

farblos. Die Messung erfolgt jedesmal mit Hilfe des Stufenphotometers unter Verwendung des Filters S 43. Die Lösungen werden in 15 cm langen Mikroküvetten, die zur Füllung ca. 10 cm<sup>3</sup> Lösung brauchen, auf ihre Absorption hin untersucht. Diese langen Absorptionsgefäße sind aber nur dann nötig, wenn es sich um kurzfristige Versuche von 2—4 Stunden Dauer und um sehr kleine Serumengen handelt, während in den übrigen Fällen die üblichen Küvetten von 3—5 cm Länge ausreichen.

Die Methode gestattet, bis zu 0,1  $\gamma$  N pro cm<sup>3</sup> Lösung zu bestimmen. Die Genauigkeit könnte, wenn es nötig wäre, durch die Anwendung der *Conway'schen* Mikrotitration<sup>1)</sup> noch erhöht werden. Die Unterschiede zwischen Ansätzen mit und ohne Cadaverin betragen bei Schwangern nach 4 Stunden durchschnittlich 1  $\gamma$ , bei Nichtschwängern weniger als 0,1  $\gamma$ ; die Minuswerte sind bei den letztern oft sogar etwas höher als die Pluswerte. Nach längerer Versuchsdauer sind die Unterschiede entsprechend grösser.

Die mit dieser Methode an einem grossen klinischen Material gewonnene Erfahrung wird an anderer Stelle mitgeteilt werden.

Hrn. Prof. Dr. A. Labhardt, Direktor der Universitäts-Frauenklinik Basel, danke ich für die Überlassung der Blutproben.

Physiologisch-chemisches Institut der Universität Basel.

---

### 169. Zur Kenntnis der Triterpene.

(57. Mitteilung<sup>2)</sup>).

#### Über 2-Desoxy-betulin und 2-Desoxy-allo-betulin

von L. Ruzicka und Stephen D. Heineman.

(2. XI. 40.)

Vor kurzem konnte gezeigt werden, dass bei der Umwandlung der primären Hydroxylgruppe des Betulins in eine Methylgruppe Lupeol gebildet wird<sup>3)</sup>. Im Betulin liegt somit ein Oxy-Derivat des Lupeols vor, für dessen Konstitution auf Grund von Abbauversuchen beim Lupeol<sup>4)</sup> und beim Betulin<sup>5)6)</sup> Formel I zur Diskussion gestellt wurde.

---

<sup>1)</sup> E. J. Conway, *Biochem. J.* **28**, 283 (1934).

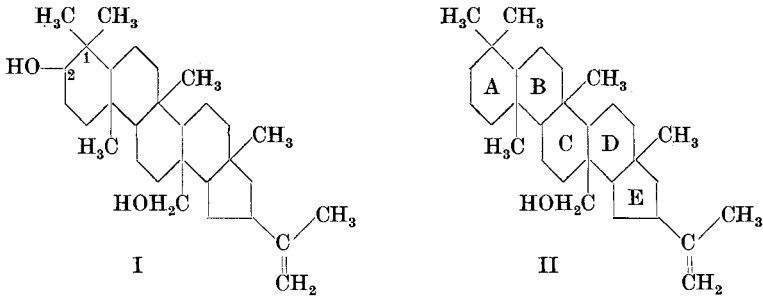
<sup>2)</sup> 56. Mitt. *Helv.* **23**, 1338 (1940).

<sup>3)</sup> L. Ruzicka und M. Brenner, *Helv.* **22**, 1523 (1939).

<sup>4)</sup> L. Ruzicka und G. Rosenkranz, *Helv.* **23**, 1311 (1940).

<sup>5)</sup> L. Ruzicka und M. Brenner, *Helv.* **23**, 1325 (1940).

<sup>6)</sup> L. Ruzicka und A. H. Lamberton, *Helv.* **23**, 1338 (1940).



Es wird somit vorläufig und mit allem Vorbehalt angenommen, dass im Betulin und Lupeol Cyclopentano-perhydro-chrysen-Derivate vorliegen, die am fünfgliedrigen Ring E eine Isopropenylgruppe tragen.

