

### 231. Zur Kenntnis der Triterpene.

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

#### Über die Zusammenhänge der Oleanolsäure mit dem Triterpen Ambrein und den Diterpenen Abietinsäure und Manool<sup>2)</sup>

von L. Ruzicka, H. Gutmann, O. Jeger und E. Lederer.

(2. IX. 48.)

Nachstehend liefern wir den Beweis für den übereinstimmenden Bau der Ringe A und B der Oleanolsäure (I) mit dem bicyclischen Teil des Triterpens Ambrein (IX)<sup>3)4)</sup>, dessen Konstitution vollständig aufgeklärt ist. Es gelang uns, ausgehend von beiden Verbindungen die bicyclische Abbausäure VI herzustellen und so die Übereinstimmung im Bau zweier Ringe bei diesen Triterpenen festzustellen.

In Anlehnung an frühere Arbeiten<sup>5)</sup> haben wir das bekannte Abbauprodukt der Oleanolsäure, das iso-Oleanon-disäure-dimethylester-lacton (II)<sup>6)</sup> thermisch gespalten, indem wir es in kleinen Portionen im Hochvakuum während 30 Minuten auf 350° erhitzen. Aus den im Hochvakuum bis 170° (Ölbad) destillierenden Pyrolyseprodukten liessen sich durch Behandlung mit *Girard*-Reagens T die für die weitere Untersuchung verwendeten Anteile abtrennen<sup>7)</sup>. Wir konnten uns überzeugen, dass die aus der *Girard*-Verbindung regenerierten Anteile erwartungsgemäss aus einem Gemisch des gesättigten III und des ungesättigten Keto-esters IV (oder Isomere) bestehen.

Die ketonischen Anteile der Pyrolyse sind gegen Tetranitromethan stark ungesättigt. Bei der katalytischen Hydrierung mit Platinoxid-Katalysator in Eisessiglösung verbrauchen sie ungefähr 1,5 Mol Wasserstoff, wobei ein kristallisierter, gesättigter Oxy-ester V entsteht. Darnach kann angenommen werden, dass im ursprünglichen

<sup>1)</sup> 131. Mitt. Helv. **31**, 1319 (1948). Gleichzeitig 6. Mitt. aus dem Laboratorium von E. Lederer über die Bestandteile des grauen Ambra [5. Mitt. C. r. **224**, 531 (1947)].

<sup>2)</sup> Die in dieser Arbeit beschriebenen Versuche, ausgehend von Oleanolsäure wurden in Zürich ausgeführt, während Lederer (unter technischer Mithilfe von D. Mercier) in Paris unabhängig den Abbau des Ambreins durchführte. Da sich die beidseitigen Ergebnisse ergänzen, wurde eine gemeinsame Veröffentlichung beschlossen.

<sup>3)</sup> L. Ruzicka und F. Lardon, Helv. **29**, 912 (1946); L. Ruzicka, O. Dürst und O. Jeger, Helv. **30**, 353 (1947); O. Jeger, O. Dürst und L. Ruzicka, Helv. **30**, 1859 (1947).

