

fluss gekocht. Nach dem Ansäuern der mit Wasser verdünnten Lösung wird die abgeschiedene Säure filtriert, gut mit heissem Wasser gewaschen und aus verdünntem Methanol umkrystallisiert. Die erhaltenen feinen Nadelchen schmelzen bei 306—307°.

Zur Analyse wurde 6 Stunden bei 110° (0,2 mm) getrocknet.

3,116; 3,238 mg Subst. gaben 8,421; 8,729 mg CO₂ und 2,75; 2,87 mg H₂O

17,68 mg Subst. verbrauchten 1,81 cm³ 0,02-n. Natronlauge

C ₃₀ H ₄₈ O ₅	Ber. C 73,71	H 9,91%	Äquiv.-Gew. 488,4
	Gef. „ 73,71; 73,53	„ 9,87; 9,91%	„ 488,6

Die Mikroanalysen sind in unserer Mikrochemischen Abteilung (Leitung Dr. M. Furter) ausgeführt worden.

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

17. Polyterpene und Polyterpenoide C¹⁾.

Über Umsetzungen an den Ringen A und E der Oleanolsäure. Beiträge zur Kenntnis des Kohlenstoffgerüsts penta- cyclischer Triterpene

von L. Ruzicka und K. Hofmann.

(30. XII. 35.)

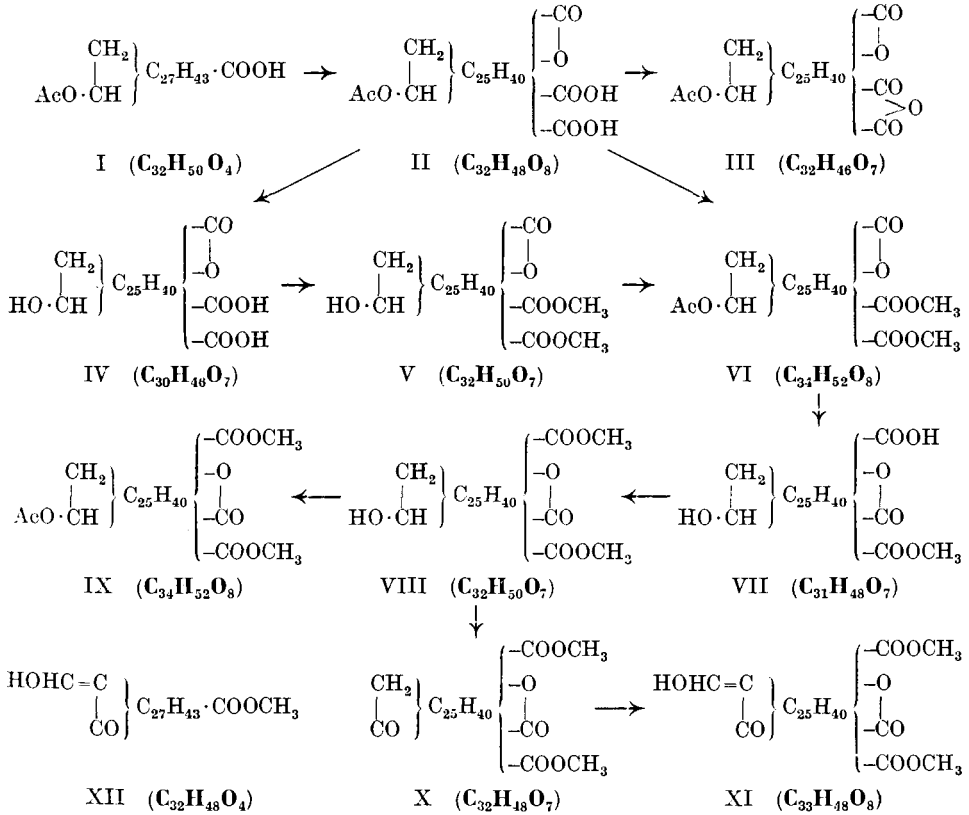
Oleanolsäure und Acetyl-oleanolsäure wurden schon wiederholt mit Chromsäure oxydiert²⁾. Auf verschiedene Einzelheiten werden wir bei der Besprechung der Ergebnisse dieser Arbeit eingehen. Wir machten die Beobachtung, dass Acetyl-oleanolsäure (I) durch Chromsäure in Gegenwart von Schwefelsäure in einer Ausbeute von etwa 25% ein neues Oxydationsprodukt vom Smp. 230° liefert, welches zwar ausgezeichnet krystallisiert, aber durch Umkrystallisieren bisher nicht in analysenreiner Form gefasst werden konnte. Die Bruttoformel C₃₂H₄₈O₈ und die Funktion der Sauerstoffatome (entsprechend Formel II) ergab sich aber mit voller Sicherheit aus der Untersuchung von drei analysenreinen Umsetzungsprodukten (III, IV und VI). Bei der Verseifung des Oxydationsprodukts vom Smp. 230° mit methylalkoholischer Kalilauge wird die Acetylgruppe abgespalten und man erhält eine Verbindung C₃₀H₄₆O₇ (IV), die auf Grund der Titration als Dicarbonsäure zu betrachten ist. Im Einklang damit steht die Umwandlung des bei 230° schmelzenden Oxydationsprodukts beim Kochen mit

¹⁾ XCIX. Mitt. Helv. **19**, 109 (1936).

²⁾ Vgl. z. B. in der neueren Literatur *Kitasato* und *Sone*, Acta phytochimica **6**, 179 (1932) und spätere Mitteilungen daselbst; *Prelog*, Coll. Trav. Chim. Tchecoslov. **2**, 414 (1930); **5**, 165 (1933); *Wedekind* und *Schicke*, Z. physiol. Ch. **215**, 199 (1933); *Aumüller*, *Schicke* und *Wedekind*, A. **517**, 211 (1935). Siehe auch Helv. **19**, 109 (1936).

Essigsäure-anhydrid in ein Anhydrid $C_{32}H_{46}O_7$ (III). Weiter konnte übers Silbersalz, wie auch mit Diazomethan, ein Dimethylester (VI) erhalten werden, dessen beide Methoxygruppen nach *Zeisel* nachgewiesen wurden¹⁾. Der gleiche Dimethylester wurde auch bereitet durch Veresterung²⁾ (V) und Acetylierung der Dicarbonsäure IV.