Von den zwei im Betulin enthaltenen Hydroxylgruppen ist nur die Lage der sekundären am Kohlenstoffatom 2 auf Grund von Dehydrierungs- und Abbauresultaten sichergestellt; die Lage der primären Hydroxylgruppe ist hingegen noch sehr unbestimmt; mit grosser Wahrscheinlichkeit liegt eine angular gebundene Oxy-methylgruppe vor. Die in Formel I angenommene Stellung für diese Gruppe erklärt zwar zur Zeit am besten die beobachteten Umsetzungen, muss aber trotzdem als ungewiss bezeichnet werden; weitere Versuche zur Abklärung dieser Frage waren daher erwünscht.

Die primäre Hydroxylgruppe des Betulins muss sich in der näheren Umgebung der Isopropenylgruppe befinden, da diese beiden Gruppen bei der Umlagerung von Betulin zu Allo-betulin<sup>1)</sup> unter Bildung einer cyclischen Äthergruppierung miteinander in Reaktion treten. Es schien uns daher von Interesse zu sein, diese Äthergruppierung näher zu untersuchen. Um unübersichtliche Reaktionen zu vermeiden, war es am zweckmässigsten, für diese Versuche nicht Allo-betulin selbst, sondern das entsprechende Derivat ohne sekundäre Hydroxylgruppe zu verwenden, also das noch unbekannte 2-Desoxy-allo-betulin.

Im Nachfolgenden beschreiben wir die Herstellung dieser Verbindung, die auf zwei Wegen erfolgte. Einerseits reduzierten wir das Allo-betulon nach *Wolff-Kishner* mit Hydrazinhydrat bei 200° in Natrium-amylatlösung, wobei das gewünschte Produkt in fast 90-proz. Ausbeute entstand; andererseits stellten wir auf die weiter unten beschriebene Weise das ebenfalls noch unbekannte 2-Desoxybetulin (II) dar und cyclisierten dieses mit Ameisensäure in Chloroform. In beiden Fällen entstand das gleiche bei 234—235° schmelzende 2-Desoxy-allo-betulin, wodurch sichergestellt ist, dass bei der Reduktion nach *Wolff-Kishner* bei 200° die cyclische Äthergrup-

<sup>1)</sup> Schulze und Pieroh, B. 55, 2332 (1922).

pierung des Allo-betulins keine weitere Umlagerung erleidet. Das 2-Desoxy-allo-betulin ist somit aus Allo-betulon in ausgezeichneter Ausbeute sehr leicht zugänglich und kann daher als Ausgangsstoff für die oben angedeuteten Versuche dienen.

Für die Herstellung des 2-Desoxy-betulins (II) sind wir von dem schon bekannten Betulin-monoacetat<sup>1)</sup> ausgegangen, in welchem die sekundäre Hydroxylgruppe in Stellung 2 verestert ist. In dieser Verbindung wurde das freie primäre Hydroxyl in eine schwer verseifbare Estergruppe übergeführt und anschliessend die Acetatgruppe in Stellung 2 verseift. Zuerst versuchten wir dies unter Verwendung des Betulin-2-acetat-x-benzoats<sup>2)</sup> durchzuführen. Es gelang uns jedoch nicht, in dieser Verbindung eine glatte partielle Verseifung der Acetatgruppe in Stellung 2 zu erzielen; auch unter den mildesten Bedingungen wurde die Benzoatgruppe stets teilweise mitverseift, sodass untrennbare Gemische entstanden. In der Folge setzten wir daher das Betulin-2-monoacetat mit Phenyl-isocyanat um, wobei in ausgezeichneter Ausbeute der Phenyl-carbaminsäure-ester des Betulin-2-monoacetats entstand. Diese bei 226—227° schmelzende Verbindung liess sich in guter Ausbeute mit Kaliumcarbonat zum entsprechenden Phenyl-carbaminsäure-ester des Betulins partiell verseifen. Anschliessend konnten wir dann das freie Hydroxyl in Stellung 2 mit Chromsäure zur Ketogruppe oxydieren. Bei der nachfolgenden Reduktion des auf diese Weise gewonnenen Phenyl-carbaminsäure-esters des Betulons mit Hydrazinhydrat in Natrium-amylatlösung bei 200° entstand — unter gleichzeitiger Verseifung der Phenyl-carbaminatgruppe — das 2-Desoxy-betulin. Diese Verbindung schmilzt bei 140—141° und weist eine spezifische Drehung von +16° in Chloroform auf. Sie gibt mit Tetranitro-methan eine deutliche Gelbfärbung und bildet ein Acetat vom Smp. 164—164,5°. Beim Erwärmen mit Ameisensäure in Chloroform erfolgt Cyclisation zum oben erwähnten bei 234—235° schmelzenden 2-Desoxy-allo-betulin, das mit Tetranitro-methan keine Gelbfärbung gibt und in Chloroform eine spezifische Drehung von +54° aufweist.

