

### 194. Zur Kenntnis der Triterpene.

(42. Mitteilung)<sup>1)</sup>.

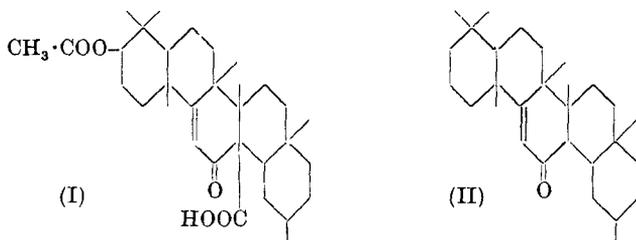
#### Über einige Keto-derivate der Oleanolsäure

von L. Ruzicka, S. L. Cohen, M. Furter und F. Ch. van der Sluys-Veer.

(2. XI. 38)

Es werden hier einige Beobachtungen mitgeteilt, die einen Beitrag liefern zur Diskussion über die Konstitution der Oleanolsäure in Fortsetzung unserer kürzlich gemachten Bemerkungen<sup>2)</sup>.

1. Nach unserer Formulierung müsste die bei der Oxydation von Acetyl-oleanolsäure mit Chromtrioxyd als Nebenprodukt entstehende Keto-acetyl-oleanolsäure<sup>3)</sup> (I) eine  $\beta$ -Ketosäure sein. Es wurde schon früher mitgeteilt<sup>4)</sup>, dass sie beim Kochen in Tetralinlösung kein Kohlendioxyd abspaltet, was allerdings nicht einwandfrei gegen das Vorliegen einer  $\beta$ -Ketosäure-Gruppierung spricht<sup>5)</sup>. Wir haben daher die Keto-acetyl-oleanolsäure in kochender Chinolinlösung erhitzt, wobei die Zersetzung glatt vor sich geht unter Entstehung eines neutralen Reaktionsproduktes vom Smp. 208—210°; wenn dasselbe nur ein Produkt der Kohlendioxyd-Abspaltung wäre, müsste ihm die Bruttoformel  $C_{31}H_{48}O_3$  (II) und das bekannte Absorptionsspektrum eines  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigten Ketons zukommen, wie



es auch bei der Keto-acetyl-oleanolsäure beobachtet worden ist<sup>6)</sup> (Maximum bei 2500 Å,  $\log \epsilon = 4,1$ ). Das Zersetzungsprodukt vom Smp. 208—210°, dessen Analysenwerte besser auf die Formel  $C_{31}H_{46}O_3$  als auf  $C_{31}H_{48}O_3$  stimmen, zeigt eine andere Absorption (vgl. Kurve 6 in Fig. A) mit einem Maximum bei 2975 Å ( $\log. \epsilon = 4,32$ ). Es wäre also für das Zersetzungsprodukt die Formel III in Erwägung zu ziehen

<sup>1)</sup> 41. Mitteilung Helv. 21, 1706 (1938).

<sup>2)</sup> Helv. 21, 1371 (1938).

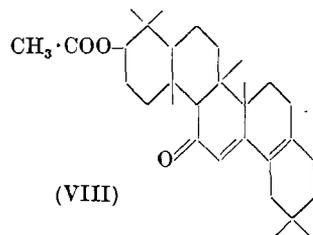
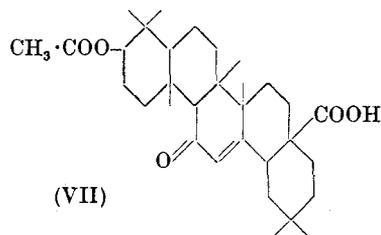
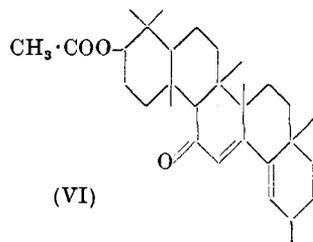
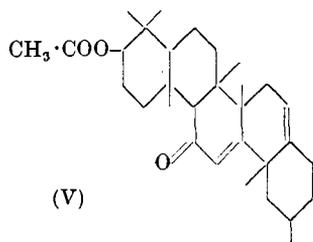
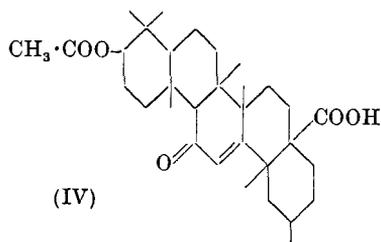
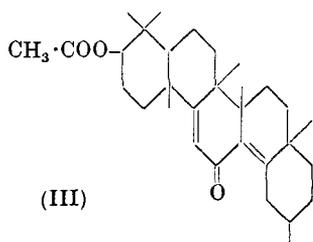
<sup>3)</sup> Kitasato, Acta phytochim. 7, 183 (1933); Ruzicka und Cohen, Helv. 20, 804 (1937).

<sup>4)</sup> Helv. 20, 807 (1937).

<sup>5)</sup> Vgl. dazu Anmerkung 2 in Helv. 21, 1378 (1938).

