

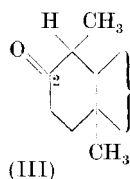
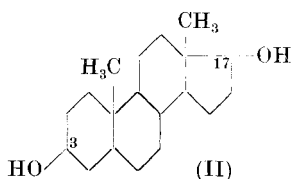
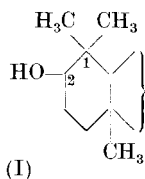
30. Zur Kenntnis der Triterpene.

(58. Mitteilung¹⁾).Bereitung des epi- β -Amyrins aus α -Boswellinsäure und aus β -Amyron

von L. Ruzicka und W. Wirz.

(15. II. 41.)

Vor einiger Zeit berichteten wir über die Umwandlung von β -Boswellinsäure in α -Amyrin²⁾, sowie über diejenige von α -Boswellinsäure in β -Amyrin³⁾. Bei der Durchführung der letztern Umwandlung lieferte die Reduktion des Acetyl- α -boswellin-aldehyds nach *Wolff-Kishner* neben wenig β -Amyrin in der Hauptsache eine bei 225° schmelzende Substanz, für die wir damals aus äusseren Gründen keine gut übereinstimmenden Analysenwerte erhalten hatten, so dass auf eine Diskussion dieser Verbindung im Zusammenhang mit der durchgeführten Umwandlung verzichtet werden musste. Inzwischen erneut ausgeführte Analysen ergaben gute Übereinstimmung mit der Bruttoformel $C_{30}H_{50}O$ der Amyrine. Es war also aus α -Boswellinsäure neben dem β -Amyrin ein damit isomerer Triterpen-Alkohol als Hauptprodukt entstanden. Der neue Alkohol konnte mit Acetanhydrid in Pyridin in sein Acetat übergeführt werden. Durch Oxydation mit Chromtrioxyd in Eisessig lieferte er β -Amyron, das sich auf Grund der spezifischen Drehung, Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt, sowie Schmelzpunkt seines Semicarabzons mit Präparaten als identisch erwies, die ausgehend von β -Amyrin aus Elemi-Harz bereitet waren. Der Triterpen-Alkohol vom Smp. 225° stellt darnach ein optisches Isomeres des β -Amyrins dar, das durch die räumlich entgegengesetzte Lage des Hydroxyls in Stellung 2 (vgl. Formel I) ausgezeichnet ist, und das wir daher epi- β -Amyrin nennen wollen.



Es wurde im Anschluss an dieses Ergebnis untersucht, ob sich nicht auch die Reduktion des β -Amyrons so leiten liesse, dass neben oder statt des β -Amyrins das neue Epimere entsteht. Die Erfahrungen bei der Reduktion von Ketogruppen im Cholestan- und im Androstan-Gerüst⁴⁾ (II) berechtigten zur Annahme, dass unter geeig-

¹⁾ 57. Mitt. Helv. **23**, 1512 (1940).²⁾ Helv. **22**, 948 (1939).³⁾ Helv. **23**, 132 (1940).⁴⁾ Zur Orientierung vgl. Helv. **17**, 1407 (1934); **19**, 842 (1936); **20**, 1557 (1937).

neten Bedingungen die Hydrierung des β -Amyrons zu den beiden epimeren Alkoholen verwirklicht werden könnte. Es war dabei allerdings anzunehmen, dass auf die Ausbeute an dem einen oder andern Isomeren nicht nur die angewandte Reduktionsmethode, sondern auch die ganze Umgebung der Ketogruppe von entscheidendem Einfluss sein wird. Die Erfahrungen lehrten bei Ketonen der Androstanreihe, dass in der Stellung 3 die Reduktion weitgehend in die eine oder die andere Richtung dirigiert werden kann durch Wahl der Hydrierungsbedingungen, während in der Stellung 17 unabhängig von den äussern Bedingungen die Bildung des einen Epimeren bevorzugt wird.

