

63. Zur Kenntnis der Triterpene.

159. Mitteilung¹⁾.

Über Abbaureaktionen an der Carboxyl-Gruppe der Elemadienolsäure

von R. T. Arnold, E. Koller und O. Jeger.

(30. I. 51.)

Es war bisher nicht bekannt, ob die Carboxyl-Gruppe der tetracyclischen Oxy-triterpensäure Elemadienolsäure (I)²⁾ sekundär oder tertiär gebunden ist. Die schwere Verseifbarkeit der Ester der Elemadienolsäure, welche sich ähnlich reaktionsträge verhalten wie die Ester der tertiären Triterpensäure Oleanolsäure, sprach eher für eine tertiäre Bindungsart. In der vorliegenden Abhandlung zeigen wir, dass die Elemadienolsäure trotzdem eine sekundäre Carboxyl-Gruppe enthält³⁾.

Als Ausgangsmaterial für eine Abbaureaktion an der Carboxyl-Gruppe war es aus verschiedenen Gründen vorteilhaft, die Elemensäure (II) zu verwenden, die vor mehreren Jahren aus der entsprechenden Ketosäure, der Elemadienonsäure durch reduktive Entfernung der Carbonyl-Gruppe und der leicht hydrierbaren Doppelbindung bereitet worden war⁴⁾. Durch Behandlung des bekannten Elemensäurechlorids (III)⁵⁾ mit Lithiumaluminiumhydrid in ätherischer Lösung stellten wir zuerst den primären Alkohol IV her. Beim Erhitzen des Benzoats V von IV auf 330° entstand ein zweifach ungesättigter Kohlenwasserstoff C₃₀H₅₀ (VI), dessen Doppelbindungen an Hand des UV.-Absorptionsspektrums⁶⁾ nicht konjugiert sind. Die Verbindung VI weist im IR. bei 890 und 1645 cm⁻¹ die für Methylen-Gruppen charakteristischen Absorptionsbanden auf, welche in den IR.-Spektren der Elemadienolsäure und der Elemensäure fehlen⁷⁾. Da erfahrungsgemäss bei der thermischen Zersetzung der Benzoate Umlagerungen

¹⁾ 158. Mitt. Helv. **34**, 244 (1951).

²⁾ L. Ruzicka, Ed. Rey, M. Spillmann & H. Baumgartner, Helv. **26**, 1638 (1943).

³⁾ Über die schwere Verseifbarkeit der Ester sekundärer Carbonsäuren, insbesondere des cis-Dihydro-cyclogeraniumsäure-methylesters vgl. L. Ruzicka, H. Waldmann, Paul J. Meier & H. Hösli, Helv. **16**, 169 (1933).

