

Aus den höhersiedenden Anteilen der Dehydrierungsprodukte (Fraktionen III, IV und V) erhielt man in guter Ausbeute ein Gemisch von hochschmelzenden Kohlenwasserstoffen. Es handelt sich vermutlich um ein Gemisch eines Chrysenhomologen und eines Picenhomologen. Die Trennung ist bisher noch nicht in befriedigender Weise gelungen.

Die Mikroanalysen wurden in unserer Mikrochem. Abteilung (Leitung Privatdoz. Dr. *M. Furter*) durch Herrn Dr. *Gysel* ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium der
Eidg. Techn. Hochschule.

101. Polyterpene und Polyterpenoide CXIII¹⁾.

Oxydationen in der Reihe der Oleanolsäure ohne Sprengung des Ringsystems. Über die Natur des vierten Sauerstoffatoms der Glycyrrhetinsäure²⁾

von **L. Ruzicka** und **S. L. Cohen**.

(3. VI. 37.)

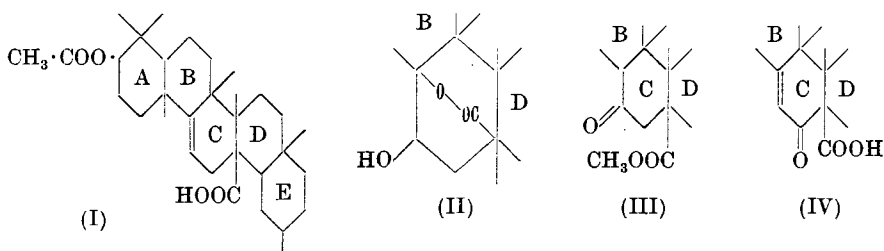
In dieser Arbeit sind einige neue Oxydationsreaktionen sowie die Fortsetzung verschiedener früher begonnener Untersuchungen beschrieben. Die Formulierung der erhaltenen Verbindungen beruht auf der kürzlich vorgeschlagenen²⁾ Formel der Oleanolsäure, die noch nicht in allen Einzelheiten bewiesen ist.

Es wurde früher die Acetyl-oleanolsäure (I) mit Wasserstoffperoxyd behandelt und dabei ein Oxy-lacton (II) erhalten, das unter Anlagerung zweier Hydroxyle an die Doppelbindung unter Lactonisierung entstanden sein dürfte. Wir haben jetzt Acetyl-oleanolsäuremethylester $C_{33}H_{52}O_4$, mit Wasserstoffperoxyd umgesetzt in der Erwartung, dass dabei keine Lactonbildung eintreten werde. Diese Annahme erwies sich als richtig, aber das entstandene Produkt unterschied sich vom Ausgangskörper anscheinend nur durch den Mehrgehalt von 1 Atom Sauerstoff (Formel $C_{33}H_{52}O_5$). Das Oxydationsprodukt zeigte keine Ketonreaktionen; die Doppelbindung war verschwunden, da keine Gelbfärbung mit Tetranitromethan auftrat; beim Versuch einer katalytischen Hydrierung wurde unverändertes Produkt zurückgewonnen. Beim Kochen mit alkoholischer Lauge wird nur die Acetylgruppe verseift.

¹⁾ CXII. Mitt. Helv. **20**, 791 (1937).

²⁾ Die kurzen Angaben über die Glycyrrhetinsäure gehören zu Arbeiten, mit denen im hiesigen Institute *H. Leuenberger* beschäftigt ist. Im Zusammenhange mit dem spektralen Nachweis der Doppelbindung in dieser Säure steht die Untersuchung der Hydrierung, über die demnächst berichtet werden soll.

Es kam für die Verbindung $C_{33}H_{52}O_5$ (Smp. 195—196°) die Formel eines Oxydes in Betracht. Daher stellten wir ein solches durch Umsetzung von Acetyl-oleanolsäure-methylester mit Benzopersäure her. Das so bereitete Oxyd $C_{33}H_{52}O_5$ schmolz aber bei 201—204° und gab mit dem ersteren Produkt eine starke Schmelzpunktsdepression. Das Isomere vom Smp. 195—196° erwies sich dagegen nach der Mischprobe als identisch mit einer gleich schmelzenden Verbindung, die schon früher wiederholt in den Arbeiten von *Kitasato* erwähnt wurde¹⁾ und die er zuerst als „iso-Keto-acetyl-oleanolsäure-methylester“ und später als „Keto-dihydro-acetyl-oleanolsäure-methylester“ bezeichnete. Wir hatten die Substanz zum Vergleich nach Angaben von *Kitasato* durch Oxydation von Acetyl-oleanolsäure-methylester mit Chromtrioxyd bereitet. Wenn die Bezeichnungen von *Kitasato* richtig wären, so müsste sich die Ketogruppe durch eine besondere Reaktionsträgheit auszeichnen, und der Verbindung die Formel III zukommen.



