

gelassen. Nach dem Entbromen mit Zink und Fällern mit Wasser erhielt man 0,98 Roh-Diketon. Es sinterte bei 148° und schmolz bei ca. 163—176°. Durch häufiges Umkrystallisieren, am besten aus Essigester, stieg der Schmelzpunkt langsam, bis er bei 217—218° konstant blieb.

3,634; 3,688 mg Subst. gaben 10,66; 10,84 mg CO<sub>2</sub> und 3,10; 3,14 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C 80,20	H 9,62%
	Gef. „ 80,00; 80,17	„ 9,55; 9,53%

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 48° (C = 1,191, CHCl<sub>3</sub>)

Die Mutterlaugen vom Neo-Progesteron wurden weiter durch Krystallisation ausfraktioniert. Dabei konnte aus den leichter löslichen Anteilen Progesteron vom Smp. 128° und [α]<sub>D</sub> = 184° (C = 1,40, Alkohol) isoliert werden.

Der mikroanalytische Teil und die Polarisationen in dieser Arbeit wurde in unseren Laboratorien von Dr. H. Gysel ausgeführt.

Wissenschaftliche Laboratorien der *Ciba* in Basel,  
Pharmazeutische Abteilung.

## 24. Zur Kenntnis der Triterpene.

(44. Mitteilung)<sup>1)</sup>.

### Umwandlung der Glycyrrhetinsäure in β-Amyrin

von L. Ruzicka und A. Marxer.

(29. XII. 38.)

Die Glycyrrhetinsäure enthält auf Grund des Absorptionsspektrums eine α, β-ungesättigte Ketogruppe<sup>2)</sup>. Katalytische Hydrierung in Eisessiglösung in Gegenwart von Platinoxyd führte zum Ersatz des Sauerstoffs der Ketogruppe durch Wasserstoff, ohne Absättigung der Doppelbindung<sup>3)</sup>. Aus der so erhaltenen Desoxo-glycyrrhetinsäure wurde durch Acetylierung die Acetylsäure bereitet und, in Anlehnung an die vor einiger Zeit beschriebene<sup>4)</sup> Überführung von Acetyl-oleanolsäure in β-Amyrin und Erythrodiol, einer analogen Umwandlung unterzogen. Das mit Thionylchlorid bereitete Acetyl-desoxo-glycyrrhetinsäure-chlorid wurde katalytisch zum Aldehyd reduziert. Das Semicarbazon desselben krystallisierte sehr gut, im Gegensatz zu diesem Derivat der Oleanolsäure, und wurde durch Erhitzen mit Natriumalkoholat auf 200° reaktiv gespalten. Die

<sup>1)</sup> 43. Mitteilung Helv. **22**, 126 (1939).

<sup>2)</sup> Helv. **20**, 804 (1937). <sup>3)</sup> Helv. **20**, 1271 (1937).

<sup>4)</sup> Ruzicka und Schellenberg, Helv. **20**, 1553 (1937).

dabei entstandenen neutralen Produkte wurden an Aluminiumoxyd adsorbiert und fraktioniert eluiert. Das leichter eluierbare Produkt bestand aus  $\beta$ -Amyrin und das schwerer eluierbare aus einem neuen Diol  $C_{30}H_{50}O_2$ . Aus dem so erhaltenen  $\beta$ -Amyrin wurde zur genauen Charakterisierung das Acetat und das Benzoat bereitet; die Identität der 3 Präparate folgte auf Grund der Schmelzpunkte und der Mischproben, sowie der spezifischen Drehungen.

Das neue Diol und sein Diacetat schmelzen je ungefähr  $10^0$  höher als Erythrodiol und dessen Diacetat und geben, mit letzteren Präparaten gemischt, starke Schmelzpunktserniedrigungen. Ebenso wurde eine Erniedrigung des Schmelzpunktes beobachtet beim Vergleich mit dem Sojasapogenol C und seinem Diacetat<sup>1)</sup>.

Es folgt also daraus, dass sich die Desoxo-glycyrrhetinsäure von der Oleanolsäure nur durch verschiedene Lage des Carboxyls in dem sonst struktur- und stereochemisch übereinstimmenden Gerüst unterscheidet. Einen Anhaltspunkt über die ungefähre Entfernung des Carboxyls von der Doppelbindung bietet das Verhalten der Acetyl-desoxo-glycyrrhetinsäure bei der Oxydation mit Chromtrioxyd. Es wird dabei teilweise Acetyl-glycyrrhetinsäure gebildet, ähnlich der Entstehung von Keto-acetyl-oleanolsäure aus Acetyl-oleanolsäure, und ein anderer Teil des Ausgangskörpers wird zu einem Keto-lacton oxydiert, dessen Bildung mit der des Keto-acetyl-oleanolactons in Parallele zu setzen ist. Das Carboxyl wird also auch bei der Desoxo-glycyrrhetinsäure in einer solchen Entfernung von der Doppelbindung stehen müssen, dass bei der Oxydation derselben Bildung einer Lactongruppe möglich ist.

Zu einer weitergehenden Lokalisierung des Carboxyls führen vielleicht die Resultate der Dehydrierung der Glycyrrhetinsäure, wobei selbstverständlich der Vorbehalt angebracht werden muss, dass man über das Verhalten der  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Ketosäuren der Triterpenreihe bei der Dehydrierung sonst noch keine Erfahrungen besitzt. Unter den allgemein auftretenden Dehydrierungsprodukten der pentacyclischen Triterpene waren bei der Glycyrrhetinsäure jene nachweisbar, die sich von den Ringen D und E ableiten, nämlich Sapotalin und 2,7-Dimethyl-naphtalin, dagegen gelang bisher nicht die Isolierung von 1,2,5,6-Tetramethyl-naphtalin und des Oxy-agathalins, der typischen Dehydrierungsprodukte der Ringe A und B.

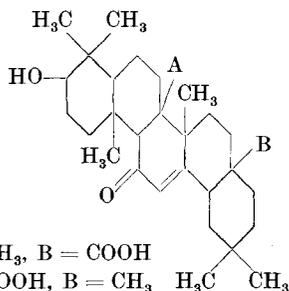
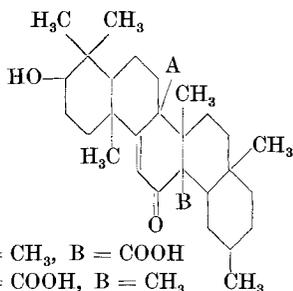
Es seien hier diese Resultate diskutiert an Hand der von *Ruzicka, Goldberg und Hofmann*<sup>2)</sup> in Erwägung gezogenen Formel der Oleanolsäure, sowie der von *R. D. Haworth*<sup>3)</sup> vorgeschlagenen Abänderung,

<sup>1)</sup> *Ochiai, Tsuda und Kitagawa*, B. **70**, 2083 (1937). Den Autoren danken wir auch an dieser Stelle für die freundliche Übersendung der Vergleichspräparate.

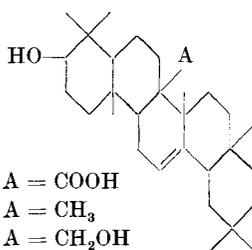
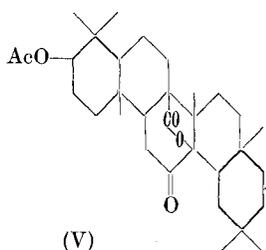
<sup>2)</sup> *Helv.* **20**, 325 (1937).

<sup>3)</sup> Annual Reports on the Progress of Chemistry 1937, London, The Chemical Society, 338 (1938).