Bei der Verseifung des acetylierten Di-esters (VI) durch Kochen mit alkoholischer Kalilauge werden 3 Mol Alkali verbraucht. Als Verseifungsprodukt lässt sich eine Verbindung $C_{31}H_{48}O_7$ (VII) fassen, die nach *Zeisel* eine Methoxylgruppe, nach der Titration ein Carboxyl

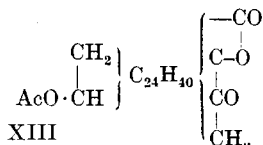


enthält und bei mehrtägigem Kochen mit 0,5-n. alkoholischer Lauge neben dem für die Neutralisierung des Carboxyls nötigen Mol noch ein zweites Mol Alkali verbraucht. Im Einklang damit steht der Verbrauch von 3 Mol Alkali bei der in gleicher Weise durchgeführten

¹⁾ Bemerkenswert ist, dass dieser Dimethylester nach längerem Erwärmen im Hochvakuum auf 80° noch 1 Mol Krystall-Methylalkohol gebunden enthält, das erst bei 120° ganz abgegeben wird.

²⁾ Der Dimethylester wurde nicht isoliert, sondern sofort acetyliert.

Verseifung des acetylierten Dimethylesters (VI). Es folgt daraus, dass in den Verbindungen II—VI neben den beiden Carboxylgruppen noch eine weitere verseifbare Gruppierung anwesend sein muss, die mit grösster Sicherheit als Lactongruppe angesprochen werden kann. Es ist schon bekannt, dass bei verschiedenen milden Oxydationen der Acetyl-oleanolsäure eine Lactongruppe gebildet wird¹⁾, so dass man unser Oxydationsprodukt II als Abbauprodukt des Ketolactons der Acetyl-oleanolsäure (XIII) auffassen kann.



Die Dimethylester V und VI enthalten also je eine ziemlich leicht und eine sehr schwer verseifbare Estergruppe. Der Monomethylester VII, in dem die schwer verseifbare Estergruppe noch anwesend ist, wurde mit Diazomethan in den Dimethylester (VIII) übergeführt, der nach der Acetylierung ein Dimethylester-acetat lieferte (IX), das vom ursprünglichen Dimethylester-acetat (VI) verschieden war, also damit isomer sein muss. Über die Art der Isomerie geben Versuche zur Verseifung des Dimethylesters VIII Auskunft. Unter den Bedingungen²⁾, wo der Di-ester VI glatt zur Estersäure VII verseift wird, bleibt der Di-ester VIII unverändert. Dieses Verhalten könnte am einfachsten durch die Annahme erklärt werden, dass die in den Verbindungen II—VI lactonisierte Carboxylgruppe, welche wahrscheinlich mit dem ursprünglichen Carboxyl der Oleanolsäure identisch ist, in den Verbindungen VII—IX und den weiteren Umwandlungsprodukten derselben (X und XI) als freies Carboxyl (bei VII) bzw. als schwer verseifbare Methylestergruppe (bei VIII bis XI) enthalten sei. Die Verbindungen VII—XI gehören jedenfalls einer Iso-reihe an, bei welcher das sterisch am wenigsten gehinderte Carboxyl in Lactonform vorliegt.

Unabhängig davon, ob alle Einzelheiten unseres Erklärungsversuches völlig richtig sind oder nicht, kommt der Entstehung von Lacton-dicarbonsäuren eine ausschlaggebende Bedeutung für die Kenntnis des Baus von Ring E der Oleanolsäure zu. Zum besseren Verständnis seien zunächst einige schon bekannte Umsetzungen der Oleanolsäure besprochen. *Schicke* und *Wedekind*³⁾ haben bei der Oxydation von Acetyl-oleanolsäure unter etwas energischeren Bedingungen, als wir sie bei der Bildung der Verbindung II eingehalten hatten, eine Abspaltung von 5 Kohlenstoffatomen erreicht unter

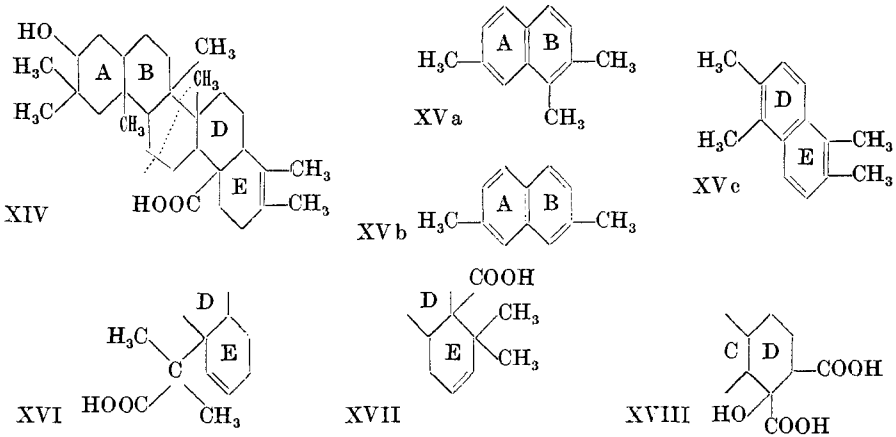
¹⁾ Vgl. dazu *Helv.* **19**, 109 (1936).

²⁾ Kochen mit 5-proz. methylalkohol. Kalilauge. Vgl. exp. Teil.

³⁾ *Z. physiol. Ch.* **215**, 200 (1933).

Entstehung einer Acetyl-dioxy-dicarbonsäure $C_{27}H_{40}O_7$, die sie Acetylviscolsäure nannten. Wir müssen die hier beschriebenen Verbindungen an Hand der bisher für die Oleanolsäure vorgeschlagenen Konstitutionsformeln zu erklären versuchen.

Die eingehende Untersuchung der Dehydrierungsprodukte der Oleanolsäure und verwandter Verbindungen der Triterpenreihe erlaubte uns zum ersten Mal die Ableitung eines Kohlenstoffgerüsts¹⁾ für diese Stoffe. Wir haben als Beispiel eine genaue Formel für Hederagenin zur Diskussion gestellt²⁾, woraus sich durch Wegnahme des primär gebundenen Hydroxyls die Formel XIV für Oleanolsäure ergibt. Wesentlich an der Formulierung des Ringes E ist die Lage der beiden Methylgruppen, die aus der Entstehung des 1,2,5,6-Tetramethylnaphthalins (XVc) gefolgert wurde, während für das Carboxyl auch die andere Kondensationsstelle der Ringe D und E (in XIV) in Betracht käme. *Kitasato* und *Sone*³⁾ glaubten, die Bindung der beiden Methylgruppen des Ringes E an einem Kohlenstoffatom annehmen zu können, und schlugen für den Bau des Ringes nacheinander zwei andere Formeln vor (XVI und XVII)⁴⁾.



