

$\Delta^{12,13}$ -19-Keto-oleanen-28-säure-methylester.

70 mg des obigen 19-Oxy-methylesters werden in wenig Eisessig gelöst und mit einer Lösung von 15 mg Chromtrioxyd in 0,75 cm³ Eisessig versetzt. Nach 2 Stunden wird die grüne Lösung mit Wasser verdünnt und wie üblich aufgearbeitet. Das erhaltene neutrale Produkt krystallisiert beim Versetzen mit Methanol in Nadelchen. Der Schmelzpunkt der reinen Substanz liegt bei 204—205°. Die Mischprobe mit dem Ausgangsmaterial schmilzt unterhalb 180°. Zur Analyse wurde 24 Stunden bei 110° getrocknet.

3,598 mg Subst. gaben 10,453 mg CO₂ und 3,279 mg H₂O

C₃₁H₄₈O₃ Ber. C 79,43 H 10,30%

Gef. „ 79,28 „ 10,20%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung P.-D. Dr. M. Furter) von den Herren Hs. Gubser und W. Manser ausgeführt.

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

126. Zur Kenntnis der Triterpene.

(78. Mitteilung¹⁾)

Einführung zusätzlicher Doppelbindungen beim α - und β -Amyrin-Typus mit N-Brom-succinimid

von L. Ruzicka, O. Jeger und J. Redel.

(14. V. 43.)

K. Ziegler und Mitarbeiter²⁾ veröffentlichten unlängst eine eingehende Arbeit über die Halogenierung ungesättigter Verbindungen in der Allyl-Stellung. Nach einer präparativ einfachen Methode — Kochen der Olefine mit N-Brom-succinimid in Tetrachlorkohlenstofflösung — konnten sie bei vielen Verbindungen in guter Ausbeute die α -Halogen-Derivate herstellen. Die Autoren erwähnen auch, vorläufig ohne experimentelle Angaben zu machen, die entsprechende Reaktion beim Cholesterin, also einer mehrkernigen alicyclischen Verbindung, durchgeführt zu haben.

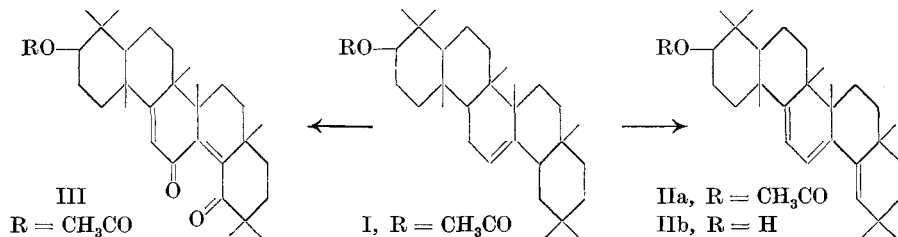
Die gebräuchlichen, bei Cholesterin und anderen Steroiden mit Erfolg angewandten Methoden der Einführung zusätzlicher Doppelbindungen — Behandlung mit Blei(IV)-acetat, Quecksilber(II)-acetat, Selendioxyd u. a. m. — liessen mit der einzigen Ausnahme des Selendioxyds, die im Vergleich zu den Steroiden bei reaktionsträgeren pentacyclischen Triterpenverbindungen unverändert. Ferner war

¹⁾ 77. Mitt., Helv. **26**, 1218 (1943).

²⁾ A. **551**, 80 (1943).

es seit längerer Zeit bekannt¹⁾, dass α - und β -Amyrin molekulares Brom nicht anlagern, sondern es unter Bildung von nicht genauer charakterisierten und wenig beständigen Substitutionsprodukten verbrauchen, die sich leicht unter Bromwasserstoffabspaltung zersetzen. Ausserdem haben *Spring* und *Picard*²⁾ durch Einwirkung von Brom auf β -Amyrenonol-acetat das β -Amyradienonol-acetat hergestellt. Diese Reaktion wurde in unserem Laboratorium³⁾ auf Acetyl-keto-oleanolsäure-methylester und Acetyl-glycyrrhetinsäure-methylester übertragen, wobei man die entsprechenden Verbindungen mit einer zusätzlichen konjugierten Doppelbindung erhalten konnte. Es war also darnach nicht vorauszusehen, ob die Bromsuccinimid-Methode bei Triterpenen zur Einführung zusätzlicher Doppelbindungen oder zur Bromierung führen würde.