die zur Formel I bzw. III für Keto-oleanolsäure und II bzw. IV für Glycyrrhetinsäure führen würden. Dabei wurde vorausgesetzt,



dass die Stellung des Carboxyls in II und IV eine Erklärung bildet für das Fehlen der typischen Dehydrierungsprodukte der Ringe A und B. Die von der Formel II sich ableitende Formel der Desoxyglycyrrhetinsäure erlaubt nicht die normale Bildung eines Keto-lactons bei der Oxydation der Acetylsäure. Nach der Formel IV würde sich dagegen Formel V für das Acetyl-keto-lacton aus Desoxyglycyrrhetinsäure ergeben. Der Desoxyglycyrrhetinsäure käme Formel VI und dem neuen Diol Formel VIII zu. Vergleichsweise ist auch die entsprechende Formel VII für  $\beta$ -Amyrin angegeben. Die relativ leichte Verseifbarkeit des Glycyrrhetinsäure-methylesters, die im Gegensatz steht zur sehr schwierigen Verseifung des Desoxoesters, wäre nach beiden Formeln (II und IV) verständlich. Es werden aber erst weitere experimentelle Ergebnisse abgewartet werden müssen, bevor man endgültigen Bescheid haben wird über die letzten Einzelheiten der Formulierung.



Der Rockefeller-Foundation in New York danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil<sup>1)</sup>

#### Acetyl-desoxyglycyrrhetinsäure.

2,7 g Desoxyglycyrrhetinsäure<sup>2)</sup> werden in 25 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin gelöst und mit 25 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid  $\frac{1}{2}$  Stunde am Wasserbad erwärmt. Nach eintägigem Stehen wurde im Vakuum zur Trockne

<sup>1)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert. Die Analysenpräparate wurden im Hochvakuum bei 120° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

<sup>2)</sup> Helv. **20**, 1277 (1937).

verdampft, einmal aus Chloroform-Methanol und dreimal aus Eisessig umkrystallisiert. Smp. 309—10° (Sintern bei 304°). Erhalten 2,4 g.

$[\alpha]_D = +115,8^\circ$  (Chloroform,  $l = 1$  dm,  $c = 0,988$ ,  $\alpha = +1,14^\circ$ )

3,690 mg Subst. gaben 10,414 mg CO<sub>2</sub> und 3,340 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>32</sub>H<sub>50</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 77,06 H 10,11%  
Gef. „ 76,99 „ 10,13%

#### Acetyl-desoxo-glycyrrhetinsäure-chlorid.

2,4 g Acetyl-desoxo-glycyrrhetinsäure und 20 g Thionylchlorid werden  $\frac{3}{4}$  Stunden am Wasserbad unter Rückfluss gekocht. Das überschüssige Thionylchlorid wird im Vakuum abgedampft und der Rückstand 2 Tage über Kaliumhydroxyd im Exsikkator getrocknet. Das zähe Öl wird beim Zufügen von Hexan fest. Die Substanz wird mehrmals aus Hexan umkrystallisiert, bleibt aber schwach gelblich. Durch Kochen mit entwässerter Aktivkohle in Hexan wird ein farbloses Präparat erhalten. Smp. 248—251°. Erhalten 2,1 g.

3,748 mg Subst. gaben 10,200 mg CO<sub>2</sub> und 3,165 mg H<sub>2</sub>O

5,157 mg Subst. gaben 1,453 mg AgCl

C<sub>32</sub>H<sub>49</sub>O<sub>3</sub>Cl Ber. C 74,31 H 9,55 Cl 6,85%  
Gef. „ 74,21 „ 9,45 „ 6,97%

Reduktion von Acetyl-desoxo-glycyrrhetinsäure-chlorid nach *Rosenmund* zum Acetyl-desoxo-glycyrrhetin-aldehyd.

500 mg 5-proz. Palladium-Bariumsulfat-Katalysator werden in 4 cm<sup>3</sup> Xylol suspendiert. Dazu fügt man 500 mg Säurechlorid in 13 cm<sup>3</sup> absolutem Xylol und 20 mg Katalysatorgift (Chinolin-Schwefel) hinzu. Es wird ein rascher Wasserstoffstrom durchgeleitet und auf 155° erhitzt. Nach 2½ Stunden waren durch den entstandenen Chlorwasserstoff 8 cm<sup>3</sup> 0,1-n. Kalilauge neutralisiert, was etwa 80% der Theorie entspricht. Es wird vom Katalysator abfiltriert, zur Trockne verdampft und das Öl mit wenig Pentan versetzt. Das krystallinische Produkt wurde zweimal aus Essigester umkrystallisiert und schmolz dann bei 215—225°. Zur weiteren Reinigung wurde es in Benzol aufgenommen und durch eine Säule von 15 g Aluminium-oxid filtriert. Benzol eluierte 370 mg Substanz (Acetyl-desoxo-glycyrrhetin-aldehyd), welche nach 3maligem Umkrystallisieren aus Essigester bei 243—246° schmolz (Sintern bei 238°).

