

33. Zur Kenntnis der Triterpene.

(75. Mitteilung ¹⁾).

Zur Lage der Carboxylgruppe bei der Oleanolsäure und der Glycyrrhetinsäure

von L. Ruzicka, O. Jeger und M. Winter.

(29. XII. 42.)

Ruzicka, Grob und *van der Sluys-Veer*²⁾ isolierten bei der Oxydation des Acetyl-oleanolsäure-methylesters (I) mit Selendioxyd in kochender Eisessiglösung zwei Verbindungen der Bruttoformeln $C_{33}H_{50}O_4$ und $C_{33}H_{46}O_6$ ³⁾. Inzwischen wurden eingehende Untersuchungen durchgeführt über die Oxydation des Acetyl- β -amyrin⁴⁾ und des Acetyl-desoxo-glycyrrhetinsäure-methylesters⁵⁾ (Acetyl-methylester von VIIIa) mit Selendioxyd in kochender Eisessiglösung sowie in Dioxan bei 200°. Unter Berücksichtigung der dabei gemachten Erfahrungen und des schon früher mitgeteilten Absorptionsmaximums⁶⁾ von 250 m μ (log ϵ = 4,35) kommt der Verbindung $C_{33}H_{50}O_4$ die Formel des Acetyl-dehydro-oleanolsäure-methylesters (II) zu, mit Verteilung der konjugierten Doppelbindungen auf zwei verschiedene Ringe⁷⁾. Das zweite der erwähnten Oxydationsprodukte, der Zusammensetzung $C_{33}H_{46}O_6$, mit dem schon früher mitgeteilten Absorptionsmaximum bei 275 m μ (log ϵ = 4,1) kann als Acetyl-dehydro-diketo-oleanolsäure-methylester betrachtet werden (III b)⁸⁾.

Wir haben nun die in der Reihe des β -Amyrins und der Desoxo-glycyrrhetinsäure (VIIIa) durchgeführten Umsetzungen auf die Ver-

¹⁾ 74. Mitt. Helv. **26**, 254 (1943).

²⁾ Helv. **22**, 788 (1939). Bei den auf Seite 791 und 792 dieser Abhandlung mitgeteilten spez. Drehungen der beiden Verbindungen ist das positive Vorzeichen durch ein negatives zu ersetzen.

³⁾ Bei der letzteren Verbindung (Smp. des damaligen Präparates 245—246°) wurde seinerzeit eine Gelbfärbung mit Tetranitromethan beobachtet, was wohl auf geringfügige Verunreinigung des geprüften Präparats mit der Verbindung $C_{33}H_{50}O_4$ (II) zurückzuführen ist, die mit Tetranitromethan eine starke Braunfärbung gibt. Es konnte jetzt festgestellt werden, dass die vollständig reine Verbindung $C_{33}H_{46}O_6$ (Smp. 251—252°) (III) mit Tetranitromethan keine Farbreaktion zeigt.

⁴⁾ Helv. **24**, 1236 (1941); **25**, 457, 1409 (1942).

⁵⁾ Helv. **25**, 775 (1942).

⁶⁾ Vgl. Helv. **22**, 789 (1939), Fig. A, Kurve 1.

⁷⁾ In Helv. **22**, 789 (1939) wurde, noch vor der eingehenden Untersuchung der analogen Verbindung in der β -Amyrinreihe, rein schematisch die Lage der konjugierten Doppelbindungen der Verbindung II im Ring C angenommen.

⁸⁾ Für die beiden, ausgehend von Acetyl- β -amyrin und Acetyl-desoxo-glycyrrhetinsäure-methylester, hergestellten Analoga wurden Absorptionsbanden bei ungefähr 280 m μ (log ϵ = 4,1) festgestellt. Vgl. Anm. 4 und 5 hier oben.

bindung IIIb übertragen, nicht nur um die aus Analogiegründen angenommene Struktur der Diendion-Gruppierung in dieser Verbindung zu stützen, sondern auch um einen weiteren Beitrag zur Kenntnis der Lage der Carboxylgruppe bei der Oleanolsäure zu erhalten.

Bei der Einwirkung von methylalkoholischer Kalilauge auf die Verbindung IIIb wird, je nach der Konzentration der angewandten Lauge und der Reaktionsdauer, die durch Verseifung der Acetyl- und der Methylester-Gruppe sich ableitende Dehydro-diketo-oleanolsäure (IIIa) bzw. ein Neutralkörper der Bruttoformel $C_{29}H_{42}O_3$ in wechselnden Mengenverhältnissen erhalten. Unter energischen Bedingungen ist der Neutralkörper praktisch das alleinige Reaktionsprodukt. Die Säure IIIa wurde durch Veresterung mit Diazomethan und nachherige Acetylierung als solche charakterisiert, wobei der Acetylcörper IIIb zurückerhalten werden konnte. Beim Kochen der Xylol-Lösung der Säure IIIa findet glatte Kohlendioxid-Abspaltung statt; der dabei erhaltene Neutralkörper erwies sich als identisch mit der Verbindung $C_{29}H_{42}O_3$, die als direktes Produkt der alkalischen Verseifung von IIIb erhalten wurde. Diese Verbindung weist ein Absorptionsmaximum im U.V. bei ungefähr $245\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,25$) auf (Fig. A., Kurve 1). Das konjugierte, ungesättigte System des Ausgangskörpers (IIIa) musste also bei der Decarboxylierung eine wesentliche Änderung erfahren haben.

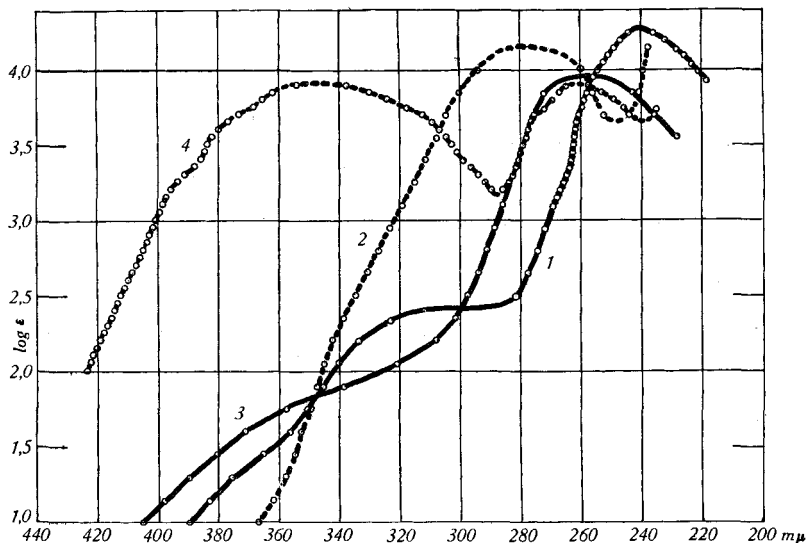


Fig. A.

