

117. Zur Kenntnis der Triterpene.

128. Mitteilung¹⁾.

Über den Bau des hydroxylhaltigen Ringes des Lanosterins

von L. Ruzicka, M. Montavon und O. Jeger.

(17. III. 48.)

Nachstehend berichten wir über Reaktionen des Lanosterins²⁾, die zur Lokalisierung der Hydroxyl-Gruppe im Kohlenstoffgerüst führten und eine Auskunft über die Struktur des hydroxylierten Ringes lieferten.

Bei der Umsetzung von Dihydro-lanosterin (I)²⁾ mit Phosphorpentachlorid erhielten kürzlich *C. Dorée, J. F. McGhie* und *F. Kurzer*³⁾ als Wasserabspaltungsprodukt einen zweifach ungesättigten Kohlenwasserstoff $C_{30}H_{50}$. Diese Autoren beobachteten bei der als „iso-Lanostadien“ benannten Verbindung ein U.V.-Absorptionsspektrum mit einem Maximum bei $235\text{ m}\mu$ ⁴⁾ und folgerten darnach, dass in diesem ungesättigten Kohlenwasserstoff ein System von zwei konjugierten Doppelbindungen vorliege.

Wir haben die Einwirkung von Phosphorpentachlorid bisher mehrmals bei pentacyclischen Triterpenen untersucht⁵⁾ und haben in weiterer Verfolgung dieser Arbeitsrichtung aus dem Dihydro-lanosterin das Wasserabspaltungsprodukt $C_{30}H_{50}$ hergestellt. Der Schmelzpunkt und die spezifische Drehung unseres Präparates stimmen mit den Angaben von *Dorée* und Mitarbeitern gut überein. Dagegen weist bei uns das in Dioxanlösung gemessene U.V.-Absorptionsspektrum ein Maximum bei $250\text{ m}\mu$ mit einer recht tiefen Extinktion von $\log \epsilon = 3,3$ auf. Darnach sind wir zur Annahme geneigt, dass in den scharfschmelzenden Präparaten von $C_{30}H_{50}$ ein durch Krystallisation nicht trennbares Gemisch von zweifach ungesättigten Kohlenwasserstoffen mit konjugierter bzw. isolierter Lage der Doppelbindungen vorliegt, in dem der letztere (wohl II) stark überwiegt.

Durch Umsetzung mit Osmiumtetroxyd in Pyridinlösung entstanden aus II in guter Ausbeute zwei isomere Diole $C_{30}H_{52}O_2$ (III und IV), die chromatographisch getrennt und so in reiner Form gewonnen werden konnten. Die Diole unterscheiden sich nur in der räumlichen Lage der Hydroxyl-Gruppen; denn sie liefern bei der

¹⁾ 127. Mitt. *Helv.* **31**, 813 (1948).

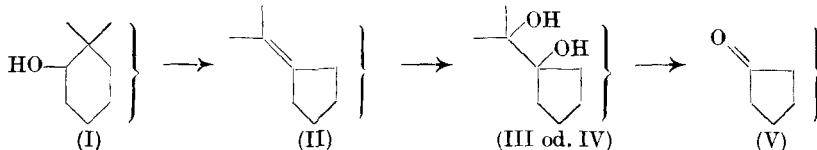
²⁾ Vgl. *L. Ruzicka, R. Denss* und *O. Jeger*, *Helv.* **28**, 759 (1945).

³⁾ *Soc.* **1947**, 1467.

⁴⁾ Ohne Angaben der Extinktion!

⁵⁾ *Helv.* **28**, 380, 767, 942, 1628 (1945); **29**, 210 (1946) und **31**, 498 (1948).

Spaltung mit Blei(IV)-acetat neben Aceton das gleiche Keton $C_{27}H_{44}O$ (V). Das Oxydationsprodukt V zeigt im U. V. keine charakteristische Absorption, es leitet sich daher vom Kohlenwasserstoff mit isolierter Lage der Doppelbindungen ab, dem die Teilformel II zukommt.



