

177. Zur Kenntnis der Triterpene.

131. Mitteilung¹⁾.Über die oxydative Spaltung des Ringes C in der
2-Desoxy-echinocystsäure

von O. Jeger, B. Bischof und L. Ruzicka.

(21. VI. 48.)

Die Erfahrungen, die bei der Konstitutionsermittlung verschiedener höherer Terpenverbindungen gesammelt wurden, zeigten wiederholt den störenden Einfluss von solchen funktionellen Gruppen, die bei der untersuchten Abbaureaktion nicht beteiligt sind. So wirkt sich z. B. für Umsetzungen in den Ringen C, D und E der Echinocystsäure (I)²⁾³⁾, die für die Aufklärung der pentacyclischen β -Amyrin-Untergruppe der Triterpene sehr wichtig sind, das Hydroxyl im Ringe A störend aus. Wir haben deswegen diese hier nicht erwünschte alkoholische Gruppe entfernt und berichten in der vorliegenden Abhandlung über Reaktionen der 2-Desoxy-echinocystsäure (VII), die zur oxydativen Sprengung des Ringes C dieser bisher unbekannten Verbindung führten.

Von den zwei isomeren Monoacetyl-echinocystsäure-methylestern IV und V war bisher nur die Verbindung IV mit der Acetylgruppe am Kohlenstoffatom 2 bekannt, welche W. R. White und C. R. Noller⁴⁾ durch Erhitzen des Methylesters II²⁾ mit Eisessig und Schwefelsäure gewonnen haben. Das zweite, bisher unbekannte und für die Zwecke dieser Arbeit notwendige Monoacetat mit geschütztem Hydroxyl im Ringe D (V), stellten wir durch partielle Verseifung des Diacetyl-echinocystsäure-methylesters (III)²⁾ mit methanolischer Salzsäure her. Von den beiden Hydroxylgruppen der Echinocystsäure ist demnach, wie vorausszusehen war, die Gruppe im Ringe D (oder E) bedeutend reaktionsträger.

Das Monoacetat V liess sich glatt zum 2-Keto-16-acetyl-echinocystsäure-methylester (VI) oxydieren, der auch nach chromatographischer Reinigung amorph blieb und daher als Oxim analysiert wurde. Durch Reduktion des Ketons VI nach Wolff-Kishner entstand bei gleichzeitiger Verseifung der Acetyl- und Carbomethoxy-

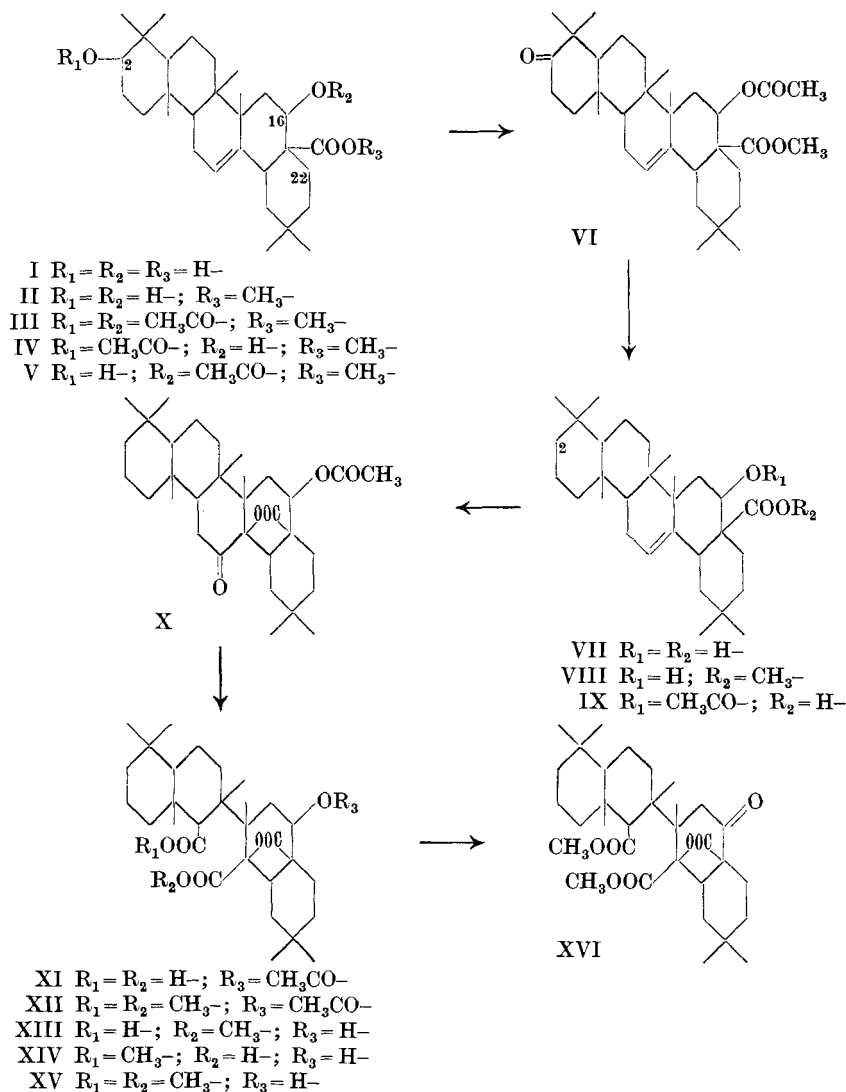
¹⁾ 130. Mitt. Helv. **31**, 1205 (1948).