<sup>6)</sup> Helv. 20, 806, dort Figur 1, Kurve A; inzwischen wurde auch beim Methyl ester der Keto-acetyl-oleanolsäure das Spektrum aufgenommen und als genau gleich wie bei der freien Säure befunden.

mit je einer Doppelbindung in  $\alpha$ ,  $\beta$ -Stellung beiderseits der Keto-  
gruppe. Nach der modifizierten Formel der Oleanolsäure, wie sie  
aus gewissen Diskussionen von *R. D. Haworth*<sup>1)</sup> sowie *Beynon*,  
*Sharples* und *Spring*<sup>2)</sup> folgen würde, käme der Keto-acetyl-oleanol-  
säure Formel IV zu. Danach würde sich für das zweifach ungesättigte  
Acetoxy-keton Formel V ergeben [bzw. die analoge Va<sup>3)</sup> mit der  
Doppelbindung im Ringe E]; die beiden Formeln V und Va kommen  
aber nicht in Betracht, da das Absorptionsspektrum des Acetoxy-ketons  
von dem eines  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigten Ketons abweicht. Es müsste daher aus-  
gehend von der Formel IV bei der Abspaltung des Carboxyls gleich-  
zeitig Wanderung des einen Methyls stattgefunden haben unter Ent-  
stehung des Acetoxy-ketons VI. Bei Annahme der von *R. D. Haworth*  
ursprünglich vorgeschlagenen Modifizierung der Oleanolsäure-Formel<sup>4)</sup>  
könnte bei der Kohlendioxydabspaltung ein zur Keto-Gruppe konju-  
giertes System zweier Doppelbindungen ohne Wanderung eines Methyls  
gebildet werden (VIII über die Keto-acetyl-oleanolsäure VII).



<sup>1)</sup> Annual Reports on the Progress of Chemistry 1937, London, The Chemical Society, S. 338 (1938).

<sup>2)</sup> Soc. 1938, 1233; vgl. dazu Helv. 21, 1378 (1938).

<sup>3)</sup> Diese Formel liessen wir hier weg, um Raum zu sparen.

<sup>4)</sup> Siehe Formel XVII in Helv. 21, 1378 (1938).

Wir haben nun geprüft, ob sich auf Grund des Spektrums unterscheiden lässt zwischen einem Keton mit beidseitig neben dem Carbonyl liegenden Doppelbindungen (wie in III) und einem solchen mit zwei konjugierten Doppelbindungen auf einer Seite (wie in VI oder VIII). In der Figur A haben wir die Absorptionsbanden von 4 Ketonen des ersten Typus (Kurven 1—4) und von einem Beispiel des letzteren Typus (Kurve 5) eingezeichnet.

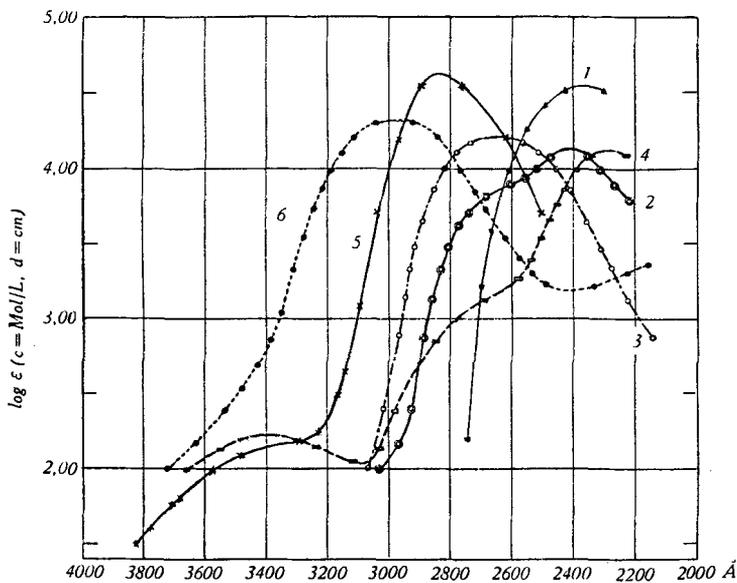
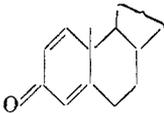
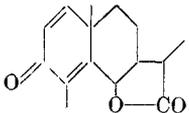
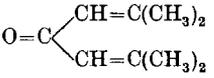
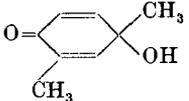
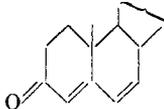


Fig. A<sup>1)</sup>.

<p>1) <math>\Delta^{1,4}</math>-Cholesta-dienon-(3)<sup>2)</sup></p>  <p>Max. 2380 Å log ε = 4,55</p>	<p>2) Santonin</p>  <p>Max. 2420 Å log ε = 4,14</p>
<p>3) Phoron</p>  <p>Max. 2650 Å log ε = 4,21</p>	<p>4) Dimethyl-chinol</p>  <p>Max. 2300 Å log ε = 4,12 Inflection 2700 Å log ε = 3,14</p>
<p>4) <math>\Delta^{4,6}</math>-Androsta-dien-dion-(3, 17)<sup>3)</sup></p>  <p>Max. 2840 Å log ε = 4,7</p>	<p>6) Acetoxy-Keton vom Smp. 208—210°</p> <p>Max. 2975 Å log ε = 4,32</p>

<sup>1)</sup> Die Absorptionsspektren wurden in alkoholischer Lösung aufgenommen.

<sup>2)</sup> Nach H. H. Inhoffen und Huang-Minlon, B. 71, 1721 (1938).

<sup>3)</sup> Nach Ruzicka und Bosshard, Helv. 20, 329 (1937); die Kurve 5, die damals nicht mitgeteilt wurde, verdanken wir Herrn Privatdoz. Dr. F. Almasy.

