

## 235. Über Steroide und Sexualhormone.

195. Mitteilung<sup>1)</sup>.

### Die Konstitution der Polyporensäure A

von M. Roth, G. Saucy, R. Anliker, O. Jeger und H. Heusser.

(13. X. 53.)

1938 konnte von *M. Frèrejacque*<sup>2)</sup> aus dem Mycel eines auf der Birkenrinde wachsenden Pilzes, *Polyporus betulinus* Fr., eine einheitliche Säure (Ungulinsäure) isoliert werden. Dieselbe Verbindung wurde später vom Arbeitskreis *I. Heilbron & E. R. H. Jones*<sup>3)</sup> näher charakterisiert und als Polyporensäure A bezeichnet. Auf die Identität beider Präparate haben schliesslich *M. Locquin, J. Locquin & A. R. Prevot*<sup>4)</sup> hingewiesen. Neben Polyporensäure A wurden von *Heilbron, Jones* und Mitarbeitern<sup>3)</sup> noch zwei weitere Verbindungen, nämlich die Polyporensäuren B und C aus dem Mycel von *Polyporus betulinus* isoliert. Namentlich der Säure C, die auch in *Polyporus benzoinus* (Wahl) Fr. vorkommt<sup>5)</sup>, wurde ein spezielles Interesse entgegengebracht, da sie nach den Angaben von *Sidonie Marcus*<sup>6)</sup> eine ausgesprochen bakteriostatische Wirkung gegenüber gewissen Mycobakterien besitzen soll.

In einer Reihe von kürzlich erschienenen Arbeiten haben sich *E. R. H. Jones, T. G. Halsall* und Mitarbeiter<sup>7)</sup> intensiv mit der Konstitutionsaufklärung der Polyporensäure A beschäftigt. Gestützt auf Abbauergebnisse und das chemische und physikalische Verhalten von Umwandlungsprodukten dieser Verbindung gelang es ihnen, die Teilformel I für die Polyporensäure A aufzustellen. Es konnte weiter die Anwesenheit eines zweiten Hydroxyls festgestellt werden, das aus Analogiegründen im Ring A am Kohlenstoffatom 3 angenommen wurde. Die Lage des Carboxyls liess sich nicht eindeutig festlegen, doch konnte gezeigt werden, dass es sich hier um eine  $\beta, \gamma$ -ungesättigte Säure handelt. Die Doppelbindung dieser Gruppierung ist nicht identisch mit derjenigen der Partialformel I, sie ist in einer Vinyliden-Gruppierung ( $\text{CH}_2=\text{C}<$ ) enthalten.

Auf Grund der Analysenresultate der Polyporensäure A und ihrer zahlreichen Umwandlungsprodukte war es jedoch noch nicht möglich, die genaue Bruttozusammensetzung zu ermitteln. Die beiden Formeln  $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_4$  und  $\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{O}_4$  standen zur Diskussion. Namentlich im Hinblick auf die konstitutionellen und genetischen Zusammen-

<sup>1)</sup> 194. Mitt., Helv. **36**, 1900 (1953).

<sup>2)</sup> *M. Frèrejacque*, Reviews Myc. **3**, 95 (1938).

<sup>3)</sup> *L. C. Cross, C. G. Eliot, I. M. Heilbron & E. R. H. Jones*, Soc. **1940**, 632.

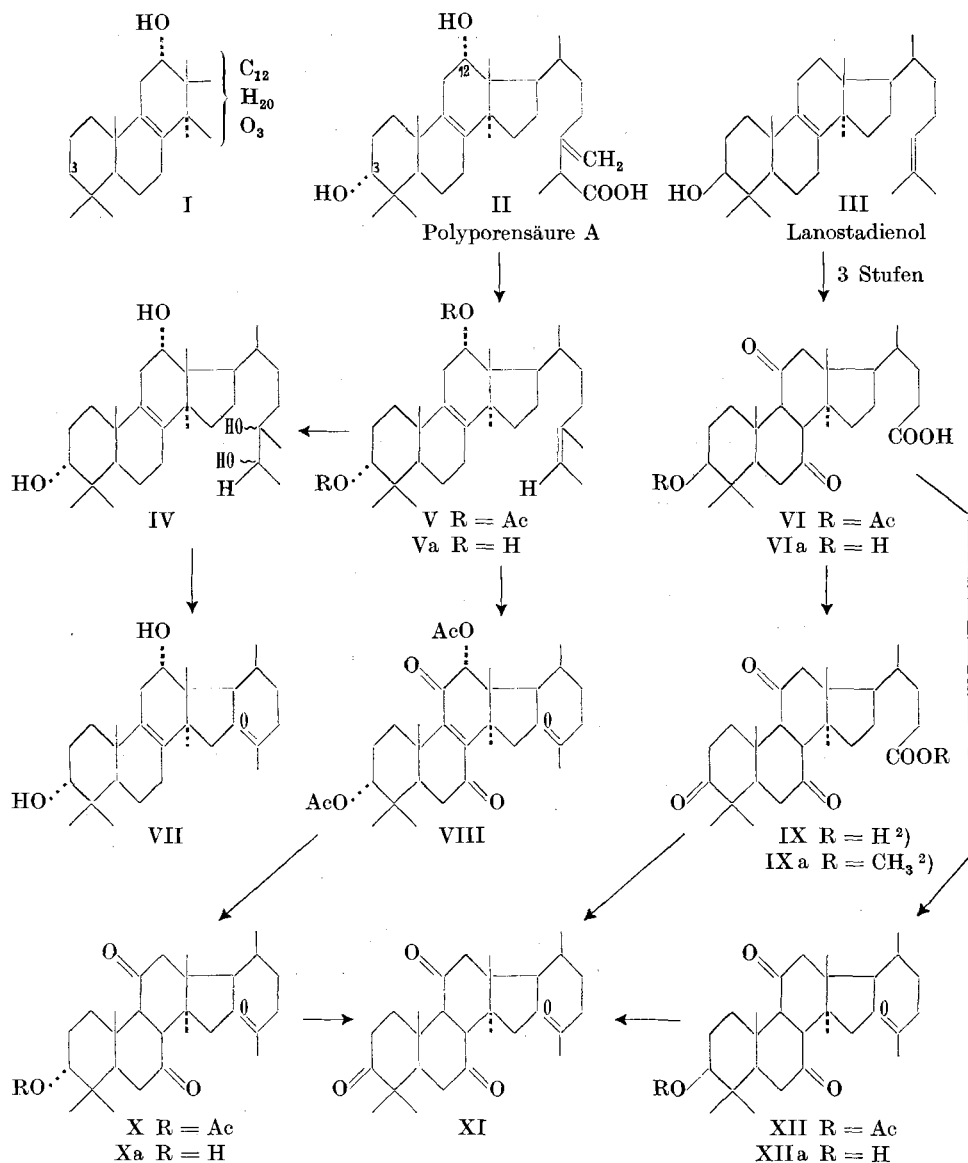
<sup>4)</sup> *M. Locquin, J. Locquin & A. R. Prevot*, Reviews Myc. **13**, 3 (1948).