²⁾ J. Bergsteinson und C. R. Noller, Am. Soc. **56**, 1403 (1934).

³⁾ Ähnlich wie in der früheren Abhandlung [Helv. **29**, 2017 (1946)], benützen wir für die Echinocystsäure die Formel mit der Hydroxylgruppe im Ringe D am Kohlenstoffatom 16. Bekanntlich kommt für den Sitz dieses Hydroxyls noch die Stellung 22 im Ringe E in Betracht.

⁴⁾ Am. Soc. **61**, 983 (1939).

gruppe eine aus Naturstoffen bisher nicht isolierte Oxy-triterpen-säure, die 2-Desoxy-echinocystsäure (VII). Die Verbindung VII wurde nach bekannten Methoden in den Methylester VIII und die Acetyl-säure IX übergeführt.



Durch Einwirkung von Chromsäure auf die 2-Desoxy-16-acetyl-echinocystsäure (IX) entstand ein neutrales Oxydationsprodukt $C_{32}H_{48}O_5$. Ähnlich wie bei den früher bekanntgewordenen, analogen Umsetzungen der isomeren Acetyl-oleanolsäure¹⁾, liegt hier ein Oxy-

¹⁾ L. Ruzicka, H. Hösl und K. Hofmann, Helv. **19**, 109 (1936).

dationsprodukt vor, dem die Struktur eines Acetyl-keto-lactons (X) zukommt.

Durch weitere, energischere Einwirkung von Chromsäure konnte in X der Ring C neben der Ketogruppe oxydativ gespalten werden. Zur Herstellung krystalliner Verbindungen haben wir das dabei entstehende amorphe und in reiner Form nicht isolierte Acetyl-disäure-lacton XI zuerst mit Diazomethan verestert und den ebenfalls amorphen, chromatographisch gereinigten Dimethylester XII mit 5-proz. methanolischer Kalilauge verseift. Nach dieser Behandlung erhielten wir schliesslich eine in verdünnter Natronlauge äusserst schwerlösliche, krystalline Säure, deren Analysenwerte auf die Zusammensetzung $C_{31}H_{48}O_7$ gut stimmten und die eine Methoxylgruppe aufweist. Demnach liegt hier eines der möglichen Isomeren des Oxydisäure-monomethylester-lactons (XIII oder XIV) vor, das mit Diazomethan das Dimethylester-lacton XV lieferte. Das nicht geschützte Hydroxyl von XV haben wir schliesslich durch vorsichtige Einwirkung von Chromsäure zur Ketogruppe oxydiert und auf diesem Weg die Verbindung XVI erhalten, die als Ausgangsmaterial für weitere Abbaureaktionen dienen soll.

