

229. Zur Kenntnis der Diterpene.(56. Mitteilung¹⁾)**Überführung des Manools in ein Umwandlungsprodukt
der Abietinsäure**

von O. Jeger, O. Dürst und G. Büchi.

(6. IX. 47.)

Das vor mehreren Jahren von *Hosking* und *Brandt* aus dem Holz des *Dacrydium biforme* isolierte Diterpen Manool (I)²⁾ besitzt das gleiche Kohlenstoffgerüst wie das Diterpen-diol *Sclareol* (II)³⁾, da die beiden Verbindungen ein identisches Trihydrochlorid liefern²⁾. Mit dem Manool nahe verwandt sind weitere Diterpene, das tricyclische *Manoyloxyd* (III)⁴⁾ und das *Keto-manoyloxyd* (IIIa)⁵⁾, welche von diesen Forschern aus dem Holz des *Dacrydium Colensoi* isoliert wurden.

Wir haben nun im Zusammenhang mit anderen Untersuchungen⁶⁾ das Manool in unser Arbeitsgebiet aufgenommen⁷⁾. In der vorliegenden Abhandlung berichten wir über Versuche, die zur Verknüpfung der bicyclischen Diterpene *Manool-Sclareol* mit der tricyclischen *Abietinsäure* (VII) führten.

Bei der Ozonisation des Manools in Tetrachlorkohlenstoff-Lösung entsteht nach *Hosking* eine neutrale Diketo-Verbindung $C_{17}H_{28}O_2$ (IV), die auf verschiedenem Wege zum tricyclischen Oxy-keton (V) umgewandelt wurde⁸⁾. Die Verbindung V ist ein geeignetes Ausgangsmaterial zur Verknüpfung des Manools mit der *Abietinsäure*, weil sie an der gleichen Stelle des Kohlenstoffgerüsts, an der in der *Abietinsäure* die *Isopropyl-Seitenkette* sitzt, eine *Carbonyl-Gruppe* enthält.

Das wichtige Umwandlungsprodukt V wurde nun auf einem teilweise abgeänderten Wege in grösserer Menge gewonnen, indem das Manool mit *Osmiumtetroxyd* zum *Pentol* (VI) umgesetzt und dieses anschliessend mit *Blei(IV)-acetat* zu IV gespalten wurde. Die Verbindung IV liess sich weiter nach der früheren Vorschrift durch Behandlung mit *Alkali* zum Oxy-keton (V) cyclisieren.

¹⁾ 55. Mitt. Helv. **26**, 2136 (1943).

²⁾ *J. R. Hosking* und *C. W. Brandt*, B. **68**, 1311 (1935).

³⁾ *L. Ruzicka* und *M. M. Janot*, Helv. **14**, 645 (1931).

⁴⁾ *J. R. Hosking* und *C. W. Brandt*, B. **67**, 1173 (1934).

⁵⁾ *J. R. Hosking* und *C. W. Brandt*, B. **68**, 286 (1935).