Bisher ist allerdings keine einzige Tatsache bekannt geworden, die zur Annahme eines dimethylierten Kohlenstoffs im Ringe E zwingen würde, sondern es lassen sich Gegen Gründe anführen. *Aumüller*, *Schicke* und *Wedekind*⁵⁾ versuchten die Bildung der Viscolsäure unter Benützung der von *Kitasato* und *Sone* bevorzugten Formulierung (XVII) zu erklären und schlugen daher Formel XVIII

¹⁾ Helv. 15, 441 (1932).

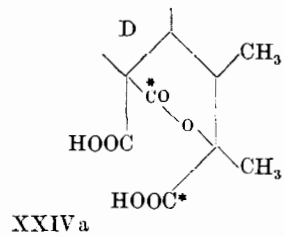
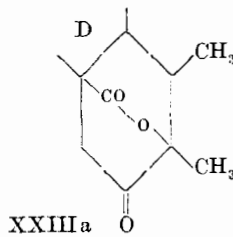
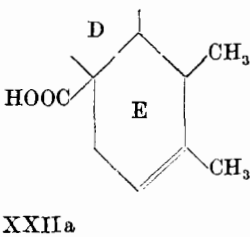
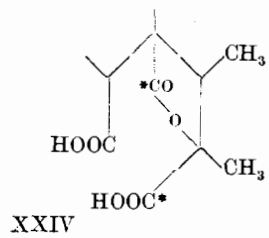
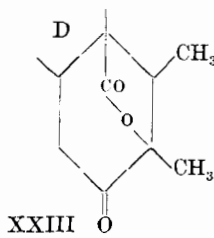
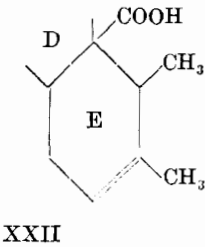
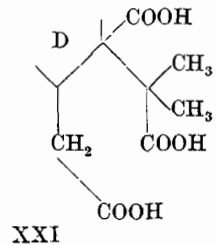
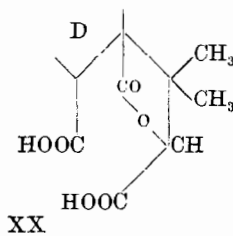
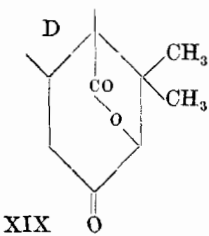
²⁾ Helv. 15, 1500 (1932).

³⁾ Acta phytochimica 6, 190 (1932); 7, 8 (1933).

⁴⁾ Die anderen Einzelheiten der Formeln XVI u. f. entsprechen der Formulierung der Ringe A—D in XIV.

⁵⁾ A. 517, 211 (1935).

für Viscolsäure vor. Es widerspricht aber allen Erfahrungen auf dem Gebiete der Oxydation alicyclischer Verbindungen¹⁾, wenn man annehmen würde, dass der Abbau bei einem quaternären Kohlenstoffatome (dem dimethylierten Ringkohlenstoff in XVII) eingreifen würde. Eine weitere Schwierigkeit ergibt sich, wenn man unter Zugrundelegung der Formulierung XVII von *Kitasato* und *Sone* versucht, den in dieser und der vorhergehenden Abhandlung erörterten Verlauf der stufenweisen Oxydation des Ringes E zu erklären. Dem Ketolacton der Acetyl-oleanolsäure (XIII) müsste nach der Formulierung von *Kitasato* und *Sone* Formel XIX zukommen und unserer Lacton-dicarbonsäure (II) Formel XX. Die Entstehung einer solchen Verbindung bei der Oxydation von XIX scheint uns aber wenig wahrscheinlich zu sein, wir würden eher die Bildung einer Tricarbonsäure (XXI) erwarten.

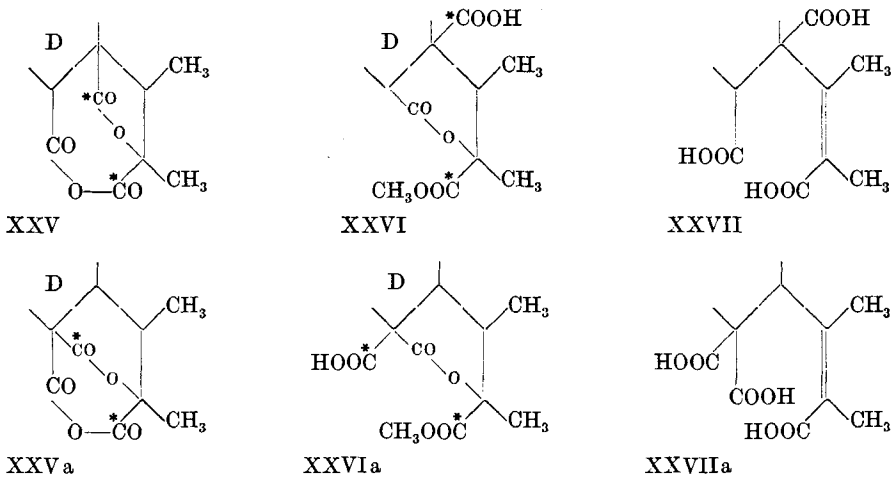


Die Formeln XXII bzw. XXIIa, die wir für den Ring E der Oleanolsäure zur Diskussion stellen, geben dagegen nicht nur eine plausible Erklärung für die Entstehung der Lacton-dicarbonsäure (XXIV bzw. XXIVa), sondern auch der Viscolsäure (XVIII). Das

¹⁾ Vgl. dazu auch Helv. 14, 426, Formeln I—III (1931).

hydroxylierte und somit in der Lactonform quaternäre Kohlenstoffatom verhindert die Oxydation des Ketolactons (XXIII bzw. XXIIIa) zu einer Tricarbonsäure; umgekehrt erlaubt die Verteilung der beiden Methylgruppen nach XXII (bzw. XXIIa) den Abbau des Rings E bis zur Viscolsäure, da keiner der beiden Kondensationsstellen der Ringe D/E ein quaternäres Kohlenstoffatom direkt benachbart ist.

