

140. Zur Kenntnis der Triterpene.

(89. Mitteilung)¹⁾.

Abbau des Hederagenins zur C₂₆-Stufe

von L. Ruzicka, O. Jeger und J. Norymberski.

(29. VI. 44.)

In der 83. Mitteilung dieser Reihe²⁾ haben wir über die Oxydation des aus Hederagenin gewonnenen Oxy-keto-disäure-methylester-lactons (II) — ausgehend von *Kitasato*'schen Versuchen³⁾ — berichtet. Das dabei isolierte, 27 C-Atome des ursprünglichen Gerüsts aufweisende Oxy-tetrasäure-trimethylester-lacton (III) stellt einen indirekten Beweis für die Lage der Methylgruppe am Kohlenstoffatom 5 vor, indem so die einzige dafür noch mögliche Stellung am Kohlenstoffatom 6 ausgeschlossen werden konnte⁴⁾⁵⁾.

Es bestehen zwei Möglichkeiten, diese Beweisführung noch besser zu stützen: (a) auf indirektem Wege durch Isolierung von weiteren Abbauprodukten, die ähnlich wie die Verbindung III die Stellung 6 als möglichen Sitz der Methylgruppe ausschliessen, b) durch direkte Erfassung der Methylgruppe bei der Dehydrierung geeigneter Umwandlungsprodukte⁶⁾. Da das nächst niedere Homologe von III, das 26 C-Atome des ursprünglichen Gerüsts enthaltende Oxy-tetrasäure-lacton (XIIIa) für die Verwirklichung beider Möglichkeiten geeignet erscheint, so haben wir uns seine Bereitung zur ersten Aufgabe gemacht.

Zu diesem Zwecke wurde das 23-Nor-2-oxo-13-oxy-oleanan-28-säure-lacton (= Hedragon-lacton) (I)⁷⁾ in das Bromid (VIa) übergeführt⁸⁾. Durch Kochen von VIa mit 10-proz. alkoholischer Kalilauge gewannen wir eine Verbindung der Zusammensetzung C₂₉H₄₂O₄, die mit Eisen(III)-chlorid eine Violettffärbung gibt und deren U.V.

¹⁾ 88. Mitt., Helv. **27**, 972 (1944). ²⁾ Helv. **26**, 2242 (1943).

³⁾ Z. *Kitasato*, Acta phytoch. **9**, 59 (1937); **10**, 204 (1937).

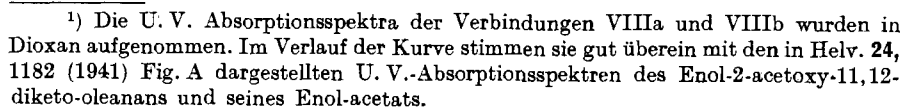
⁴⁾ Zur Orientierung über die Verteilung von Seitenketten am hydrierten Picengerüst in der Oleanolsäure-Reihe vgl. *Ruzicka, van der Stuyts* und *Jeger*, Helv. **26**, 280 (1942).

⁵⁾ Einen anderen, indirekten Beweis sehen wir in der Enol-Form des Oxy-lactons der 2-Acetoxy-7,8-diketo-sumaresinolsäure (Helv. **26**, 2283 (1943)), die die Anwesenheit eines Wasserstoffatoms am Kohlenstoffatom 6 des Oleanangerüsts bedingt. Der Wert dieser Beweisführung ist allerdings durch die Tatsache herabgesetzt, dass die Zugehörigkeit der Sumaresinolsäure zum β -Amyrin-Typus höchst wahrscheinlich ist, aber noch nicht direkt bewiesen werden konnte.

⁶⁾ Auf englisch: „transformation products“ und nicht „rearrangement products“ wie es in letzter Zeit in Chemical Abstracts übersetzt worden ist.

⁷⁾ Vgl. Helv. **26**, 2242 (1943).

⁸⁾ Nach Z. *Kitasato*, Acta Phytoch. **8**, 15 (1934).



Das daraus mit Acetanhydrid-Pyridin bereitete Acetat (VIIIb) weist mit dem Absorptionsmaximum bei $246\text{ m}\mu$ ($\log \varepsilon = 4,08$)¹⁾ die für den Übergang Diosphenol \rightarrow Diosphenol-acetat typische Verschiebung auf.

Aus der Tabelle I ist die interessante Tatsache ersichtlich, dass mit fortlaufender Verschiebung des gleichen Chromophors (enolisierte α -Diketo-Gruppierung) im Oleanan-gerüst vom Ring A über B nach C eine Verschiebung des Maximums nach Rot stattfindet. Die nächste Umgebung der Enol- α -diketo-Gruppierung im Diosphenol VIIIa ist mit derjenigen im Enol-3,4-diketocholestan vergleichbar, dementsprechend weisen diese Verbindungen identische Lage der Maxima auf.

Tabelle I.