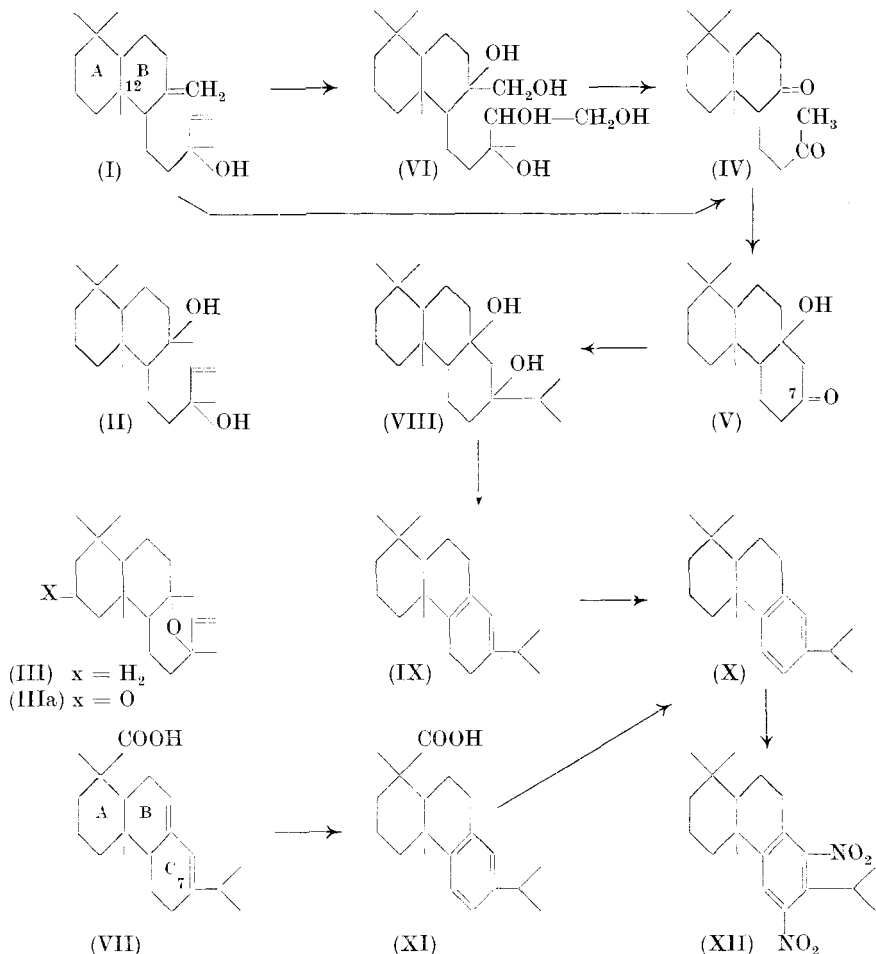
⁶⁾ *L. Ruzicka*, *O. Dürst* und *O. Jeger*, Helv. **30**, 353 (1947).

⁷⁾ Mrs. Dr. *Alida Hosking-Wind* danken wir bestens für das uns zur Verfügung gestellte Manool.

⁸⁾ *J. R. Hosking*, B. **69**, 780 (1936).

Durch Umsetzung mit Isopropyl-magnesiumbromid entstand aus der Verbindung V ein in reiner Form nicht isoliertes, amorphes Reaktionsprodukt, dem offenbar die Struktur (VIII) zukommt. Daraus wurde Wasser abgespalten und der so gewonnene Kohlenwasserstoff (IX) durch nacheinander folgende Behandlung mit 1 Mol N-Bromsuccinimid und Natriumacetat zum amorphen Trien (X) dehydriert.

Ein Kohlenwasserstoff der Struktur X wurde schon früher aus Dehydro-abietinsäure (Pyro-abietinsäure)^{1) 2)} (XI) bereit³⁾ und als Krystalle vom Smp. 41—44° beschrieben. Wir haben nun X



¹⁾ Vgl. L. Ruzicka, R. G. R. Bacon, L. Sternbach und H. Waldmann, *Helv.* **21**, 591 (1938).

²⁾ Im experimentellen Teil dieser Arbeit beschreiben wir eine neue Variante der Herstellung der Dehydro-abietinsäure, durch welche diese Verbindung in guter Ausbeute mühelos zugänglich ist.

³⁾ W. P. Campbell und D. Todd, *Am. Soc.* **64**, 928 (1942).

ebenfalls aus Dehydro-abietinsäure hergestellt, konnten jedoch das Präparat, ähnlich wie das oben angeführte Umwandlungsprodukt des Manools, nicht in kristalliner Form gewinnen.

Die beiden aus Manool und Abietinsäure erhaltenen Präparate liefern aber bei der Umsetzung mit Salpetersäure in guter Ausbeute ein kristallines, in allen Eigenschaften identisches Derivat $C_{20}H_{28}O_4N_2$ (XII).

Durch die Überführung des bicyclischen Diterpens Manool in ein Umwandlungsprodukt der tricyclischen Abietinsäure wurde die Konstitution des Sclareols und Manools, insbesondere der Sitz der quaternären Methyl-Gruppe am Kohlenstoffatom 12¹⁾ des Gerüsts, vollständig gesichert. Ferner ist die Tatsache bemerkenswert, dass die tricyclischen Diterpene Abietinsäure, Dextro-pimarsäure und Lävo-pimarsäure, die schon früher in den Ringen sterisch verknüpft werden konnten²⁾, gleichen räumlichen Bau dieser Ringe besitzen wie die vier Vertreter der bicyclischen Manool-Untergruppe.

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

Experimenteller Teil³⁾.

A. Umsetzungen des Manools.

Umsetzung des Manools mit Osmiumtetroxyd zum Pentol $C_{20}H_{38}O_5$ (VI).

6 g Manool wurden in Ansätzen zu 1 g Substanz und je 1,8 g Osmiumtetroxyd in je 25 cm³ absolutem Äther gelöst und während 3 Tagen bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach dem Abdampfen des Äthers wird dann der Rückstand mit einer Lösung von 12 g Mannit in 25 cm³ Alkohol, 25 cm³ 2-n. wässriger Kalilauge und 25 cm³ Benzol 4 Stunden lang am Rückfluss gekocht. Nach der Aufarbeitung der einzelnen Ansätze werden die Reaktionsprodukte vereinigt (5,2 g) und nach der Durchlaufmethode über 100 g Aluminiumoxyd (Aktivität IV–V, neutral) chromatographiert. Äther-Essigester-Gemisch (2:1) eluiert 2,6 g Krystalle vom Smp. 181°. Der braun gefärbte Rest der Reaktionsprodukte wird mit Methanol herausgelöst und nochmals, wie oben beschrieben, mit Mannit behandelt. Nach der üblichen Aufarbeitung wird der Rückstand wiederum an 50 g Aluminiumoxyd (Aktivität IV–V, neutral) adsorbiert. 1500 cm³ Äther-Essigester-Gemisch (2:1) eluieren noch 2,4 g Krystalle, die mit den entsprechenden Eluaten des ersten Chromatogramms vereinigt und aus Methanol-Aceton bis zum konstanten Smp. 184–185° umkristallisiert werden. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 100° während 48 Stunden getrocknet.

3,794 mg Subst. gaben 9,252 mg CO₂ und 3,635 mg H₂O

$C_{20}H_{38}O_5$ Ber. C 67,00 H 10,68%

Gef. „ 66,55 „ 10,72%

$[\alpha]_D = +5^0$ (c = 0,959 in Feinsprit)

Es liegt die Verbindung (VI) vor.

¹⁾ Die Numerierung der Kohlenstoffatome der Ringe A und B ist gleich wie in der Abietinsäure.

²⁾ L. Ruzicka, G. B. R. de Graaff, M. W. Goldberg und B. Frank, Helv. **15**, 915 (1932); L. Ruzicka und R. G. R. Bacon, Helv. **20**, 1542 (1937).

³⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert. Die optischen Drehungen wurden in einem Rohr von 1 dm Länge gemessen.

Herstellung des Oxy-ketons $C_{17}H_{28}O_2$ (V)¹.

5 g Pentol werden in 5 gleichen Ansätzen in je 125 cm³ Eisessig gelöst und mit je 5,2 g Blei(IV)-acetat (90-proz.), gelöst in wenig Chloroform, versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 3 Tage stehen gelassen und anschliessend noch 1 Stunde auf 40° erwärmt. Nach der Aufarbeitung erhält man 4 g amorphe Substanz, die in Petroläther gelöst und durch eine Säule aus 120 g Aluminiumoxyd (Aktivität II, neutral) filtriert wurde. 3000 cm³ Petroläther eluieren 1,6 g einer noch nicht näher untersuchten Substanz vom Smp. 117—118°. Benzol eluiert dann 1,6 g eines farblosen Öls, das mit wenig 2-proz. alkoholischer Natriumhydroxyd-Lösung verrührt wird. Nach wenigen Minuten erstarrt das Reaktionsgemisch zu farblosen, plattenähnlichen Krystallen. Nach mehrmaligem Umlösen aus Aceton schmilzt das Produkt konstant bei 202—203°²). Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 100° Blocktemperatur sublimiert.

3,692 mg Subst. gaben 10,439 mg CO₂ und 3,530 mg H₂O

$C_{17}H_{28}O_2$ Ber. C 77,22 H 10,68%

Gef. „ 77,24 „ 10,70%

$[\alpha]_D^{20} = +36^0$ (c = 1,0 in Chloroform)

Es liegt die Verbindung (V) vor.

Überführung des Oxy-ketons (V) in das Dinitro-dehydro-abietan (XII).

Zu einer siedenden Isopropylmagnesiumbromid-Lösung, hergestellt aus 1,12 g Magnesium und 5,7 g Isopropylbromid in 30 cm³ trockenem Äther, wird innert 20 Minuten eine Lösung von 1 g Oxy-keton (V) in 100 cm³ trockenem Äther eintropfen gelassen. Nach 1 Stunde Kochen am Rückfluss tropft man noch 50 cm³ absolutes Benzol zu und lässt durch Abstellen des Kühlwassers im Rückflusskühler den Äther langsam abdestillieren. Die verbleibende schwach trübe Benzol-Lösung wird noch über Nacht am Rückfluss erhitzt. Nach dem Zerlegen des Reaktionsgemisches mit eiskalter, gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung wird in Äther aufgenommen und mit Wasser, 2-n. Thiosulfat-Lösung und wieder mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft.

Der Rückstand wird nun mit 20 cm³ Eisessig und 4 cm³ Acetanhydrid 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung werden die neutralen Reaktionsprodukte an 31 g Aluminiumoxyd (Aktivität I—II, neutral) chromatographiert. Petroläther eluiert 430 mg farbloses Öl, das mit Tetrannitromethan eine hellbraune Färbung gibt. Die mit Lösungsmitteln von steigendem Elutionsvermögen gewonnenen Eluate wurden verworfen.

430 mg dieses Öles werden anschliessend in 50 cm³ absolutem Tetrachlorkohlenstoff gelöst. Nach Zugabe von 600 mg Bariumcarbonat wird am Rückfluss zum Sieden erhitzt und mit 290 mg N-Brom-succinimid (99-proz.) versetzt. Nach einer Stunde Kochen am Rückfluss wird abgekühlt und vom Succinimid und Bariumcarbonat abfiltriert. Das Lösungsmittel wird nun abdestilliert und der stark bromhaltige Rückstand (510 mg) zur Weiterverarbeitung in 50 cm³ Eisessig gelöst, die Lösung mit 3 g wasserfreiem Natriumacetat versetzt und 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Darnach saugt man den Eisessig im Vakuum ab, der Krystallbrei wird in Wasser gegossen und in Äther aufgenommen. Nach je dreimaligem Waschen mit Wasser, 2-n. Soda-Lösung und Wasser wird getrocknet und der Äther verdampft. Der ölige Rückstand wird in Petroläther durch eine Säule aus 10 g Aluminiumoxyd (Aktivität I—II, neutral) filtriert. Petroläther eluiert 100 mg eines farblosen Öles, das mit Tetrannitromethan eine braune Färbung gibt.

Zur Nitrierung wird dieses Öl in einem Rundkolben auf 0° abgekühlt und dazu eine eiskalte Mischung von 0,6 cm³ konz. Schwefelsäure und 0,4 cm³ konz. Salpetersäure zugegeben. Nach einstündigem Belassen bei 0° wird noch 3 Stunden bei Zimmertemperatur geschüttelt. Zur Aufarbeitung giesst man das Reaktionsgemisch in eisgekühltes Wasser,

¹) Das Oxyketon $C_{17}H_{28}O_2$ wurde auch noch nach den Angaben von *J. R. Hosking*, B. **69**, 782 (1936) durch Ozonisierung von Manool zum Diketon $C_{17}H_{28}O_2$ (IV) und nachfolgender Cyclisation mit 2-proz. alkoholischer Natriumhydroxyd-Lösung hergestellt.

²) *J. R. Hosking*, B. **69**, 782 (1936) gibt den Smp. 198—199° an.

nimmt in Äther auf und wäscht neutral. Nach dreimaligem Umlösen aus Methanol erhält man lichtempfindliche, schwach gelb gefärbte Nadelchen, die bei 189–190° schmelzen. Zur Analyse wurde das Präparat im Hochvakuum bei 120° Blocktemperatur sublimiert.

3,670 mg Subst. gaben 8,932 mg CO₂ und 2,590 mg H₂O

C₂₀H₂₈O₄N₂ Ber. C 66,64 H 7,83%
Gef. „ 66,42 „ 7,89%

$[\alpha]_D = +58^{\circ}$ (c = 0,675 in Chloroform)

Das Präparat ist nach Schmelzpunkt, Mischprobe und spez. Drehung mit einem aus Abietinsäure gewonnenen und weiter unten beschriebenen Dinitro-dehydro-abietan (XII) identisch.