Ferner sei auf die Beobachtung von *Simpson* und *Williams*¹⁾ in der nor- β -Boswellinreihe (III) hingewiesen, wonach die 2-ständige Ketogruppe bei der Reduktion unter den gleichen Bedingungen entweder das eine oder das andere Epimere als Hauptprodukt liefert, je nach gewissen Verschiedenheiten im Bau an einer andern entfernteren Stelle der Molekel.

Die Hydrierung von β -Amyron mit Natrium und Alkohol in siedender Xylollösung, sowie die katalytische Hydrierung mit Platin als Katalysator in Eisessiglösung ergab annähernd quantitative Bildung von β -Amyrin. Der Verlauf der Hydrierung ist also nicht in erster Linie von der alkalischen oder sauren Reaktion abhängig. Das β -Amyron verhält sich in dieser Beziehung ähnlich wie die 17-Keto-androstanderivate. Wurde dagegen β -Amyron in alkoholischer Lösung mit *Raney*-Nickel unter hohem Druck bei 200° reduziert, so entstand ein Gemisch, aus dem sich neben unverändertem Ausgangsmaterial die beiden epimeren β -Amyrine isolieren liessen. Die Trennung geschah durch fraktionierte Elution aus dem Adsorbat an Aluminiumoxyd, wobei das epi- β -Amyrin leichter eluierbar war als das natürliche β -Amyrin. Das auf diese Weise bereitete epi- β -Amyrin erwies sich als vollständig identisch mit dem aus der α -Boswellinsäure bereiteten.

Es wurde dann noch untersucht, ob sich nicht durch Erhitzen von β -Amyrin mit Natriumalkoholatlösung auf 190° eine Epimerisierung erreichen liesse, wie es z. B. bei den epimeren Cholestanolen und Koprostanolen möglich war²⁾. Das β -Amyrin erwies sich aber unter diesen Bedingungen als sehr stabil, denn wir konnten bei einem mit einer kleinen Substanzmenge gemachten Versuch keine Epimerisierung beobachten. Wenn eine solche überhaupt stattfindet, so wäre der Betrag an epimerer Verbindung im Gleichgewichtsgemisch so gering, dass sich die Bildung des epi- β -Amyrins aus Boswellinsäure nicht auf eine nachträgliche Epimerisierung des zuerst entstandenen

¹⁾ Soc. 1938, 1712.

²⁾ Vgl. *Windaus* und Mitarbeiter, B. 48, 857 (1915); B. 49, 1724 (1916).

β -Amyrins zurückführen liesse. Es muss allerdings dahingestellt bleiben, ob nicht vielleicht im α -Boswellin-aldehyd-hydrazon die Epimerisierung des Hydroxyls besonders begünstigt sei. Es ist ferner auch die Möglichkeit in Betracht zu ziehen, dass in der natürlichen β -Boswellinsäure bereits ein Gemisch zweier Stereoisomerer mit epimerer Stellung der Hydroxylgruppe vorliegt, oder aber dass diese Epimerisierung schon bei einfachen Operationen vor sich gehen könnte. In diese Richtung deuten vielleicht Beobachtungen, die von *Simpson* und *Williams*¹⁾ gemacht worden sind, wonach schon Kochen der β -Boswellinsäure mit Acetanhydrid zu einer Änderung der spez. Drehung führt. Es muss allerdings noch weiteres experimentelles Material gesammelt werden, bevor man sich in dieser Beziehung ein abschliessendes Urteil bilden kann.

Experimenteller Teil²⁾.

epi- β -Amyrin aus α -Boswellinsäure.

Das Benzoleluat, das bei der Aufarbeitung der nach *Wolff-Kishner* gewonnenen Reduktionsprodukte des Acetyl- α -boswellinaldehyds anfiel³⁾, wurde mehrmals aus Methanol umkrystallisiert, bis der konstant bleibende Schmelzpunkt von 225° erreicht war. Zur Analyse trocknete man 6 Stunden bei 120° im Hochvakuum.