Enol-2-acetoxy-11,12-diketo-oleanan ²⁾ . . .	293 m μ , $\log \varepsilon = 4,03$ Alkohol
Enol-acetat ²⁾	257 m μ , $\log \varepsilon = 4,00$ „
Enol-2-acetoxy-7,8-diketo-13-oxy-oleanan-28-säure-lacton ³⁾	287 m μ , $\log \varepsilon = 4,09$ Alkohol
Enol-23-nor-2,3-diketo-13-oxy-oleanan-28-säure-lacton (VIIIa)	280 m μ , $\log \varepsilon = 4,04$ Dioxan
Enol-acetat (VIIIb)	246 m μ , $\log \varepsilon = 4,08$ „
Enol-3,4-diketo-cholestan ⁴⁾	280 m μ , $\log \varepsilon = 4,06$ Chloroform
Enol-acetat ⁴⁾	248 m μ , $\log \varepsilon = 4,16$ „

Als Nebenprodukt der alkalischen Behandlung des Bromids (VIa) isolierten wir eine noch nicht genauer aufgeklärte Verbindung der Formel $C_{29}H_{42}O_3$, die im U.V. ein Absorptionsmaximum bei $280\text{ m}\mu$ ($\log \varepsilon = 1,62$) aufweist⁵⁾, bei der Mikrohydrierung 1 Mol Wasserstoff verbraucht, gegen Tetranitromethan gesättigt ist und mit 23-Nor-2-oxo-13-oxy-oleanan-28-säure-lacton (I) $C_{29}H_{44}O_3$ gemischt eine Schmelzpunktserniedrigung gibt.

Wir haben das Diosphenol VIIIa noch auf zwei anderen Wegen bereitet, die beide für seine Konstitution beweisend sind: 1) bei der Oxydation des Ketons (I) mit Selendioxyd in alkoholischer Lösung, und 2) nach der Methode von Kröhnke⁶⁾ durch Kochen des Bromids (VIa) mit Pyridin, Überführung des isolierten (23-Nor-2-oxo-13-oxy-28-säure-lacton-oleanyl-3)-pyridinium-bromids (VIb) mit p-Nitrosodimethylanilin in das Nitron VII und Zerlegung des Letzteren mit

¹⁾ Die U. V. Absorptionsspektren der Verbindungen VIIIa und VIIIb wurden in Dioxan aufgenommen. Im Verlauf der Kurve stimmen sie gut überein mit den in Helv. **24**, 1182 (1941) Fig. A dargestellten U. V.-Absorptionsspektren des Enol-2-acetoxy-11,12-diketo-oleanans und seines Enol-acetats.

²⁾ Ruzicka und Jeger, Helv. **24**, 1178 (1941).

³⁾ Ruzicka, Jeger, Grob und Hösli, Helv. **26**, 2283 (1943).

⁴⁾ Butenandt, Schramm, Wolff und Kudzus, B. **69**, 2779 (1936) benützten Chloroformlösung für die Bestimmung des U. V.-Spektrums. Zum direkten Vergleich mit VIIIa haben wir das U. V.-Spektrum des 3,4-Diketo-cholestan in Dioxan aufgenommen; es erwies sich mit dem in Chloroform bestimmten als identisch.

⁵⁾ Aufgenommen in alkoholischer Lösung.

⁶⁾ Kröhnke und Börner, B. **69**, 2006 (1936).

Salzsäure. Für die präparative Bereitung des Diosphenols erwies sich der letzte Weg als der weitaus beste.

Bei der Oxydation des Hedragon-lactons (I) mit Chromsäure-Schwefelsäure in Eisessiglösung, kann nach Veresterung mit Diazomethan, als Hauptprodukt das Oxy-trisäure-dimethylester-lacton (IXb) isoliert werden. Das daraus durch Verseifung mit 10-proz. methanolischer Kalilauge gewonnene Trisäure-lacton (IXa) gibt beim Kochen mit Acetanhydrid und anschliessender Sublimation des Anhydrids im Hochvakuum bei 230° das C₂₈-Pyroketon (XI). Es bestand noch die Möglichkeit, dass in den Verbindungen IXa, IXb und XI die um eine Methylengruppe ärmeren Homologa vorliegen konnten, die sich von den schon bekannten Verbindungen IVa, IVb und V¹⁾ nur durch die räumliche Konfiguration am Kohlenstoffatom 6 unterscheiden würden. Die Entscheidung zugunsten der Formel IXa, IXb und XI wurde durch katalytische Hydrierung des Pyroketons zum entsprechenden Carbinol XII und Analyse des daraus bereiteten Tribromacetats ermöglicht.

Tabelle II.

Tribromacetat	C ₃₀ H ₄₃ O ₄ Br ₃	Ber. C	50,93	H	6,13	Br	33,89%
	C ₂₉ H ₄₁ O ₄ Br ₃	Ber. „	50,23	„	5,96	„	34,58%
		Gef. „	51,01	„	6,12	„	33,75%

Eine endgültige Bestätigung dieses Befundes gelang uns auf dem Wege der Oxydation des Diosphenols (VIIIa) mit Wasserstoffperoxyd in alkalischer Lösung, wobei nach der Veresterung der sauren Reaktionsprodukte das Oxy-trisäure-dimethylester-lacton (IXb) entsteht.

Als zweites Produkt der Oxydation mit Wasserstoffperoxyd isolierten wir eine Verbindung der Zusammensetzung C₃₀H₄₄O₆, die nur ein Methoxyl enthält und die vielleicht den Dioxy-trisäure-dilacton-methylester (X) vorstellt.

In den Verbindungen VIIIb und XI liegen die für den weiteren oxydativen Abbau gewünschten Zwischenprodukte vor. Aus beiden konnte durch Oxydation mit Chromtrioxyd in Eisessiglösung bei identischen Versuchsbedingungen das gesuchte, 26 C-Atome des Oleanan-Gerüsts aufweisende, Oxy-tetrasäure-trimethylester-lacton (XIIIb) gewonnen werden; die Analysenwerte stimmen gut auf die Bruttoformel C₂₉H₄₄O₈, die Methoxylbestimmung entspricht der Anwesenheit von 3 Methylester-Gruppen, bei der Verseifung mit 0,5-n. alkoholischer Kalilauge werden 2 Äquivalente Alkali verbraucht, die spez. Drehung beträgt - 17,8°²⁾.

