

Die Mischprobe mit dem Anilid der linksdrehenden Säure schmolz bei 149–158°, diejenige mit dem Anilid der DL-Säure bei 149–160°.

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium (Leitung *E. Thomen*) der Organ.-chem. Anstalt der Universität Basel ausgeführt.

Zusammenfassung.

DL- β -Methoxy-adipinsäure wurde mit Strychnin in die beiden optisch aktiven Antipoden gespalten. Sie zeigten in Chloroform eine spez. Drehung von $[\alpha]_D^{18} = +13,1^\circ$ bzw. $-14,5^\circ$. Zur Charakterisierung ist das Dianilid brauchbar.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

214. Die Isolierung von (–)- β -Methoxy-adipinsäure aus den Oxydationsprodukten von Calciferol-methyläther. 2. Mitteilung.

Steroide, 3. Mitteilung

von **S. Bergström**, **A. Lardon** und **T. Reichstein**.

(20. VI. 49.)

In der ersten Mitteilung¹⁾ über diesen Gegenstand wurde die Isolierung linksdrehender β -Methoxy-adipinsäure aus den Oxydationsprodukten von Calciferol-methyläther beschrieben. Das damals isolierte Präparat zeigte Smp. 74–75° und $[\alpha]_D^{20} = -2,9^\circ \pm 1,2^\circ$ (in Methanol). Da die synthetische Säure²⁾ eine stärkere Linksdrehung ($[\alpha]_D^{17} = -10,8^\circ \pm 1,5^\circ$ (in Methanol)) zeigte, wurde der Abbau von Calciferol-methyläther wiederholt, wobei die Versuchsbedingungen und die Aufarbeitung leicht modifiziert wurden. Ozonisierung des Calciferol-methyläthers mit anschliessender Behandlung des Ozonids mit KMnO_4 in Aceton wurden fast unverändert ausgeführt, aber statt den Braunstein abzufiltrieren, entfernte man das Aceton nach Wasserzusatz im Vakuum; der verbliebene Brei wurde zur Zerstörung evtl. vorhandener Oxalsäure etc. mit verdünnter H_2SO_4 angesäuert und erst anschliessend gründlich mit Äther extrahiert. Das so erhaltene Material wurde statt nach der früher angewandten *Creig'schen* Gegenstromverteilung mittelst Verteilungschromatographie³⁾ getrennt. Mit synthetischer β -Methoxy-adipinsäure stellten wir fest, dass sich dieser Stoff von einer mit Phosphorsäure-Glykokoll-Puffer von $p_{\text{H}} =$

¹⁾ *S. Bergström*, *Helv.* **32**, 3 (1949).

²⁾ *A. Lardon* und *T. Reichstein*, *Helv.* **32**, 1613 (1949).

³⁾ *A. J. R. Martin* und *R. L. M. Synge*, *Biochem. J.* **35**, 1358 (1941).

3,5 getränkten Kieselgur-Säule¹⁾ mit Äther-Petroläther (2:1) noch nicht, mit (4:1) sowie mit reinem Äther aber vollständig eluieren lässt. Auch die Trennung von Bernsteinsäure, die in dem aus Calciferol erhaltenen Gemisch enthalten ist, liess sich so durchführen. — Die entsprechenden, aus Calciferol-methyläther erhaltenen Fraktionen wurden über das Bariumsalz wieder in das Benzylthiuroniumsalz übergeführt. Dieses krystallisierte leicht und schmolz bei 155—157°, also nur wenig tiefer als reines Material. Die daraus freigesetzte Säure krystallisierte und zeigte nach zweimaligem Umkrystallisieren Smp. 73—75° und $[\alpha]_D^{17} = -14,0^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2,028$ in Chloroform), in bester Übereinstimmung mit dem synthetischen Material. Zur Charakterisierung wurde noch das Dianilid bereitet. Es zeigte Smp. 152—156° und $[\alpha]_D^{17} = -3,5^\circ \pm 2^\circ$ ebenfalls fast gleich wie das synthetische Präparat. Da aus Gemischen von optisch aktiver Säure und Racemat sich fast stets letzteres zuerst abscheidet, wenn es in merklichen Mengen anwesend ist und weder das Benzylthiuroniumsalz noch das Bariumsalz eine merkliche Anreicherung der optisch aktiven Komponente bewirken dürften, so glauben wir, dass die linksdrehende Säure weitgehend oder vollständig optisch rein im Gemisch der Oxydationsprodukte enthalten war.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert, Fehlergrenze bis 200° ca. $\pm 2^\circ$, darüber ca. $\pm 3^\circ$.

Linksdrehende β -Methoxy-adipinsäure aus Calciferol-methyläther.