<sup>5)</sup> *J. H. Birkinshaw, E. N. Morgan & W. P. K. Findlay*, Biochem. J. **50**, 509 (1952).

<sup>6)</sup> *Sidonie Marcus*, Biochem. J. **50**, 516 (1952).

<sup>7)</sup> *R. G. Curtis, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones & G. F. Woods*, Soc. **1953**, 457; *E. R. H. Jones & G. F. Woods*, Soc. **1953**, 464; *T. G. Halsall, E. R. H. Jones & A. J. Lemin*, Soc. **1953**, 468.

hänge alicyclischer Naturstoffe erweckte die Bruttoformel mit 31 Kohlenstoffatomen unser Interesse<sup>1)</sup>, und wir haben uns deshalb mit der Konstitution der Polyporensäure A etwas näher befasst.



<sup>1)</sup> Vgl. L. Ruzicka, „The Isoprene Rule and the Biogenesis of Terpenic Compounds“, XIIIth International Congress of Pure and Applied Chemistry, Stockholm, 29th July 1953; Exper. 9, 357 (1953).

<sup>2)</sup> Nur im experimentellen Teil dieser Arbeit berücksichtigt.

Auf Grund der Abbauergebnisse von *T. G. Halsall*, *E. R. H. Jones* & *A. J. Lemin*<sup>1)</sup> und des von diesen Autoren geäußerten Hinweises über den analogen Bau der Ringe B und C der Polyporensäure A und des Lanostadienols (III)<sup>2)</sup> erwogen wir die Möglichkeit, diese beiden Naturstoffe experimentell zu verknüpfen. Im Folgenden soll nun über Versuche, die diese Arbeitshypothese bestätigen, berichtet werden. Damit ist es auch gelungen, die vollständige Konstitutionsformel II für Polyporensäure A aufzustellen und gleichzeitig die ungewöhnliche Bruttozusammensetzung mit 31 Kohlenstoffatomen endgültig zu beweisen.

Wir isolierten die Polyporensäure A zusammen mit der Polyporensäure C und einer weiteren Verbindung, deren Identität mit der Säure B noch nicht eindeutig bewiesen werden konnte, aus insgesamt 2,2 kg getrockneten Pilzen<sup>3)</sup>. Die Isolierung der Polyporensäure A wurde im wesentlichen nach den Angaben der Literatur<sup>4)5)</sup> durchgeführt<sup>6)</sup>. Dasselbe gilt für die Decarboxylierung der Polyporensäure A (II) zum zweifach gesättigten, zweiwertigen Alkohol Va.

Wie die Polyporensäure A selbst, so liefert auch ihr Decarboxylierungsprodukt Va<sup>5)</sup> bei der Behandlung mit Acetanhydrid unter Zusatz von p-Toluolsulfosäure ein Diacetat V<sup>5)</sup>. Diese Verbindung wurde nun mit Chromtrioxyd in Essigsäure bei 40° oxydiert, wobei wie erwartet<sup>7)</sup> in den Ringen B und C zwei Ketogruppen in Konjugation zur vierfach substituierten Doppelbindung eingeführt wurden. Gleichzeitig fand ein oxydativer Abbau der Seitenkette um 2 Kohlenstoffatome statt, unter Bildung des ungesättigten Diacetoxy-triketons VIII.

Was die Abspaltung von 2 Kohlenstoffatomen unter Ausbildung einer Ketogruppierung anbetrifft, so kann aus dieser Reaktion geschlossen werden, dass die ursprüngliche  $\text{CH}_2=\text{C}$ -Doppelbindung, welche in  $\beta, \gamma$ -Stellung zum Carboxyl liegt und bei der Decarboxylierung von II zu Va in eine dreifach substituierte Lage wandert, nicht an einem Ring haftet, sondern sich in einer Seitenkette befinden muss.

Wie *E. R. H. Jones* und Mitarbeiter<sup>7)</sup> zeigen konnten, wird bei der Reduktion mit Zink in Eisessig von Polyporensäure-A-Derivaten, die in den Ringen B und C das Acetoxy-endion-System der Verbindung VIII enthalten, gleichzeitig mit der Doppelbindung auch die Estergruppierung an C-12 reaktiv entfernt. Auf diese Weise liess sich aus dem ungesättigten Diacetoxy-triketon VIII sehr einfach ein

1) Soc. 1953, 468.

2) W. Voser, M. V. Mijović, H. Heusser, O. Jeger & L. Ruzicka, Helv. 35, 2414 (1952).

3) Das Ausgangsmaterial wurde uns in den Jahren 1948 bzw. 1949 von Dr. H. F. Meldahl, Stockholm, und O. Vaartaja, Phytopathologisches Institut der Universität Helsinki, freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

4) L. C. Cross, C. G. Eliot, I. M. Heilbron & E. R. H. Jones, Soc. 1940, 632.

5) R. G. Curtis, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones & G. F. Woods, Soc. 1953, 457.

6) Über geringe Modifikationen vgl. den experimentellen Teil dieser Arbeit.