Ein Vergleich der Maxima zeigt, dass die Absorption des Acetoxy-ketons (Kurve 6) der des Androsta-dien-dions (Kurve 5) ähnlicher ist als jener der Verbindungen des ersten Typus (Kurven 1—4). Die Lage der Doppelbindungen des Androsta-dien-dions ist ganz analog jener beim Acetoxy-keton nach den Formeln VI oder VIII (Doppelbindungen in zwei verschiedenen Ringen!). Da in der Formel III die Doppelbindungen gleichfalls auf zwei Ringe verteilt sind, die Beispiele 1, 2 und 4 dagegen die Doppelbindungen in einem Ringe enthalten, so muss noch berücksichtigt werden, dass Verbindungen mit einer auf zwei Ringe verteilten Konjugation um 200—400 Å kurzwelliger absorbieren als solche mit der Konjugation in einem Ringe<sup>1</sup>). Wenn also dem Acetoxy-keton Formel III zukommen würde, so sollte es kurzwelliger absorbieren als die Ketone 1, 2 und 4. Da aber das Gegenteil zutrifft, so wäre diese Formel zu verwerfen, falls die hier verfolgten Überlegungen zu Recht bestehen. Wir möchten vorläufig eine endgültige Entscheidung auf Grund der mitgeteilten Absorptionsspektren noch nicht wagen, sondern abwarten, bis von Ketonen des Typus III mit gut begründeter Konstitution Absorptionsspektren bekannt werden.

Es ist erwähnenswert, dass Acetyl-oleanolsäure beim Kochen in Chinolinlösung unverändert bleibt.

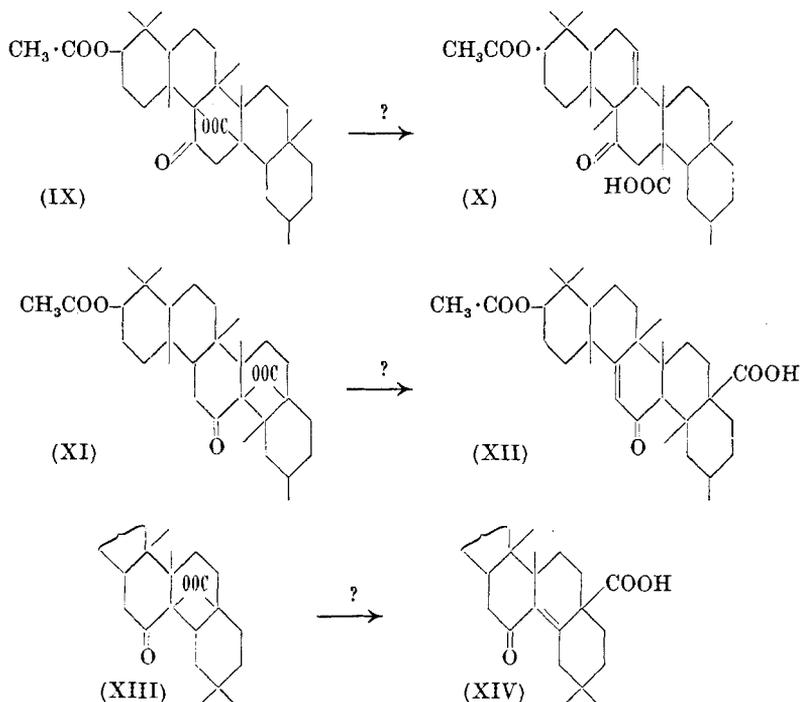
2. Eine andere Diskussionsgrundlage bietet die Behandlung von Keto-acetyl-oleanol-lacton mit Bromwasserstoff, wobei nach *Kitasato*<sup>2</sup>) die sogenannte Iso-keto-acetyl-oleanolsäure gebildet wird. Über den Mechanismus der Umwandlung ist man bisher nicht genau orientiert. Wir konnten die Isosäure nach etwas modifizierter Vorschrift in 65-proz. Ausbeute erhalten. Das Absorptionsspektrum (Maximum 2480 Å,  $\log \epsilon = 4,1$ ) spricht, genau wie das der Keto-acetyl-oleanolsäure, für das Vorliegen einer  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigten Keto-gruppierung. In die gleiche Richtung weist auch das Ausbleiben der Gelbfärbung mit Tetranitromethan bei allen diesen ungesättigten Ketosäuren und ihren Estern; ausserdem liess sich weder die Doppelbindung noch die Ketogruppe nach den üblichen chemischen Methoden nachweisen (Oxim, Semicarbazon, Ozon, Benzopersäure, energische katalytische Hydrierung)<sup>3</sup>). Dagegen gelang der Ersatz der Keto-gruppe durch Wasserstoff bei Reduktion der Iso-keto-acetyl-oleanolsäure nach *Clemmensen*. Die so gewonnene Iso-acetyl-oleanolsäure gibt mit Tetranitromethan eine Gelbfärbung, ähnlich wie es in analogen Fällen bei  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigten Keto-Verbindungen nach Ersatz der Keto- durch die Methylengruppe schon früher beobachtet worden war<sup>3</sup>).

<sup>1</sup>) Vgl. darüber *Helv.* **21**, 567 (1938), wo auch die Literatur angegeben worden ist.

<sup>2</sup>) *Acta phytochim.* **8**, 319 (1935).

<sup>3</sup>) Vgl. dazu *Helv.* **20**, 1271 (1937).