Zur Orientierung wurden die Spektren der zwei Isomeren $C_{33}H_{52}O_5$ mit demjenigen der Keto-acetyl-oleanolsäure (IV) verglichen, die eine α, β -ungesättigte Ketogruppe enthält. Die Keto-acetyl-oleanolsäure entsteht nach *Kitasato*²⁾ als Nebenprodukt bei der Oxydation von Acetyl-oleanolsäure mit Chromtrioxyd, und gibt mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung. Das Spektrum zeigt die für α, β -ungesättigte Ketone charakteristische Absorptionsbande (Figur 1, Kurve A) mit dem Maximum bei ungefähr 2550 Å ($\log \epsilon = 4,15$). Dem mit Wasserstoffperoxyd bereiteten $C_{33}H_{52}O_5$ kommt die Kurve B zu, mit dem Maximum bei ungefähr 2900 Å ($\log \epsilon = 1,3$). Die diesem Maximum entsprechende Bande rührt wohl von der Ketogruppe her, da z. B. der Aldehydgruppe im Acetyl-gypsogenin (Kurve D) ein übereinstimmendes Maximum, bei 2900 Å ($\log \epsilon = 1,6$) zukommt. Das mit Benzopersäure erhaltene Oxyd $C_{33}H_{52}O_5$ zeigt dagegen keine solche Bande (Kurve C). Das mit Wasserstoffperoxyd bereitete Oxydationsprodukt trägt also wahrscheinlich die Bezeichnung Keto-acetyl-dihydro-oleanolsäure-methylester (Formel III) zu recht.

¹⁾ Acta phytochim. 7, 185 (1933), 9, 53, 69, 136, 323 (1935).

²⁾ Acta phytochim. 7, 183 (1933).

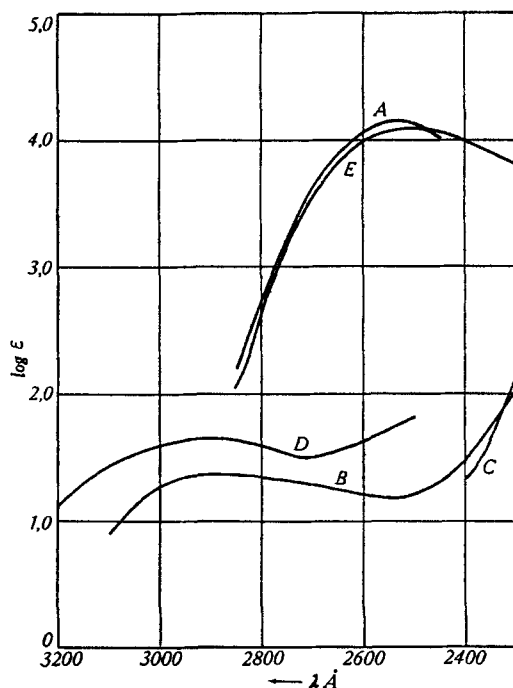


Fig. 1. Absorptionskurven¹⁾.

- A) Keto-acetyl-oleanolsäure (IV)
- B) Keto-acetyl-dihydro-oleanolsäure-methylester (III)
- C) Oxyd des Acetyl-oleanolsäure-methylesters
- D) Acetyl-gypsogenin
- E) Acetyl-glycyrrhetinsäure

In diesem Zusammenhange wurde auch das Spektrum der Glycyrrhetinsäure aufgenommen, da sich in dieser Substanz gleichfalls ein „inaktives“ Sauerstoffatom vorfindet. Die Absorptionskurve der Acetyl-glycyrrhetinsäure (E in Figur 1) spricht deutlich für die Anwesenheit einer α, β -ungesättigten Ketogruppe, Maximum bei ungefähr 2500 Å ($\log \epsilon = 4,1$), wodurch auch das Ausbleiben der Gelbfärbung mit Tetranitromethan bei Glycyrrhetinsäure seine Erklärung findet. Glycyrrhetinsäure ist also wahrscheinlich mit Keto-oleanolsäure isomer.