7) T. G. Halsall, E. R. H. Jones & A. J. Lemin, Soc. 1953, 468.

gesättigtes Acetoxy-triketone ( $C_{30}H_{46}O_5$ ) bereiten. Diese Verbindung besitzt die gleiche Konstitution der Seitenkette wie das ungesättigte Dioxy-keton VII, welches aus dem Decarboxylierungsprodukt Va der Polyporensäure A über das Tetrol IV und dessen Spaltung mit Blei-(IV)-acetat zugänglich ist. Das Keton VII besitzt im IR.-Absorptionsspektrum<sup>1)</sup> Banden bei 1715, 1220 und 1170  $cm^{-1}$ , die auf das Vorliegen eines Methylketons hinweisen. Auf Grund dieser Annahme muss es sich beim Acetoxy-triketone  $C_{30}H_{46}O_5$  ebenfalls um ein Methylketone handeln. Wir haben deshalb für diese Verbindung die Konstitution X in Betracht gezogen und versucht, dieses Abbauprodukt mit einem geeigneten Derivat des Lanostadienols, nämlich der Trisnor-acetoxy-lanostandion-säure (VI)<sup>2)</sup> in Beziehung zu bringen.

Das Natriumsalz der Trisnor-acetoxy-lanostandion-säure (VI) wurde in bekannter Weise<sup>3)</sup> mit Oxalylchlorid zum entsprechenden Säurechlorid umgesetzt, welches bei der Reaktion mit Dimethylcadmium das Methylketone XII lieferte. Die Verbindung XII erwies sich vom Abbauprodukt X der Polyporensäure A als verschieden (IR.-Absorptionsspektren, Fig. A, Kurven 1 und 2). Durch Verseifung der Estergruppierungen im Ring A der beiden isomeren Acetoxy-triketone X und XII wurden die entsprechenden isomeren Oxy-triketone Xa und XIIa bereitet, welche nun bei der Oxydation mit Pyridin-Chromtrioxyd-Komplex<sup>4)</sup> in dasselbe Tetraketone XI übergingen. Die aus Lanostadienol und Polyporensäure A hergestellten Präparate von XI erwiesen sich in jeder Beziehung als identisch (IR.-Absorptionsspektren, Fig. A, Kurven 3 und 4).

Da die beiden Acetoxy-triketone X und XII verschieden sind, jedoch bei der Verseifung und Oxydation dasselbe Tetraketone XI liefern, können die beiden Verbindungen X und XII sich nur durch einen Konfigurationsunterschied am Kohlenstoffatom 3 voneinander unterscheiden. Das Hydroxyl im Lanostadienol (III) ist  $\beta$ -ständig angeordnet, woraus die  $\alpha$ -Lage des Hydroxyls im Ring A der Polyporensäure A gefolgert werden kann. Aus den Versuchen von T. G. Halsall, E. R. H. Jones & A. J. Lemin<sup>5)</sup> geht weiter hervor, dass die zweite Oxy-Gruppe im Ring C der Polyporensäure am Kohlenstoffatom 12 haftet und mit grosser Wahrscheinlichkeit ebenfalls  $\alpha$ -ständig angeordnet ist. Somit ist es nun möglich, auf Grund der Untersuchungen von E. R. H. Jones und Mitarbeitern<sup>5)</sup> und der in dieser Arbeit beschriebenen Verknüpfung von Polyporensäure A mit

<sup>1)</sup> Die in dieser Arbeit veröffentlichten IR.-Absorptionsspektren wurden von A. Hübscher auf einem Baird-, double-beam“-Spektrographen in Nujol-Paste aufgenommen. Prof. Dr. Hs. H. Günthard danken wir für die Diskussion dieser Spektren.

<sup>2)</sup> W. Voser, O. Jeger & L. Ruzicka, *Helv.* **35**, 497 (1952).

<sup>3)</sup> A. L. Wilds, USA. Pat. 2.538.611; vgl. dazu auch A. L. Wilds & C. H. Shunk, *Am. Soc.* **70**, 2427 (1948); sowie R. Adams & L. H. Ulich, *Am. Soc.* **42**, 599 (1920).

<sup>4)</sup> G. I. Poos, G. E. Arth, R. E. Beyler & L. H. Sarett, *Am. Soc.* **75**, 422 (1953).

<sup>5)</sup> *Soc.* **1953**, 468.

Lanostadienol die vollständige Konstitutionsformel II für die Polyporensäure A aufzustellen. Demnach besitzt diese Verbindung 31 Kohlenstoffatome und ist ein weiteres Glied einer neuen Untergruppe von Steroiden, deren Konstitution erst in neuester Zeit ermittelt werden konnte.

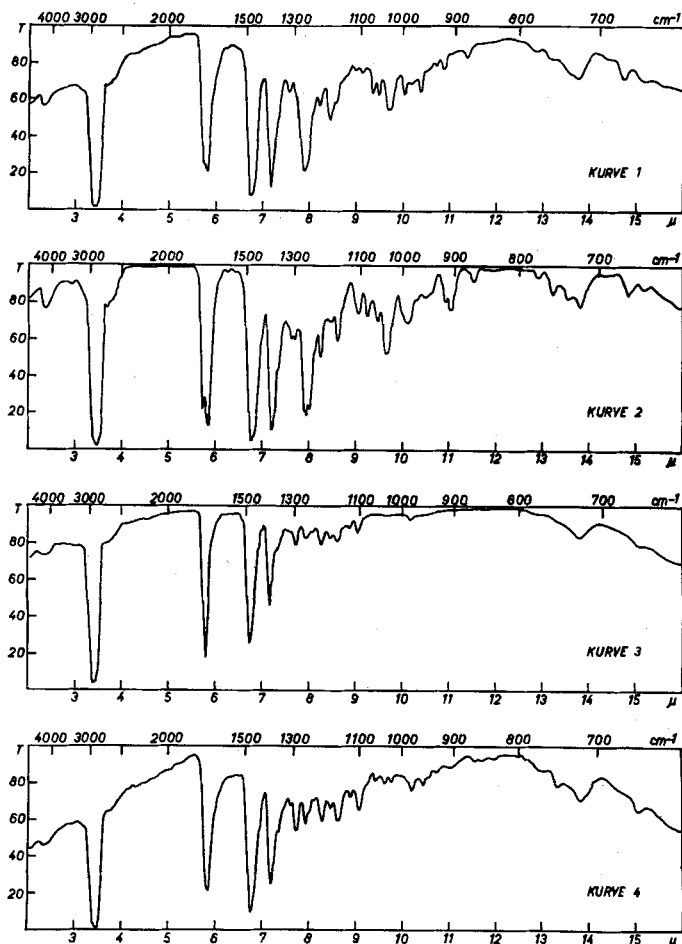
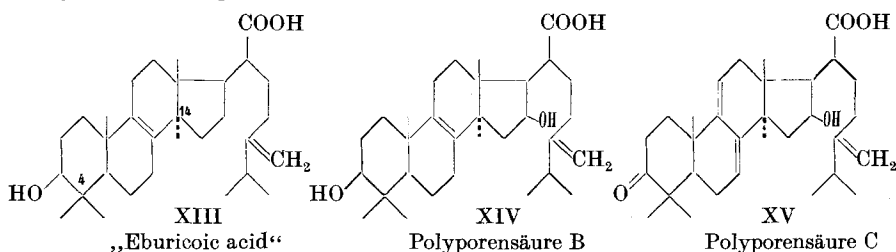