3,603 mg Subst. gaben 11,127 mg CO₂ und 3,753 mg H₂O

C₃₀H₅₀O Ber. C 84,44 H 11,81%

Gef. „ 84,28 „ 11,65%

[α]_D = +73,3° (c = 2,14 in Chloroform)

Acetylderivat. 50 mg epi- β -Amyrin wurden in 3 cm³ Pyridin gelöst, mit 4 cm³ Acetanhydrid versetzt und über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach dem Verdampfen der Lösungsmittel wurde aus Chloroform-Methanol umkrystallisiert. Smp. 128°.

3,569 mg Subst. gaben 10,726 mg CO₂ und 3,537 mg H₂O

C₃₂H₅₂O₂ Ber. C 81,99 H 11,18%

Gef. „ 82,01 „ 11,09%

Oxydation von epi- β -Amyrin zu β -Amyron.

130 mg reines epi- β -Amyrin wurden in 50 cm³ Eisessig gelöst, bei Zimmertemperatur mit einer Lösung von 30 mg Chromtrioxyd in 10 cm³ Eisessig versetzt und 2 Tage stehen gelassen. Dann wurde mit Methanol versetzt, die Lösung im Vakuum eingedampft und der Rückstand in Äther aufgenommen. Mit verdünnter Sodalösung konnten Spuren saurer Produkte abgetrennt werden. Die Ätherlösung wurde mit Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen und eingedampft. Der krystallisierte Rückstand wurde 4mal aus Me-

¹⁾ l. c. 1718.

²⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

³⁾ Helv. **23**, 132 (1940).

thanol umkrystallisiert. Smp. 168°. Die Mischprobe mit β -Amyron aus β -Amyrin zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung.

3,700 mg Subst. gaben 11,52 mg CO₂ und 3,75 mg H₂O

C₃₀H₄₈O Ber. C 84,84 H 11,39%

Gef. „ 84,97 „ 11,34%

$[\alpha]_D = +107,2^\circ$ (c = 1,58 in Chloroform)¹⁾.

Semicarbazon. 30 mg des aus dem epi- β -Amyrin gewonnenen β -Amyrons wurden in 20 cm³ Methanol gelöst, mit einer methanolischen Lösung von Semicarbazid-acetat (aus 150 mg Semicarbazid-hydrochlorid und 200 mg Natriumacetat) versetzt und 4 Tage stehen gelassen. Beim Einengen der Lösung krystallisierte das gebildete Semicarbazon aus. Es wurde zur Analyse aus Methylalkohol umkrystallisiert. Smp. 248—249°.

3,700 mg Subst. gaben 10,490 mg CO₂ und 3,540 mg H₂O

C₃₁H₅₁ON₃ Ber. C 77,28 H 10,67%

Gef. „ 77,37 „ 10,71%

Reduktion von β -Amyron zu β -Amyrin und epi- β -Amyrin.

a) Mit Natrium und Äthylalkohol. 3 g Natrium wurden in 20 cm³ siedendem Xylol erhitzt und dann mit einem kräftigen Rührer pulverisiert. Nach Zugabe von 200 mg β -Amyron liess man durch den Kühler absoluten Äthylalkohol zutropfen. Nach 15 Minuten war alles Natrium gelöst. Nach dem Erkalten wurde in Äther aufgenommen, mit Wasser ausgewaschen und die Ätherlösung eingedampft. Der Rückstand wurde in Benzol gelöst und durch eine Säule aus 10 g aktiviertem Aluminiumoxyd filtriert. Es wurde mit Benzol nachgewaschen, wobei insgesamt 190 mg Substanz eluiert wurden. Sie wurde aus Chloroform-Methanol umkrystallisiert. Smp. 191—193°. Die Mischprobe mit natürlichem β -Amyrin aus Manila-Elemi zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung.