Um den Weg anzudeuten, nach dem sich eine Entscheidung zwischen den Formeln XXII und XXIIa wird wahrscheinlich treffen lassen und der gleichzeitig auch endgültig über die Einzelheiten des Ringes E Auskunft geben wird, bringen wir weiter die Formeln XXV bzw. XXVa, die sich für das Anhydrid der Lacton-dicarbon-säure (III) ergeben würden, und ferner die Formeln XXVI bzw. XXVIa für den Monomethylester der Isolacton-dicarbon-säure (VII). Es wäre prinzipiell eine Entscheidung zwischen den Formeln XXVI und XXVIa denkbar, da die letztere infolge einer Malonsäure-gruppierung zur Kohlendioxydabspaltung beim Erhitzen Anlass geben sollte. Da aber die Verbindung VII oberhalb 300° schmilzt,



wäre eine Kohlendioxydabspaltung beim Schmelzpunkt wegen des besonderen Baus derselben nicht unbedingt beweisend für die Anwesenheit einer Malonsäuregruppierung; es könnte nämlich auch die Lactongruppe oder das nach XXVI gebundene Carboxyl als Kohlendioxyd abgespalten werden. Eine sichere Entscheidung wird erst möglich werden nach Umwandlung einer der Verbindungen der Lacton-dicarbon-säure- oder der Isolacton-dicarbon-säure-reihe in eine ungesättigte Tricarbonsäure (Formel XXVII bzw. XXVIIa), mit deren Durchführung wir beschäftigt sind.

Wir müssen noch auf zwei in der Literatur beschriebene Verbindungen eingehen, die mit zweien unserer Oxydationsprodukte

entweder identisch oder isomer sein sollten. Bei milder Oxydation mit Chromsäure des Dimethylesters der Isolacton-dicarbonsäure der Oleanolsäure (VIII) erhielten wir die entsprechende von der Oleanonsäure sich ableitende Verbindung (X) vom Smp. 219°. *Aumüller*, *Schicke* und *Wedekind*¹⁾ erhielten bei der Oxydation mit Chromsäure bei 80° des Oxy lactons der Oleanonsäure (Hydroxyl statt Keto-Gruppe in den Formeln XXIII bzw. XXIIIa) eine nicht analysierte Säure vom Smp. 303°, woraus sie einen Dimethylester vom Smp. 219° herstellen. Diese Autoren leiten für letzteren aus der Analyse und Methoxylbestimmung die Bruttoformel $C_{31}H_{46}O_7$ ab, die einer Dicarbonsäure $C_{29}H_{42}O_7$ entsprechen würde. Die Analysenwerte des Dimethylesters stimmen aber auch für die Formel $C_{32}H_{50}O_7$, die zur Formel $C_{30}H_{46}O_7$ der Dicarbonsäure führen würden:

$C_{31}H_{46}O_7$	Ber. C 70,14	H 8,75	CH ₃ O 11,72%
$C_{32}H_{50}O_7$	„ „ 70,28	„ 9,22	„ 11,30%
	Gef. ¹⁾ „ 70,02; 69,94	„ 8,99; 8,79	„ 11,33%

Der Entstehung nach könnte somit diese Substanz von *Aumüller*, *Schicke* und *Wedekind* identisch sein mit unserem auch bei 219° schmelzenden Dimethylester der Isolacton-dicarbonsäure (VIII). Da aber unser Oxim bei 257° und das der *Wedekind*'schen Substanz bei 190° schmilzt, muss in Erwägung gezogen werden, dass sich das letztere Produkt von der ursprünglichen Lactonreihe ableitet, in welcher wir die entsprechende Ketoverbindung noch nicht hergestellt haben²⁾.

Weiter müssen wir die Oxydation des Ketolactons der Acetyl-oleanolsäure (XXIII bzw. XXIIIa) mit rauchender Salpetersäure in Eisessiglösung bei 70—75° von *Kitasato* und *Sone*³⁾ erwähnen. Diesen Autoren gelang dabei die Isolierung einer Lacton-dicarbonsäure $C_{32}H_{48}O_8$, welche einen Dimethylester vom Smp. 269—270° lieferte. Da unsere Lacton-dicarbonsäure II bei 230° schmilzt, können die beiden Verbindungen natürlich nicht identisch sein. Gegen Identität spricht auch der Schmelzpunkt von 203° (bzw. 179° der Krystall-Methanol enthaltenden Verbindung) unseres Dimethylesters (VI). Andererseits liegt aber der Schmelzpunkt des Dimethylesters unserer Acetyl-isolacton-dicarbonsäure (IX) bei 273°, was also mit dem Smp. 269—270° des Dimethylesters von *Kitasato* und *Sone* übereinstimmen würde. Es wäre daher denkbar, dass sich das mit Salpetersäure bereitete Oxydationsprodukt von der Isolactonreihe ableitet^{2) 4)}.

¹⁾ A. 517, 226 (1935).

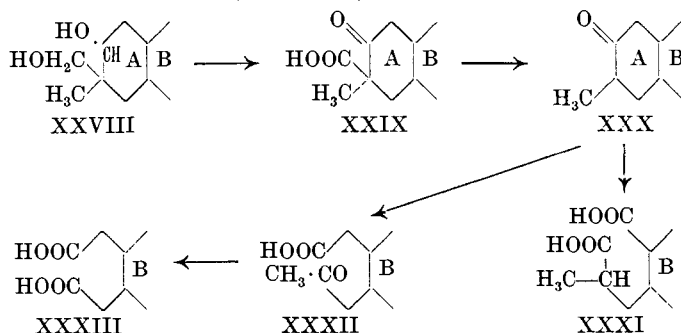
²⁾ Wir sind mit der Aufklärung dieses Punktes beschäftigt.

³⁾ Acta phytochimica 6, 224 (1932); die von den Autoren gegebene Oxydationsvorschrift ist vielleicht unvollständig, da uns deren Reproduktion nicht gelungen ist.

⁴⁾ *Kitasato* und *Sone*, Acta phytochimica 6, 310 (1932), verseiften ihre Acetyldicarbonsäure $C_{32}H_{48}O_8$ vom Smp. über 300° und erhielten dabei eine acetylfreie Dicarbon-

Auf verschiedene andere Abbauprodukte des Ringes E der Oleanolsäure, die in der Literatur beschrieben sind, wollen wir erst nach völliger Sicherstellung einer unserer Formeln XXII bzw. XXIIa zurückkommen.