B. Herstellung des Dinitro-dehydro-abietans (XII).

Dehydro-abietinsäure (XI). In einem Dreihalskolben, der mit Rührer und Rückflusskühler versehen ist, gibt man 42 g (0,134 Mol) frischdestillierten Abietinsäure-methylester, gelöst in 350 cm³ absolutem Tetrachlorkohlenstoff. Nach Zugabe von 55 g fein gesiebttem Bariumcarbonat wird zum Sieden erhitzt. Nun versetzt man portionenweise mit 24 g (0,135 Mol) trockenem N-Brom-succinimid und hält das ganze Reaktionsgemisch während 3 Stunden bei Siedetemperatur. Die Lösung wird anschliessend filtriert, um das Bariumcarbonat und das Succinimid zu entfernen, mit 2-n. Soda-Lösung und Wasser gewaschen und eingedampft. Man erhält so 47,0 g eines dickflüssigen, gelben Öls, das stark bromhaltig ist. Dieses wird in 250 cm³ Eisessig gelöst, dazu 50 g wasserfreies Natriumacetat zugesetzt und anschliessend 6 Stunden am Rückfluss gekocht. Nachher wird der Eisessig im Vakuum abdestilliert, der Krystallbrei in Wasser gegossen und in Äther aufgenommen. Nach der Aufarbeitung wird der ölige Rückstand in Petroläther-Benzol-Mischung (1:1) gelöst und durch eine Säule aus 100 g Aluminiumoxyd (Aktivität I) filtriert. 300 cm³ dieses Lösungsmittels eluieren 36,7 g gelbes Öl. Die späteren Fraktionen wurden verworfen, da sie beim Verseifen keine kristallisierte Dehydrosäure lieferten.

36,7 g des Esters werden mit 34 g Kaliumhydroxyd, gelöst in 200 cm³ Methanol und 10 cm³ Wasser (16,5-proz. Kalilauge), während 30 Stunden am Rückfluss gekocht. Nachdem das Methanol im Vakuum grösstenteils abgesogen worden war, wurde in Wasser gegossen und in Äther aufgenommen. Das Natriumsalz der Dehydro-abietinsäure bildet dabei eine ölige Zwischenschicht, die nach mehrmaliger Extraktion mit Wasser verschwindet. Bei der üblichen Aufarbeitung der Ätherschicht erhält man 3,2 g Unverseiftes. Der alkalische Auszug wird nun mit verdünnter Schwefelsäure kongosauer gemacht und ausgeäthert. Nach dem Verdampfen des vorher mit Natriumsulfat getrockneten Äthers verbleiben 28,6 g rohe Säure im Kolben. Zur Reinigung wurde die Substanz viermal aus Methanol-Wasser umkristallisiert, wobei man 12,5 g Säure vom Smp. 174–176° erhielt. Ausbeute 32%. Zur Analyse wurde ein Präparat vom Smp. 176–178° im Hochvakuum bei 140° Blocktemperatur sublimiert.

3,646 mg Subst. gaben 10,674 mg CO₂ und 3,065 mg H₂O

C₂₀H₂₈O₂ Ber. C 79,95 H 9,39%
Gef. „ 79,89 „ 9,41%

$[\alpha]_D = +61^{\circ}$ (c = 1,269 in Chloroform)

Dehydro-abietinsäurechlorid. 5 g Säure (0,017 Mol) werden in 30 cm³ absolutem thiophenfreiem Benzol zusammen mit 10 cm³ (0,14 Mol) Thionylchlorid während 2 Stunden zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel und das überschüssige Reagens werden darauf am Vakuum abgesogen und der Rückstand, ein hellgelbes Öl, aus einem *Hickman*-Kolben im Hochvakuum destilliert. Bei 0,1 mm Druck destillieren zwischen 153–155° 3,7 g Substanz. Eine Mittelfraktion wurde im Kragenkolben nochmals destilliert. Badtemperatur bei 0,1 mm Druck 164°.

4,585 mg Subst. gaben 12,657 mg CO₂ und 3,500 mg H₂O

C₂₀H₂₇OCl Ber. C 75,33 H 8,54%
Gef. „ 75,33 „ 8,54%

Dehydro-abietinal. Zur Aufschwemmung von 800 mg 10-proz. Palladium-Bariumsulfat-Katalysator in 20 cm³ absolutem, thiophenfreiem Xylol werden 2,77 g frisch destilliertes Dehydro-abietinsäurechlorid, gelöst in 10 cm³ Xylol, zugegeben.

