

## 254. Zur Kenntnis der Triterpene.

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

### Über die Lage der zweiten sekundären Hydroxyl-Gruppe in Echinocystsäure, Quillajasäure, Maniladiol und Genin A (aus *Primula officinalis Jacquin*).

#### Über die Konstitution der Oleanolsäure

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

(16. VIII. 49.)

Die Strukturformel I der Oleanolsäure konnte durch Untersuchungen, die grösstenteils in unserem Laboratorium durchgeführt wurden, weitgehend gesichert werden<sup>2)</sup>. Es gelang bisher, 28 der 30 Kohlenstoffatome des pentacyclischen Gerüstes durch eindeutige Abbaureaktionen zu erfassen und ihre Anordnung im Sinne der Formel I zu bestätigen. Aus diesen Untersuchungen folgt, dass die zwei letzten Kohlenstoffatome, deren Lage nicht genau bewiesen werden konnte, an den Stellen 15, 16, 21 oder 22, also in den Ringen D oder E, sitzen müssen.

Zur Überprüfung der Struktur der in der Oleanolsäure durch keine funktionellen Gruppen substituierten und deshalb für die Konstitutionsermittlung kaum zugänglichen Ringe D und E eignet sich besonders gut die Echinocystsäure (II)<sup>3)</sup>, die nach schönen Untersuchungen von *Noller* und Mitarbeitern als eine 16- oder 22-Oxy-oleanolsäure erkannt wurde<sup>4)</sup>. In der vorliegenden Abhandlung berichten wir über Abbaureaktionen in den Ringen D und E dieser Verbindung, die zur Erfassung der zwei letzten, bisher nicht eindeutig sichergestellten Kohlenstoffatome des Gerüstes führten und die in der bisherigen Beweisführung noch bestehende Lücke zu schliessen erlaubten. Die Inangriffnahme dieser Arbeit schien uns um so notwendiger, als noch kürzlich von verschiedener Seite Zweifel über die Richtigkeit der Struktur I der Oleanolsäure geäussert wurden<sup>5)</sup>.

<sup>1)</sup> 142. Mitt. Helv. **32**, 1626 (1949).

<sup>2)</sup> Vgl. *L. Ruzicka, F. Ch. van der Sluys-Veer* und *S. L. Cohen*, Helv. **22**, 350 (1939); *L. Ruzicka* und *O. Jeger*, Helv. **24**, 1236 (1941) und **25**, 775 (1942); *L. Ruzicka, O. Jeger* und *M. Winter*, Helv. **26**, 265 (1943); *L. Ruzicka, F. Ch. van der Sluys-Veer* und *O. Jeger*, Helv. **26**, 280 (1943); *L. Ruzicka, A. Grob, R. Egli* und *O. Jeger*, Helv. **26**, 1218 (1943); *L. Ruzicka, O. Jeger* und *W. Ingold*, Helv. **26**, 2278 (1943); *L. Ruzicka, H. Gutmann, O. Jeger* und *E. Lederer*, Helv. **31**, 1746 (1948).

<sup>3)</sup> *J. Bergsteinsson* und *C. R. Noller*, Am. Soc. **56**, 1403 (1934).

<sup>4)</sup> *W. R. White* und *C. R. Noller*, Am. Soc. **61**, 983 (1939); *D. Frazier* und *C. R. Noller*, Am. Soc. **66**, 1267 (1944).

<sup>5)</sup> *C. R. Noller*, Am. Soc. **66**, 1269 (1944); *I. Heilbron, E. R. H. Jones* und *P. A. Robins*, Soc. **1949**, 444.

Bereits mehrmals wurde von verschiedenen Forschern versucht, die Umgebung des gesuchten Hydroxyls der Echinocystsäure aufzuklären<sup>1)</sup><sup>2)</sup>. Vor kurzem konnten wir durch Herstellung eines Abbauproduktes dieser Säure mit einer  $\alpha$ -Diketo-Gruppierung im Ringe D oder E zeigen, dass in der  $\alpha$ -Stellung zum gesuchten Hydroxyl eine Methylen-Gruppe sitzt<sup>3)</sup>. Zur Bestimmung der genauen Lage dieses Hydroxyls bereiteten wir<sup>4)</sup>, ausgehend von der 2-Desoxy-echinocystsäure (III), ein tetracyclisches Abbauprodukt, das Keto-disäure-dimethylester-lacton XIII, in welchem der Ring C oxydativ gespalten und an Stelle des gesuchten Hydroxyls eine Keto-Gruppe vorliegt.

Da die Verbindung XIII nur schwer zugänglich ist, stellten wir in dieser Arbeit, ausgehend von der Echinocystsäure (II), auf dem nachfolgend beschriebenen Wege das analoge Diketo-disäure-dimethylester-lacton XIV her, worin auch die andere, im Ringe A liegende Hydroxyl-Gruppe der Echinocystsäure in eine Keto-Gruppe umgewandelt ist. Auf Grund unserer Erfahrungen<sup>5)</sup>, die wir bei der Untersuchung verschiedener, analog gebauter, tetracyclischer Umwandlungsprodukte der Triterpene gesammelt haben, sollten die Verbindungen XIII und XIV beim Erhitzen auf höhere Temperatur in zwei, den Ringen A/B und D/E entsprechende Spaltstücke zerfallen. Je nach der Lage der zu bestimmenden Keto-Gruppe in XIII (bzw. XIV) wären dann als Abbauprodukte der Ringe D und E die ungesättigten Keto-carbonsäure-ester XV, XVI, XVII oder XVIII (oder Isomere mit verschiedener Lage der Doppelbindungen) zu erwarten gewesen.

