

34. Zur Kenntnis der Triterpene.

(76. Mitteilung¹).

Über die Pyrolyse des Iso-oleanon-lactondisäure-monomethylesters

von L. Ruzicka, F. Ch. van der Sluys-Veer und O. Jeger.

(29. XII. 42.)

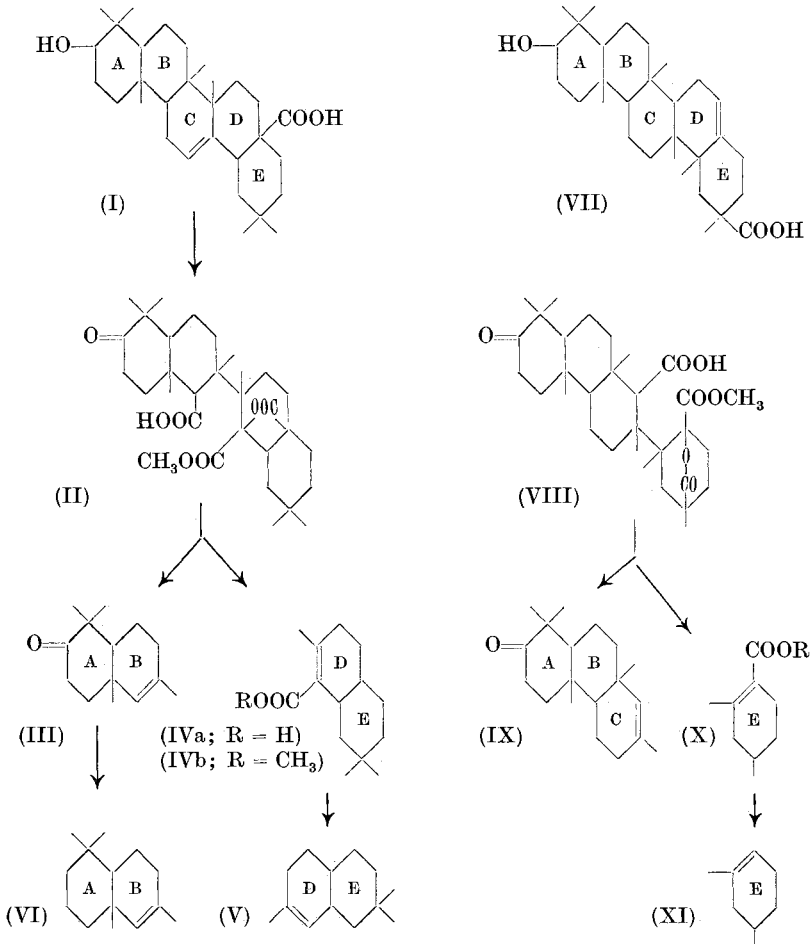
Vor einigen Jahren beschrieben wir die Pyrolyse des Iso-oleanon-lactondisäure-monomethylesters (II)²). Es liess sich aus dem Gemisch der Pyrolyseprodukte über das kristallisierte Semicarbazon ein Keton $C_{14}H_{22}O$ (wohl III) isolieren, das damals infolge Verarbeitung geringer Substanzmengen nicht weiter untersucht werden konnte. Die nicht mit Semicarbazon reagierenden Anteile der Pyrolyseprodukte wurden durch wiederholte Destillation über Natrium von sauerstoffhaltigen Bestandteilen weitgehend befreit. Den schliesslich erhaltenen (nicht analysierten) Kohlenwasserstoff (wohl Formel V) dehydrierten wir mit Selen bei 350° und erhielten in mindestens 70-proz. Ausbeute das 2,7-Dimethyl-naphtalin.