Unter Annahme der Formulierung der Ringe C und D nach *Ruzicka, Goldberg* und *Hofmann* käme man zur Formel IX für das Keto-acetyl-oleanol-lacton, woraus die Entstehung einer ungesättigten Säure bei der Behandlung mit Bromwasserstoff nur nach vorhergehender Wanderung eines Methyls möglich wäre: entweder nach der Formel X oder aber unter Wanderung des zwischen den Ringen A



und B liegenden Methyls. Auf keinen Fall ist aber, ausgehend von IX, die Entstehung einer  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Ketogruppierung möglich. Geht man dagegen von der nach *Beynon, Sharples* und *Spring* modifizierten Formel aus, so käme dem Keto-acetyl-oleanol-lacton Formel XI zu, woraus die Bildung einer Ketosäure mit  $\alpha, \beta$ -ständiger Doppelbindung (XII) denkbar wäre. Noch besser liesse sich deren Entstehung (Teilformel XIV) ausgehend von der nach *Haworth* modifizierten Formel des Acetyl-keto-lactons (Teilformel XIII) verstehen.

3. Es wurde versucht, durch Kochen der Iso-keto-acetyl-oleanol-säure in Chinolin das Carboxyl abzuspalten, was aber nicht gelang, da dabei eine isomere neutrale Verbindung entstand, wohl unter Lactonbildung zwischen Doppelbindung und Carboxyl. Ausgehend von X würde es sich dabei um ein  $\gamma$ - oder ein  $\delta$ -Lacton handeln, während sich aus XII ohne Wanderung der Doppelbindung nur ein  $\epsilon$ - oder  $\zeta$ -Lacton bilden könnte. Letztere beide Alternativen ( $\epsilon$ - und  $\zeta$ -)

sind wenig wahrscheinlich; dagegen würde die *Haworth*'sche Variante (XIV) die Bildung eines  $\gamma$ -Lactons zulassen.

4. Schliesslich seien noch die Resultate der Verseifung einiger Keto-ester mitgeteilt, die sich von der Oleanolsäure ableiten. Diese Ester sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt, wo auch für jeden Fall die Entfernung der Ketogruppe und, sofern vorhanden, auch der Kohlenstoffdoppelbindung vom Carboxyl aus angegeben worden ist; dabei wurde das Kohlenstoffatom, an dem das Carboxyl gebunden ist, mit 1 bezeichnet. Die nicht eingeklammerten Zahlen beziehen sich auf unsere Formulierung (XV, I, X) und die eingeklammerten auf die modifizierten Formeln (XVI, XVII, IV, VII, XII, XIV).

Tabelle

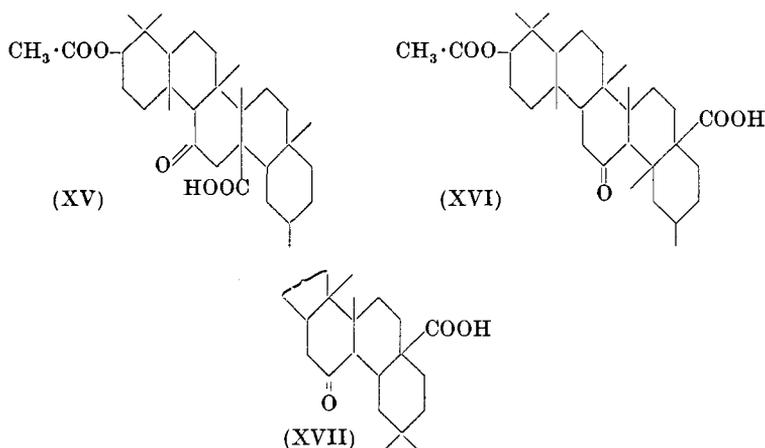
Relative Leichtigkeit der Verseifung der Estergruppe beim			
Methylester von	Entfernung		Verhalten
	der CO-Gruppe	der C=C-Bindung	
a) Oleanon-säure . . . . .	8 (10)	3—4 (3—4)	nicht verseift
b) Keto-acetyl-dihydro-oleanolsäure (XV, bzw. XVI oder XVII). . . . .	3 (4)	—	} mindestens 50% oder mehr der Estergruppe verseift
c) Keto-acetyl-oleanolsäure (I, bzw. IV oder VII) . . . . .	2 (5)	3—4 (3—4)	
d) Keto-oleanolsäure . . . . .	2 (5)	3—4 (3—4)	
e) Iso-keto-acetyl-oleanolsäure (X, bzw. XII oder XIV). . . . .	3 (4)	3—4 (5—6 oder 2—3)	

Es war schon bekannt, dass sich  $\beta$ - und  $\gamma$ -Ketoester leichter verseifen lassen als die entsprechenden Analoga ohne Ketogruppe. Die Leichtigkeit der Verseifung der Estergruppe bei den Beispielen b—e wäre danach bei Annahme unserer Formulierung (XV, I, X) gut verständlich<sup>1)</sup>, da man so durchwegs mit  $\beta$ - oder  $\gamma$ -Ketosäureestern zu tun hätte. Nach den modifizierten Formeln würde es sich um  $\delta$ - oder  $\varepsilon$ -Ketosäuren handeln; allerdings käme in letzterem Falle bei der Keto-oleanolsäure (und ihrem Acetylderivat, IV oder VII) die Doppelbindung in  $\gamma$ ,  $\delta$ -Stellung, und man könnte das konjugierte System von Ketogruppe und Doppelbindung, welches in der  $\gamma$ -Stellung beginnt, für die Leichtigkeit der Verseifung verantwortlich machen. Beim Ester der Iso-keto-acetyl-oleanolsäure würde es sich nach der Variante von *Beynon*, *Sharples* und *Spring* (XII) um eine  $\delta$ -Ketosäure handeln, ohne Doppelbindung zwischen Carboxyl und der Ketogruppe. Die *Haworth*'sche Variante würde dagegen eine  $\beta$ ,  $\gamma$ -unge-