Durch Oxydation der Diacetyl-echinocystsäure (IV)<sup>6)</sup> mit Chromsäure bei Zimmertemperatur entstand ein neutrales Oxydationsprodukt  $C_{34}H_{50}O_7$ , dem die Struktur eines Diacetyl-keto-lactons V zukommt. Durch weitere energischere Oxydation dieser Verbindung mit Chromsäure konnte der Ring C neben der Keto-Gruppe gespalten werden. Zur Herstellung krystalliner Verbindungen wurde das so gewonnene amorphe Diacetyl-disäure-lacton VI auf zwei verschiedenen Wegen (a und b) aufgearbeitet.

Weg a. Durch Verseifung des mit Diazomethan hergestellten, ebenfalls amorphen Diacetyl-disäure-dimethylester-lactons VII mit methanolischer Kalilauge konnte ein krystallines, saures Verseifungsprodukt  $C_{31}H_{48}O_8$  erhalten werden, das nur noch eine Methoxyl-Gruppe

<sup>1)</sup> W. R. White und C. R. Noller, loc. cit.

<sup>2)</sup> Vgl. auch D. F. Elliot und G. A. R. Kon, Soc. 1939, 1130.

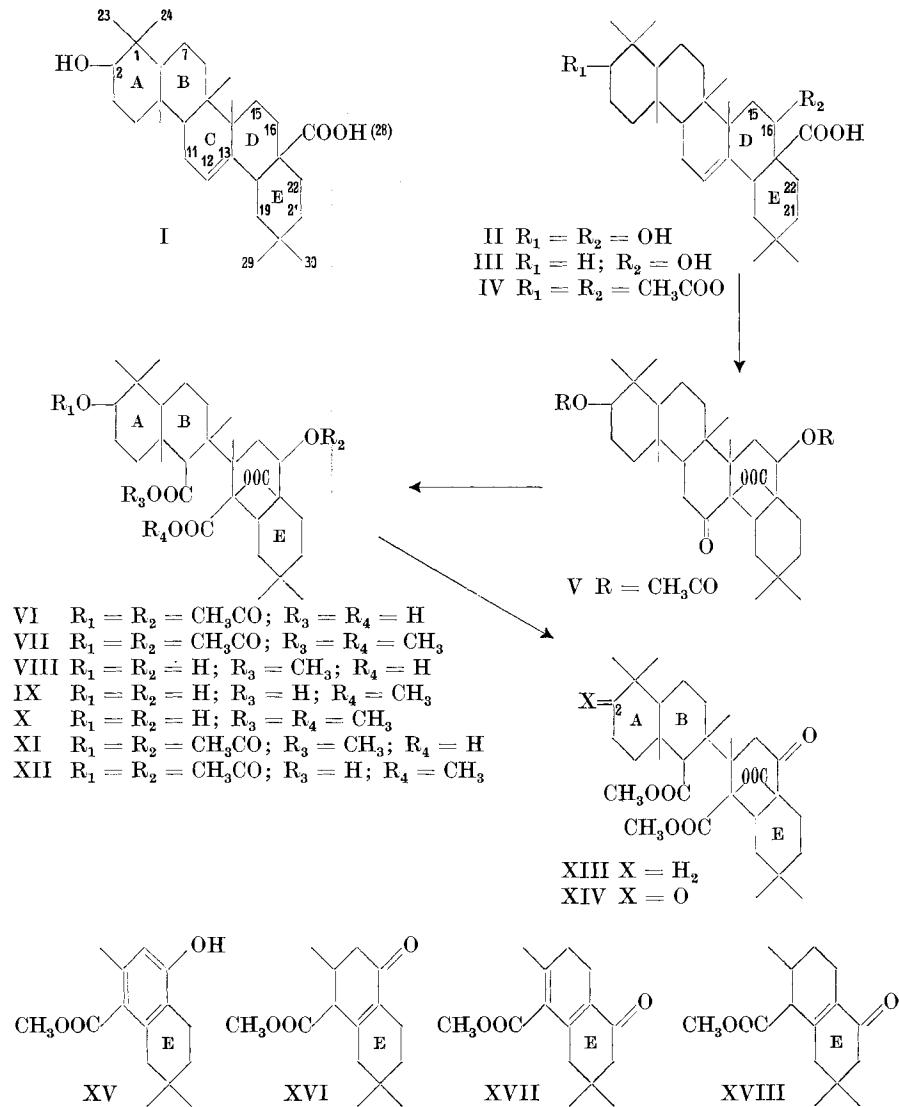
<sup>3)</sup> L. Ruzicka, Cl. Nisoli und O. Jeger, Helv. 29, 2017 (1946).

<sup>4)</sup> O. Jeger, B. Bischof und L. Ruzicka, Helv. 31, 1319 (1948).

<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); O. Jeger, R. Rüegg und L. Ruzicka, Helv. 30, 1294 (1947); L. Ruzicka, H. Gutmann, O. Jeger und E. Lederer, Helv. 31, 1746 (1948); A. Meisels, O. Jeger und L. Ruzicka, Helv. 32, 1075 (1949).

<sup>6)</sup> J. Bergsteinsson und C. R. Noller, Am Soc. 56, 1403 (1934); O. Jeger, Cl. Nisoli und L. Ruzicka, Helv. 29, 1183 (1946).

aufwies und bei der elektrometrischen Titration ein Äquivalent Lauge verbrauchte. Es liegt demnach eines der isomeren Dioxy-disäure-monomethylester-lactone (VIII oder IX) vor, welches mit Diazomethan das schön krystalline Dioxy-disäure-dimethylester-lacton X lieferte.