Als zweites Produkt der Oxydation des C₂₈-Pyroketons (XI) wurde eine Verbindung der Zusammensetzung C₂₉H₄₄O₈ isoliert; wir schreiben ihr aus Analogiegründen³⁾ die Konstitution des Oxy-trisäure-dimethylester-lactons (XIV) zu.

¹⁾ Vgl. Helv. 26, 2242 (1943).

²⁾ Für das Oxy-tetrasäure-trimethylester-lacton (III) wurde $[\alpha]_D = -16,6^\circ$ gefunden; Helv. 26, 2242 (1943).

³⁾ Vgl. Helv. 26, 2242 (1943).

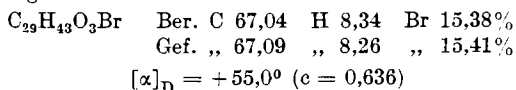
Die Verbindung XIIIb besitzt, in Übereinstimmung mit der Verseifungszahl, eine tertiäre und zwei primäre Carboxyl-Gruppen. Das Produkt der partiellen Verseifung (XIIIc) sollte durch Ringschluss zwischen den zwei primären Carboxylen zu einem Perhydrochrysen-Derivat führen, das zur erwähnten direkten Beweisführung für den Sitz des Methyls am C-Atom 5 dienen könnte. Die Bildung des Tetrasäurelactons XIIIa aus VIII ist nur verständlich, wenn das Diketon hauptsächlich nach der in letzterer Formel angenommenen Richtung enolisiert, da andernfalls bei der Oxydation des Enolacetats ein nur 25 C-Atome enthaltendes Tetrasäure-lacton mit einer Malonsäure-Gruppierung (XV) entstehen müsste, das in ein Trisäure-lacton mit 24 C-Atomen übergehen würde.

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

Experimenteller Teil¹⁾.

Bromierung des 23-Nor-2-oxo-13-oxy-oleanan-28-säure-lactons (I)²⁾.

1,1 g Substanz werden in 10 cm³ Eisessig suspendiert und mit einer Lösung von 440 mg Brom (1,1 Mol) in 4 cm³ Eisessig bei Zimmertemperatur versetzt. Nach einigen Minuten tritt Auflösung und Entfärbung ein; kurz darauf beginnt sich ein krystalliner Niederschlag abzuscheiden. Nach 1½-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wird filtriert, mit wenig Eisessig und viel Methanol gewaschen: 970 mg farbloser Krystalle vom Smp. 281—283°. Dieses Produkt ist praktisch rein und kann zur Weiterverarbeitung verwendet werden. Nach dreimaliger Krystallisation aus Methylenchlorid-Aceton erhält man Prismen von konstantem Smp 285—286°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum 14 Stunden bei 85° getrocknet.



Es liegt das 23-Nor-2-oxo-3-brom-13-oxy-oleanan-28-säure-lacton (VIa) vor.

Bereitung des Diosphenols (VIIIa).

a) Durch alkalische Behandlung des 23-Nor-2-oxo-3-brom-13-oxy-oleanan-28-säure-lactons. 940 mg Substanz werden mit 10-proz. alkoholischer Kalilauge über Nacht am Rückfluss gekocht, mit Wasser verdünnt, mit Salzsäure angesäuert und in einem Gemisch von Äther und Chloroform aufgenommen. Beim Ausschütteln mit 20-proz. Kalilauge fällt ein unlösliches Salz aus, das mit Salzsäure zerlegt und in Chloroform aufgenommen wird. Man erhält 520 mg saure und 340 mg neutrale Produkte.

Saurer Anteil. Nach Umkrystallisieren aus Chloroform-Methanol erhält man farblose Blättchen vom Smp. 325—326° (Hochvakuum)³⁾, die mit alkoholischer Eisen(III)-

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert. Die spez. Drehungen wurden in Chloroform in einem Rohr von 1 dm Länge bestimmt.

²⁾ Die Verbindung wurde von Z. *Kitasato*, *Acta Phytoch.* **8**, 15 (1934) erstmals dargestellt und ohne genaue Arbeitsvorschrift als bei 282° (unter Zersetzung) schmelzende Prismen beschrieben.

³⁾ Die Schmelzpunkte sowie spez. Drehung des Diosphenols unterliegen Schwankungen von einigen Graden, was wohl auf eine Verschiebung des Keto-enol-Gleichgewichtes zurückzuführen ist.

chlorid-Lösung eine violette Färbung geben. Zur Analyse wurde nochmals aus Methylenchlorid-Aceton umkrystallisiert und 70 Stunden bei 105° im Hochvakuum getrocknet.

3,618; 3,802 mg Subst. gaben 10,161; 10,679 mg CO₂ und 3,001; 3,170 mg H₂O

C₂₉H₄₂O₄ Ber. C 76,61 H 9,31%

Gef. „ 76,64; 76,65 „ 9,28; 9,33%

[α]_D = +73,4° (c = 0,885)¹⁾

Es liegt das Enol-23-nor-2,3-dioxo-13-oxy-oleanan-28-säure-lacton (VIIIa) vor. Die in zwei Ansätzen gewonnenen neutralen Anteile der Reaktion (700 mg) werden vereinigt und über 20 g Aluminiumoxyd (Aktivität 1—2) chromatographiert.

