

## 282. Zur Kenntnis der Diterpene.

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

### Die Konstitution der Agathendisäure

von L. Ruzicka, R. Zwicky und O. Jeger.

(20. X. 48.)

Die bisherigen Bemühungen zur Aufklärung der Konstitution der Agathendisäure<sup>2)</sup> führten zur Aufstellung der Formel I, in welcher nur die zwischen den beiden Ringen am Kohlenstoffatom 5 sitzende Methylgruppe noch nicht durch Abbaureaktionen sichergestellt war. Wir berichten in der vorliegenden Arbeit über die experimentelle Verknüpfung der Agathendisäure mit andern Diterpenen bekannter Konstitution, wodurch die letzte Einzelheit der Struktur dieser Verbindung gesichert wurde.

Ein sehr wichtiges Abbauprodukt der Agathendisäure (I) ist der Diketo-methylester II, welcher über den tricyclischen Oxy-ester III, sein Wasserabspaltungsprodukt IV und das Dien V in den Trienester VI umgewandelt werden kann<sup>3)</sup>. Die Verbindung VI lässt sich, wie wir nun fanden, bedeutend einfacher und in besserer Ausbeute herstellen, indem der Dienester V statt wie früher mit Palladiumkohle bei 300° durch nacheinanderfolgende Behandlung mit N-Bromsuccinimid und Natriumacetat dehydriert wird.

Durch energische Einwirkung von 10-proz. alkoholischer Kalilauge bei 180° wurde die Carbomethoxy-Gruppe von VI verseift und die amorphe, aber analysenreine Säure VII bei Zimmertemperatur mit Thionylchlorid-Pyridin zum Säurechlorid VIII umgesetzt. Nach Rosenmund wurde aus VIII der Aldehyd IX gewonnen und anschliessend sein Semicarbazon X nach Wolff-Kishner zu einem tricyclischen, dreifach ungesättigten Kohlenwasserstoff C<sub>18</sub>H<sub>26</sub> (XI) reduziert. Die flüssige Verbindung XI besitzt eine spezifische Drehung von + 62° (in Chloroform) und weist das in Fig. A abgebildete Spektrum im Infrarot<sup>4)</sup> auf.

Der Kohlenwasserstoff XI liess sich auch ausgehend von dem bicyclischen Diterpenalkohol Manool (XII) bereiten, dessen Kon-

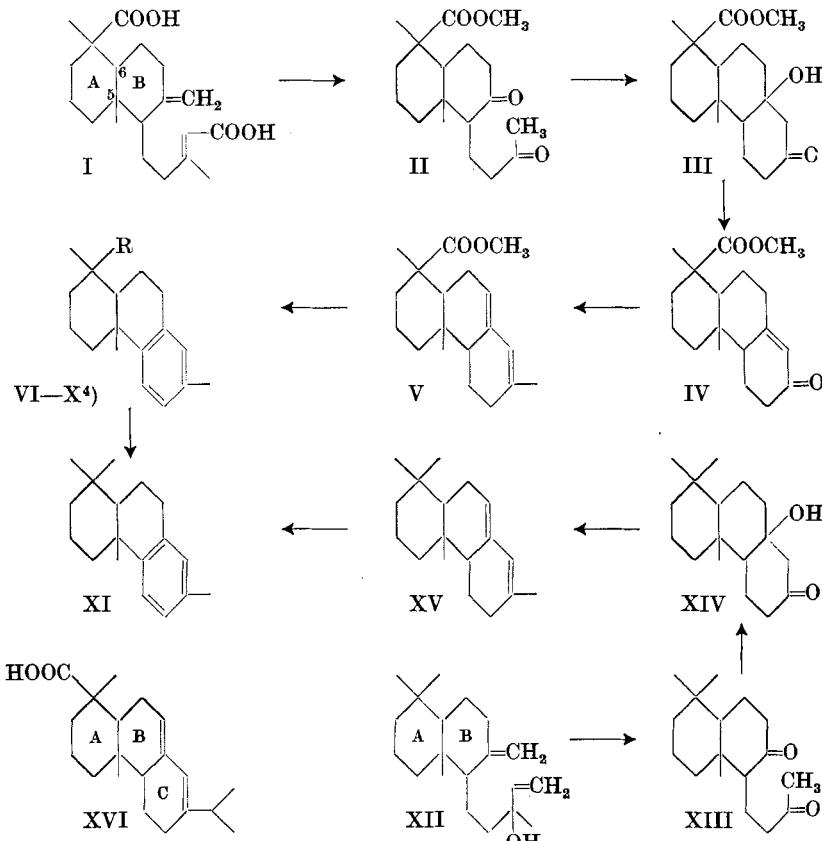
<sup>1)</sup> 56. Mitt. Helv. **30**, 1853 (1947).