Weg b. Bei der Behandlung des Diacetyl-disäure-lactons VI mit Acetanhydrid-Pyridin bei 80° und anschliessendem Verkochen mit Methanol entstand ein Diacetyl-disäure-monomethylester-lacton (XI oder XII), welches durch alkalische Verseifung und nachfolgende

Veresterung mit Diazomethan in das oben beschriebene Dioxy-disäure-dimethylester-lacton X übergeführt wurde.

Durch vorsichtige Oxydation mit Chromsäure lieferte schliesslich das Dioxy-disäure-dimethylester-lacton X das gesuchte Diketo-disäure-dimethylester-lacton XIV.

Wir haben nun das früher beschriebene Abbauprodukt der Echinocystsäure, das Keto-disäure-dimethylester-lacton XIII, und das in dieser Arbeit gewonnene Diketo-disäure-dimethylester-lacton XIV in verschiedenen Ansätzen im Hochvakuum 20 Minuten bei 350—360° pyrolysiert und die Pyrolyseprodukte durch Ausschütteln mit verdünnter Natronlauge in laugelösliche und unlösliche Anteile getrennt. Die in kleiner Ausbeute gewonnenen sauren Pyrolyseprodukte von XIII und von XIV gaben mit alkoholischer Eisen(III)-chlorid-Lösung eine violette Farbreaktion, zeigten den gleichen scharfen Schmelzpunkt bei 152—153° und waren nach Mischprobe identisch. Auf Grund der Analysen von zwei verschiedenen Präparaten und der Methoxylbestimmung besitzt dieses phenolische Pyrolyseprodukt die Zusammensetzung  $C_{15}H_{20}O_3$  und weist eine Carbomethoxy-Gruppe auf. Es ist optisch inaktiv und besitzt im UV. ein Absorptionsmaximum bei 255 m $\mu$ ,  $\log \epsilon = 3,6$  (Fig. 1)<sup>1)</sup>.

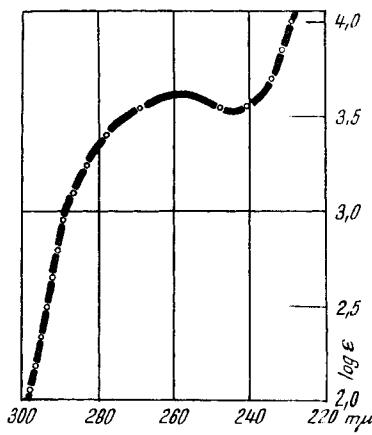
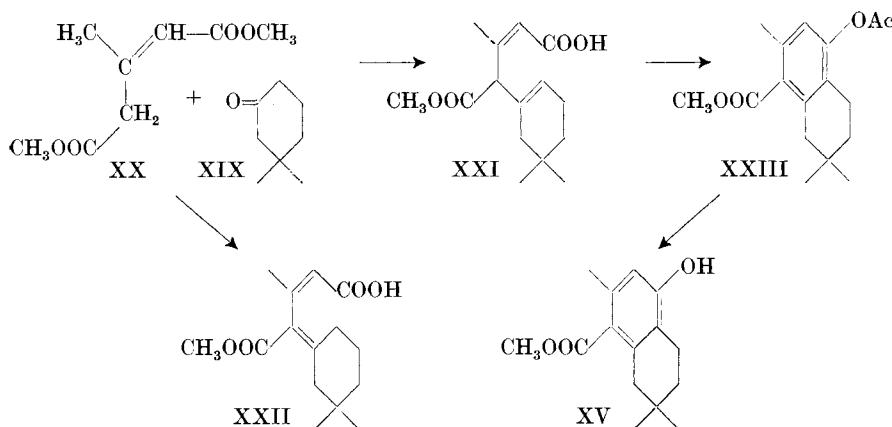


Fig. 1.

Bei der Bildung der Verbindung  $C_{15}H_{20}O_3$ , worin die gesuchte Hydroxyl-Gruppe der Echinocystsäure als ein phenolisches Hydroxyl erfasst wurde, ist auf Grund der Analysen ein Ring aromatisiert und die Lacton-Gruppe thermisch abgespalten worden. Da in der Verbindung  $C_{15}H_{20}O_3$  noch alle drei Methylgruppen der Ringe D/E anwesend sind, muss die zu bestimmende Hydroxyl-Gruppe der Echinocystsäure im Ring D sitzen. Dem Pyrolyseprodukt

<sup>1)</sup> Aufgenommen in alkoholischer Lösung.

kommt demnach die Konstitution eines 5-Oxy-2,2,7-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-napthalin-8-carbonsäure-methylesters (XV) zu, welche durch die nachfolgende, eindeutige Synthese bewiesen wurde.



