

SUMMARY.

Some fungi, especially strains of the genus *Trichothecium* were found to be able of introducing a hydroxy group into the 17 α -position of the steroid molecule. By means of this microbiological process, cortexone was converted into 17 α -hydroxy-cortexone (*Reichstein's* substance S), 11-dehydro-corticosterone into cortisone, and finally corticosterone into 17 α -hydroxy-corticosterone (hydrocortisone) and cortisone.

By the action of other fungi, especially strains of the genus *Ophiobolus* (*Scolecosporeae*), steroids are hydroxylated in the 21-position. In this way cortexone could be obtained from progesterone in good yield and without formation of byproducts. 11-Keto-progesterone was converted into 11-dehydro-corticosterone and 17 α -hydroxy-progesterone into 17 α -hydroxy-cortexone.

Applying several microbiological hydroxylations, cortisone can now be obtained from progesterone in four and hydrocortisone in only three steps.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

182. Zur Kenntnis der Triterpene.

179. Mitteilung¹⁾.

Über die gegenseitigen Beziehungen bei Elemadienolsäure, Tirucalladienol und Euphorbadienol

von D. Arigoni, H. Wyler und O. Jeger.

(30. VI. 54.)

Vor fünf Jahren berichteten *D. W. Haines & F. L. Warren*²⁾ über die Isolierung eines neuen tetracyclischen, sekundären Alkohols $C_{30}H_{50}O$ aus dem Harz von *Euphorbium tirucalli*. Die als Tirucalladienol bezeichnete Verbindung lieferte bei der katalytischen Hydrierung das Dihydro-Derivat Tirucallenol (Smp. 150–151°, $[\alpha]_D + 3^\circ$, gemessen in Benzol), dessen Acetat bei 147–149° schmilzt und eine spez. Drehung von $-11,6^\circ$ (in Benzol) aufweist. Die Konstanten der beiden Präparate sind praktisch identisch mit den Werten, welche vor zwölf Jahren

¹⁾ 178. Mitt., Soc. 1954, im Druck.

²⁾ Soc. 1949, 2554.

*L. Ruzicka & H. Häusermann*¹⁾ für das aus Elemadienonsäure (I)²⁾ bereitete Δ^8 -3 β -Oxy-elemen (III)³⁾, Smp. 146–147°, $[\alpha]_D = \pm 0^\circ$, in Chloroform und sein Acetat IIIa (Smp. 146°, $[\alpha]_D = -0,41^\circ$, in Chloroform)⁴⁾ gefunden haben. Trotz der Ähnlichkeit der physikalischen Konstanten und des gleichen Verhaltens der Acetate bei Oxydationen im Bezirke der ringständigen Doppelbindung, haben *D. W. Haines & F. L. Warren*⁵⁾ die Möglichkeit der Identität von Tirucallenol mit dem Δ^8 -3 β -Oxy-elemen nicht in Erwägung gezogen. Auch andere Arbeitsgruppen⁶⁾⁷⁾, welche die beiden Verbindungen von verschiedenen Gesichtspunkten aus verglichen hatten, liessen diese für die Konstitutionsermittlung des Tirucalladienols wichtige Entscheidung offen.

Wir betrachteten es als notwendig, diese Fragen zu überprüfen, besonders da wir die Meinung vertreten, dass bei den tetracyclischen Verbindungen mit 30 bzw. 31 Kohlenstoffatomen nur wenige Grundtypen auftreten⁸⁾. Beim direkten Vergleich des Tirucallenols mit dem Δ^8 -3 β -Oxy-elemen konnte auch, in Übereinstimmung mit unseren Erwartungen, die Identität beider Präparate festgestellt werden.

Auf Grund der neuen Ergebnisse, die von *H. Wyler & Y. Mazur*⁹⁾ in unserem Laboratorium bei der Konstitutionsermittlung der Elemadienonsäure (II) erzielt wurden, ist die Anordnung von 29 der 30 Kohlenstoffatome dieser Verbindung, insbesondere das Cyclopentano-perhydrophenanthren-Ringsystem, gesichert worden. Andererseits haben *D. W. Haines & F. L. Warren*⁵⁾ bereits früher gezeigt, dass die hydrierbare Doppelbindung des Tirucalladienols in einer Isobutenyl-Gruppe enthalten ist. Es lässt sich somit auf Grund der Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung für das Tirucalladienol die nahezu vollständige Teilformel IV ableiten. Diese vermittelt die Lage des sekundären Hydroxyls und der beiden Doppelbindungen, sowie von vier Methylgruppen. Dagegen ist die Bindungsstelle der langen Isooctenyl-Seitenkette im Ringe D noch nicht eindeutig gesichert worden, da für diese ausser der Stellung 15 auch die Stellung 17 in Betracht kommt.