<sup>2)</sup> L. Ruzicka und J. R. Hosking, A. **469**, 148 (1929); Helv. **14**, 203 (1931); L. Ruzicka und H. Jacobs, R. **57**, 6 (1938); L. Ruzicka, E. Bernold und A. Tallichet, Helv. **24**, 223 (1941); L. Ruzicka und E. Bernold, Helv. **24**, 931 und 1167 (1941).

<sup>3)</sup> L. Ruzicka, E. Bernold und A. Tallichet, Helv. **24**, 223 (1941).

<sup>4)</sup> Die in dieser Arbeit erwähnten I.R.-Absorptionsspektren verdanken wir Hrn. Hs. Günthard.

stitution vollständig bekannt ist<sup>1)</sup>). Wir haben das von J. R. Hosking<sup>2)</sup> beschriebene, über die Zwischenstufen XIII und XIV zugängliche tricyclische Dien XV neu hergestellt und es durch Einwirkung von Selendioxyd zu XI dehydriert<sup>3)</sup>. Das aus dem gesuchten Trien XI und wenig Ausgangsmaterial XV bestehende Reaktionsgemisch konnte durch Umsetzung mit Osmiumtetroxyd getrennt werden,



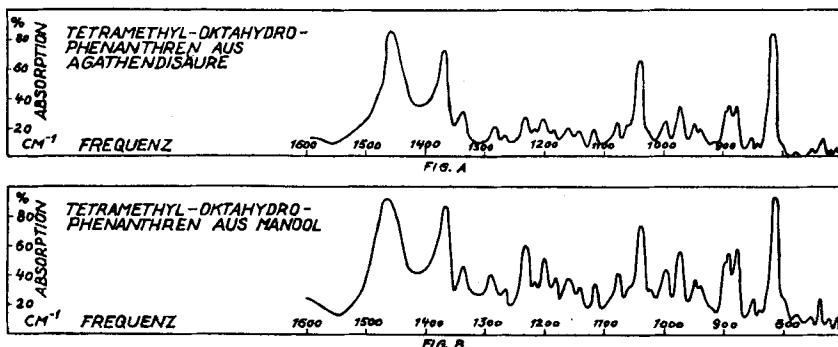
da dabei erwartungsgemäss nur XV mit dem Oxydationsmittel reagierte. Die auf diesem Wege aus Manool gewonnene Verbindung XI weist die gleiche spez. Drehung von +63° (in Chloroform) auf und ist auf Grund des I.R.-Spektrums (Fig. B) mit dem aus Agathendisäure gewonnenen Präparat identisch.

<sup>1)</sup> J. R. Hosking und C. W. Brandt, B. **68**, 1311 (1935); O. Jeger, O. Dürst und G. Büchi, Helv. **30**, 1853 (1947).

<sup>2)</sup> B. **69**, 780 (1936).

<sup>3)</sup> Vgl. die Dehydrierung der Abietinsäure zu Dehydro-abietinsäure, L. F. Fieser und W. P. Campbell, Am. Soc. **60**, 159 (1938).