Über Abbauprobe am 2-Desoxy-allo-betulin soll später berichtet werden.

### Experimenteller Teil<sup>3)</sup>.

#### Betulin-2-acetat-x-benzoat.

2 g Betulin-2-monoacetat<sup>4)</sup> vom Smp. 263—264° wurden in 20 cm<sup>3</sup> abs. Pyridin gelöst und mit 1 g Benzoyl-chlorid (1,5 Mol)

<sup>1)</sup> K. A. Vesterberg und R. Vesterberg, C. 1926, II, 441; L. Ruzicka, A. H. Lamberton und E. W. Christie, Helv. 21, 1706 (1938).

<sup>2)</sup> x soll die noch nicht feststehende Lage der primären Hydroxylgruppe andeuten.

<sup>3)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert. Die Analysenpräparate wurden 8 Stunden bei 80—90° im Hochvakuum getrocknet.

<sup>4)</sup> Helv. 21, 1708 (1938).

versetzt. Man erwärmte  $\frac{1}{2}$  Stunde auf dem Wasserbad und liess über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Dann wurde mit Wasser verdünnt, in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit verd. Salzsäure, verd. Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Alkohol umkrystallisiert und schmolz dann bei 203—204°. Zur Analyse wurde noch zweimal aus Alkohol umkrystallisiert. Smp. 205,5—206°.

3,765 mg Subst. gaben 10,978 mg CO<sub>2</sub> und 3,197 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{39}H_{56}O_4$  Ber. C 79,54 H 9,59%  
 Gef. „ 79,51 „ 9,50%

#### Phenyl-carbaminsäure-ester des Betulin-2-monoacetats.

34 g Betulin-2-monoacetat wurden in 500 cm<sup>3</sup> Benzol unter Erwärmen gelöst. Die Lösung wurde mit 10 g Phenyl-isocyanat (1,2 Mol) versetzt, 2 Stunden unter Feuchtigkeitsabschluss zum Sieden erhitzt und über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels erwärmte man den öligen Rückstand mit 100 cm<sup>3</sup> Methanol, wobei er krystallisierte. Man erhielt 35 g des rohen Phenyl-carbaminsäure-esters vom Smp. 217,5° bis 219,5°. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus 1,5 L Äthylalkohol stieg der Schmelzpunkt auf 226,5—227°.

3,954 mg Subst. gaben 11,237 mg CO<sub>2</sub> und 3,371 mg H<sub>2</sub>O  
 9,771 mg Subst. gaben 0,225 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (19°, 724 mm)  
 $C_{39}H_{57}O_4N$  Ber. C 77,56 H 9,52 N 2,32%  
 Gef. „ 77,56 „ 9,54 „ 2,56%