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

Experimenteller Teil¹⁾.

16-Acetyl-echinocystsäure-methylester (V).

4 g Diacetyl-echinocystsäure-methylester (III)²⁾ wurden in 180 cm³ Methanol gelöst und nach Zugabe von 20 cm³ Benzol und 20 cm³ konzentrierter Salzsäure während 1 ½ Stunden am Rückfluss gekocht. Die heisse Lösung wurde in viel Wasser gegossen, in Äther-Chloroform aufgenommen und gründlich mit Wasser gewaschen. Der Rückstand wurde in Petroläther-Benzol (1:1) gelöst und über eine Säule von 100 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) chromatographiert.

| Frakt. | Lösungsmittel | Menge eluierter Substanz |
|--------|--|---------------------------------|
| 1—5 | 300 cm ³ Petroläther-Benzol (1:1) | Spuren Öl |
| 6—11 | 900 cm ³ Petroläther-Benzol (1:1) | 330 mg Krystalle Smp. 195–197° |
| 12—15 | 350 cm ³ Benzol | 490 mg Krystalle Smp. 196–197° |
| 16—21 | 750 cm ³ Benzol-Äther (1:1) | 1760 mg Krystalle Smp. 196–197° |
| 22—23 | 400 cm ³ Äther | 720 mg Krystalle Smp. 196–197° |
| 24 | 200 cm ³ Äther | 220 mg ölig |
| 25 | 200 cm ³ Äther mit 2% Methanol | 150 mg ölig |

Die Fraktionen 6—23 wurden zusammengekommen (3,30 g) und aus Methylenchlorid-Petroläther fünfmal umgelöst. Es wurden körnige Krystalle vom Smp. 198–199°

¹⁾ Die Schmelzpunkte sind korrigiert und wurden in einer im Hochvakuum zugeschmolzenen Kapillare bestimmt. Die spez. Drehungen wurden in Chloroform in einem Rohr von 1 dm Länge bestimmt.

²⁾ J. Bergsteinson und C. R. Noller, Am. Soc. **56**, 1403 (1934).

erhalten. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 180° Blocktemperatur sublimiert.

3,992 mg Subst. gaben 10,982 mg CO₂ und 3,574 mg H₂O

C₃₃H₅₂O₅ Ber. C 74,96 H 9,91%

Gef. „ 75,05 „ 10,02%

[α]_D = -10° (c = 1,198)

2-Keto-16-acetyl-echinocystsäure-methylester (VI).

2 g 16-Acetyl-echinocystsäure-methylester (V) wurden in 80 cm³ Eisessig gelöst. Unter Umrühren wurden dazu bei Zimmertemperatur 280 mg Chromtrioxyd in 10 cm³ Eisessig (entspricht 1,1 Atomen Sauerstoff) während ½ Stunde zuge tropft, das Oxydationsgemisch eine weitere Stunde gerührt, mit wenig Methanol versetzt, in Wasser gegossen und in Äther-Chloroform aufgenommen. Durch Waschen mit verdünnter Natronlauge konnten nur Spuren saurer Produkte abgetrennt werden. Da der neutrale Anteil (2 g) — auch nach der chromatographischen Reinigung — amorph blieb und nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte, wurde daraus das Oxim hergestellt.

600 mg Substanz wurden mit 500 mg Hydroxylamin-chlorhydrat und 1 g Natriumacetat in 50 cm³ Methanol während 4 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dem Aufarbeiten wurden Krystalle vom Smp. 238—239° erhalten, welche nach sechsmaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Methanol bei 246—247° schmolzen. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum während 96 Stunden bei 120—140° getrocknet.

3,652 mg Subst. gaben 9,792 mg CO₂ und 3,106 mg H₂O

C₃₃H₅₁O₅N Ber. C 73,16 H 9,48%

Gef. „ 73,17 „ 9,52%

[α]_D = -128° (c = 0,726)

2-Desoxy-echinocystsäure (VII).