<sup>4)</sup> VI R = —COOCH<sub>3</sub>; VII R = —COOH; VIII R = —COCl; IX R = —CHO; X R = —CH=NNHCONH<sub>2</sub>.



Die beiden Ringe der Agathendisäure und des Manools besitzen somit identische Struktur und gleiche Konfiguration der Verknüpfungsstellen, was nach früheren Untersuchungen aus unserem Laboratorium<sup>1)</sup> auch für die Ringe A und B der tricyclischen Diterpene der Abietinsäure-Dextropimarsäure-Gruppe (XVI) zutrifft.

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

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

#### A. Umsetzungen der Agathendisäure.

##### Herstellung des Trienesters VI<sup>3)</sup>.

1,5 g des Dienesters V<sup>7)</sup> (0,0052 Mol) wurden in 15 cm<sup>3</sup> trockenem Tetrachlorkohlenstoff gelöst, mit 2 g trockenem Bariumcarbonat versetzt und nach Zugabe von 930 mg N-Bromsuccinimid (0,0052 Mol) 3 Stunden am Rückfluss erhitzt. Nach der Aufarbeitung wurde das bromhaltige Öl in 20 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und die Lösung nach Zusatz von 2 g wasserfreiem Natriumacetat 6 Stunden gekocht. Nun löste man das Reaktionsprodukt in Petroläther und chromatographierte durch eine Säule aus 15 g Aluminiumoxyd (Aktivität I). Mit Petroläther-Benzol (10:1) wurden 930 mg eines farblosen Öls erhalten, das aus Methanol Krystalle vom Smp. 89—89,5°<sup>4)</sup> lieferte. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 80° Blocktemperatur sublimiert.

3,804 mg Subst. gaben 11,102 mg CO<sub>2</sub> und 3,074 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{19}H_{26}O_2$  Ber. C 79,68 H 9,15% Gef. C 79,65 H 9,04%  
 $[\alpha]_D = +125^\circ$  (c = 1,60)

Es liegt VI vor.

**Alkalische Verseifung.** 1 g Methylester wurde im Einschlusserohr mit 60 cm<sup>3</sup> 10-proz. alkoholischer Kalilauge 14 Stunden auf 180° erhitzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 220 mg neutrale und 750 mg saure Reaktionsprodukte. Die letzteren wurden nochmals in Äther gelöst und durch Ausziehen mit 1-proz. Natronlauge gereinigt. Die Säure konnte auch nach chromatographischer Reinigung nicht krystallisiert werden und wurde deshalb zur Analyse im Hochvakuum bei 140° sublimiert.

3,754 mg Subst. gaben 10,914 mg CO<sub>2</sub> und 2,944 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{18}H_{24}O_2$  Ber. C 79,37 H 8,88% Gef. C 79,35 H 8,78%

<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 zugeschmolzenen Kapillare bestimmt. Die optischen Drehungen wurden in Chloroformlösung in einem Rohr von 1 dm Länge gemessen.

<sup>3)</sup> L. Ruzicka, E. Bernold und A. Tallichet, Helv. **24**, 223 (1941).

<sup>4)</sup> In Helv. **24**, 223 (1941) wurde aus Versehen der Smp. 98° angegeben.

Es liegt die Säure VII vor, die nach Verestern mit Diazomethan den Methylester VI zurück liefert.

Säurechlorid (VIII). 500 mg amorphe Säure wurden in 10 cm<sup>3</sup> Äther gelöst, mit 2 cm<sup>3</sup> Thionylchlorid und einigen Tropfen Pyridin bei 0° versetzt und dann 4 Stunden bei 20° stehen gelassen. Danach wurde aufgearbeitet, indem die ätherische Lösung mit eiskalter verdünnter Schwefelsäure und dann mit 1-proz. Natronlauge gewaschen wurde. Das Säurechlorid wurde im Hochvakuum bei 140—143° (0,02 mm) destilliert. Erhalten 400 mg eines leicht gelben Öls.