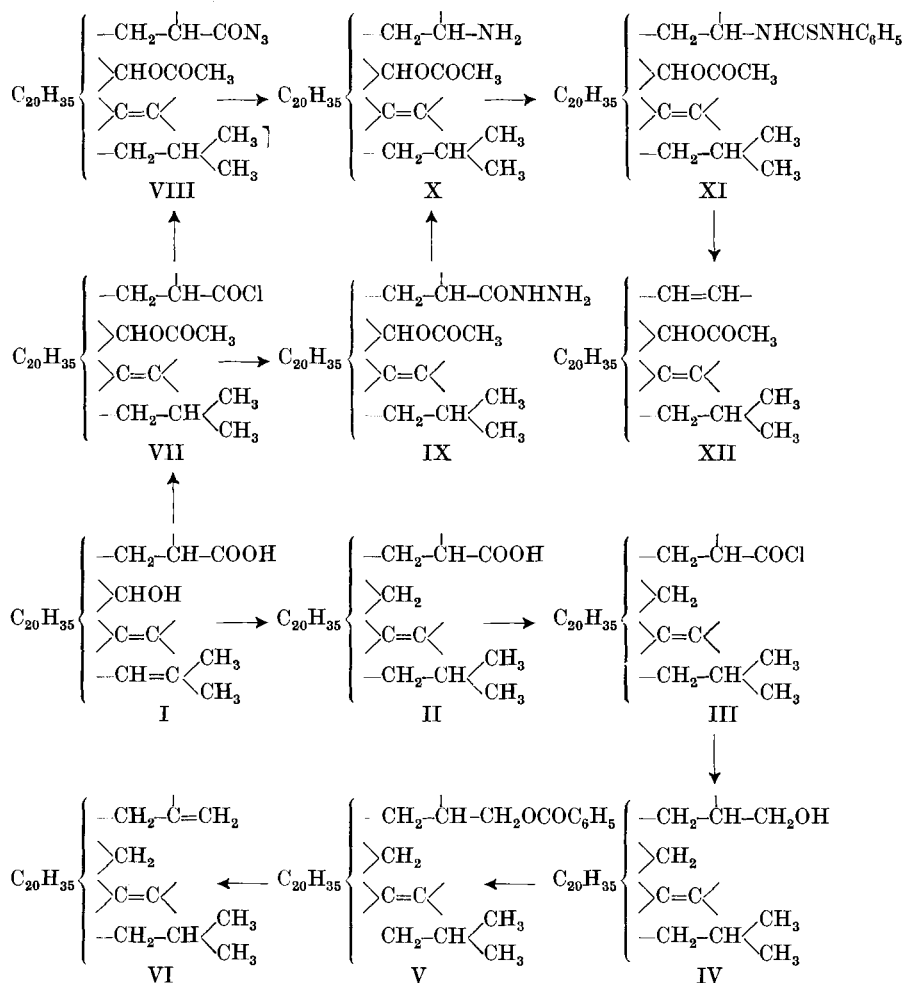
⁴⁾ L. Ruzicka, H. Häusermann & Ed. Rey, Helv. **25**, 1403 (1942), dort als „Dihydro-desoxo-β-elemonsäure“ bezeichnet.

⁵⁾ L. Ruzicka, Ed. Rey, M. Spillmann & H. Baumgartner, Helv. **26**, 1659 (1943).

⁶⁾ Die in dieser Arbeit erwähnten UV.-Absorptionsspektren wurden in alkoholischer Lösung aufgenommen.

⁷⁾ Die IR.-Absorptionsspektren wurden in Nujol-Paste auf einem Baird-„double beam“-Spektrographen aufgenommen. Hrn. Dr. Hs. H. Günthard danken wir bestens für die Aufnahme und die Diskussion dieser Spektren.

des Kohlenstoffgerüsts nicht zu erwarten sind, kann aus der Entstehung der Gruppierung $\text{CH}_2=\text{C}<$ bei der Pyrolyse von V angenommen werden, dass in dieser letzteren Verbindung die Gruppierung $\text{H}-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{CH}_2\text{OCOC}_6\text{H}_5$ vorliegt. Daraus folgt mit grosser Wahrscheinlichkeit, dass in der Elemadienolsäure eine sekundär gebundene Carboxyl-Gruppe vorliegt. Die schwere Verseifbarkeit ihrer Ester muss daher auf die noch unbekannten strukturellen Verhältnisse der Umgebung der Carboxyl-Gruppe zurückgeführt werden.



Wir haben nun versucht, die Carboxyl-Gruppe der Elemadienolsäure auf einem präparativ einfacheren Wege zu entfernen und Abbauprodukte herzustellen, welche ein weiteres Eindringen in das

tetracyclische Ringsystem dieses Naturstoffes erlauben würden. Nachdem der Abbau nach *Barbier-Wieland*, sowie die Pyrolyse des Acetylenolenensäure-chlorids (VII) sich als undurchführbar erwiesen haben¹⁾, bauten wir dieses Chlorid nach *Curtius* über das in reiner Form nicht isolierte Säureazid VIII²⁾, bzw. über das kristalline Säurehydrazid IX, zum Acetoxy-nor-elemenyl-amin (X) ab.