Frakt.	Lösungsmittel	Menge eluierter Substanz
1	20 cm ³ Benzol	10 mg
2	60 cm ³ Benzol	70 mg, Smp. 315—316° Krystalle
3	60 cm ³ Benzol	50 mg, Smp. 310—311° Krystalle
4	150 cm ³ Benzol	100 mg, Smp. 215—217° amorph
5	150 cm ³ Benzol	150 mg, Smp. 250—280° amorph
6	150 cm ³ Benzol	40 mg, Smp. 245—270° amorph
7	200 cm ³ Benzol	20 mg
8—10	200 cm ³ Benzol-Äther (1:1) .	Spuren
11—13	150 cm ³ Äther	Spuren
13—18	900 cm ³ Aceton	100 mg amorph
18—20	200 cm ³ Äther + 1% Eisessig	130 mg, Smp. ca. 300° Krystalle

Die Fraktionen 2 und 3 werden vereinigt und aus Chloroform-Methanol umgelöst. Nadeln vom Smp. 315—316°. Die Farbreaktionen mit Tetranitromethan und Eisen(III)-chlorid sind negativ. Mit dem bei 309—310° schmelzenden 23-Nor-2-oxo-13-oxy-oleanan-28-säure-lacton gibt die Verbindung eine Schmelzpunktserniedrigung von 8—10° (vgl. dazu den Theoretischen Teil). Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 230° sublimiert.

3,694 mg Subst. gaben 10,738 mg CO₂ und 3,236 mg H₂O

C₂₉H₄₂O₃ Ber. C 79,40 H 9,65%

Gef. „ 79,33 „ 9,80%

[α]_D = +38,4° (c = 0,833)

Mikrohydrierung. 4,670 mg Subst., gelöst in 2 cm³ Eisessig, wurden mit dem Katalysator aus 12 mg Platinosyd hydriert. Wasserstoffverbrauch 0,293 cm³ (21°, 720 mm), d. h. ungefähr die für 1 H₂ berechnete Menge.

Die amorphen Eluate 4—6 konnten bis jetzt nicht krystallisiert werden; die Fraktionen 13—18 sind teilweise amorph und weisen mit Eisen(III)-chlorid-Lösung eine positive Reaktion auf.

Die Eluate 18—20 geben mit Eisen(III)-chlorid eine violette Färbung; nach Umlösen aus Chloroform-Methanol erhält man Blättchen vom Smp. 316—317° (Hochvakuum), die mit dem oben beschriebenen Diosphenol gemischt keine Schmelzpunktserniedrigung ergeben.

b) Nach der Methode von Kröhnke. Umsetzung des 23-Nor-2-oxo-3-brom-13-oxy-oleanan-28-säure-lactons (VIa) mit Pyridin. 4,96 g Substanz

¹⁾ Die Schmelzpunkte sowie spez. Drehung des Diosphenols unterliegen Schwankungen von einigen Graden, was wohl auf eine Verschiebung des Keto-enol-Gleichgewichtes zurückzuführen ist.

werden mit 20 cm³ Pyridin 2 Stunden am Rückfluss erhitzt; bereits nach einer Stunde fällt ein reichlicher krystalliner Niederschlag aus, der nach Abkühlen auf Zimmertemperatur abgenutscht und mit Aceton gewaschen wird: 3,1 g vom Smp. 280°. Durch Einengen der Mutterlaugen lassen sich weitere 900 mg Substanz vom gleichen Schmelzpunkt gewinnen. Durch abwechselndes Umkrystallisieren aus Methanol-Essigester und Methylenchlorid-Aceton erhält man Tafeln bzw. Prismen vom Smp. 285°. Sie sind im Gegensatz zum Ausgangsprodukt in wässrigem Alkohol gut löslich. Zur Analyse wurde über Nacht bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

3,918 mg Subst. gaben 9,796 mg CO₂ und 2,861 mg H₂O

C₃₄H₄₈O₃NBr Ber. C 68,21 H 8,08%

Gef. „ 68,23 „ 8,17%

Es liegt das (23-Nor-2-oxo-13-oxy-28-säure-lacton-oleanyl-3)-pyridinium-bromid (VIb) vor.

Nitron (VII). 4,00 g der Pyridiniumverbindung und 1,00 g p-Nitroso-dimethylanilin werden in einem Gemisch von 25 cm³ Chloroform und 50 cm³ Alkohol gelöst. Die grüne Lösung wird mit 7,1 cm³ 1-n. Natronlauge versetzt, wobei die Farbe in ein intensives Rot umschlägt. Die Lösung wird über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen und anschliessend im Vakuum auf $\frac{1}{3}$ des Volumens eingengt. Die ausgeschiedenen orangefarbenen Krystalle werden abgesaugt und mit Methanol gewaschen; sie sintern bei 216° und schmelzen bei 221°. Die Ausbeute beträgt 2,7 g. Durch Versetzen der Mutterlaugen mit 50 cm³ Wasser werden weitere 700 mg der Substanz gewonnen. Durch Umlösen aus Chloroform-Methanol erhält man orange-rote Prismen, die im Hochvakuum bei 220—221° sintern und bei 225—226° schmelzen. Zur Analyse wurde 48 Stunden bei 80° getrocknet.