Wir haben die Pyrolyse mit einer grössern Substanzmenge wiederholt und die erhaltenen Produkte einer weitergehenden Trennung unterworfen. Das rohe Gemisch der Pyrolyseprodukte enthielt 3,8% Methoxyl, was einem rechnerischen Äquivalentgewicht von ungefähr 800 entspricht. Beim Kochen mit 0,1-n. alkoholischer Kalilauge wird ein rechnerisches Äquivalentgewicht von ungefähr 900 gefunden. Es ergibt sich daraus die Anwesenheit von Pyrolyseprodukten mit noch erhaltener Methylestergruppe, bzw. in geringer Menge vielleicht auch der Lactongruppe. Die ketonischen Anteile wurden durch Behandlung mit dem *Girard*-Reagens T abgetrennt, um so die Schwierigkeiten zu vermeiden, die sich bei der Trennung amorpher Semicarbazone von den nichtketonischen Pyrolysebestandteilen ergeben würden. Letztere wurden durch Kochen mit methylalkoholischer Kalilauge in saure und neutrale Bestandteile zerlegt. Die neutralen Bestandteile konnten durch Destillieren über Natrium gereinigt werden. Bei der Analyse wurden Werte gefunden, die annähernd auf die Formel $C_{13}H_{22}$ (V) stimmten. Bei der fraktionierten Destillation der sauren Bestandteile lieferten die tiefer siedenden Fraktionen Analysenwerte, die gut auf die Formel $C_{14}H_{22}O_2$ (IVa) stimmten. Es ergibt sich daraus, dass im ursprünglichen

¹) 75. Mitt. Helv. **26**, 265 (1943).

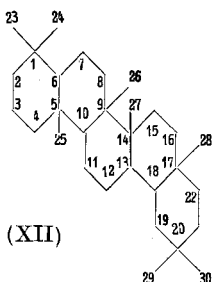
²) Helv. **22**, 350 (1939). Bei der damaligen Formulierung wurde noch eine andere Variante der Triterpen-Formel benützt.

Pyrolysegemisch der Methylester IVb vorlag. Sowohl die Säure IVa wie der Kohlenwasserstoff V gaben bei der Dehydrierung mit Selen in mindestens 70-proz. Ausbeute das 2,7-Dimethyl-naphthalin (Schmelzpunkt und Mischprobe des Pikrats, Styphnats und Trinitro-benzolats). Das kristallisierte Semicarbazon des Ketons III wurde nach der Methode von *Wolff-Kishner* in den entsprechenden Kohlenwasserstoff (VI) verwandelt, der bei der Dehydrierung mit Selen erwartungsgemäss das 1,6-Dimethyl-naphthalin lieferte (Smp. und Mischprobe des Pikrats und Trinitro-benzolats).



Die Isolierung der genannten Pyrolyseprodukte und ihre Dehydrierung bildet eine willkommene weitere Bestätigung für die Richtigkeit der in der Formel I der Oleanolsäure angenommenen Verteilung einiger Methylgruppen im hydrierten Picengerüst.

Zur Orientierung stellen wir hier an Hand eines voll bezifferten β -Amyrin-Gerüsts (XII) die Beweise für die Stellung der einzelnen Seitenketten zusammen.



Beweise durch Dehydrierung:

- 23 und 29: 1,8-Dimethyl-picen;
- 23, 24 und 26: 1,2,5,6-Tetramethyl-naphtalin (Wanderung des 24 durch Retro-pinakolinumlagerung);
- 23 und 26: 1,5,6-Trimethyl-2-oxy-naphtalin, 1,6-Dimethyl-naphtalin (obige Pyrolyse);
- 27 und 29: 1,2,7-Trimethyl-naphtalin, 2,7-Dimethyl-naphtalin (direkt bei der Dehydrierung der Triterpene und bei obiger Pyrolyse).

Beweise durch Abbau:

- 23 und 24: bei Hederagenin und α -Boswellinsäure;
- 25: indirekt aus Abbau des Hederagenins, da Stellung am C 6 ausgeschlossen.
- 28: Carboxyl der Oleanolsäure-Gruppe;
- 30: Carboxyl der Glycyrrhetinsäure.

Die bei der Pyrolyse des Iso-oleanon-lactondisäure-monomethylesters erhaltenen Resultate bilden ferner eine wichtige Bestätigung für die Lage der Doppelbindung im Ringe C (I), stehen aber im diametralen Gegensatz zu der kürzlich von *Bilham, Kon* und *Ross*¹⁾ vorgeschlagenen Konstitutionsformel VII der Oleanolsäure. Nach dieser Formel würde sich für den Iso-oleanon-lactondisäure-monomethylester Formel VIII ableiten, die bei der Pyrolyse als ketonischen Bestandteil das Pentamethyl-dodekahydro-phenanthrenketon (IX), als Ester den Dimethyl-tetrahydro-benzoesäureester (X) und als Kohlenwasserstoff das Dimethyl-cyclo-hexen (XI) zur Folge hätte. Schon die Analysenwerte der in Wirklichkeit entstehenden Pyrolyseprodukte schliessen einen solchen Reaktionsverlauf unbedingt aus. Ausserdem müsste bei der Dehydrierung des aus dem Keton IX sich ableitenden Kohlenwasserstoffs erfahrungsgemäss 1,7-Dimethyl-phenanthren entstehen, und der Ester X sowie der Kohlenwasserstoff XI würden m-Xylol als Dehydrierungsprodukt ergeben.

Schon in einer vorhergehenden Abhandlung²⁾ wurde dargelegt, dass sich Formel VII mit gewissen gut begründeten Abbauresultaten, die wir im Verlauf der letzten Jahre bei Verbindungen des β -Amyrin-Typus feststellen konnten, nicht in Einklang bringen lässt.

¹⁾ Soc. 1942, 36 und 532. Vgl. auch *Bilham* und *Kon*, Soc. 1941, 552.

²⁾ *Ruzicka, Jeger* und *Winter*, Helv. 26, 265 (1943).

Bilham, *Kon* und *Ross* konnten übrigens keine einzige chemische Tatsache anführen, die sich mit der Formel VII besser erklären liesse als mit Formel I. Der einzige auf experimenteller Grundlage beruhende Anhaltspunkt für die Aufstellung der Formel VII bildeten Resultate, die *Bilham*, *Kon* und *Ross* bei der Spreitung der Oleanansäure und analoger Säuren der Triterpenreihe in monomolekularer Lage auf Wasser erhielten. Die Unvereinbarkeit der Formel VII mit einer Reihe gut begründeter chemischer Tatsachen führt zur Notwendigkeit, für die Spreitungsergebnisse eine andere als die von den genannten Autoren vorgeschlagene Deutung zu suchen. Es dürfte empfehlenswert sein, die Gesetzmässigkeiten der monomolekularen Spreitung pentacyclischer Carbonsäuren vom Typus der Triterpensäuren an Beispielen synthetischer Modellsubstanzen zu studieren. Möglicherweise ist die Tendenz des grossflächigen Ringsystems zur Einnahme eines möglichst kleinen Raumes, durch annähernde Aufrechtstellung der Längsachse auf der Wasseroberfläche, grösser als jene des tertiär an einer Brückenstellung gebundenen Carboxyls in die Wasseroberfläche zu tauchen.

Die Formel VII erscheint uns vorläufig als ein neues¹⁾ Beispiel der unzureichenden Verwendung des Zahlenmaterials einer physikalischen Methode auf ein noch nicht genügend durchforschtes Gebiet.

Abgesehen von der Unvereinbarkeit mit den chemischen Eigenschaften stehen die von *Bilham*, *Kon* und *Ross* für die Oleanolsäure und die Glycyrrhetinsäure vorgeschlagenen Formeln, die beide am Kohlenstoffatom 20 ein Carboxyl (als C 29 bzw. 30, vgl. Schema XII) aufweisen sollten, im Widerspruch mit den von *Gilman* (2) mit

Der Unterschied in der Längsachse der Elementarzellen der Triterpensäuren von 0,5—0,7 Å gegenüber dem 1,8-Dimethyl-picen kann vollständig auf die grössere räumliche Beanspruchung des alicyclischen Ringsystems gegenüber dem aromatischen zurückgeführt werden.