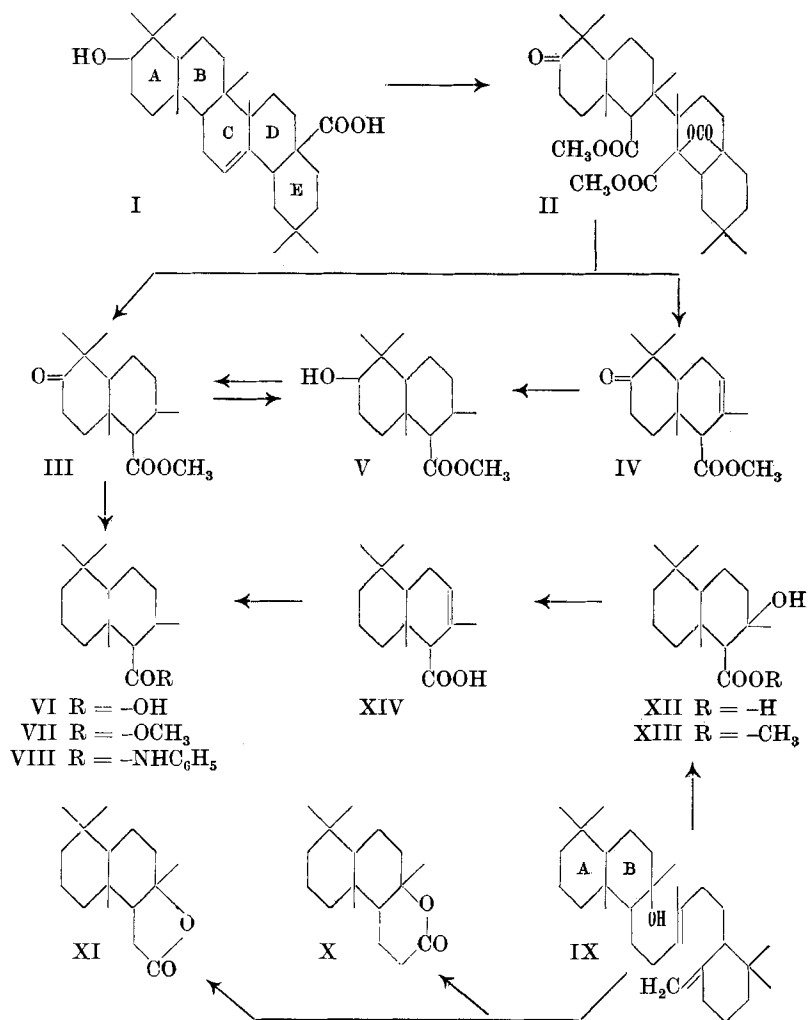
<sup>4)</sup> E. Lederer, F. Marx, D. Mercier und G. Pérot, Helv. **29**, 1354 (1946); E. Lederer und D. Mercier, Exper. **3**, 188 (1947); E. Lederer, D. Mercier und G. Pérot, Bl. **1947**, 345.

<sup>5)</sup> L. Ruzicka, F. Ch. van der Sluys-Veer und S. L. Cohen, Helv. **22**, 350 (1939); L. Ruzicka, F. Ch. van der Sluys-Veer und O. Jeger, Helv. **26**, 280 (1943).

<sup>6)</sup> L. Ruzicka und K. Hofmann, Helv. **19**, 127 (1936).

<sup>7)</sup> Über die Untersuchung der Nichtketone werden wir später berichten.

Gemisch der ketonischen Anteile ungefähr 50% der ungesättigten Komponente enthalten ist. Da dieses Gemisch aber im U.V.<sup>1)</sup> im Bereich zwischen 220 und 245 m $\mu$  keine charakteristische Absorption aufweist, glauben wir, dass die Doppelbindung nicht in  $\alpha, \beta$ -Stellung zur Carbomethoxy-Gruppe sitzt und daher wohl die Verbindung IV (oder ein Isomeres) vorliegt.



Der Oxy-ester V wurde durch vorsichtige Einwirkung von Chromsäure zum Keto-ester III oxydiert und dieser anschliessend nach *Wolff-Kishner* bei 195° reduziert. Auf diesem Wege gewannen

<sup>1)</sup> Die in dieser Arbeit erwähnten U.V.-Absorptionsspektren wurden in alkoholischer Lösung aufgenommen.

wir eine die Ringe A und B der Oleanolsäure enthaltende gesättigte Säure  $C_{15}H_{26}O_2$  (VI), die durch die Bildung krystallisierter Derivate, des Methylesters  $C_{16}H_{28}O_2$  (VII) und des Anilids  $C_{21}H_{31}ON$  (VIII), charakterisiert wurde.