Umwandlungsprodukte der Oleanolsäure.

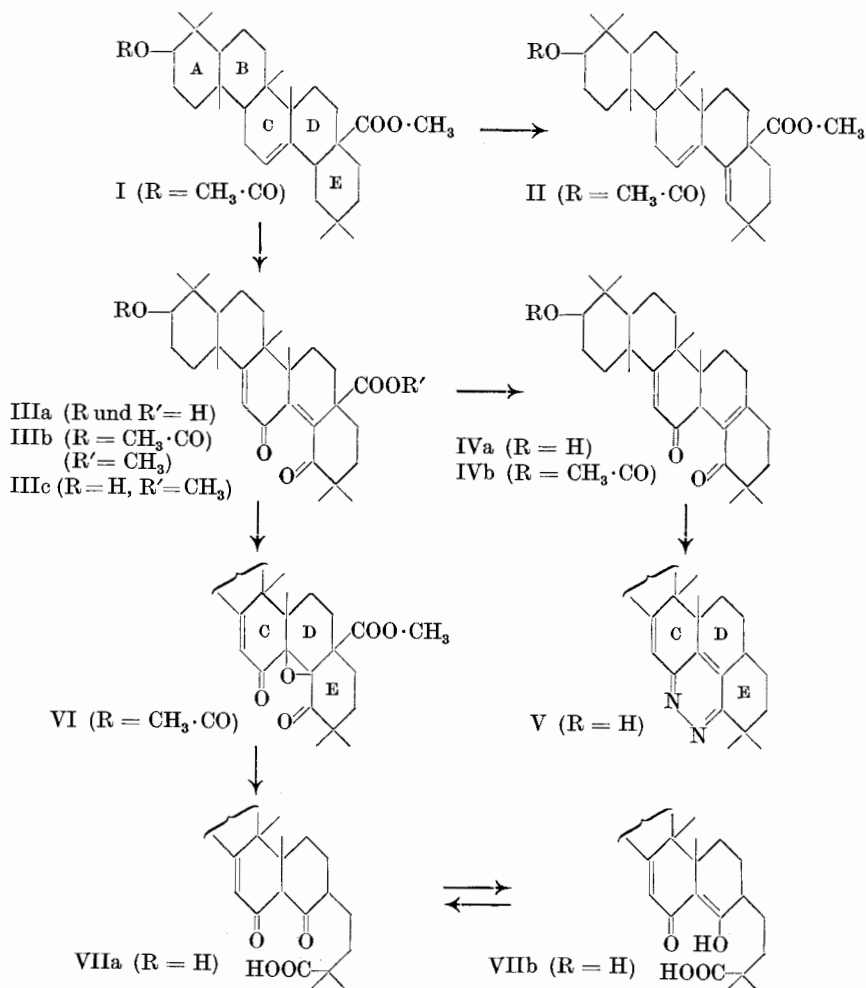
Kurve 1: Nor- β -amyradien-dionol-acetat $C_{31}H_{44}O_4$ vom Smp. 324° (IVb).

Kurve 2: Pyridazinderivat $C_{29}H_{42}ON_2$ vom Smp. $304\text{--}305^{\circ}$ (V).

Kurve 3: Oxidverbindung $C_{33}H_{46}O_7$ vom Smp. $243\text{--}245^{\circ}$ (VI).

Kurve 4: Spaltsäure $C_{29}H_{44}O_5$ vom Smp. $248\text{--}249^{\circ}$ (VIIa bzw. b).

Ein solcher Vorgang kann nur durch Wanderung der zwischen den beiden Ketogruppen bei III liegenden Doppelbindung in die Brückenstellung zwischen den Ringen D und E erklärt werden. Man käme so zu Formel IVa für den Neutralkörper, den man als Nor- β -amyradien-dionol bezeichnen kann. Damit im Einklang steht auch das oben erwähnte Absorptionsmaximum, sowie das Ausbleiben einer Farbenreaktion mit Tetranitromethan. Wäre nämlich die erwähnte Doppelbindung noch um eine Stelle weiter in den Ring D oder E gewandert, so hätte positive Tetranitromethanprobe die Folge sein müssen.



Die Verbindung IVa haben wohl schon *Jacobs* und *Fleck*¹⁾ in den Händen gehabt. Diese Autoren führten eine partielle Dehydrierung von Benzoyl-oleanolsäure-methylester mit

¹⁾ J. Biol. Chem. **96**, 346—348 (1932).

Schwefel durch, wobei sie ein Schwefelderivat $C_{38}H_{46}O_4S$ erhielten. Letztere Verbindung wurde von den Autoren weiter mit Kaliumpermanganat oxydiert und das Gemisch der Oxydationsprodukte unmittelbar mit alkoholischer Kalilauge verseift. Dabei gelang die Isolierung einer Säure $C_{30}H_{42}O_6$, die man als Oxido-Derivat der Diketo-dehydro-oleanol-säure (z. B. analog VI) betrachten könnte. Als neutrales Produkt der alkalischen Verseifung erhielten *Jacobs* und *Fleck* eine Verbindung $C_{29}H_{42}O_3$ (wohl IVa) vom Smp. 287—288° und $[\alpha]_D = +202^\circ$ (in Pyridin) in befriedigender Übereinstimmung mit dem von uns festgestellten Smp. 295° und $[\alpha]_D = +232^\circ$ (in Chloroform). *Jacobs* und *Fleck* konnten damals die erhaltenen Verbindungen weder formelmässig deuten noch die Art der funktionellen Gruppen erkennen.

Ausgehend von der Desoxo-glycyrrhetinsäure (VIIIa) konnten wir vor kurzem in analoger Weise einen mit IVa isomeren Neutralkörper $C_{29}H_{42}O_3$ erhalten, dessen Absorptionsspektrum aber mit jenem der Vorstufe übereinstimmte. Auf Grund der Formel VIIIa für die Desoxo-glycyrrhetinsäure kommt dem daraus bereiteten Neutralkörper Formel IX zu, in welcher alle Wanderungsmöglichkeiten der Doppelbindungen durch quartäre Kohlenstoffatome blockiert sind. Gerade der Unterschied im Verhalten der, ausgehend von der Oleanol-säure und der Glycyrrhetinsäure¹⁾ (VIIIb) bereiteten isomeren Neutralkörper $C_{29}H_{42}O_3$ kann als gute Stütze für die verschiedene Lage der Carboxylgruppe in beiden Fällen betrachtet werden.