2 g des amorphen 2-Keto-16-acetyl-echinocystsäure-methylesters (VI) wurden über Nacht im Einschlussrohr mit Natriumäthylat (hergestellt aus 2 g Natrium in 20 cm³ Äthanol) und 5 cm³ Hydrazin-hydrat auf 200° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde in Wasser gespült, mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und abfiltriert. Der Rückstand wurde aus Dioxan-Wasser krystallisiert, wobei man nach sechsmaligem Umlösen feine Nadeln vom Smp. 284—285° erhielt. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 200° Blocktemperatur sublimiert, wonach der Schmelzpunkt auf 288—289° stieg.

3,504 mg Subst. gaben 10,113 mg CO₂ und 3,311 mg H₂O

C₃₀H₄₈O₃ Ber. C 78,89 H 10,60%

Gef. „ 78,76 „ 10,57%

[α]_D = +46° (c = 0,552)¹⁾

Methylester VIII. 650 mg der Säure VII wurden mit Diazomethan verestert und nach dem Aufarbeiten die Neutralsubstanz über eine Säule von 15 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) filtriert. 180 cm³ Petroläther-Benzol (1:1) und 100 cm³ Benzol eluierten 550 mg Krystalle vom Smp. 180—188°. Nach sechsmaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Methanol wurden Nadeln vom Smp. 196—197° erhalten. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 175° Blocktemperatur sublimiert.

3,700 mg Subst. gaben 10,715 mg CO₂ und 3,514 mg H₂O

C₃₁H₅₀O₃ Ber. C 79,09 H 10,71%

Gef. „ 79,03 „ 10,63%

[α]_D = +41° (c = 1,333)

2-Desoxy-16-acetyl-echinocystsäure (IX). 3 g 2-Desoxy-echinocystsäure (VII) wurden in 30 cm³ Eisessig gelöst und nach Zugabe von 9 cm³ Acetanhydrid und

¹⁾ In Dioxan!

0,3 g wasserfreiem Natriumacetat während 5 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dem Aufarbeiten wurden 2,7 g Krystalle vom Smp. 198—203° erhalten. Nach fünfmaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Methanol stieg der Schmelzpunkt auf 205—206°. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 180° Blocktemperatur sublimiert.

3,699 mg Subst. gaben 10,430 mg CO₂ und 3,384 mg H₂O

C₃₂H₅₀O₄ Ber. C 77,06 H 10,11%

Gef. „ 76,95 „ 10,24%

[α]_D = - 8° (c = 0,748)

Oxydation von 2-Desoxy-16-acetyl-echinocystsäure (IX)
mit Chromsäure.

380 mg Substanz wurden in 15 cm³ Eisessig gelöst und vorsichtig mit 0,4 cm³ konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Dazu tropfte man auf dem siedenden Wasserbad unter Umrühren 100 mg Chromsäure, gelöst in 10 cm³ Eisessig, während ½ Stunde zu und goss nach einer weiteren ½ Stunde das Oxydationsgemisch in Wasser. Die bei der Aufarbeitung erhaltenen 320 mg neutralen Anteile wurden über eine Säule von 7 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) filtriert. 110 cm³ Petroläther-Benzol (3:1) und 200 cm³ Petroläther-Benzol (1:1) eluierten 200 mg Krystalle vom Smp. 239—240°. Nach fünfmaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Methanol wurden Nadeln vom Smp. 241—243° erhalten. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 200° Blocktemperatur sublimiert.

3,768 mg Subst. gaben 10,343 mg CO₂ und 3,192 mg H₂O

C₃₂H₄₈O₅ Ber. C 74,96 H 9,44%

Gef. „ 74,91 „ 9,48%

[α]_D = - 50° (c = 1,279)

Es liegt das Acetyl-keto-lacton X vor.

Oxydation von 2-Desoxy-16-acetyl-ketolacton X mit
Chromsäure bei 90°.