Beim tetraacyclischen Lanosterin verläuft also die Wasserabspaltung mit Phosphorpentachlorid gleich wie bei den pentacyclischen Triterpenen¹⁾, indem bei der Umsetzung eine Ringverengung unter Bildung einer Isopropyliden-Gruppe stattfindet. Es folgt daraus, dass die Hydroxyl-Gruppe des Lanosterins, die bisher weder durch Abbaureaktionen noch durch die Ergebnisse der Dehydrierung lokalisiert werden konnte, in einem endständigen Ringe neben einem zweifach methylierten Kohlenstoffatom sitzt, in Übereinstimmung mit der grossen Mehrzahl der Triterpene.

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

Experimenteller Teil²⁾.

Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf Dihydro-lanosterin (I).

Nach gleicher Arbeitsvorschrift, wie von *C. Dorée, J. F. McGhie* und *F. Kurzer*³⁾ angegeben, erhält man das Wasserabspaltungsprodukt aus Chloroform-Methanol in glänzenden, bei $143-144^{\circ}$ schmelzenden Blättchen, die eine gelbbraune Farbreaktion mit Tetranitromethan geben. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 130° Blocktemperatur sublimiert.

3,658 mg Subst. gaben 11,738 mg CO_2 und 3,955 mg H_2O

$C_{30}H_{50}$ Ber. C 87,73 H 12,27%

Gef. „ 87,57 „ 12,10%

$[\alpha]_D = +67^{\circ}$ ($c = 0,914$)

Es liegt die Verbindung II vor.

Oxydation von II mit Osmiumtetroxyd.

1,5 g Substanz werden in 50 cm^3 absolutem Äther und 30 cm^3 trockenem Pyridin gelöst und mit 1 g Osmiumtetroxyd versetzt. Die braun gefärbte Lösung wird nach 4 Tagen am Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird nun in 30 cm^3 Benzol und 30 cm^3 Äthanol gelöst, dazu 6 g Mannit und 6 g Kaliumhydroxyd in 15 cm^3 Wasser und 30 cm^3 Äthanol zugefügt und die Mischung 6 Stunden gekocht. Nach der Aufarbeitung wird das Rohprodukt durch eine Säule aus 50 g Aluminiumoxyd (Akt. III) chromatographiert.

¹⁾ Vgl. Anmerkung 5, Seite 818.

²⁾ Die Schmelzpunkte sind korrigiert und wurden in einer im Hochvakuum evakuierten Kapillare bestimmt. Die optischen Drehungen wurden in Chloroform in einem Rohr von 1 dm Länge gemessen.

³⁾ Soc. 1947, 1467.

Frakt.	Lösungsmittel	Menge eluierter Substanz
1—3	350 cm ³ Petroläther-Benzol (4:1)	Spuren, krystallin
4—6	630 cm ³ „ „ (1:1)	540 mg Krystalle Smp.: 137—140°
7—9	600 cm ³ „ „ (1:1)	250 mg „ Smp.: 116—120°
10	200 cm ³ Benzol	100 mg „ Smp.: 118—120°
11—16	600 cm ³ Benzol-Äther (1:1)	450 mg „ Smp.: 116—120°
17—18	200 cm ³ Äther-Methanol (20:1)	Spuren, ölig

Alle Fraktionen geben eine gelbe Tetranitromethan-Reaktion. Die Fraktionen 4—6 werden aus Aceton-Wasser umkristallisiert. Blättchen vom Smp. 145—146°. Zur Analyse wurde 2 Tage bei 85° im Hochvakuum getrocknet.

3,618 mg Subst. gaben 10,740 mg CO₂ und 3,814 mg H₂O

C₃₀H₅₂O₂ Ber. C 81,02 H 11,79%
Gef. „ 81,02 „ 11,80%

[α]_D = +52° (c = 0,686)

Es liegt das Diol III vor.

Die Fraktionen 7—16 ergeben nach mehrmaligem Umlösungskristallisieren aus Aceton-Wasser Blättchen vom Smp. 121—123°. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 118° Blocktemperatur sublimiert.

3,888 mg Subst. gaben 11,554 mg CO₂ und 4,102 mg H₂O

C₃₀H₅₂O₂ Ber. C 81,02 H 11,79%
Gef. „ 81,10 „ 11,81%

[α]_D = +21° (c = 0,119)

Es liegt das isomere Diol IV vor.

Oxydation des Diols III mit Blei(IV)-acetat.