5 g Calciferol vom Smp. 111—116²⁾ wurden, wie bei *Bergström* beschrieben, methyliert, der Methyläther in Chloroform-Äthylacetat gelöst und durch die Lösung bei -10° während 4 Stunden ein 4% Ozon enthaltender Strom von trockenem Sauerstoff geleitet. Dann wurde im Vakuum bei 25° eingedampft, der Rückstand in 100 cm³ Aceton gelöst und unter Rühren bei 0° portionsweise mit 15 g gepulvertem KMnO₄ versetzt. Nach 3 Stunden wurde mit 100 cm³ Wasser versetzt, das Aceton im Vakuum entfernt, der verbleibende Brei bei 0° unter Rühren tropfenweise mit verdünnter H₂SO₄ bis zur deutlich kongosauren Reaktion versetzt. Es wurde noch 5 Minuten gerührt, abgenutscht und gut mit Wasser gewaschen. Das Filtrat wurde mit Soda neutralisiert, im Vakuum auf 50 cm³ eingengt, mit konz. HCl bis zur kongosauren Reaktion versetzt und 16mal mit je 50 cm³ Äther ausgeschüttelt. Die Auszüge wurden einzeln 2mal mit je 3 cm³ Wasser (immer demselben) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, eingedampft und gewogen. Folgende Ausbeuten wurden erhalten:

| | | | | | | | | |
|--------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Extrakt-Nr. | 1 | 2 | 3 | 4—5 | 6—7 | 8—10 | 11—13 | 14—16 |
| Gewicht in g | 2,700 | 0,500 | 0,260 | 0,230 | 0,090 | 0,120 | 0,050 | 0,025 |

Die Fraktionen 4—13 gaben aus Äther-Petroläther 8 mg rohe Bernsteinsäure. Die Krystalle wurden abgetrennt und die Mutterlaugen mit sämtlichen anderen Fraktionen

¹⁾ *J. R. Catch, A. W. Cook und I. M. Heilbron*, Nature **150**, 633 (1942). Wir danken Herrn Dr. *R. N. Jones* für die Angabe, dass Kieselgur zur Verteilungschromatographie viel bequemer ist als SiO₂. Vgl. auch *F. Dobson und S. W. Stroud*, Separation of the Various Penicillins by Partition Chromatography. Ankündigung des Referats des 277th Meeting of the Biochem. Soc. vom 17. Juni 1949.

²⁾ Bezogen von Dr. *A. Wander AG.*, Bern.

vereinigt und das Ganze (3,967 g) der folgenden Verteilungschromatographie nach dem Durchlaufverfahren unterworfen.

40 g Kieselgur (Hyflo-Super-Cel) wurden mit 40 cm³ einer Pufferlösung ($p_H = ca. 3,5$) aus 5 cm³ 20-proz. H₃PO₄ und 35 cm³ 20-proz. Glykokoll-Lösung gut vermischt, die pulverige Masse mit Äther-Petroläther-Mischung (1:1) aufgeschlemmt, portionsweise in eine Chromatographiesäule eingefüllt und nach dem Abflauen jeweils mit flachgedrücktem Glasstab leicht gepresst. Das zu trennende Material (3,967 g) wurde in 20 cm³ Äther gelöst, mit 20 cm³ Petroläther vermischt und auf die Säule gebracht, zum Nachwaschen dienten für jede Fraktion je 40 cm³ Lösungsmittel, die vorher mit etwas der oben genannten Pufferlösung durchgeschüttelt wurden.

Die mit Äther-Petroläther-Gemischen (1:1) und (2:1) eluierbaren Anteile (2,25 g) wurden nicht weiter untersucht. Die mit Äther-Petroläther (4:1) eluierbaren Anteile krystallisierten nicht und wurden direkt für die Reinigung über das Ba-Salz usw. verwendet. Die mit reinem Äther eluierbaren Anteile gaben aus Äther-Petroläther 11 mg Bernsteinsäure, die durch Filtration abgetrennt wurde. Die Mutterlauge wurde mit dem genannten Material, das mit Äther-Petroläther (4:1) eluiert war, vereinigt und das Ganze (430 mg) in 5 cm³ Methanol gelöst und mit methanolischer Ba(OH)₂-Lösung bis zur alkalischen Reaktion auf Phenolphthalein versetzt. Das ausgefallene Ba-Salz wurde abgenutscht, mit Methanol gewaschen, in 5 cm³ Wasser gelöst und mit 5 cm³ Methanol versetzt. Eine geringe Fällung wurde durch Zentrifugieren entfernt. Die klare Lösung wurde im Vakuum auf 2 cm³ eingengt und mit 30 cm³ Methanol versetzt. Das abgenutschte, mit Methanol gewaschene und im Vakuum getrocknete Ba-Salz wog 360 mg.

Die 360 mg Ba-Salz wurden in 4 cm³ Wasser gelöst, mit der Lösung von 460 mg Benzylthiuroniumsulfat in Methanol versetzt. Das BaSO₄ wurde durch Zentrifugieren entfernt, mit Methanol gewaschen und die klare Lösung im Vakuum vollständig eingedampft. Der Rückstand gab aus Methanol-Aceton 185 mg Krystalle vom Smp. 155—157°, der sich durch erneutes Umkrystallisieren nicht steigern liess.