Fig. A.

Eine dieser Verbindungen ist die „Eburicoic acid“  $C_{31}H_{50}O_3$ , die aus verschiedenen Pilzen der Familie Basidiomycetes isoliert werden konnte und für welche kürzlich *I. S. E. Holker, A. D. G. Powell, Alexander Robertson, J. J. H. Simes, R. S. Wright & R. M. Gascoigne*<sup>1)</sup> die Strukturformel XIII durch ihre Verknüpfung mit Lanostadienol bewiesen haben. Anderseits gelang es *E. R. H. Jones, T. G. Halsall*

<sup>1)</sup> Soc. 1953, 2422, 2414.

und Mitarbeitern<sup>1)</sup> die Polyporensäuren B,  $C_{31}H_{50}O_4$  (XIV) und C,  $C_{31}H_{46}O_4$  (XV) mit „Eburicoic acid“ (XIII) experimentell in Beziehung zu bringen, wodurch auch die Konstitutionen dieser Verbindungen eindeutig ermittelt werden konnten.



Somit sind bis heute 9 Naturstoffe bekannt geworden, die das charakteristische Kohlenstoffgerüst des Lanostadienols (III), d. h. das Skelett der Steroide mit 3 zusätzlichen Methylgruppen an den Kohlenstoffatomen 4 (2 Methylgruppen) und 14 besitzen. Von diesen 9 Verbindungen weisen 5 (Lanostadienol, Lanostenol, Agnosterin, Dihydro-agnosterin und Cyclo-artenon) 30 Kohlenstoffatome auf, während die Polyporensäuren A, B und C sowie die „Eburicoic acid“ 31 Kohlenstoffatome besitzen. Namentlich im Hinblick auf die bereits erwähnten Hypothesen<sup>2)</sup> über die Biogenese alicyclischer Naturstoffe vom Typus der Steroide (wie z. B. des Cholesterins und Lanostadienols) und der cyclischen Terpene (wie Ambrein,  $\alpha$ - und  $\beta$ -Amyrin u.a.m.) aus einem und demselben Praecursor, nämlich dem Squalen, kommt den in dieser Arbeit diskutierten Verbindungen mit 31 Kohlenstoffatomen ein spezielles Interesse zu. Dabei ist besonders hervorzuheben, dass das 31. Kohlenstoffatom die gleiche Haftstelle im Gerüst aufweist wie das Methyl C-28 im Ergosterin bzw. die Äthylgruppe in der Seitenkette des Stigmasterins.

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

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

*Isolierung der Polyporensäure A<sup>4)</sup>.* 2,2 kg getrocknete und feingemahlene Pilze (*Polyporus betulinus* Fr.) wurden 6 Tage mit 20 l Äthanol bei 20° digeriert. Nach der Filtration wurde die alkoholische Lösung auf 1 l eingengt und mit 3 l Wasser versetzt. Der braune Niederschlag wurde abfiltriert und anschliessend mit 2 l 10-proz. methanolischer Kalilauge

<sup>1)</sup> Vgl. *T. G. Halsall & E. R. H. Jones*, „The constituents of the wood-rotting fungus *Polyporus betulinus*“, XIIIth International Congress of Pure and Applied Chemistry, Stockholm, 29th July 1953; sowie *A. Bowers, T. G. Halsall, E. R. H. Jones & A. J. Lemin*, Soc. 1953, 2548.

<sup>2)</sup> Vgl. *L. Ruzicka*, „The Isoprene Rule and the Biogenesis of Terpenic Compounds“, XIIIth International Congress of Pure and Applied Chemistry, Stockholm, 29th July 1953; Exper. 9, 357 (1953).

<sup>3)</sup> Die Smp. wurden im evakuierten Röhrchen bestimmt.

<sup>4)</sup> Vgl. dazu *L. C. Cross, C. G. Elliot, I. M. Heilbron & E. R. H. Jones*, Soc. 1940, 632; sowie *R. G. Curtis, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones & G. F. Woods*, Soc. 1953, 457.

5 Std. am Rückfluss gekocht. Die Lösung wurde auf 500 cm<sup>3</sup> eingengt und mit 2 l Wasser versetzt. Aus der Suspension wurden die unverseifbaren Anteile durch Extraktion mit Äther entfernt und die wässrige Schicht, in welcher sich die zum Teil unlöslichen Kaliumsalze der Polyporensäuren befanden, mit 2-n. Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt, wobei das Gemisch der Polyporensäuren ausfiel. Diese wurden abgenutscht, mit verdünnter 20-proz. Essigsäure gewaschen und im Vakuum bei 40° getrocknet. Ausbeute: 26 g.