<sup>1)</sup> Vgl. darüber *Helv.* 21, 1378 (1938).

sättigte  $\delta$ -Ketosäure (XIV) ergeben. Da Oleanonsäure-methylester unter den Versuchsbedingungen (Kochen mit 1-n. alkohol. Kalilauge) auch nicht spurenweise angegriffen wird, kann die Anwesenheit einer Ketogruppe an einer von der Carbonestergruppe sehr weit entfernt liegenden Stelle nicht die Ursache der leichten Verseifbarkeit sein. Falls die modifizierten Formeln richtig wären, so würde sich in gewissen Fällen ein bisher nicht vorauszusehender Einfluss der Keto-Gruppe von der  $\delta$ -Stellung aus ergeben.

Durch die hier mitgeteilten Beobachtungen dürfte die Diskussion über das Kohlenstoffgerüst der Triterpene vom Oleanolsäuretypus zwar einen kleinen Fortschritt zu verzeichnen haben, ohne aber zu einem eindeutigen Resultat zu führen. Für die hier diskutierten Tatsachen würde immerhin die *Haworth'sche* Variante die durchschnittlich beste Erklärung bieten. Wir werden in kommenden Abhandlungen weitere Beiträge zur Klärung dieser Fragestellung bringen.



*S. L. Cohen* dankt der *Royal Commission for the Exhibition of 1851* für ein Stipendium, das ihm die Beteiligung an dieser Untersuchung ermöglichte.

### Experimenteller Teil<sup>1)</sup>.

#### Behandlung von Keto-acetyl-oleanol-lacton mit Bromwasserstoff.

Vorteilhafter als die Vorschrift von *Kitasato*<sup>2)</sup>, der in Eisessiglösung arbeitete, war folgende Arbeitsweise. 1 g Keto-acetyl-oleanol-säure-lacton (Smp. 280—281°) wurde in 50 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst und die Lösung mit Bromwasserstoff gesättigt. Nach halbstündigem Kochen am Wasserbade wurde die Lösung von neuem mit Bromwasser-

<sup>1)</sup> Die Schmelzpunkte sind korrigiert.

<sup>2)</sup> *Acta phytochim.* **8**, 319 (1935).

stoff gesättigt, gekocht und diese Prozedur noch zweimal wiederholt. Schliesslich wurde mit 200 cm<sup>3</sup> Wasser ein farbloser, flockiger Niederschlag gefällt, den man aus Methanol, unter Zusatz von wenig Chloroform, umkrystallisierte. Dabei scheidete sich zuerst eine geringe Menge einer schwerlöslichen gelartigen Substanz ab, die filtriert wurde. Aus der Mutterlauge erhielt man in 65-proz. Ausbeute gut ausgebildete viereckige Krystalle, die bei 328—330° schmolzen und wohl mit *Kitasato's* Iso-keto-acetyl-oleanolsäure identisch sind. Zur Analyse wurde das Präparat gepulvert und im Hochvakuum bei 120—130° getrocknet.

$[\alpha]_D = +61^\circ$  (in Chloroform;  $l = 1$  dm;  $c = 0,698$ ;  $\alpha_D = +0,42$ )

4,868 mg Subst. gaben 13,36 mg CO<sub>2</sub> und 4,10 mg H<sub>2</sub>O

22,65 mg Subst. verbrauchten beim Titrieren 4,420 cm<sup>3</sup> 0,1-n. KOH

C <sub>32</sub> H <sub>48</sub> O <sub>5</sub>	Ber. C 74,94	H 9,45%	Äquiv.-Gew. 512,4
	Gef. „ 74,74	„ 9,43%	„ „ 512

Mit Tetranitromethan gibt die Substanz keine Gelbfärbung. In alkoholischer Lösung wird die für  $\alpha, \beta$ -ungesättigte Ketone charakteristische Absorptionsabande bei ungefähr 2480 Å und  $\log \epsilon = 4,1$  ( $d$  in cm,  $c = 1$  Mol pro l) beobachtet; ausserdem tritt eine schwache Inflexion der Absorptionskurve bei ungefähr 2665 Å ein.

Methylester. Die Iso-Säure wurde in Äther-Methanol-Lösung mit Diazomethan behandelt. Der Methylester besteht aus kleinen, glänzenden Plättchen vom Smp. 206—207°. *Kitasato*<sup>1)</sup> gibt einen Smp. von 205—206° an. Die Substanz unterscheidet sich sowohl in der Krystallform wie dem Schmelzpunkt von dem isomeren Oxydationsprodukt von Acetyl-oleanol-säure-methylester mit Wasserstoffperoxyd (Smp. 195—196°, vgl. weiter unten). Mit Tetranitromethan gibt die Substanz keine Gelbfärbung.

Negative Versuche. Bei 1-wöchigem Stehen mit Benzopersäure in Chloroform wurden nur 0,1 Atom Sauerstoff verbraucht. Es wurde versucht, ein Oxim und ein Semicarbazon zu bereiten, ferner eine Oxydation mittels Wasserstoffperoxyd oder Ozon durchzuführen, schliesslich eine katalytische Hydrierung mit Platinoxid in Eisessiglösung in Gegenwart von etwas Bromwasserstoffsäure. Die Iso-Säure blieb aber bei allen diesen Versuchen unverändert.