3,798 mg Subst. gaben 10,356 mg CO<sub>2</sub> und 2,650 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{18}H_{23}OCl$  Ber. C 74,33 H 7,97% Gef. C 74,41 H 7,81%

#### Reduktion des Säurechlorids (VIII) nach Rosenmund.

120 mg Palladium-Bariumsulfat-Katalysator (7-proz.) wurden in 5 cm<sup>3</sup> absolutem Xylo aufgeschwemmt und durch die Lösung bei Siedehitze kurz ein trockener Wasserstoffstrom durchgeleitet. Danach wurden 400 mg des Säurechlorids, gelöst in 5 cm<sup>3</sup> Xylo, eingetragen und der Verlauf der Umsetzung durch die Titration des freigewordenen Chlorwasserstoffs kontrolliert. Nach 6 Stunden wurde die Reaktion nach Verbrauch von 12,8 cm<sup>3</sup> 0,1-n. Kalilauge (94% der Theorie) abgebrochen, die von Katalysator befreite Lösung im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit eiskalter 1-proz. Natronlauge gewaschen. Man erhielt so 350 mg Neutralteile, die in Petroläther gelöst und durch eine Säule aus 10 g Aluminiumoxyd (Aktivität I) chromatographiert wurden.

Frakt.	Lösungsmittel	Menge eluierter Substanz
1—2	160 cm <sup>3</sup> Petroläther	50 mg Öl
3—6	650 cm <sup>3</sup> Petroläther-Benzol (1 : 1)	110 mg Öl
7—10	750 cm <sup>3</sup> Benzol	30 mg Krystalle, Smp. 51—53°
11—12	200 cm <sup>3</sup> Benzol-Äther (1 : 1)	80 mg Öl

Die Petroläther-Benzol-(1:1)-Eluate, in denen nach der Lage im Chromatogramm der gesuchte Aldehyd IX vorliegt, wurden mit methanolischer Semicarbazidacetat-Lösung und einigen Tropfen Pyridin versetzt und über Nacht stehen gelassen. Das Semicarbazon lieferte aus Methylchlorid-Äther Krystalle vom Smp. 226,5—228,5°. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum 10 Stunden bei 80° getrocknet.

3,524 mg Subst. gaben 9,403 mg CO<sub>2</sub> und 2,735 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{19}H_{27}ON_3$  Ber. C 72,80 H 8,68% Gef. C 72,82 H 8,69%

Es liegt X vor.

Reduktion nach Wolff-Kishner. 66 mg Semicarbazon X wurden mit einer Natriumäthylat-Lösung, hergestellt aus 400 mg Natrium und 10 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol, und 1 cm<sup>3</sup> Hydrazinhydrat im Einschlusssrohr 14 Stunden auf 200° erhitzt. Nach der Aufarbeitung wurde das Reaktionsprodukt in Petroläther gelöst und zweimal über eine Säule aus 10 g Aluminiumoxyd (Aktivität I) chromatographiert. Man erhielt so 39 mg Kohlenwasserstoff, der zur Analyse bei 103—108° (0,04 mm) destilliert wurde.

3,868 mg Subst. gaben 12,656 mg CO<sub>2</sub> und 3,742 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{18}H_{26}$  Ber. C 89,19 H 10,81% Gef. C 89,29 H 10,83%  
 $[\alpha]_D = +62^\circ$  (c = 1,33)

Es liegt der Kohlenwasserstoff XI vor.