Als erstes Beispiel wurde β -Amyrin-acetat (I) dieser Behandlung unterworfen. Nach der *Ziegler*'schen Vorschrift erhält man in einer ausgezeichneten Ausbeute ein halogenfreies Produkt, das bis jetzt unbekanntes β -Amyratrienol-acetat (IIa), das eine U.V.-Absorptionsbande bei 308 m μ , log ϵ = 4,1 (Fig. A, Kurve 1) aufweist. Dieses Ergebnis ist in guter Übereinstimmung mit den Beobachtungen bei ungefähr analog gebauten, 3-fach ungesättigten Steroidverbindungen⁴⁾. Bei dieser Reaktion ist also, unter vollständiger Dehydrierung des von quaternären C-Atomen umgrenzten Teilstückes der Molekel, an beiden Seiten der ursprünglichen Doppelbindung je eine neue eingeführt worden. Es besteht hier eine Analogie zu der von uns⁵⁾ in verschiedenen Fällen beobachteten vollständigen Beteiligung der gleichen Gruppe von 6 C-Atomen bei der Bildung der Oleadien-dionol-Derivate aus Verbindungen des β -Amyrin-Oleanolsäure-Typus (III).



Ferner haben wir das Verhalten des gleichfalls einfach-ungesättigten α -Amyrin-acetats und des sich von letzterem ableitenden Acetyl-ursolsäure-methylesters geprüft. In beiden Fällen konnte bis jetzt nur eine zusätzliche Doppelbindung eingeführt werden. Aus

¹⁾ *L. Ruzicka* und Mitarbeiter, *A.* **471**, 21 (1929).

²⁾ *Soc.* **1941**, 35.

³⁾ *Helv.* **25**, 775 (1942); **26**, 265 (1943).

⁴⁾ $\Delta^3, 5, 7$ -Cholestatrien hat ein Bandenmaximum bei 302 m μ , log ϵ = 4,06. *H. J. Eckhardt*, *B.* **71**, 461 (1938). Für das $\Delta^3, 5, 7$ -Ergostatrien geben *Heilbron*, *Kennedy*, *Spring* und *Swain*, *Soc.* **1938**, 869, Maxima bei 302, 316 und 322 m μ (log ϵ = 4,28) an.

⁵⁾ *Helv.* **24**, 1236 (1941); **25**, 457, 775 (1942); **26**, 265 (1943).

α -Amyrin-acetat entsteht das schon bekannte¹⁾ α -Amyradienol-acetat, das durch Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt, spez. Drehung und U.V.-Absorptionsspektrum charakterisiert wurde. Aus Acetyl-ursol-säure-methylester erhält man das dem α -Amyradienol-acetat entsprechende Dien, bei welchem sich beide Doppelbindungen gleichfalls in einem Ringe befinden. Der so erhaltene Acetyl-dehydro-ursol-säure-methylester absorbiert im U.V. bei 282 m μ , log ϵ = 4,0 (Fig. A, Kurve 2).

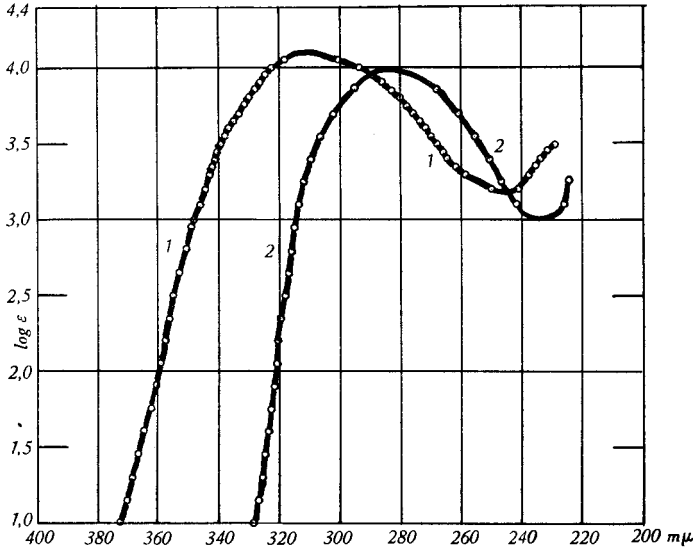


Fig. A²⁾.

Kurve 1: β -Amyradienol-acetat.