Das rohe Säuregemisch wurde in 1 l Isopropanol aufgenommen und zur Entfärbung mit 3 g Aktivkohle am Rückfluss gekocht. Die Lösung wurde mit Celite versetzt und durch eine mit Celite bedeckte Nutsche filtriert. Durch sukzessives Eindampfen der Lösung liessen sich insgesamt 9 verschiedene Kristallisate gewinnen. Die Fraktionen 1—4 schmolzen bei 275—298° (unter Zersetzung); die Mittelfraktion 5 schmolz bei 180°, während die letzten Fraktionen 6—9 bei 199,5—200° unter Zersetzung schmolzen.

Die Kristallisate 1—4 (insgesamt 10,0 g) stellen ein Gemisch der Polyporensäure C und einer weiteren Verbindung dar, deren Identität mit der Säure B nicht eindeutig bewiesen werden konnte. Diese Verbindungen wurden vorläufig nicht weiter untersucht. Die Fraktion 5 wurde verworfen. Die Kristallisate 6—9 (insgesamt 12 g) stellen nahezu reine Polyporensäure A (II) dar.

Zur Analyse wurde eine Probe der Säure A viermal aus Nitromethan-Methanol umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 80° 3 Tage getrocknet.

$$[\alpha]_D^{20} = +75^{\circ} \quad (c = 1,143 \text{ in Pyridin})$$

3,512 mg Subst. gaben 9,806 mg CO<sub>2</sub> und 3,128 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>31</sub>H<sub>50</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 76,50 H 10,36% Gef. C 76,20 H 10,25%

*Decarboxylierung der Polyporensäure A (II)*<sup>1)</sup>. 4,8 g Polyporensäure A (II) wurden mit 500 mg Glaspulver vermischt und unter Durchleiten von Stickstoff 3 Std. auf 220—230° erhitzt. Nach dieser Zeit war die Decarboxylierung beendet, worauf das Reaktionsgemisch in Petroläther-Benzol (9:1) aufgenommen und an einer Säule von 120 g Aluminiumoxyd (Akt. III) chromatographisch gereinigt wurde. Sämtliche Fraktionen zeigten denselben Smp. Sie wurden vereinigt (3,05 g) und aus Methylenchlorid-Hexan kristallisiert. Smp. 145—146°.

Zur Analyse wurde eine Probe noch viermal aus Methylenchlorid-Hexan umkristallisiert und anschliessend 3 Tage am Hochvakuum bei 80° getrocknet. Smp. 145—146°. Es liegt das Decarboxylierungsprodukt Va<sup>2)</sup> vor.

$$[\alpha]_D^{20} = +68^{\circ} \quad (c = 0,600 \text{ in Chloroform})$$

3,580 mg Subst. gaben 10,666 mg CO<sub>2</sub> und 3,620 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>30</sub>H<sub>50</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 81,38 H 11,38% Gef. C 81,31 H 11,32%

*Diacetat V*<sup>2)</sup>. 1,70 g Decarboxylierungsprodukt Va wurden unter heftigem Durchrühren mit einem Vibromischer in 48 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid suspendiert, mit 850 mg p-Toluolsulfosäure versetzt und 20 Std. bei Zimmertemperatur unter stetigem Durchmischen aufbewahrt. Nach ca. 15 Min. war die gesamte Substanz in Lösung gegangen. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0° abgekühlt und unter heftigem Durchmischen mit 20 cm<sup>3</sup> Wasser vorsichtig versetzt. Nach 1 Std. wurde die Lösung auf Eis gegossen und das Diacetat V durch Extraktion mit Äther in üblicher Weise aufgearbeitet. Das amorphe Rohprodukt (2,18 g) ist für die weitere Umsetzung rein genug. Zur Analyse wurde eine Probe an Aluminiumoxyd (Akt. III) chromatographisch gereinigt. Die Petroläther-Benzol-Fractionen wurden vereinigt und viermal aus Methanol umkristallisiert: flache Nadeln vom Smp. 116—117°.

$$[\alpha]_D^{20} = +82^{\circ} \quad (c = 1,005 \text{ in Chloroform})$$

3,740 mg Subst. gaben 10,602 mg CO<sub>2</sub> und 3,487 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>34</sub>H<sub>54</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 77,52 H 10,33% Gef. C 77,35 H 10,43%

<sup>1)</sup> Vgl. Anm. 4, Seite 1913.

<sup>2)</sup> Diese Verbindungen wurden bereits früher unter andern Reaktionsbedingungen von R. G. Curtis, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones & G. F. Woods (Soc. 1953, 457) hergestellt. Sie fanden für V einen Smp. von 115—116°;  $[\alpha]_D^{20} = +79^{\circ}$ .

*Ungesättigtes Tetrol IV.* 277 mg Osmiumtetroxyd (0,00109 Mol) wurden in 10 cm<sup>3</sup> Benzol gelöst und mit 2,3 cm<sup>3</sup> Pyridin versetzt. Zu dieser Lösung wurden 428 mg (0,00109 Mol) Decarboxylierungsprodukt Va zugegeben und das Reaktionsgemisch 4 Tage bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Anschliessend wurde der in rotbraunen Kristallen ausgeschiedene Osmiumkomplex durch Zugabe von 50 cm<sup>3</sup> Chloroform in Lösung gebracht und zusammen mit 3 g Mannit, 2 g Kaliumhydroxyd und einem Gemisch von 10 cm<sup>3</sup> Wasser und 20 cm<sup>3</sup> Äthanol 2 Std. geschüttelt. Zur Vervollständigung der Spaltung wurde das Reaktionsgemisch noch 2 Std. zum Sieden erhitzt. Dann wurde die Lösung mit 200 cm<sup>3</sup> Chloroform versetzt, worauf die Chloroformschicht wiederholt mit Wasser, 2-n. Salzsäure, Wasser und 2-n. Natriumcarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft wurde. Der Rückstand (470 mg) wurde nicht weiter gereinigt, sondern der direkten Spaltung mit Blei(IV)-acetat unterworfen.

*Ungesättigtes Dioxy-keton VII.* 470 mg des ungesättigten Tetrols IV wurden in einem Gemisch von 11 cm<sup>3</sup> Chloroform und 30 cm<sup>3</sup> Benzol aufgenommen, mit einer Lösung von 444 mg (1,2 Mol.) Blei(IV)-acetat in 22 cm<sup>3</sup> Chloroform-Eisessig (1:1) versetzt und 11 Std. gut durchgeschüttelt. Das Reaktionsgemisch wurde mit einem Überschuss von 0,1-n. Natriumthiosulfat versetzt und durch Extraktion mit Äther in üblicher Weise aufgearbeitet. Es konnten keine sauren Bestandteile isoliert werden. Die amorphen, neutralen Anteile wurden sorgfältig an Aluminiumoxyd (Akt. III) chromatographisch gereinigt. Die Benzol- und Benzol-Äther (9:1 und 4:1)-Fraktionen lieferten insgesamt 200 mg der kristallisierten Verbindung VII, die zur Analyse viermal aus Nitromethan-Methanol umgelöst und anschliessend 3 Tage im Hochvakuum bei 100° getrocknet wurde. Smp. 203–204°.

$$[\alpha]_D^{20} = +75^{\circ} \text{ (c = 0,876 in Chloroform)}$$

3,737 mg Subst. gaben 10,645 mg CO<sub>2</sub> und 3,598 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>25</sub>H<sub>40</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 78,09 H 10,77% Gef. C 77,74 H 10,77%

Im IR.-Absorptionsspektrum der Verbindung VII sind Banden bei 1715, 1220 und 1170 cm<sup>-1</sup> zu beobachten, die der Methylketon-Gruppierung zugeschrieben werden müssen. Ferner ist bei 3500 cm<sup>-1</sup> die breite Bande der Hydroxylgruppe zu finden.

*Ungesättigtes Diacetoxy-triketon VIII.* 2,18 g Diacetat V wurden in 40 cm<sup>3</sup> Methylchlorid gelöst und unter heftigem Durchmischen mit 120 cm<sup>3</sup> Eisessig versetzt. In diese Lösung wurde innerhalb 1 Std. tropfenweise eine Mischung von 4,5 g Chromtrioxyd in 80 cm<sup>3</sup> 90-proz. Essigsäure zugegeben, wobei die Temperatur nie über 40–45° stieg. Anschliessend wurde die Reaktionslösung 4 Std. auf 45° erwärmt, dann das überschüssige Oxydationsmittel durch Zugabe von Methanol vorsichtig zerstört und schliesslich die Lösung in Wasser eingerührt. Durch Extraktion mit Äther-Chloroform (4:1) wurde das Reaktionsprodukt in üblicher Weise aufgearbeitet. Neben sauren Anteilen (420 mg), die vorläufig nicht näher untersucht wurden, liessen sich 1,2 g Neutralprodukte isolieren. Diese wurden an 36 g Aluminiumoxyd (Akt. III) chromatographisch gereinigt. Die Petroläther-Benzol (2:1 und 1:1)-Fraktionen lieferten insgesamt 680 mg des ungesättigten Diacetoxy-triketons VIII, das roh bei 204–205° schmolz. Zur Analyse wurde das Präparat noch zweimal aus Methanol umkristallisiert und anschliessend 3 Tage im Hochvakuum bei 100° getrocknet. Die gut ausgeprägten, gelben Nadeln schmolzen bei 206–207°.

$$[\alpha]_D^{20} = +79^{\circ} \text{ (c = 1,325 in Chloroform)}$$

3,632 mg Subst. gaben 9,425 mg CO<sub>2</sub> und 2,732 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>32</sub>H<sub>46</sub>O<sub>7</sub> Ber. C 70,82 H 8,54% Gef. C 70,81 H 8,42%

In Feinspritlelösung weist die Verbindung VIII ein UV.-Absorptionsmaximum bei 272 mμ, log ε = 3,959 auf.

*Acetoxy-triketon X.* 670 mg des ungesättigten Diacetoxy-triketons VIII wurden in 20 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und bei Siedehitze innerhalb ½ Std. portionenweise mit 2,7 g Zinkpulver versetzt. Nachdem das Reaktionsgemisch noch eine weitere Std. zum Sieden erhitzt worden war, wurde die Lösung filtriert, in Wasser eingerührt und das Reaktionsprodukt in üblicher Weise durch Extraktion mit Äther aufgearbeitet. Das erhaltene Roh-



produkt wurde zur Reinigung an Aluminiumoxyd (Akt. III) chromatographiert. Die Petroläther-Benzol-(4:1 und 1:1)-Fraktionen lieferten 240 mg des reinen Acetoxy-triketons X, das zur Analyse noch dreimal aus Methylenchlorid-Hexan umkristallisiert wurde. Vor dem Verbrennen wurde die Substanz drei Tage im Hochvakuum bei 100° getrocknet. Smp. 167–168°.

$$[\alpha]_D^{22} = +16^{\circ} \text{ (c = 1,069 in Chloroform)}$$

3,762 mg Subst. gaben 10,169 mg CO<sub>2</sub> und 3,154 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>30</sub>H<sub>46</sub>O<sub>5</sub> Ber. C 74,03 H 9,53% Gef. C 73,77 H 9,38%

IR.-Absorptionsspektrum von X, vgl. Fig. A, Kurve 1.

*Acetoxy-triketon XII.* 1,64 g Trisnor-acetoxy-lanostandion-säure (VI)<sup>1)</sup> wurden in 40 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und mit 30,0 cm<sup>3</sup> 0,01-n. Natronlauge versetzt und anschliessend im Vakuum zur Trockne eingedampft. Das Natriumsalz der Säure VI wurde schliesslich im Hochvakuum bei 85° während 5 Std. getrocknet und dann in 30 cm<sup>3</sup> abs. Benzol aufgeschlemmt. Bei –10° wurden der Suspension 8 cm<sup>3</sup> frisch destilliertes Oxalylchlorid und 8 Tropfen Pyridin zugesetzt, worauf das Reaktionsgemisch 45 Min. sich selbst überlassen wurde. Bei 15° wurde die Lösung im Vakuum zur Trockne eingedampft worauf durch zweimaliges Zusetzen von je 5 cm<sup>3</sup> Benzol und Eindampfen im Vakuum das überschüssige Oxalylchlorid vollständig entfernt wurde.

