0,1 mm) 6 Stunden getrocknet, wonach Gewichtskonstanz eingetreten war.

3,080; 3,161; 3,170; 2,869; 2,886 mg Subst. gaben 9,525; 9,78; 9,80; 8,89; 8,93 mg CO₂ und 3,27; 3,32; 3,37; 3,05; 3,08 mg H₂O

C₃₀H₅₀O Ber. C 84,43
 Gef. „ 84,34; 84,38; 84,32; 84,51; 84,39%
 Ber. H 11,82%
 Gef. „ 11,88; 11,75; 11,89; 11,90; 11,94%

Molekularrefraktion. $d_4^{218} = 0,9457$, $n_4^{218} = 1,4910$.

M_D für C₃₀H₅₀O \bar{V} Ber. = 130,79, Gef. = 130,60.

Da die Substanz bei der Schmelztemperatur etwas veränderlich ist, müssen die Bestimmungen sehr rasch ausgeführt werden.

Tribrom-acetylbromid.

Käufliche Tribromessigsäure wurde durch Umkrystallisieren aus Benzol gereinigt. Nach dem Trocknen erhitzte man 34 g davon mit 10 g Phosphortribromid 2 Stunden auf 145°. Nach dem Filtrieren wurde das Gemisch einer mehrmaligen sorgfältigen frak-

¹⁾ Die Schmelzpunkte sind korrigiert.

tionierten Destillation unterzogen, wobei man das Tribrom-acetylbromid phosphorfrei als bei 86° (11 mm) siedende Flüssigkeit erhielt. Eine Brombestimmung ergab 87,9% Br (Ber. für C₂OBr₄ 88,8%).

Tribromacetat des Lupeols.

2,5 g reinstes Lupeol wurden in 50 cm³ Benzol gelöst, mit 1 g Pyridin und 4,2 g Tribrom-acetylbromid versetzt und 4 Stunden am Wasserbade gekocht. Aufgearbeitet wurde durch Schütteln mit Wasser, Salzsäure, Bicarbonatlösung und nochmals mit Wasser. Die Benzollösung wurde nach dem Einengen mit Aceton versetzt, wobei sich bei 223° schmelzende Krystalle abschieden. Mehrmaliges Umlösen aus Benzol-Aceton erhöhte den Smp. auf 225°, wo er konstant blieb. Zur Analyse wurde 4 Stunden bei 105° (0,1 mm) getrocknet. 3,725; 4,066; 3,600 mg Subst. gaben 7,42; 8,08; 7,155 mg CO₂ und 2,40; 2,59; 2,29 mg H₂O

C₃₂H₄₈O₂Br₃ Ber. C 54,46 H 7,00%
 Gef. .. 54,32; 54,20; 54,21 .. 7,21; 7,13; 7,10%

Im Reichert'schen Fluoreszenzmikroskop fluoreszierte die Substanz einheitlich grau-grün.

Dehydrierung von Lupeol mit Selen.

30 g reines Lupeol wurden mit der doppelten Menge Selen bei 350° Badtemperatur dehydriert. Nach 36 Stunden wurde die Dehydrierung unterbrochen, der Kolben zerschlagen, das erstarrte Dehydrierungsgemisch vom Selenregulus abgetrennt, fein zerrieben und mit heissem Benzol extrahiert. Durch Destillation (Fr. 1 bei 12 mm, Fr. 2—6 bei 0,5 mm) wurden folgende Fraktionen abgetrennt:

1) bis 125°, 6,5 g; 2) 125—160°, 1 g, mit Krystallen durchsetzt; 3) 160—190°, 0,7 g, teilweise krystallisiert; 4) 190—200°, 0,9 g, zähes Öl; 5) bis 300°, 2 g, zähes Öl; 6) bis 400° (überhitzt), 2 g, zähes Öl.

Agathalin. Fraktion 1 wurde nochmals einer fraktionierten Destillation aus einem Widmer-Kolben unterworfen. Es wurden folgende Fraktionen aufgefangen:

- a) bei 12 mm, bis 80°, 1,2 g, gelb-grünes Öl.
- b) bei 12 mm, 80—110°, 3,1 g, gelbes Öl.
- c) bei 0,6 mm, 110—125°, 2,2 g, rot-gelbes Öl.

Fraktion a gibt kein Pikrat. Fraktion c wurde ins Pikrat übergeführt, das, einmal aus Methanol umkrystallisiert, bei 137—138° schmolz und mit dem Pikrat des synthetischen 1,2,5-Trimethylnaphtalins (Agathalin) keine Schmelzpunktdepression gab.

3,840 mg Subst. gaben 8,05 mg CO₂ und 1,46 mg H₂O
 C₁₉H₁₇O₇N₃ Ber. C 57,12 H 4,28%
 Gef. .. 57,17 .. 4,26%

Der aus dem Pikrat regenerierte und sorgfältig über Natrium destillierte Kohlenwasserstoff wurde ins Styphnat übergeführt, das erst nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol in gut ausgebildeten Krystallen vom Smp. 129—130° erhalten werden konnte.

Mit dem Styphnat des synthetischen 1,2,5-Trimethyl-naphtalins tritt keine Depression auf.

3,578 mg Subst. gaben 7,23 mg CO₂ und 1,36 mg H₂O

C₁₉H₁₇O₈N₃ Ber. C 54,92 H 4,13%
Gef. .. 55,10 .. 4,25%

Es wurde auch das Trinitro-benzolat hergestellt. Smp. 159 bis 160°. Der Mischschmelzpunkt mit dem bei der gleichen Temperatur schmelzenden Derivat des synthetischen Agathalins zeigte keine Depression.

