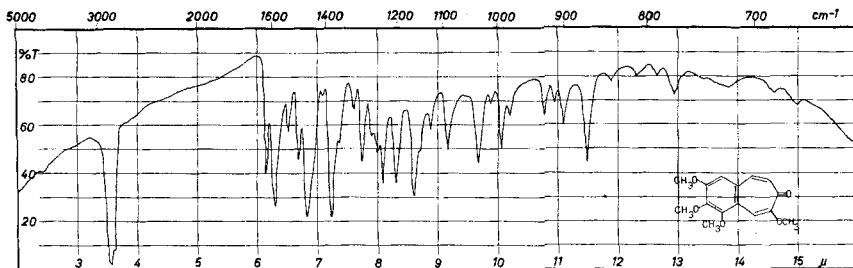


UV.-Spektrum:  $\lambda$  max 251 m $\mu$  (4,42); 292 m $\mu$  (4,60); 374 m $\mu$  (3,74) (Äthanol);  
 IR.-Spektrum: Banden bei 1630, 1585, 1537 cm<sup>-1</sup>.



2,4-Dinitrophenyl-hydrazon: Dunkelviolette Kristalle vom Smp. 227° aus Chloroform-Methanol.

C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>8</sub>N<sub>4</sub> Ber. C 55,26 H 4,42 N 12,28% Gef. C 55,22 H 4,41 N 12,22%

Die Analysen wurden in der mikroanalytischen Abteilung der ETH. (Leitung W. Manser) durchgeführt.

#### SUMMARY.

The preparation of the 2',3',4',4-tetramethoxy-benzotropylium cation and some of its chemical and physico-chemical properties are described.

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

## 226. Zur Kenntnis der Triterpene.

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

### Eine stereochemische Interpretation der biogenetischen Isoprenregel bei den Triterpenen

von A. Eschenmoser, L. Ruzicka, O. Jeger und D. Arigoni.

(13. X. 55.)

Für die erstmals von K. Bloch & D. Rittenberg<sup>2)</sup> beschriebene Biosynthese des Cholesterins aus Essigsäure ist ein Schema vorgeschlagen worden, das auf der Annahme des Squalens als hypothetischem Zwischenprodukt dieser biologischen Reaktionsfolge beruht<sup>3)</sup>. Zu diesen Vorstellungen lieferte, neben den von der bio-

<sup>1)</sup> 189. Mitt., vgl. *Helv.* **38**, 1857 (1955).

<sup>2)</sup> K. Bloch & D. Rittenberg, *J. biol. Chemistry* **159**, 45 (1945); vgl. auch die zusammenfassende Darstellung über die Biogenese des Cholesterins von J. W. Cornforth, *Review of Pure and Applied Chemistry* **4**, 275 (1954).

<sup>3)</sup> R. B. Woodward & K. Bloch, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 2023 (1953); vgl. auch W. G. Dauben, S. Abraham, S. Hotta, I. L. Chaikoff, H. L. Bradlow & A. H. Soloway, *ibid.* **75**, 3038 (1953).

chemischen Forschung beigebrachten, experimentellen Ergebnissen, die kurz vorher bekannt gewordene Konstitutionsformel des Lanosterins<sup>1)</sup> einen wesentlichen Beitrag, da im Rahmen der Squalenhypothese die Formel des Lanosterins einen noch direkteren Zusammenhang mit Squalen aufweist, als diejenige des Cholesterins. Es konnte deshalb für die Biosynthese des Cholesterins aus Essigsäure nicht nur Squalen, sondern auch das Lanosterin als hypothetische Zwischenstufe angenommen werden. In neuester Zeit sind sowohl bezüglich des Squalens<sup>2)</sup> als auch des Lanosterins<sup>3)</sup> experimentelle Ergebnisse erzielt worden, die als gewichtige Stützen dieser Anschauungen zu betrachten sind.

Vor zwei Jahren haben wir darauf hingewiesen, dass sich nicht nur Lanosterin, sondern alle bis dahin bekannten pentacyclischen Triterpen-Verbindungen formell aus Squalen ableiten lassen<sup>4)</sup>. Diese Tatsache, sowie die Möglichkeit der Formulierung analoger Zusammenhänge in der Reihe der Mono-, Sesqui- und Diterpene, haben zur Aufstellung der „biogenetischen Isoprenregel“ geführt. Dieser Regel kommt eine zweifache Bedeutung zu: einerseits liegt ihr ein allgemeines, hypothetisches Schema der Biogenese der Terpenverbindungen zu Grunde, anderseits stellt sie eine umfassende Arbeitshypothese für die Konstitutionserforschung dieser Naturstoffe dar, indem sie von den zur Wahl stehenden Strukturformeln einer Verbindung<sup>5)</sup> *a priori* jenen eine grössere Wahrscheinlichkeit zuschreibt, die sich mit Hilfe von mechanistischen Regeln der organischen Chemie durch formelle Cyclisationen aliphatischer Vorläufer vom Typus des Geraniols, Farnesols, Geranyl-geraniols und des Squalens ableiten lassen. Wie weit den dieser Regel zugrunde liegenden Vorstellungen über die Biosynthese der cyclischen Terpene eine reelle Bedeutung zukommt, kann letztlich nur auf experimentellem Wege entschieden werden. Darüber hinaus lässt sich aber die Auffassung vertreten, dass die Konstitutionserforschung auf dem Terpengebiet nachgerade ein derart fortgeschrittenes Stadium erreicht hat, dass die aus einer grossen Zahl sichergestellter Strukturformeln sich ergebenden Zusammenhänge nicht mehr nur als formelle Regelmässigkeiten im Aufbau der Kohlenstoffgerüste betrachtet werden können, sondern vielmehr als gewichtige Hypothese im Dienste der biogenetischen Forschung zu werten sind.

<sup>1)</sup> W. Voser, M. V. Mijović, H. Heusser, O. Jeger & L. Ruzicka, *Helv.* **35**, 2414 (1952).

<sup>2)</sup> J. W. Cornforth, G. Popják & I. Youhotsky Gore, „Further Studies on the Biosynthesis of Cholesterol and Squalene“; Vortrag gehalten am 28. Juli 1955 am Internat. Symposium über die Biochemie der Lipide an der Universität Gent.

<sup>3)</sup> Privatmitteilung von K. Bloch, dem wir für seine Freundlichkeit bestens danken.

<sup>4)</sup> L. Ruzicka, A. Eschenmoser & H. Heusser, *Experientia* **9**, 362 (1953).

<sup>5)</sup> Die Bezeichnung Strukturformel soll hier durchwegs im Sinne der Kekulé'schen Strukturlehre verwendet werden. Die Bezeichnung Konstitutionsformel soll implizite auch die Konfiguration mit einschliessen.