3,778 mg Subst. gaben 10,461 mg CO₂ und 3,040 mg H₂O

C₃₇H₅₂O₄N₂ Ber. C 75,47 H 8,90%

Gef. „ 75,56 „ 9,00%

Spaltung des Nitrons. Eine Lösung von 3,25 g Nitron in Chloroform-Methanol wird bei Siedehitze mit einigen cm³ konz. Salzsäure versetzt und auf der Heizplatte bis zur beginnenden Krystallisation eingengt. Die tief-rote Lösung hellt sich bedeutend auf und farblose Blättchen scheiden sich aus, die bei 325—326° (Hochvakuum) schmelzen und mit Eisen(III)-chlorid eine violette Färbung geben. Ausbeute 1,50 g. Durch Einengen der Mutterlaugen gewinnt man noch 460 mg Substanz vom gleichen Schmelzpunkt. Mit dem oben durch Umsetzung des Brom-hedragon-lactons mit Kalilauge bereiteten Diosphenol gemischt findet keine Erniedrigung des Schmelzpunktes statt. Zur Analyse wurde aus Methylenchlorid-Aceton umkrystallisiert und 48 Stunden bei 105° im Hochvakuum getrocknet. Für die Verbrennung und Bestimmung der spez. Drehungen wurden zwei bei verschiedenen Ansätzen erhaltene Präparate verwendet.

3,792; 3,700 mg Subst. gaben 10,655; 10,366 mg CO₂ und 3,163; 3,122 mg H₂O

C₂₉H₄₂O₄ Ber. C 76,61 H 9,31%

Gef. „ 76,68; 76,46 „ 9,33; 9,44%

$[\alpha]_D = +79,7^\circ$; $+88,7^\circ$ ($c = 0,802$; $0,812$)

Es liegt das Enol-23-nor-2,3-dioxo-13-oxy-oleanan-28-säure-lacton (VIIIa) vor.

c) Durch Oxydation des 23-Nor-2-oxo-13-oxy-oleanan-28-säure-lactons (I) mit Selendioxyd in alkoholischer Lösung. 200 mg Substanz werden bei Siedehitze in 10 cm³ Alkohol gelöst, mit einer Lösung von 1,5 g Selendioxyd in 5 cm³ Alkohol versetzt und 1 Stunde am Rückfluss gekocht. Es wird von ausgeschiedenem Selen abfiltriert, im Vakuum eingengt, in Chloroform-Äther aufgenommen und mit verdünnter Schwefelsäure und Sodalösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittelgemisch verdampft, der Rückstand in Benzol gelöst und über eine Säule aus 6 g Aluminiumoxyd (Aktivität 1—2) chromatographiert.

Fr. 1, 300 cm³ Benzol eluieren 120 mg gelbliche amorphe Subst.

„ 2, 300 cm³ Äther „ 30 mg „ ölige „

„ 3, 650 cm³ Äther + 1% Eisessig eluieren 60 mg farblose Subst.

Fraktion 1 wird in Benzol-Petroläther (1 : 2) gelöst und nochmals über 4 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Mit 750 cm³ dieses Gemisches werden 80 mg farblose, bei 267—276° schmelzende Krystalle eluiert, die aus Aceton-Methanol wiederholt umkrystallisiert, Nadeln vom Smp. 309—310° geben. Nach der Mischprobe konnten sie als unverändertes Ausgangsmaterial charakterisiert werden.

Fraktion 2 wurde nicht untersucht. Die Fraktion 3 lieferte nach Umlösen aus Chloroform-Methanol farblose Blättchen vom Smp. 321—322° (Hochvakuum), die mit Eisen(III)-chlorid eine violette Färbung geben. Mischproben mit den oben bereiteten Präparaten des Diosphenols (VIIIa) ergaben keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

$$[\alpha]_D = +80,7^{\circ} \quad (c = 0,620)$$

Diosphenol-acetat (VIIIb).

1,9 g Diosphenol (VIIIa) werden in 30 cm³ Pyridin warm gelöst, zur Lösung 30 cm³ Acetanhydrid zugesetzt und über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Es wird im Vakuum zur Trockne verdampft und aus Chloroform-Methanol umkrystallisiert: 1,35 g farblose Blättchen vom Smp. 272—273° (Hochvakuum)¹⁾. Die Farbreaktionen mit Eisen(III)-chlorid und Tetranitromethan sind negativ. Durch Einengen der Mutterlaugen gewinnt man noch 230 mg reine Substanz. Zur Analyse wurde aus Methylencchlorid-Aceton umgelöst und über Nacht bei 105° im Hochvakuum getrocknet.

3,679 mg Subst. gaben 10,106 mg CO₂ und 2,970 mg H₂O

C ₃₁ H ₄₄ O ₅	Ber. C 74,96	H 8,93%
	Gef. „ 74,96	„ 9,03%

$$[\alpha]_D = +87,0^{\circ} \quad (c = 0,742)$$

Es liegt das Enol-23-nor-2,3-dioxo-13-oxy-oleanan-28-säure-lacton-acetat (VIIIb) vor.

Oxydation des Diosphenol-acetats (VIIIb) mit Chromsäure in Eisessig zum C₂₈-Oxy-tetrasäure-lacton (XIIIa).

2,5 g Substanz werden in 5 Ansätzen zu 500 mg in 20 cm³ Eisessig gelöst und bei Siedehitze mit einer Lösung von 900 mg Chromtrioxyd in 1 cm³ Wasser und 8 cm³ Eisessig versetzt. Es wird 1 Stunde am Rückfluss gekocht und danach die überschüssige Chromsäure mit Methanol zerstört. Die vereinigten Lösungen werden in ca. ¾ Liter mit Schwefelsäure angesäuertes Wasser gegossen und mit Kochsalz gesättigt. Der Niederschlag wird in Chloroform-Äther aufgenommen. Die weitere Aufarbeitung geschieht durch nacheinanderfolgendes Ausschütteln mit wenig verdünnter Schwefelsäure, gesättigter Kochsalz-Lösung, verdünnter Sodalösung und verdünnter Natronlauge. Beim Schütteln mit der Sodalösung scheidet sich ein Niederschlag ab, der sich an der Schichtengrenze sammelt; er wird nach erfolgter Entfernung der wasserlöslichen Natriumsalze mit gesättigter Kochsalzlösung von der Chloroform-Ätherschicht abgetrennt. Nach der Abtrennung der Säuren gewinnt man in ca. 10-proz. Ausbeute ein neutrales Oxydationsprodukt, in dem nach den Ergebnissen der Voruntersuchung kein unverändertes Ausgangsmaterial mehr vorliegt²⁾.