3,727 mg Subst. gaben 10,877 mg CO<sub>2</sub> und 3,476 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>32</sub>H<sub>50</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 79,61 H 10,44%  
Gef. „ 79,59 „ 10,43%

Oxim. 70 mg Aldehyd, 14 cm<sup>3</sup> absoluter Alkohol, 3 cm<sup>3</sup> absolutes Dioxan, 100 mg Hydroxylamin-hydrochlorid und 150 mg wasserfreies Kaliumacetat werden 4 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Dann wird in Wasser gegossen und das entstandene Oxim in Äther aufgenommen. Nach 5maligem Umkrystallisieren aus Äthanol-Wasser lag der Smp. bei 252—255° unter Zersetzung.

3,695 mg Subst. gaben 10,484 mg CO<sub>2</sub> und 3,409 mg H<sub>2</sub>O

4,930 mg Subst. gaben 0,138 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (24°, 720 mm)

C<sub>32</sub>H<sub>51</sub>O<sub>3</sub>N Ber. C 77,21 H 10,33 N 2,82%  
Gef. „ 77,37 „ 10,32 „ 3,05%

Semicarbazon. 150 mg Aldehyd werden in wenig Dioxan gelöst und 20 cm<sup>3</sup> absoluter Alkohol zugegeben. Man fügt eine Lösung von Semicarbazid-acetat (aus 500 mg Semicarbazid-hydrochlorid) in 5 cm<sup>3</sup> Alkohol hinzu, erwärmt eine Stunde auf dem Wasserbad und lässt einen Tag stehen. Die Lösung wird eingeeengt, mit Wasser versetzt und das ausgefallene Semicarbazon mit viel heissem Wasser gewaschen. Es wird aus Chloroform-Alkohol und dann mehrmals aus Chloroform-Essigester umkrystallisiert. Der Smp. liegt bei 342°, dies jedoch nur, wenn das Röhrchen nicht oberhalb 230° in den Apparat eingebracht wird; wird es bei höheren Temperaturen in den Block gegeben, so tritt momentanes Schmelzen und nachheriges rasches Erstarren ein, worauf das Präparat gegen 340° erneut schmilzt.

3,748 mg Subst. gaben 10,112 mg CO<sub>2</sub> und 3,347 mg H<sub>2</sub>O

4,004 mg Subst. gaben 0,278 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (21°, 726 mm)

C<sub>33</sub>H<sub>53</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub> Ber. C 73,43 H 9,90 N 7,79%

Gef. „ 73,57 „ 9,99 „ 7,70%

### Umwandlung des Semicarbazons in β-Amyrin und Oxy-β-amyrin.

930 mg Semicarbazon werden mit einer Lösung von 1 g Natrium in 20 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol 20 Stunden auf 200° erhitzt. Dann wird in verdünnte Salzsäure gegossen, in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit verdünnter Säure und verdünnter Lauge gewaschen und zur Trockne verdampft. Der Rückstand wird in Pentan-Benzol gelöst und durch eine Säule von 20 g Aluminiumoxyd filtriert. Pentan und Benzol eluieren nur Spuren. Mit Benzol-Äther 1 : 1 wurde die Hauptmenge abgelöst, und zwar zuerst ein bei 190° schmelzender Teil, dann ein bei 230° schmelzendes Produkt. Die tiefer schmelzende Fraktion war nicht rein und wurde nochmals chromatographiert (15 g Aluminiumoxyd). Benzol-Äther 2 : 1 eluieren wieder zuerst ein tiefer schmelzendes (bei 190°), dann ein höher schmelzendes Produkt. Letzteres wurde mit der bei 230° schmelzenden Fraktion vereinigt.

