

139. Zur Kenntnis der Triterpene.

161. Mitteilung¹⁾).

Über die Konfiguration am Kohlenstoffatom 10 der pentacyclischen Triterpene

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

(27. IV. 51.)

Über die Stereochemie der pentacyclischen Triterpene war man bis vor kurzem noch wenig orientiert. In neuester Zeit jedoch gelang es, Beziehungen zwischen den einzelnen Untergruppen der pentacyclischen Triterpene herzustellen, die es erlaubten, die Konfiguration zu vergleichen. So konnte gezeigt werden²⁾, dass die Vertreter der β -Amyrin-Oleanolsäure-Gruppe die gleiche Konfiguration der Ringe A, B, C und D besitzen wie die Vertreter der Lupeol- und der Heterolupeol-Gruppe³⁾⁴⁾. Ferner weisen die der α -Amyrin-Gruppe angehörenden Triterpene die gleiche Konfiguration der Ringe A und B und möglicherweise auch der Ringe B und C auf wie die oben erwähnten Verbindungen⁵⁾.

Bereits früher haben wir für alle diese pentacyclischen Triterpene die trans-Verknüpfung der Ringe A und B bewiesen, indem es uns gelungen war⁶⁾, durch Abbau der Oleanolsäure (I) die 2,5,5,9-Tetramethyl-trans-decalin-1-carbonsäure⁷⁾ zu bereiten. Diese letztere weist nämlich an den beiden Ringverknüpfungsstellen die gleiche sterische Anordnung auf wie die Ringe A und B der Abietinsäure, für welche die trans-Verknüpfung bewiesen worden ist⁸⁾.

Zwei vor kurzem erschienene Arbeiten aus den Laboratorien von E. R. H. Jones und von D. H. R. Barton befassen sich mit der Verknüpfung der Ringe D und E. Für die Lupeol-Gruppe wurde dabei die

¹⁾ 160. Mitt. Helv. **34**, 747 (1951).

²⁾ T. R. Ames, T. G. Halsall & E. R. H. Jones, Soc. **1951**, 450; G. S. Davy, T. G. Halsall & E. R. H. Jones, Chem. and Ind. **1950**, 732.

³⁾ O. Jeger, Hs. K. Krüsi & L. Ruzicka, Helv. **30**, 1048 (1947); G. Lardelli, Hs. K. Krüsi, O. Jeger & L. Ruzicka, Helv. **31**, 1159, 1815 (1948).

⁴⁾ Bei den Reaktionen, die zur Bildung von Heterolupeol aus Betulin führen, werden die Verknüpfungsstellen der Ringe A, B, C und D nicht berührt.

⁵⁾ A. Meisels, O. Jeger & L. Ruzicka, Helv. **33**, 700 (1950).

⁶⁾ L. Ruzicka, H. Gutmann, O. Jeger & E. Lederer, Helv. **31**, 1746 (1948).

⁷⁾ Die Reaktionen, die zur Bildung dieser Säure aus dem weiter unten beschriebenen Dimethylester-lacton XIII führen, könnten eine Epimerisierung der Carboxyl-Gruppe bewirkt haben. Es ist deshalb ungewiss, ob diese Carboxyl-Gruppe noch die gleiche Konfiguration aufweist wie die Carbomethoxy-Gruppe am Kohlenstoffatom 10 im Ausgangsprodukt XIII.

⁸⁾ L. Ruzicka & L. Sternbach, Helv. **21**, 565 (1938); W. P. Campbell & D. Todd, Am. Soc. **64**, 928 (1942); D. H. R. Barton & G. A. Schmeidler, Soc. **1948**, 1197.

trans-Verknüpfung bewiesen auf Grund von Überlegungen über den Mechanismus des Überganges der Betulinsäure in Moradiol¹⁾. Im Gegensatz dazu sind die Ringe D und E der β -Amyrin-Oleanolsäure-Gruppe cis-verknüpft. Es lassen sich nämlich sowohl in der 11-Keto-oleanolsäure als auch in gewissen Umwandlungsprodukten der Echino-cystsäure und Siarasinolsäure, die an den Kohlenstoffatomen 16 oder 19 eine Oxo-Gruppe enthalten, die Ringe D und E in die stabilere trans-Form umlagern²⁾.

Für die in der vorliegenden Arbeit beschriebene Aufklärung der Konfiguration der Ringverknüpfungsstelle 10 erwiesen sich die Isomerie-Erscheinungen als geeignet, die vor mehreren Jahren in unserem Laboratorium bei der Herstellung des iso-Oleanondisäure-dimethylester-lactons (XIII) aus der Acetyl-oleanolsäure (II) beobachtet worden sind³⁾. Diese bestanden darin, daß bei der alkalischen Verseifung des Acetyl-dimethylester-lactons V und anschliessender Veresterung der dabei entstehenden Säure mit Diazomethan und Nachacetylierung ein Isomeres des Ausgangsmaterials entstand. Man hatte zuerst angenommen^{3) 4)}, dass in der iso-Reihe nicht dieselbe Carboxyl-Gruppe mit der Oxy-Gruppe am Kohlenstoffatom 13 lactonisiert sei wie in der ursprünglichen normalen Reihe. Da jedoch bei der Pyrolyse des der iso-Reihe angehörenden Dimethylester-lactons XIII niedermolekulare, die Ringe A und B bzw. D und E enthaltende Spaltstücke gefasst werden konnten⁵⁾, die beide noch je eine der Carbo-methoxy-Gruppen des der normalen Reihe angehörenden Dimethylester-lactons V enthielten, ist eine solche Annahme nicht zulässig.

Ein eingehenderes Studium der Isomerisierungsbedingungen zeigte nun, dass es sich bei diesen Vorgängen, um einen Konfigurationswechsel am Kohlenstoffatom 10 handelt. Der Übergang von der normalen zur iso-Reihe wird bewirkt durch dreistündiges Kochen des Dimethylester-lactons V mit 5-proz. methanolischer Kalilauge, wobei nur die eine der beiden Estergruppen zusammen mit der Acetyl-Gruppe verseift wird unter Bildung des iso-Oleanoldisäure-monomethylester-lactons (VI)⁶⁾. Das unveresterte Acetyl-disäure-lacton IV dagegen wird durch Behandeln mit 5-proz. methanolischer Kalilauge nicht isomerisiert⁷⁾, sondern

¹⁾ G. S. Davy, T. G. Halsall & E. R. H. Jones, Chem. and Ind. 1951, 233.

²⁾ D. H. R. Barton & N. J. Holness, Chem. and Ind. 1951, 233. Vgl. ausserdem Z. Kitasato, Acta phytochimica 8, 1 (1934), und P. Bilham & G. A. R. Kon, Soc. 1940, 1469, wo schon dieselben Erscheinungen beobachtet und als cis/trans-Isomerie gedeutet worden waren.

³⁾ L. Ruzicka & K. Hofmann, Helv. 19, 114 (1936).

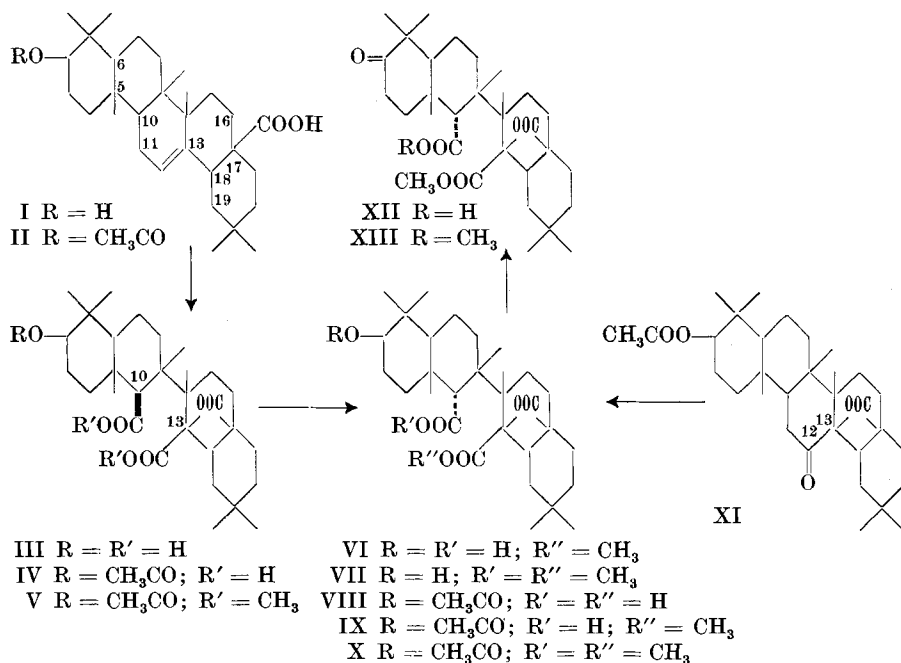
⁴⁾ Z. Kitasato, Acta phytochimica 9, 75 (1936).