Die Säure VI liess sich auch durch übersichtliche Abbaureaktionen aus dem Ambreïn (IX) gewinnen.

In früheren Untersuchungen wurde bereits gezeigt, dass bei der Ozonisation<sup>1)2)</sup> und bei der Oxydation des Ambreïns mit Chromsäure<sup>3)</sup> zwei, die Ringe A und B enthaltende, 17 bzw. 16 Kohlenstoffatome zählende Lactone X und XI entstehen. Ferner konnte die Bildung des gleichen  $C_{17}$ -Lactons X bei der Oxydation des Ambreïns mit Kaliumpermanganat beobachtet werden<sup>4)</sup>. Aus dem bei der letzteren Oxydationsvariante entstehenden Säuregemisch wurde neuerdings in kleiner Ausbeute ein in verdünnter Natronlauge schwer lösliches Natriumsalz isoliert. Nach der Aufarbeitung liess sich daraus eine bisher unbekannte, gesättigte Oxy-säure  $C_{15}H_{26}O_3$  (XII) gewinnen, die durch Veresterung mit Diazomethan den Methylester  $C_{16}H_{28}O_3$  (XIII) lieferte.

Durch längeres Kochen mit methanolischer Schwefelsäure<sup>5)</sup> wurde aus der Säure XII Wasser abgespalten und eine gegen Tetranitromethan stark ungesättigte Säure  $C_{15}H_{24}O_2$  erhalten, die im U.V. keine charakteristische Absorption aufweist und daher wohl die Konstitution XIV besitzt.

Bei der Hydrierung der Verbindung XIV mit Platinoxid-Katalysator in Eisessiglösung erhielten wir schliesslich eine gesättigte Säure  $C_{15}H_{26}O_2$ , welche nach Schmelzpunkt, Mischprobe und spezifischer Drehung mit dem oben beschriebenen, aus Oleanolsäure gewonnenen Präparat VI identisch ist. Ferner sind der Methylester VII und das Anilid VIII des aus Ambreïn gewonnenen Präparates von VI mit den entsprechenden aus Oleanolsäure gewonnenen Derivaten identisch.

In unseren Arbeiten haben wir bereits früher den bicyclischen Teil des Ambreïnmoleküls, der nach den Ergebnissen dieser Untersuchung mit den hydroxylfreien Ringen A und B der Oleanolsäure identisch ist, mit den Ringen A und B der bicyclischen Diterpene der Manool-Sclareol-Gruppe (XV und XVI) experimentell verknüpft<sup>6)7)</sup>. Das bicyclische Ringgerüst der Manool-Sclareol-Gruppe (XV) ist

<sup>1)</sup> L. Ruzicka und F. Lardon, *Helv.* **29**, 912 (1946).

<sup>2)</sup> Unveröffentlichte Versuche von F. Lardon, Diss. E.T.H. 1939.

<sup>3)</sup> E. Lederer und D. Mercier, *Exper.* **3**, 188 (1947).

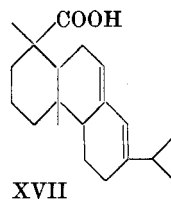
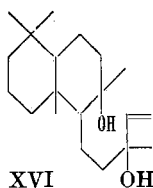
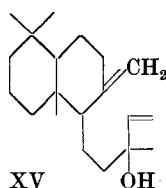
<sup>4)</sup> E. Lederer, F. Marx, D. Mercier und G. Pérot, *Helv.* **29**, 1354 (1946).

<sup>5)</sup> In Anlehnung an eine früher bei der Umsetzung des  $C_{17}$ -Lactons X ausgearbeitete Vorschrift; vgl. L. Ruzicka und F. Lardon, *Helv.* **29**, 912 (1946).

<sup>6)</sup> L. Ruzicka, O. Dürst und O. Jeger, *Helv.* **30**, 353 (1947).