Die 185 mg krystallisiertes Benzylthiuroniumsalz wurden in 5 cm³ n. H₂SO₄ gelöst und die Lösung 10mal mit Äther ausgeschüttelt. Die über Na₂SO₄ getrockneten Ätherauszüge hinterliessen beim Eindampfen 73 mg Rückstand. Aus Äther-Petroläther schied sich nach Impfen mit linksdrehender β -Methoxy-adipinsäure langsam Krystalle ab, die bei 65—73° schmolzen. Sie wurden mit Äther-Petroläther gewaschen und im Molekular Kolben bei ca. 150° Badtemperatur destilliert. Das Destillat gab aus Äther-Petroläther 20 mg farblose Krystalle, Smp. 73—75°, $[\alpha]_D^{17} = -14,0^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2,028$ in Chloroform).

20,343 mg Subst. zu 1,00293 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = -0,285^\circ \pm 0,02^\circ$

Die Mischprobe mit synthetischer linksdrehender β -Methoxy-adipinsäure schmolz bei 73—75°, diejenige mit rechtsdrehender Säure zur Hauptsache bei 80—83°, nach Sintern ab 74°.

Dianilid.

Die Mutterlaugen der letzten Krystallisation, sowie die nicht destillierten Mutterlaugen der ersten Krystallisation wurden vereinigt (53 mg), durch Abdampfen mit Benzol getrocknet, mit 0,5 cm³ reinstem Thionylchlorid versetzt und 16 Stunden bei 20° stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 2 cm³ absolutem Benzol gelöst, erneut im Vakuum eingedampft und diese Operation noch einmal wiederholt. Der Rückstand wurde nun in 1 cm³ Benzol gelöst und mit der Lösung von 0,2 cm³ reinstem Anilin in 1 cm³ Benzol versetzt und 2 Minuten stehen gelassen. Dann wurde mit Wasser zerlegt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die mehrmals mit verdünnter HCl, NaOH und Wasser gewaschene und über Na₂SO₄ getrocknete Lösung hinterliess beim Eindampfen 85 mg Rückstand. Er wurde an 3 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Benzol-Äther-Gemischen von 20 bis 50% Äthergehalt eluierten Anteile gaben aus Aceton-Äther 12 mg wollige Nadeln, Smp. 152—156°, $[\alpha]_D^{17} = -3,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,140$ in Aceton).

11,439 mg Subst. zu 1,00293 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = -0,04^\circ \pm 0,02^\circ$

Die Mischprobe mit dem Dianilid der synthetischen linksdrehenden β -Methoxy-adipinsäure schmolz bei 156—159°, diejenige mit dem Dianilid der rechtsdrehenden Säure bei 146—157°.

Zusammenfassung.

Der Abbau von Calciferol-methyläther zu linksdrehender β -Methoxy-adipinsäure wurde wiederholt. Die reine Säure zeigte stärkere Linksdrehung als das früher isolierte Präparat, die nunmehr mit derjenigen des synthetischen Vergleichspräparates übereinstimmte. Zur Charakterisierung wurde das Dianilid bereitet, es erwies sich ebenfalls als identisch mit synthetischem Vergleichsmaterial.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

215. Zur Kenntnis der Triterpene.

141. Mitteilung¹⁾.

Vergleich des Euphols mit Kryptosterin

von C. B. Roth und O. Jeger.

(20. VI. 49.)

In einer früheren Abhandlung wurde auf die nahen Beziehungen der isomeren, zweifach ungesättigten, tetracyclischen Triterpenalkohole Kryptosterin (aus Hefe)²⁾³⁾ und Euphol (aus Euphorbium)⁴⁾⁵⁾ hingewiesen⁵⁾. Zur Prüfung der Zusammenhänge der beiden Verbindungen haben wir nun, ausgehend von Euphol $C_{30}H_{50}O$ (I), durch Entfernung der Hydroxylgruppe und der hydrierbaren Doppelbindung, den einfach ungesättigten Kohlenwasserstoff Euphen $C_{30}H_{52}$ (IV)⁶⁾ hergestellt und mit dem bereits bekannten Kryptosten⁷⁾ verglichen.

Durch vorsichtige Oxydation des Euphols mit Chromsäure wurde das Keton Euphadienon $C_{30}H_{48}O$ (II) gewonnen, das im UV. ein für

¹⁾ 140. Mitt., Helv. **32**, 1246 (1949).

²⁾ H. Wieland, H. Pasedach und A. Ballauf, A. **529**, 68 (1937).

³⁾ L. Ruzicka, R. Denss und O. Jeger, Helv. **28**, 759 (1945).

⁴⁾ G. T. Newbold und F. S. Spring, Soc. **1944**, 249.

⁵⁾ O. Jeger und Hs. K. Krüsi, Helv. **30**, 2045 (1947).

⁶⁾ Zur Vereinfachung der Benennung schlagen wir eine rationelle Nomenklatur vor, die auf der Bezeichnung Euphan für den noch unbekanntten, gesättigten Kohlenwasserstoff beruht, während für den Naturstoff die Bezeichnung Euphol beibehalten wird. Vgl. auch Helv. **28**, 760 (1945).

⁷⁾ L. Ruzicka, Ed. Rey und A. C. Muhr, Helv. **27**, 488 (1944), dort als „Dihydro-lanosten“ bezeichnet.