Zum Schluss erwähnen wir noch experimentelle Beiträge zur Kenntnis des Ringes A der Oleanolsäure. Der Bau dieses Ringes, wie er in der Formel XIV zum Ausdruck kommt, stützt sich auf die Entstehung von Sapotalin (1,2,7-Trimethyl-naphtalin, XVa), sowie von 2,7-Dimethyl-naphtalin (XVb) bei der Dehydrierung der Oleanolsäure¹⁾. Wir haben jetzt die Lacton-dicarbonssäure II (Formel XXIV bzw. XXIVa) der Dehydrierung mit Selen unterworfen und dabei 2,7-Dimethyl-naphtalin gefasst. Es folgt daraus, dass dieser Kohlenwasserstoff nicht aus den Ringen D und E, sondern aus dem anderen Ende des Gerüsts gebildet wird, in Übereinstimmung mit unserer ursprünglichen Annahme. Die Anwesenheit eines dimethylierten Kohlenstoffs und die Lage der Hydroxyle im Ringe A stützt sich auf Resultate, die beim Abbau des Ringes A des Hederagenins (XXVIII) erhalten wurden. *Jacobs* und *Gustus*²⁾ stellten fest, dass bei der Oxydation des sekundären Hydroxyls zu einer Ketogruppe und des primären zu einem Carboxyl Kohlendioxydabspaltung stattfindet (Formeln XXIX und XXX). Dass der Ketogruppe in der Verbindung (XXX), die Hedragon benannt wurde, einerseits ein monomethyliertes Ringglied, andererseits eine Methylengruppe benachbart sein muss, folgt aus dem weiteren Abbau von Hedragon, der von *Kitasato* und *Sone*³⁾ durchgeführt wurde, und der zu einer Dicarbonssäure (XXXI) neben einer Ketosäure (XXXII) führte. Die letztere gab beim Abbau mit Hypobromit, unter Abspaltung einer Methylgruppe, eine neue Dicarbonssäure (XXXIII). Da wir bei der Dehydrierung



säure vom Smp. wieder über 300°, die also von unserer Dicarbonssäure IV (Smp. 270°) verschieden ist. *Kitasato* und *Sone* bereiteten weiter durch Oxydation des Ketolactons aus Acetyl-oleanolsäure (XIII) mit Bromlauge eine Lacton-dicarbonssäure, die ebenfalls über 300° schmolz. Es wäre ein exakter Vergleich beider Präparate der Dicarbonssäure von *Kitasato* und *Sone* durch Herstellung der Dimethylester erwünscht.

¹⁾ Helv. 17, 450 (1934).

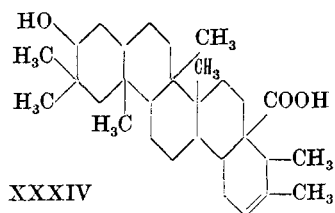
²⁾ J. biol. Chem. 69, 641 (1926).

³⁾ Acta phytochimica 7, 4 (1933).

der Oleanolsäure das gleiche Oxy-sapotalin isolierten¹⁾ wie bei der Dehydrierung des Hederagenins²⁾, so kann man für beide Sapogenine die gleiche Stellung des sekundären Hydroxyls annehmen. Aus Analogiegründen wird man daher vorläufig bei der Oleanolsäure ein dimethyliertes Kohlenstoffatom in Ring A annehmen wie bei Hederagenin.

Wir haben jetzt noch einen direkten Beweis dafür erbringen können, dass neben dem sekundären Hydroxyl in der Oleanolsäure tatsächlich eine Methylengruppe anwesend ist. Der durch Oxydation von Oleanolsäure-methylester erhaltene Oleanonsäure-methylester liefert nämlich beim Kondensieren mit Ameisensäure-ester eine Oxy-methylenverbindung (XII). In analoger Weise lieferte der Dimethylester der Isolactondicarbonsäure der Oleanonsäure (X) ebenfalls eine Oxymethylenverbindung (XI).

Der besseren Übersichtlichkeit halber bringen wir noch die den Schemata XXII, XII und XXVIII entsprechende und von uns vorläufig bevorzugte Konstitutionsformel der Oleanolsäure (XXXIV):



Die weitere Verfolgung der hier beschriebenen Umwandlungsreaktionen sowie deren Übertragung auf andere analoge Triterpenderivate, insbesondere das Hederagenin, dürfte uns weiteren Aufschluss geben über Einzelheiten des Baus dieser Verbindungen.

Experimenteller Teil³⁾.

Gewinnung der Oleanolsäure aus Gewürznelken.

100 kg Gewürznelken wurden fein vermahlen und in Portionen von 10 kg mit je 10 Liter Äther extrahiert. Die dunkelgrün gefärbten Äther-Auszüge wurden einzeln auf 10 Liter eingengt und 24 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen, nach welcher Zeit sich die Hauptmenge der Oleanolsäure als feines, grünliches Pulver abgeschieden hatte. Die rohe Säure konnte auf Faltenfiltern gesammelt und durch Kochen mit Essigsäure-anhydrid in ihr Acetat (I) übergeführt werden, das nach mehrmaligem Umlösen aus Methanol einen Schmelzpunkt von 264—265° aufwies. Aus den ätherischen Mutterlaugen konnte nach den Angaben von Winterstein⁴⁾ durch Ausschütteln mit n. Natronlauge noch eine geringe Menge des stark

¹⁾ Helv. 17, 450 (1934).

³⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

²⁾ Helv. 15, 431 (1932).

⁴⁾ Z. physiol. Ch. 202, 228 (1931).

grün gefärbten Natriumsalzes der Oleanolsäure gewonnen werden, welches abgenutscht und mit Natronlauge gewaschen wurde. Aus dem Salz erhielt man durch Lösen in 96-proz. Alkohol und Ansäuern mit Eisessig die freie Säure, welche nach mehrmaligem Umlösen aus Methylalkohol einen Schmelzpunkt von 304—305° zeigte. Man kann zusammen müheles mindestens 1 kg Oleanolsäure erhalten.

Oxydation der Acetyl-oleanolsäure (I) mit Chromsäure.

Gewinnung der Acetyl-lacton-dicarbonensäure C₃₂H₄₈O₈ (II und XXIV bzw. XXIV a).

Eine Lösung von 22 g Acetyl-oleanolsäure in 1 Liter Eisessig, der 10 cm³ konz. Schwefelsäure enthielt, wurde unter kräftigem Rühren mit 18 g Chromtrioxyd in 200 cm³ Eisessig versetzt. Die Temperatur betrug 20—30° und das Eintropfen der Chromsäure dauerte etwa 2 Stunden. Nach zweitägigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde die überschüssige Chromsäure durch Erwärmen mit Methanol zerstört und der Eisessig im Vakuum abdestilliert. Den erhaltenen dunkelgrünen schmierigen Rückstand löste man in einem Gemisch von Chloroform und Wasser auf und versetzte mit soviel Äther, dass zwei gut trennbare Schichten entstanden. Die ätherische Lösung wurde dreimal mit Wasser gewaschen. Hierauf trennte man durch Ausziehen mit 2-n. Sodalösung in saure und neutrale Bestandteile, wobei sich als Zwischenschicht ein schwerlösliches Natriumsalz ausschied. Die neutralen Anteile (9,5 g) wurden aus Methylalkohol umgelöst und erwiesen sich als identisch mit dem von *Kitasato* und *Sone*¹⁾ beschriebenen Acetyl-oleanolsäure-keto-lacton (XIII und XXIII bzw. XXIII a). Das schwerlösliche Natriumsalz (2,5 g) wurde in angesäuertem Methylalkohol gelöst und die auskrystallisierende freie Säure als unverändertes Ausgangsmaterial charakterisiert.