<sup>7)</sup> E. Lederer und D. Mercier, *Exper.* **3**, 188 (1947).

ausserdem mit den Ringen A und B der tricyclischen Diterpene der Abietinsäure-Gruppe (XVII) identisch<sup>1)</sup>. Man kommt so zur wichtigen Feststellung, dass die zahlreichen Triterpene der Oleanolsäure-Gruppe die gleiche Konstitution und sterische Konfiguration der Ringe A und B wie die bi- und tricyclischen Diterpene besitzen.



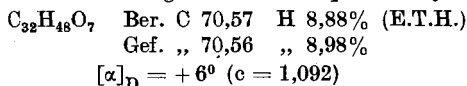
Der *Rockefeller Foundation* in New York danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

## Experimenteller Teil<sup>2)</sup>.

### A. Umsetzungen der Oleanolsäure.

Zur Herstellung des iso-Oleanon-disäure-dimethylester-lactons (II)<sup>3)</sup>.

Die Verbindung II wurde nach der früher angegebenen Vorschrift durch Oxydation des iso-Oleanol-disäure-dimethylester-lactons mit Chromsäure hergestellt. Das rohe Oxydationsprodukt haben wir in Petroläther-Benzol-Gemisch (1:1) gelöst und zur Reinigung durch die zehnfache Menge Aluminiumoxyd (Aktivität II) filtriert. Nach fünfmaligem Umkrystallisieren aus Chloroform-Methanol erhielten wir ein bei 224–225° schmelzendes Präparat. Ausbeute bezogen auf Oleanolsäure 13% der Theorie. Zur Kontrolle wurde ein über Nacht im Hochvakuum bei 150° getrocknetes Präparat analysiert.



Thermische Zersetzung des iso-Oleanon-disäure-dimethylester-lactons (II).

35 g Substanz wurden in Portionen von 200–300 mg in Glasröhrchen gefüllt und 1 Stunde im Hochvakuum bei 150° getrocknet. Anschliessend wurden die Röhrchen im Hochvakuum so zugeschmolzen, dass die Substanz in geschmolzenem Zustande etwa  $\frac{1}{7}$  des Rohrvolumens ausfüllte, und in einem auf 350° erhitzten Metallbad  $\frac{1}{2}$  Stunde belassen. Dabei verwandelte sich der Röhrcheninhalt in ein ziemlich leicht flüssiges, braunes Öl. Beim Öffnen des abgekühlten Röhrchens konnte ein leichter Überdruck beobachtet werden. Das Pyrolyseprodukt (30,8 g) wurde nun im Hochvakuum destilliert und eine zwischen 70–120° (0,05 mm) siedende Fraktion (14 g) abgetrennt, wobei man das Ölbad bis auf 170° erhitze.

Das Destillat wurde nun in 120 cm<sup>3</sup> absolutem Äthanol, dem man 9 cm<sup>3</sup> Eisessig zugegeben hatte, 1 Stunde mit 8,6 g *Girard*-Reagens T gekocht. Nach der bekannten Aufarbeitung erhielt man 4,23 g ketonische und 9,7 g mit dem Reagens nicht umgesetzte Anteile, welche bei der Wiederholung der Operation nochmals 0,83 g Ketone lieferten.

<sup>1)</sup> O. Jeger, O. Dürst und G. Büchi, *Helv.* **30**, 1853 (1947).

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

<sup>3)</sup> Vgl. L. Ruzicka und K. Hofmann, *Helv.* **19**, 127 (1936), wo das Präparat als Dimethylester der Keto-isolacton-dicarbonsäure bezeichnet ist.

Die obigen 4,23 g Ketone wurden aus einem *Hickman*-Kolben im Hochvakuum bei 0,07 mm destilliert, wobei man folgende Fraktionen abtrennte:

Frakt. 1	Sdp. 70—105°	1,26 g
„ 2	„ 107—109°	2,08 g
„ 3	„ 110—115°	0,44 g
„ 4	Rückstand	0,37 g

Ein kleiner Teil der Fraktion 2 wurde zur Analyse nochmals destilliert. Das Analysenpräparat zeigte mit Tetranitromethan eine gelborange Farbreaktion.

3,830; 3,982; 3,642 mg Subst. gaben 10,208; 10,632; 9,688 mg CO<sub>2</sub> und 3,258; 3,356; 3,006 mg H<sub>2</sub>O

3,422 mg Subst. verbr. bei der Methoxylbestimmung nach *Vieböck* und *Brecher* 3,847 cm<sup>3</sup> 0,02-n. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (ETH.)

C <sub>16</sub> H <sub>26</sub> O <sub>3</sub>	Ber. C 72,14	H 9,84	OCH <sub>3</sub> 11,65%
C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> O <sub>3</sub>	„ „ 72,69	„ 9,15	„ 11,74%
Gef. „	72,74; 72,86; 72,59	„ 9,52; 9,43; 9,24	„ 11,62%

Es liegt ein Gemisch der Keto-ester III und IV vor.

Katalytische Hydrierung des Gemisches von III und IV zum Oxy-ester V.

202 mg der Fraktion 2 vom Sdp. 107—109° (0,07 mm) wurden mit 61 mg vorhydriertem Platinoxid-Katalysator in 5 cm<sup>3</sup> Eisessig unter Wasserstoff geschüttelt. Nach einer Stunde war 1 Mol Wasserstoff aufgenommen, ein weiteres halbes Mol wurde dann langsam innert 22 Stunden verbraucht, worauf die Wasserstoffaufnahme zum Stillstand kam. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde die Lösung in Äther aufgenommen und aus diesem durch Schütteln mit verdünnter Natriumcarbonat-Lösung die Essigsäure entfernt. Man erhielt so 200 mg Hydrierungsprodukt, das beim Stehen über Nacht teilweise krystallisierte. Das gegen Tetranitromethan gesättigte Präparat wurde zweimal aus Äther-Petroläther umkrystallisiert und die feinen, bei 146—147° schmelzenden Nadeln zur Analyse im Hochvakuum bei 90° Blocktemperatur sublimiert.

3,620 mg Subst. gaben 9,481 mg CO<sub>2</sub> und 3,354 mg H<sub>2</sub>O (ETH.)

C <sub>16</sub> H <sub>28</sub> O <sub>3</sub>	Ber. C 71,60	H 10,52%
Gef. „	71,47	„ 10,37%
[α] <sub>D</sub> = +15° (c = 0,987)		

Es liegt der Oxy-ester V vor.

Oxydation des Oxy-esters V mit Chromsäure zu III.

Zu einer Lösung von 198 mg Oxy-ester in 10 cm<sup>3</sup> 90-proz. Essigsäure tropfte man unter Umschwenken während 20 Minuten eine Lösung von 74 mg Chromtrioxyd (= 50% Überschuss) in 15 cm<sup>3</sup> Eisessig. Die Mischung wurde 3 1/2 Stunden stehengelassen und dann das überschüssige Oxydationsmittel mit Methanol zerstört. Nach der Aufarbeitung wurde das rohe Oxydationsprodukt in Petroläther gelöst und durch die 20-fache Menge Aluminiumoxyd (Akt. I/II) filtriert. 450 cm<sup>3</sup> Petroläther eluierten 130 mg Krystalle vom Smp. 47—49°. Aus Petroläther erhielt man feine Nadeln, die zur Analyse im Hochvakuum bei 45° Blocktemperatur sublimiert wurden. Das Analysenpräparat schmolz bei 48,5—49,5°.

3,774 mg Subst. gaben 9,994 mg CO<sub>2</sub> und 3,272 mg H<sub>2</sub>O (ETH.)

C <sub>16</sub> H <sub>26</sub> O <sub>3</sub>	Ber. C 72,14	H 9,84%
Gef. „	72,27	„ 9,70%
[α] <sub>D</sub> = +17° (c = 1,079)		

Es liegt der Keto-ester III vor.

Reduktion des Keto-esters III nach *Wolff-Kishner*.

105 mg Substanz wurden mit 0,5 cm<sup>3</sup> Hydrazin-hydrat und Natriumäthylat, hergestellt aus 500 mg Natrium und 10 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol, im zugeschmolzenen Rohr

15 Stunden auf 195° erhitzt. Dann goss man den Rohrinhalt in Wasser und nahm nach dem Ansäuern mit 2-n. Schwefelsäure in Äther auf. Mit 2-n. Natronlauge konnten der Ätherlösung 86 mg saure Produkte entzogen werden, die aus Äther krystallisierten (Smp. 125—127°). Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Methanol-Wasser war der Smp. auf 135,5—137° gestiegen. Zur Analyse wurde bei 0,01 mm Druck und 90° Blocktemperatur sublimiert.

3,686 mg Subst. gaben 10,242 mg CO<sub>2</sub> und 3,698 mg H<sub>2</sub>O (ETH.)

C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 75,56 H 11,00%

Gef. „ 75,82 „ 11,22%

[α]<sub>D</sub> = +13° (c = 1,008)

Es liegt die Säure VI vor.

Der mit Diazomethan in üblicher Weise hergestellte Methylester krystallisierte aus 80-proz. Alkohol in Nadeln vom Smp. 51,5—52°. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 20° getrocknet.

3,206 mg Subst. gaben 8,948 mg CO<sub>2</sub> und 3,196 mg H<sub>2</sub>O (ETH.)

C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 76,14 H 11,18%

Gef. „ 76,17 „ 11,16%

Es liegt VII vor.

Das Anilid VIII krystallisierte aus Äther-Petroläther in Nadeln und schmolz bei 197—197,5°. Zur Analyse wurde es im Hochvakuum bei 135° Blocktemperatur sublimiert. 3,646; 3,790 mg Subst. gaben 10,718; 11,166 mg CO<sub>2</sub> und 3,219; 3,376 mg H<sub>2</sub>O (ETH.)

C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>ON Ber. C 80,46 H 9,97%

Gef. „ 80,23; 80,40 „ 9,88; 9,97%

## B. Umsetzungen des Ambreïns.

### Isolierung der Oxy-Säure XII.

Die bei der Oxydation des Ambreïns mit Kaliumpermanganat<sup>1)</sup> anfallenden Säuren wurden in Äther gelöst und mit 2-n. wässriger Natronlauge geschüttelt. Dabei schieden sich weisse Flocken eines schwerlöslichen Natriumsalzes aus, welche abgetrennt und mit verdünnter Säure zerlegt wurden. Nach der üblichen Aufarbeitung und nach Umlösen aus verdünntem Alkohol und dann aus Benzol-Petroläther erhielt man farblose Prismen vom Smp. 175—179°.

3,900 mg Subst. gaben 10,073 mg CO<sub>2</sub> und 3,610 mg H<sub>2</sub>O (Oxford)

C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 70,82 H 10,30%

Gef. „ 70,48 „ 10,36%

Es liegt die Verbindung XII vor.

Der Methylester XIII wurde mit Diazomethan bereitet. Aus Petroläther erhielt man feine Nadeln vom Smp. 84,5—85,5°, die zur Analyse im Hochvakuum bei 40° getrocknet wurden.

3,777 mg Subst. gaben 9,891 mg CO<sub>2</sub> und 3,570 mg H<sub>2</sub>O (ETH.)

C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 71,60 H 10,52%

Gef. „ 71,47 „ 10,58%

### Ungesättigte Säure XIV.

Nach einer Vorschrift von L. Ruzicka und F. Lardon<sup>2)</sup> wurde aus der Oxy-säure XII durch viertägiges Kochen mit methanolischer Schwefelsäure Wasser abgespalten. Es zeigte sich dabei, dass eine nachträgliche Behandlung des Reaktionsproduktes mit Jod nicht nötig ist. Das Reaktionsprodukt wurde in reiner Form durch Ausziehen mit ver-

<sup>1)</sup> E. Lederer, F. Marx, D. Mercier und G. Pérot, *Helv.* **29**, 1354 (1946).

<sup>2)</sup> *Helv.* **29**, 912 (1946).

dünntem Natriumcarbonat erhalten. Aus verdünntem Alkohol erhielt man Prismen vom Smp. 93–95°, welche mit Tetranitromethan eine starke Gelbfärbung geben. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 50° getrocknet.

3,325 mg Subst. gaben 9,260 mg CO<sub>2</sub> und 3,010 mg H<sub>2</sub>O (Oxford)

C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 76,22 H 10,24%

Gef. „ 76,00 „ 10,13%

$[\alpha]_D = +41^\circ$  (c = 1,025)

Hydrierung der ungesättigten Säure XIV zur gesättigten Säure VI.

50 mg Substanz wurden in 2 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und mit 3 mg Platinoxid-Katalysator im Schüttelautoklav bei 100° unter 80 kg Druck hydriert. Beim Verdünnen mit Wasser fiel die gesättigte Säure krystallin aus. Nach Umlösen aus verdünntem Alkohol erhielt man kurze Prismen vom Smp. 133–136°. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 90° Blocktemperatur sublimiert.

3,576 mg Subst. gaben 9,897 mg CO<sub>2</sub> und 3,531 mg H<sub>2</sub>O (ETH.)

C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 75,56 H 11,00%

Gef. „ 75,53 „ 11,05%

$[\alpha]_D = +11^\circ$  (c = 0,617)

Es liegt die Verbindung VI vor, welche nach der Mischprobe mit dem aus Oleanolsäure gewonnenen Präparat keine Schmelzpunktserniedrigung gibt.

Der aus verdünntem Alkohol umkrystallisierte Methylester VII schmilzt bei 50–50,5° und ist nach der Mischprobe mit dem oben beschriebenen Präparat von VII identisch.

Das Anilid VIII lieferte aus wässrigem Alkohol Prismen vom Smp. 196,5–197,5°, welche nach der Mischprobe mit dem aus Oleanolsäure gewonnenen Präparat von VIII keine Schmelzpunktserniedrigung gaben.

Die mit (ETH.) bezeichneten Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. W. Manser ausgeführt; die anderen (Oxford) verdanken wir den HH. Dr. Weiler und Dr. Strauss in Oxford.

### Zusammenfassung.

In dieser Arbeit wird die Gewinnung der Säure VI aus den Ringen A und B des pentacyclischen Triterpens Oleanolsäure (I), sowie des tricyclischen Triterpens Ambreïn (IX) beschrieben. Schon früher wurden die Ringe A und B des Ambreïns mit den beiden Ringen der Manool-Scclareol-Gruppe (XV, XVI) der bicyclischen Diterpene experimentell verknüpft. Ausserdem war die Übereinstimmung im Bau des bicyclischen Ringsystems der Manool-Scclareol-Gruppe mit den Ringen A und B der Abietinsäure-Dextropimarsäure-Gruppe der tricyclischen Diterpene bewiesen. Diese Identität bezieht sich nicht nur auf die Konstitution der Ringe A und B, sondern auch auf den räumlichen Bau der Verknüpfungsstelle dieser beiden Ringe bei allen genannten Untergruppen der Di- und Triterpene, die zur Zeit 24 in der Natur vorkommende Vertreter umfassen: 14 der Oleanolsäure- $\beta$ -Amyrin-Gruppe, sowie 4 der Manool-Scclareol- und 6 der Abietinsäure-Dextropimarsäure-Gruppe.

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich, und Institut de Biologie Physico-chimique, Paris.