β-Amyrin. Die bei etwa 190° schmelzende Fraktion (200 mg) liess sich am besten aus Methanol umkrystallisieren. Man erhielt schliesslich lange Nadeln, die nach mehrmaligem Umkrystallisieren bei 190—192° schmolzen, nach vorhergehendem leichtem Sintern.

Zur Analyse wurde 3mal im Hochvakuum bei 0,02 mm und 170° fraktioniert sublimiert. Smp. 190—192°.

3,720 mg Subst. gaben 11,505 mg CO<sub>2</sub> und 3,889 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>30</sub>H<sub>50</sub>O Ber. C 84,44 H 11,81%

Gef. „ 84,34 „ 11,70%

Die Mischprobe mit β-Amyrin vom Smp. 190—192° lag bei 190—192° und mit β-Amyrin vom Smp. 201—203° bei 190—202°.

[α]<sub>D</sub> = +90,0° (Chloroform, l = 1 dm, c = 0,444, α = + 0,40°)

Für natürliches β-Amyrin wird [α]<sub>D</sub> zu +88,4°<sup>1)</sup> und für β-Amyrin aus Oleanol-säure zu +88,6°<sup>2)</sup> angegeben.

<sup>1)</sup> Cohen, R. 28, 391 (1908).

<sup>2)</sup> Helv. 20, 1555 (1937).

Acetylderivat. 50 mg des gewonnenen  $\beta$ -Amyrins wurden mit 3 cm<sup>3</sup> Pyridin und 4 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid kurz erwärmt und dann stehen gelassen. Es wurde zur Trockne verdampft und der Rückstand aus Chloroform-Methanol 4mal umkrystallisiert. Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit Acetyl- $\beta$ -amyrin aus Oleanolsäure lagen bei 241—242°.

3,746 mg Subst. gaben 11,270 mg CO<sub>2</sub> und 3,740 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{32}H_{52}O_2$  Ber. C 81,99 H 11,18%  
 Gef. „ 82,04 „ 11,17%

$[\alpha]_D = +81,2^{\circ}$  (Chloroform,  $l = 1$  dm,  $c = 0,973$ ,  $\alpha = +0,79^{\circ}$ )<sup>1)</sup>

Benzoylderivat. 50 mg des gewonnenen  $\beta$ -Amyrins, 1 cm<sup>3</sup> Pyridin und 1 cm<sup>3</sup> Benzoylchlorid wurden 1½ Stunden auf dem Wasserbad erwärmt, dann in Wasser gegossen, mit Äther extrahiert und die ätherische Lösung mit verdünnter Lauge und Säure gewaschen. Das erhaltene Benzoat wurde 2mal aus Benzol-Alkohol umkrystallisiert. Smp. 190—215°. Zur weiteren Reinigung wurde es in Pentan-Benzol aufgenommen und durch eine Säule aus 5 g Aluminiumoxyd filtriert. Das Benzoylderivat konnte mit Pentan eluiert werden. Durch Umkrystallisieren aus Benzol-Alkohol erhielt man Blättchen, die bei 233—234° schmolzen. Die Mischprobe mit dem bei der gleichen Temperatur schmelzenden  $\beta$ -Amyrin-benzoat aus Oleanolsäure zeigte keine Erniedrigung.

3,733 mg Subst. gaben 11,456 mg CO<sub>2</sub> und 3,410 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{37}H_{54}O_2$  Ber. C 83,72 H 10,26%  
 Gef. „ 83,69 „ 10,22%

Oxy- $\beta$ -amyrin. Die bei 230° schmelzende Fraktion des Chromatogramms wurde aus Chloroform-Methanol umkrystallisiert und im Hochvakuum bei 210—212° sublimiert. Smp. 241—243°.