Die aus den Soda-Auszügen gewonnene rohe Säure (9,0 g) konnte durch Anreiben mit eiskaltem Essigester zur Krystallisation gebracht werden. Sie krystallisiert in kurzen glasigen Prismen vom Smp. 230—232° (unter Zersetzung) und ist in Methanol, Chloroform, Äther und Eisessig sehr leicht, in Essigester und verdünntem Alkohol schwer löslich. Zur Analyse wurde die Säure in ihr Anhydrid und den Dimethylester übergeführt.

Anhydrid (III und XXV bzw. XXV a). 0,2 g Säure wurden 3 Stunden mit überschüssigem Acetanhydrid gekocht. Beim Abkühlen krystallisierte das Reaktionsprodukt in schönen Nadeln aus und schmolz bei 294—295°. Nach dreimaligem Umlösen aus Essigsäure-anhydrid änderte sich der Schmelzpunkt nicht mehr. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 160° getrocknet.

¹⁾ Acta phytochim. 6, 184 (1932).

3,310 mg Subst. gaben 8,59 mg CO₂ und 2,52 mg H₂O

C ₃₂ H ₄₆ O ₇	Ber. C 70,80	H 8,55%
Gef. „	70,77	„ 8,59%

Nach Zerewitinoff entwickelte die Substanz kein Methan.

Dehydrierung. 30 g Säure wurden mit 40 g Selen 48 Stunden auf 350° Badtemperatur erhitzt. Die durch Kochen des Reaktionsgemisches mit Benzol erhaltenen 16 g Extrakt wurden durch Destillation im Hochvakuum in einige Fraktionen zerlegt. Aus dem bei 100—120° siedenden Anteil liess sich über das Pikrat ein Kohlenwasserstoff gewinnen, der nach zweimaligem Umkrystallisieren aus wässrigem Methanol bei 94—95° schmolz und nach der Mischprobe mit dem 2,7-Dimethyl-naphtalin (XVb) identisch war. Das Trinitrobenzolat schmolz bei 151—152° und das Styphnat bei 158—159°. Beide Präparate gaben mit den entsprechenden Derivaten des synthetischen 2,7-Dimethyl-naphtalins keine Schmelzpunktsdepression.

Dimethylester der Acetyl-lacton-dicarbonssäure (VI).

a) Über das Silbersalz. 0,2 g Säure vom Smp. 230—232° wurden in 10 cm³ Alkohol gelöst und mit 0,1-n. Natronlauge genau neutralisiert. Nach dem Fällen mit Silbernitrat wurde das ausgeschiedene gallertige Silbersalz abfiltriert und zur Gewichtskonstanz im Hochvakuum getrocknet. Das getrocknete Salz suspendierte man in 20 cm³ absolutem Äther und kochte nach dem Zusatz von 0,5 g Methyljodid 20 Stunden am Rückfluss. Hierauf filtrierte man vom Silberjodid ab, wusch die Ätherlösung mit Soda und Wasser, trocknete und destillierte den Äther ab. Das erhaltene Öl wurde durch Anreiben mit kaltem Methanol zur Krystallisation gebracht. Die Krystalle zeigten nach zweimaligem Umlösen aus Methanol einen unscharfen Schmelzpunkt. Da die Substanz durch die Alkalibehandlung vielleicht etwas verseift worden war, wurde durch zweistündiges Kochen mit Essigsäure-anhydrid nachacetyliert und abermals aus Methanol umgelöst.

Der Schmelzpunkt lag nach zweimaligem Umlösen scharf bei 178—179° (unter Zersetzung) und änderte sich bei weiterer Reinigung nicht mehr. Zur Analyse wurde die Substanz fein zerrieben und 30 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet. Der Schmelzpunkt lag nach dem Trocknen bei 203—204°.

4,375 mg Subst. gaben 11,11 mg CO₂ und 3,50 mg H₂O

3,342 mg Subst. gaben 2,706 mg AgJ

C ₃₄ H ₅₂ O ₈	Ber. C 69,34	H 8,90	OCH ₃ 10,5%
Gef. „	69,26	„ 8,95	„ 10,94%

b) Mit Diazomethan. 0,5 g Säure wurden in 3 cm³ Methanol gelöst und in üblicher Weise mit einer ätherischen Lösung von Diazomethan verestert. Beim Abdunsten des Äthers krystallisierte der Ester in seidenglänzenden Nadelchen aus, welche nach zweimaligem

Umlösen aus Methanol bei 178—179° schmolzen. Zur Analyse des Krystall-Methanol enthaltenden Esters wurde im Hochvakuum bei 80° vier Stunden getrocknet.

4,907; 3,049; 5,195 mg Subst. gaben 12,230; 7,60; 12,96 mg CO₂ und 3,99; 2,40; 4,20 mg H₂O
 3,634; 3,428 mg Subst. gaben 3,810; 3,644 mg AgJ
 C₃₄H₅₂O₈ + CH₃OH Ber. C 67,70 H 9,10 OCH₃ 14,9%
 Gef. „ 68,01; 68,01; 68,06 „ 9,10; 8,81; 9,05 „ 13,84; 14,04%

Die Krystalle wurden fein zerrieben und bei 120° im Hochvakuum zur Gewichtskonstanz getrocknet. Der Schmelzpunkt der so behandelten Substanz lag bei 203—204°.

3,538; 3,544 mg Subst. gaben 8,99; 9,03 mg CO₂ und 2,85; 2,84 mg H₂O
 4,312 mg Subst. gaben 3,482 mg AgJ
 C₃₄H₅₂O₈ Ber. C 69,34 H 8,90 OCH₃ 10,5%
 Gef. „ 69,30; 69,47 „ 9,01; 8,97 „ 10,67%

Verseifung: 20,2 mg Subst. wurden mit 1,5 cm³ 0,5-n. alkohol. Kaliumhydroxyd 44 Stunden gekocht, wobei 1,094 cm³ der Lauge verbraucht wurden.

Äquiv.-Gew.: Ber. 196, Gef. 184 (entsprechen 3 Mol KOH).

Lacton-dicarbonssäure C₃₀H₄₆O₇ (IV und XXIV bzw. XXIVa).

0,5 g Säure vom Smp. 230—232° wurden mit 50 cm³ 5-proz. methylalkoholischer Kalilauge 1 Stunde am Wasserbad gekocht. Die erhaltene Lösung wurde mit Wasser verdünnt, mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und die ausgeschiedene Substanz abfiltriert. Die gewaschene und getrocknete Säure lässt sich aus verdünntem Alkohol in kurzen Prismen vom Smp. 270° (unter Zersetzung) krystallisieren, die in organischen Solventien viel leichter löslich sind als die acetylierte Ausgangssubstanz. Zur Analyse wurde fünfmal aus verdünntem Alkohol umgelöst und im Hochvakuum 6 Stunden bei 120° getrocknet.