In Anlehnung an das bekannte Verfahren von *Stobbe*, nach welchem Cyclohexanon mit Bernsteinsäure-diester zu Cyclohexenylbernsteinsäure-monoester kondensiert wurde<sup>1)</sup>, setzten wir das 3,3-Dimethyl-cyclohexanon-(1) (XIX)<sup>2)</sup> mit  $\beta$ -Methyl-glutaconsäure-dimethylester (XX)<sup>3)</sup> in Anwesenheit von tert. Kaliumbutylat um. Es entstanden dabei saure Reaktionsprodukte, die nicht in reiner Form isoliert wurden und in welchen vermutlich die Verbindungen XXI und XXII enthalten waren. Durch Behandlung mit Acetanhydrid und wasserfreiem Zinkchlorid wurde dieses Gemisch cyclisiert. Da bei dieser Reaktion wiederum ein komplexes Gemisch zu erwarten war, wurde zur Isolierung der gewünschten Verbindung XV das rohe Cyclisationsprodukt, worin das Acetat von XV (XXIII) enthalten war, durch Erhitzen mit verdünnter alkoholischer Kalilauge verseift. Anschliessend wurde das Verseifungsgemisch in absolutem Methanol unter Zusatz von konzentrierter Schwefelsäure gekocht, wodurch die Carboxyl-Gruppen verestert wurden und als laugelösliche Komponente nur noch das gesuchte Phenol übrig blieb. Nach dieser Behandlung liess sich eine krystalline Verbindung  $C_{15}H_{20}O_3$  isolieren, die mit Eisen(III)-chlorid-Lösung eine violette Farbreaktion zeigt und scharf bei  $152-153^\circ$  schmilzt. Nach der Mischprobe ist das synthetische Produkt mit dem durch Abbau der Echino-

<sup>1)</sup> Vgl. W. S. Johnson, C. E. Davis, R. H. Hunt und G. Stork, Am. Soc. **70**, 3021 (1948).

<sup>2)</sup> A. W. Crossley und H. R. Le Sueur, Soc. **83**, 117 (1903); K. v. Auwers und L. Lange, A. **401**, 323 (1913).

<sup>3)</sup> N. Bland und J. F. Thorpe, Soc. **101**, 1565 (1912); E. P. Kohler und G. H. Reid, Am. Soc. **47**, 2809 (1925).

cystsäure gewonnenen Phenol-carbonsäureester XV identisch. Zur weiteren Stützung des Identitätsbeweises wurden die I.R.-Absorptionsspektren beider Präparate aufgenommen (Fig. 2)<sup>1)</sup>.

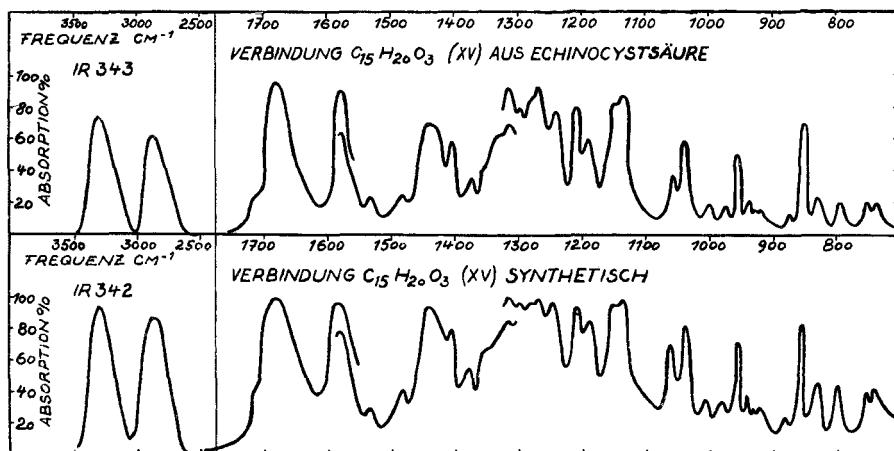


Fig. 2.

Durch die Ergebnisse dieser Arbeit sind die zwei letzten, bei früheren Abbaureaktionen nicht erfassten Kohlenstoffatome des pentacyclischen Gerüstes der Triterpene der Oleanolsäure-Gruppe endgültig gesichert und somit die Anordnung sämtlicher 30 Kohlenstoffatome im Sinne der Formulierung I bestätigt. Ferner ist der Sitz der zweiten Hydroxyl-Gruppe der Echinocystsäure (II) und der mit dieser Verbindung experimentell verknüpften Triterpene Quillajasäure (XXIV)<sup>2)</sup>, Genin A (aus *Primula officinalis Jacquin*) (XXV)<sup>3)</sup> und Maniladiol (XXVI)<sup>4)</sup> im Ringe D am Kohlenstoffatom 16 sichergestellt. In II, XXIV und XXV ist dieses Hydroxyl in der gleichen, in XXVI dagegen in der epimeren Lage gebunden<sup>2,3,4,5)</sup>.

In der nachfolgenden tabellarischen Übersicht, welche bereits z. T. in einer früheren Abhandlung<sup>6)</sup> veröffentlicht wurde, sind die bisher bekannt gewordenen Verbindungen der  $\beta$ -Amyrin-Oleanolsäure-Gruppe zusammengestellt.

<sup>1)</sup> Die Aufnahmen der I.R.-Absorptionsspektren verdanken wir Hrn. Dr. Hs. H. Günthard.

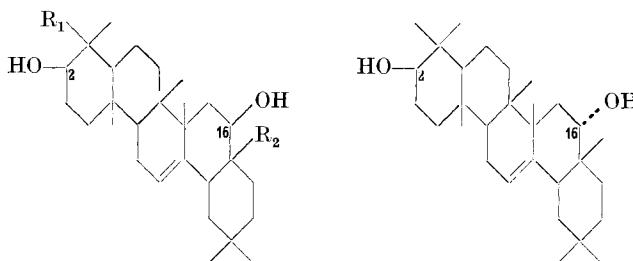
<sup>2)</sup> D. F. Elliott, G. A. R. Kon und H. R. Soper, Soc. **1940**, 612.