#### Phenyl-carbaminsäure-ester des Betulins.

10 g Phenyl-carbaminsäure-ester des Betulin-2-monoacetats wurden mit 1 Liter einer 2-proz. Kaliumcarbonatlösung in 75-proz. Methylalkohol 14 Stunden auf dem Wasserbad unter Rückfluss gekocht. Dabei ging nicht alles in Lösung. Der Methylalkohol wurde, nach Zusatz von Wasser, im Vakuum zum grössten Teil verdampft und das ausgefallene Verseifungsprodukt in Äther aufgenommen. Die Ätherlösung wurde gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand liess sich aus Alkohol umkrystallisieren, wobei man feine Nadeln vom Smp. 239,5—240,5° erhielt. Bei etwas langsamerem Krystallisieren erhält man gut ausgebildete Prismen vom Smp. 238—239°.

3,923; 3,627 mg Subst. gaben 11,347; 10,529 mg CO<sub>2</sub> und 3,442; 3,206 mg H<sub>2</sub>O  
 4,809 mg Subst. gaben 0,111 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (18°, 722 mm)  
 $C_{37}H_{55}O_3N$  Ber. C 79,09 H 9,87 N 2,49%  
 Gef. „ 78,93; 79,22 „ 9,83; 9,89 „ 2,57%

#### Phenyl-carbaminsäure-ester des Betulons.

6,57 g des oben beschriebenen Betulin-phenyl-carbaminsäure-esters wurden im Vakuum scharf getrocknet und in 1 Liter Eisessig

(über Chromtrioxyd destilliert) gelöst. Man fügte bei Zimmertemperatur langsam und unter Umschütteln eine Lösung von 1,171 g Chromtrioxyd in 10 cm<sup>3</sup> 90-proz. Eisessig hinzu und liess das Reaktionsgemisch 14 Stunden stehen. Dann wurde etwas Methanol hinzugefügt und die Lösung im Vakuum bis fast zur Trockne eingedampft. Nach Hinzufügen von Wasser nahm man das ausgefällte Reaktionsprodukt in Äther auf, wusch die Ätherlösung mit verd. Natronlauge und Wasser, trocknete sie und dampfte ein. Der Rückstand wurde dreimal aus Methanol umkrystallisiert und schmolz dann bei 226,5<sup>0</sup> bis 227<sup>0</sup>. Ausbeute 3,7 g.

3,320 mg Subst. gaben 9,680 mg CO<sub>2</sub> und 2,880 mg H<sub>2</sub>O  
 4,032 mg Subst. gaben 0,097 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (21<sup>0</sup>, 726 mm)  
 C<sub>37</sub>H<sub>53</sub>O<sub>3</sub>N Ber. C 79,38 H 9,54 N 2,50%  
 Gef. „ 79,57 „ 9,71 „ 2,67%

Oxim. 200 mg Betulon-phenyl-carbaminsäure-ester wurden mit 1 g Hydroxylaminacetat in 20 cm<sup>3</sup> Alkohol 2 Stunden auf dem Wasserbad gekocht. Dann dampfte man den grössten Teil des Lösungsmittels ab und liess das gebildete Oxim auskrystallisieren. Es schmolz nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 257,5—258<sup>0</sup>.

3,379 mg Subst. gaben 9,55 mg CO<sub>2</sub> und 2,89 mg H<sub>2</sub>O  
 3,779 mg Subst. gaben 0,175 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (20<sup>0</sup>, 725 mm)  
 C<sub>37</sub>H<sub>55</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 77,17 H 9,63 N 4,87%  
 Gef. „ 77,12 „ 9,57 „ 5,14%

#### Azin des Betulons.

Diese Verbindung entstand bei einem negativ verlaufenen Versuch, den Betulon-phenyl-carbaminsäure-ester in äthylalkoholischer Lösung nach *Wolff-Kishner* mit Hydrazinhydrat und Natriumäthylat zu reduzieren. Es liess sich nur das Azin vom Smp. 356—357<sup>0</sup> (Zers.) isolieren. Zur Analyse wurde aus Benzol-Alkohol umkrystallisiert.

3,620 mg Subst. gaben 10,927 mg CO<sub>2</sub> und 3,523 mg H<sub>2</sub>O  
 5,560 mg Subst. gaben 0,157 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (19<sup>0</sup>, 722 mm)  
 C<sub>60</sub>H<sub>96</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 82,12 H 11,03 N 3,19%  
 Gef. „ 82,38 „ 10,91 „ 3,14%

#### 2-Desoxy-betulin.

1 g Betulon-phenyl-carbaminsäure-ester wurde in 25 cm<sup>3</sup> abs. Amylalkohol gelöst, mit 1,5 g Hydrazinhydrat versetzt und 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann zu einer Lösung von 1,2 g Natrium in 15 cm<sup>3</sup> abs. Amylalkohol hinzugefügt und das Ganze in einem Bombenrohr 14 Stunden auf 200<sup>0</sup> erwärmt. Nach Beendigung der Reaktion dampfte man den grössten Teil des Amylalkohols im Vakuum ab und entfernte den Rest, sowie auch das gebildete Anilin, durch Destillation mit Wasserdampf. Der Rückstand wurde in Äther aufgenommen, die Ätherlösung neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft.

Zur Reinigung wurde das auf diese Weise erhaltene rohe 2-Desoxy-betulin in 50 cm<sup>3</sup> einer Hexan-Benzol-Mischung (1 : 1) gelöst und durch eine Säule aus 50 g aktiviertem Aluminiumoxyd filtriert. Mit Benzol-Äther (1 : 1) liessen sich aus der Säule 350 mg

fast reines 2-Desoxy-betulin eluieren, das nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Methanol bei 140—141° schmolz.

3,449 mg Subst. gaben 10,69 mg CO<sub>2</sub> und 3,65 mg H<sub>2</sub>O

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

Gef. ,, 84,58 ,, 11,84%

$[\alpha]_D = +16^{\circ}$  ( $\pm 2^{\circ}$ ); (c = 1 in Chloroform)

Acetat. 20 mg 2-Desoxy-betulin wurden über Nacht in einer Pyridin-Acetanhydrid-Mischung stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand zweimal aus Alkohol umkrystallisiert. Nadeln vom Smp. 164—164,5°.

3,720 mg Subst. gaben 11,18 mg CO<sub>2</sub> und 3,72 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>32</sub>H<sub>52</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 81,99 H 11,18%

Gef. ,, 82,02 ,, 11,19%

Formiat. 100 mg 2-Desoxy-betulin und 150 mg 100-proz. Ameisensäure wurden 1 Stunde im Ölbad auf 120° erhitzt. Dann wurde die Ameisensäure im Vakuum weggedampft und der Rückstand aus Alkohol umkrystallisiert. Nadeln vom Smp. 133—135°. Beim Mischen mit 2-Desoxy-betulin trat eine starke Schmelzpunktserniedrigung ein.

3,593 mg Subst. gaben 10,73 mg CO<sub>2</sub> und 3,57 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>31</sub>H<sub>50</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 81,88 H 11,08%

Gef. ,, 81,50 ,, 11,12%

### Cyclisierung von 2-Desoxy-betulin zu 2-Desoxy-allo-betulin.

100 mg 2-Desoxy-betulin wurden 16 Stunden in einer Mischung von 2,5 cm<sup>3</sup> Chloroform und 7,5 cm<sup>3</sup> 100-proz. Ameisensäure auf dem Wasserbade erwärmt. Dann dampfte man ein und krystallisierte den Rückstand dreimal aus Alkohol um. Man erhielt glänzende Blättchen, die bei 234—235° schmolzen. Dieses 2-Desoxy-allo-betulin-Präparat war nach Schmelzpunkt und Mischprobe identisch mit dem nach *Wolff-Kishner* aus Allo-betulon gewonnenen Produkt.