470 mg Substanz vom Smp. 144—146° werden in 3 cm³ Chloroform und 25 cm³ Eisessig gelöst, in einem Destillierkolben mit 1 g Blei(IV)-acetat versetzt und 5 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Hierauf setzt man 5 cm³ Wasser zu und destilliert die Essigsäure teilweise ab. Der Kolbeninhalt wird nun mit Wasser verdünnt und wie üblich aufgearbeitet. Aus dem Chromatogramm mit 10 g Aluminiumoxyd (Akt. I/II) eluieren 200 cm³ Petroläther-Benzol-Mischung (1:1) 130 mg Substanz, die eine positive Tetranitromethan-Reaktion aufweisen. Aus Methylengchlorld-Methanol erhält man Tafeln vom Smp. 82—83,5°. Das Analysenpräparat wurde 1 Tag bei 60° am Hochvakuum getrocknet und vor dem Verbrennen kurz geschmolzen.

3,630 mg Subst. gaben 11,216 mg CO₂ und 3,722 mg H₂O

C₂₇H₄₄O Ber. C 84,31 H 11,53%
Gef. „ 84,32 „ 11,47%

[α]_D = +199° (c = 0,779)

Es liegt die Verbindung V vor.

Nachweis des Acetons. Das Destillat von oben (7 cm³) wird mit einer Lösung aus 250 mg 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 0,5 cm³ konzentrierter Salzsäure und 10 cm³ Methanol versetzt und über Nacht stehen gelassen. Es wird dann mit Wasser verdünnt und ausgeäthert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels hinterbleiben 110 mg Substanz, die aus Methanol in gelben Nadeln vom Smp. 125,5—126° kristallisierten. Die Mischprobe mit Aceton-2,4-dinitrophenylhydrazen ergibt keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

Oxydation des isomeren Diols IV mit Blei(IV)-acetat.

470 mg Substanz werden nach der obigen Vorschrift oxydiert und ergeben neben Aceton (120 mg 2,4-Dinitro-phenylhydrazone) ein neutrales Produkt, das nach Schmelzpunkt, Mischprobe und spezifischer Drehung mit der bei der Oxydation des Isomeren III erhaltenen Verbindung identisch ist. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum 2 Tage bei 60° getrocknet. Es wurde vor dem Verbrennen geschmolzen.

3,429 mg Subst. gaben 10,583 mg CO_2 und 3,539 mg H_2O
 $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}$ Ber. C 84,31 H 11,53%
 Gef. „ 84,23 „ 11,56%
 $[\alpha]_D = +200^\circ$ (c = 1,324)

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. *W. Manser* ausgeführt.

Zusammenfassung.

Es wurde die Lage der Hydroxyl-Gruppe des tetracyclischen Tri-terpenalkohols Lanosterin in einem endständigen Ringe des Kohlenstoffgerüstes festgelegt. Der bisher durch Abbaureaktionen erfasste Teil dieses Ringes besitzt einen gleichen Bau, wie der Ring A der pentacyclischen Triterpene.

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

118. Préparation de l'acide colchicique à partir de la colchicine
par Fr. Šantavy.

(17 III 48)

*Johanny et Zeisel*¹⁾ publièrent en 1888 deux synthèses partielles de la colchicine à partir de la colchicine. La première de ces synthèses se fait en traitant la colchicine par l'alcool méthylique et l'acide chlorhydrique. Plus intéressante est la deuxième de ces deux synthèses partielles, qui consiste à chauffer à 100° dans un tube scellé, de la colchicine, de l'iodure de méthyle et du méthylate de sodium dans l'alcool méthylique. En plus de la colchicine et de la colchicine (produit de départ), *Johanny et Zeisel* obtinrent dans ce cas une substance amorphe qu'ils désignèrent comme N-méthylcolchicine. Malheureusement ils ne donnent que les résultats de l'analyse centésimale pour caractériser cette substance, sans citer aucune constante physique. Toujours d'après ces mêmes auteurs, on obtient, en traitant la N-méthylcolchicine par l'acide chlorhydrique bouillant, de la N-méthylcolchicine (presque incolore). Les constantes physiques de ce dernier corps font également défaut. Ces expériences n'ont pas été répétées

¹⁾ *G. Johanny, S. Zeisel, M. 9, 865 (1888).*