Die aus dem Soda-Auszug in üblicher Weise gewonnenen sauren Anteile (900 mg) werden in ätherischer Lösung mit Diazomethan verestert. Beim Umlösen des rohen Methylierungsproduktes aus Methanol erhält man 150 mg Nadeln vom Smp. 223—226°, durch Einengen der Mutterlaugen noch weitere 40 mg vom Smp. 218—224°. Durch wiederholtes Umkrystallisieren aus Methanol steigt der Schmelzpunkt auf 231—232°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 215° sublimiert.

¹⁾ Der Schmelzpunkt ändert sich je nach der Anfangstemperatur, der Erhitzungsgeschwindigkeit und der zur Bestimmung gebrauchten Substanzmenge.

²⁾ Darüber, wie auch über die als schwer lösliche Natriumsalze abgetrennten sauren Reaktionsprodukte werden wir später berichten.

4,029 mg Subst. gaben 9,882 mg CO₂ und 3,041 mg H₂O
 3,629 mg Subst. verbrauchten nach *Vieböck* und *Brecher* 6,405 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃
 17,776 mg Subst. verbrauchten bei 15-stünd. Kochen mit 0,5-n. alkohol. Kalilauge
 0,683 cm³ 0,1-n. KOH.

C₂₉H₄₄O₈ Ber. C 66,90 H 8,52 3 OCH₃ 17,88% Mol.-Gew. 520,6
 Gef. „ 66,93 „ 8,45 3 „ 18,25% Äqu.-Gew. 260,2
 $[\alpha]_D = -17,8^\circ$ (c = 0,957)

Es liegt das Oxy-tetrasäure-trimethylester-lacton (XIIIb) vor.

Die methanolischen Mutterlaugen werden zur Trockne verdampft (750 mg), in Benzol-Petroläther (1:1) gelöst und über eine Säule aus 20 g Aluminiumoxyd (Aktivität 2) chromatographiert. Durch Auswaschen mit Gemischen aus Benzol und Petroläther der Zusammensetzung 1:1 bis 6:1 werden 400 mg nur zum Teil krystalliner Produkte gewonnen, die noch nicht näher untersucht wurden. 3,5 Liter Benzol eluieren 120 mg Substanz, die nach Umlösen aus Methanol Nadeln vom Smp. 225° ergeben. Nach der Mischprobe sind sie mit dem oben beschriebenen Trimethylester (XIIIb) identisch. Lösungsmittel grösseren Elutionsvermögens waschen aus der Säule nur noch wenig amorphe Produkte aus.

Die sauren Anteile des Natronlauge-Auszuges (140 mg) werden in ätherischer Lösung mit Diazomethan verestert. Das ölige Produkt wird in benzolischer Lösung auf eine Säule aus 5 g Aluminiumoxyd (Aktivität 1) gebracht.

Frakt.	Lösungsmittel	Menge eluierte Substanz
1	50 cm ³ Benzol	15 mg Krystalle, Smp. 215–220°
2	50 cm ³ Benzol	15 mg Krystalle, Smp. 220–225°
3	50 cm ³ Benzol-Äther (10:1) .	10 mg Krystalle, Smp. 230°
4	50 cm ³ Benzol-Äther (10:1) .	10 mg Krystalle, Smp. 217–220°
5–7	150 cm ³ Benzol-Äther (1:1) .	80 mg Öl
8	100 cm ³ Äther	10 mg Öl

Fraktion 1 krystallisiert aus Methanol in Prismen vom Smp. 248–250°, die mit dem aus dem unlöslichen Natriumsalz gewonnenen Methylester vom Smp. 256° gemischt keine Erniedrigung des Schmelzpunktes geben¹⁾.

Fraktion 3 krystallisiert aus Methanol in Nadeln vom Smp. 231–232°, die nach Mischprobe mit dem Oxy-tetrasäure-trimethylester-lacton (XIIIb) identisch sind.

Oxydation des Diosphenols (VIIIa) mit Wasserstoffperoxyd in alkalischer Lösung.

Eine Lösung von 200 mg Substanz in 10 cm³ 2-proz. alkoholischer Kalilauge wird bei Siedehitze mit einem Gemisch aus 4 cm³ 30-proz. Wasserstoffperoxyd und 5 cm³ Alkohol während 10 Minuten tropfenweise versetzt. Die Lösung wird im Vakuum eingengt, mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und der abgeschiedene Niederschlag in Chloroform-Äther aufgenommen. Mit verdünnter Sodalösung werden 200 mg Substanz ausgezogen; neutrale Anteile sind nicht vorhanden. Das rohe Reaktionsprodukt wird in ätherischer Lösung mit Diazomethan verestert, und der Ester durch eine Säule aus 6 g Aluminiumoxyd (Aktivität 2–3) chromatographiert.

¹⁾ Vgl. eine spätere Mitteilung.