#### Reduktion der Iso-keto-acetyl-oleanolsäure nach *Clemmensen.*

200 mg iso-Säure wurden in 40 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und mit 6 g amalgamiertem Zink und 20 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure 5 Stunden am Wasserbade erhitzt. Nach der Auflösung des Zinks wurde in 600 cm<sup>3</sup> Wasser gegossen und der erhaltene Niederschlag aus wässrigem Alkohol umkrystallisiert. Nach zweimaligem Umlösen wurde der konstant bleibende Smp. 272—274° erreicht. Mit Tetranitromethan gibt die Substanz eine Gelbfärbung. Da die Analyse einen etwas zu tiefen Wert für C ergab, wurde teilweise Verseifung der Acetatgruppe vermutet und daher mit Acetanhydrid gekocht. Umkrystallisieren aus wässrigem Alkohol lieferte bei 280—282° schmelzende Krystalle,

(die zur Analyse bei 125° im Hochvakuum getrocknet wurden. Auch dieses Präparat gibt mit Tetranitromethan eine Gelbfärbung.

$[\alpha]_D = +75^\circ$  (in Chloroform;  $l = 1$  dm;  $c = 0,699$ ;  $\alpha_D = +0,53^\circ$ )

4,529 mg Subst. gaben 12,785 mg CO<sub>2</sub> und 4,08 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>32</sub> H <sub>50</sub> O <sub>4</sub>	Ber. C 77,05	H 10,11%
	Gef. „ 76,99	„ 10,08%

Kochen der Iso-keto-acetyl-oleanolsäure mit Chinolin.

100 mg der Säure vom Smp. 328—330° wurden in der weiter unten beschriebenen Weise mit Chinolin gekocht und aufgearbeitet. Umkrystallisieren des neutralen Produkts aus Methanol lieferte feine Nadeln, die bei 277—279° schmolzen. Für die Analyse trocknete man 15 Stunden bei 120—130°.

4,652 mg Subst. gaben 12,78 mg CO<sub>2</sub> und 3,80 mg H<sub>2</sub>O

12,60 mg Subst. wurden 48 Stunden mit 1,5 cm<sup>3</sup> 1,0-n. alkohol. Kalilauge gekocht; dabei sind 0,181 cm<sup>3</sup> 0,1-n. Lauge verbraucht worden

C <sub>32</sub> H <sub>48</sub> O <sub>5</sub>	Ber. C 75,20	H 9,44%	Mol.-Gew. 512,4
	Gef. „ 74,93	„ 9,14%	Äquiv.-Gew. 696 <sup>1)</sup>

#### Keto-acetyl-oleanolsäure.

Die Verbindung wurde gewonnen als Nebenprodukt bei der Herstellung der Acetyl-oleanol-lacton-dicarbonensäure durch Oxydation von Acetyl-oleanolsäure mit Chromtrioxyd<sup>2)</sup>.

Das schwerlösliche Natriumsalz, das sich bei der Aufarbeitung des Oxydationsgemisches abscheidet, ist das Natriumsalz der Keto-acetyl-oleanolsäure und nicht das Natriumsalz der Acetyl-oleanolsäure, wie in der betreffenden Abhandlung angenommen wurde; letztere Annahme war die Folge der Übereinstimmung des Schmelzpunktes dieser beiden Säuren. Das Natriumsalz wurde einmal aus mit Eisessig angesäuertem Methanol umgelöst und dann die abfiltrierten Krystalle aus Methanol umkrystallisiert. Man erhielt so aus 22 g Acetyl-oleanolsäure etwa 2 g Keto-acetyl-oleanolsäure. Die Verbindung krystallisiert in feinen Nadeln vom Smp.<sup>3)</sup> 272—273°.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 120° getrocknet.

3,683 mg Subst. gaben 10,117 mg CO<sub>2</sub> und 3,083 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>32</sub> H <sub>48</sub> O <sub>5</sub>	Ber. C 74,97	H 9,44%
	Gef. „ 74,91	„ 9,37%

#### Keto-acetyl-oleanolsäure-methylester.

100 mg Keto-acetyl-oleanolsäure wurden in ätherischer Lösung in üblicher Weise mit Diazomethan verestert. Die Verbindung

<sup>1)</sup> Bei so energischer Behandlung mit Alkali beeinträchtigte das starke Anätzen des Glases die Genauigkeit des Resultates.

<sup>2)</sup> Ruzicka und Hofmann, Helv. **19**, 123 (1936).

<sup>3)</sup> In Helv. **20**, 806 (1937) wird der Smp. 282—284° angegeben; Kitasato, Acta phytochim. **7**, 183 (1933), findet 287°.

krystallisiert aus Methanol in schönen Prismen vom Smp.<sup>1)</sup> 252—253°.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 120° getrocknet.

3,731; 3,238 mg Subst. gaben 10,300; 8,95 mg CO<sub>2</sub> und 3,165; 2,795 mg H<sub>2</sub>O  
 4,345 mg Subst. verbrauchten bei der *Zeisel*-Bestimmung nach *Vieböck* und *Brecher*  
 2,391 cm<sup>3</sup> 0,02-n. Natriumthiosulfit-lösung  
 20,175 mg Subst. verbrauchten bei der Acetylbestimmung nach *Kuhn* und *Roth*  
 3,935 cm<sup>3</sup> 0,01-n. Kalilauge

C <sub>33</sub> H <sub>50</sub> O <sub>5</sub>	Ber. C 75,24	H 9,57	OCH <sub>3</sub> 5,89	CH <sub>3</sub> CO 8,17%
	Gef. „ 75,28; 75,38	„ 9,49; 9,65	„ 5,69	„ 8,39%

### Keto-oleanolsäure.

500 mg Keto-acetyl-oleanolsäure wurden 1 Stunde mit 50 cm<sup>3</sup> 5-proz. methylalkoholischer Kalilauge unter Rückfluss gekocht. Die erhaltene Lösung wurde mit Wasser verdünnt, mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und die ausgeschiedene Substanz abfiltriert. Nach dem Waschen mit Wasser wurde aus Methanol umkrystallisiert. Die Verbindung krystallisiert in kurzen Prismen vom Smp.<sup>2)</sup> 264—265°. Es zeigte sich, dass die Verbindung hygroskopisch ist, daher wurde zur Analyse im Schiffchen im Hochvakuum bei 120° getrocknet.

