

155. Über die Stereochemie der Sumaresinolsäure und deren Überführung in Oleanolsäure¹⁾²⁾

von C. Djerassi, G. H. Thomas und O. Jeger.

(30. VI. 55.)

Die Konstitutionsformel Ia der Sumaresinolsäure wurde im Jahre 1943 von *L. Ruzicka* und Mitarbeitern zur Diskussion gestellt³⁾ und kurze Zeit später weitgehend bewiesen⁴⁾. Die Sumaresinolsäure wurde dabei in das ungesättigte Keto-lacton V übergeführt und dieses mit Chrom(VI)-oxyd zu den Verbindungen VI, VII und VIII abgebaut. Da die Abbauprodukte VII und VIII auch aus dem Hedera-genin (IX) erhalten worden waren⁵⁾, folgte aus diesem Resultat die gleiche Anordnung von 27 Kohlenstoffatomen bei Ia und IX. Dagegen hatte man für die Konfiguration der Kohlenstoffatome 3, 5 und 6 der Sumaresinolsäure bisher noch keinen Anhaltspunkt; lediglich für das Hydroxyl an C-3 konnte auf Grund eines Vergleiches der optischen Drehungen die gleiche Konfiguration wie für das Hydroxyl der Oleanolsäure (IIIa) angenommen werden.

Bereits damals⁷⁾ wurden Versuche unternommen, durch Eliminierung der Sauerstoff-Funktion im Ring B zur Oleanolsäure zu gelangen und auf diese Weise die noch fehlenden Einzelheiten über die Stereochemie des Kohlenstoffgerüstes zu erhalten. Diese Versuche sind aber misslungen. So z. B. konnte die ausserordentlich stark gehinderte Ketogruppe an C-6 des Oxy-keto-methylesters IIc weder nach *Clemmensen* noch nach *Wolff-Kishner* reduziert werden. In dem aus Sumaresinolsäure durch Wasserabspaltung erhaltenen Δ^5 -Anhydro-sumaresinolsäure-methylester liess sich auch die Doppelbindung im Ring B katalytisch nicht hydrieren.

Nachdem nun kürzlich gezeigt wurde, dass eine Modifikation der Reduktion nach *Wolff-Kishner* zur Eliminierung von stark gehinderten Ketogruppen bei 15-Oxo-14-methyl-Steroiden⁸⁾ und bei

¹⁾ Diese Arbeit ist als 14. Mitt. in der Reihe „Terpenoids“ zu betrachten. 13. Mitt.: J. Amer. chem. Soc. **77**, 1825 (1955).

²⁾ Zur Kenntnis der Triterpene, 187. Mitt.; 186. Mitt.: Helv. **38**, 1298 (1955).

³⁾ *L. Ruzicka, O. Jeger, A. Grob & H. Hösli*, Helv. **26**, 2283 (1943).

⁴⁾ *L. Ruzicka, J. Norymberski & O. Jeger*, Helv. **28**, 380 (1945).

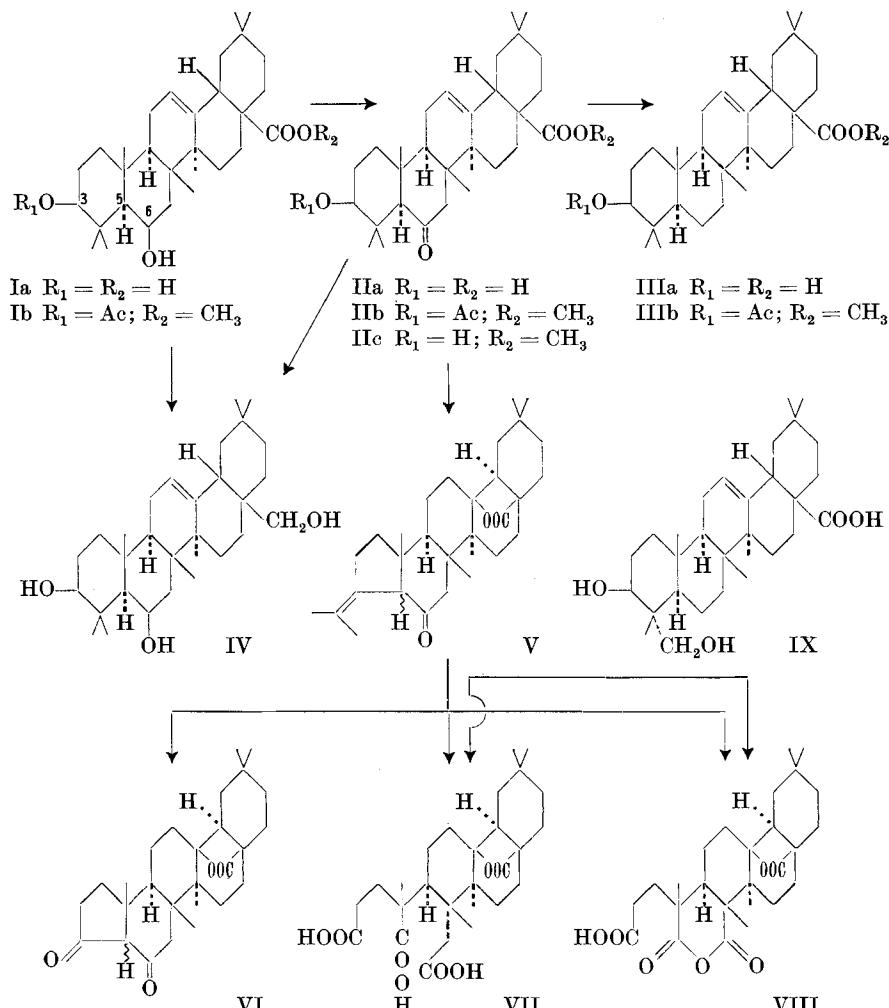
⁵⁾ *Z. Kitasato*, Acta Phytochem. **9**, 59 (1937); **10**, 204 (1937).

⁶⁾ *L. Ruzicka, J. Norymberski & O. Jeger*, Helv. **26**, 2242 (1943).

⁷⁾ Helv. **26**, 2283 (1943).

⁸⁾ *D. H. R. Barton, D. A. J. Ives, R. B. Kelly, R. B. Woodward & A. A. Patchett*, J. Soc. chem. Ind. **1954**, 605; *R. B. Woodward, A. A. Patchett, D. H. R. Barton, D. A. J. Ives & R. B. Kelly*, J. Amer. chem. Soc. **76**, 2852 (1954); *D. H. R. Barton, D. A. J. Ives & B. R. Thomas*, J. chem. Soc. **1955**, 2056. Prof. *D. H. R. Barton* danken wir hier nochmals für die freundliche Bekanntgabe der noch nicht veröffentlichten Einzelheiten dieses Verfahrens.

11-Oxo-Steroidsapogeninen¹⁾ führt, haben wir die Reduktion des Oxy-keto-methylesters IIc nochmals untersucht. Tatsächlich zeigte es sich nun, dass bei sehr langer Reduktion von IIc (3 Tage bei 180° und 2 Tage bei 210°) Oleanolsäure (IIIa) entsteht. Die Ausbeute an Oleanolsäure, die in Form ihres Acetyl-methylesters (IIIb) identifiziert wurde, betrug ca. 33%; ausser Oleanolsäure konnte aus dem Reduktionsprodukt auch das verseifte Ausgangsmaterial IIa isoliert werden.



Damit ist es erstmals gelungen, die Sumaresinolsäure mit Hilfe einer zweistufigen Reaktionsfolge in die Oleanolsäure überzuführen.

¹⁾ C. Djerassi & G. H. Thomas, J. Soc. chem. Ind. 1954, 1228.

Dieses Resultat gibt auch eine feste Grundlage für die Ableitung der Konfiguration von C-3 und C-5 der Sumaresinolsäure. Die früher beim Übergang $\text{II} \rightarrow \text{V}$ beschriebene¹⁾ Umlagerung im Ring A ist aus stereoelektronischen Gründen nur bei einer 3β -Oxy- 5α -Verbindung (vgl. II) oder bei einem Isomeren mit 3α -Oxy- 5β -Konfiguration möglich. Die 3α -Oxy- 5β -Variante fällt aber ausser Betracht, da sie die Annahme einer Inversion am C-3 und C-5 vor der Reduktion zur Oleanolsäure voraussetzt, was im Hinblick auf die Isolierung des unveränderten Ausgangsmaterials IIa aus dem Reduktionsprodukt unwahrscheinlich ist. Auch zeigen die optischen Drehungen der Sumaresinolsäure und ihrer Derivate eine 3β -Konfiguration des Hydroxyls an.

Abschliessend soll noch die Konfiguration des Hydroxyls an C-6 diskutiert werden. Es ist offensichtlich, dass es eine axiale Konstellation besitzt (6β), da es nur unter sehr energischen Bedingungen acetyliert werden kann²⁾. Eine weitere Stütze für diese Annahme erhält man in der Feststellung, dass die Reduktion des Oxy-keto-methylesters IIc mit Lithiumaluminiumhydrid zum Triol IV führt³⁾, das unter gleichen Bedingungen auch aus dem Acetyl-sumaresinolsäure-methylester (Ib) gebildet wird. Da erfahrungsgemäss stark gehinderte Ketone mit Lithiumaluminiumhydrid axiale Alkohole²⁾ liefern, darf man somit die Konstitutionsformel I der Sumaresinolsäure (= 6β -Oxy-oleanolsäure) als vollständig bewiesen betrachten.

G. H. T. dankt dem *Division of Research Grants* (Grant No. G-3863) des *U. S. Public Health Service* für ein Stipendium, das ihm die Beteiligung an dieser Untersuchung ermöglichte.

Experimenteller Teil⁴⁾.

Oxy-keto-methylester IIc. 1,0 g 3-Acetyl-sumaresinolsäure-methylester (Ib)⁵⁾ in 30 cm³ Pyridin wurde bei Zimmertemperatur mit 1,0 g Chrom(VI)-oxyd versetzt und das Reaktionsgemisch 18 Std. stehengelassen. Nach der üblichen Aufarbeitung und einmaliger Kristallisation aus Chloroform-Methanol wurden 780 mg des Acetoxy-keto-methylesters IIb⁵⁾ vom Smp. 286—291⁰ erhalten; nach chromatographischer Reinigung und nochmaliger Kristallisation Smp. 290—293⁰. 500 mg dieses Präparates wurden mit 5-proz. methylalkoholischer Kalilauge verseift und der Oxy-keto-methylester IIc⁵⁾ aus Methanol umkristallisiert; erhalten 370 mg Substanz vom Smp. 197—199⁰.

Reduktion des Oxy-keto-methylesters IIc nach Wolff-Kishner. Zu einer Natrium-alkoholat-Lösung aus 1,0 g Natrium und 50 cm³ Diäthylenglykol gab man 280 mg des Oxy-keto-methylesters IIc, tropfte dann langsam bei 180⁰ wasserfreies Hydrazin —

¹⁾ *Helv.* **28**, 380 (1945).

²⁾ Vgl. *D. H. R. Barton*, *J. chem. Soc.* **1953**, 1027.

³⁾ Die Ketogruppe in 6 reagiert nicht mit Natriumborhydrid unter Bedingungen, die zur Reduktion von 11-Keto-Steroiden führen; vgl. *E. P. Oliveto & E. B. Hershberg*, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 488 (1953).

⁴⁾ Die Smp. sind auf einem *Kofler*-Block, die spez. Drehungen in Chloroform-Lösung bestimmt worden. Die IR.-Absorptionsspektren wurden in Schwefelkohlenstoff-Lösung mit einem *Baird*-„double beam“-Spektrophotometer gemessen.

⁵⁾ *L. Ruzicka, O. Jeger, A. Grob & H. Hösli*, *Helv.* **26**, 2283 (1943).

bereitet durch 4 Std. Erhitzen von 50 cm³ 80-proz. Hydrazinhydrat über 50 g Natriumhydroxyd — ein und erhitzte das Gemisch 3 Tage auf 180°. Danach destillierte man soviel Hydrazin ab, bis der Sdp. des Gemisches sich auf 210° erhöhte, und liess es noch 2 Tage bei dieser Temperatur reagieren. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das Reduktionsprodukt mit Diazomethan verestert, dann mit Acetanhydrid-Pyridin acetyliert und schliesslich an einer Säule von 9 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Petroläther-Benzol-(1:1)-Gemisch eluierte 98 mg Substanz, die nach einmaliger Kristallisation aus Methanol bei 221—223° schmolz; $[\alpha]_D^{24} = +70^\circ$ (c = 1,045). Nach Smp., Mischprobe, spez. Drehung und dem IR.-Absorptionsspektrum liegt Acetyl-oleanolsäure-methylester (IIIb)¹⁾ vor; Rohausbeute 33% d. Th.

Mit Benzol-Äther-(1:1)-Gemisch konnten aus der Säule 43 mg einer Substanz eluiert werden, die nach zweimaliger Kristallisation aus Chloroform-Methanol bei 289—292° schmolz und eine spez. Drehung $[\alpha]_D^{24} = +49^\circ$ (c = 0,59), zeigte. Nach Smp., Mischprobe und IR.-Absorptionsspektrum liegt der Acetoxy-keto-methylester IIb vor.

Bei einem weiteren Reduktionsversuch wurden 250 mg des Acetyl-keto-methylesters IIb genau gleich wie im ersten Ansatz der Oxy-keto-methylester IIc behandelt, jedoch die Reaktionszeit auf 18 Std. bei 180° und 24 Std. bei 210° begrenzt. Nach der gleichen Aufarbeitung und Reinigung erhielt man 17 mg des Acetyl-oleanolsäure-methylesters (IIIb) und 95 mg nicht reduziertes Ausgangsmaterial.

Δ¹²-18β(H)-3β, 6β, 28-Trioxo-oleanen (IV). a) 150 mg Acetyl-sumaresinolsäure-methylester (Ib) reduzierte man in ätherischer Lösung während 20 Std. mit einem Überschuss von Lithiumaluminiumhydrid. Nach der Aufarbeitung wurde das kristalline Rohprodukt aus Äther-Hexan umgelöst, wonach 115 mg Substanz vom Smp. 266—271°, $[\alpha]_D^{24} = +54,3^\circ$ (c = 1,08) resultierten.

$C_{30}H_{50}O_3$ Ber. C 78,55 H 10,99% Gef. C 78,17 H 11,02%

b) Analoge Reduktion des Acetyl-keto-methylesters IIb (125 mg) ergab 90 mg des Triols IV vom Smp. 265—269°, $[\alpha]_D^{24} = +55,2^\circ$ (c = 1,31). Die unter a) und b) bereiteten Präparate von IV wurden nach Smp., Misch-Smp. und dem IR.-Absorptionsspektrum identifiziert.

SUMMARY.

Sumaresinolic acid has been converted into oleanolic acid, thus making possible a definite stereochemical assignment at carbon atoms 3, 5 and 6. Sumaresinolic acid can now be defined as 6β-hydroxy-oleanolic acid.

Department of Chemistry, Wayne University,
Detroit, Michigan, USA. und
Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

¹⁾ A. Winterstein & G. Stein, Z. physiol. Chem. 199, 64 (1931), geben Smp. 218—220°, $[\alpha]_D = +66,7^\circ, +70,4^\circ$ an.