Kurve 2: Acetyl-dehydro-ursol-säure-methylester.

Die Leistungsfähigkeit der Ziegler'schen Methodik ergibt sich aus einem Vergleich der Ausbeuten, die von uns bei der wiederholten Durchführung der verschiedenen Darstellungsoperationen des α -Amyradienol-acetats erzielt werden konnten. Beim modifizierten Verfahren von Jacobs und Fleck — Erhitzen mit Schwefel in Benzyl-acetat-Lösung — erhielten wir das Dienol in 40-proz. Ausbeute; bei der Reduktion von α -Amyrenonol-acetat nach Spring und Vickerstaff (l. c.) eine solche von fast 30%, schliesslich mit Brom-succinimid reines α -Amyradienol-acetat in 80-proz. Ausbeute.

Wir sind damit beschäftigt, das Verhalten der verschiedenen Triterpene gegen Brom-succinimid zu prüfen. Es wird dabei zu beachten sein, ob der durch quaternäre C-Atome umgrenzte und die ursprüngliche Doppelbindung enthaltende Bezirk vollständig dehy-

¹⁾ Jacobs und Fleck, J. Biol. Chem. **88**, 137 (1930); Spring und Vickerstaff, Soc. **1937**, 250.

²⁾ Die U.V.-Absorptionsspektren sind in alkoholischer Lösung aufgenommen worden.

driert wird, oder ob die Anzahl der einföhrbaren Doppelbindungen geringer ist und von andern, wie z. B. räumlichen Verhältnissen abhängt.

Der *Rockefeller Foundation* in New York danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil¹⁾.

Umsetzung von β -Amyrin-acetat (I) mit N-Brom-succinimid zu β -Amyratrienol-acetat (IIa)²⁾.

200 mg β -Amyrin-acetat werden mit 200 mg 65-proz. N-Brom-succinimid in 10 cm³ absolutem Tetrachlorkohlenstoff 2 Stunden auf dem Wasserbade erhitzt. Die kalte Lösung wird vom Succinimid abfiltriert, öfters mit verdünnter Natronlauge und verdünnter Salzsäure gewaschen, getrocknet und der Tetrachlorkohlenstoff abdestilliert. Der feste Rückstand, der nur eine schwach positive *Beilstein*-Probe zeigt, wird aus Aceton umkrystallisiert. Man erhält so 160—170 mg halogenfreier Krystalle, die scharf bei 185° schmelzen und mit Tetranitromethan eine starke braune Färbung geben.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 170° Blocktemperatur sublimiert.

3,542 mg Subst. gaben 10,742 mg CO₂ und 3,308 mg H₂O

C ₃₂ H ₄₈ O ₂	Ber. C 82,70	H 10,41%
	Gef. „ 82,76	„ 10,45%

[α]_D = +527° (c = 1,071 in Chloroform)

Alkalische Verseifung zum β -Amyratrienol (IIb). 200 mg Substanz vom Smp. 185° werden während 90 Minuten mit 10 cm³ 2-proz. methylalkoholischer Kalilauge auf dem Wasserbade erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man aus wässrigem Aceton verfilzte Nadeln, die scharf bei 179—180° schmelzen.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 170° Blocktemperatur sublimiert.

3,797 mg Subst. gaben 11,849 mg CO₂ und 3,736 mg H₂O

C ₃₀ H ₄₆ O	Ber. C 85,24	H 10,97%
	Gef. „ 85,16	„ 11,01%

[α]_D = +555° (c = 1,005 in Chloroform)

Reacetylierung. Mit Acetanhydrid-Pyridin bei Zimmertemperatur erhält man aus β -Amyratrienol das β -Amyratrienol-acetat vom Smp. 185° zurück.

Umsetzung von α -Amyrin-acetat mit N-Brom-succinimid zu α -Amyradienol-acetat.

150 mg α -Amyrinacetat und 150 mg 65-proz. Brom-succinimid werden in 15 cm³ absolutem Tetrachlorkohlenstoff 1 Stunde unter

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

²⁾ Mitbearbeitet von *W. Hofer*.

Rückfluss erhitzt. Die kalte Lösung wird, wie oben bei der Reaktion mit β -Amyrin-acetat angegeben wurde, aufgearbeitet. Nach zweimaliger Krystallisation aus Aceton-Methanol erhält man 120 mg Nadeln, die scharf bei 166—167° schmelzen. Die Substanz ist nach Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und Drehung mit α -Amyradienol-acetat identisch.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 150° Blocktemperatur sublimiert.