Experimenteller Teil²⁾.

Herstellung der Keto-acetyl-oleanolsäure³⁾.

9 g Acetyl-oleanolsäure (Smp. 260—261⁰) wurden in 450 cm³ Eisessig gelöst und allmählich mit einer Lösung von 6 g Chrom-

¹⁾ Die Aufnahme der Spektren verdanken wir Herrn Privatdozent Dr. *Almasy*.

²⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

³⁾ Die Vorschriften von *Kitasato*, *Acta phytochim.* **7**, 183 (1933), *Schicke* und *Wedekind*, *Z. physiol. Ch.* **215**, 202 (1933) sowie *Aumüller*, *Schicke* und *Wedekind*, *A.* **517**, 225 (1935), wurden in mancher Beziehung abgeändert.

trioxyd in wenig Wasser und 350 cm³ Eisessig versetzt; die Temperatur des Gemisches wurde bei 15—20° gehalten. Nach 2 Tagen zerstörte man das überschüssige Chromtrioxyd durch Zusatz von Methanol und verdampfte das Gemisch im Vakuum zur Trockne. Den Rückstand nahm man in Chloroform-Wasser auf und fügte so viel Äther zu, bis sich zwei gut getrennte Schichten bildeten. Die wässrige Schicht wurde einigemal mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser und dann einigemal mit 2-n. Natronlauge ausgezogen, wobei sich ein schwerlösliches Natriumsalz abschied. In der Äther-Chloroform-Lösung waren ungefähr 5 g Ketoacetyl-oleanolsäure-lacton enthalten (vgl. darüber eine spätere Mitteilung). Das Natriumsalz wurde filtriert, in Methanol gelöst, mit Eisessig angesäuert und die Lösung auf 50 cm³ eingedampft. Beim Abkühlen erhielt man feine Nadelchen, die bei ungefähr 250—258° schmolzen und mit Tetranitromethan eine schwache Gelbfärbung zeigten. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Methanol kann die Gelbfärbung nicht mehr beobachtet werden und der Smp. war auf 282—284° gestiegen.

Zur Analyse wurde 10 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

4,860 mg Subst. gaben 13,40 mg CO₂ und 4,10 mg H₂O

C₃₂H₄₈O₅ Ber. C 74,96 H 9,44%

Gef. „ 75,20 „ 9,44%

Beim Erhitzen in kochender Tetralinlösung blieb die Substanz unverändert; es waren keine Anzeichen für eine Kohlendioxyd-enspaltung vorhanden.

Oxydation von Acetyl-oleanolsäure-methylester mit Wasserstoffperoxyd.

1,2 g Acetyl-oleanolsäure-methylester wurden in 40 cm³ Eisessig bei 80° im Laufe einer Stunde allmählich mit einem Gemisch von 10 cm³ Perhydrol und 10 cm³ Eisessig versetzt. Nach dem Abkühlen wurde eine kleine Menge unveränderten Materials abgeschieden und filtriert. Die Mutterlauge wurde am Wasserbade erwärmt und so viel heisses Wasser zugefügt, bis Krystallabscheidung begann. Nach einigem Stehen bei Raumtemperatur wurden die abgeschiedenen feinen Nadelchen filtriert und aus Methanol umkrystallisiert. Der Smp. lag konstant bei 195—196°. Ausbeute 70%. Mit Tetranitromethan tritt keine Gelbfärbung ein.

Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 125° getrocknet.

4,643; 3,800 mg Subst. gaben 12,71; 10,41 mg CO₂ und 4,15; 3,40 mg H₂O

11,23 mg Subst. gaben nach *Zerewitinoff* 0,33 cm³ CH₄ (0°,760 mm)

3,509 mg Subst. gaben nach *Zeisel* 1,511 mg AgJ (unter energischen Bedingungen)

C₃₃H₅₂O₅ Ber. C 74,94 H 9,92 OH 3,2 OCH₃ 5,86%

Gef. „ 74,66; 74,71 „ 10,00; 10,01 OH 2,3 OCH₃ 5,69%

[α]_D = -10° (in Chloroform)

Verseifung. 150 mg des so erhaltenen Esters (Smp. 195—196°) wurden 15 Minuten mit 6 cm³ 1-n. methanolischer Kalilauge gekocht.