Frakt.	Lösungsmittel	Menge eluierte Substanz
1	60 cm ³ Benzol-Petroläther (1:1)	50 mg Prismen, Smp. 229–231°
2—5	300 cm ³ Benzol-Petroläther (1:1)	40 mg Krystalle, Smp. 180–200°
6—8	140 cm ³ Benzol	60 mg Krystalle, Smp. 195–205°
9–11	200 cm ³ Benzol	50 mg Blättchen, Smp. 305–320°

Fraktion 1 wird mit den durch Krystallisation der Fraktionen 2–8 aus Methanol gewonnenen Krystallen vom Smp. 217–220° vereinigt und nochmals über 2 g Aluminiumoxyd (Aktivität 2–3) chromatographiert. Mit 250 cm³ Benzol-Petroläther (1:2) wird die Hauptmenge der Substanz eluiert; man erhält Prismen vom Smp. 230–232°. Nach zweimaligem Umlösen aus Methanol steigt der Smp. auf 237–238°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 210° sublimiert.

3,722 mg Subst. gaben 9,827 mg CO₂ und 3,103 mg H₂O

C₃₁H₄₈O₈ Ber. C 72,06 H 9,36%

Gef. „ 72,05 „ 9,32%

[α]_D = +21,8° (c = 1,01)

Nach Schmelzpunkt, Mischprobe und spez. Drehung ist die Substanz mit dem Oxy-trisäure-dimethylester-lacton (IXb) identisch¹⁾.

Die Fraktionen 9–11 krystallisieren aus Methanol in Blättchen vom Smp. 337–338° (Hochvakuum). Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 240° Blocktemperatur sublimiert.

3,738 mg Subst. gaben 9,872 mg CO₂ und 2,967 mg H₂O

3,181 mg Subst. verbrauchten nach *Vieböck* und *Brecher* 2,117 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃

C₃₀H₄₄O₈ Ber. C 71,96 H 8,86 OCH₃ 6,19%

Gef. „ 72,07 „ 8,88 „ 6,88%

Es liegt wahrscheinlich der Dioxy-dilacton-monomethylester (X) vor.

Oxydation des 23-Nor-2-oxo-13-oxy-oleanan-28-säure-lactons (I) mit Chromsäure-Schwefelsäure.

6 g Substanz werden in 300 cm³ Eisessig gelöst, mit 5 cm³ konz. Schwefelsäure und einer Lösung von 16 g Chromtrioxyd in 15 cm³ Wasser und 150 cm³ Eisessig versetzt und 48 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die überschüssige Chromsäure wird mit Methanol zerstört und das Gemisch in 3 Liter Wasser gegossen. Der abgeschiedene Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und in Benzol aufgenommen. Die Benzollösung wird mit verdünnter Säure gewaschen und einige Stunden auf der Schüttelmaschine mit verdünnter Natronlauge geschüttelt. Weiter wird in üblicher Weise aufgearbeitet. Es werden 600 mg neutrale und 5,4 g saure Produkte erhalten.

Der neutrale Anteil schmilzt nach Umlösen aus Chloroform-Methanol bei 308 bis 309° (Hochvakuum) und erweist sich nach der Mischprobe als mit dem Ausgangsmaterial identisch.

Die sauren Anteile der Reaktion werden in ätherischer Lösung mit Diazomethan verestert und dann aus Methanol umkrystallisiert: 2,25 g Prismen vom Smp. 232–233°. Eine gute Reinigung dieses Produktes gelingt erst durch Adsorption an Aluminiumoxyd. Zu diesem Zweck wird die Substanz in Benzol gelöst und auf eine Säule aus 20 g Aluminiumoxyd (Aktivität 1–2) gebracht. 1 Liter Benzol eluiert 1,54 g Substanz, die nach einmaligem Umlösen aus Methanol konstant bei 241–242° schmilzt. Zur Analyse wurde bei 220° im Hochvakuum sublimiert.

¹⁾ Der um 3° tiefere Schmelzpunkt könnte wohl durch wiederholtes Umlösen noch gesteigert werden; das untersuchte Präparat ist aber auch so analysenrein.

3,738; 3,816 mg Subst. gaben 9,845; 10,090 mg CO₂ und 3,112; 3,193 mg H₂O
5,375 mg Subst. verbrauchten nach *Vieböck* und *Brecher* 6,119 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃

C₃₁H₄₈O₆ Ber. C 72,06 H 9,36 2 OCH₃ 12,01%
Gef. „ 71,87; 72,16 „ 9,32; 9,36 2 „ 11,77%

[α]_D = +22,7° (c = 1,145)

Es liegt das Oxy-trisäure-dimethylester-lacton (IXb) vor.

Verseifung mit 10-proz. alkoholischer Kalilauge. 80 mg des Dimethylesters IXb werden mit 15 cm³ 10-proz. Kalilauge 6 Stunden am Rückfluss gekocht. Das saure Produkt wird aus Aceton-Hexan in Form gut ausgebildeter Blättchen erhalten. Smp. 265—266° unter Zersetzung. Zur Analyse wurde 48 Stunden im Hochvakuum bei 130° getrocknet.

3,756 mg Subst. gaben 9,795 mg CO₂ und 3,041 mg H₂O

C₂₉H₄₄O₆ Ber. C 71,28 H 9,08%
Gef. „ 71,17 „ 9,05%

Es liegt das Oxy-trisäure-lacton (IXa) vor.

Pyroketon (XI). 50 mg der Säure werden mit 5 cm³ Acetanhydrid und 50 mg Kaliumacetat 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Es wird im Vakuum zur Trockne verdampft, in Äther aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Der Rückstand der ätherischen Lösung wird bei 220—230° im Hochvakuum sublimiert. Nach Umlösen aus Aceton erhält man Prismen vom Smp. 313—314° (Hochvakuum). Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 215° sublimiert.

3,818 mg Subst. gaben 10,996 mg CO₂ und 3,357 mg H₂O

C₂₉H₄₂O₃ Ber. C 78,82 H 9,92%
Gef. „ 78,60 „ 9,84%

[α]_D = +114,5° (c = 0,795)

Katalytische Hydrierung. 100 mg des Ketons XI werden in 10 cm³ Eisessig gelöst und mit 10 mg Platinoxid hydriert. Nach üblicher Aufarbeitung wird das Rohprodukt aus Chloroform-Methanol krystallisiert: quadratische Tafeln vom Smp. 325 bis 326° (Hochvakuum). Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 220° sublimiert.

3,803 Subst. gaben 10,913 mg CO₂ und 3,511 mg H₂O

C₂₉H₄₄O₃ Ber. C 78,45 H 10,35%
Gef. „ 78,31 „ 10,33%

Es liegt das Carbinol (XII) vor.

Tribromacetat von XII. 70 mg Substanz werden in 5 cm³ absolutem Benzol gelöst, die Lösung mit 2 cm³ Pyridin und 0,4 cm³ frisch destilliertem Tribrom-acetyl-bromid versetzt und 1 Stunde am Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wird in Äther aufgenommen und mit verdünnter Salzsäure und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Der Rückstand der ätherischen Lösung krystallisiert aus Chloroform-Methanol in Form prismatischer Nadeln vom Smp. 253—253,5°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum 24 Stunden bei 100° getrocknet.

3,932 mg Subst. gaben 7,350 mg CO₂ und 2,151 mg H₂O

7,870 mg Subst. gaben 6,242 mg AgBr

C₃₀H₄₃O₄Br₃ Ber. C 50,93 H 6,13 Br 33,89%
Gef. „ 51,01 „ 6,12 „ 33,75%

Oxydation des Pyroketons (XI) mit Chromsäure in Eisessig.

Zu einer siedenden Lösung von 380 mg Substanz in 10 cm³ Eisessig wird eine Lösung aus 600 mg Chromtrioxyd, 0,8 cm³ Wasser und 8 cm³ Eisessig rasch zugegeben. Nach einstündigem Kochen am Rückfluss wird der Überschuss des Oxydationsmittels mit Methanol zerstört, das Reaktionsgemisch in angesäuertes Wasser gegossen und der Nieder-

schlag in Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wird nacheinander mit verdünnter Schwefelsäure, verdünnter Sodalösung, verdünnter Natronlauge und Wasser gewaschen. Nach dem Abdampfen des Äthers erhält man 130 mg Neutralprodukt, das durch Schmelzpunkt und Mischprobe als unverändertes Ausgangsmaterial charakterisiert wurde.

Aus dem Soda-Auszug erhält man 180 mg saure Anteile, die mit Diazomethan in ätherischer Lösung verestert werden. Das so gewonnene Estergemisch wird aus Methanol umgelöst: 15 mg Nadeln vom Smp. 228—230°. Die methanolische Mutterlauge wird zur Trockne verdampft und der Rückstand über 6 g Aluminiumoxyd (Aktivität 1) chromatographiert.

Frakt.	Lösungsmittel	Menge eluierte Substanz
1— 2	200 cm ³ Benzol-Petroläther (1:2)	10 mg, amorph
3— 4	250 cm ³ Benzol-Petroläther (1:1)	30 mg, Nadeln
5— 6	200 cm ³ Benzol-Petroläther (1:1)	10 mg, amorph
7—10	150 cm ³ Benzol	20 mg, amorph
11	160 cm ³ Benzol-Äther (1:1) . .	30 mg, schlecht ausgebildete Krystalle
12	60 cm ³ Benzol-Äther (1:1) . .	25 mg, Nadeln

Weiteres Auswaschen des Chromatogramms mit Lösungsmitteln von steigendem Elutionsvermögen ergibt nur wenig amorphe Produkte.

Fraktionen 3—4 liefern nach Umlösen aus Methanol Nadeln vom Smp. 228—230°, die mit der direkt durch Krystallisation des Rohproduktes gewonnenen Substanz nach Mischprobe identisch sind. Durch weitere Krystallisation aus Methanol erhält man aus stark verdünnter Lösung Prismen vom Smp. 233—234°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 180° sublimiert.

3,656 mg Subst. gaben 9,526 mg CO₂ und 3,110 mg H₂O

2,998 mg Subst. verbrauchten nach *Vieböck* und *Brecher* 3,468 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃

C₂₉H₄₄O₈ Ber. C 71,28 H 9,08 2 OCH₃ 12,70%

Gef. „ 71,11 „ 9,52 2 „ 11,96%

Es liegt wahrscheinlich das C₂₇-Oxy-trisäure-dimethylester-lacton (XIV) vor.

Fraktion 12 wird aus Methanol umkrystallisiert — Nadeln vom Smp. 229—230°. Mit der aus Fraktion 3—4 gewonnenen Verbindung (XIV) gemischt beobachtet man eine Schmelzpunktserniedrigung von über 25°. Nach Mischprobe und spez. Drehung liegt das Oxy-tetrasäure-trimethylester-lacton (XIIIa) vor. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 210° sublimiert.

2,704 mg Subst. gaben 6,600 mg CO₂ und 2,101 mg H₂O

C₂₉H₄₄O₈ Ber. C 66,90 H 8,52%

Gef. „ 66,61 „ 8,69%

[α]_D = -18° (c = 0,333)

Mit verdünnter Natronlauge werden 25 mg saure Anteile der Reaktion gewonnen; sie konnten auch nach Veresterung mit Diazomethan nicht krystallisiert werden und wurden daher nicht näher untersucht.

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

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