1) Helv. **25**, 439 (1942).

2) Über die Vervollständigung der früher [*E. Kyburz, M. V. Mijović, W. Voser, H. Heusser, O. Jeger & L. Ruzicka*, Helv. **35**, 2073 (1952)] vorgeschlagenen Teilformel zu I werden wir in einer später folgenden Arbeit dieser Reihe berichten.

3) Von den Autoren als „Dihydro- β -triteleamol“, kurze Zeit später [Helv. **26**, 1638 (1943)] als epi-Elementol bezeichnet.

4) Bei der Wiederholung dieser Bestimmung haben wir einen Wert von $-3,6^\circ$ ($c = 1,37$ in Chloroform) gefunden.

5) Soc. **1949**, 2554.

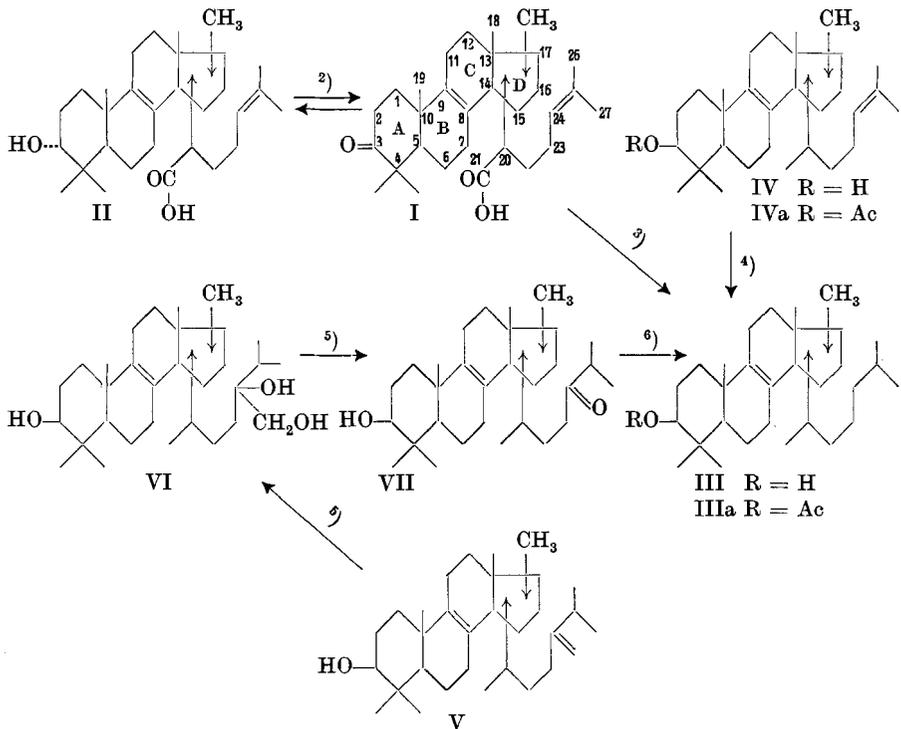
6) *M. C. Dawson, T. G. Halsall & R. E. H. Swayne*, Soc. **1953**, 590.

7) *R. M. Gascoigne, Alexander Robertson & J. J. H. Simes*, Soc. **1953**, 1830.

8) *E. Kyburz, M. V. Mijović, W. Voser, H. Heusser, O. Jeger & L. Ruzicka*, Helv. **35**, 2073 (1952).

9) Wir werden darüber in einer später folgenden Abhandlung dieser Reihe berichten.

Schliesslich ist die genaue Lage der fünften Methyl-Gruppe noch ungeklärt; als Sitz dafür kommen jedoch nur die C-Atome 14, 15 und 17 in Frage¹⁾.