3,814 mg Subst. gaben 11,78 mg CO<sub>2</sub> und 4,08 mg H<sub>2</sub>O

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

Gef. ,, 84,29 ,, 11,97%

$[\alpha]_D = +54^{\circ}$  ( $\pm 1^{\circ}$ ); (c = 1 in Chloroform)

Ein Versuch, das 2-Desoxy-betulin in Chloroform-Ameisensäure (1:3) bei Zimmertemperatur zu cyclisieren, misslang. Nach sechstägigem Stehen liess sich unverändertes 2-Desoxy-betulin isolieren.

### Herstellung von 2-Desoxy-allo-betulin aus Allo-betulon.

20 g Allo-betulon wurden in 650 cm<sup>3</sup> abs. Amylalkohol gelöst und 2 Stunden mit 35 g Hydrazinhydrat zum Sieden erhitzt. Diese Mischung wurde dann zu einer heissen Lösung von 24 g Natrium in 350 cm<sup>3</sup> abs. Amylalkohol hinzugefügt und das ganze in einem Autoklaven 8 Stunden auf 200—210° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die amylnalkoholische Lösung mit verd. Salzsäure und Wasser gut gewaschen, wobei schon die Krystallisation des entstandenen 2-Desoxy-allo-betulins einsetzte. Es wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Glänzende Blättchen vom Smp. 234°

bis 235°. Ausbeute 9,3 g. Beim Konzentrieren der amyalkoholischen Mutterlauge auf 100 cm<sup>3</sup> krystallisierten weitere 7,7 g 2-Desoxyallo-betulin vom Smp. 232—233° aus, sodass die Gesamtausbeute 17 g betrug = 87 % der Theorie.

3,763 mg Subst. gaben 11,63 mg CO<sub>2</sub> und 3,93 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 | „ 11,98% |

$[\alpha]_D = +54,5^{\circ}$  ( $\pm 1^{\circ}$ ); ( $c = 1$  in Chloroform)

#### Azin des Allo-betulons.

Ein Versuch, das Allo-betulon nach *Wolff-Kishner* in äthylalkoholischer Lösung zu reduzieren, misslang. Es entstand in etwa 80-proz. Ausbeute ein sehr hoch schmelzendes, schwer lösliches Produkt, das aus Benzol-Alkohol zur Analyse umkrystallisiert wurde. Smp. 364—365°. Es lag das Azin des Allo-betulons vor, das im Gemisch mit dem entsprechenden Derivat des Betulons (vgl. weiter oben) eine Schmelzpunktserniedrigung von 30° ergab.

3,680 mg Subst. gaben 11,065 mg CO<sub>2</sub> und 3,626 mg H<sub>2</sub>O

5,108 mg Subst. gaben 0,153 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (19°, 728 mm)

|                                                               |              |         |         |
|---------------------------------------------------------------|--------------|---------|---------|
| C <sub>60</sub> H <sub>96</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> | Ber. C 82,13 | H 11,03 | N 3,19% |
|                                                               | Gef. „ 82,06 | „ 11,03 | „ 3,35% |

Die Analysen sind in unserm mikroanalytischen Laboratorium (Leitung *H. Gubser*) ausgeführt worden.

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

## 170. Über Steroide und Sexualhormone.

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

### Herstellung des $\Delta^4$ -Androsten-6,17-dions

von *L. Ruzicka*, *L. Grob* und *S. Raschka*.

(2. XI. 40.)

Das in der Überschrift genannte neue Derivat der Androstenreihe, ein Stellungsisomeres des gewöhnlichen  $\Delta^4$ -Androsten-3,17-dions<sup>2)</sup>, wurde im Zusammenhange mit unseren Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung von Androgenen ausgehend von trans-Dehydro-androsteron hergestellt.

Für die Umwandlung des trans-Dehydro-androsterons in  $\Delta^4$ -Androsten-6,17-dion kamen an sich mehrere Wege in Frage. Die von uns eingeschlagene und weiter unten beschriebene Reaktionsfolge ist zwar nicht die denkbar einfachste, jedoch erlaubt sie eine

<sup>1)</sup> 64. Mitt. Helv. **23**, 840 (1940).

<sup>2)</sup> *L. Ruzicka* und *A. Wettstein*, Helv. **18**, 986 (1935).