3,632 mg Subst. gaben 10,186 mg CO<sub>2</sub> und 3,179 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>30</sub> H <sub>46</sub> O <sub>4</sub>	Ber. C 76,55	H 9,85%
	Gef. „ 76,47	„ 9,79%

Methylester. 200 mg-Keto-oleanolsäure wurden in ätherischer Lösung mit Diazomethan verestert. Der Ester wurde aus Benzol umkrystallisiert, wobei er in glänzenden Nadeln vom Smp.<sup>3)</sup> 196—197° ausfällt.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 110° getrocknet.

3,722 mg Subst. gaben 10,479 mg CO<sub>2</sub> und 3,326 mg H<sub>2</sub>O  
 4,058 mg Subst. verbrauchten bei der Methoxylbestimmung nach *Vieböck* und *Brecher*  
 2,556 cm<sup>3</sup> 0,02-n. Natriumthiosulfat-lösung

C <sub>31</sub> H <sub>48</sub> O <sub>4</sub>	Ber. C 76,81	H 9,98	OCH <sub>3</sub> 6,40%
	Gef. „ 76,78	„ 10,00	„ 6,51%

### Erhitzen von Keto-acetyl-oleanolsäure in siedendem Chinolin.

200 mg der Säure wurden in 40 cm<sup>3</sup> Chinolin 2 Stunden unter Rückfluss gelinde gekocht (Metallbad 250°). Nach dem Abkühlen wurde die Chinolinlösung in verdünnte Salzsäure gegossen und die abgeschiedene Substanz mit Äther ausgezogen. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser und Sodalösung gewaschen. Das neutrale

<sup>1)</sup> *Kitasato* gibt folgende Schmelzpunkte, an: 236—238° in *Acta phytochim.* **7**, 24 (1933) und 224° in *Acta phytochim.* **6**, 213 (1932).

<sup>2)</sup> *Kitasato*, *Acta phytochim.* **7**, 24 (1933) gibt den Smp. 268—269° an für ein Produkt mit angeblich ½ Mol Krystallwasser.

<sup>3)</sup> *Kitasato* gibt folgende Smp. an: 200° in *Acta phytochim.* **7**, 24 (1933) und 197° in *Acta phytochim.* **6**, 213 (1932).

Produkt wurde aus Methanol umkrystallisiert, wobei farblose Nadelchen vom Smp. 208—210° erhalten wurden, die mit Tetranitromethan in Chloroformlösung eine sehr starke Gelbfärbung geben. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 125—130° getrocknet.

3,730; 3,760 mg Subst. gaben	10,864; 10,986 mg CO <sub>2</sub> und	3,277; 3,356 mg H <sub>2</sub> O
C <sub>31</sub> H <sub>46</sub> O <sub>3</sub>	Ber. C 79,78	H 9,94%
C <sub>31</sub> H <sub>46</sub> O <sub>3</sub>	Ber. „ 79,44	„ 10,32%
	Gef. „ 79,43; 79,68	„ 9,83; 9,99%

### Untersuchung der Leichtigkeit der Verseifung von Estergruppen.

a) Oleanonsäure-methylester<sup>1)</sup>. Verwendet wurde das früher analysierte Präparat vom Smp. 176—177°.

25,60 mg Subst. verbrauchten bei 12-stünd. Kochen mit 1,5 cm<sup>3</sup> 1,1-n. alkohol. Kalilauge kein Alkali.

In einem anderen Versuch wurde 190 Stunden gekocht und gleichfalls kein Alkaliverbrauch festgestellt.

#### b) Acetyl-oleanolsäure-methylester.

48 mg Subst. wurden 48 Stunden mit 20 cm<sup>3</sup> 20-proz. methylalkoholischer Kalilauge am Rückfluss gekocht. Beim Verdunsten im Vakuum, Aufnehmen in Äther und Wasser erhielt man 44 mg neutrales Produkt, entsprechend der theoretischen Ausbeute an Oleanolsäure-methylester. Beim Ansäuern der wässrig-alkalischen Lösung entstand keine Trübung.

c) Keto-acetyl-dihydro-oleanolsäure-methylester<sup>2)</sup>. Zur Verwendung gelangte das früher analysierte Präparat vom Smp. 195—196°.

20,49 mg Subst. wurden 22 Stunden mit 3 cm<sup>3</sup> 0,5-n. alkohol. Kalilauge gekocht, wobei 0,571 cm<sup>3</sup> Lauge verbraucht worden sind.

20,00 mg Subst. wurden 48 Stunden mit 1,5 cm<sup>3</sup> 1-n. alkohol. Kalilauge gekocht, wobei 0,778 cm<sup>3</sup> Lauge verbraucht worden sind.