Es ist uns ferner gelungen, Euphorbadienol⁷⁾⁸⁾⁹⁾, einen weiteren tetracyclischen, zweifach ungesättigten sekundären Alkohol, durch einfache Umwandlungen mit dem Tirucallenol (III) in Beziehung zu bringen. Nach übereinstimmenden Untersuchungen, die gleichzeitig und unabhängig von *J. B. Barbour, F. L. Warren & D. A. Wood*⁸⁾ und in unserem Laboratorium⁹⁾ durchgeführt wurden, reagiert die hydrierbare Doppelbindung des Euphorbadienols (V) sehr leicht mit Osmium-

1) Vgl. dazu auch die Diskussion über die Konstitution des Euphadienols, eines isomeren Alkohols $C_{30}H_{50}O$: *L. Ruzicka*, *Exper.* **9**, 357 (1953).

2) Vgl. *L. Ruzicka, Ed. Rey, M. Spillmann & H. Baumgartner*, *Helv.* **26**, 1638 (1943).

3) *L. Ruzicka & H. Häusermann*, *Helv.* **25**, 439 (1942).

4) *Soc.* **1949**, 2554.

5) *J. B. Barbour, F. L. Warren & D. A. Wood*, *Soc.* **1951**, 2537, sowie *Christian Vogel, O. Jeger & L. Ruzicka*, *Helv.* **35**, 510 (1952).

6) Diese Arbeit.

7) *G. T. Newbold & F. S. Spring*, *Soc.* **1944**, 249.

8) *J. B. Barbour, F. L. Warren & D. A. Wood*, *Soc.* **1951**, 2537.

9) *Christian Vogel, O. Jeger & L. Ruzicka*, *Helv.* **35**, 510 (1952).

(VIII)-oxyd, wobei das Euphorbentriol (VI) gebildet wird. Die Spaltung des letzteren mit Blei(IV)-acetat ergibt Formaldehyd und als weiteres Abbauprodukt das Nor-euphorbenolon (VII), woraus folgt, dass die reaktionsfähigere Doppelbindung von V in einer Gruppierung $\text{CH}_2=\text{C}<$ vorliegt. Die Lage dieser Gruppierung im tetracyclischen Ringsystem wurde noch nicht ermittelt; aus den bisherigen Untersuchungen folgt jedoch, dass sie nur in der langen Seitenkette enthalten sein kann.

Wir haben in der vorliegenden Untersuchung die erwähnte Reaktionsfolge fortgesetzt und dabei das Nor-euphorbenolon (VII) der Reduktion nach *Huang-Minlon* unterworfen. In quantitativer Ausbeute resultierte dabei das Tirucallenol (III) das noch durch Überführung ins Acetat IIIa charakterisiert wurde.

Durch dieses überraschende Ergebnis wurden die strukturellen Beziehungen des Euphorbadienols mit dem Tirucalladienol klargelegt und gleichzeitig die Zahl der Kohlenstoffatome seines Gerüsts ermittelt. Auf Grund der Analysenresultate des Euphorbadienols und seiner Umwandlungsprodukte war es bisher nicht möglich, die genaue Zahl der Kohlenstoffatome der Molekel zu bestimmen; insbesondere standen die homologen Bruttoformeln $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O} \pm \text{CH}_2$ zur Diskussion. Hingegen wurde bereits vor 22 Jahren durch Analyse von Bromderivaten¹⁾ und Titration²⁾ für die Elemadienolsäure die Bruttozusammensetzung mit 30 Kohlenstoffatomen bewiesen. Dieses Resultat konnten wir nun durch sorgfältige Analyse des Tribromacetats von epi-Elemenolsäuremethylester-(3 β) noch weiter stützen. Daraus ergibt sich, dass das Gerüst des Euphorbadienols 31 Kohlenstoffatome aufweist.

Neben der Eburicolsäure (VIII)³⁾ und Dehydro-eburicolsäure³⁾ sowie den Polyporensäuren A (IX)⁴⁾, B und C⁵⁾, die alle aufgeklärt wurden und durch das Kohlenstoffgerüst des 4,4,14-Trimethyl-ergostans charakterisiert sind, stellt das Euphorbadienol den sechsten tetracyclischen Naturstoff mit 31 Kohlenstoffatomen dar; dessen Skelett ist jedoch noch nicht in allen Einzelheiten bekannt. Es ist aber wohl die vorläufige Annahme erlaubt, dass zwischen den Verbindungspaaaren Euphorbadienol (C_{31} , V) und Tirucalladienol (C_{30} , IV) einerseits, Eburicolsäure (C_{31} , VIII) und Lanostadienol (C_{30} , X)⁶⁾ andererseits, analoge strukturelle Zusammenhänge bestehen; mit anderen Worten ausgedrückt, dass die Bindungsstelle des 31sten Kohlenstoff-

¹⁾ *H. Lieb & M. Mladenović*, M. **58**, 59 (1931) sowie *M. Mladenović*, M. **59**, 7 (1932).