<sup>3)</sup> B. Bischof und O. Jeger, Helv. **31**, 1760 (1948).

<sup>4)</sup> O. Jeger, Cl. Nisolli und L. Ruzicka, Helv. **29**, 1183 (1946).

<sup>5)</sup> In den Verbindungen II, XXIV, XXV und XXVI ist die räumliche Anordnung der Hydroxyl-Gruppe am Kohlenstoffatom 16 in bezug auf das Hydroxyl am Kohlenstoffatom 2 bisher nicht bewiesen und in dieser Arbeit nur willkürlich angenommen.

<sup>6)</sup> L. Ruzicka, F. Ch. van der Sluys-Veer und O. Jeger, Helv. **26**, 280 (1943).



XXVI

Verbindung	Doppel-bindung	Oxy-	Oxo-	Säure-Gruppe
$\beta$ -Amyrin . . . . .	12,13	2		
Erythrodiol <sup>1)</sup> . . . . .	12,13	2,28		
Maniladiol <sup>2)</sup> <sup>14)</sup> . . . . .	12,13	2,16 (epi)		
Genin A aus Schlüsselblumen <sup>3)</sup> <sup>14)</sup> . . . . .	12,13	2,16,28		
$\alpha$ -Boswellinsäure <sup>4)</sup> . . . .	12,13	2 (epi)		23 (od. 24)
Oleanolsäure <sup>5)</sup> . . . . .	12,13	2		28
Sumaresinolsäure <sup>6)</sup> . . . .	12,13	2,7		28
Echinocystsäure <sup>7)</sup> <sup>14)</sup> . . . .	12,13	2,16		28
Siaresinolsäure <sup>8)</sup> . . . . .	12,13	2,19		28
Hederagenin <sup>9)</sup> . . . . .	12,13	2,23 (od. 24)		28
Gypsogenin <sup>10)</sup> . . . . .	12,13	2	23 (od. 24)	28
Quillajasäure <sup>11)</sup> <sup>14)</sup> . . . .	12,13	2,16	23 (od. 24)	28
Glycyrrhetinsäure <sup>12)</sup> . . . .	12,13	2	11	29 (od. 30)
Sojasapogenol C <sup>13)</sup> . . . .	12,13; x, y	2,23 (od. 24)		

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

<sup>1)</sup> J. Zimmermann, Helv. **19**, 247 (1936).

<sup>2)</sup> O. Jeger, M. Montavon und L. Ruzicka, Helv. **29**, 1124 (1946); O. Jeger, Cl. Nisoli und L. Ruzicka, Helv. **29**, 1183 (1946).

<sup>3)</sup> B. Bischof und O. Jeger, Helv. **31**, 1760 (1948).

<sup>4)</sup> L. Ruzicka und W. Wirz, Helv. **23**, 132 (1940); **24**, 248 (1941).

<sup>5)</sup> L. Ruzicka und H. Schellenberg, Helv. **20**, 1553 (1937).

<sup>6)</sup> L. Ruzicka, J. Norymberski und O. Jeger, Helv. **28**, 380 (1945).

<sup>7)</sup> D. Frazier und C. R. Noller, Am. Soc. **66**, 1267 (1944).

<sup>8)</sup> P. Bilham, G. A. R. Kon und W. C. J. Ross, Soc. **1942**, 540.

<sup>9)</sup> L. Ruzicka und G. Giacomello, Helv. **20**, 299 (1937).

<sup>10)</sup> L. Ruzicka und G. Giacomello, Helv. **19**, 1136 (1936).

<sup>11)</sup> D. F. Elliot, G. A. R. Kon und H. R. Soper, Soc. **1940**, 612.

<sup>12)</sup> L. Ruzicka und A. Marzer, Helv. **22**, 195 (1939); L. Ruzicka und O. Jeger, Helv. **25**, 775 (1942).

<sup>13)</sup> Vgl. eine spätere Mitteilung mit Armin Meyer.

<sup>14)</sup> Diese Arbeit.

### Experimenteller Teil<sup>1)</sup>.

#### A. Abbau der Echinocystsäure (II) zum 5-Oxy-2,2,7-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-8-carbonsäure-methylester (XV).

##### Diacetyl-echinocystsäure-keto-Lacton (V).

2 g Diacetyl-echinocystsäure (IV)<sup>2)</sup> wurden in 50 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und vorsichtig mit 1 cm<sup>3</sup> konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Unter Röhren wurde bei Zimmertemperatur eine Lösung von 500 mg Chromtrioxyd in 10 cm<sup>3</sup> Eisessig langsam zugetropft und eine Stunde stehengelassen. Nach der üblichen Aufarbeitung wurden 1,45 g neutrale Produkte isoliert. Durch mehrmaliges Umlösen aus Methylenechlorid-Methanol und Methylenchlorid-Petroläther erhielt man Nadeln vom Smp. 189—191°, die eine negative Farbreaktion mit Tetranitromethan zeigten. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 160° während 10 Tagen getrocknet.

3,749 mg Subst. gaben 9,810 mg CO<sub>2</sub> und 2,936 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{34}H_{50}O_7$  Ber. C 71,55 H 8,83% Gef. C 71,41 H 8,76%  
 $[\alpha]_D = -58^{\circ}$  (c = 1,38)

##### Oxydation von Diacetyl-echinocystsäure-keto-Lacton (V) mit Chromsäure<sup>3)</sup>.

1,5 g Substanz wurden in 50 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und mit 1 cm<sup>3</sup> konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Bei 90° wurde dazu unter Umrühren eine Lösung von 1,2 g Chromtrioxyd in 30 cm<sup>3</sup> Eisessig während einer halben Stunde zugetropft und das Gemisch eine weitere halbe Stunde erwärmt. Nach Zugabe von wenig Methanol arbeitete man in bekannter Weise auf und erhielt dabei 450 mg neutrale und 900 mg saure Anteile.

Die neutralen Anteile der Oxydation wurden mit Acetanhydrid-Pyridin nach-acetyliert und über eine Säule von 10 g Aluminiumoxyd (Akt. II) filtriert. 150 cm<sup>3</sup> Petroläther-Benzol-(1:1)-Gemisch eluierten 250 mg Krystalle vom Smp. 170—173°. Nach mehrmaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Methanol wurden Nadeln vom Smp. 189—191° erhalten. Das Produkt zeigte eine negative Farbreaktion mit Tetranitromethan und ergab bei der Mischprobe mit Ausgangsmaterial V keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

Die bei mehreren Ansätzen gewonnenen sauren Anteile der Oxydation wurden auf zwei verschiedenen Wegen (a und b) aufgearbeitet.

Weg a: 900 mg saure Anteile der Oxydation von V wurden mit Diazomethan verestert, der amorphe Dimethylester mit 50 cm<sup>3</sup> 4-proz. methanolischer Kalilauge 1 Stunde am Rückfluss gekocht und durch Ausschütteln 650 mg saure und 250 mg neutrale Produkte isoliert. Die sauren Produkte krystallisierten aus Methanol-Wasser in Nadeln oder Plättchen, die unter Zersetzung bei 298—301° schmolzen. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 160° während 5 Tagen getrocknet.

3,996 mg Subst. gaben 9,932 mg CO<sub>2</sub> und 3,188 mg H<sub>2</sub>O  
4,929 mg Subst. verbrauchten bei der Methoxylbestimmung nach Vieböck und Brecher 2,830 cm<sup>3</sup> 0,02-n. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
 $C_{31}H_{48}O_8$  Ber. C 67,85 H 8,82 1 OCH<sub>3</sub> 5,65%  
Gef. ,, 67,83 ,, 8,93 ,, 5,93%

<sup>1)</sup> Die Schmelzpunkte sind korrigiert und wurden in einer im Hochvakuum zugeschmolzenen Kapillare bestimmt. Die spez. Drehungen wurden, wenn nichts anderes vermerkt, in Chloroform in einem Rohr von 1 dm Länge bestimmt.

<sup>2)</sup> J. Bergsteinson und C. R. Noller, Am. Soc. **56**, 1403 (1934); O. Jeger, Cl. Nisoli und L. Ruzicka, Helv. **29**, 1183 (1946).

<sup>3)</sup> Erratum: In Helv. **31**, 1823 (1948) wurde in der Vorschrift der Oxydation von 2-Desoxy-16-acetyl-echinocystsäure mit Chromsäure angegeben: „auf dem siedenden Wasserbade“, statt „bei Zimmertemperatur“.

1,326 mg Substanz verbrauchten bei der elektrometrischen Titration in 80-proz. Me-Cellosolve 25,0 mm<sup>3</sup> 0,1-n. Tetramethylammoniumhydroxyd<sup>1)</sup>.

Äq.-Gew. Ber. 549 Gef. 530  
 $[\alpha]_D = -26^\circ$  (c = 1,01 in Pyridin)

Es liegt das Dioxy-disäure-monomethylester-lacton (VIII bzw. IX) vor.

Dioxy-disäure-dimethylester-lacton (X). 900 mg des Monomethylesters wurden mit Diazomethan verestert und anschliessend über eine Säule von 20 g Aluminiumoxyd (Akt. II) filtriert. 300 cm<sup>3</sup> Benzol und 200 cm<sup>3</sup> Benzol-Äther-(1:1)-Gemisch eluierten 750 mg Krystalle vom Smp. 260—265°. Durch mehrmaliges Umlösen aus Methylenchlorid-Methanol erhielt man Nadeln vom Smp. 264—265°, die zur Analyse im Hochvakuum bei 200° Blocktemperatur sublimiert wurden.

3,790 mg Subst. gaben 9,485 mg CO<sub>2</sub> und 3,056 mg H<sub>2</sub>O

3,180 mg Subst. verbrauchten bei der Methoxylbestimmung nach Vieböck und Brecher 3,422 cm<sup>3</sup> 0,02-n. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

C <sub>32</sub> H <sub>50</sub> O <sub>8</sub>	Ber. C 68,30	H 8,96	2 OCH <sub>3</sub> 11,14%
	Gef. „ 68,30	„ 9,02	“ 11,13%
	[ $\alpha]_D = -27^\circ$ (c = 1,00)		

Weg b: 900 mg saure Anteile der Oxydation von V wurden mit 20 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid und 2 cm<sup>3</sup> Pyridin 2 Stunden am Rückfluss gekocht, die Lösung am Vakuum zur Trockene eingedampft, der Rückstand in Äther-Chloroform aufgenommen und mehrmals mit verdünnter Natronlauge unter Eiszusatz gewaschen. Nach der Aufarbeitung wurde der neutrale Rückstand (700 mg) mit 20 cm<sup>3</sup> Methanol 1½ Stunden am Rückfluss gekocht. Beim Einengen krystallisierten Nadeln vom Smp. 218—225°. Auch nach mehrmaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Methanol blieb der Schmelzpunkt unscharf. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 60° während 6 Tagen getrocknet.

3,849 mg Subst. gaben 9,348 mg CO<sub>2</sub> und 2,828 mg H<sub>2</sub>O

5,652 mg Subst. verbrauchten bei der Methoxylbestimmung nach Vieböck und Brecher 2,619 cm<sup>3</sup> 0,02-n. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

C <sub>35</sub> H <sub>52</sub> O <sub>10</sub>	Ber. C 66,43	H 8,28	1 OCH <sub>3</sub> 4,90%
	Gef. „ 66,28	„ 8,22	“ 4,79%

1,507 mg Substanz verbrauchten bei der elektrometrischen Titration in 80-proz. Me-Cellosolve 23,3 mm<sup>3</sup> 0,1-n. Tetramethylammoniumhydroxyd.

Äq.-Gew. Ber. 632 Gef. 647  
 $[\alpha]_D = -22^\circ$  (c = 1,29)

Es liegt die Verbindung XI bzw. XII vor.

Dioxy-disäure-dimethylester-lacton X. 1 g der Verbindung XI bzw. XII wurde mit Diazomethan verestert, das amorphe Reaktionsprodukt mit 50 cm<sup>3</sup> 4-proz. methanolischer Kalilauge 2 Stunden am Rückfluss gekocht, nach dem Erkalten in Wasser gegossen und ausgeschüttelt. Die so erhaltenen sauren Produkte wurden wiederum mit Diazomethan verestert. Nach der üblichen Aufarbeitung konnte der Rückstand aus Methanol krystallisiert werden. Nach mehrmaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Methanol wurden Nadeln vom Smp. 264—265° erhalten, die mit dem oben beschriebenen Dioxy-disäure-dimethylester-lacton gemischt keine Erniedrigung des Schmelzpunktes gaben.

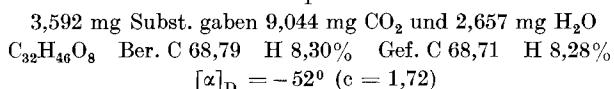
[ $\alpha]_D = -26^\circ$  (c = 0,980)

#### Oxydation des Dioxy-disäure-dimethylester-lactons X mit Chromsäure.

200 mg Substanz wurden in 20 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und bei Zimmertemperatur tropfenweise mit einer Lösung von 55 mg Chromtrioxyd in 10 cm<sup>3</sup> Eisessig versetzt. Nach 2 Stunden wurde aufgearbeitet, der Rückstand (190 mg) in Petroläther-Benzol-(3:1)-Gemisch gelöst und über eine Säule von 4 g Aluminiumoxyd (Akt. II) filtriert. 230 cm<sup>3</sup> Petroläther-Benzol-(3:1)- und 150 cm<sup>3</sup> Petroläther-Benzol-(1:1)-Gemisch eluierten 150 mg Krystalle vom Smp. 252—254°. Nach mehrmaligem Umlösen aus Methylen-

1) Die Ausführung der Titrationen verdanken wir Hrn. W. Frick.

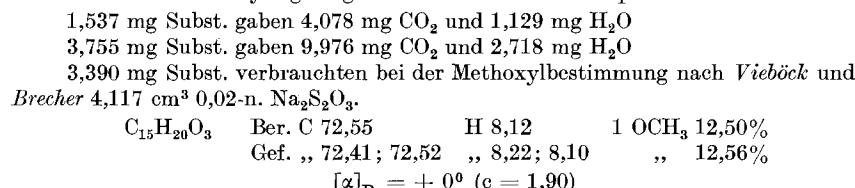
chlorid-Methanol wurden Nadeln vom Smp. 254—255° erhalten. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 210° Blocktemperatur sublimiert.



Es liegt das Diketo-disäure-dimethylester-lacton XIV vor.

#### Thermische Zersetzung des Diketo-disäure-dimethylester-lactons XIV.

2 g Substanz wurden über Nacht im Hochvakuum bei 140° getrocknet, anschliessend in Portionen von 200 mg in Glasröhren eingefüllt, die Röhrchen im Hochvakuum zugeschmolzen und im Metallbad während 20 Minuten auf 350° erhitzt. Nach dem Erkalten wurden die Röhrchen vorsichtig geöffnet, wobei ein Überdruck festgestellt wurde. Die zähflüssigen, braunen Pyrolyseprodukte wurden in Äther-Chloroform aufgenommen und gründlich mit verdünnter Natronlauge ausgezogen. Es wurden dabei 160 mg in Lauge lösliche saure und 1,8 g neutrale Anteile isoliert. Die Neutralprodukte wurden vorläufig nicht weiter untersucht. Die sauren Anteile krystallisierten nach Bespritzen mit Petroläther und gaben mit alkoholischer Eisen(III)-chlorid-Lösung eine violette Farbreaktion. Nach mehrmaligem Umlösen aus Methylenechlorid-Petroläther und zweimaligem Sublimieren im Hochvakuum bei 130° Blocktemperatur wurden Krystalle vom Smp. 152—153° erhalten. Zur Analyse gelangten zwei verschiedene Präparate.



Es liegt die Verbindung XV vor.

#### Thermische Zersetzung des Keto-disäure-dimethylester-lactons XIII<sup>1)</sup>.

Nach der oben beschriebenen Vorschrift wurde 1,05 g Substanz in Ansätzen zu 210 mg 30 Minuten auf 360° erhitzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 47 mg in Lauge lösliche Anteile, die nach dem Bespritzen mit Petroläther krystallisierten und mit alkoholischer Eisen(III)-chlorid-Lösung eine violette Farbreaktion zeigten. Nach viermaligem Umlösen aus Methylenechlorid-Petroläther und zweimaligem Sublimieren im Hochvakuum bei 100° Blocktemperatur schmolzen die Krystalle scharf bei 152° und gaben bei der Mischprobe mit dem bei gleicher Temperatur schmelzenden, phenolischen Pyrolyseprodukt XV des Diketo-disäure-dimethylester-lactons XIV keine Schmelzpunktserniedrigung.

#### B. Synthese von 5-Oxy-2,2,7-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-8-carbonsäure-methylester (XV)<sup>2)</sup>.

15,75 g 3,3-Dimethyl-cyclohexanon-(1) (XIX)<sup>3)</sup> und 32,2 g β-Methyl-glutaconsäure-dimethylester (XX) versetzte man mit einer Lösung von 5 g Kalium in 200 cm<sup>3</sup> absolutem tert. Butylalkohol und erhitzte das Gemisch während 50 Minuten am Rückfluss. Das Reaktionsgemisch wurde nach dem Erkalten in viel Wasser gegossen, in Äther-Chloroform aufgenommen und mit verdünnter Natronlauge extrahiert, wobei man 25 g saure Produkte erhielt, die ohne weitere Reinigung verarbeitet wurden.

<sup>1)</sup> O. Jeger, B. Bischof und L. Ruzicka, Helv. 31, 1324 (1948).

<sup>2)</sup> Mitbearbeitet von R. Dohner.

<sup>3)</sup> Die Darstellung von XIX erfolgte nach einer von U. Steiner und B. Willhalm bei einer ähnlichen Verbindung ausgearbeiteten Methode; vgl. eine später folgende Abhandlung dieser Autoren.

Das Säuregennisch wurde in 190 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid gelöst und durch Zusatz von 35 cm<sup>3</sup> einer 5-proz. Lösung von Zinkchlorid in Eisessig unter Stickstoffatmosphäre während 120 Stunden bei 20° cyclisiert. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf Eis gegossen, in Äther aufgenommen und mit verdünnter Sodalösung und Wasser gründlich gewaschen. Der neutrale Rückstand der ätherischen Lösung (10,3 g) wurde nun 2 Stunden mit 250 cm<sup>3</sup> 10-proz. methanolischer Kalilauge verseift, die Lösung mit verdünnter Schwefelsäure bis zur Reaktion auf Kongo-Papier angesäuert und anschliessend ausgeäthert. Man erhielt so 4,9 g ätherlösliche Substanz, die zur Veresterung mit 125 cm<sup>3</sup> absolutem Methanol und 3 cm<sup>3</sup> konzentrierter Schwefelsäure 24 Stunden am Rückfluss gekocht wurden. Nach der üblichen Aufarbeitung konnten neben 3,6 g neutraler 1,4 g phenolische Anteile erhalten werden. Die letzteren wurden mehrmals aus Methylchlorid-Petroläther umkrystallisiert und zweimal im Hochvakuum bei 130° Blocktemperatur sublimiert. Man erhielt so Nadeln vom Smp. 152—153°, die nach der Mischprobe mit dem gleich schmelzenden phenolischen Abbauprodukt XV aus den Ringen D und E der Echinocystsäure identisch sind.

3,746 mg Subst. gaben 9,936 mg CO<sub>2</sub> und 2,738 mg H<sub>2</sub>O

3,533 mg Subst. verbrauchten bei der Methoxylbestimmung nach Vieböck und Brecher 4,284 cm<sup>3</sup> 0,02-n. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub>	Ber. C	72,55	H	8,12	1 OCH <sub>3</sub>	12,50%
	Gef. ,,	72,40	,,	8,18	,,	12,54%

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

### Zusammenfassung.

In Fortsetzung einer früher begonnenen Untersuchung wurde die Echinocystsäure (II) zu einem bicyclischen, die Ringe D und E des Gerüstes enthaltenden Ester C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> abgebaut. Die Konstitution dieses Abbauproduktes konnte durch eine eindeutige Synthese als 5-Oxy-2,2,7-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalin-8-carbonsäure-methylester (XV) bewiesen werden, wodurch die Lage der zweiten sekundären Hydroxyl-Gruppe der Echinocystsäure im Ringe D am Kohlenstoffatom 16 sichergestellt wurde. Am gleichen Kohlenstoffatom 16 sitzt ferner die zweite Hydroxyl-Gruppe der Triterpenverbindungen Quillajasäure (XXIV), Genin A (aus Primula officinalis Jacquin) (XXV) und Maniladiol (XXVI), die bekanntlich mit Echinocystsäure experimentell verknüpft wurden. In II, XXIV und XXV befindet sich dieses Hydroxyl in der gleichen räumlichen, in XXVI dagegen in epimerer Lage.

Durch die Konstitutionsaufklärung des Abbauproduktes XV, aus den Ringen D und E der Echinocystsäure, welche bekanntlich der Oleanolsäure-Gruppe der Triterpene angehört, sind die letzten zwei Kohlenstoffatome des Gerüstes dieser Verbindung, über die man bisher noch keine Auskunft durch direkte Abbauresultate erhalten konnte, einwandfrei erfasst worden. Die in unserem Laboratorium vor 20 Jahren begonnenen Arbeiten zur Strukturbestimmung dieser Gruppe der Triterpene gelangten somit zu einem erfolgreichen Abschluss.

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