Die biogenetische Isoprenregel ist im Grunde nichts anderes als eine Ausdehnung der klassischen Isoprenregel auf solche Terpenverbindungen, deren Kohlenstoffgerüste sich formell nicht in Isoprenreste zerlegen lassen. Gerade während der letzten zwei Jahre, die seit der Aufstellung der biogenetischen Isoprenregel verflossen sind, hat sich nun insbesondere auf dem Gebiet der Triterpene die Zahl jener Verbindungen weiter vermehrt, die der klassischen Isoprenregel nicht gehorchen. Zu Lanosterin und den von Lanosterin sich ableitenden  $C_{30}$ - und  $C_{31}$ -Verbindungen<sup>1)</sup> sind noch die Verbindungen vom Typus des Euphols<sup>2)</sup> und Tirucallols<sup>3)</sup>, sowie das Friedelin<sup>4)</sup> hinzugekommen<sup>5)</sup>. Es ist eine höchst bemerkenswerte Tatsache, dass sich – wenn man vorderhand von den triterpenoiden C-31-Verbindungen absieht – alle bekannten Kohlenstoffgerüste cyclischer Triterpene ausnahmslos in das Schema der Squalen-Hypothese einfügen. Ganz analog liegen die Verhältnisse auf dem Gebiete der Sesqui- und Diterpene, so dass sich die biogenetische Isoprenregel in ihrer Funktion als Hilfsmittel der Konstitutionsaufklärung von cyclischen Terpenverbindungen bis heute durchwegs bewährt hat.

Die der biogenetischen Isoprenregel zugrunde liegenden Reaktionsschemata wurden bisher nur zu Ableitung von Strukturformeln<sup>6)</sup> herangezogen. Dagegen wurde noch nicht eingehender geprüft, ob sie auch zur Deutung der Konfiguration brauchbar sind. Ein besonderer Anlass, sich mit dieser Fragestellung zu befassen, bietet die Konstitutionsaufklärung der Triterpene vom Typus des Lanosterins, Euphols und Tirucallols, die untereinander nur in bezug auf die räumliche Lage der Methylgruppen in den Stellungen 13 und 14 sowie der Konfiguration der Kohlenstoffatome 17 und 20 verschieden sind. Im folgenden soll deshalb der Versuch einer alle Triter-

<sup>1)</sup> Vgl. das zusammenfassende Referat von *E. R. H. Jones & T. G. Halsall* in „Fort-schritte der Chemie organischer Naturstoffe“, Bd. 12, S. 44 ff. (1955).

<sup>2)</sup> *K. Christen, M. Dünninger, C. B. Roth, H. Heusser & O. Jeger*, *Helv.* **35**, 1756 (1952); *D. H. R. Barton, J. F. McGhie, M. K. Pradhan & S. A. Knight*, *J. Soc. chem. Ind.* **1954**, 1325; *J. chem. Soc.* **1955**, 876; *D. Arigoni, R. Viterbo, M. Dünninger, O. Jeger & L. Ruzicka*, *Helv.* **37**, 2306 (1954); *E. Ménard, H. Wyler, A. Hiestand, D. Arigoni, O. Jeger & L. Ruzicka*, *Helv.* **38**, 1517 (1955).

<sup>3)</sup> *D. Arigoni, H. Wyler & O. Jeger*, *Helv.* **37**, 1553 (1954); *D. Arigoni, O. Jeger & L. Ruzicka*, *Helv.* **38**, 222 (1955); *E. Ménard, H. Wyler, A. Hiestand, D. Arigoni, O. Jeger & L. Ruzicka*, *Helv.* **38**, 1517 (1955).

<sup>4)</sup> *E. J. Corey & J. J. Ursprung*, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 3667, 3668 (1955); *H. Dutler, O. Jeger & L. Ruzicka*, *Helv.* **38**, 1268 (1955); *G. Brownlie, F. S. Spring, R. Stevenson & W. S. Strachan*, *J. Soc. chem. Ind.* **1955**, 686, 1156; *G. Ourisson & T. Takahashi*, *J. Soc. chem. Ind.* **1955**, 1155.

<sup>5)</sup> Die bekannten Triterpenverbindungen sind mit Ausnahme des Lanosterins und Ambreins bisher nur in Pflanzen aufgefunden worden. Es ist im vorliegenden Zusammenhang von besonderem Interesse, dass auch Squalen aus pflanzlichem Material isoliert worden ist (vgl. *T. Thorbjarnarson & J. C. Drummond*, *Analyst* **60**, 23 (1935)).

<sup>6)</sup> Vgl. Anmerkung 5, Seite 1891.

penverbindungen umfassenden stereochemischen Interpretation der Squalen-Hypothese gemacht werden.

Es liegt auf der Hand, dass ein solcher Versuch nur auf Grund von zusätzlichen, beim heutigen Stand unserer Kenntnisse arbiträren Annahmen geschehen kann. Als wichtigste dieser Annahmen ist die Anwendung der Regeln über den sterischen Verlauf von säurekatalysierten Cyclisationen zu nennen. Diese Regeln sollen deshalb in einem besonderen Kapitel kurz erörtert werden.

#### Sterischer Verlauf von säurekatalysierten Cyclisationen.

Über den Mechanismus von säurekatalysierten Cyclisationen des hier in Betracht fallenden Typus ist im Grunde nur wenig bekannt. Zur Zeit lassen sich deshalb über den zeitlichen Ablauf solcher Reaktionen sowie über die Struktur der dabei auftretenden Zwischenprodukte bzw. Übergangszustände nur Vermutungen anstellen. In bezug auf den sterischen Verlauf derartiger Reaktionen liegen aber immerhin in den Ergebnissen von einigen vorwiegend präparativ orientierten Untersuchungen brauchbare Anhaltspunkte vor<sup>1)</sup>; im übrigen ist man gezwungen, die diesbezüglich experimentell besser belegten Kenntnisse über den Verlauf isoelektronischer, elektrophiler Additionsreaktionen auf den Analogiefall der Cyclisation zu übertragen.

Es muss angenommen werden, dass der säurekatalysierten Cyclisation *in vitro* je nach Reaktionsbedingungen und konstitutionellen Faktoren eine Mehrzahl von Mechanismen zur Verfügung steht. Von diesen können auf Grund ihres zum Teil verschiedenen stereochemischen Ergebnisses zwei extreme Typen unterschieden werden. Während im ersten Fall ein potentiell stereounspezifischer Reaktionsverlauf über klassische Carboniumkationen anzunehmen ist, zeichnet sich der zweite Reaktionstyp durch eine Stereospezifität aus, welche nicht als Folge von sterisch bevorzugten (z. B. durch einseitige sterische Hinderung bedingten) Additionen an intermediär auftretende, klassische (planare und symmetrisch solvatisierte) Carboniumkationen gedeutet werden kann; das sterische Ergebnis bei diesem Reaktionsverlauf ist vielmehr mit dem generellen Schema der antiparallelen Addition vereinbar, einem Schema, das einerseits im Falle von anderen elektrophilen Additionsreaktionen experimentell fundiert ist<sup>2)</sup> und das andererseits mit Hilfe stereoelektronischer Betrachtungen theoretisch begründet werden kann<sup>3)</sup>. Das Prinzip der antiparallelen Addition schliesst den für die Ableitung des sterischen Verlaufs von Cyclisationen des zweiten Typs wesentlichen Gesichtspunkt in sich, dass in der konfigurationsbestimmenden Reaktionsphase die vier am Additionsvorgang beteiligten Zentren ( $A-C-C^*-B$  im Schema 1) coplanar in einer „Reaktionsebene“ angeordnet bleiben, welche senkrecht zur ursprünglichen Doppelbindungsebene steht. Dadurch resultiert eine definierte, primäre Konstellation II des Additionsproduktes, welche durch die antiparallele Lage der beiden Addenden ausgezeichnet ist.