²⁾ *L. Ruzicka & M. Furter*, Helv. **15**, 472 (1932).

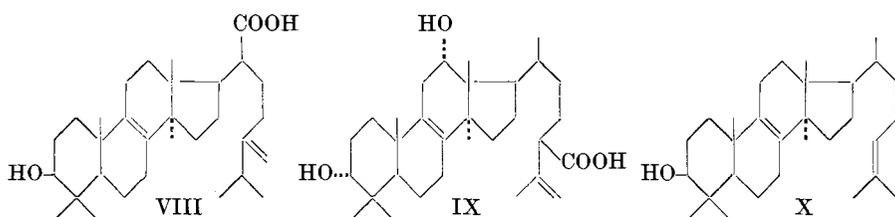
³⁾ *I. S. E. Holker, A. D. G. Powell, Alexander Robertson, J. J. H. Simes & R. S. Wright*, Soc. **1953**, 2414.

⁴⁾ *M. Roth, G. Saucy, R. Anliker, O. Jeger & H. Heusser*, Helv. **36**, 1908 (1953).

⁵⁾ *A. Bowers, T. G. Halsall, E. R. H. Jones & A. J. Lemin*, Soc. **1953**, 2548.

⁶⁾ *W. Voser, M. V. Mičović, H. Heusser, O. Jeger & L. Ruzicka*, Helv. **35**, 2414 (1952).

atoms des Euphorbadienols sehr wahrscheinlich am C-Atom 24 der langen Seitenkette zu suchen sei (vgl. dazu auch die Teilformeln V, VI und VII).



Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *CIBA Aktiengesellschaft* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil¹⁾.

Überführung des Nor-euphorbenolons (VII)²⁾ in Tirucallenol (Δ^8 -3 β -Oxy-elemen, III). 152 mg des nicht gereinigten, durch Oxydation von Euphorbentriol (VI) mit Blei(IV)-acetat erhaltenen Präparates von VII wurden in 3 cm³ Äthanol und 10 cm³ Diäthylenglykol gelöst, die Lösung mit 1 cm³ Hydrazinhydrat versetzt und 2 Std. am Rückfluss erhitzt. Danach wurde 1 g Kaliumhydroxyd zugegeben, das Gemisch von Äthanol befreit und noch 2 Std. auf 200–210° erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung resultierten 140 mg Kristalle, die zur Analyse zweimal aus Methylchlorid-Methanol umkristallisiert und im Hochvakuum 2 Tage bei 70° getrocknet wurden; Smp. 144–145°. $[\alpha]_D = -4,6^\circ$ ($c = 1,00$).

3,699 mg Subst. gaben 11,393 mg CO₂ und 4,051 mg H₂O
 C₃₀H₅₂O Ber. C 84,04 H 12,23% Gef. C 84,03 H 12,26%

Das Präparat ist nach Smp., Mischprobe und spez. Drehung mit einem durch Hydrierung von Tirucalladienol (IV)³⁾ erhaltenen Tirucallenol (III, Δ^8 -3 β -Oxy-elemen), für welches wir den Smp. 144–145° und $[\alpha]_D = -4,8^\circ$ ($c = 0,945$) gefunden haben, identisch.

Das in üblicher Weise durch Acetylierung mit Acetanhydrid-Pyridin bei 20° bereitete Acetat schmolz nach dreimaliger Kristallisation aus Methylchlorid-Methanol bei 142–143°. Zur Analyse gelangte ein im Hochvakuum 2 Tage bei 100° getrocknetes Präparat. $[\alpha]_D = -5^\circ$ ($c = 0,72$).