Durch eine Glasfilternutsche wird nun ein kräftiger Strom von trockenem Wasserstoff geleitet und die Lösung zum Sieden erhitzt. Die Reaktion wird durch Titration des frei werdenden Chlorwasserstoffs kontrolliert. Nach 40 Minuten waren 83 cm³ 0,1-n. Kalilauge neutralisiert, was einem Umsatz von 95% entspricht. Es wird vom Katalysator abfiltriert, zur Trockene verdampft, in Äther aufgenommen und mit Hydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Es konnten dabei keine sauren Produkte abgetrennt werden. Die Ätherschicht wird mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verdampfen des Äthers erhält man 2,0 g ölige Substanz, die in Petroläther-Lösung durch eine Säule aus Aluminiumoxyd (Aktivität I) filtriert und aus Petroläther umkrystallisiert, Nadeln vom Smp. 53–55° liefert¹⁾. Zur Herstellung des Semicarbazons kann das Reduktionsprodukt direkt verwendet werden.

Semicarbazon des Dehydro-abietinals. 500 mg Dehydro-abietinal werden in 2 cm³ Äthylalkohol und 5 cm³ Pyridin gelöst. Darauf gibt man 6 cm³ einer Semicarbazid-acetat-Lösung aus 500 mg Semicarbazid und 700 mg Natriumacetat zu. Nach 24-stündigem Stehen wird aufgearbeitet. Beim Umkrystallisieren aus Ligroin erhält man 320 mg feine Nadeln die bei 225–226° schmelzen²⁾.

3,656 mg Subst. gaben 9,860 mg CO₂ und 2,925 mg H₂O

C₂₁H₃₁ON₃ Ber. C 73,86 H 9,15%
Gef. „ 73,60 „ 8,95%

$[\alpha]_D = +71^0$ (c = 1,038 in Chloroform)

Reduktion nach *Wolff-Kishner*. 4,0 g Dehydro-abietinal-semicarbazon werden in einem Einschlussrohr mit Natriumäthylat, hergestellt aus 3 g Natrium und 30 cm³ Äthanol, während 14 Stunden auf 200° erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man 3,1 g öliges Rohprodukt, das durch eine Säule aus 90 g Aluminiumoxyd (Aktivität I) chromatographiert wird. 500 cm³ Petroläther eluieren 2,6 g eines flüssigen Kohlenwasserstoffes, der zur Analyse aus einem Kragenkolben im Hochvakuum destilliert wird. Sdp. 0,05 mm 135°.

4,150 mg Subst. gaben 13,502 mg CO₂ und 4,112 mg H₂O

C₂₀H₃₀ Ber. C 88,82 H 11,18%
Gef. „ 88,79 „ 11,09%

$[\alpha]_D = +5^0$ (c = 2,822 in Chloroform)

Es liegt Dehydro-abietan³⁾ (X) vor.

Nitrierung. 1 g Dehydro-abietan werden in einem Ründkolben auf 0° abgekühlt. Dazu wird eine kalte Mischung von 6 cm³ konz. Schwefelsäure und 4 cm³ konz. Salpetersäure zugegossen. Nach einstündigem Stehen bei 0° wird weitere 2 Stunden bei Zimmer-temperatur geschüttelt, wobei sich bald dünne Nadeln abscheiden. Zur Aufarbeitung wird in Wasser gegossen, in Äther aufgenommen, neutral gewaschen, der Äther getrocknet und abdestilliert. Nach dreimaligem Umlösen der Substanz aus Methanol erhält man 630 mg schwach gelbe Nadeln, die bei 187–188° schmelzen. Das Analysenpräparat wurde während 16 Stunden im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

3,726 mg Subst. gaben 9,078 mg CO₂ und 2,563 mg H₂O

C₂₀H₂₈O₄N₂ Ber. C 66,64 H 7,83%
Gef. „ 66,49 „ 7,69%

$[\alpha]_D = +56^0$ (c = 0,729 in Chloroform)

Es liegt Dinitro-dehydro-abietan (XII) vor.

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

Organ.-chem. Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich.

¹⁾ *W. P. Campbell* und *D. Todd*, Am. Soc. **64**, 928 (1942) haben das Dehydro-abietinal als ein Öl beschrieben.

²⁾ Die amerikanischen Autoren geben den Smp. 217–219° an.

³⁾ *W. P. Campbell* und *D. Todd* l. c. haben den Kohlenwasserstoff in krystalliner Form erhalten. Smp. 41–44°.