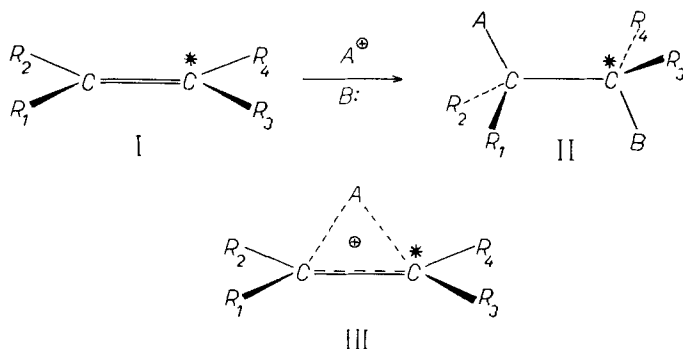
Was den Mechanismus von Cyclisationen anbelangt, welche nach dem Schema der antiparallelen Addition ablaufen, so besteht eine der Möglichkeiten zur näheren Beschreibung des Reaktionsverlaufs in der Annahme von konfigurativen stabilen, katio-

<sup>1)</sup> Vgl. z. B. R. P. Linstead et al., J. chem. Soc. **1936**, 470; **1937**, 1136, 1140; G. Stork & H. Conroy, J. Amer. chem. Soc. **73**, 4748 (1951); Roderick A. Barnes, *ibid.* **75**, 3004 (1953); R. Helg & H. Schinz, *Helv.* **35**, 2406 (1952); G. Gamboni, H. Schinz & A. Eschenmoser, *Helv.* **37**, 964 (1954), sowie demnächst zu veröffentlichende Ergebnisse von A. Frey, A. Nechvatal & P. Stadler aus dem hiesigen Laboratorium. – Zusatz bei der Korrektur: vgl. auch die inzwischen erschienene Arbeit von G. Stork & A. W. Burgstahler, J. Amer. chem. Soc. **77**, 5068 (1955).

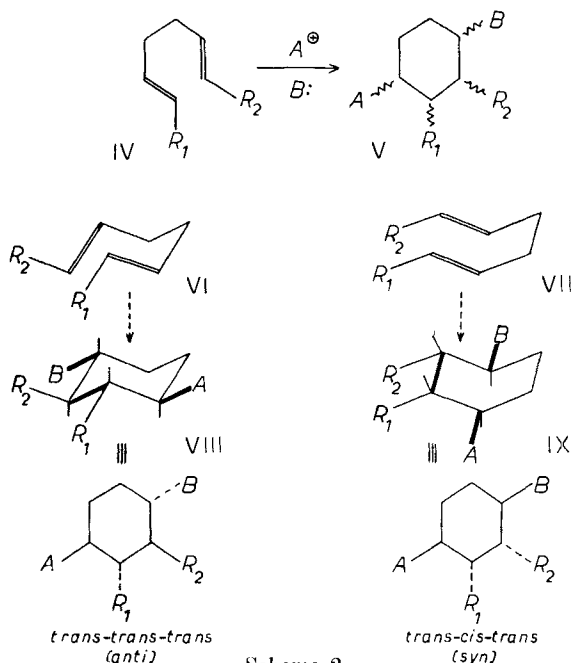
<sup>2)</sup> Vgl. z. B. G. H. Alt & D. H. R. Barton, J. chem. Soc. **1954**, 4284.

<sup>3)</sup> Vgl. das Prinzip einer solchen Betrachtungsweise bei E. J. Corey, *Experientia* **9**, 329 (1953); J. Amer. chem. Soc. **76**, 175 (1954).

nischen Zwischenprodukten des Typus III<sup>1)</sup>. Ohne hier näher auf die Frage der Berechtigung einer derartigen Formulierung einzugehen, sollen in der vorliegenden Arbeit konventionell überall dort solche nichtklassische Ionen geschrieben werden, wo die Diskussion eine zeichnerische Festlegung von Reaktionsebenen oder z. B. von Angriffsrichtungen addierender Basen verlangt.



Schema 1.



Schema 2.

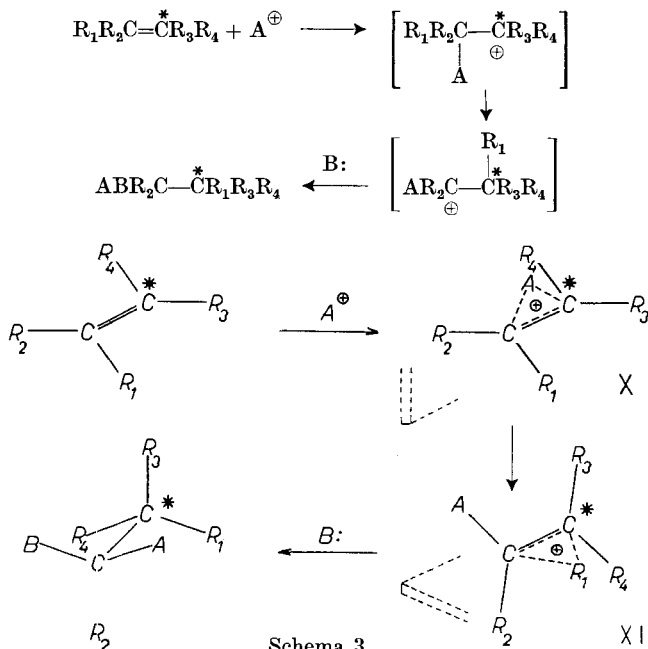
<sup>1)</sup> Derartige Kationen werden in letzter Zeit von mehreren Autoren (D. J. Cram, M. J. S. Dewar, C. K. Ingold, H. J. Lucas, V. Prelog, J. D. Roberts, S. Winstein u. a. m.) unter den Bezeichnungen nichtklassische, enchimerische, synarthetische Ionen, bzw.  $\pi$ -Komplexe zur Deutung des Verlaufs von verschiedenen Reaktionen herangezogen, bei welchen kationische Teilchen als Zwischenprodukte bzw. Übergangszustände anzunehmen sind. Vgl. auch Roderick A. Barnes, l. c.