3,603 mg Subst. gaben 10,790 mg CO₂ und 3,772 mg H₂O
 C₃₂H₅₄O₂ Ber. C 81,64 H 11,56% Gef. C 81,73 H 11,72%

Misch-Smp. mit einem authentischen Präparat von Tirucallenol-acetat (III)³⁾ vom Smp. 144–145° und der spez. Drehung von $-3,8^\circ$ ($c = 1,06$), 143–144°.

Tribromacetat des epi-Elemenolsäure-methylesters-(3 β). 140 mg epi-Elemenolsäure-methylester⁴⁾ wurden in 5 cm³ abs. Benzol und 3 Tropfen Pyridin gelöst, die eisgekühlte Lösung mit 140 mg Tribromacetylbromid, gelöst in 3 cm³ abs. Benzol, versetzt und 12 Std. stehengelassen. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das Rohprodukt aus Methylchlorid-Methanol umkristallisiert; Smp. 155–156°. Zur Analyse gelangten drei verschiedene Proben, die im Hochvakuum bei 80° getrocknet wurden:

¹⁾ Die Smp. sind korrigiert und wurden in einer im Hochvakuum evakuierten Kapillare bestimmt. Die optischen Drehungen wurden in Chloroformlösung in einem Rohr von 1 dm Länge gemessen.

²⁾ J. B. Barbour, F. L. Warren & D. A. Wood, Soc. 1951, 2537; Christian Vogel, O. Jeger & L. Ruzicka, Helv. 35, 510 (1952).

³⁾ D. W. Haines & F. L. Warren, Soc. 1949, 2554.

⁴⁾ Vgl. L. Ruzicka, Ed. Rey, W. Spillmann & H. Baumgartner, Helv. 26, 1638 (1943).

a) achtmal umkristallisiert und 5 Tage getrocknet; b) das gleiche Präparat noch weitere 7 Tage getrocknet; c) neunmal umkristallisiert und 7 Tage getrocknet.

3,606 (a); 4,433 (b); 3,686 (c) mg Subst. gaben

6,940 (a); 8,577 (b); 7,129 (c) mg CO₂ und

2,227 (a); 2,734 (b); 2,277 (c) mg H₂O

C₃₂H₄₉O₄Br₃ Ber. C 52,10 H 6,70%

C₃₃H₅₁O₄Br₃ Ber. „ 52,74 „ 6,84%

C₃₄H₅₃O₄Br₃ Ber. „ 53,34 „ 6,98%

Gef. C 52,53 (a); 52,80 (b); 52,78 (c) % Gef. H 6,91 (a); 6,90 (b); 6,91 (c) %

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung *W. Manser*) ausgeführt.

Zusammenfassung.

1. Es wurde die Identität von Tirucallenol mit Δ^8 -3- β -Oxy-elemen (III) bewiesen.

2. Mit Hilfe einer einfachen Reaktionsfolge gelang es, das Euphorbadienol mit Tirucallenol in Beziehung zu bringen. Daraus resultiert für Euphorbadienol die Teilformel V, welche die Lage von 30 der 31 Kohlenstoffatome des tetracyclischen Gerüsts vermittelt.

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

183. Recherches sur le spectre d'absorption infrarouge des ozonides. — IX. Etude de l'ozonation des aldéhydes comportant une double liaison: aldéhyde cinnamique et aldéhyde crotonique

par Ph. de Chastonay et E. Briner.

(30 VI 1954)

Deux séries de recherches précédentes ont été consacrées¹⁾ à l'étude chimique de l'ozonation, respectivement, de l'aldéhyde cinnamique et de l'aldéhyde crotonique; elles avaient pour but principal de mettre en évidence les actions exercées par l'ozone dans l'ozonation, d'une part, sur la double liaison pour la formation d'un ozonide et, d'autre part, sur le groupe aldéhydique pour l'accélération de l'autoxydation. De ces recherches, on avait pu conclure que les deux actions précitées combinaient leurs effets.

Dans le présent article, nous faisons part des résultats que nous avons obtenus en appliquant à ce même problème les méthodes de la spectrographie d'absorption infrarouge.

La technique mise en œuvre dans les opérations a été décrite dans les mémoires antérieurs; nous nous bornerons à dire ici que les deux aldéhydes, soigneusement purifiés,

¹⁾ *E. Dallwigk & E. Briner*, *Helv.* **33**, 2186 (1950) et **34**, 405 (1951).