3,382; 2,862 mg Subst. gaben 8,62; 7,32 mg CO₂ und 2,71; 2,30 mg H₂O
 26,36 mg Subst. verbrauchten 5,37 cm³ 0,02-n. NaOH
 C₃₀H₄₆O₇ Ber. C 69,45 H 8,95 Äquiv.-Gew. 259,2%
 Gef. „ 69,51; 69,75 „ 9,17; 9,00 „ 246%

Veresterung und Acetylierung. 0,5 g Säure wurden in üblicher Weise mit Diazomethan verestert. Beim Abdampfen des Lösungsmittels hinterblieb ein farbloses Öl (V), das nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte. Dieses wurde 3 Stunden mit Essigsäure-anhydrid gekocht und die erhaltene Lösung in Wasser gegossen. Die ausfallende Substanz nahm man in Äther auf, wusch die ätherische Lösung mit Soda und Wasser und krystallisierte den durch Verdampfen des Äthers erhaltenen Rückstand aus Methanol um. Der Schmelzpunkt des Esters lag nach dreimaligem Umlösen bei 178—180° und die Mischprobe mit dem oben beschriebenen Präparat, das durch Veresterung der Acetyl-lacton-dicarbonssäure bereitet war, ergab keine Depression.

Monomethylester der Isolacton-dicarbonssäure (VII und XXVI bzw. XXVIa).

1 g des Dimethylesters der Acetyl-lacton-dicarbonssäure (VI) wurde mit 25 cm³ 5-proz. methylalkoholischer Kalilauge 3 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dem Verdünnen mit Wasser säuerte man mit verdünnter Schwefelsäure an, filtrierte die ausgeschiedenen weissen Flocken ab und wusch sie mit heissem Wasser aus. Nach dem Trocknen wurde aus Essigester umkrystallisiert. Die Substanz krystallisiert in kurzen glasigen Prismen vom Smp. 300—304°. Zur Analyse wurde dreimal aus Essigester umkrystallisiert und bei 0,2 mm und 80° 6 Stunden getrocknet.

5,258; 4,949; 3,636; 2,877; 3,013 mg Subst. gaben 13,420; 12,675; 9,29; 7,38; 7,70 mg CO₂ und 4,20; 3,95; 2,95; 2,27; 2,40 mg H₂O

3,682 mg Subst. gaben nach Zeisel 1,569 mg AgJ

C ₃₁ H ₄₈ O ₇	Ber. C 69,87	H 9,09	OCH ₃ 5,8%
	Gef. „ 69,70; 69,87; 69,70;	„ 8,95; 8,93; 9,08;	„ 5,6%
	69,95; 69,70	9,04; 8,91	

Titration: 26,24; 19,47; 23,92 mg Subst. verbrauchten beim Erwärmen 2,401; 1,804; 2,236 cm³ 0,02-n. NaOH.

Äquiv.-Gew.: Ber. 532,4 Gef. 547; 540; 535.

Verseifung: 23,59 mg Subst. wurden mit 1,5 cm³ 0,5-n. alkohol. Kalilauge 60 Stunden gekocht, wobei 0,902 cm³ 0,1-n. Lauge verbraucht wurden.

Äquiv.-Gew.: Ber. 266 Gef. 267.

Dimethylester der Isolacton-dicarbonssäure (VIII).

0,5 g des Monomethylesters wurden in ätherischer Lösung mit Diazomethan behandelt und der erhaltene Ester aus Methanol umkrystallisiert. Der Ester krystallisiert in feinen Nadelchen vom Smp. 213—214°. Zur Analyse wurde dreimal aus Methanol umgelöst und bei 0,2 mm 3 Stunden bei 80° getrocknet.

3,988 ;3,995 mg Subst. gaben 9,98; 10,0 mg CO₂ und 3,39; 3,42 mg H₂O

3,562 mg Subst. gaben 3,948 mg AgJ

20,95; 11,57 mg Subst. gaben 1,79; 0,98 cm³ CH₄ (23°, 723 mm)

C ₃₂ H ₅₀ O ₇ + CH ₃ OH	Ber. C 68,46	H 9,40	3 OCH ₃ 16,1	2 OH 5,9%
	Gef. „ 68,26; 68,27	„ 9,52; 9,58	„ 14,64	„ 5,7; 5,3%

Die Substanz wurde fein zerrieben und im Hochvakuum bei 120° zur Gewichtskonstanz getrocknet.

2,804; 3,035; 3,000 mg Subst. gaben 7,21; 7,81; 7,71 mg CO₂ und 2,27; 2,49; 2,45 mg H₂O

3,068 mg Subst. gaben 2,581 mg AgJ

C ₃₂ H ₅₀ O ₇	Ber. C 70,28	H 9,22	2 OCH ₃ 11,3%
	Gef. „ 70,13; 70,18; 70,09	„ 9,06; 9,18; 9,14	„ 11,11%

10,68 mg Subst. gaben nach Zerewitinoff bei Erwärmen auf 80° 0,60 cm³ CH₄ (21°, 725 mm)
Ber. für 1 OH 3,1% Gef. 3,7%

Bei 10-stünd. Kochen mit einem grossen Überschuss 5-proz. methylalkoholischer Kalilauge blieb der Di-ester unverändert. Erst mehrtägiges Kochen mit 5-proz. äthylalkoholischer Kalilauge führte zu geringfügiger Verseifung.

Acetylverbindung des Dimethylesters der Isoacton-dicarbonssäure (IX).

0,5 g Dimethylester (VIII) wurden durch Kochen mit überschüssigem Acetanhydrid acetyliert. Durch Eingiessen in Wasser wurde das überschüssige Essigsäure-anhydrid zerstört und die ausgefallene Substanz in Äther aufgenommen. Die Ätherlösung befreite man durch Schütteln mit 2-n. Sodalösung und Wasser von sauren Anteilen und krystallisierte den durch Verdampfen des Äthers erhaltenen Rückstand aus Methanol um. Der Schmelzpunkt der rohen Substanz lag bei 272—273° und stieg nach mehrmaligem Umlösen aus Methanol auf 273—274°. Die Substanz krystallisierte in langen seidglänzenden Nadelchen und hielt hartnäckig Krystallalkohol zurück, der sich nur durch sehr langes Trocknen der fein zerriebenen Substanz im Hochvakuum bei 120° entfernen liess.