In Übereinstimmung mit dem Verhalten des β -Amyradien-dionols²⁾ (aus β -Amyrin), sowie des eben erwähnten Nor- β -amyradien-dionols (IX)³⁾ (aus Glycyrrhetinsäure) liefert die Verbindung IVa beim Erhitzen mit Hydrazin im Einschlussrohr auf 200° ein Nor-pyridazin-Derivat, dessen U.V.-Absorptionsspektrum (Fig. A, Kurve 2) das gleiche Maximum bei 277 m μ ($\log \epsilon = 4,1$) aufweist, wie die beiden analogen Pyridazinderivate. Dem Nor-pyridazinderivat der Oleanolsäure-Reihe muss also Formel V zukommen, bei dessen Bildung die verschobene Doppelbindung wieder auf ihren ursprünglich eingenommenen Platz zurückgekehrt ist.

Die Verbindung IIIb, die man auch als Acetyl- β -amyradien-dionol-säuremethylester bezeichnen kann, wurde ähnlich wie die analoge Verbindung aus β -Amyrin mit Chromsäure in Eisessiglösung bei 80° oxydiert⁴⁾. Es entstand dabei neben geringen Mengen saurer Produkte⁵⁾ ein Neutralkörper der Bruttoformel $C_{33}H_{46}O_7$, der also 1 Sauerstoffatom mehr als der Ausgangskörper aufweist. Der Reaktionsverlauf war analog jenem in der Reihe des β -Amyrins, und dem erhaltenen Oxydationsprodukt kommt somit Formel VI zu, enthaltend eine Oxidogruppe zwischen den beiden Carbonylen. Das bei 257 m μ ($\log \epsilon = 4,0$) liegende Absorptionsmaximum (Fig. A, Kurve 3) steht mit dieser Formulierung im Einklang. Beim Erhitzen mit 10-proz. methanolischer Kalilauge auf 200° geht VI unter Verseifung der Acetyl- und der Methylester-Gruppe, sowie unter gleich-

1) Helv. 25, 778 (1942).

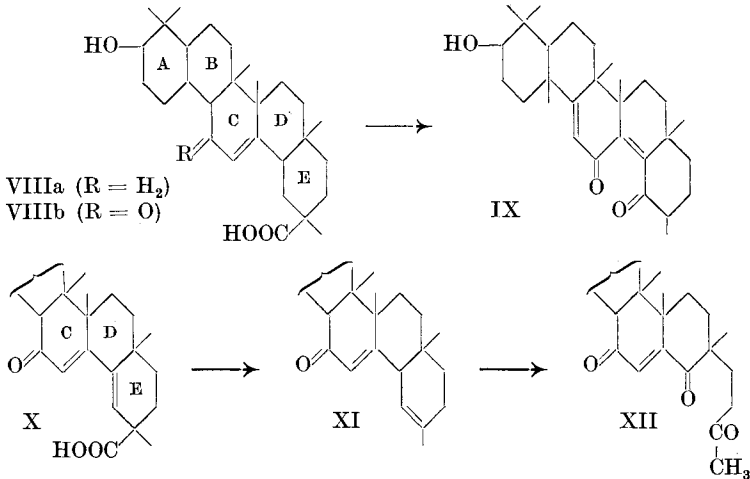
3) Helv. 25, 775 (1942).

2) Helv. 24, 1236 (1941).

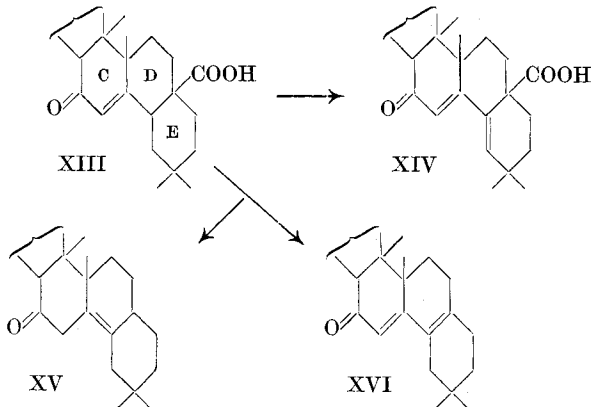
4) Helv. 25, 1413 (1942).

5) Dieselben sind vorläufig noch nicht genauer untersucht worden.

zeitig stattfindender Abspaltung von Kohlendioxyd in eine Nor-Säure $C_{29}H_{44}O_5$ über. Daneben wird in grösserer Menge der Neutralkörper IV a gebildet¹⁾.



Die Nor-Säure $C_{29}H_{44}O_5$ stellt das nächstniedere Homologe der entsprechenden, ausgehend von β -Amyrin erhaltenen, Spaltsäure mit geöffnetem Ring E dar. Beide Verbindungen geben eine Farb-reaktion mit Tetranitromethan, ebenso eine positive Eisen(III)-chlorid-Reaktion. Ferner ist das Absorptionsspektrum der Nor-Säure (Fig. A, Kurve 4), enthaltend Absorptionsmaxima bei $260\ \mu$ und $345\ \mu$, praktisch identisch mit jenem ihres höheren Homologen. Der Nor-Säure kommt daher Formel VIIa bzw. VIIb zu. Zur Charakterisierung wurde daraus noch der Methyl ester hergestellt, der gleichfalls eine positive Eisen(III)-chlorid-Reaktion zeigt.



¹⁾ Im Gegensatz zum Verhalten der analogen Oxido-Verbindung der β -Amyrin-Reihe konnte bei der energischen Einwirkung von Alkali kein neutrales Produkt mit unveränderter Oxidogruppe gefasst werden; vgl. Helv. **25**, 1416 (1942).

Wir haben ferner die Acetyl-keto-oleanolsäure (XIII) mit Brom in Eisessig-Lösung bei 80° behandelt und dabei in guter Ausbeute die Acetyl-dehydro-keto-oleanolsäure (XIV) erhalten, deren bei 284 m μ (log ϵ = 4,05) liegendes Absorptionsmaximum (Fig. B, Kurve 1) auf das Vorliegen einer Ketogruppe mit zwei benachbarten untereinander konjugierten Doppelbindungen hinweist¹⁾. Die Dehydro-keto-oleanolsäure kann im Hochvakuum bei 260—270° Blocktemperatur unzersetzt sublimiert werden, weicht dabei also vom Verhalten der analogen, aus Glycyrrhetinsäure hergestellten Verbindung (X) ab, die schon bei 205—210° Kohlendioxyd abspaltet²⁾. Für die in letzterem Falle entstandene Nor-Verbindung konnte auf Grund des bei ungefähr 250 m μ liegenden Absorptionsmaximums Wanderung der einen Doppelbindung festgestellt werden, und wir hatten daher für diese Verbindung Formel XI in Erwägung gezogen. Es konnte nun eine Stütze für diese Formel beigebracht werden, da bei der Oxydation des Acetats derselben mit Chromsäure³⁾ unter Verlust eines weiteren Kohlenstoffatoms eine

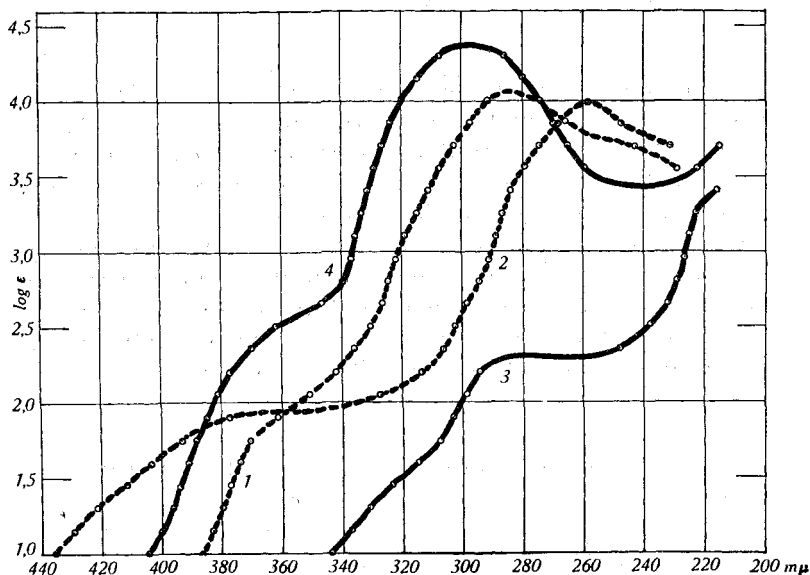


Fig. B.

(1, 3. und 4 aus Oleanolsäure; 2 aus Glycyrrhetinsäure)

Kurve 1: Acetyl-dehydro-keto-oleanolsäure C₃₂H₄₆O₅ vom Smp. 289° (XIV).

Kurve 2: Acetoxy-triketo-Verbindung C₃₀H₄₄O₅ vom Smp. 246—248° (XII).

Kurve 3: Acetoxy-keton C₃₁H₄₈O₃ vom Smp. 237° (XV).

Kurve 4: Acetoxy-keton C₃₁H₄₆O₃ vom Smp. 202° (XVI).

¹⁾ Diese Reaktion steht in voller Übereinstimmung mit analogen Umwandlungen in der Reihe des β -Amyrins und der Glycyrrhetinsäure (VIIIb); Helv. **25**, 776 (1942).

²⁾ Helv. **25**, 775 (1942).

³⁾ Mit Wasserstoffperoxyd konnte nur ein schmieriges Produkt erhalten werden. Schon früher, Helv. **25**, 782 (1942), hatten wir erwähnt, dass mit Selendioxyd ein amorphes

Acetylverbindung $C_{30}H_{44}O_5$ entsteht, deren Absorptionsspektrum (Fig. B, Kurve 2) ein Maximum bei ungefähr $257\text{ m}\mu$ ($\log \varepsilon = 4,0$) aufweist. Diese Verbindung zeigt weder mit Tetranitromethan noch mit Eisen(III)-chlorid eine Farbreaktion, liefert dagegen ein Monosemicarbazon. Mit diesen Eigenschaften steht die Formel XII im vollen Einklang¹⁾.

Schliesslich wiederholten wir die schon früher²⁾ beschriebene Decarboxylierung der Acetyl-keto-oleanolsäure (XIII) in siedender Chinolinlösung. Wir hatten damals ein Reaktionsprodukt vom Smp. $208\text{--}210^\circ$ erhalten, dessen Analysen ziemlich genau auf die Formel $C_{31}H_{46}O_3$ stimmten. Es gelang uns jetzt durch sorgfältige chromatographische Analyse die Isolierung zweier Produkte: eines der Formel $C_{31}H_{48}O_3$ vom Smp. $237\text{--}238^\circ$, und das andere der Formel $C_{31}H_{46}O_3$ vom Smp. $202\text{--}203^\circ$. Das Absorptionsspektrum (Fig. B, Kurve 3) der wasserstoffreicheren Verbindung zeigt keine Absorptionsbande, die für eine Konjugation von Doppelbindungen charakteristisch wäre. Es musste also bei der Entstehung dieser Verbindung die ursprünglich zur Carbonylgruppe α, β -ständig gelegene Doppelbindung gewandert sein, und es kommt ihr vielleicht Formel XV zu, bzw. eine solche mit noch weiter gewanderter Doppelbindung. Die Verbindung $C_{31}H_{46}O_3$ muss schon ihrer Bruttoformel nach zwei Doppelbindungen enthalten; entsprechend dem Absorptionsmaximum von $297\text{ m}\mu$ ($\log \varepsilon = 4,35$) (Fig. B, Kurve 4) käme Formel XVI für diese Verbindung in Betracht³⁾.

Bilham, Kon und *Ross*⁴⁾ haben auf Grund der Spreitung der Oleanansäure, und anderer von den Hydroxylgruppen bzw. Ketogruppen befreiter Triterpensäuren, in monomolekularer Lage auf Wasser die Schlussfolgerung gezogen, dass bei allen Carbonsäuren der β -Amyrin-Oleanolsäure-Gruppe das Carboxyl endständig im Ringe E, also am Kohlenstoffatom 20, gebunden sein müsse. Da die Bildung

Einwirkungsprodukt entstand. Die grosse Empfindlichkeit dieser Verbindung folgt auch aus der Verhärtung beim Kochen mit 2-proz. alkohol. Kalilauge (die gleiche Erscheinung mit 5-proz. Lauge schon l. c. erwähnt).

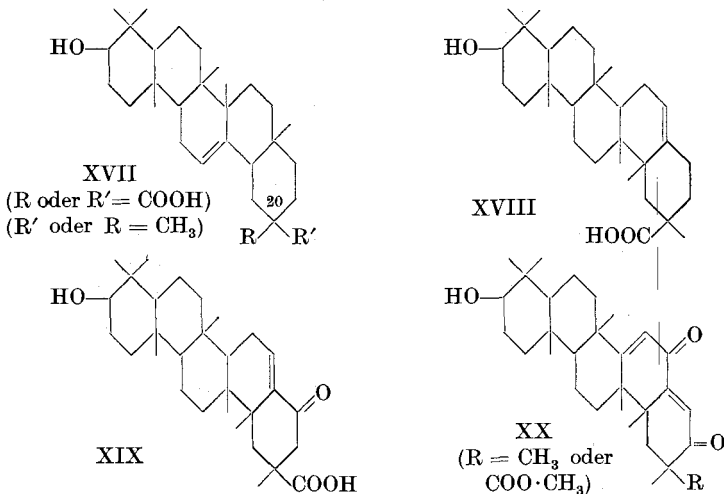
¹⁾ Es sei erwähnt, dass das Δ^4 -Cholesten-3,6-dion, welches den gleichen Chromophor in fast genau übereinstimmender Lage enthält, ein Absorptionsmaximum bei ungefähr $252\text{ m}\mu$ ($\log \varepsilon = 4,05$) in Chloroform aufweist, *Windaus, Inhoffen* und *Reichel*, A. 510, 248 (1934).

²⁾ *Helv.* 21, 1744 (1938).

³⁾ Ein damit praktisch übereinstimmendes Absorptionsspektrum wurde seinerzeit für die oben erwähnte Verbindung vom Smp. $208\text{--}210^\circ$ erhalten. Es lag also damals wohl die schon weitgehend reine Verbindung $C_{31}H_{46}O_3$ vor, die durch eine kleine Menge des wasserstoffreicheren Begleitkörpers verunreinigt war. Wir überzeugten uns noch davon, dass der Schmelzpunkt der Verbindung $C_{31}H_{46}O_3$ durch Beimengung des höher schmelzenden Begleitkörpers ansteigt. Im Gegensatz zu uns haben kürzlich *Bilham, Kon* und *Ross* (*Soc.* 1942, S. 535) bei Durchführung der gleichen Reaktion nur die Verbindung $C_{31}H_{48}O_3$ isolieren können.

⁴⁾ *Soc.* 1942, 35 und 532; vgl. auch *Bilham* und *Kon*, *Soc.* 1941, 552.

eines Lactons sowohl aus Oleanolsäure, wie auch aus Desoxo-glycyrrhetinsäure auf Grund dieser Formulierung bei Annahme der Doppelbindung im Ring C (XVII) nicht möglich wäre¹⁾, so schlagen die genannten Autoren für Oleanolsäure und Glycyrrhetinsäure neue Formeln vor (XVIII bzw. XIX). Diese Formeln widersprechen sowohl den Resultaten der Dehydrierung, wie auch den Eigenschaften der ausgehend vom β -Amyrin, der Oleanolsäure und der Desoxo-glycyrrhetinsäure von uns hergestellten Amyradien-dionolen. Nach den Formeln XVIII und XIX müsste den Dien-dionolen eine Formel vom Typus XX zukommen, die aber ausgeschlossen ist, da eine solche Verbindung aus sterischen Gründen mit Hydrazin überhaupt kein Pyridazinderivat geben kann²⁾.



Ferner sei darauf hingewiesen, dass die nach der Formel XIX der Glycyrrhetinsäure sich ableitende Dehydrosäure nach erfolgter Decarboxylierung keine Wanderung der einen Doppelbindung zeigen könnte, da darin das konjugierte System durch quaternäre Kohlenstoffatome blockiert ist. Wir verzichten, auf weitere Widersprüche der Formeln XVIII und XIX gegen bestimmte Abbauresultate näher einzugehen. Es sei nur ganz allgemein hervorgehoben, dass die von uns angenommene *Haworth'sche* Variante für die Formulierung der β -Amyrin-Oleanolsäure-Gruppe alle bisher beobachteten Abbau- und Umwandlungsreaktionen befriedigend erklärt³⁾. Auf die Unvereinbar-

¹⁾ Nach den Formeln I und VIIIa ist Lactonbildung möglich.

²⁾ Abgesehen von Modellbetrachtungen sei ausdrücklich darauf hingewiesen, dass das Δ^4 -Cholesten-3,6-dion, welches der Verbindung XIX vollständig analog gebaut ist, mit Hydrazin tatsächlich keinen Ringschluss gibt, *Windaus*, B. **40**, 257 (1907).

³⁾ Gewisse Einwände von *Bilham*, *Kon* und *Ross* fallen ohne weiteres dahin, wenn man die in unseren Arbeiten bisher angenommenen Wanderungen von Doppelbindungen als zu Recht bestehend betrachtet. Diese Wanderungen stehen übrigens im besten Einklang mit den Erfahrungen auf andern Gebieten der Terpen- sowie auch der Steroid-Chemie.

keit der neuen Formulierung von *Bilham, Kon* und *Ross* mit den Dehydrierungsergebnissen kommen wir in einer andern Abhandlung zurück¹⁾.

Wir danken der *Rockefeller Foundation* in New York für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil²⁾.

Oxydation des Acetyl-oleanolsäure-methylesters (I) mit Selendioxyd in Dioxan bei 200°.

4,0 g Ester und 6,0 g Selendioxyd in 25 cm³ Dioxan werden im Einschlussrohr über Nacht auf 200° erhitzt. Die Lösung wird vom ausgeschiedenen Selen abfiltriert und im Vakuum zur Trockne verdampft. Der Rückstand wird in Äther gelöst und die ätherische Lösung mit Wasser und verd. Natronlauge gewaschen. Aus Methanol erhält man viereckige Platten vom konstanten Smp. 251—252°, die mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung geben. Es liegt der Acetyldehydro-diketo-oleanolsäure-methylester (IIIb) vor, der nach der Mischprobe mit dem von uns früher³⁾ beschriebenen Präparat vom Smp. 245—246° identisch ist. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 220° Blocktemperatur sublimiert.

3,717 mg Subst. gaben 10,033 mg CO₂ und 2,863 mg H₂O

C₃₃H₄₆O₆ Ber. C 73,57 H 8,61%
Gef. „ 73,66 „ 8,62%

[α]_D = -142° (c = 0,94)

Umsetzungen des Acetyl-dehydro-diketo-oleanolsäure-methylesters (Acetyl-amyradien-dionol-28-säuremethylester)⁴⁾ (IIIb).

Milde alkalische Verseifung. 850 mg des Esters werden mit 140 cm³ 5-proz. methylalkoholischer Kalilauge während 4 Stunden am Rückfluss erhitzt. Die Lösung wird mit viel Wasser verdünnt und wiederholt mit Äther ausgezogen (über die alkal. Lösung vgl. weiter unten). Nach Abdampfen des Äthers wird der Rückstand aus Chloroform-Hexan umgelöst. Nadeln vom Smp. 263—265° (Hochvakuum). Die Substanz zeigt mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 210° Blocktemperatur sublimiert, wobei der Schmelzpunkt nicht verändert wird.

3,782 mg Subst. gaben 10,386 mg CO₂ und 3,019 mg H₂O

C₃₁H₄₄O₅ Ber. C 74,96 H 8,93%
Gef. „ 74,94 „ 8,93%

[α]_D = -123° (c = 0,77)

Es liegt die Verbindung (IIIc) vor.

¹⁾ Helv. **26**, 280 (1943).

²⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert. Die optischen Drehungen sind (wenn keine andere Angabe gemacht ist) in Chloroform in einem Rohr von 1 dm Länge bestimmt worden.

³⁾ Helv. **22**, 788 (1939).

⁴⁾ Wegen der Numerierung vgl. Helv. **26**, 280 (1943).

Reacetylierung. 150 mg der Substanz vom Smp. 263—265° werden wie üblich mit Acetanhydrid-Pyridin acetyliert. Aus Methanol erhält man Platten vom Smp. 251 bis 252°, die nach der Mischprobe mit der Verbindung IIIb identisch sind.

Die alkalische Lösung von oben, enthaltend die Dehydrodiketo-oleanolsäure (IIIa), wird mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert; durch Ausziehen mit Chloroform gewinnt man die Säure (500 mg). Da dieselbe schwierig zu reinigen ist, wurde sie im rohen Zustande weiter verarbeitet.

50 mg rohe Säure werden in ätherischer Lösung mit Diazomethan verestert. Aus Chloroform-Hexan erhält man Nadeln vom Smp. 263—265°, die mit IIIc identisch sind.

Erhitzen der Säure IIIa in Xylollösung. 500 mg der rohen Säure werden in 60 cm³ Xylol während 4 Stunden am Rückfluss erhitzt. Nach Verdampfen der Xylollösung im Vakuum wird der Rückstand in Chloroform-Äther aufgenommen und die Lösung mit verdünnter Natronlauge gewaschen. Nach dem Ansäuern des alkalischen Auszuges scheiden sich keine sauren Anteile aus. Der Neutralkörper wird mit Acetanhydrid-Pyridin acetyliert und dann wie üblich aufgearbeitet. Aus Methanol erhält man Nadeln vom scharfen Smp. 323—324° (Hochvakuum). Die Substanz gibt mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 240° Blocktemperatur sublimiert, wobei der Schmelzpunkt unverändert blieb.

3,758 mg Subst. gaben 10,678 mg CO₂ und 3,156 mg H₂O

C₃₁H₄₄O₄ Ber. C 77,46 H 9,23%
Gef. „ 77,54 „ 9,40%

$[\alpha]_D = +227^\circ$ (c = 0,927)

Es liegt Nor- β -amyradien-dionol-acetat (IVb) vor.

Energische alkalische Verseifung von IIIb. 630 mg Acetyl-ester werden mit 50 cm³ 15-proz. methylalkoholischer Kalilauge während 48 Stunden am Rückfluss erhitzt. Die Hauptmenge des Alkohols wird im Vakuum verdampft, die Lösung mit viel Wasser verdünnt und nachher mit Äther ausgezogen. Beim Ansäuern des alkalischen Auszuges scheiden sich nur unbedeutende Spuren eines öligen, sauren Produktes aus. Der nach dem Verdampfen des Äthers zurückbleibende Neutralteil (590 mg) krystallisiert aus Chloroform-Methanol in prismatischen Nadelchen vom unscharfen Smp. 282 bis 286° (Zers.). Diese Substanz wird in Benzol gelöst und durch eine Aluminiumoxydsäule filtriert, wobei erst mit Äther ein Eluat erhalten wird. Aus der eingeeengten, ätherischen Lösung erhält man Nadeln vom scharfen Smp. 295° (Hochvakuum), die mit Tetranitromethan keine Färbung zeigen. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 230° Blocktemperatur sublimiert. Der Schmelzpunkt bleibt unverändert.

3,755 mg Subst. gaben 10,915 mg CO₂ und 3,190 mg H₂O

C₂₉H₄₂O₃ Ber. C 79,40 H 9,65%
 Gef. „ 79,33 „ 9,51%

[α]_D = +233° (c = 1,41)

Es liegt IVa vor.

Acetylierung. Die Substanz vom Smp. 295° wird mit Acetanhydrid-Pyridin acetyliert. Aus Chloroform-Methanol erhält man Nadeln vom Smp. 320—321° (Hochvakuum), die mit dem schon oben beschriebenen Nor-β-amyradien-dionol-acetat IVb vom Smp. 323—324° identisch sind.

Direkte Darstellung von 28-Nor-β-amyradien-dionol-acetat¹⁾ aus Acetyl-oleanolsäure-methylester.

Dieses Acetat lässt sich in guter Ausbeute direkt darstellen. 3,5 g Acetyl-oleanolsäure-methylester werden wie oben im Einschlussrohr in Dioxan mit Selendioxyd umgesetzt. Dann filtriert man das ausgeschiedene Selen ab, verdampft im Vakuum zur Trockne und erhitzt den Rückstand mit 150 cm³ 15-proz. alkoholischer Kalilauge während 2 Tagen am Rückfluss. Der Alkohol wird im Vakuum abgedampft, die Lösung mit Wasser verdünnt und der Niederschlag in wenig Chloroform aufgenommen. Im Scheidetrichter verdünnte man die Chloroformlösung mit Äther, bis zwei sich gut trennende Schichten entstehen. Die Chloroform-Ätherlösung reinigt man durch Schütteln mit verdünnter Lauge, verdünnter Salzsäure und Wasser und dampft zur Trockne ein. Der Trockenrückstand von 3,1 g wird mit 35 cm³ Pyridin und 35 cm³ Acetanhydrid während 2 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Im Vakuum werden die flüchtigen Anteile entfernt; der Rückstand kristallisiert aus der stark eingeeengten Chloroform-Methanollösung in grossen, schwach gelben Nadelchen. Man erhält so ungefähr 2 g bei 321—322° schmelzender Krystalle.

Umsetzungen von 28-Nor-β-amyradien-dionol-acetat (IVb).

Mit Hydrazin. 100 mg Substanz vom Smp. 320—321° werden mit 5 cm³ Feinsprit und 1 cm³ Hydrazinhydrat im Einschlussrohr während 4 Stunden auf 200° erhitzt. Es wird im Vakuum zur Trockne verdampft und der Rückstand mit Chloroform-Äther und Wasser in Lösung gebracht. Das in Chloroform-Äther gelöste Produkt kristallisiert aus Essigester in Nadeln vom Smp. 304—306° (im evakuierten Röhrchen), die mit Tetranitromethan eine starke Gelbfärbung geben. Die Substanz färbt sich am Licht rot und wird daher im Dunkeln aufbewahrt. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 220° Blocktemperatur sublimiert.

3,700 mg Subst. gaben 10,839 mg CO₂ und 3,193 mg H₂O

3,642 mg Subst. gaben 0,215 cm³ N₂ (16°, 728 mm)

C₂₉H₄₂ON₂ Ber. C 80,13 H 9,74 N 6,45%
 Gef. „ 79,94 „ 9,66 „ 6,68%

[α]_D = +275° (c = 1,02)

Es liegt das Pyridazin-derivat V vor.

Hydrierung. 300 mg Acetat IVb wurden in 40 cm³ Eisessig gelöst und mit 40 mg Platinoxid während 15 Stunden in einer Wasserstoffatmosphäre bei 80° geschüttelt. Den aufgearbeiteten Trockenrückstand löste man in Petroläther-Benzol (3:1) und fil-

¹⁾ Wegen der Numerierung vgl. Helv. **26**, 280 (1943).

triert durch eine Säule von 10 g Aluminiumoxyd. Petroläther-Benzol und Benzol eluierten langsam 160 mg Substanz. Alle diese Fraktionen gaben mit Tetranitromethan eine starke Gelbfärbung. Aus Chloroform-Methanol konnten plättchenförmige Krystalle erhalten werden, vom Smp. 218—219°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 190° Blocktemperatur sublimiert.

3,798 mg Subst. gaben 11,096 mg CO₂ und 3,568 mg H₂O

$C_{31}H_{46}O_3$	Ber. C	79,43	H	10,30%
	Gef. „	79,73	„	10,51%

Benzol-Äther, 1:1, lösten weitere 100 mg Substanz aus der Säule heraus. Aus Chloroform-Methanol krystallisierten längliche Plättchen, die unter starker Zersetzung schmolzen. Es wurde im Hochvakuum bei 220° Blocktemperatur sublimiert. Das Analysenpräparat schmolz im evakuierten Röhrchen bei 271—273° und gab mit Tetranitromethan keine Farbreaktion.

3,771 mg Subst. gaben 10,648 mg CO₂ und 3,227 mg H₂O

$C_{31}H_{46}O_4$	Ber. C	77,13	H	9,61%
	Gef. „	77,06	„	9,57%

$[\alpha]_D = +139,4^{\circ}$ ($c = 0,897$; $\alpha = +1,25^{\circ}$)

Diese Substanz zeigt ein Absorptionsspektrum, das auf die Anwesenheit einer isolierten α, β -ungesättigten Ketogruppe hinweist. Das Absorptionsmaximum liegt bei 247 m μ ($\log \epsilon = 4,1$). Über die Konstitution der beiden Hydrierungsprodukte lassen sich vorläufig keine genauen Angaben machen, und sie sind daher im theoretischen Teil auch nicht näher besprochen worden.

Oxydation des Acetyl-dehydro-diketo-oleanolsäure-methylesters (IIIb) zum Acetyl-dehydro-diketo-oleanolsäure-methylester-oxyd (VI).

500 mg der Substanz¹⁾ vom Smp. 250—251°, gelöst in 20 cm³ Eisessig, werden mit einer Lösung von 150—200 mg Chromtrioxyd in 10 cm³ 90-proz. Essigsäure während 30 Minuten auf 80° erhitzt. Der Überschuss des Oxydationsmittels wird mit Methanol zerstört, die Lösung im Vakuum eingeeengt und der Rückstand in Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wird nun mit verdünnter Natronlauge gewaschen, wobei Spuren saurer Produkte abgetrennt werden. Beim Einengen der getrockneten ätherischen Lösung fallen prismatische Nadeln des VI aus. Nach mehrmaligem Umlösen aus Äther bleibt der Smp. 243—245° konstant. Die Substanz zeigt keine positive Reaktion mit Tetranitromethan. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 100° über Nacht getrocknet.

3,770 mg Subst. gaben 9,866 mg CO₂ und 2,830 mg H₂O

$C_{33}H_{46}O_7$	Ber. C	71,45	H	8,36%
	Gef. „	71,42	„	8,40%

$[\alpha]_D = -148^{\circ}$ ($c = 1,09$)

¹⁾ Oxydationsversuche mit Selendioxyd bzw. Bleitetraacetat lieferten nur amorphe Produkte. Ein analoges Resultat ergab die Einwirkung von Brom.

Überführung des Acetyl-dehydro-diketo-oleanolsäure-methylester-oxyds (VI) in die nor-Spaltsäure (VIIa) bzw. (VIIb).

400 mg Substanz vom Smp. 243—245° werden mit 10 cm³ 10-proz. methylalkoholischer Kalilauge während 6—8 Stunden auf 200° erhitzt. Die erhaltene Lösung wird in saure und neutrale Produkte getrennt.

Die Säure wird aus Aceton, Äther oder Chloroform-Aceton bis zum konstanten Smp. von 249—251° umkrystallisiert. Sie gibt mit Tetranitromethan eine gelbe, mit acetonischer Eisen(III)-chloridlösung auf dem Tüpfelpapier eine graugrüne Färbung. Ausbeute 80—100 mg. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 100° über Nacht getrocknet.

3,792 mg Subst. gaben 10,213 mg CO₂ und 3,218 mg H₂O

C₂₉H₄₄O₅ Ber. C 73,69 H 9,38%

Gef. „ 73,50 „ 9,50%

[α]_D = +63° (c = 0,98 in Pyridin)

Methylester. Die Säure wird mit ätherischer Diazomethanlösung verestert. Aus Äther erhält man gelbe Prismen, die bei 203—204° schmelzen. Der Ester gibt die gleichen Farbreaktionen wie die Säure. Zur Analyse wurde im Hochvakuum 1 Stunde bei 80° getrocknet.

3,834 mg Subst. gaben 10,426 mg CO₂ und 3,322 mg H₂O

5,465 mg Subst. verbrauchten bei der Methoxylbestimmung nach *Vieböck* und *Brecher* 3,312 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃

C₃₀H₄₆O₅ Ber. C 74,03 H 9,53 1 OCH₃ 6,37%

Gef. „ 74,21 „ 9,70 1 „ 6,26%

Das oben erwähnte Neutralprodukt vom Erhitzen des Acetyl-dehydro-diketo-oleanolsäure-methylester-oxyds (VI) mit methanolischer Kalilauge wird aus Aceton bis zum konstanten Smp. 295° (Hochvakuum) umgelöst. Es ist mit der Verbindung IVa, welche durch energische alkalische Verseifung des Acetyl-dehydro-diketo-oleanolsäure-methylesters erhalten wurde, identisch. Die Substanz wurde noch durch Darstellung des Acetats (IVb) und des nor-Pyridazinderivats (V) weiter charakterisiert.

Umwandlung der Acetyl-keto-oleanolsäure (XIII) in Acetyl-keto-dehydro-oleanolsäure (XIV).

200 mg Substanz vom Smp. 283—284° werden bei ungefähr 80° in 40 cm³ Eisessig gelöst und mit einigen Tropfen 40-proz. Bromwasserstoffsäure versetzt. Zu dieser Lösung werden 70 mg Brom (1,1 Mol) als 10-proz. Lösung in Eisessig während 15 Minuten zugegeben. Die Reaktion verläuft ziemlich träge und ist erst nach 45—60 Minuten beendet. Die Lösung wird in 500 cm³ heisses Wasser gegossen, der Niederschlag abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Aus Chloroform-Methanol erhält man Nadeln vom Smp. 288—289°, die mit der

Ausgangssubstanz eine Schmelzpunktserniedrigung von 10° geben. Die Substanz lässt sich unzersetzt im Hochvakuum bei 260–270° Blocktemperatur sublimieren. Sie gibt mit Tetranitromethan eine schwache Gelbfärbung. Zur Analyse wurde über Nacht im Hochvakuum bei 110° getrocknet.

3,871 mg Subst. gaben 10,670 mg CO₂ und 3,150 mg H₂O
 $C_{32}H_{46}O_5$ Ber. C 75,25 H 9,08%
 Gef. „ 75,22 „ 9,11%
 $[\alpha]_D = +233^{\circ}$ (c = 1,24)

Erhitzen von Acetyl-keto-oleanolsäure (XIII) in Chinolin.

Gearbeitet wurde nach einer früher angegebenen Vorschrift¹⁾. Aus einem mit 800 mg Ausgangsmaterial durchgeführten Ansatz konnten 750 mg Neutralprodukte isoliert werden. Aus Chloroform-Methanol erhält man Nadeln vom Smp. 206–209°, die makroskopisch leicht als ein Krystallgemisch erkannt werden konnten. Sie wurden deshalb mit der Mutterlauge vereinigt, zur Trockne eingedampft, in 150 cm³ Petroläther (Sdp. 70–80°) gelöst und durch eine Säule von 18 g Aluminiumoxyd filtriert. Es konnten folgende krystallinische Fraktionen eluiert werden:

1. mit Petroläther	180 cm ³	40 mg
2. „ Petroläther	600 cm ³	220 mg
3. „ Petroläther	450 cm ³	10 mg
4. „ Petroläther-Benzol 1:1 . .	600 cm ³	230 mg
5. „ Benzol	400 cm ³	30 mg

Benzol-Äther und Äther eluierten noch ca. 30 mg amorphe Anteile. Die Fraktionen 1 und 2 wurden vereinigt und aus Chloroform-Methanol umkrystallisiert. Man erhält Nadeln, die bei 237–238° im Hochvakuum schmelzen und mit Tetranitromethan eine starke Gelbfärbung geben. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 210° Blocktemperatur sublimiert.

3,726 mg Subst. gaben 10,841 mg CO₂ und 3,420 mg H₂O
 $C_{31}H_{48}O_3$ Ber. C 79,43 H 10,30%
 Gef. „ 79,40 „ 10,27%
 $[\alpha]_D = +52^{\circ}$ (c = 0,605)

Es liegt ein Acetyl-nor-β-amyrenonol vor (XV).

Fraktion 4 gibt aus Methanol prismatische Krystalle, die bei 202° schmelzen und mit Tetranitromethan eine Braunfärbung zeigen. Zur Analyse wurden sie bei 180° Blocktemperatur sublimiert.

3,708 mg Subst. gaben 10,852 mg CO₂ und 3,340 mg H₂O
 $C_{31}H_{46}O_3$ Ber. C 79,86 H 9,94%
 Gef. „ 79,87 „ 10,08%
 $[\alpha]_D = +150^{\circ}$ (c = 1,02)

Es liegt das Acetyl-nor-β-amyradienonol (XVI) vor.

¹⁾ Helv. 21, 1735 (1938).

Oxydation des aus Glycyrrhetinsäure gewonnenen¹⁾ Acetyl-nor- β -amyradienonols (XI) zu Bis-nor- β -amyrentrionol-acetat (XII).

100 mg Substanz vom Smp. 179—180° werden in 15 cm³ Eisessig gelöst und mit einer Lösung von 60 mg Chromtrioxyd (ungefähr 8 Atom Sauerstoff) in 10 cm³ 90-proz. Essigsäure bei Zimmertemperatur versetzt. Nach 15 Stunden ist die Hauptmenge des Oxydationsmittels verbraucht und der Überschuss desselben wird mit Methanol zerstört, die Lösung im Vakuum eingeengt und der Rückstand in neutrale und saure Bestandteile getrennt. Der neutrale Teil (ca. 60 mg) wird wiederholt aus Chloroform-Methanol bis zum konstanten Smp. 246° bis 248° umkristallisiert. Die Substanz zeigt mit Tetranitromethan und acetonischer Eisen(III)-chloridlösung keine Farbreaktionen. Analysiert wurden zwei verschiedene Produkte. Das eine (a) wurde über Nacht bei 100° im Hochvakuum getrocknet, das andere (b) bei 210° Blocktemperatur sublimiert.

3,700 (a); 3,718 (b) mg Subst. gaben 10,058; 10,098 mg CO₂ und 2,963; 3,020 mg H₂O
 $C_{30}H_{44}O_5$ Ber. C 74,34 H 9,15%
 Gef. „ 74,18; 74,12 „ 8,96; 9,09%

Semicarbazon. 15 mg Substanz werden 2 Stunden mit äthylalkoholischer Semicarbazidacetatlösung am Rückfluss erhitzt. Aus Chloroform-Methanol erhält man Kristalle, die scharf bei 222—224° unter Zersetzung schmelzen. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

3,739 mg Subst. gaben 9,457 mg CO₂ und 2,810 mg H₂O
 3,736 mg Subst. gaben 0,245 cm³ N₂ (16°, 728 mm)
 $C_{31}H_{47}O_5N_3$ Ber. C 68,73 H 8,75 N 7,76%
 Gef. „ 69,02 „ 8,41 „ 7,42%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung *H. Gubser* und *W. Manser*) ausgeführt.

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

¹⁾ Helv. 25, 775 (1942).