760 mg Substanz wurden in 50 cm³ Eisessig gelöst und mit 0,5 cm³ konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Bei 90° wurden unter Umrühren 760 mg Chromtrioxyd in 30 cm³ Eisessig während ½ Stunde zugetropft und das Oxydationsgemisch eine weitere ½ Stunde erwärmt. Nach Zugabe von wenig Methanol wurde aufgearbeitet; dabei wurden 240 mg neutrale und 580 mg saure Anteile erhalten.

Die neutralen Anteile wurden bisher nicht näher untersucht. Die sauren Anteile der Oxydation konnten nicht krystallisiert werden und wurden deshalb mit Diazomethan verestert und über eine Säule von 15 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) filtriert. 160 cm³ Petroläther-Benzol (1:1), 100 cm³ Benzol und 150 cm³ Benzol-Äther (1:1), eluierten zusammen 500 mg amorphe, neutrale Substanz, die mit 30 cm³ 4-proz. methanolischer Kalilauge während 1 ½ Stunden am Rückfluss erhitzt wurden. Nach dem Aufarbeiten erhielt man 120 mg in Lauge lösliche und 350 mg unlösliche Anteile.

Die in verdünnter Natronlauge unlöslichen Anteile wurden über eine Säule von 8 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) filtriert. 200 cm³ Äther eluierten dabei 210 mg Krystalle, die nach mehrmaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Methanol Nadeln vom Smp. 270—272° ergaben. Zur Analyse wurde am Hochvakuum während 48 Stunden bei 120—130° getrocknet.

3,689 mg Subst. gaben 9,438 mg CO₂ und 3,008 mg H₂O

4,130 mg Subst. verbrauchten nach *Vieböck* und *Brecher* 2,431 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃

C₃₁H₄₈O₇ Ber. C 69,89 H 9,08 OCH₃ 5,83%

Gef. „ 69,82 „ 9,12 „ 6,09%

[α]_D = - 18° (c = 1,460)

Es liegt das Oxy-disäure-methylester-lacton XIII bzw. XIV vor.

Dimethylester XV. 60 mg der obigen Substanz wurden mit Diazomethan verestert. Nach dem Aufarbeiten erhielt man durch mehrmaliges Umlösen aus Methylenchlorid-Methanol Nadeln vom Smp. 294—295°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 220° Blocktemperatur sublimiert.

3,692 mg Subst. gaben 9,494 mg CO₂ und 3,008 mg H₂O

5,001 mg Subst. verbrauchten nach *Vieböck* und *Brecher* 5,520 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃

C₃₂H₅₀O₇ Ber. C 70,29 H 9,22 2 OCH₃ 11,36%

Gef. „ 70,18 „ 9,12 „ 11,41%

[α]_D = -24° (c = 0,920)

Es liegt das Oxy-disäure-dimethylester-lacton XV vor.

Oxydation von XV mit Chromsäure zu Keto-disäure-dimethylester-lacton XVI.

60 mg Substanz wurden in 20 cm³ Eisessig gelöst, langsam mit 20 mg Chromtrioxyd in 5 cm³ Eisessig versetzt und 1/4 Stunde stehen gelassen. Nach dem Aufarbeiten wurden 50 mg neutrale Produkte erhalten, die über eine Säule von 2 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) filtriert wurden. 30 cm³ Petroläther-Benzol (1:1) eluierten 40 mg Krystalle, die nach dreimaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Methanol Nadeln vom Smp. 246—247° ergaben. Das Analysenpräparat wurde am Hochvakuum bei 220° Blocktemperatur sublimiert.

3,757 mg Subst. gaben 9,682 mg CO₂ und 2,943 mg H₂O

C₃₂H₄₈O₇ Ber. C 70,57 H 8,88%

Gef. „ 70,33 „ 8,78%

[α]_D = -75° (c = 0,552)

Es liegt XVI vor.

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

Zusammenfassung.

Es wurde die bisher unbekannte 2-Desoxy-echinocystsäure (VII) hergestellt. Der Ring C dieser Verbindung wurde oxydativ geöffnet und dabei ein für weitere Abbaureaktionen gesuchtes Umwandlungsprodukt XVI gewonnen.

Organisch-chemisches Laboratorium der
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich