

259. Zur Kenntnis der Triterpene.

175. Mitteilung¹⁾.

Ein neuer Weg zur Öffnung des Ringes C beim Lanostadienol

von W. Voser, Hs. H. Günthard, H. Heusser, O. Jeger und L. Ruzicka.

(26. VIII. 52.)

Bereits früher ist es gelungen, den Ring C des Lanostan-Gerüsts (vgl. Formel I)²⁾ oxydativ zu öffnen, wobei mit Hilfe verschiedener Oxydationsoperationen, über die Zwischenprodukte II und III, die zweifach ungesättigte Keto-dicarbonsäure IV erhalten worden ist³⁾⁴⁾. Die Reaktionsfolge $I \rightarrow II \rightarrow III \rightarrow IV$, welche eindeutig interpretiert werden konnte³⁾, hat zur Konstitutionsermittlung der Ringe B und C des Lanostadienols (I) einen entscheidenden Beitrag geliefert. Diese Methode kann jedoch auf solche Abbauprodukte des Lanostadienols, in welchen an Stelle der Seitenkette im Ring D eine Sauerstofffunktion enthalten ist, nicht ohne weiteres übertragen werden. Abbauprodukte dieser Art stellen aber Verbindungen dar, in denen die genaue Haftstelle der Isooctylylen-Seitenkette im Ring D²⁾ des Gerüsts leicht festgelegt werden könnte.

In diesem Zusammenhang haben wir eine neue Variante der Öffnung des Ringes C ausgearbeitet. Im folgenden werden Modellversuche beschrieben, die mit dem Ring-C-Keton, Acetoxy-lanostanon (V)³⁾ durchgeführt wurden. Die neue Methode zur Öffnung des Ringes C wurde bereits auf das Diacetoxy-keton XVII⁵⁾ übertragen. Das Ergebnis dieser Versuche wird in einer folgenden Arbeit bekanntgegeben (vgl. dazu auch den „Zusatz bei der Korrektur“ auf Seite 2068 dieser Arbeit).

Bei der Oxydation des Acetoxy-lanostanons (V) mit Selendioxyd in Dioxan bei 180° werden zwei weitere Sauerstofffunktionen in den Ring C eingeführt, von denen die eine als Keto-Gruppe, die zweite als tertiäres Hydroxyl an einer der Verknüpfungsstellen der Ringe B und C vorliegt. Das erhaltene Oxydationsprodukt VI lässt sich durch

¹⁾ 174. Mitt. Helv. **35**, 1756 (1952).

²⁾ Zur Konstitution des Lanostadienols (I) vgl. W. Voser, Hs. H. Günthard, O. Jeger & L. Ruzicka, Helv. **35**, 66 (1952).

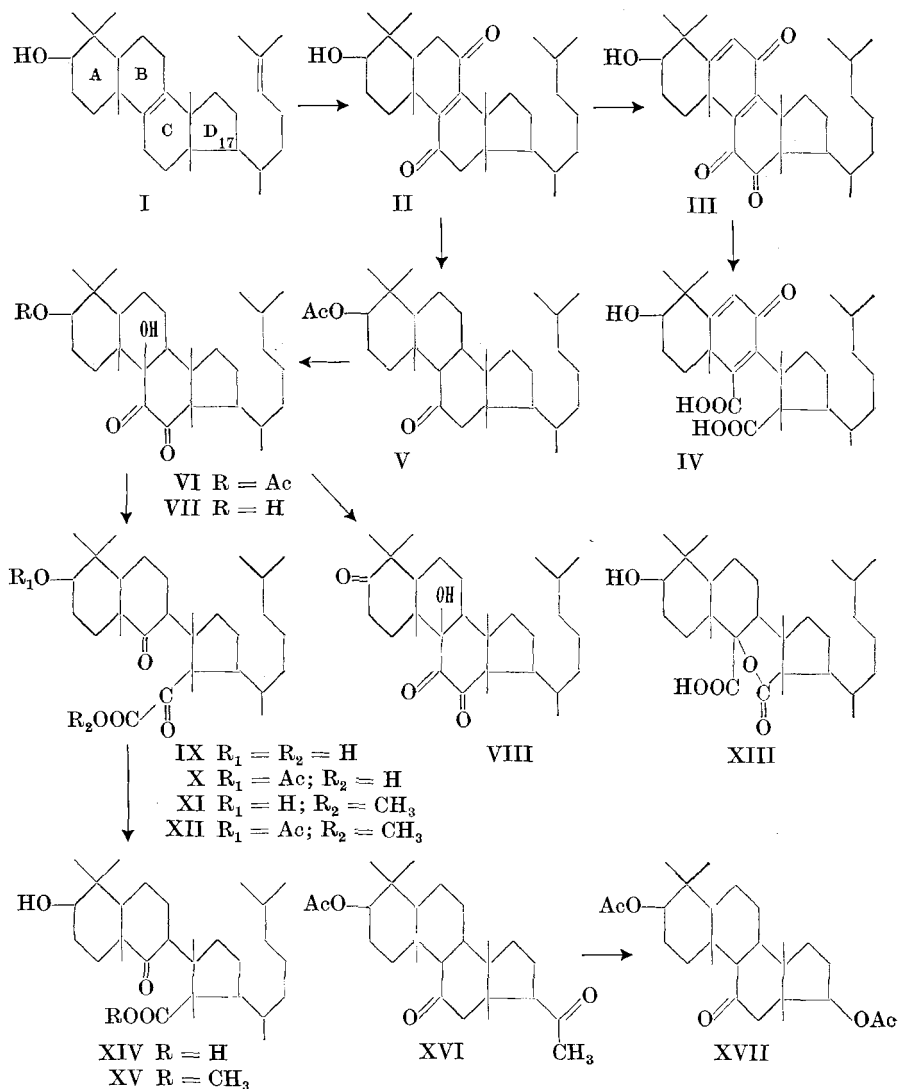
³⁾ W. Voser, M. Montavon, Hs. H. Günthard, O. Jeger & L. Ruzicka, Helv. **33**, 1893 (1950).

⁴⁾ J. F. Cavalla & J. F. McGhie, Soc. **1951**, 744.

⁵⁾ Das Diacetoxy-keton XVII kann in guter Ausbeute durch Oxydation des Acetoxydiketons XVI⁶⁾ mit Benzopersäure bereitet werden. Die Verbindung XVII schmilzt bei 236–237°; $[\alpha]_D = +40^\circ$ ($c = 0,95$).

⁶⁾ W. Voser, O. Jeger & L. Ruzicka, Helv. **35**, 503 (1952).

Behandlung mit 1-n. methylalkoholischer Kalilauge verseifen, wobei das Dioxy-diketon VII entsteht. Die Verbindung VII kann einerseits zum Monoacetat VI reacetyliert, anderseits mit Chrom(VI)-oxyd zum Oxy-triketon VIII oxydiert werden.



Die Diskussion des IR.-Absorptionsspektrums¹⁾ der Verbindung VI ergibt folgendes: Im festen Zustand (Fig. A, Kurve 1) zeigt die Verbindung VI eine Hydroxyl- (3300 cm^{-1}) und eine Acetoxy-Gruppe; die Frequenz [$\nu(\text{CO})$ 1718 (Schulter), $\nu(\text{OCO})$ 1260 cm^{-1}] der letzteren ist wie in manchen Ring-A-Acetaten der Lanostan-Reihe abnormal tief.

¹⁾ Die in dieser Arbeit erwähnten IR.-Absorptionsspektren wurden von Hrn. A. Hübscher mit einem Baird-,double-beam"-Spektrographen aufgenommen.

Dagegen ist die Anwesenheit der α -Diketo-Gruppierung im Ring C nicht ohne weiteres aus dem IR-Absorptionsspektrum ableitbar, da die ν (CO)-Frequenz dieser Gruppierung bei ca. 1706 cm^{-1} auftritt¹). Auch im IR.-Spektrum der in Schwefelkohlenstoff gelösten Verbindung VI (Fig. A, Kurve 2) sind sämtliche ν (CO)-Frequenzen relativ tief; das nun auftretende Triplett liegt, wie in Übereinstimmung mit der zugeteilten Konstitution zu erwarten war, bei 1721 cm^{-1} (Schulter; Acetoxy-Gruppe)²), 1718 und 1712 cm^{-1} (Ring-C-Diketo-Gruppierung).

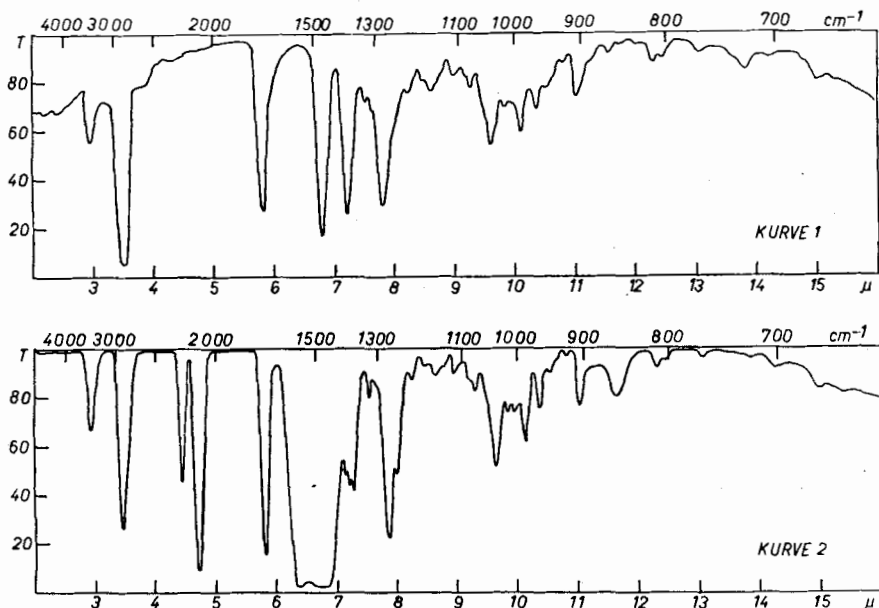


Fig. A.

Kurve 1: Acetat VI in Nujol-Paste.

Kurve 2: Acetat VI in Schwefelkohlenstoff-Lösung.

Bei der Spaltung der Verbindung VI mit alkalischem Wasserstoffperoxyd können je nach den angewandten Reaktionsbedingungen zwei verschiedene einbasische Säuren erhalten werden. Bei kürzer Reaktionsdauer und tiefer Temperatur bleibt der Acetat-Rest im Ring A erhalten, und es findet lediglich eine Spaltung der α -Oxyketo-Gruppierung im Ring C statt, wobei die tricyclische Acetoxydiketo-säure X gebildet wird. Unter energischeren Bedingungen wird gleichzeitig mit dieser oxydativen Spaltung der Acetat-Rest im Ring A verseift. Im letzteren Falle erhält man die Oxydiketo-säure IX, welche sich zum Acetat X verestern lässt. Die tricyclische Säure IX wurde ferner durch die Derivate XI und XII näher charakterisiert.

¹) Im allgemeinen liegen die ν (CO)-Frequenzen von nicht enolisierbaren 1,2-Diketo-Gruppierungen in 6-Ringen bei ca. 1720 cm^{-1} .

²) Die zugehörige ν (OCO)-Bande des Acetoxy-Restes scheint bei der gelösten Substanz komplex zu sein.

Für das eben erwähnte Oxydationsprodukt der Verbindung VI könnte neben der Konstitution einer Oxy-diketo-säure IX auch die Struktur eines isomeren Dioxy-dicarbon-säure-lactons XIII in Betracht gezogen werden, um so mehr, als bekannt ist, dass Ring-C-Diketone vom Typus III bei der unter gleichen Bedingungen durchgeführten Oxydation eine Spaltung zwischen den beiden Carbonyl-Gruppen erfahren¹⁾.

Eine eindeutige Unterscheidung zwischen den beiden Konstitutionen IX und XIII war auf Grund des weiteren Abbaues und mit Hilfe der IR-Absorptionsspektren der Oxy-diketo-säure IX und ihrer Derivate X, XI und XII leicht möglich. So liefert die Verbindung IX bei der weiteren Oxydation mit Blei(IV)-acetat die nor-Oxy-keto-säure XIV, welche in Form ihres Methylesters XV analysiert wurde. Bei dieser unter milden Bedingungen durchgeführten Oxydation findet somit eine Decarboxylierung statt, was bekanntlich für α -Keto-carbonsäuren sehr charakteristisch ist²⁾.

Zum gleichen Ergebnis über die Konstitution der Säure IX und ihrer Derivate X, XI und XII führen wie erwähnt, auch die IR.-Absorptionsspektren dieser Verbindungen. Es treten im IR.-Spektrum der Oxy-diketo-säure IX (Fig. B, Kurve 1) bei 3500 und 3130 cm^{-1} Banden auf, welche der Hydroxyl-Gruppe im Ring A bzw. dem assoziierten Hydroxyl der Carboxyl-Gruppe zugeordnet werden müssen. Die Anwesenheit einer 6-Ring-Carbonyl-Gruppe und einer α -Keto-carbonsäure-Gruppierung kann mit den Banden 1698, 1704 und 1742 cm^{-1} in Zusammenhang gebracht werden³⁾. Der Methylester XI der Verbindung IX besitzt im IR.-Absorptionsspektrum (Fig. B, Kurve 3) Banden bei 3580 cm^{-1} (Hydroxyl-Gruppe), 1739 und 1709 cm^{-1} . Die letzteren beiden dürften von der α -Keto-säure-methylester-Gruppe bzw. dem 6-Ring-Carbonyl herrühren⁴⁾.

Auch im IR.-Spektrum der Acetoxy-diketosäure X (Fig. B, Kurve 2) erscheinen die angenommenen funktionellen Gruppen. Zunächst dürfte die bei 3120 cm^{-1} beobachtbare Bande zum assoziierten Hydroxyl der Carbonyl-Gruppe gehören. Weiter kann die in der $\nu(\text{CO})$ -Region auftretende komplizierte Bandengruppe wie folgt aufgeteilt werden: 1761 cm^{-1} $\nu(\text{CO})$ der CO-COOH-Gruppe⁵⁾, 1718 cm^{-1} $\nu(\text{CO})$ des Acetoxy Restes (siehe auch die zugehörige $\nu(\text{OCO})$ -Bande bei 1260 cm^{-1}) sowie $\nu(\text{CO})$ der α -Keto-Gruppe, 1701 cm^{-1} $\nu(\text{CO})$ der 6-Ring-Keto-Gruppe. Schliesslich können die Banden des IR.-Absorptionsspektrums des Acetoxy-diketo-säure-methylesters XII (Fig. B, Kurve 4) wie folgt gedeutet werden⁶⁾: 1739 cm^{-1} (Schulter) α -Keto-säure-methylester-Gruppe; 1730 cm^{-1} Acetoxy-Gruppe und 1702 cm^{-1} 6-Ring-Keto-Gruppe.

Zusatz bei der Korrektur (26. IX.). Bei der Übertragung der in dieser Arbeit beschriebenen Reaktionsfolge ($\text{V} \rightarrow \text{VI} \rightarrow \text{IX} \rightarrow \text{XIV}$) auf das Diacetoxy-keton XVII erhielten wir die Dioxy-keto-säure XVIII [Smp. 258—259° (unter Zers.); $[\alpha]_{\text{D}} = -25^{\circ}$ ($c = 1,00$ in Fein-

¹⁾ Vgl. dazu Fussnoten ³⁾ und ⁴⁾ auf Seite 2065.

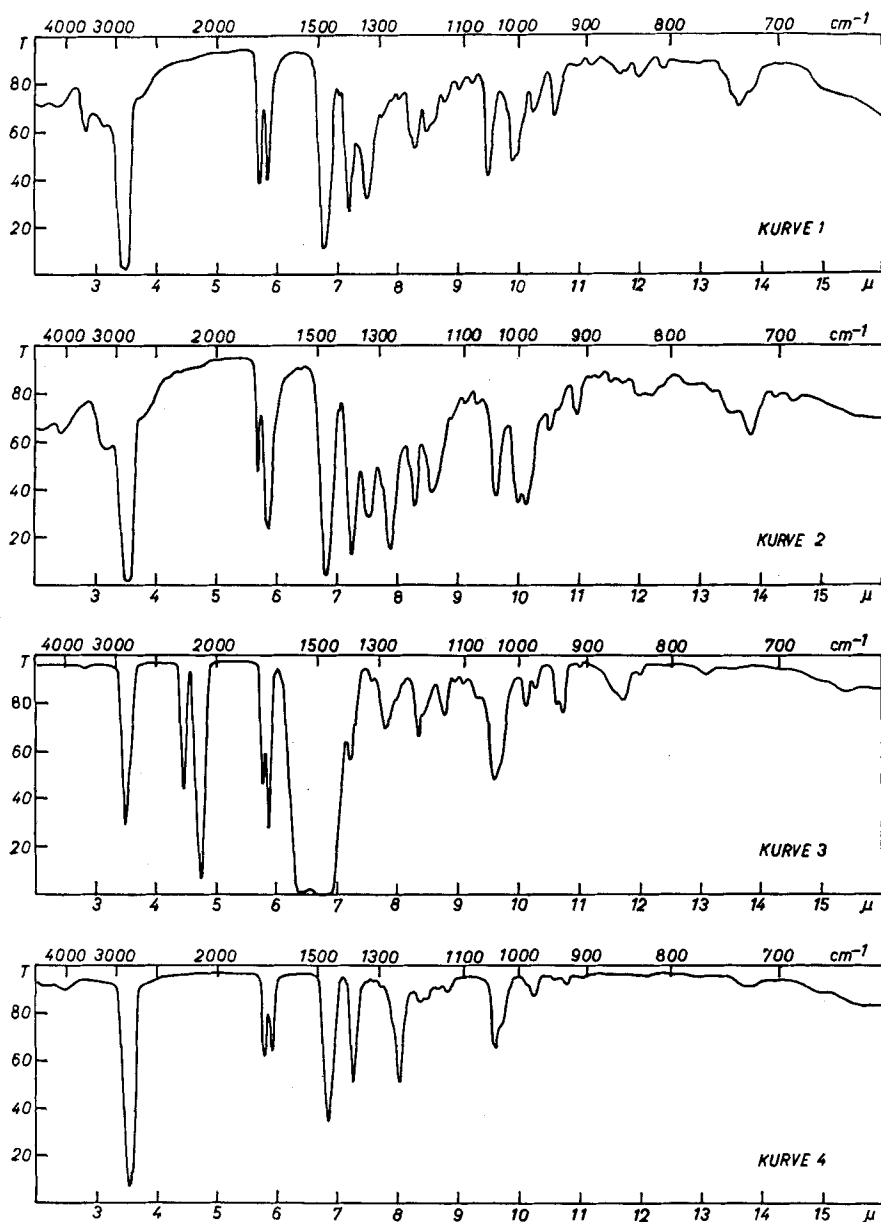
²⁾ Vgl. dazu E. Baer, Am. Soc. **62**, 1597 (1940).

³⁾ Vgl. dazu z.B. K. W. F. Kohlrausch, Hand- und Jahrbuch der Chem. Physik, Bd. IX, Teil 6.

⁴⁾ Vgl. Fussnote 3.

⁵⁾ Im Raman-Spektrum von α -Ketosäuren sind ebenfalls schon derartig hohe Frequenzen beobachtet worden.

⁶⁾ Mit diesen Annahmen sind auch die beobachteten Intensitäten der Banden in der $\nu(\text{CO})$ -Region verträglich.

Fig. B¹).

Kurve 1: Oxy-diketo-säure IX.

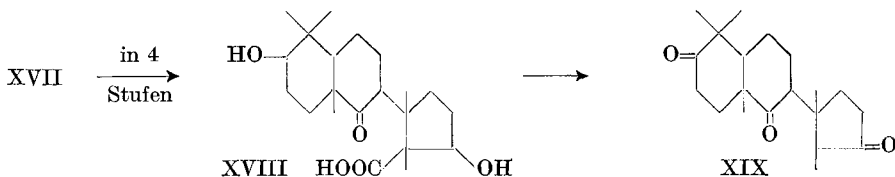
Kurve 3: Oxy-diketo-säuremethylester XI.