Nach verschiedenen orientierenden Versuchen zeigte es sich, dass der beste Weg für die Desaminierung der Verbindung X in ihrer Überführung in das Phenylthioharnstoff-Derivat XI, durch Behandlung mit Phenylisothiocyanat, und anschliessender Pyrolyse von XI in Anilin-Lösung bei ca. 250° bestand³⁾.

Auf diesem Wege ist es uns gelungen, ein bei 108–109° konstant schmelzendes Acetoxy-nor-elemadien (XII) zu gewinnen, in welchem die beim obigen Abbau eingeführte Doppelbindung mit der reaktionsträgen, ringständigen Doppelbindung der Elemenolsäure nicht konjugiert ist, da die Verbindung XII im UV. im Bereiche von 220–280 m μ keine Absorption aufweist. Ferner kann noch auf Grund der im IR.-Absorptionsspektrum von XII auftretenden starken Absorptionsbanden bei 970 und 1672 cm⁻¹ mit grosser Wahrscheinlichkeit angenommen werden, dass diese neu eingeführte Doppelbindung in einer Gruppierung RCH=CHR vorliegt. Für die Umgebung der Carboxyl-Gruppe der Elemadienolsäure folgt daraus die Gruppierung $-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COOH}$.

In einer später folgenden Mitteilung werden wir über den oxydativen Abbau der Verbindungen VI und XII berichten.

Der *Rockefeller Foundation* in New York danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit. Der eine von uns (R.T.A.) dankt der *Simon Guggenheim-Foundation* in New York für ein Stipendium, das ihm die Beteiligung an dieser Untersuchung ermöglichte.

Experimenteller Teil⁴⁾.

A. Herstellung des Kohlenwasserstoffs VI.

Reduktion des Elemensäure-chlorids (III)⁵⁾ mit Lithiumaluminiumhydrid zum primären Alkohol IV. 1,3 g Substanz löste man in 300 cm³ absolutem Äther und kochte die Lösung nach Zugabe von 2,0 g Lithiumaluminiumhydrid 15 Stunden am Rückfluss. Das überschüssige Reduktionsmittel wurde dann durch Zusatz von 50-proz. Essigsäure zerstört, die in üblicher Weise aufgearbeiteten Reduktionsprodukte — 1,2 g

¹⁾ Vgl. dazu die ausserordentlich leichte Zersetzbarkeit von Chloriden tertiärer Carbonsäuren, *G. W. Perold & O. Jeger*, *Helv.* **32**, 1085 (1949); *P. Dietrich & O. Jeger*, *Helv.* **33**, 711 (1950).

²⁾ In Anlehnung an ein von *P. L. Julian, E. W. Meyer & H. C. Printy*, *Am. Soc.* **70**, 887 (1948) bei der 3 α -Acetoxy-bisnor-cholensäure ausgearbeitetes Verfahren.

³⁾ Zur Methodik vgl. *G. A. Lutz, A. E. Bearse, J. E. Leonard & F. C. Croxton*, *Am. Soc.* **70**, 4135 (1948).

⁴⁾ Die Schmelzpunkte sind korrigiert und wurden in einer im Hochvakuum evakuierten Kapillare bestimmt. Die spezifischen Drehungen wurden in Chloroform in einem Rohr von 1 dm Länge bestimmt.

⁵⁾ *Helv.* **26**, 1659 (1943).

Öl — in Petroläther gelöst und durch eine Säule aus 40 g Aluminiumoxyd (Aktivität I/II) chromatographiert. Mit 1,8 Liter Benzol-Petroläther-Mischung (1 : 1) wurden 1,1 g Öl eluiert, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Zur Analyse wurde eine kleine Probe im Hochvakuum destilliert.

3,592 mg Subst. gaben 11,047 mg CO₂ und 3,894 mg H₂O
 C₃₀H₅₂O Ber. C 84,04 H 12,23% Gef. C 83,93 H 12,13%
 $[\alpha]_D = -11^\circ$ (c = 0,86)

Es liegt die Verbindung IV vor.