3,561 mg Subst. gaben 7,79 mg CO₂ und 1,43 mg H₂O

C₁₉H₁₇O₈N₃ Ber. C 59,51 H 4,47%
Gef. .. 59,65 .. 4,49%

Oxy-agathalin. Fraktion 2 wurde mit tiefsiedendem Petroläther über Nacht bei -10° stehen gelassen und die ungelösten Krystalle abfiltriert. Zur Trennung von öligen Begleitstoffen wurden die Krystalle in Äther aufgenommen und in einer Wasserstoffatmosphäre mit Lauge geschüttelt. Aus dem alkalischen Auszug wurde das Naphtol nach dem Ansäuern mit Salzsäure durch Ausziehen mit Äther gewonnen. Das auf diese Weise gereinigte Naphtol konnte trotz mehrmaligem Umkrystallisieren aus Hexan-Aceton nicht vollständig rein erhalten werden. Es liess sich aber gut bei 100—120° (0,4 mm) sublimieren. Nach zweimaligem Umkrystallisieren des farblosen Sublimats aus Petroläther-Aceton erhielt man glänzende Blättchen, die bei 156—157° schmolzen und mit dem aus anderen Triterpenen erhaltenen Oxy-Agathalin keine Schmelzpunktdepression gaben.

4,500 mg Subst. gaben 12,21 mg CO₂ und 1,60 mg H₂O

C₁₃H₁₄O Ber. C 73,92 H 4,15%
Gef. .. 74,00 .. 3,98%

Das Oxy-agathalin wurde mit Dimethylsulfat methyliert. Der Methyläther schmolz bei 90° und gab mit dem synthetischen 1,2,5-Trimethyl-6-methoxy-naphtalin¹⁾ keine Depression des Schmelzpunktes.

2,830 mg Subst. gaben 8,74 mg CO₂ und 2,04 mg H₂O

C₁₄H₁₆O Ber. C 84,0 H 8,0%
Gef. .. 84,21 .. 8,06%

Das Trinitro-benzolat des Methyläthers schmolz bei 146—147° und gab keine Depression im Gemisch mit dem entsprechenden Derivat des synthetischen Produktes.

4,209 mg Subst. gaben 9,06 mg CO₂ und 1,64 mg H₂O

C₂₀H₁₇O₇N₃ Ber. C 58,4 H 4,2%
Gef. .. 58,7 .. 4,35%

Zur weiteren Charakterisierung wurde aus dem Oxy-agathalin noch das Benzoat bereitet. Smp. 185—186°. Mit dem aus Amyrin

¹⁾ Helv. 19, 1391 (1936).

erhaltenen Oxy-agathalin-benzoat¹⁾ trat keine Schmelzpunktdepression auf.

2.010 mg Subst. gaben 6,10 mg CO₂ und 1,08 mg H₂O

C₂₀H₁₈O₂ Ber. C 82,80 H 6,20%

Gef. „ 82,77 „ 6,01%

Die neutralen Anteile der Fraktionen 2 und 3 wurden zusammen über Natrium destilliert. Es konnte aus dem Destillat ein schwarzrotes Pikrat in Methanol hergestellt werden. Die Menge war aber zu gering, um näher untersucht werden zu können. Der Smp. lag bei 173—174°.

2.965 mg Subst. gaben 6,52 mg CO₂ und 1,07 mg H₂O

C₂₁H₁₅O₇N₃ Ber. C 59,9 H 3,6%

Gef. „ 59,98 „ 4,03%

Die Fraktionen 4, 5 und 6 wurden in Petroläther gelöst und bei -10° stehen gelassen. Aus Fraktion 6 schied sich nach längerem Stehen eine geringe Menge eines bräunlichen amorphen Pulvers ab, das vorläufig noch nicht völlig gereinigt werden konnte.

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

191. Polyterpene und Polyterpenoide CXXII²⁾.

Nachweis einer Doppelbindung in der Chinovasäure

von L. Ruzicka und V. Prelog.

30. X. 37.)

Über die Chinovasäure C₃₀H₄₆O₅ ist durch die eingehenden Untersuchungen von *Wieland* und Mitarbeitern ein grosses Tatsachenmaterial bekannt geworden. Letzthin konnten *Wieland*, *Hartmann* und *Dietrich*³⁾ durch Dehydrierung der Brenz-chinovasäure das gleiche homologe Picen vom Smp. 306° erhalten, das in unserem Laboratorium aus einer Reihe von Triterpenen als Dehydrierungsprodukt isoliert worden war und inzwischen durch Synthese als 1,8-Dimethyl-picen identifiziert wurde⁴⁾.

Es war bisher nicht gelungen, in der Chinovasäure eine Doppelbindung nachzuweisen. Erst nach der thermischen Zersetzung, wobei Kohlendioxyd abgespalten wird, lässt sich in der entstandenen Brenz-chinovasäure C₂₉H₄₆O₃, ähnlich wie bei den anderen Oxy-triterpen-carbonsäuren, die Doppelbindung z. B. durch Anlagerung von Brom

¹⁾ Helv. **20**, 798 (1937).

²⁾ CXXI. Mitt. Helv. **20**, 1564 (1937).

³⁾ A. **522**, 191 (1936).

⁴⁾ *Ruzicka* und *Hoffmann*, Helv. **20**, 1155 (1937).