⁵⁾ L. Ruzicka, H. Gutmann, O. Jeger & E. Lederer, Helv. 31, 1746 (1948).

⁶⁾ Dass dabei als freie Carboxylgruppe diejenige am Kohlenstoffatom 10 vorliegt, wurde von L. Ruzicka, F. Ch. van der Sluys-Veer & O. Jeger, Helv. 26, 280 (1943) auf Grund der Resultate der Pyrolyse des iso-Oleanondisäure-monomethylester-lactons (XII) bewiesen.

⁷⁾ Das schliesst auch die Möglichkeit aus, dass an der Isomerisierung das Kohlenstoffatom 18 beteiligt ist.

geht dabei lediglich unter Verseifung der Acetyl-Gruppe in das Oleanoldisäure-lacton (III) über, das durch Verestern und Acetylieren wieder die Verbindung V liefert¹⁾.



Die Isomerisierung tritt aber auch bei der Einwirkung starker Mineralsäuren ein. Durch Stehenlassen einer Lösung des Acetyl-oleanoldisäure-dimethylester-lactons (V) in bromwasserstoffhaltigem Eisessig entsteht nämlich das iso-Acetyl-oleanoldisäure-monomethylester-lacton (IX), das durch Methylieren mit Diazomethan den entsprechenden Dimethylester X ergibt²⁾. Wir konnten nun zeigen, daß in stark saurem Medium auch das unveresterte Acetyl-disäure-lacton IV isomerisiert wird unter Bildung des schon von *Kitasato*³⁾ beschriebenen iso-Acetyl-oleanoldisäure-lactons (VIII), das dieser Autor durch Oxydation des Acetyl-12-keto-12,13-dihydro-oleanollactons (XI) mit rauchender Salpetersäure erhalten hatte⁴⁾. Auch der Acetyl-dimethylester und der Oxy-dimethylester der von uns bereiteten Verbindung VIII sind mit den bekannten Derivaten X und VII der iso-Reihe identisch.

¹⁾ L. Ruzicka & K. Hofmann, *Helv.* **19**, 114 (1936).

²⁾ Z. Kitasato, *Acta phytochimica* **10**, 199 (1937).

³⁾ Z. Kitasato & Ch. Sone, *Acta phytochimica* **6**, 223 (1932).

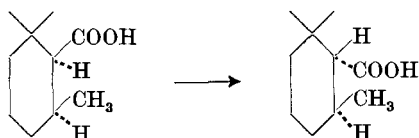
⁴⁾ Wir haben für die Isomerisierung des Acetyl-oleanoldisäure-lactons (IV) ebenfalls rauchende Salpetersäure verwendet in Anlehnung an die Bedingungen dieser Oxydation. Dadurch wird gezeigt, dass unter den gewählten Oxydationsbedingungen direkt das Disäure-lacton der iso-Reihe entstehen muss.

Zusammenfassend gelangt man zu folgendem Ergebnis: a) das unveresterte Disäure-lacton IV wird durch die Einwirkung starker Säuren, nicht aber beim Behandeln mit Alkalien isomerisiert; b) das Dimethylester-lacton V wird sowohl bei der sauren als auch bei der alkalischen Verseifung isomerisiert. Das führt zum Schluss, dass es sich beim Isomerisationsvorgang um die Epimerisierung einer sekundär gebundenen Carboxyl-Gruppe handelt, die bekanntlich bei der Einwirkung von sauren oder alkalischen Reagentien erfolgt¹⁾.

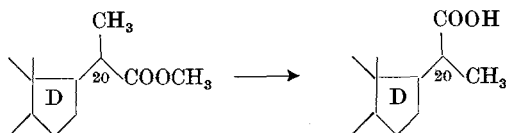
Die Dimethylester der iso-Reihe sind sehr viel schwerer verseifbar als diejenigen der normalen Reihe²⁾, d. h. die Carboxyl-Gruppe geht bei der Isomerisierung in eine sterisch stärker gehinderte Stellung über. Dies ist erklärbar, wenn man annimmt, dass sich bei der Isomerisierung das Reagens von der sterisch weniger gehinderten Seite annähert, wo-

¹⁾ Einige Beispiele aus der Literatur mögen dies belegen:

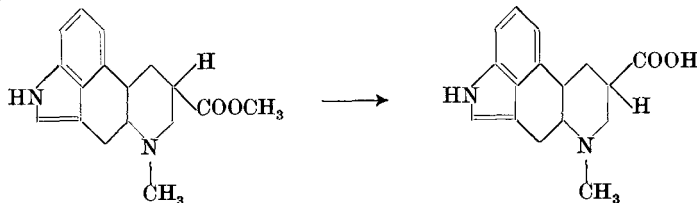
1. Die cis-Dihydro-cyclogeraniumsäure wird durch Erhitzen mit Salzsäure in trans-Dihydro-cyclogeraniumsäure umgelagert. *B. Shive, J. Horeczy, G. Wash & H. L. Lochte*, Am. Soc. **64**, 385 (1942).



2. Die Methylester von substituierten Bisnor-cholansäuren werden alkalisch zu den 20-iso-Bisnor-cholansäuren verseift. Dagegen werden auch hier die freien Säuren mit Alkalien nicht umgelagert. *H. Wieland, O. Schlichting & R. Jacobi*, Z. physiol. Ch. **161**, 80 (1926); *A. Lardon & T. Reichstein*, Helv. **27**, 713 (1944); *M. Sorkin & T. Reichstein*, Helv. **27**, 1631 (1944); **28**, 875 (1945).



3. Der Methylester der Dihydro-isolysergsäure-I geht beim Verseifen mit methanolischer Kalilauge fast quantitativ in die Dihydro-lysergsäure über. Die freie Dihydro-isolysergsäure-I ist indessen gegenüber Kalilauge vollkommen beständig. *A. Stoll, A. Hofmann & T. Petržilka*, Helv. **29**, 635 (1946); *A. Stoll, A. Hofmann & F. Troxler*, Helv. **32**, 506 (1949).



²⁾ *L. Ruzicka & K. Hofmann*, Helv. **19**, 114 (1936).

durch für die Carboxyl-Gruppe nur die sterisch stärker gehinderte Stelle frei bleibt¹⁾).

Es ist bekannt, dass die beiden Substituenten, die sich an einem sekundären, einem Sechsring angehörenden Kohlenstoffatom befinden, je nach ihrer Lage zur Ringebene verschieden stark sterisch gehindert sind. Der in der Ringebene liegende Substituent mit äquatorialer Bindungsart ist weniger stark gehindert als der senkrecht zu ihr stehende, polar gebundene Substituent²⁾. Wendet man dieses Prinzip auf das Kohlenstoffatom 10 des Verbindungspaares V und VI an, so ist die Carboxyl-Gruppe in der iso-Reihe (VI) polar, in der normalen Reihe (V) äquatorial gebunden. Da für die Ringe A und B die trans-Verknüpfung bewiesen worden ist, ist die als β -ständig angenommene³⁾ Methylgruppe am Kohlenstoffatom 5 polar gebunden. Für den polaren Substituenten am benachbarten Kohlenstoffatom 10 folgt daraus die α -Konfiguration, für den äquatorialen β -Konfiguration. Das bedeutet, dass in der normalen Reihe die Methyl-Gruppe am Kohlenstoffatom 5 und der Wasserstoff am Kohlenstoffatom 10 anti-Anordnung aufweisen. Da man mit grosser Wahrscheinlichkeit annehmen kann, dass bei der oxydativen Aufspaltung des Ringes C der Oleanolsäure mit Chromtrioxyd die Konfiguration am Kohlenstoffatom 10 nicht geändert wird, ist mit diesem einzigen Vorbehalt die obige Anordnung auch für das Gerüst der β -Amyrin-Oleanolsäure-Gruppe und damit auch für dasjenige der Lupeol- und der Heterolupeol-Gruppe bewiesen. Man kommt so zu den in der Teilformel XIV wiedergegebenen Konfigurationsverhältnissen an den Kohlenstoffatomen 5, 6 und 10. Diese auf chemischem Wege gewonnenen Resultate stehen im Einklang mit der von *G. Giacomello*⁴⁾ auf Grund röntgenographischer Messungen geforderten anti-trans-Verknüpfung der Ringe A, B und C der β -Amyrin-Oleanolsäure-Gruppe.

¹⁾ Ein besonders gut untersuchtes Beispiel einer solchen Umlagerung ist der Übergang der Ester der Ätiocholansäuren in die 17-iso-Säuren. Durch Messung der Verseifungsgeschwindigkeit der Methylester der beiden epimeren Säuren konnte eindeutig gezeigt werden, dass die Carboxyl-Gruppe der 17-iso-Säuren sterisch stärker gehindert ist als diejenige der Ätiocholansäuren. *J. von Euw & T. Reichstein*, *Helv.* **27**, 1851 (1944); *M. Sorkin & T. Reichstein*, *Helv.* **29**, 1209, 1218 (1946); *H. Heusser, Kd. Meier & L. Ruzicka*, *Helv.* **29**, 1250 (1946).

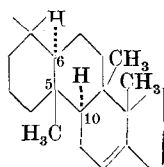


²⁾ Vgl. *D. H. R. Barton*, *Exper.* **6**, 316 (1950); *C. W. Beckett, K. S. Pitzer & R. Spitzer*, *Am. Soc.* **69**, 2488 (1947); *O. Hassel*, *C.* **1943**, II, 1086.

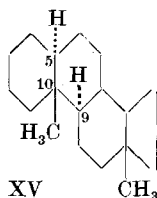
³⁾ In Anlehnung an die Bezeichnung bei den Steroiden. Vgl. darüber *D. H. R. Barton*, *Exper.* **6**, 316 (1950).

⁴⁾ *G. Giacomello*, *G.* **68**, 363 (1938).

Von Interesse ist die Tatsache, dass die Ringverknüpfungsstellen 5, 6 und 10 der oben erwähnten pentacyclischen Triterpene die gleiche sterische Anordnung aufweisen wie die entsprechenden analog gebauten Ringverknüpfungsstellen 10, 5 und 9 des Cholestans (XV).



XIV



XV

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

Experimenteller Teil¹⁾.

Isomerisierung des Acetyl-oleanoldisäure-lactons (IV) mit rauchender Salpetersäure.

1,0 g Acetyl-oleanoldisäure-lacton (IV)²⁾ wurden portionenweise während einer Stunde in eine eisgekühlte Mischung von 17,5 cm³ rauchender Salpetersäure und 17,5 cm³ Eisessig eingetragen. Nach Stehen über Nacht bei 0° erwärmte man noch eine Stunde auf 50–55° und goss dann die Mischung in Wasser. Das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und in Äther aufgenommen. Das daraus durch Abdampfen des Äthers gewonnene gelbliche Produkt (0,94 g) kristallisierte aus Methanol in äusserst feinen, farblosen Nadelchen vom Smp. 324–325° (Zersetzung). Es handelt sich auf Grund des Schmelzpunktes und der unten beschriebenen Derivate um das iso-Acetyl-oleanoldisäure-lacton (VIII)³⁾.

Acetyl-dimethylester. 120 mg des rohen Isomerisierungsproduktes wurden in Äther suspendiert und mit Diazomethan verestert. Nachdem alle Säure in Lösung gegangen war, wurde aufgearbeitet. Das Produkt kristallisierte aus Methanol in Nadeln vom Smp. 279–280° und war nach zweimaligem Umkristallisieren analysenrein, wie eine zur Kontrolle an einem bei 0,07 mm und 200° Blocktemperatur sublimierten Präparat durchgeführte Analyse zeigte.

3,670 mg Subst. gaben 9,320 mg CO₂ und 2,871 mg H₂O

C₃₄H₅₂O₈ Ber. C 69,36 H 8,90% Gef. C 69,30 H 8,75%

Es handelt sich auf Grund des Schmelzpunktes und der Mischprobe um das iso-Acetyl-oleanoldisäure-dimethylester-lacton (X)²⁾.

Oxy-dimethylester. 20 mg iso-Acetyl-oleanoldisäure-dimethylester-lacton (X), das wie oben beschrieben gewonnen worden war, wurden durch Kochen mit 5 cm³ 5-proz. methanolischer Kalilauge während 3/4 Stunden verseift. Das auf übliche Weise erhaltene Neutralprodukt kristallisierte aus Methanol in Nadeln und erwies sich nach Schmelzpunkt (216–216,5°) und Mischprobe als identisch mit dem iso-Oleanoldisäure-dimethylester-lacton (VII)²⁾.

Die Analyse wurde in unserer mikroanalytischen Abteilung von Herrn *W. Manser* ausgeführt.

¹⁾ Die Schmelzpunkte sind korrigiert und wurden in einer im Hochvakuum evakuierten Kapillare bestimmt.

²⁾ *L. Ruzicka & K. Hofmann*, *Helv.* **19**, 114 (1936).

³⁾ *Z. Kitasato & Ch. Sone*, *Acta phytochimica* **6**, 223 (1932), finden für ihr Produkt einen über 300° liegenden Schmelzpunkt.

Zusammenfassung.

Der Wasserstoff am C-Atom 10 der pentacyclischen Triterpene der β -Amyrin-Oleanolsäure-, der Lupeol- und der Heterolupeol-Gruppe liegt in anti-Stellung zur Methyl-Gruppe am C-Atom 5. Demnach besitzen die Ringverknüpfungsstellen 5, 6 und 10 dieser Triterpene (XIV) die gleiche Struktur und Konfiguration wie die Ringverknüpfungsstellen 10,5 und 9 des Cholestans (XV).

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

**140. Reduktion von Dihydro-cyclogeraniumsäure
zu Dihydro-cyclogeraniol bzw. Dihydro-cyclocitral und
Darstellung von cis-Dihydro-jonon**

von P. Bächli¹⁾ und H. Schinz.

(27. IV. 51.)

A. Cis- und trans-Dihydro-cyclogeraniol.

Von der Dihydro-cyclogeraniumsäure sind beide diastereomeren Formen bekannt. O. Wallach²⁾ erhielt bei der Hydrierung von α -Cyclogeraniumsäure in Gegenwart von Palladiumkatalysator eine Dihydro-säure vom Smp. 82–83°, in welcher die trans-Form vorlag. B. Shive, J. Horeczy, G. Wash & H. Lochte³⁾ stellten durch Hydrierung in Eisessiglösung mit Platinoxid die cis-Säure vom Smp. 74–75° dar. Sie zeigten ferner, dass diese Verbindung beim Erhitzen mit Mineralsäuren und beim Kochen mit Thionylchlorid in die trans-Form übergeht.

Wir haben cis-Dihydrogeraniumsäure (I) auf gleiche Art wie die amerikanischen Autoren hergestellt und daraus durch Umsetzen mit Thionylchlorid und Verseifung des entstandenen Säurechlorids das trans-Isomere (II) gewonnen. Die beiden Säuren wurden mit Diazomethan in ihre Methylester übergeführt und diese mit LiAlH₄ zu den Alkoholen reduziert⁴⁾. Auf diese Weise erhielt man die reinen diastereomeren Dihydro-cyclogeraniole. Das Allophanat der cis-Form (III) schmolz bei 159°, das der trans-Form (IV) bei 143–143,5°.

¹⁾ Vgl. Diss. P. Bächli, E.T.H., 1950 im Druck erschienen.

²⁾ A. **418**, 57 (1919).

³⁾ Am. Soc. **64**, 385 (1942).

⁴⁾ Die Reduktion gelingt in diesem Fall besser mit den Estern als mit den freien Säuren, vgl. die Darstellung des ähnlich gebauten Bicyclo-farnesols, A. Caliezi & H. Schinz, Helv. **32**, 2556 (1949).