Benzoat V. 500 mg des Alkohols IV wurden in 20 cm³ trockenem Chloroform gelöst und mit 1,5 cm³ Pyridin und 1 cm³ Benzoylchlorid 16 Stunden bei Zimmertemperatur belassen. Das in üblicher Weise gewonnene Benzoat war amorph und wurde durch eine Säule von 15 g Aluminiumoxyd (Aktivität I/II) chromatographiert. 1200 cm³ Petroläther eluierten insgesamt 450 mg Benzoat, das jedoch auch nach dieser Reinigung nicht kristallisierte. Zur Analyse wurde eine kleine Probe im Hochvakuum destilliert.

3,592 mg Subst. gaben 10,967 mg CO₂ und 3,396 mg H₂O
 C₃₇H₅₆O₂ Ber. C 83,40 H 10,59% Gef. C 83,32 H 10,57%
 $[\alpha]_D = +15^\circ$ (c = 1,17)

Thermische Zersetzung des Benzoates V. 300 mg Substanz erhitze man während 30 Minuten in einem offenen Glasrohr auf 330° (Temperatur im Metallbad gemessen). Hierauf kochte man zur Verseifung des unzersetzten Benzoates das Reaktionsprodukt mit einer Mischung von 15 cm³ Benzol und 25 cm³ 10-proz. methanolischer Kalilauge 3 Stunden am Rückfluss. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das farblose Öl durch eine Säule von 12 g Aluminiumoxyd (Aktivität I) chromatographiert. 40 cm³ Petroläther eluierten 75 mg einer öligen Kohlenwasserstofffraktion, welche zur Analyse im Hochvakuum destilliert wurde. Das Analysenpräparat gab mit Tetranitromethan eine gelbe Farbreaktion.

4,147 mg Subst. gaben 13,336 mg CO₂ und 4,473 mg H₂O
 C₃₀H₅₀ Ber. C 87,73 H 12,27% Gef. C 87,76 H 12,07%
 $[\alpha]_D = +1^\circ$ (c = 0,86)

Es liegt der Kohlenwasserstoff VI vor.

B. Abbau des Acetyl-elemenolsäure-chlorids (VII) zu einem Acetoxy-nor-elemadien C₃₁H₅₀O₂ (XII).

Acetyl-elemenolsäure-chlorid (VII)¹⁾. 500 mg Acetyl-elemenolsäure wurden mit 10 cm³ Petroläther und 5 g Thionylchlorid 2 Stunden am Rückfluss erhitzt. Hierauf wurde das Lösungsmittel im Vakuum verdampft und der Rückstand zweimal aus Aceton umkristallisiert. Nadeln vom Smp. 178—179°. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum zwei Tage bei 75° getrocknet.

3,746 mg Subst. gaben 10,161 mg CO₂ und 3,342 mg H₂O
 C₃₂H₅₁O₃Cl Ber. C 74,02 H 9,90% Gef. C 74,03 H 9,98%
 $[\alpha]_D = -33^\circ$ (c = 1,09)

Acetoxy-nor-elemenyl-amin (X). a) Über das Säureazid VIII. 7,0 g Acetyl-elemenolsäure-chlorid (VII) wurden in 700 cm³ Aceton gelöst und die Lösung unter starkem Rühren innerhalb von 20 Minuten mit einer Lösung von 3,5 g aktiviertem Natriumazid in 14 cm³ Wasser versetzt. Nach 1 Stunde wurde das Reaktionsgemisch auf 1,5 Liter Eiswasser gegossen, die Reaktionsprodukte in Äther aufgenommen und die ätherische Lösung in üblicher Weise aufgearbeitet. Die kristallinen Reaktionsprodukte, welche nach der *Beilstein*-Probe kein Halogen enthielten und demnach wohl aus dem in reiner Form nicht isolierten Säureazid VIII bestanden, wurden nun in einer

¹⁾ Bearbeitet von A. Hiestand, Diss. ETH, Zürich 1949, S. 38.