Kurve 2: Acetoxy-diketo-säure X.

Kurve 4: Acetoxy-diketo-säuremethylester XII.

¹) Die Kurven 1, 2 und 4 wurden in Nujol-Paste, die Kurve 3 in Schwefelkohlenstoff-Lösung aufgenommen.

sprit)], welche bei der Oxydation mit Chrom(VI)-oxyd unter Decarboxylierung in das tricyclische Triketon XIX [Smp. 110—112°; $[\alpha]_D = +23^0$ ($c = 0,96$ in Chloroform)] überging. Darin liegt ein klarer experimenteller Beweis, dass es sich bei der Dioxy-keto-säure XVIII um eine β -Oxy-säure handelt, und dass die lange Seitenkette des Lanostadienols tatsächlich mit dem Kohlenstoffatom 17 des Cyclopentano-perhydrophenanthren-Gerüsts verbunden sein muss. Damit ist die von uns vorgeschlagene Konstitution I¹⁾ für das Lanostadienol endgültig bewiesen.



Der Rockefeller Foundation in New York und der CIBA Aktiengesellschaft in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil²⁾.

Oxydation von Acetoxy-lanostanon (V)³⁾ mit Selendioxyd in Dioxan bei 180°. 500 mg Substanz V wurden in 7 cm³ abs. Dioxan (über Natrium gekocht und abdestilliert) gelöst und die Lösung mit 750 mg fein pulverisiertem Selendioxyd im Einschlussrohr 4 Std. auf 180° erhitzt. Das ausgeschiedene Selen und das überschüssige Selendioxyd wurden abfiltriert, das Filtrat mit Äther verdünnt und die ätherische Lösung mit verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschen. Das orange-gelbe Oxydationsprodukt wurde in einem Petroläther-Benzol-Gemisch (1:1) gelöst und an einer Säule von 15 g Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert. Die Petroläther-Benzol-Eluate (100 mg) waren gelb gefärbt; sie wurden noch nicht weiter untersucht. Mit Benzol, Benzol-Äther-Gemischen und Äther wurden 310 mg einer schwach gelben Substanz eluiert, die aus Methanol in hellgelben, derben Nadeln kristallisierte. Nach einmaligem Umkristallisieren schmolz das Präparat konstant bei 211—212°. Das Analysenpräparat wurde dreimal umkristallisiert und bei 195° im Hochvakuum sublimiert.

3,780 mg Subst. gaben 10,280 mg CO₂ und 3,422 mg H₂O
 C₃₂H₅₂O₅ Ber. C 74,37 H 10,14% Gef. C 74,20 H 10,13%
 $[\alpha]_D = +140^0$ ($c = 1,11$)

Das UV.-Absorptionsspektrum in Feinsprit weist Banden bei 290 m μ , $\log \epsilon = 2,0$ und 375 m μ , $\log \epsilon = 1,7$ auf.

Es liegt das Oxydationsprodukt VI vor.

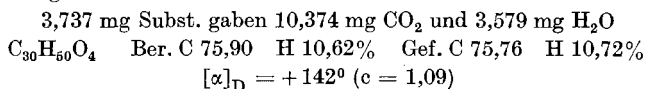
Alkalische Verseifung des Diketo-diol-monoacetats VI. 500 mg Substanz VI wurden in 50 cm³ 1-n. äthanolischer Kalilauge unter leichtem Erwärmen gelöst und die dunkelgelbe Lösung 17 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Das Rohprodukt kristallisierte aus Methanol-Wasser; Smp. 177—178°. Aus Methylenchlorid-Hexan wurden Nadeln erhalten, die nach zweimaliger Umkristallisation konstant bei 183—184°

¹⁾ W. Voser, Hs. H. Günthard, O. Jeger & L. Ruzicka, Helv. **35**, 66 (1952).

²⁾ Die Smp. sind korrigiert und wurden in einer im Vakuum zugeschmolzenen Kapillare bestimmt; die spezifischen Drehungen wurden in Chloroform-Lösung in einem Rohr von 1 dm Länge gemessen.

³⁾ W. Voser, M. Montavon, Hs. H. Günthard, O. Jeger & L. Ruzicka, Helv. **33**, 1893 (1950).

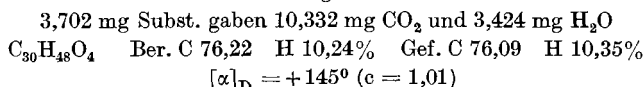
schmolzen. Das Analysenpräparat wurde dreimal umkristallisiert und im Hochvakuum bei 100° 20 Std. getrocknet.



Es liegt das Dioxy-diketon VII vor.

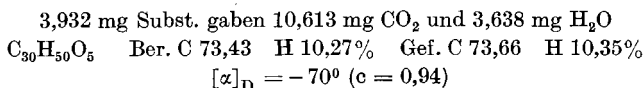
Reacetylierung. 100 mg Substanz VII wurden bei Zimmertemperatur mit 2 cm³ Acetanhydrid-Pyridin (1:1) über Nacht stehengelassen. Das Reaktionsprodukt war nach Smp. und Misch-Smp. identisch mit dem Oxydationsprodukt VI.

Oxydation des Dioxy-diketons VII mit Chrom(VI)-oxyd. 600 mg Substanz VII wurden in 40 cm³ Benzol und 10 cm³ Eisessig gelöst und die Lösung unter guter Durchmischung und gleichzeitiger Eiskühlung während einer Viertelstunde mit 10 cm³ einer nach Kiliani aus 60 g Natriumdichromat, 270 cm³ Wasser und 80 g konz. Schwefelsäure bereiteten Oxydationsmischung oxydiert und anschliessend das überschüssige Oxydationsmittel durch Zugabe von Natriumhydrogensulfid zerstört. Das rohe, neutrale Reaktionsprodukt schmolz bei 167–168°. Es kristallisierte aus Methylenchlorid-Hexan in Blättchen vom Smp. 169–170°. Zur Analyse wurde das Präparat dreimal umkristallisiert und im Hochvakuum 20 Std. bei 120° getrocknet.



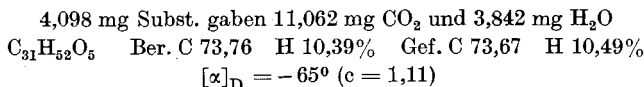
Es liegt das Oxy-triketon VIII vor.

Oxydation des Diketo-diol-monoacetats VI mit alkalischem Wasserstoffperoxyd bei Zimmertemperatur. 970 mg Substanz VI wurden unter leichtem Erwärmen in 100 cm³ Methanol gelöst und bei Zimmertemperatur mit einer Lösung von 10 g Kalilauge, 10 cm³ Wasser und 40 cm³ Methanol versetzt. Zum Reaktionsgemisch wurden 2 cm³ 30-proz. Wasserstoffperoxyd zugefügt. Nach 20 Std. wurde wie üblich aufgearbeitet. Die sauren Reaktionsprodukte wurden mit einem Äther-Chloroform-Gemisch extrahiert und aus Methylenchlorid-Hexan umkristallisiert. Nach einmaliger Kristallisation schmolzen die erhaltenen 800 mg Nadeln konstant bei 124–126° (unter Zers.). Das Analysenpräparat wurde nach dreimaligem Umkristallisieren 20 Std. bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

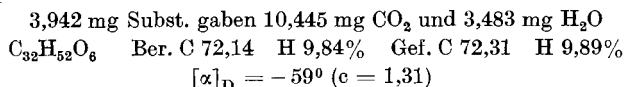


Es liegt die Oxy-diketo-säure IX vor.

Oxy-diketo-säure-methylester XI. 100 mg Oxy-diketo-säure IX wurden in üblicher Weise mit Diazomethan verestert. Aus Methanol-Wasser wurden verfilzte Nadeln vom Smp. 164–165° erhalten. Das Analysenpräparat wurde dreimal umkristallisiert und im Hochvakuum zwei Tage bei 100° getrocknet.



Acetoxy-diketo-säure X. 300 mg Oxy-diketo-säure IX wurden mit 6 cm³ Pyridin-Acetanhydrid (1:1) über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Aus Methylenchlorid-Hexan wurden Nadeln erhalten, die bei 152–153° schmolzen (sintern ab 146°). Das dreimal umkristallisierte und im Hochvakuum während 20 Std. bei 80° getrocknete Analysenpräparat schmolz bei 153–154°.



Acetoxy-diketo-säure-methylester XII. 100 mg Acetoxy-diketo-säure X wurden mit Diazomethan verestert. Aus Methylenchlorid-Hexan erhielt man Kristalle vom Smp. 167—168°. Das Analysenpräparat wurde dreimal umkristallisiert und im Hochvakuum 20 Std. bei 80° getrocknet.

3,662 mg Subst. gaben 9,707 mg CO₂ und 3,276 mg H₂O
 C₃₃H₅₄O₈ Ber. C 72,49 H 9,96% Gef. C 72,34 H 10,01%
 $[\alpha]_D = -45^\circ$ (c = 0,63)

Oxydation des Diketo-diol-monacetats VI mit alkalischem Wasserstoffperoxyd unter Eiskühlung. 70 mg Substanz VI wurden in 2 cm³ Dioxan gelöst und unter Kühlung mit Eiswasser mit 10 cm³ einer 1-proz. methanolischen Kalilauge und 0,2 cm³ 30-proz. Wasserstoffperoxyd versetzt. Nach drei Min. wurde das farblose Reaktionsgemisch in Wasser eingeführt und wie üblich aufgearbeitet. Die aus Methylenchlorid-Hexan erhaltenen Kristalle schmolzen bei 152—153° und gaben mit dem durch Acetylierung der Oxydiketo-säure IX hergestellten Acetat X keine Schmelzpunktserniedrigung.

Oxydation der Oxy-diketo-säure IX mit Blei(IV)-acetat. 150 mg Substanz IX wurden mit 5 cm³ bei Zimmertemperatur gesättigter, benzolischer Blei(IV)-acetat-Lösung 1 Std. auf 60° erhitzt. Nach der Aufarbeitung wurde das erhaltene Rohprodukt mit Diazomethan verestert und dreimal aus Methylenchlorid-Hexan umkristallisiert. Das Analysenpräparat schmolz bei 159—160° und wurde 20 Std. bei 90° im Hochvakuum getrocknet.

3,804 mg Subst. gaben 10,553 mg CO₂ und 3,782 mg H₂O
 C₃₀H₅₂O₄ Ber. C 75,58 H 11,00% Gef. C 75,71 H 11,13%
 $[\alpha]_D = -37^\circ$ (c = 1,01)

Es liegt der nor-Oxy-keto-säure-methylester XV vor.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung W. Manser) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Am Beispiel des Acetoxy-lanostanons (V), welches eine reaktionsträge Carbonyl-Gruppe im Ring C enthält, wird eine neue Reaktionsfolge beschrieben, die erlaubt, den Ring C des Gerüsts zu öffnen. Als Endprodukt dieser Versuche wurde eine tricyclische nor-Verbindung XIV erhalten, die an der ursprünglichen Verknüpfungsstelle der Ringe B und C eine Carbonyl-Gruppe und am Ring D eine Carboxyl-Gruppe aufweist. Die beschriebenen Umsetzungen sollen¹⁾ in der Folge auf solche Derivate des Lanostadienols übertragen werden, die an Stelle der Seitenkette im Ring D eine Sauerstofffunktion enthalten (vgl. z. B. das Diacetoxy-keton XVII). Die in dieser Abhandlung beschriebene Reaktionsfolge ist somit als Vorversuch für Arbeiten zur Festlegung der Haftstelle der langen Seitenkette am D-Ring des Lanostadienols zu betrachten.

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

¹⁾ In einem Zusatz bei der Korrektur wird über die Durchführung dieser Umsetzungen kurz berichtet.