Das rohe Säurechlorid wurde in 25 cm<sup>3</sup> abs. Benzol aufgenommen und die Lösung durch Filtration unter Stickstoff vom Natriumchlorid abgetrennt. Es wurde zweimal mit je 5 cm<sup>3</sup> Benzol nachgespült. Unter heftigem Durchrühren mit einem Vibromischer und gleichzeitigem Erwärmen auf 40° wurde nun die Lösung des Säurechlorids in eine ätherische Lösung von 20 cm<sup>3</sup> Dimethylcadmium<sup>2)</sup> eingetropft. Anschliessend kochte man die Lösung noch 2 Std. unter Feuchtigkeitsausschluss. Dann wurde das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen, mit 2-n. Schwefelsäure versetzt und durch Extraktion mit Äther in üblicher Weise aufgearbeitet. Zur Reinigung wurde das Rohprodukt an Aluminiumoxyd (Akt. III) chromatographisch gereinigt. Mit Petroläther-Benzol (1:1) und Benzol wurde das Acetoxy-triketon XII eluiert. Zur Analyse wurde das Präparat noch dreimal aus Methylenchlorid-Hexan umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum 3 Tage bei 85° getrocknet. Die Verbindung XII kristallisiert in flachen Nadeln, die bei 235–237° schmelzen.

$$[\alpha]_D^{21} = +59^{\circ} \text{ (c = 0,885 in Chloroform)}$$

3,682 mg Subst. gaben 9,978 mg CO<sub>2</sub> und 3,120 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>30</sub>H<sub>46</sub>O<sub>5</sub> Ber. C 74,03 H 9,53% Gef. C 73,95 H 9,48%

IR.-Absorptionsspektrum von XII, vgl. Fig. A, Kurve 2.

*Tetraketon XI.* a) Aus dem Acetoxy-triketon X der Polyporensäure A (II). 240 mg Acetoxy-triketon X (Smp. 167–168°) wurden in 30 cm<sup>3</sup> 4-proz. methanolischer Kalilauge 2 Std. unter Stickstoff zum Sieden erhitzt. Anschliessend wurde die Reaktionslösung in Wasser eingerührt und das Verseifungsprodukt Xa durch Extraktion mit Äther-Chloroform (4:1) in üblicher Weise aufgearbeitet. Das rohe Oxy-triketon Xa (223 mg) war nur schwierig in kristallisierte Form zu bringen und wurde deshalb direkt weiter verarbeitet. Die Substanz wurde in 8 cm<sup>3</sup> Pyridin gelöst und einer Suspension von Pyridin-Chromtrioxyd-Komplex (123 mg Chromtrioxyd in 1 cm<sup>3</sup> Pyridin) zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 12 Std. bei Zimmertemperatur aufbewahrt, anschliessend in Wasser eingerührt und durch Extraktion mit Äther in üblicher Weise aufgearbeitet. Das erhaltene Rohprodukt wurde chromatographisch gereinigt. Die Petroläther-Benzol-(4:1 und 2:1)-Fraktionen lieferten insgesamt 90 mg des reinen Tetraketons XI, das zur Analyse dreimal aus Methy-

<sup>1)</sup> W. Voser, O. Jeger & L. Ruzicka, *Helv.* **35**, 497 (1952).

<sup>2)</sup> In bekannter Weise (vgl. z. B. H. Heusser, Ch. R. Engel, P. Th. Herzig & Pl. A. Plattner, *Helv.* **33**, 2229 (1950)) hergestellt durch Versetzen einer Grignard-Lösung aus 0,6 g mit Jod aktivierten Magnesiumspänen, 10 cm<sup>3</sup> Äther und 5 g Methylbromid mit 3 g im Hochvakuum getrocknetem Cadmium(II)-chlorid, Verdünnen des Reaktionsgemisches mit 15 cm<sup>3</sup> Äther, Kochen der Lösung während 2 Std. und anschliessender Filtration unter Stickstoff und Feuchtigkeitsausschluss.

lenchlorid-Hexan umkristallisiert wurde. Vor dem Verbrennen wurde die Substanz 3 Tage im Hochvakuum bei 100° getrocknet; Smp. 220–221°. In der Mischprobe mit dem unter b) beschriebenen Präparat von XI zeigte die Verbindung keine Erniedrigung des Smp.

$$[\alpha]_D^{19} = +53^{\circ} \text{ (c = 1,314 in Chloroform)}$$

3,610 mg Subst. gaben 10,030 mg CO<sub>2</sub> und 3,008 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 75,98 H 9,56% Gef. C 75,86 H 9,33%

IR.-Absorptionsspektrum dieses Präparates von XI, vgl. Fig. A, Kurve 3.

b) Aus dem isomeren Acetoxy-triketone XII. 30 mg Acetoxy-triketon XII (Smp. 235–237°) wurden in 10 cm<sup>3</sup> 4-proz. methanolischer Kalilauge 2 Std. unter Stickstoff zum Sieden erhitzt. Anschliessend wurde die Reaktionslösung in Wasser eingetrührt und das Verseifungsprodukt XIIIa durch Extraktion mit Äther-Chloroform (4:1) in üblicher Weise aufgearbeitet. Das rohe Oxy-triketon XIIa (27 mg) wurde in 1 cm<sup>3</sup> Pyridin gelöst und einer Suspension von Pyridin-Chromtrioxyd-Komplex (20 mg Chromtrioxyd in 0,5 cm<sup>3</sup> Pyridin) zugefügt. Das Reaktionsgemisch liess man 24 Std. bei 20° stehen, dann versetzte man es mit Wasser und extrahierte in üblicher Weise mit Äther. Das erhaltene Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Aluminiumoxyd (Akt. III) gereinigt. Die Petroläther-Benzol-(4:1 und 2:1)-Fraktionen lieferten insgesamt 20 mg des Tetraketons XI. Zur Analyse wurde das Präparat noch dreimal aus Benzol-Pentan umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 85° 3 Tage getrocknet. Die in gut ausgebildeten Nadeln kristallisierende Substanz schmilzt bei 220–221°. Die Mischprobe mit dem unter a) bereiteten Präparat von XI aus Polyporensäure A (II) zeigte keine Erniedrigung des Smp.

$$[\alpha]_D^{21} = +47^{\circ} \text{ (c = 1,018 in Chloroform)}$$

3,532 mg Subst. gaben 9,830 mg CO<sub>2</sub> und 3,036 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 75,98 H 9,56% Gef. C 75,94 H 9,62%

c) Über Trisnor-lanostantrion-säure IX. 1,820 g Trisnor-oxy-lanostandion-säure (VIa) wurden in einem Gemisch von 18 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid und 36 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und bei 20° unter gutem Durchrühren innerhalb von 15 Min. mit einer Lösung von 1,80 g Chromtrioxyd in 2 cm<sup>3</sup> Wasser und 16 cm<sup>3</sup> Eisessig versetzt. Nach 12 Std. wurde unter Kühlen das überschüssige Oxydationsmittel durch vorsichtige Zugabe von Methanol zerstört. Nach dem Einrühren der Reaktionslösung in Wasser wurde durch Extraktion mit Äther in üblicher Weise aufgearbeitet. Die Trisnor-lanostantrion-säure (IX) konnte nicht in kristallisierter Form erhalten werden. Sie wurde deshalb über ihren Methylester IXa gereinigt. Die rohe Säure wurde mit Diazomethan verestert und das Methylierungsprodukt an 40 g Aluminiumoxyd (Akt. III) adsorbiert. Mit Petroläther-Benzol (4:1 und 1:1) wurden insgesamt 1,313 g des Esters IXa eluiert, der zur Analyse aus Methylenchlorid-Hexan-Pentan dreimal umkristallisiert und anschliessend 3 Tage im Hochvakuum bei 85° getrocknet wurde.

$$[\alpha]_D^{22} = +44^{\circ} \text{ (c = 1,535 in Chloroform)}$$

3,730 mg Subst. gaben 10,004 mg CO<sub>2</sub> und 3,127 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>O<sub>5</sub> Ber. C 73,32 H 9,23% Gef. C 73,20 H 9,38%

Für den weiteren Verlauf der Synthese des Tetraketons XI wurde der Methylester IXa in üblicher Weise verseift. Die so erhaltene Säure IX (925 mg), die wiederum nicht in kristallisierter Form gefasst werden konnte, wurde in 40 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und mit 20,8 cm<sup>3</sup> 0,1-n. Natronlauge versetzt. Durch Eindampfen der Lösung im Vakuum und Trocknen des Rückstandes im Hochvakuum bei 85° liess sich das Natriumsalz der Säure IX bereiten. Dieses wurde in der oben beschriebenen Weise mit Oxalychlorid zum Säurechlorid umgesetzt. Durch dessen Reaktion mit Dimethylcadmium (vgl. weiter vorne) konnte das Tetraketon XI erhalten werden. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie gereinigt. Die erhaltenen Nadeln schmolzen bei 220–221°. Die Substanz erwies sich mit den unter a) und b) beschriebenen Präparaten von XI als identisch. IR.-Absorptionsspektrum dieses Präparates von XI, vgl. Fig. A, Kurve 3.

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

## Zusammenfassung.

Es wird die experimentelle Verknüpfung der Polyporensäure A, eines Inhaltstoffes des Pilzes *Polyporus betulinus* Fr., mit dem Lanostadienol beschrieben. Dadurch ist es möglich geworden, die vollständige Konstitutionsformel II für die Polyporensäure A aufzustellen. Diese Verbindung stellt somit ein weiteres Glied einer Gruppe von Steroiden mit 31 Kohlenstoffatomen dar.

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

---

**236. Über Steroide und Sexualhormone.**

196. Mitteilung<sup>1)</sup>.

**Über die experimentelle Verknüpfung der Steroide mit  
Di- und Triterpenen I.****Abbau des Ergosterins zur trans (+)-1-Methyl-1-carboxy-  
cyclohexyl-(2)-essigsäure (Xa)**

von H. Heusser, E. Beriger, R. Anliker, O. Jeger und L. Ruzicka.

(13. X. 53.)

Gestützt auf molekulare Drehungsverschiebungen<sup>2)</sup>, den Verlauf von asymmetrischen Synthesen<sup>3)</sup> und die in einer vorangehenden Arbeit dieser Reihe beschriebene experimentelle Verknüpfung des Lanostadienols (I) mit den Di- (II, Abietinsäure) und Triterpenen (III,  $\beta$ -Amyrin)<sup>4)</sup>, wurde ein identischer sterischer Bau der Ringverknüpfungsstellen der ersten beiden Ringe dieser Naturstoffe und der Kohlenstoffatome 5 und 10 bei den  $5\alpha$ -Steroiden vom Typus des Ergosterin D (IV) postuliert. Es ist jedoch bis heute noch nicht gelungen, diese wohlbegründeten Ansichten durch die Bereitung eines identischen Abbauproduktes aus den klassischen Steroiden (IV) einerseits und den erwähnten „Terpenverbindungen“ (I–III) anderseits auf rein experimenteller Basis zu beweisen. Für eine solche Verknüpfung erschien uns die Dicarbonsäure Xa als eine geeignete Verbindung, besonders deshalb, weil es bereits früher gelungen war, Methoden zur Entfernung der geminalen Kohlenstoffatome in Stellung 4 (nach Steroidnumerierung) der Abietinsäure (II) und des

<sup>1)</sup> 195. Mitt., Helv. **36**, 1908 (1953).

<sup>2)</sup> W. Klyne, Soc. **1952**, 2916.

<sup>3)</sup> W. G. Dauben, D. F. Dickel, O. Jeger & V. Prelog, Helv. **36**, 325 (1953).

<sup>4)</sup> E. Kyburz, B. Riniker, H. R. Schenk, H. Heusser & O. Jeger, Helv. **36**, 1891 (1953).