Versucht man, Raummodelle der in der Tabelle aufgeführten Verbindungen in die ermittelten Elementarzellen unterzubringen, so kann dies nur bei möglichst flachem Bau des Ringsystems geschehen. Daraus ergibt sich nach *Giacomello* durchgehend trans-Verknüpfung der Ringe untereinander, analog dem Cholestantypus. Aus dem Raummodell ist ersichtlich, dass an den Kohlenstoffatomen 2 und 20 je eine Valenz ungefähr in der Richtung der Längsachse der Molekel liegt und die andere ungefähr eine senkrechte Stellung zur Ebene des Ringsystems einnimmt. Wenn also bei den diskutierten Triterpentypen am Kohlenstoffatom 20 nach der Ansicht von *Bilham*, *Kon* und *Ross* wirklich sowohl in der Stellung 29 wie auch 30 ein Carboxyl enthalten wäre, so müsste sich in einem Falle — entweder bei der Oleanolsäure (bzw. Gypsogeninsäure) oder der Glycyrrhetinsäure — eine grössere Längsausdehnung der Molekel als die von *Giacomello* beobachtete ergeben. Es folgt darnach, dass sich nur in einem Falle, und auf Grund chemischer Beobachtungen ist dies die Glycyrrhetinsäure, das Carboxyl am Kohlenstoffatom 20 befinden kann.

An Hand des bezifferten pentacyclischen Triterpengerüstes (XII) sei eine rationelle Nomenklatur der Verbindungen des β -Amyrin-Oleanolsäure-Typus vorgeschlagen, die alle ein Hydroxyl in Stellung 2 und die Doppelbindung in 12, 13 aufweisen. Zunächst eine tabellarische Übersicht über die Stellungen der funktionellen Gruppen:

Gewöhnl. Bezeichnung:	Oxy-	Oxo-	säure
β -Amyrin	2		
Erythrodial	2,28		
α -Boswellinsäure	2		23
Oleanolsäure	2		28
Siaresinolsäure	2,19		28
Sumaresinolsäure ¹⁾	2,x		28
Echinocystsäure	2,22		28
Hederagenin	2,23		28
Gypsogenin	2	23	28
Quillajasäure	2,22	23	28
Glycyrrhetinsäure	2	11	29

¹⁾ Vgl. eine spätere Mitteilung.

Als allgemein brauchbares Schema für die rationelle Bezeichnung führen wir an: $\Delta^{12,13-x,(y)}$ -(Di)oxy-z-oxo- β -amyren-r-säure. Unabhängig von den noch ungeklärten Zusammenhängen bei den Amyrinen wäre die Nomenklatur, die vom Oleanan als gesättigtem Grundkohlenwasserstoff ausgeht. Beispielsweise wäre Glycyrrhetinsäure danach zu bezeichnen als: $\Delta^{12,13}$ -2-Oxy-11-oxo-oleanen-29-säure.

Experimenteller Teil¹⁾.

Zur Pyrolyse des Monomethylesters der Iso-oleanon-lactondisäure.

12 g Monomethylester wurden in Portionen von 2 g in der früher beschriebenen Weise²⁾ pyrolysiert. Die erhaltenen 6 g Destillat wurden zur Entfernung geringer Mengen Säure in ätherischer Lösung mit Sodalösung geschüttelt. Nach dem Verdampfen des Äther blieben 5,5 g neutrale Produkte zurück.

Dieses neutrale Gemisch enthält 3,8 % Methoxyl, entsprechend einem Äquivalentgewicht von ungefähr 820. Bei 4-stündigem Kochen mit 0,1-n. alkoholischer Kalilauge wird ein Äquivalentgewicht von ungefähr 930 festgestellt. Die neutralen Produkte wurden in der gleichfalls früher beschriebenen Weise mit dem *Girard*-Reagens behandelt. Man erhielt so 2,2 g ketonischer Bestandteile und 2,8 g nicht-ketonischer.