Setzt man von einer Cyclisation des Typus IV  $\rightarrow$  V *a priori* voraus, dass sie in bezug auf beide Doppelbindungen gemäss der Formulierung I  $\rightarrow$  II erfolgen soll, so lassen sich in bezug auf ihren sterischen Verlauf folgende Voraussagen machen (Schema 2).

Von den möglichen Konstellationen der acyclischen Molekel kommen für eine Cyclisation des erwähnten Typus die beiden Konstellationen VI und VII in Betracht, die sinn- gemäss als Sessel- bzw. Wannenfaltung bezeichnet werden können<sup>1)</sup>. In den ent- sprechenden Cyclisationsprodukten VIII und IX nehmen die Addenden A und B primär äquatoriale Lage ein; in dieser Konstellation stehen sie antiparallel zu der durch den Ringschluss gebildeten C–C-Bindung, wie dies das Schema einer zweimaligen, antiparal- lelen Addition verlangt. In bezug auf die relative Konfiguration der vier Substituenten A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und B ergibt sich somit unmittelbar, dass die Cyclisation aus der Sesselfaltung zur trans-trans-trans-, diejenige aus der Wannenfaltung zur trans-cis-trans-Anord- nung führt. Vom energetischen Standpunkt aus ist natürlich in jeglicher Hinsicht die Cyclisation über die Sesselfaltung als bevorzugt zu betrachten.

Es ist in dem hier interessierenden Zusammenhang hervorzuheben, dass von den insgesamt acht möglichen Konfigurationen einer cyclischen Verbindung der Struktur V nur die Bildung von höchstens deren zwei bei einer gemäss den getroffenen Annahmen ablaufenden Cyclisation eines entsprechenden trans-trans-Diens des Typus IV erwartet werden kann.

Im Hinblick auf die Diskussion im nächsten Kapitel soll schliesslich noch die Frage nach dem sterischen Verlauf einer Reaktionsfolge des nachstehenden Typus kurz erörtert werden.



Schema 3.

<sup>1)</sup> Diese vereinfachte Art der Herleitung des sterischen Cyclisationsergebnisses be- ruht nicht etwa auf der Meinung, dass die Cyclisation einer Molekel *in vitro* nur dann eintreten könne, wenn eine der erwähnten Konstellationen präformiert vorliegt; sie stützt sich vielmehr auf die Annahme, dass die Geometrie der kationischen Zwischenprodukte (z. B. III) im Bereiche der ursprünglichen Doppelbindungen der Geometrie der letzteren entspricht. — Die beiden Konstellationen VI und VII sind dadurch ausgezeichnet, dass in ihnen die beiden Doppelbindungsebenen angenähert parallel liegen.

Wenn eine derartige Reaktion in der formulierten Weise über klassische Carboniumkationen abläuft, so muss ein potentiell stereounspezifischer Verlauf in Rechnung gestellt werden. Nimmt man jedoch an, dass die Anlagerung von  $A^+$  und die nachfolgende Umlagerung von  $R_1$  gekoppelt und nach dem der antiparallelen Addition zugrunde liegenden Prinzip erfolgen, so kann aus stereoelektronischen Gründen ein sterisch eindeutiger Verlauf postuliert werden, welcher sich in der Schreibweise über nichtklassische Ionen nach der in Schema 3 wiedergegebenen Art formulieren lässt<sup>1)</sup>.

## Ableitung der Konstitutionsformeln cyclischer Triterpene aus Squalen.

Wie im folgenden dargelegt werden soll, lassen sich die Konstitutionsformeln der cyclischen Triterpene dann in einheitlicher Weise aus der Formel des Squalens ableiten, wenn man von folgenden arbiträren Voraussetzungen ausgeht:

1. Die Cyclisationen sollen an einem Squalen erfolgen, dessen sämtliche Doppelbindungen *trans*-Konfiguration aufweisen<sup>2)</sup>.

2. Die Cyclisationen sollen ausgehend von ganz bestimmten Konstellationen (d. h. einer bestimmten Folge von Sessel- oder Wannen-Faltungen) der Squalenkette erfolgen.

3. Die Cyclisationen sollen ausnahmslos nach dem Schema der kationoiden antiparallelen Addition ablaufen. *Wagner-Meerwein*'sche Umlagerungen und 1,2-Eliminationen sollen nur in solchen Fällen auftreten können, wo die optimalen, stereochemischen Voraussetzungen erfüllt sind.

4. Alle Übergänge von Squalen in die als Endprodukte entstehenden  $C_{30}$ -Verbindungen seien *Nonstop*-Reaktionen, d. h. es sollen keine stabilen Verbindungen, welche durch Absättigung (Hydratation, H-Elimination) der positiven Ladung der cyclisierenden Molekel entstehen könnten, als Zwischenprodukte auftreten.

Im Schema 4 ist die Ableitung der Konstitutionsformeln der polycyclischen Triterpene *Euphol*<sup>3)</sup>, *Tirucallol*<sup>3)</sup>, *Lupeol*<sup>4)</sup>, *Taraxasterol*<sup>5)</sup>, *Germanicol*<sup>6)</sup>,  $\beta$ -*Amyrin*<sup>7)</sup>, *Taraxerol*<sup>8)</sup> und *Friedelin*<sup>9)</sup> zu-

<sup>1)</sup> Im Schema 3 ist die räumliche Anordnung der in X und XI durch die Zentren A, C und C\* bzw.  $R_1$ , C und C\* bestimmten Ebenen angedeutet.

<sup>2)</sup> Nach Untersuchungen von N. Nicolaides & F. Laves, J. Amer. chem. Soc. **76**, 2596 (1954), besitzt das natürliche Squalen tierischen Ursprungs *all-trans*-Konfiguration.

<sup>3)</sup> Vgl. Literaturzitate 2 und 3, Seite 1892.

<sup>4)</sup> T. R. Ames, T. G. Halsall & E. R. H. Jones, J. chem. Soc. **1951**, 450.

<sup>5)</sup> T. R. Ames, J. L. Beton, T. Bowers, T. G. Halsall & E. R. H. Jones, J. chem. Soc. **1954**, 1905; vgl. auch P. Dietrich & O. Jeger, Helv. **33**, 711 (1950).

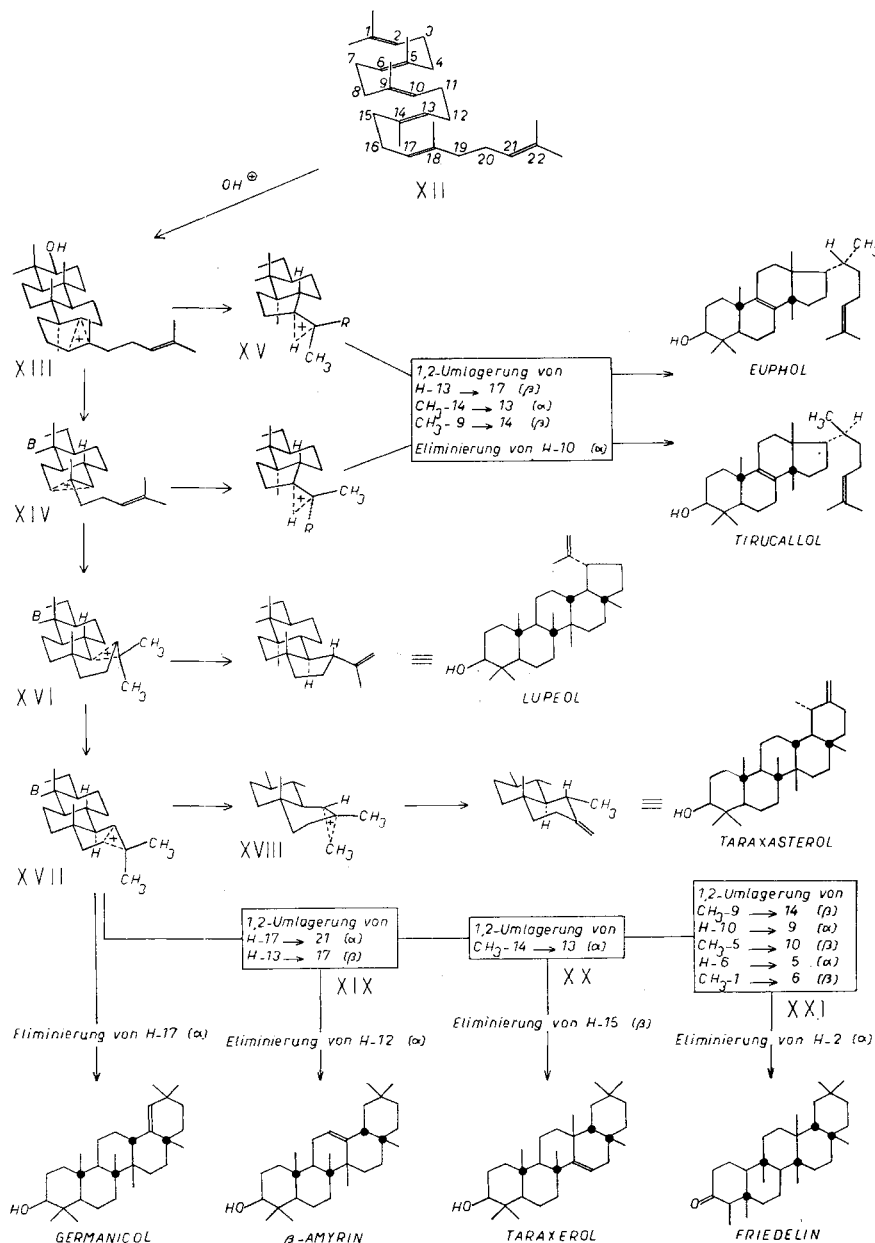
<sup>6)</sup> D. H. R. Barton & C. J. W. Brooks, J. chem. Soc. **1951**, 257; S. David, Bull. Soc. chim. France **1949**, 155.

<sup>7)</sup> R. D. Haworth, Annual Reports on Progress of Chemistry **34**, 327 (1937); B. Bischof, O. Jeger & L. Ruzicka, Helv. **32**, 1911 (1949).

<sup>8)</sup> J. M. Beaton, F. S. Spring, R. Stevenson & J. L. Stewart, J. chem. Soc. **1955**, 2131; vgl. auch E. Koller, A. Hiestand, P. Dietrich & O. Jeger, Helv. **33**, 1050 (1950); K. Takeda, J. pharm. Soc. Japan **63**, 197 (1943).

<sup>9)</sup> Vgl. Literaturzitate 4, Seite 1892.

sammengestellt. Es zeigt sich, dass im Rahmen der aufgestellten Voraussetzungen sowohl die Struktur als auch die Konfiguration aller dieser Naturstoffe sich dann konsequent herleiten lässt, wenn man von der Konstellation XII der Squalenkette (Sessel-Sessel-Sessel-



Schema 4.



Wanne) ausgeht. Die Wahl der Säure  $\text{OH}^\oplus$  als Cyclisationsinitiator scheint uns durch die bemerkenswerte Tatsache gerechtfertigt zu sein, dass praktisch alle bis heute bekannten, tetra- und pentacyclischen Triterpenverbindungen in Stellung 3 eine Sauerstofffunktion, d. h. in den weitaus meisten Fällen eine äquatoriale Hydroxylgruppe, aufweisen<sup>1)</sup>.

Die erste Phase der Cyclisation führt unter Ausbildung der charakteristischen trans-anti-trans-anti-trans-Anordnung der Ringe A, B, C und D zu einer Zwischenstufe des Typus XIII<sup>2)</sup>, an welchem zwei nach verschiedenen Richtungen zielende Umlagerungen vorzunehmen sind. Nach dem am Beispiel  $\text{X} \rightarrow \text{XI}$  dargelegten Prinzip ist in stereochemisch eindeutiger Weise die Umlagerung zur Zwischenstufe XIV formulierbar; dieser Übergang ist mit einem Konstitutionswechsel des Ringes D von der Wanne zu dem der trans-Verknüpfung der Ringe C und D entsprechenden Sessel verbunden. Wird andererseits an XIII eine analoge Umlagerung mit dem  $\alpha$ -ständigen Wasserstoffatom an C-17<sup>3)</sup> anstelle der Methylengruppe C-16 vorgenommen, so führt dies in stereochemisch wiederum eindeutiger Weise zur Zwischenstufe XV, die in einer durchgehend als antiparallel ablaufend formulierbaren Umlagerungsfolge schliesslich die stereochemisch korrekte Konstitutionsformel des Euphols ergibt. Eine genau analog zu formulierende Reaktionsfolge führt von XIV aus zur Raumformel des Tirucallols<sup>4)</sup>.

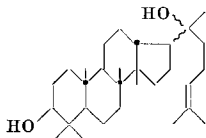
Durch Anfügung eines weiteren Cyclisationsschrittes an XIV gelangt man zwangslos in die Reihe der pentacyclischen Verbindungen, sofern man den Ringschluss  $\text{XIV} \rightarrow \text{XVI}$  in der Wannen-faltung des Ringes E durchführt. Von XVI leitet sich unmittelbar

<sup>1)</sup> Eine Ausnahme stellt z. B. der ungesättigte, pentacyclische Kohlenwasserstoff Taraxeren dar; vgl. *T. Bruun*, Acta chem. scand. **8**, 1291 (1954). Bei der Polyporensäure A und der Elemadienolsäure nimmt die Hydroxylgruppe in Stellung 3 die axiale  $\alpha$ -Lage ein. Es ist darauf hinzuweisen, dass gerade diese Verbindungen in der Natur zusammen mit entsprechenden Derivaten vorkommen, welche an dieser Stelle eine Carbonylgruppe aufweisen.

<sup>2)</sup> Die Formulierung  $\text{XII} \rightarrow \text{XIII}$  schliesst in bezug auf den Ring C eine „anti-Markownikoff-Cyclisation“ in sich. Cyclisationen dieses Typus sind bekannt (vgl. z. B. *R. P. Linstead et al.*, J. chem. Soc. **1937**, 1136).

<sup>3)</sup> Wo nicht anders erwähnt, sind die C-Atome entsprechend ihrer formellen Herkunft aus Squalen numeriert (vgl. Schema 4).

<sup>4)</sup> Es ist im Rahmen der biogenetischen Isoprenregel ausserordentlich bemerkenswert, dass *J. S. Mills* kürzlich zwei neue am C-20 stereoisomere Triterpendiole aufgefunden (vgl. *J. S. Mills & A. E. A. Werner*, J. Chem. Soc. **1955**, 3132) und inzwischen in ihrer Struktur aufgeklärt hat, denen die folgende Formel zukommt:



Wir danken Dr. *Mills* (The National Gallery, London) bestens für die freundliche Erlaubnis, das vorliegende, noch nicht publizierte Resultat in dieser Arbeit zu erwähnen.

die Formel des Lupeols mit der durchgehenden anti-trans-Anordnung der fünf Ringe ab; anderseits führt eine Umlagerung vom Typus XIII  $\rightarrow$  XIV, wiederum unter Konstellationswechsel des Ringes E, zur wichtigen, eine zentrale Stellung einnehmenden Zwischenstufe XVII, aus welcher sich durch die im Schema angedeuteten, durchwegs nach dem Schema der antiparallelen 1,2-Umlagerung bzw. Elimination formulierbaren Operationen die Formeln der im weiteren Sinne als Vertreter des  $\beta$ -Amyrin-Typus zu bezeichnenden Triterpene herleiten lassen. Im besonderen ist hier darauf hinzuweisen, dass die cis-Verknüpfung der Ringe D und E, welche für alle vom  $\beta$ -Amyrin sich ableitenden Triterpene charakteristisch ist, als unmittelbare Konsequenz der 1,2-Verschiebung des  $\beta$ -ständigen Wasserstoffatoms von Stellung 13 nach Stellung 17 erscheint.

Die Zwischenstufe XVII liefert nach Eliminierung des  $\alpha$ -ständigen H-17 Germanicol. Anderseits gibt XVII durch die im Schema 4 aufgeführten 1,2-Umlagerungen die Zwischenstufe XIX, die zu  $\beta$ -Amyrin führt. Aus XIX bildet sich über XX Taraxerol. Schliesslich ergibt sich, ausgehend von XX nach einer Reihe von Umlagerungen die Zwischenstufe XXI, die nach einer H-Elimination Friedelin<sup>1)</sup> liefert.

Schliesslich führt, ausgehend von XVII, eine einfache 1–2-Verschiebung einer Methylgruppe von C-22 nach C-21 zur Zwischenstufe XVIII. Diese Umlagerung ist gemäss Beispiel X  $\rightarrow$  XI eindeutig an der  $\alpha$ -ständigen Methylgruppe vorzunehmen. Aus XVIII folgt die Formel des Taraxasterols.

Als Stammverbindung einer wichtigen Gruppe von penta-cyclischen Triterpenen bedarf das  $\alpha$ -Amyrin einer besonderen Erörterung. Während die Struktur dieser Verbindung im Sinne der *Ruzicka-Jeger'schen* Formel<sup>2)</sup> als sichergestellt zu betrachten ist<sup>3)</sup>, steht zurzeit die Frage der relativen Konfiguration des Wasserstoffatoms an C-18<sup>4)</sup> sowie der beiden Methylgruppen im Ringe E noch zur Diskussion. Im Rahmen der hier geltenden Voraussetzungen stehen zwei Möglichkeiten zur Herleitung dieses Teils der  $\alpha$ -Amyrinformel zur Verfügung (vgl. Schema 5). Die erste Möglichkeit benützt ausgehend von XIV eine Ring-E-Cyclisation in der Sesselfaltung zu XXII und im Anschluss daran über XXIII eine Folge von 1–2-Um-

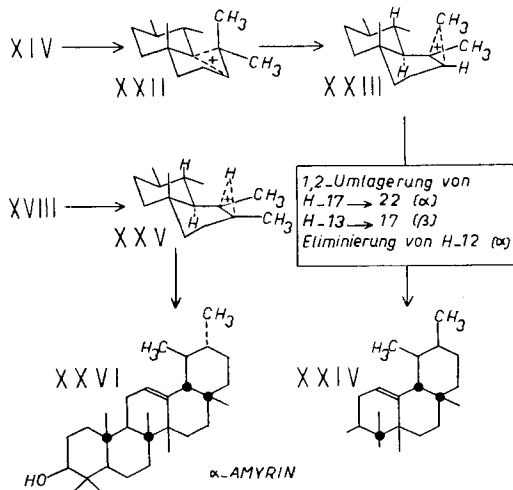
<sup>1)</sup> Auf die im Schema 4 angedeutete Möglichkeit eines biogenetischen Zusammenhanges zwischen Friedelin und  $\beta$ -Amyrin haben erstmals *E. J. Corey & J. J. Ursprung*, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 3668 (1955), hingewiesen. Vgl. auch *H. Dutler, O. Jeger & L. Ruzicka*, l. c.

<sup>2)</sup> *A. Meisels, O. Jeger & L. Ruzicka*, *Helv.* **32**, 1075 (1949); *A. Meisels, R. Rüegg, O. Jeger & L. Ruzicka*, *Helv.* **38**, 1298 (1955).

<sup>3)</sup> Inzwischen gelang es *A. Melera* in unserem Laboratorium einen weiteren Beweis für diese Formel zu liefern.

<sup>4)</sup> Ursan-Numerierung.

lagerungen, wie sie bereits in der  $\beta$ -Amyrinreihe dargelegt worden sind, und führt so zur Konstitutionsformel XXIV für  $\alpha$ -Amyrin. Die zweite Möglichkeit schliesst sich mit einer im wesentlichen analogen Umlagerungsfolge an die Vorstufe XVIII des Taraxasterols an und führt über XXV zu der von *E. J. Corey & J. J. Ursprung*<sup>1)</sup> vorgeschlagenen Raumformel XXVI des  $\alpha$ -Amyrins. Die nach diesen beiden Wegen sich ergebenden  $\alpha$ -Amyrinformeln unterscheiden sich nur in der Konfiguration der Methylgruppe an C-20<sup>2)</sup>; als gemeinsames und im Rahmen der vorliegenden Diskussion in eindeutiger Weise resultierendes Merkmal weisen beide eine cis-Verknüpfung der Ringe D und E auf.



Schliesslich stellt sich noch die Frage nach einer stereochemischen Interpretation des *Woodward-Bloch*'schen Cyclisationschemas Squalen  $\rightarrow$  Lanosterin. Dieser Naturstoff ist die einzige der hier in die Diskussion einbezogenen Verbindungen, bei welcher die Annahme eines direkten biogenetischen Zusammenhangs mit Squalen auf experimentellen Anhaltspunkten beruht<sup>3)</sup> und demzufolge nicht nur eine reine Spekulation darstellt.

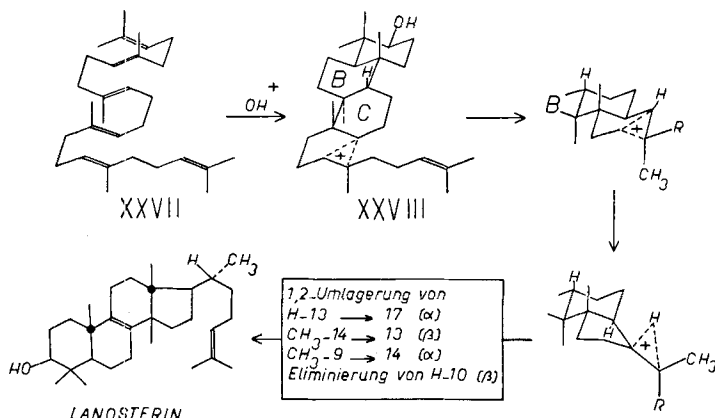
Es zeigt sich, dass bei konsequenter Einhaltung der getroffenen Voraussetzungen die Lanosterinformel, ausgehend von der für die übrigen Triterpene gewählten primären Squalenfaltung XII, nicht

<sup>1)</sup> *E. J. Corey & J. J. Ursprung*, *Chemistry and Ind.* **1954**, 1387.

<sup>2)</sup> Ursan-Numerierung.

<sup>3)</sup> Anmerkung 3, S. 1891. Vgl. auch die Ergebnisse der Untersuchungen von *W. G. Dauben & J. H. Richards* (*Chemistry and Ind.* **1955**, 94) über die Biosynthese der von *Polyporus sulphureus* produzierten Eburicolsäure (Lanosterin-Typus) aus Essigsäure.

abgeleitet werden kann<sup>1)</sup>. Die einzige mögliche Lösung (Schema 6) scheint darin zu bestehen, dass man von einer Faltung des Typus XXVII (Sessel-Wanne-Sessel-Wanne) ausgeht; der Vollzug einer genau gleichen Reaktionsfolge, wie sie bereits im Falle des Tirucallols angenommen worden ist, führt dann über XXVIII und weitere Zwischenstufen zwangslos und stereochemisch eindeutig zur Raumformel des Lanosterins.



Schema 6.

In den Schemata 4–6 sind durchwegs solche tetra- und pentacyclischen Verbindungen berücksichtigt worden, welche als sog. Stammvertreter besonderer Gruppen von Triterpenen betrachtet werden können. Diese Stammvertreter sind dadurch charakterisiert, dass abgesehen von der Hydroxylgruppe an C-3, ihre „Oxydationsstufe“ derjenigen des Squalens entspricht<sup>2)</sup>. Die zahlreichen Triterpenverbindungen, die an ihrem Kohlenstoffgerüst zusätzliche Sauerstofffunktionen aufweisen, brauchen hier nicht weiter erörtert zu werden, da die Möglichkeit ihrer Entstehung durch nachträgliche, biologische Oxydationen entsprechender Stammverbindungen auf der Hand liegt.

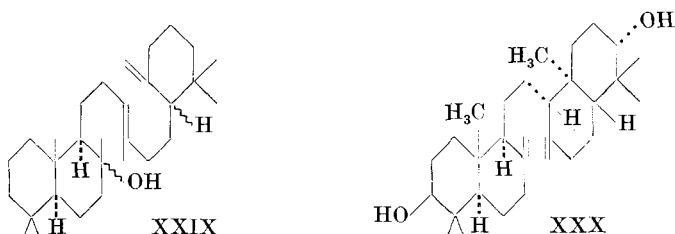
Der Vollständigkeit halber seien noch die Formeln der beiden squalenoiden, cyclischen Triterpene Ambrein (XXIX)<sup>3)</sup> und Ono-

<sup>1)</sup> Dies gilt auch dann, wenn man die Möglichkeit von strukturell geeignet scheinenden 1,3-Umlagerungen (vgl. *Experientia* **9**, 363 (1953)) in Betracht zieht. Liesse man jedoch im besonderen die auf S. 1896 erwähnte Voraussetzung 4 fallen, wonach die Umwandlung Squalen  $\rightarrow$  Lanosterin eine Nonstop-Reaktion sein soll, so ergäbe sich die Möglichkeit, die Lanosterinformel u. a. unter Zuhilfenahme einer hypothetischen 1,3-Methylwanderung von C-9 nach C-13 auch ausgehend von der Squalenfaltung XII abzuleiten.

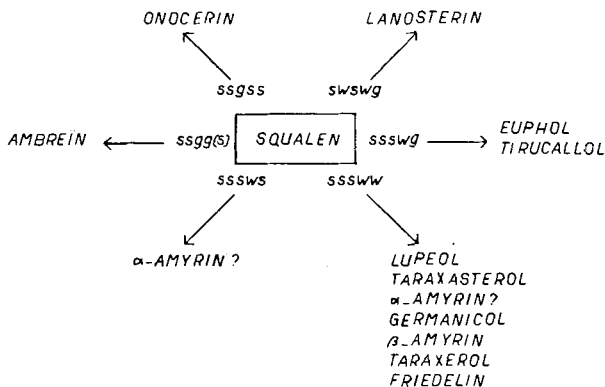
<sup>2)</sup>  $\Sigma$  (Kohlenstoffringe + Doppelbindungen bzw. potentielle Doppelbindungen) = 6.

<sup>3)</sup> L. Ruzicka & F. Lardon, *Helv.* **29**, 912 (1946); E. Lederer, F. Marx, D. Mercier & G. Pérot, *Helv.* **29**, 1354 (1946); O. Jeger, O. Dürst & L. Ruzicka, *Helv.* **30**, 1859 (1947); E. Lederer & D. Mercier, *Experientia* **3**, 188 (1947).

cerin (XXX)<sup>1)</sup> angeführt, deren biogenetischer Zusammenhang mit Squalen offensichtlich zu sein scheint.



Im Rahmen der hier dargelegten Konzeption lässt sich die konstitutionelle Vielfalt der natürlichen Triterpenverbindungen zum Teil auf den Umstand zurückführen, dass bei der Entstehung dieser Verbindungen die Squalenkette in verschiedenen Konstellationen cyclisiert wird, und dass im besonderen, z. B. im Falle der steroiden, tetracyclischen Typen (Lanosterin, Euphol und Tirucallol), ein Teil der Squalenkette nicht gefaltet wird, sondern gestreckt bleibt. Im Schema 7 sind die oben diskutierten Cyclisationen unter Angabe der vorauszusetzenden Konstellationen des Squalens nochmals zusammen gefasst<sup>2)</sup>.



Schema 7.

Man könnte sich vorstellen, dass die Fixierung bestimmter Faltungen der Squalenkette eine spezifische Aufgabe der an der biologischen Cyclisation beteiligten Enzymsysteme darstellt. Ein solcher Vorgang wäre mit einem beträchtlichen Zuwachs an freier Energie<sup>3)</sup> der Squalenmolekel verbunden und käme einer Aktivierung im Hin-

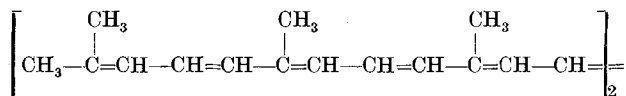
<sup>1)</sup> D. H. R. Barton & K. H. Overton, J. chem. Soc. **1955**, 2639.

<sup>2)</sup> s = Sesselfaltung; w = Wannenfaltung; g = gestreckte Anordnung der Squalen-Teilkette.

<sup>3)</sup> Dieser Zuwachs würde vor allem auf eine Änderung des Entropiegliedes der freien Energie zurückzuführen sein.

blick auf ihre Cyclisation gleich; denn es darf angenommen werden<sup>1)</sup>, dass z. B. ausgehend von einer optimal gefalteten Squalenkette die Cyclisation für ihren an sich stark exothermen Ablauf nur noch sehr geringe, freie Aktivierungsenergie benötigen würde und demzufolge mit grösster Geschwindigkeit erfolgen müsste. Von diesem Gesichtspunkt aus wäre verständlich, dass derartige Cyclisationen, die doch *in vitro* im allgemeinen starke Säuren als Katalysatoren benötigen<sup>2)</sup>, *in vivo* unter den milden physiologischen Reaktionsbedingungen überhaupt möglich sind.

Die von diesen Anschauungen geforderte, primäre Faltung der Squalenkette könnte sehr wohl mit dem enzymatischen Aufbau des Squalens gekoppelt sein. Eine in jeglicher Beziehung plausible Möglichkeit bestünde darin, dass der unmittelbare Vorläufer des Squalens ein Decadehydro-squalen



darstellt, dessen fünf CH=CH-Doppelbindungen cis-Konfiguration aufweisen und in der Synthese der Polyisoprenkette aus C<sub>5</sub>-Einheiten höherer Oxydationsstufe vom Typus der  $\beta\beta$ -Dimethyl-acrylsäure ihren Ursprung haben<sup>3)</sup>. Die enzymatische Hydrierung dieser fünf Doppelbindungen führt direkt zu einem gefalteten Squalen (XII), das entweder cyclisiert, oder aber entfaltet und dadurch der Isolierung zugänglich wird. Im Rahmen dieser Vorstellungen käme unserem Decadehydro-squalen die Rolle des von G. Popják<sup>4)</sup> postulierten unbekannten Zwischenproduktes der Cholesterinbiosynthese zu, das reversibel in Squalen übergehen kann, aber im Gegensatz zu diesem auf der direkten Linie Essigsäure-Cholesterin liegt.

Zurückkommend auf die oben dargelegte stereochemische Interpretation der Squalenhypothese kann zusammenfassend festgestellt werden, dass sich im Rahmen eines definierten Systems von arbiträren Annahmen ein Formelschema aufstellen lässt, welches einen lückenlosen Zusammenhang zwischen der Formel des Squalens und der Struktur und Konfiguration der Stammvertreter aller bis heute bekannt gewordenen Typen von polycyclischen Triterpenverbindungen herstellt.

Was schliesslich die Frage nach der objektiven Bedeutung dieses Formelschemas im Zusammenhang mit dem Problem der Triterpenbiogenese anbelangt, so ist dies eine Frage nach der Berechtigung der dem Schema zugrunde gelegten Annahmen; es ist wohl unnötig

<sup>1)</sup> Vgl. z. B. den enormen Einfluss räumlich fixierter und geeignet situierter Doppelbindungen auf die Bildungsgeschwindigkeit kationischer Zwischenprodukte bei der Solvolyse gewisser Toluolsulfonate (S. Winstein, M. Shatavsky, C. Norton & R. B. Woodward, J. Amer. chem. Soc. **77**, 4183 (1955)).

<sup>2)</sup> Die Cyclisation von Squalen zu „Tetracyclosqualen“ *in vitro* erfordert z. B. längeres Kochen mit 98-proz. Ameisensäure (vgl. I. M. Heilbron, E. D. Kamm & W. M. Owens, J. chem. Soc. **1926**, 1630).

<sup>3)</sup> Vgl. A. Eschenmoser, Habilitationsschrift ETH., 1955. Versuche zur Synthese entsprechender Polyin-Verbindungen sind in unserem Laboratorium im Gange.

<sup>4)</sup> G. Popják, Arch. Biochemistry Biophysics **48**, 102 (1954).

zu betonen, dass für deren Richtigkeit beim heutigen Stand der Kenntnisse keinerlei Gewähr vorliegt. Die Rechtfertigung dieser Annahmen kann zur Zeit einzig darin erblickt werden, dass sich auf ihrer Grundlage eine in sich geschlossene und konsequente Ableitung von Struktur und Konfiguration der Triterpene konstruieren lässt. Dieses Ergebnis darf als eine gewichtige Stütze zugunsten der Squalenhypothese und in diesem Sinne als Diskussionsbeitrag der Konstitutionsforschung zum Problem der Triterpenbiogenese gewertet werden.

Für diese Arbeit standen Mittel aus dem *Schweiz. Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* zur Verfügung. Der eine von uns (D.A.) dankt dem *Schweiz. Nationalfonds* für die Gewährung eines Stipendiums.

#### SUMMARY.

The biogenetic isoprene rule in its application to the triterpenes is discussed from a stereochemical standpoint. On the basis of a well defined system of *arbitrary* assumptions a scheme has been developed leading from squalene to the formulae of the basic representatives of all known cyclic triterpene groups – i.e. euphol, tirucallol, lupeol, taraxasterol, germanicol,  $\beta$ -amyrin, taraxerol, friedelin,  $\alpha$ -amyrin, lanosterol – in their full structural and configurational detail. This result is considered to support the squalene hypothesis of the biogenesis of cyclic triterpenes.

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

---

## 227. Zur Verbrennungskalorimetrie mittlerer Präzision

von E. Kováts, E. Heilbronner und Hs. H. Günthard.

(13. X. 55.)

### 1. Einleitung.

Die physikalisch-organische Chemie benötigt, was die Bestimmung von Verbrennungsenthalpien betrifft, neben Präzisionsmessungen höchster Genauigkeit solche mittlerer Präzision, die dem erreichbaren Reinheitsgrad der sie interessierenden Verbindungen adäquat sind<sup>1)</sup>. In der vorliegenden Arbeit sollen an einem praktischen Beispiel jene einfachen apparativen Modifikationen, die an einem „plain jacket“-Kalorimeter anzubringen sind, und vor allem die Arbeitsbedingungen beschrieben werden, die zur Herabsetzung

<sup>1)</sup> Vgl. T. L. Cottrell, *The Strengths of Chemical Bonds*, London 1954, S. 123.