#### B. Umsetzungen des Manools.

##### Überführung des Oxy-ketons XIV<sup>1)</sup> in das Dien XV.

Zu einer siedenden Methylmagnesiumjodid-Lösung, hergestellt aus 1,8 g Magnesium und 11 g Methyljodid in 60 cm<sup>3</sup> trockenem Äther, wurde innert 10 Minuten eine Lösung

<sup>1)</sup> Vgl. J. R. Hosking, B. 69, 780 (1936).

von 3,25 g Oxy-keton XIV in 160 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol und 20 cm<sup>3</sup> trockenem Äther eintropfen gelassen und die Mischung über Nacht am Rückfluss erhitzt. Nach dem Zerlegen des Reaktionsgemisches mit eiskalter, gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung wurde in Äther aufgenommen und mit Wasser, 2-n. Thiosulfat-Lösung und wieder mit Wasser gewaschen, getrocknet, eingedampft und der Rückstand über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde das obige Reaktionsprodukt (3 g) in 60 cm<sup>3</sup> absolutem Äther gelöst und nochmals mit einer Methylmagnesiumjodid-Lösung, hergestellt aus 10,2 g Methyljodid, 1,68 g Magnesium und 45 cm<sup>3</sup> Äther, umgesetzt. Nach 14 Stunden wurde nach der obigen Vorschrift aufgearbeitet und anschliessend zur Wasserabspaltung mit 5 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid und 10 cm<sup>3</sup> Eisessig 2 Stunden am Rückfluss erhitzt. Nach der Destillation im Hochvakuum erhielt man 1,6 g einer bei 112—120° (0,01 mm) siedenden Fraktion.

3,292 mg Subst. gaben 10,674 mg CO<sub>2</sub> und 3,379 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{18}H_{28}$  Ber. C 88,45 H 11,55% Gef. C 88,48 H 11,49%  
 $[\alpha]_D = -77^\circ$  (c = 1,47)

Es liegt die Verbindung XV vor, die im U. V. ein Absorptionsmaximum bei 235 m $\mu$ , log ε = 4,0 (in Alkohol) aufweist.

#### Überführung des Diens XV in das Trien XI.

68 mg Substanz wurden in 3 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst und bei Zimmertemperatur mit 150 mg Selendioxyd, gelöst in wenig Alkohol, versetzt. Nach 5 Tagen wurde mit Wasser verdünnt, in Äther aufgenommen und wiederholt mit 2-n. Natriumcarbonat-Lösung gewaschen. Nach der Aufarbeitung löste man das Reaktionsprodukt in Petroläther und chromatographierte über eine Säule aus 10 g Aluminiumoxyd (Aktivität I). Petroläther eluierte 24,9 mg Substanz, welche bei 95—105° (0,02 mm) siedete und die spez. Drehung  $[\alpha]_D = +59^\circ$  (c = 1,67) aufwies.

Zur weiteren Reinigung wurden 30 mg dieser nicht ganz reinen Substanz, welche in 2 Ansätzen gewonnen wurden, in 5 cm<sup>3</sup> absolutem Äther gelöst und mit 60 mg Osmium-tetroxyd versetzt. Nach 36 Stunden dampfte man den Äther und das überschüssige Oxydationsmittel im Vakuum ab und chromatographierte den Rückstand über eine Säule aus 10 g Aluminiumoxyd (Aktivität I). 90 cm<sup>3</sup> Petroläther eluierten 23 mg Substanz, die zur Analyse im Hochvakuum destilliert wurden.

3,566 mg Subst. gaben 11,622 mg CO<sub>2</sub> und 3,432 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{18}H_{26}$  Ber. C 89,19 H 10,81% Gef. C 88,94 H 10,77%  
 $[\alpha]_D = +63^\circ$  (c = 1,30)

Es liegt die Verbindung XI vor.

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

#### Zusammenfassung.

Ausgehend von den bicyclischen Diterpenverbindungen Agathendisäure (I) und Manool (XII) liess sich das gleiche 1,1,7,12-Tetramethyl-octahydro-phenanthren (XI) herstellen, wodurch die identische Struktur und Konfiguration der Ringe A und B bei I und XII bewiesen wurde. Da bereits früher gleiche Zusammenhänge zwischen dem Manool und der tricyclischen Abietinsäure (XVI) gefunden werden konnten, besitzt die Agathendisäure die gleiche Verknüpfung der Ringe A und B wie die Abietinsäure.

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