3,690; 2,947 mg Subst. gaben 9,36; 7,47 mg CO₂ und 2,82; 2,29 mg H₂O
 3,850 mg Subst. gaben 2,756 mg AgJ

C ₃₄ H ₅₂ O ₈	Ber. C 69,34	H 8,90	2 OCH ₃ 10,5%
	Gef. „ 69,18; 69,13	„ 8,55; 8,70	„ 9,46%

Dimethylester der Keto-isolacton-dicarbonssäure (X).

5,5 g Dimethylester der Isoacton-dicarbonssäure (VIII), gelöst in 50 cm³ Eisessig, wurden mit einer 1,5 Atomen Sauerstoff entsprechenden Chromtrioxyd-Eisessiglösung langsam versetzt. Nach dem Stehen über Nacht wurde die überschüssige Chromsäure mit Methanol zerstört und das Oxydationsprodukt wie üblich aufgearbeitet. Beim Verdampfen des Äthers hinterblieb ein farbloses Öl, das beim Anreiben mit kaltem Methanol krystallinisch erstarrte. Die Substanz schmolz nach mehrmaligem Umlösen aus Methanol bei 219—220°. Die Ketoverbindung krystallisierte in sternförmig angeordneten Nadelchen und ergab, gemischt mit dem Ausgangsmaterial, eine Depression des Schmelzpunktes von etwa 30°.

Oxim. 0,2 g der Ketoverbindung wurden mit 0,2 g Hydroxylamin-chlorhydrat und 0,25 g geschmolzenem Kaliumacetat 3 Stunden in 20 cm³ absolutem Alkohol gekocht. Nach dem Abfiltrieren des ausgeschiedenen Kaliumchlorids wurde am Wasserbad stark eingengt und mit einigen Tropfen Wasser versetzt. Nach dreitägigem Stehen im Eisschrank hatten sich lange, verfilzte Nadeln abgeschieden, die nach zweimaligem Umlösen aus 96-proz. Alkohol bei 257 bis 258° unter Zersetzung schmolzen.

Zur Analyse wurde 10 Stunden im Hochvakuum bei 120° getrocknet.

3,518 mg Subst. gaben 8,833 mg CO₂ und 2,91 mg H₂O

6,301 mg Subst. gaben 0,157 cm³ N₂ (22°, 721 mm)

C ₃₂ H ₄₉ O ₇ N	Ber. C 68,64	H 8,85	N 2,5%
	Gef. „ 68,46	„ 9,25	„ 2,74%

Oxymethylenverbindung (XI). Zu einer Suspension von Natriumalkoholat, welche durch Kochen von 0,2 g pulverisiertem Natrium mit 0,4 g absolutem Alkohol in 10 cm³ absolutem Äther erhalten wurde, gab man in der Kälte eine Lösung von 0,8 g Isoamyl-formiat und 1,5 g der Ketoverbindung, gelöst in 50 cm³ absolutem Äther.

Nach 40-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur versetzte man mit soviel Eiswasser, bis zwei Schichten entstanden. Die wässrig alkalische Schicht wurde zur Abtrennung von unveränderter Ketoverbindung zweimal mit frischem Äther ausgezogen und die entstandene Oxymethylenverbindung wurde durch Eingiessen der wässrigen Schicht in eiskalte 2-n. Salzsäure ausgefällt. Die gewaschene Verbindung wurde im Vakuum bei 30° getrocknet. Sie zeigt eine rot-violette Eisen(III)chlorid-Reaktion und ist in organischen Lösungsmitteln ausserordentlich löslich. Die Ausbeute an rohem Produkt betrug 1,0 g.

Herstellung des Oleanonsäure-methylesters.

Zu einer Lösung von 2,8 g Oleanolsäure-methylester in 500 cm³ Eisessig lässt man bei 50° eine Lösung von 5 g Chromtrioxyd in wenig Wasser und 50 cm³ Eisessig langsam zutropfen. Nach dem Eintropfen wurde eine Stunde am Wasserbade erwärmt, die überschüssige Chromsäure mit Methanol zerstört und das Oxydationsprodukt mit Wasser ausgefällt. Um den rohen Oleanonester von hartnäckig anhaftenden Chromverbindungen zu befreien, wurde er mit verdünnter Essigsäure ausgekocht, abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Der Ester krystallisiert aus Alkohol in zu Drusen vereinigten Nadelchen und schmilzt rein bei 156—157°. Ausbeute an reinem Produkt 2,0 g.

$C_{31}H_{48}O_3$	Ber. C 79,42	H 10,33%
	Gef. „ 79,42	„ 10,38%

Oxim. 0,1 g Oleanonsäure-methylester wurden in 30 cm³ absolutem Alkohol gelöst und nach dem Zugeben von 0,1 g Hydroxylamin-chlorhydrat und 0,14 g geschmolzenem Kaliumacetat 3 Stunden gekocht. Nach dem Abfiltrieren des Kaliumchlorids wurde in der Hitze bis zur beginnenden Krystallisation mit Wasser versetzt und die erhaltenen Krystalle abfiltriert. Die Substanz schmolz nach dreimaligem Umlösen aus Methanol bei 218—219° unter Zersetzung.

3,000 mg Subst. gaben 8,45 mg CO₂ und 2,73 mg H₂O
4,323 mg Subst. gaben 0,104 cm³ N₂ (19°, 736 mm)

$C_{31}H_{49}O_3N$	Ber. C 76,95	H 10,22	N 2,9%
	Gef. „ 76,82	„ 10,18	„ 2,72%

Oxymethylenverbindung (XII). Eine ätherische Suspension von Natriumalkoholat, welche durch Umsetzen von 0,5 g pulverisiertem Natrium mit 1,5 g absolutem Alkohol in 10 cm³ absolutem Äther erhalten wurde, versetzte man mit 4,7 g Oleanonester und 2,4 g Isoamyl-formiat. Aufgearbeitet wurde genau nach der oben (für die Bereitung von XI) gegebenen Vorschrift. Die Verbindung krystallisiert aus einem Gemisch von Alkohol und Benzol in Nadelchen vom Smp. 197—199° und zeigt violette Eisen(III)chlorid-Reaktion. Die Substanz ist autoxydabel und wurde deshalb zur Analyse viermal unter Stickstoff umkrystallisiert.

3,578 mg Subst. gaben 10,12 mg CO₂ und 3,12 mg H₂O

$C_{32}H_{48}O_4$	Ber. C 77,36	H 9,75%
	Gef. „ 77,14	„ 9,76%

Die Analysen sind in unserer Mikrochemischen Abteilung (Leitung Dr. M. Furter) ausgeführt worden.

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