C<sub>33</sub>H<sub>52</sub>O<sub>5</sub> Ber. ½ Mol.-Gew. 264,2 Gef. Äquiv.-Gew. 359; 257

#### d) Keto-acetyl-oleanolsäure-methylester.

21,27 mg Subst. wurden 22 Stunden mit 3 cm<sup>3</sup> 0,5-n. alkohol. Kalilauge gekocht; der Alkaliverbrauch betrug 0,533 cm<sup>3</sup> 0,1-n. Lauge.

29,62 mg Subst. wurden mit 1,5 cm<sup>3</sup> 1-n. alkohol. Kalilauge 36 Stunden gekocht; der Alkaliverbrauch betrug 0,819 cm<sup>3</sup> 0,1-n. Lauge<sup>2)</sup>. 20,84 mg Subst. wurden mit 1,5 cm<sup>3</sup> 1-n. alkohol. Kalilauge 48 Stunden gekocht; der Alkaliverbrauch betrug 0,802 cm<sup>3</sup> 0,1-n. Lauge.

C<sub>33</sub>H<sub>50</sub>O<sub>5</sub> Ber. ½ Mol.-Gew. 263,2  
Gef. Äquiv.-Gew. 399; 362; 260

49 mg Subst. wurden 48 Stunden mit 20 cm<sup>3</sup> 20-proz. methylalkohol. Kalilauge gekocht und aufgearbeitet wie oben unter b beschrieben worden ist. Man erhielt dabei 18,5 mg neutrales Produkt, entsprechend 20,5 mg unverseiften Keto-acetyl-oleanolsäure-esters. Durch Ansäuern der alkalischen Lösung und Ausziehen mit Äther

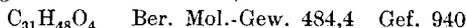
<sup>1)</sup> Helv. **19**, 128 (1936); der dort angegebene Smp. 156—157° beruht auf einem Druckfehler.

<sup>2)</sup> Dieser Versuch wurde aufgearbeitet und die Säure isoliert; deren Gewicht entsprach genau dem Alkaliverbrauch.

wurden 30,5 mg Säure enthalten, entsprechend 34 mg verseiftem Keto-acetyl-oleanol-säure-methylester.

e) Keto-oleanolsäure-methylester.

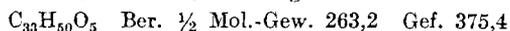
17,45 mg Subst. wurden mit 1,5 cm<sup>3</sup> 1,0-n. alkohol. Kalilauge gekocht, wobei 0,186 cm<sup>3</sup> 0,1-n. Lauge verbraucht wurden<sup>1)</sup>.



Es wurden also ungefähr 50% der Substanz verseift. Aufarbeitung dieses Ansatzes nach der unter b beschriebenen Methode lieferte in genau je 50-proz. Ausbeute neutrales und saures Produkt.

f) Iso-keto-acetyl-oleanolsäure-methylester. Die oben beschriebene Substanz vom Smp. 206—207° wurde für diesen Versuch verwendet.

21,81 mg Subst. wurden 22 Stunden mit 3 cm<sup>3</sup> 0,5-n. alkohol. Kalilauge gekocht; der Alkaliverbrauch war 0,581 cm<sup>3</sup> 0,1-n. Lauge.



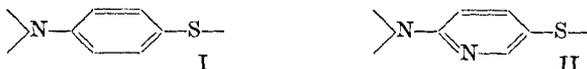
Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Techn.  
Hochschule Zürich.

## 195. 2-Amino-pyridin-5-sulfonsäure-amid und einige Abkömmlinge

von C. Naegeli, W. Kündig und H. Brandenburger.

(2. XI. 38.)

Die grosse Bedeutung, welche die Verbindungen des Typus I<sup>2)</sup> in der Chemotherapie der bakteriellen Infektionen erlangt haben<sup>3)</sup>,



die Ergebnisse ferner der Untersuchungen von A. Binz und C. Rätz<sup>4)</sup> über die aussergewöhnliche Verträglichkeit einiger Pyridin-arsensäuren, haben uns veranlasst, in jenen Verbindungen des Typus I den Benzolring durch den Pyridinring zu ersetzen, also Verbindungen des Typus II aufzubauen. Wir berichten an dieser Stelle über das Analogon des Sulfanilamids, das 2-Amino-pyridin-5-sulfonamid und

<sup>1)</sup> Vgl. Fussnote <sup>2)</sup>, S. 1745.

<sup>2)</sup> Hierzu gehören: a) 4-Amino-thiophenol und seine Oxydationsprodukte (Disulfid, Sulfinsäure, Sulfonsäure), darunter als wichtigstes das Sulfanilamid (Prontosil album) und seine Abkömmlinge; b) 4-Nitro- bzw. 4-Amino-thiophenol-äther und deren Oxydationsprodukte; c) 4,4'-Dinitro- bzw. 4,4'-Diamino-diphenylsulfid und deren Oxydationsprodukte, darunter als wichtigstes das 4,4'-Diacetyl-diamino-diphenylsulfon (Rodilon).

<sup>3)</sup> Erste Veröffentlichung über das Prontosil: G. Domagk, Deut. med. Wochschr. **61**, 250 (1935); vgl. ferner die Zusammenfassungen durch F. Mietzsch, B. **71** [A], 15 (1938), durch J. und J. Tréfouël, F. Nitti und D. Bovet, Ann. Inst. Pasteur **58**, 30 (1937) und durch E. Fourneau und Mitarbeiter, Ann. Médico-Chirurgicales **3**, 59—117 (1933).

<sup>4)</sup> Zusammenfassende Arbeit: Z. angew. Ch. **48**, 425 (1935).