3,600 mg Subst. gaben 10,861 mg CO₂ und 3,465 mg H₂O

C ₃₂ H ₅₀ O ₂	Ber. C 82,34	H 10,80%
	Gef. „ 82,33	„ 10,77%

$[\alpha]_D = +334^{\circ}$ (c = 0,69 in Chloroform)

Umsetzung von Acetyl-ursolsäure-methylester mit N-Brom-succinimid zu Acetyl-dehydro-ursolsäure-methylester.

Gearbeitet wurde genau wie bei α -Amyrin-acetat (s. oben). Aus Aceton-Methanol erhält man Nadeln, die unter Zersetzung bei 229 bis 230° schmelzen und mit Tetranitromethan eine Braunfärbung geben. Ausbeute 70—75% der Theorie.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 200° Blocktemperatur sublimiert.

3,628 mg Subst. gaben 10,322 mg CO₂ und 3,216 mg H₂O

C ₃₃ H ₅₀ O ₄	Ber. C 77,60	H 9,87%
	Gef. „ 77,64	„ 9,92%

$[\alpha]_D = +254^{\circ}$ (c = 0,72 in Chloroform)

Alkalische Verseifung. 500 mg Acetyl-dehydro-ursolsäure-methylester werden mit 15 cm³ 10-proz. äthylalkoholischer Kalilauge im Einschlussrohr über Nacht auf 170° erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 310 mg saure Produkte, die aus Aceton-Methanol wiederholt umgelöst wurden. Die Dehydro-ursolsäure krystallisiert in Nadeln, die bei 277—279° unter Zersetzung schmelzen.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 110° über Nacht getrocknet.

3,719 mg Subst. gaben 10,774 mg CO₂ und 3,373 mg H₂O

C ₃₀ H ₄₆ O ₃	Ber. C 79,24	H 10,20%
	Gef. „ 79,06	„ 10,15%

$[\alpha]_D = +291^{\circ}$ (c = 0,653 in Pyridin)

Acetylierung zu Acetyl-dehydro-ursolsäure. 200 mg Dehydro-ursolsäure werden mit 5 cm³ Acetanhydrid 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird dann im Vakuum verjagt und der feste Rückstand ½ Stunde mit 10 cm³ Methanol gekocht. Aus Aceton-Methanol erhält man Nadeln, die bei 287—288° unter Zersetzung schmelzen.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 110° über Nacht getrocknet.

3,829; 3,654 mg Subst. gaben 10,891; 10,397 mg CO₂ und 3,274; 3,129 mg H₂O

C ₃₂ H ₄₈ O ₄	Ber. C 77,37	H 9,74%
	Gef. „ 77,62; 77,65	„ 9,57; 9,58%

$[\alpha]_D = +272^\circ$ (c = 0,512 in Pyridin)

Abänderung der Schwefelschmelze-Methode zur Darstellung des α -Amyradienol-acetats.

5 g α -Amyrin-benzoat und 5 g Schwefel werden in 15 cm³ Benzyl-acetat gelöst und unter Stickstoff 6 Stunden auf 220° erhitzt; anschliessend wird das Lösungsmittel im Vakuum eingedampft. Die schwarze Masse wird nun wiederholt mit Petroläther (40—70°) ausgekocht und die Lösung durch eine Säule von 10 g und darnach eine solche von 40 g Aluminiumoxyd filtriert. Die zweite Säule wird nun mit Petroläther-Benzol (3 : 1) und schliesslich mit Benzol gewaschen. Die vereinigten Eluate wiegen 4,05 g und werden wiederholt mit Petroläther bei Zimmertemperatur ausgezogen. Der unlösliche Rückstand (0,5 g) besteht hauptsächlich aus Schwefel. Die Petroläther-Lösung, in welcher sich das α -Amyradienol-benzoat befindet, wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Aceton-Methanol umgelöst. Man erhält so 2,8 g farblose Substanz, die unscharf zwischen 160—164° schmilzt. Nach zweimaliger Krystallisation aus Aceton-Methanol steigt der Schmelzpunkt der farblosen Blättchen auf 176—178°. Ausbeute 2,15 g (ca. 40% der Theorie).

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Herrn *W. Manser* ausgeführt.

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