Nach dem Abkühlen goss man in verdünnte Salzsäure und kristallisierte den entstandenen Niederschlag aus Methanol um. Die langen, feinen Nadelchen schmolzen bei 144—146° und änderten den Schmelzpunkt bei weiterem Umlösen nicht. Zur Analyse wurde eine Probe fein gepulvert und im Hochvakuum 24 Stunden bei 100—120° getrocknet, wonach der Smp. auf 195—197° gestiegen war.

3,975 mg Subst. gaben 11,10 mg CO₂ und 3,63 mg H₂O

C₃₁H₅₀O₄ Ber. C 76,48 H 10,36%

Gef. „ 76,17 „ 10,22%

Negative Versuche. Es konnte aus der Substanz C₃₃H₅₂O₅ weder ein Oxim noch ein Semicarbazon erhalten werden. Ebenso wenig gelang eine katalytische Hydrierung (Platinoxid, Eisessig mit einer geringen Menge Bromwasserstoffsäure). Bei allen diesen Versuchen, wie auch beim Kochen mit Acetanhydrid oder Erwärmen auf 100° mit Acetanhydrid und Pyridin, blieb die Substanz unverändert. Bei einer Reduktion nach *Clemmensen* war es vorläufig nicht möglich, ein eindeutiges Resultat zu erzielen.

Oxydation von Acetyl-oleanolsäure-methylester mit Chromtrioxyd.

5 g Oleanolsäure wurden in 100 cm³ Methanol am Rückfluss gekocht und dazu allmählich 1 Mol Dimethylsulfat und so viel Natriumhydroxyd zugegeben, dass die Reaktion deutlich alkalisch wurde. Diesen Prozess wiederholte man noch dreimal. Füllen mit Wasser und Umkristallisieren aus Methanol lieferte in guter Ausbeute den bei 192 bis 194° schmelzenden Methylester. Die daraus durch Kochen mit Acetanhydrid bereitete Acetylverbindung schmolz nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 222°. Die Oxydation des Acetyl-methylesters wurde nach den Angaben von *Kitasato*¹⁾ durchgeführt. Das Oxydationsprodukt konnte durch Krystallisieren aus Methanol in zwei Anteile getrennt werden: eine kleine Menge vom Smp. bei etwa 230°, die wohl den Keto-acetyl-oleanolsäure-methylester vorstellt, und die bei 191—193° schmelzende Hauptmenge. Mit dem aus Acetyl-oleanolsäure-methylester mittels Wasserstoffperoxyd bereiteten Oxydationsprodukt vom Smp. 195—196° gemischt wird der Smp. 192—194° beobachtet.

Oxydation von Acetyl-oleanolsäure-methylester mit Benzopersäure.

Zuerst wurde in Kontrollbestimmungen ermittelt, dass beim Stehen von Acetyl-oleanolsäure-methylester in Chloroformlösung mit 2 Mol Benzopersäure nach 20 Stunden 20%, nach 115 Stunden 57% und nach 280 Stunden 92% der Substanz in Umsetzung getreten waren. Ein Versuch wurde nach 280-stündigem Stehen durch Zusatz von etwas Eisessig, Kaliumjodidlösung und Thiosulfat aufgearbeitet. Die Chloroformlösung wurde mit Wasser gewaschen und verdunstet. Den Rückstand kristallisierte man aus Methanol um und erreichte dabei einen Smp. von 201—204°. Mit dem bei 195—196° schmelzenden Produkt von der Oxydation mit Wasserstoffperoxyd trat eine Schmelzpunktsdepression auf 170—180° ein.

Zur Analyse wurde das Präparat im Hochvakuum bei 125—130° getrocknet, da bei 110° die Befreiung vom Lösungsmittel noch nicht vollständig war.

4,833; 4,688 mg Subst. gaben 13,24; 12,82 mg CO₂ und 4,23; 4,15 mg H₂O

C₃₃H₅₂O₅ Ber. C 74,94 H 9,92%

Gef. „ 74,71; 74,57 „ 9,80; 9,91%

Die Mikroanalysen sind in unserer Mikrochem. Abteilung (Leitung Privatdoz. Dr. M. Furter) von Dr. H. Gysel ausgeführt worden.

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule.