

66. Faradiol und Arnidiol¹⁾

von J. Zimmermann.

(13. II. 43.)

In der Reihe der „zweiwertigen Phytosterine“ wurde vor längerer Zeit die Untersuchung des Arnidiols und des Faradiols in Angriff genommen, der beiden Diole, welche erstmalig von *Klobb* aus den Blüten von *Arnica montana*²⁾ beziehungsweise aus denen von *Tussilago farfara*³⁾ isoliert wurden. Der Fortgang der Untersuchung wurde durch verschiedene Umstände stark verzögert, u. a. dadurch, dass das Faradiol aus Huflattich Arnidiol und das Arnidiol aus *Arnica* Faradiol enthielt. Der Verdacht wurde gehegt, dass das käufliche Blütenmaterial uneinheitlich sei. Dieser Verdacht erwies sich aber als unbegründet, als aus den selbst gesammelten Strahlenblüten der Sonnenblume (*Helianthus annuus*) das gleiche Gemisch der beiden Diole isoliert wurde, wie aus den beiden anderen Blüten. Diese Compositen-Blüten enthalten also Faradiol und Arnidiol nebeneinander, mit dem Unterschied, dass *Arnica*-Blüten⁴⁾ ungefähr gleiche Mengen von beiden enthalten, während bei den anderen Blüten das Faradiol weitaus überwiegt.

Das von *Zechmeister* und *Tuszon*⁵⁾ aus den Strahlenblüten isolierte und als „*Helisterin*“ bezeichnete Diol, dem sie eine Bruttoformel mit 26 C-Atomen erteilen, erwies sich somit als ein solches mit 30 C-Atomen und zwar als Arnidiol-haltiges Faradiol, übereinstimmend mit einer früher in diesem Sinne geäußerten Vermutung¹⁾.

Das nach einer langwierigen und verlustreichen Trennung zurückgebliebene, kostspielige Material erlaubte nur die nachstehende, etwas nähere Charakterisierung der beiden Diole.

Die Identität des, aus den verschiedenen Blüten stammenden Faradiols und Arnidiols wurde durch Mischschmelzpunkte und spez. Drehungen festgestellt.

Beide Diole enthalten eine hydrierbare Doppelbindung. Die beiden Hydroxylgruppen des Arnidiols und des Faradiols sind sekundärer Natur; dies folgt aus der Tatsache, dass die Dihydro-dicarbonyl-Verbindungen der beiden Diole, nach längerem Erhitzen auf 60° mit überschüssiger Chromsäure-Lösung, unverändert zurückerhalten werden.

¹⁾ 6. Mitteilung über Triterpen-diole; 5. Mitt. Helv. **24**, 393 (1941).

²⁾ C. r. **138**, 764 (1904).

³⁾ C. r. **149**, 999 (1909).

⁴⁾ Das „*Iso-Arnidendiol*“ von *Dieterle* und *Schreiber*, Arch. Pharm. **279**, 312 (1941) ist identisch mit Faradiol.

⁵⁾ Z. physiol. Ch. **238**, 204 (1936).

Das Diketon aus Faradiol ist verschieden vom Diketon aus Arnidiol.

Das Dihydro-faradiol-diacetat ist verschieden von Dihydro-arnidiol-diacetat; ebenso sind die entsprechenden Diole verschieden, dagegen ist das Dihydro-fara-diketon identisch mit dem Dihydro-arni-diketon. Es folgt hieraus: Das Faradiol unterscheidet sich vom Arnidiol ausser durch die Lage der Doppelbindung noch durch die sterische Anordnung der Hydroxylgruppen in der Molekel (Epimerie).

Wie früher bei anderen Diolen, wurde auch das Verhalten des Faradiols gegen Ameisensäure untersucht. Durch Kochen von Faradiol-diacetat mit 90-proz. Ameisensäure wurde ein Produkt erhalten, das wie das ursprüngliche eine Doppelbindung aufwies, aber einen höheren Schmelzpunkt und höhere spez. Drehung zeigte. Wegen Materialmangel konnte dieses Isomerisierungs-Produkt nicht näher untersucht werden. Aus dem gleichen Grunde konnte das Verhalten des Arnidiols gegenüber Ameisensäure nicht festgestellt werden.

Experimenteller Teil.

Isolierung und Trennung der Diole.

Da die früher beschriebene Arbeitsweise zur Isolierung von Triterpen-diolen geringfügig abgeändert wurde, soll sie hier nochmals angegeben werden.

Das getrocknete und zerriebene Blüten-Material wird zweimal mit Benzol ausgekocht und heiss filtriert. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand mit 10-proz. alkoholischer Kalilauge 3 Stunden gekocht, worauf der Alkohol abdestilliert wird. Das Verseifungsprodukt wird auf dem Wasserbad, unter Umschütteln mit Wasser, erhitzt, nach dem Abkühlen angesäuert, in viel Äther aufgenommen und vom Unlöslichen (Sterolin) durch Filtrieren getrennt. Der ätherischen Lösung werden die sauren Produkte mit wässrigem Alkali entzogen und der Äther wird abdestilliert. Zur vollständigen Entfernung des Äthers aus dem Rückstand fügt man diesem etwas Benzol zu und destilliert dieses ab. Nun wird der Rückstand in genügend Benzol gelöst, über eine Säule von Aluminiumoxyd filtriert und diese solange mit Benzol gewaschen, bis das Filtrat nur noch schwach gelb gefärbt ist. Hierbei werden Paraffin-Kohlenwasserstoffe und andere, krystallisationshindernde Bestandteile ausgewaschen. Mit Benzol-Äther 1:1, oder was schneller geht, aber etwas weniger reine Produkte liefert, mit Alkohol kann jetzt das Gemisch der Diole und Sterine ausgewaschen werden. Zur Trennung der Diole von den Sterinen wird das Gemisch wiederholt mit Petroläther ausgezogen, worin die Sterine leicht, die Diole dagegen äusserst schwer löslich sind.

Das so erhaltene Gemisch von Faradiol und Arnidiol wird durch Kochen mit Essigsäure-anhydrid in die Diacetate übergeführt. Die Rohacetate werden in Äther gelöst, mit Sodalösung säurefrei gewaschen, der Äther abdestilliert, der Rückstand in Benzol gelöst, über etwas Aluminiumoxyd filtriert und ausgewaschen. Auf diese Weise werden die Diacetate frei von Verharzungs-Produkten erhalten. Die so vorgereinigten Diacetate werden in siedendem Methanol gelöst, woraus sie sich beim Erkalten als gelatinöse Masse abscheiden, welche sich nach langem Stehen in lose, flache Nadeln umwandeln. Die Krystalle werden nun bei mässiger Temperatur in der Mutterlauge gelöst und vom ungelösten Arnidiol-diacetat, das sich in Form von Polyedern oder derben Säulen abgeschieden hat, abgegossen und die Lösung der Krystallisation überlassen. Diese Operation wird solange wiederholt, bis beim Lösen der Krystalle kein Arnidiol-diacetat mehr zurück bleibt. Erst nach 12—15-maligem Umkrystallisieren der gesammelten Krystalle zeigt das Arnidiol-diacetat den höchsten Schmelzpunkt (193°).

Die nunmehr von der Hauptmenge des Arnidiol-diacetats befreite Lösung überlässt man der Krystallisation. Die Krystalle werden abgenutscht und wiederholt aus Äthanol, dem man anfänglich einige Tropfen Essigester zufügt, umkrystallisiert. Mit zunehmender Reinheit des Faradiol-diacetats wird die Dauer der Umwandlung der Gelatine in Krystalle verkürzt, bis, bei vollständiger Reinheit des Faradiol-diacetats, ohne das Auftreten von Gelatine unmittelbar Krystallisation einsetzt.

4,110 mg Subst. gaben 11,711 mg CO₂ und 3,852 mg H₂O
 Faradiol-diacetat, C₃₄H₅₄O₄ Ber. C 77,50 H 10,33%
 Gef. „ 77,76 „ 10,49%

Die Schmelzpunkte der aus den drei Blüten stammenden Faradiol-diacetate lagen bei 163—167° und sie gaben miteinander gemischt keine Schmelzpunktserniedrigung.

Faradiol-diacetat in Chloroform aus	Faradiol-diacetat			l	Faradiol		
	α	c	[α] _D		α	c	[α] _D
Huflattich	+ 0,28	0,518	+ 54,5 ⁰	1	+ 0,22	0,51	+ 43,1 ⁰
Sonnenblume	+ 0,29	0,532	+ 54,5 ⁰	1	+ 0,22	0,50	+ 44,0 ⁰
Arnica	+ 0,30	0,542	+ 55,5 ⁰	1	+ 0,23	0,516	+ 44,5 ⁰

Die freien Diole der 3 Blüten, die durch Verseifen der Diacetate erhalten wurden, schmolzen bei 236—237° und gaben miteinander gemischt keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

3,720 mg Subst. gaben 11,049 mg CO₂ und 3,744 mg H₂O
 C₃₀H₅₀O₂ Ber. C 81,37 H 11,39%
 Gef. „ 81,06 „ 11,26%

Das nach 12—15-maligem Umkrystallisieren erhaltene Arnidiol-diacetat schmolz bei 193°, das freie Arnidiol zeigte einen Schmelz-

punkt von 257°. Die entsprechenden Produkte aus allen 3 Blüten miteinander gemischt zeigten keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

Arnidiol-diacetat in Chloroform				<i>l</i>	Arnidiol		
aus	α	<i>c</i>	$[\alpha]_D$		α	<i>c</i>	$[\alpha]_D$
Arnica	+ 0,20	1,008	+ 79,3°	0,25	+ 0,23	1,132	+ 81,2°
Sonnenblume	+ 0,41	0,51	+ 80,4°	1	+ 0,49	0,603	+ 81,2°
Huflattich	+ 0,42	0,532	+ 78,9°	1	+ 0,45	0,544	+ 82,7°

Oxydation des Faradiols und des Arnidiols zu den entsprechenden Diketonen.

Je 200 mg der beiden Diole wurden in je 10 cm³ Essigsäure gelöst und mit 63 mg Chromtrioxyd in üblicher Weise oxydiert und aufgearbeitet. Aus Alkohol umkrystallisiert, schmolzen die harten Nadeln des Fara-diketons bei 242°, die flachen weichen Nadeln des Arnidiketons zeigten einen Schmelzpunkt von 254°. Das durch Kochen des Diketons mit Hydroxylamin-acetat erhaltene Dioxim schmolz bei 268°.

4,107 mg Subst. gaben 0,213 cm³ N₂ (18°, 728 mm)

Fara-diketon-dioxim C₃₀H₄₈O₂N₂ Ber. N 5,97 Gef. N 5,83%

Hydrierung des Faradiol- und des Arnidiol-diacetats.

14,705 mg Faradiol-diacetat in Essigsäure mit Platin-Katalysator geschüttelt verbrauchten 0,696 cm³ H₂ (0°, 760 mm)

Gef. D. Z. 1,11

18,587 mg Arnidiol-diacetat verbrauchten 0,780 cm³ H₂ (0°, 760 mm)

Gef. D. Z. 0,99

Je 200 mg Faradiol-diacetat und Arnidiol-diacetat wurden in Eisessig mit Platin(IV)-oxyd im Wasserstoff-Strom bis zum Stillstand der Wasserstoff-Aufnahme geschüttelt. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde die Essigsäure im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in Äther aufgenommen, mit Soda säurefrei gewaschen und der Äther abdestilliert. Die Benzol-Lösung des Rückstandes wurde über Aluminiumoxyd filtriert und nach Abdestillieren des Benzols aus Alkohol umkrystallisiert. Das Dihydro-faradiol-diacetat schmolz bei 196° und das Dihydro-arnidiol-diacetat bei 210°. Der Mischschmelzpunkt der beiden lag bei 189°. Die Schmelzpunkte der entsprechenden Dihydro-diole lagen bei 241° und bei 232°.

Oxydation der Dihydro-diole zu den entsprechenden Diketonen.

Je 100 mg Dihydro-faradiol- und Dihydro-arnidiol-diacetat wurden in üblicher Weise mit je 32 mg Chromtrioxyd in Eisessig oxydiert und aufgearbeitet. Aus Alkohol umkrystallisiert schmolzen beide Dihydro-diketone bei 182° und zeigten gemischt keine Erniedrigung des Schmelzpunktes. Das in üblicher Weise aus dem Diketon bereitete

Dioxim kristallisierte aus Alkohol in verfilzten Nadeln und schmolz bei 253—254°.

2,998 mg Subst. gaben 0,155 cm³ N₂ (16°, 720 mm)
C₃₀H₅₀O₂N₂ Ber. N 5,96 Gef. N 5,79%

Isomerisierung des Faradiol-diacetats mit Ameisensäure.

500 mg Faradiol-diacetat wurden mit 50 cm³ 90-proz. Ameisensäure $\frac{3}{4}$ Stunden gekocht, hierauf mit Wasser verdünnt, das abgetrennte Produkt abfiltriert, in Äther gelöst, mit Soda säurefrei gewaschen und der Äther abdestilliert. Der Rückstand wurde in Benzol gelöst und über Aluminiumoxyd filtriert. Nach Abdestillieren des Benzols und Umkristallisieren aus Alkohol wurden feine, glänzende Nadeln erhalten vom Smp. 255°.

$[\alpha]_D = +89,6^\circ$ $\alpha = +0,45^\circ$ $c = 0,502$ $l = 1$
3,757 mg Subst. gaben 10,654 mg CO₂ und 3,435 mg H₂O
C₃₄H₅₄O₄ Ber. C 77,5 H 10,33%
Gef. „ 77,39 „ 10,23%

8,045 mg Subst. in Eisessig mit Pt-Katalysator geschüttelt verbrauchten 0,333 cm³ H₂ (0°, 760 mm).

Gef. D. Z. 0,97

Anhang.

Untersuchung verschiedener Teile der Sonnenblume auf Anwesenheit von Triterpenen.

Aus den in der Literatur sich findenden Angaben über das Vorkommen von Triterpenen ist zu entnehmen, dass diese Verbindungen aus fast allen Teilen verschiedener Pflanzen isoliert worden sind. Als Beispiel hierfür seien angeführt: Onocerin aus Wurzeln (*Ononis spinosa*)¹⁾, Betulin aus Rinden (*Betula alba*)²⁾, Ursolsäure aus Blättern (*Arctostaphylos uva ursi*)³⁾, Arnidiol und Faradiol aus Blüten⁴⁾, Ursolsäure aus Fruchtschalen verschiedener Rosaceen⁵⁾, Erythrodiol aus Früchten (*Erythroxydon novogranatense*)⁶⁾, und vielleicht gehören hierher noch die Tritisterine⁷⁾ und Orysterine⁸⁾ aus Weizen beziehungsweise Reiskeimlingen. Aus dem Löwenzahn wurden von verschiedenen Autoren aus Wurzeln⁹⁾, Stengeln (Milchsaft)¹⁰⁾ und Blüten¹¹⁾ Triterpene isoliert. Dies ist bis jetzt das einzige Beispiel

¹⁾ *Hlasivetz*, J. pr. **65**, 419 (1855).

²⁾ *Lowitz*, *Krell's Annalen* **1788**, 312.

³⁾ *Tromsdorf*, Arch. Pharm. **80**, 272.

⁴⁾ Vorstehende Arbeit.

⁵⁾ *Markley*, J. Biol. Chem. **119**, 641 (1937).

⁶⁾ R. **51**, 1200 (1932).

⁷⁾ *Karrer und Salomon*, Helv. **20**, 1422 (1937).

⁸⁾ *Todd und Mitarb.*, Biochem. J. **31**, 2247 (1937).

⁹⁾ *Burrows und Simpson*, Soc. **1938**, 2042.

¹⁰⁾ *Zellmer*, M. **47**, 681 (1926).

¹¹⁾ Helv. **24**, 393 (1941).

vom Vorhandensein von Triterpenen in verschiedenen Teilen der gleichen Pflanze. Aus verschiedenen Gründen schien es mir interessant, einzelne Teile der Sonnenblume auf Anwesenheit dieser Verbindungen zu untersuchen. Es wurden, ausser den vorstehend beschriebenen Strahlenblüten, folgende Teile getrennt untersucht: Scheibenblüten, Fruchtsansatz, Blütenboden, Kelch und oberer Stengelteil, Fruchtschalen und Samen. Und es sei vorweggenommen, dass die Untersuchung ein negatives Ergebnis zeitigte, was aber nicht besagen will, dass diese Pflanzenteile keine Triterpene enthalten, da möglicherweise dieses Ergebnis der geringen Menge des verarbeiteten Pflanzenmaterials zuzuschreiben ist.

Es wurden zwischen 500 und 1000 g Material, nach der bei den Blüten angegebenen Methode, extrahiert und aufgearbeitet. Wegen ihres Ölreichtums wurde bei den Samen so verfahren, dass die Hauptmenge des Öles bei 300 Atm. ausgepresst wurde, der Pressrückstand wurde einige Male mit Alkohol ausgekocht und, nach Vereinigung mit den alkoholischen Extrakten des Öles, verseift. Die Verseifungsprodukte wurden weiter aufgearbeitet, wie die Blüten-Extrakte, mit dem Unterschied, dass die Säuren nicht verworfen wurden, sondern nach dem Trocknen in Petroläther gelöst, und die Rückstände mit Chloroform-Schwefelsäure auf eventuelle Anwesenheit von Triterpensäuren geprüft wurden. In keinem Falle wurde eine Farbreaktion festgestellt.

Auffallend ist, dass alle untersuchten Pflanzenteile das gleiche Sterolin (Sitosterin-Glucosid) enthalten, und besonders bemerkenswert scheint mir die Tatsache, dass dieses Glucosid bereits im Fruchtsansatz anwesend ist.

Wegen seiner ausserordentlichen Schwerlöslichkeit wurde das Sterolin mit Pyridin-Essigsäure-anhydrid in das Tetra-acetat übergeführt und dieses durch Umkrystallisieren gereinigt und analysiert. Smp. 168°.

3,770 mg Subst. gaben 9,564 mg CO₂ und 3,160 mg H₂O

C₄₃H₆₈O₁₀ Ber. C 69,38 H 9,21%
Gef. „ 69,23 „ 9,38%

Nach der sauren Hydrolyse und Reinigung schmolz das Sitosterin bei 136°, und das Acetat bei 127°. Der Mischschmelzpunkt mit Sitosterin aus Blüten zeigte keine Erniedrigung. Der Zucker-Rest wurde nicht weiter untersucht.

Die Mikroanalysen wurden von den HH. *Gubser* und *Manser* im mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, dank dem Entgegenkommen von Hrn. Prof. *Ruzicka* ausgeführt. Ferner bin ich zu grossem Dank verpflichtet Hrn. Prof. *Frey-Wyssling* für das Aussäen von Sonnenblumen auf seinem Versuchsfeld, sowie für die mir gewährte Gastfreundschaft in seinem Institut während der Ferien. Hrn. Dr. *Blank* danke ich für viele nützliche Handreichungen.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.