Ketonisches Pyrolyse-Produkt.

Semicarbazon. Nach dem fraktionierten Destillieren der 2,2 g ketonischer Anteile (0,8 g davon blieben als Destillationsrückstand zurück) wurde die 0,5 g betragende Fraktion vom Sdp. 95—105° (0.04 mm) mit Semicarbazid-acetat umgesetzt. Beim Umkrystallisieren des Semicarbazons aus Methanol wurden 350 mg bei 203—204° schmelzenden Produktes erhalten³⁾.

3,850 mg Subst. gaben 9,640 mg CO₂ und 3,269 mg H₂O

2,652 mg Subst. gaben 0,380 cm³ N₂ (20°, 728 mm)

C₁₅H₂₅ON₃ Ber. C 68,40 H 9,56 N 15,98%

Gef. „ 68,29 „ 9,50 „ 15,99%

Kohlenwasserstoff aus dem Semicarbazon. 290 mg Semicarbazon vom Smp. 203—204° wurden mit 0,6 cm³ Hydrazinhydrat und einer Lösung von 600 mg Natrium in 12 cm³ absolutem Alkohol im geschlossenen Rohr 20 Stunden auf 200° erhitzt. Das

¹⁾ Die angegebenen Schmelzpunkte sind korrigiert.

²⁾ Helv. **22**, 356 (1939).

³⁾ Der früher beim Arbeiten mit kleineren Substanzmengen beobachtete Smp. lag bei 190°; da die Analysenwerte beider Präparate übereinstimmen, dürfte es sich damals um ein durch geringe Mengen eines Begleitkörpers verunreinigtes Semicarbazon gehandelt haben.

Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt, mit verdünnter Salzsäure angesäuert und mit Äther ausgezogen. Die erhaltenen 190 mg Kohlenwasserstoff siedeten fast vollständig bei ungefähr 120° (12 mm).

3,500 mg Subst. gaben 11,217 mg CO₂ und 3,860 mg H₂O

C ₁₄ H ₂₄	Ber. C 87,42	H 12,58%
Gef. „	87,46	„ 12,34%

Dieser Kohlenwasserstoff wurde 40 Stunden mit der doppelten Menge Selen im geschlossenen Rohr auf 340—350° erhitzt. Das durch Ausziehen mit Äther gewonnene Dehydrierungsprodukt (120 mg) versetzte man mit 1 Mol Trinitro-benzol (170 mg) in alkoholischer Lösung. Die Additionsverbindung schmolz nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 132—133° und gab mit dem bei der gleichen Temperatur schmelzenden Trinitro-benzolat aus synthetischem 1,6-Dimethyl-naphtalin¹⁾ keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

4,384; 4,073 mg Subst. gaben 9,408; 8,755 mg CO₂ und 1,630; 1,513 mg H₂O
1,988 mg Subst. gaben 0,207 cm³ N₂ (20°, 729 mm)

C ₁₈ H ₁₅ O ₆ N ₃	Ber. C 58,53	H 4,09	N 11,38%
Gef. „	58,56; 58,66	„ 4,16; 4,16	„ 11,64%

Die Mutterlauge des Trinitro-benzolats wurde zur Trockne verdampft, der Rückstand durch Erwärmen in Pentan gelöst und der Kohlenwasserstoff durch Filtrieren über eine Aluminiumoxydsäule regeneriert. Das daraus bereitete Pikrat schmolz nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 114—115° und gab mit dem bei der gleichen Temperatur schmelzenden Pikrat aus synthetischem 1,6-Dimethyl-naphtalin keine Schmelzpunktserniedrigung.

3,616 mg Subst. gaben 7,425 mg CO₂ und 1,277 mg H₂O

2,031 mg Subst. gaben 0,196 cm³ N₂ (19°, 730 mm)

C ₁₈ H ₁₅ O ₇ N ₃	Ber. C 56,10	H 3,92	N 10,91%
Gef. „	56,04	„ 3,95	„ 10,84%

Nicht-keetonische Pyrolyse-Produkte.

Die mit dem *Girard*-Reagens nicht in Umsetzung getretenen 2,8 g Substanz wurden 24 Stunden mit 30 cm³ 10-proz. methanolischer Kalilauge gekocht. Bei der Aufarbeitung erhielt man 0,7 g saurer und 1,8 g neutraler Anteile.

Neutraler Anteil. Da die Substanz nach dem Destillieren über Natrium noch sauerstoffhaltig war, wurde sie durch Behandeln mit Semicarbazid-acetat von den letzten Resten ketonischer Bestandteile befreit. Nach dem Verdunsten des Semicarbazonansatzes wurde der Rückstand mit Pentan ausgezogen und die erhaltene Lösung durch Aluminiumoxyd filtriert. Nach dem Verdampfen des Filtrats wurde ein stickstoffreies Produkt erhalten. Beim Destillieren über

¹⁾ R. Weissgerber und O. Kruber, B. 52, 346 (1919).

Natrium erhielt man jetzt einen bei ungefähr 115° (12 mm) siedenden Kohlenwasserstoff, der fast sauerstofffrei war.

$C_{13}H_{22}$	Ber. C 87,6	H 12,4%
	Gef. „ 87,7	„ 11,9%

350 mg dieses Kohlenwasserstoffs wurden mit der doppelten Menge Selen im geschlossenen Rohr 40 Stunden auf 340—350° erhitzt. Das mit Äther ausgezogene Dehydrierungsprodukt (300 mg) siedete bei ungefähr 130° (12 mm) und erstarrte fast vollständig. Zur Reinigung wurde zuerst das Trinitro-benzolat hergestellt, wobei man ohne weitgehende Berücksichtigung der Mutterlaugen 400 mg gelbe Nadeln vom Smp. 151—152° erhalten konnte, die mit dem Trinitro-benzolat aus synthetischem 2,7-Dimethyl-naphthalin¹⁾ keine Schmelzpunktserniedrigung zeigten.

3,798 mg Subst.	gaben 8,162 mg CO ₂ und 1,427 mg H ₂ O
2,658 mg Subst.	gaben 0,276 cm ³ N ₂ (20°, 729 mm)

$C_{18}H_{15}O_6N_3$	Ber. C 58,53	H 4,09	N 11,38%
	Gef. „ 58,61	„ 4,20	„ 11,60%

Der aus dem reinen Trinitro-benzolat durch Filtrieren der Hexanlösung über Aluminiumoxyd regenerierte Kohlenwasserstoff wurde bei 12 mm Druck und 70° Heiztemperatur sublimiert. Das erhaltene, kristallisierte Sublimat schmolz bei 96—97° und gab mit dem bei der gleichen Temperatur schmelzenden synthetischen 2,7-Dimethyl-naphthalin keine Schmelzpunktserniedrigung.

3,358; 3,583 mg Subst. gaben 11,343; 12,124 mg CO₂ und 2,247; 2,562 mg H₂O

$C_{12}H_{12}$	Ber. C 92,26	H 7,74
	Gef. „ 92,18; 92,34	„ 7,49; 8,00%

Das aus dem reinen Kohlenwasserstoff bereitete Pikrat bestand aus gelben Nadeln vom Smp. 135—136°, das mit dem bei der gleichen Temperatur schmelzenden Pikrat aus synthetischem 2,7-Dimethyl-naphthalin keine Erniedrigung des Schmelzpunktes zeigte.

3,688 mg Subst.	gaben 7,592 mg CO ₂ und 1,269 mg H ₂ O
2,031 mg Subst.	gaben 0,196 cm ³ N ₂ (19°, 730 mm)

$C_{18}H_{15}O_7N_3$	Ber. C 56,10	H 3,92	N 10,91%
	Gef. „ 56,18	„ 3,85	„ 10,84%

Saurer Anteil. Nach zweimaliger Destillation wurde die bei ungefähr 130° (0,04 mm) siedende Hauptfraktion analysiert.

3,749 mg Subst. gaben 10,406 mg CO₂ und 3,370 mg H₂O

$C_{14}H_{22}O_2$	Ber. C 75,63	H 9,98%
	Gef. „ 75,75	„ 10,06%

Die höher siedenden sauren Anteile sind sauerstoffreicher und könnten vielleicht noch α -ständig zum Carboxyl die ursprüngliche Hydroxylgruppe enthalten.

92 mg saurer Anteile (Sdp. 130—150°, 0,02 mm, Äquiv.-Gew. beim Titrieren gef. = 254, ber. für $C_{14}H_{22}O_2$ = 222) wurden mit 150 mg

¹⁾ R. Weissgerber und O. Kruber, B. 52, 346 (1919).

Selen 15 Stunden im Einschlußrohr auf 340—350° erhitzt. Nach dem Ausziehen mit Äther und Waschen der ätherischen Lösung mit Natronlauge wurde der Rückstand (70 mg) bei 12 mm destilliert. Das erhaltene Destillat (45 mg) krystallisierte vollständig und lieferte nach zweimaligem Umkrystallisieren aus wässrigem Alkohol (5 : 1) und Sublimieren bei 80° Blocktemperatur (12 mm) reines, bei 95,5° schmelzendes 2,7-Dimethyl-naphtalin, das, gemischt mit dem synthetischen Präparat vom Smp. 96,5°, keine Erniedrigung gab. Die Ausbeute, bezogen auf die Ausgangssäure, beträgt über 70%. Das Trinitrobenzolat schmolz bei 151—152° und zeigte mit dem Vergleichspräparat keine Schmelzpunktserniedrigung.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von den Herren *H. Gubser* und *W. Manser* ausgeführt.

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

35. Über Steroide und Sexualhormone.

(83. Mitteilung ¹⁾).

A-Homo-cholestanon und A-Homo-dihydro-testosteron

von **M. W. Goldberg** und **H. Kirchensteiner**.

(29. XII. 42.)

Erweitert man den sechsgliedrigen Ring A natürlicher Steroide durch Einfügen eines weiteren Kohlenstoffatoms zu einem Siebenring, so erhält man eine Reihe neuer Verbindungen, welche als A-Homosteroide bezeichnet werden²⁾. Von den beiden in der Überschrift erwähnten Substanzen dieser Körperklasse schien uns besonders die Darstellung des A-Homo-dihydro-testosterons (I) wünschenswert. Dieses weist in seiner Bruttozusammensetzung $C_{20}H_{32}O_2$ gegenüber dem stark androgen wirksamen Dihydro-testosteron (II) einen Mehrgehalt einer Methylengruppe auf. Es besitzt dieselbe Summenformel wie das von uns schon früher³⁾ dargestellte D-Homo-dihydro-testosteron (III), welches ebenfalls zu den stärksten Androgenen zu zählen ist. In den beiden Ringhomologen (I) und (III) ist zudem die zusätzliche Methylengruppe neben einer funktionellen, sauerstoffhaltigen Gruppe des Dihydro-testosterons (II) eingebaut, deren Anwesenheit für die Ausbildung androgener Eigenschaften notwendig

¹⁾ 82. Mitt. Helv. **25**, 1680 (1942).

²⁾ Zur Nomenklatur und Bezifferung ähnlicher Ringsysteme vgl. *L. Ruzicka* und *H. F. Meldahl*, Helv. **23**, 364 (1940).

³⁾ *M. W. Goldberg* und *R. Monnier*, Helv. **23**, 840 (1940).