Mischung von 600 cm³ Eisessig und 70 cm³ Wasser gelöst und die Lösung während 2 Stunden auf 80–90° erwärmt. Bereits bei 30–40° konnte man eine langsame Stickstoffentwicklung beobachten. Man dampfte nun ca. $\frac{3}{4}$ des Lösungsmittels im Vakuum ein, nahm die Reaktionsprodukte in Äther auf und wusch die ätherische Lösung unter Eiskühlung mit verdünnter Natriumcarbonat-Lösung. Man erhielt so 6,2 g einer teilweise kristallinen Substanz, die durch eine Säule von 150 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) chromatographiert wurde. Mit 1,6 Liter Petroläther-Benzol-Mischung (1:1) liessen sich insgesamt 3,6 g Kristalle vom Smp. 140–144° eluieren. Diese kristallisierte man aus hochsiedendem Petroläther um. Das bei 148–149° schmelzende Analysenpräparat wurde 3 Tage im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,758 mg Subst. gaben 10,860 mg CO₂ und 3,790 mg H₂O

5,064 mg Subst. gaben 0,141 cm³ N₂ (19°, 713 mm)

C₃₁H₅₃O₂N Ber. C 78,92 H 11,32 N 2,97%

Gef. „ 78,87 „ 11,29 „ 3,05%

$[\alpha]_D = -45^\circ$ (c = 1,05)

Es liegt die Verbindung X vor.

b) Über das Säurehydrazid IX. 1,9 g Acetyl-elemenolsäure-chlorid (VII) löste man in 150 cm³ absolutem Äther und versetzte bei Zimmertemperatur mit 1,5 g Hydrazinhydrat. Nach 20 Stunden — wobei man von Zeit zu Zeit umschüttelte — wurde aufgearbeitet und das Säurehydrazid aus Äthylalkohol umkristallisiert. Zur Analyse gelangte ein im Hochvakuum bei 100° getrocknetes, bei 247–249° (unter Zersetzung) schmelzendes Präparat.

3,685 mg Subst. gaben 10,039 mg CO₂ und 3,462 mg H₂O

3,989 mg Subst. gaben 0,205 cm³ N₂ (22°, 724 mm)

C₃₃H₅₄O₃N₂ Ber. C 74,66 H 10,57 N 5,44%

Gef. „ 74,35 „ 10,52 „ 5,66%

$[\alpha]_D = -33^\circ$ (c = 0,72)

Es liegt die Verbindung IX vor.

Abbau des Säurehydrazids IX. 1 g Substanz wurde in 35 cm³ Eisessig gelöst, die Lösung auf ca. 10° abgekühlt und dann mit einer Lösung von 750 mg Natriumnitrit in 3 cm³ Wasser versetzt. Nach einer Stunde setzte man 100 cm³ Wasser zu, filtrierte den abgeschiedenen, kristallinen Niederschlag ab, löste diesen in 80 cm³ 90-proz. Essigsäure und erhitzte die Lösung 2 Stunden auf 80°. Nach der Aufarbeitung wurde das Rohprodukt durch eine Säule von 15 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) chromatographiert. 150 cm³ Petroläther-Benzol-Mischung (1:1) eluierten 480 mg Kristalle, die aus Petroläther Nadeln vom Smp. 148° lieferten. Nach Schmelzpunkt, Mischprobe und spez. Drehung ist dieses Präparat mit dem unter a) gewonnenen Acetoxy-nor-elemenyl-amin (X) identisch.

$[\alpha]_D = -44^\circ$ (c = 0,90)

Acetylierung. Durch Behandlung von X mit Acetanhydrid-Pyridin bei Zimmertemperatur wurde das N-Acetyl-Derivat hergestellt. Aus Äther-Aceton Kristalle vom Smp. 222–223°.

3,669 mg Subst. gaben 10,372 mg CO₂ und 3,530 mg H₂O

C₃₃H₅₅O₃N Ber. C 77,14 H 10,79% Gef. C 77,15 H 10,77%

$[\alpha]_D = -40^\circ$ (c = 1,10)

Phenylthioharnstoff-Derivat XI. 4,4 g Acetoxy-nor-elemenyl-amin (X) löste man in 50 cm³ absolutem Benzol und versetzte die Lösung bei Siedehitze mit einer Lösung von 1,3 g Phenylisothiocyanat in 30 cm³ Benzol. Nach 2 Stunden wurde das Lösungsmittel im Vakuum eingedampft und der Rückstand durch Bespritzen mit wenig Alkohol zur Kristallisation gebracht. Aus Chloroform-Methanol erhielt man Nadeln vom Smp. 195–196°. Zur Analyse gelangte ein im Hochvakuum 3 Tage bei 90° getrocknetes Präparat.

3,754 mg Subst. gaben 10,377 mg CO₂ und 3,240 mg H₂O
 5,714 mg Subst. gaben 0,240 cm³ N₂ (19°, 730 mm)
 C₃₈H₅₈O₂N₂S Ber. C 75,20 H 9,63 N 4,62%
 Gef. „ 75,43 „ 9,66 „ 4,72%
 $[\alpha]_D = +8^\circ$ (c = 0,72)

Es liegt die Verbindung XI vor.

Acetoxy-nor-elemadien (XII). 5,0 g des Phenylthioharnstoff-Derivates XI löste man in 30 cm³ frisch destilliertem Anilin und erhitzte die Lösung im Einschlussrohr während 5 Stunden auf 250°. Darnach wurde in Äther aufgenommen und unter Eiskühlung in üblicher Weise aufgearbeitet. Man erhielt so 4,5 g eines dunklen Öls, das über eine Säule von 120 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) chromatographiert wurde. Mit 2 Liter Petroläther-Benzol-Mischung (3:1) konnten insgesamt 3,0 g bei 75–80° schmelzende Kristalle eluiert werden, die zur weiteren Reinigung nochmals über eine Säule von 100 g Aluminiumoxyd (Aktivität I/II) chromatographiert wurden.

| Fraktionen | Lösungsmittel | Menge eluierter Substanz |
|------------|--|----------------------------------|
| 1—4 | 800 cm ³ Petroläther | 150 mg Öl |
| 5—7 | 600 cm ³ Petroläther-Benzol (9:1) | 1140 mg Kristalle, Smp. 100–104° |
| 8 | 200 cm ³ Petroläther-Benzol (9:1) | 230 mg Kristalle, Smp. 92–99° |
| 9—12 | 800 cm ³ Petroläther-Benzol (9:1) | 540 mg Kristalle, Smp. 86–91° |

Die Fraktionen 5–8 wurden vereinigt und aus Äther-Äthanol umkristallisiert. Nadeln vom Smp. 108–109°, Farbreaktion mit Tetranitromethan: gelb. Zur Analyse gelangte ein im Hochvakuum bei 80° getrocknetes Präparat.

3,678 mg Subst. gaben 11,033 mg CO₂ und 3,617 mg H₂O
 C₃₁H₅₀O₂ Ber. C 81,88 H 11,08% Gef. C 81,86 H 11,00%
 $[\alpha]_D = -4^\circ$ (c = 0,95)

Es liegt die Verbindung XII vor.

Die Fraktionen 9–12 des obigen Chromatogramms schmolzen nach Umkristallisieren aus Äther-Methanol unscharf bei 99–102°. Mit dem Präparat vom Smp. 108–109° gaben sie keine Schmelzpunktserniedrigung. Farbreaktion mit Tetranitromethan: gelb.

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

Zusammenfassung.

Die Carboxyl-Gruppe der zweifach ungesättigten, tetracyclischen Oxy-triterpensäure Elemadienolsäure ist sehr wahrscheinlich sekundär gebunden und liegt in der Gruppierung –CH₂–CH–COOH vor.

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