3,740 mg Subst. gaben 11,150 mg CO<sub>2</sub> und 3,808 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{30}H_{50}O_2$  Ber. C 81,39 H 11,39%  
 Gef. „ 81,30 „ 11,40%

$[\alpha]_D = +87,2^{\circ}$  (Chloroform,  $l = 1$  dm,  $c = 0,974$ ,  $\alpha = +0,85^{\circ}$ )

Im Gemisch mit dem bei 232—233° schmelzenden Erythrodiol aus Oleanolsäure und mit Sojasapogenol C (im Hochvakuum sublimiert) vom Smp. 241—242° konnten starke Erniedrigungen des Schmelzpunktes beobachtet werden.

Diacetat. 70 mg Diol werden mit 3 cm<sup>3</sup> Pyridin und 4 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid versetzt, kurz erwärmt und 1 Tag stehen gelassen. Dann wird im Vakuum verdampft und aus Chloroform-Methanol umkrystallisiert. Smp. 198° (leichtes Sintern ab 182°).

3,705 mg Subst. gaben 10,524 mg CO<sub>2</sub> und 3,389 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{34}H_{54}O_4$  Ber. C 77,52 H 10,33%  
 Gef. „ 77,46 „ 10,24%

$[\alpha]_D = +96,19^{\circ}$  (Chloroform,  $l = 1$  dm,  $c = 0,977$ ,  $\alpha = +0,94^{\circ}$ )

<sup>1)</sup> Für  $\beta$ -Amyrin-acetat gibt Cohen, R. 28, 391 (1908),  $[\alpha]_D = +81,1^{\circ}$  (in Chloroform) an.

Die Mischproben mit Erythrodiol-diacetat (Smp. 184—185°) und mit Sojasapogenol C-diacetat (Smp. 199—200°) zeigten starke Erniedrigungen.

Oxydation von Acetyl-desoxo-glycyrrhetinsäure zur Acetyl-glycyrrhetinsäure und zum Acetyl-keto-lacton.

480 mg Acetyl-desoxo-glycyrrhetinsäure vom Smp. 307—309° werden in 50 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und mit einer Lösung von 0,33 g Chromtrioxyd in wenig Wasser und 21 cm<sup>3</sup> Eisessig langsam versetzt. Nach einem Tag wird der Chromsäureüberschuss mit Methylalkohol zerstört, das Reaktionsgemisch in verdünnte Salzsäure gegossen und mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wird mit verdünnter Sodalösung mehrmals gewaschen und hinterlässt beim Eindampfen 200 mg eines neutralen Stoffes. Der mit Salzsäure angesäuerte Sodaauszug wird mit Äther extrahiert und gibt 280 mg Säure.

Der neutrale Teil wurde mehrmals aus Methanol fraktioniert umkrystallisiert und wies schliesslich einen Smp. von 319—322° (Sintern 308°) auf. Die Analyse stimmte auf Acetyl-keto-lacton.

3,680 mg Subst. gaben 10,095 mg CO<sub>2</sub> und 3,087 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>32</sub>H<sub>48</sub>O<sub>5</sub> Ber. C 74,96 H 9,44%

Gef. „ 74,81 „ 9,39%

$[\alpha]_D = +134,5^{\circ}$  (Chloroform,  $l = 1$  dm,  $c = 0,959$ ,  $\alpha = +1,29^{\circ}$ )

Der saure Teil wurde ebenfalls aus Methanol umkrystallisiert und schmolz dann bei 322—325°. Die Acetyl-glycyrrhetinsäure weist eine Modifikation auf, die bei etwa 325° schmilzt. Die Mischprobe mit einem solchen Präparat (Smp. 318—325°) ergab keine Erniedrigung.

3,705 mg Subst. gaben 10,162 mg CO<sub>2</sub> und 3,120 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>32</sub>H<sub>48</sub>O<sub>5</sub> Ber. C 74,96 H 9,44%

Gef. „ 74,80 „ 9,42%

$[\alpha]_D = +141,2^{\circ}$  (Chloroform,  $l = 1$  dm,  $c = 1,13$ ,  $\alpha = +1,60^{\circ}$ )

Für Acetyl-glycyrrhetinsäure wurde  $[\alpha]_D$  zu  $+145^{\circ}$  angegeben<sup>1)</sup>

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

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

<sup>1)</sup> Helv. **20**, 317 (1937).