$[\alpha]_D = +88,9^\circ$ (c = 1,73 in Chloroform)²⁾

b) Mit Wasserstoff und Platin. 100 mg β -Amyron wurden in 30 cm³ Eisessig mit einem vorhydrierten Platinkatalysator (aus 30 mg Platinoxyd) hydriert. Nach 18 Minuten waren 7,3 cm³ Wasserstoff verbraucht; eine weitere Aufnahme war nicht mehr festzustellen. Es wurde vom Katalysator abfiltriert, die Lösung im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Chloroform-Methanol umkrystallisiert. Die Substanz schmolz bei 191—193° und gab im Gemisch mit β -Amyrin keine Schmelzpunktserniedrigung.

$[\alpha]_D = +90,5^\circ$ (c = 1,92 in Chloroform)

¹⁾ Für β -Amyron aus β -Amyrin fanden wir $[\alpha]_D = +105,6^\circ$ (c = 2,33 in Chloroform).

²⁾ Für β -Amyrin wird $[\alpha]_D = +88,4^\circ$ angegeben; R. 28, 391 (1908).

Die Acetate der in den Versuchen a) und b) erhaltenen β -Amyrin-Präparate schmolzen bei 243° und gaben im Gemisch mit β -Amyrin-acetat aus Elemiharz keine Schmelzpunktserniedrigung.

c) Mit Wasserstoff und *Raney*-Nickel. 300 mg β -Amyron wurden in 50 cm³ Feinsprit mit 300 mg *Raney*-Nickel und Wasserstoff in einem Drehautoklaven 2 Stunden bei 200° hydriert. Der Wasserstoffdruck stieg dabei von 30 Atm. auf 65 Atm. an. Nach dem Erkalten wurde vom Katalysator abfiltriert, die Lösung eingedampft, der Rückstand in Petroläther gelöst und durch eine Säule aus 15 g Aluminiumoxyd filtriert. Beim Nachwaschen mit Petroläther-Benzol wurden zuerst 100 mg unverändertes β -Amyron herausgelöst. Eine zweite Petroläther-Benzol-Fraktion lieferte ein Gemisch, aus dem nach Krystallisation aus Hexan einzelne epi- β -Amyrinkristalle herausgelesen werden konnten. Mit reinem Benzol liess sich dann aus der Säule eine Fraktion eluieren, die bei 225° schmolz und mit dem epi- β -Amyrin aus Boswellinsäure keine Schmelzpunktserniedrigung ergab.

$$[\alpha]_D = +73,8^{\circ} \text{ (c = 1,84 in Chloroform)}$$

Äther löste schliesslich aus der Säule eine Substanz, die sich nach Schmelz- und Mischschmelzpunkt als fast reines β -Amyrin erwies.

Acetylderivat. Das durch Hydrierung von β -Amyron mit *Raney*-Nickel gewonnene epi- β -Amyrin wurde in der beschriebenen Weise mit Acetanhydrid in Pyridin acetyliert. Das Acetylderivat schmolz nach dem Umkrystallisieren aus Methanol bei 128° und gab keine Schmelzpunktserniedrigung mit dem aus α -Boswellinsäure gewonnenen Präparat.

3,740; 3,703 mg Subst. gaben 11,233; 11,124 mg CO₂ und 3,735; 3,680 mg H₂O

| | | |
|--|---------------------|-----------------|
| C ₃₂ H ₅₂ O ₂ | Ber. C 81,99 | H 11,18% |
| | Gef. „ 81,96; 81,98 | „ 11,18; 11,12% |

Versuch zur Epimerisierung von β -Amyrin.

100 mg β -Amyrin wurden über Nacht mit einer Lösung von 5 % Natrium in absolutem Äthylalkohol auf 180 — 190° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit Wasser verdünnt und das Reaktionsprodukt in Äther aufgenommen. Nach dem Eindampfen der Ätherlösung hinterblieben 95 mg Substanz, die in 20 cm³ Petroläther gelöst und durch eine Säule aus 8,5 g aktiviertem Aluminiumoxyd filtriert wurden. Die bei der Elution mit Benzol erhaltene Fraktion (90 mg) erwies sich als unverändertes β -Amyrin, das nach Umkrystallisieren aus Methanol bei 189 — 190° schmolz.

Die Analysen sind in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung *Hs. Gubser*) ausgeführt worden.

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