

24. Zur Kenntnis der Triterpene.

168. Mitteilung¹⁾.

Über die ungesättigte Seitenkette der Elemadienolsäure

von Y. Mazur, E. Koller, O. Jeger und L. Ruzicka.

(II. XII 51.)

In der 159. Mitteilung dieser Reihe zeigten wir, dass die Carboxyl-Gruppe der Elemadienolsäure (I) sehr wahrscheinlich sekundär gebunden ist²⁾. Über den Bindungsort des Carboxyls im Kohlenstoffgerüst hatte man bisher nur wenige, unsichere Anhaltspunkte, die eine Lage in der Nähe der hydrierbaren Doppelbindung vermuten liessen³⁾. Nachfolgend zeigen wir, dass sowohl das Carboxyl wie auch die Doppelbindung in derselben Seitenkette von 8 Kohlenstoffatomen enthalten sind.

In einem Versuch zur Lokalisierung des Carboxyls wurde zuerst das Acetoxy-nor-elemenyl-amin (III), welches früher aus der Acetylenelemenolsäure (II) bereitet worden war²⁾, mit Eisessig erhitzt, wobei jedoch keine Ammoniakabspaltung eintrat, sondern lediglich das bereits bekannte N-Acetyl-Derivat²⁾ entstand. In diesem Zusammenhang ist von Interesse, dass unter gleichen Bedingungen das Norlupenyl-amin, dessen Amino-Gruppe an einem tertiären Kohlenstoffatom gebunden ist, quantitativ Ammoniak abspaltet⁴⁾.

Es wurde daher das Acetoxy-nor-elemenyl-amin (III) in Dioxan-Lösung mit Natriumnitrit bei Zimmertemperatur desaminiert. In ungefähr gleichen Mengen bildeten sich dabei das bereits früher aus III auf anderem Wege bereitete Acetoxy-nor-elemadien (IV)²⁾ und das gesuchte Nor-elemendiol-monoacetat (V). Durch vorsichtige Oxydation des letzteren mit Chromsäure entstand das Acetoxy-nor-elemenon (VI). Das freie Hydroxyl in V ist daher sekundär, woraus auch für die Amino-Gruppe in III und das Carboxyl in der Elemadienolsäure sekundäre Bindung folgt. Diese Feststellung ist für die Konstitutionsaufklärung von erheblicher Bedeutung, denn die Annahme eines sekundär gebundenen Carboxyls stützte sich bisher lediglich auf eine Pyrolysereaktion²⁾, deren Beweiskraft nur von beschränktem Wert sein kann.

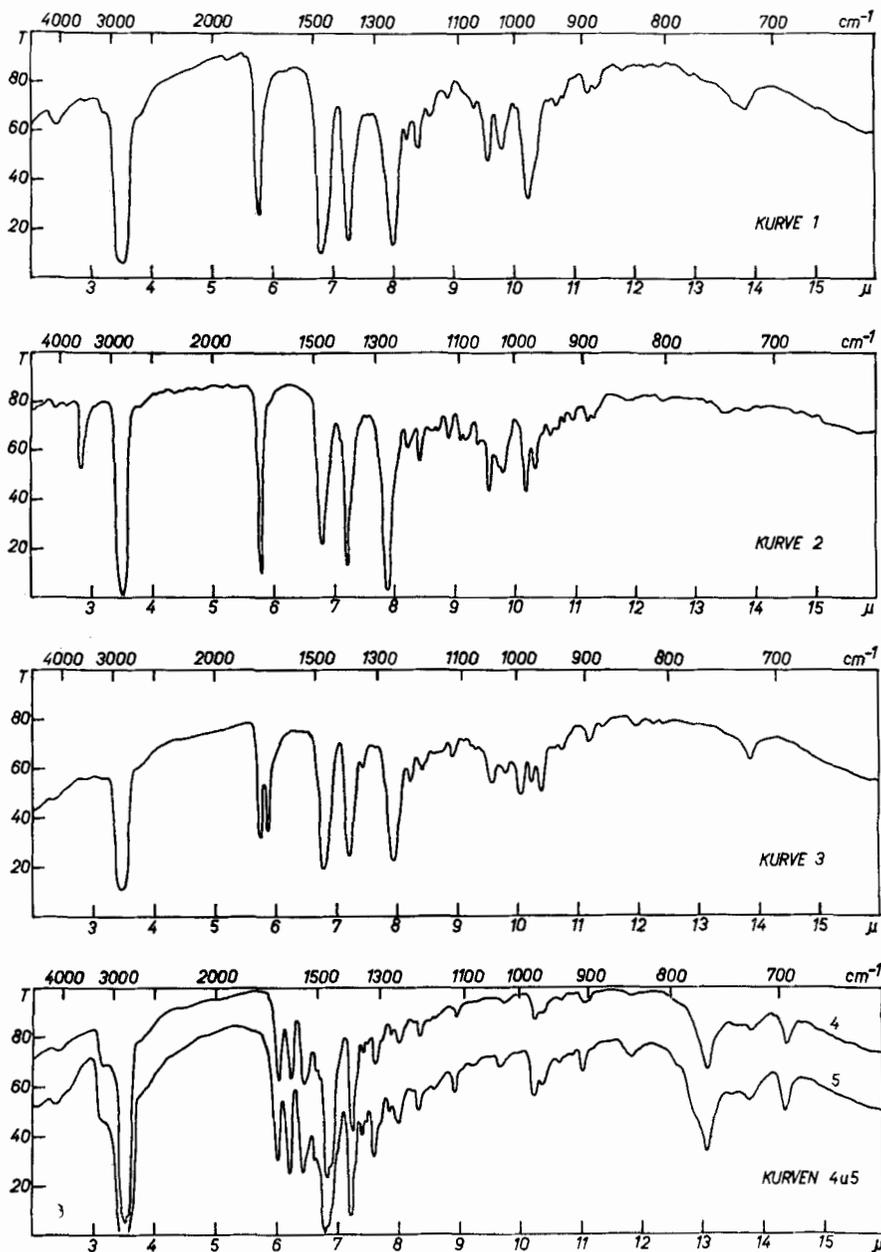
Die Diskussion der in Fig. A abgebildeten IR.-Absorptionsspektren der Verbindungen IV, V und VI ergibt folgendes: Im IR.-Spektrum von IV (Kurve 1) findet man,

¹⁾ 167. Mitt. Helv. **35**, 66 (1952).

²⁾ R. T. Arnold, E. Koller & O. Jeger, Helv. **34**, 555 (1951).

³⁾ L. Ruzicka, A. Hiestand, H. Baumgartner & O. Jeger, Helv. **30**, 2119 (1947).

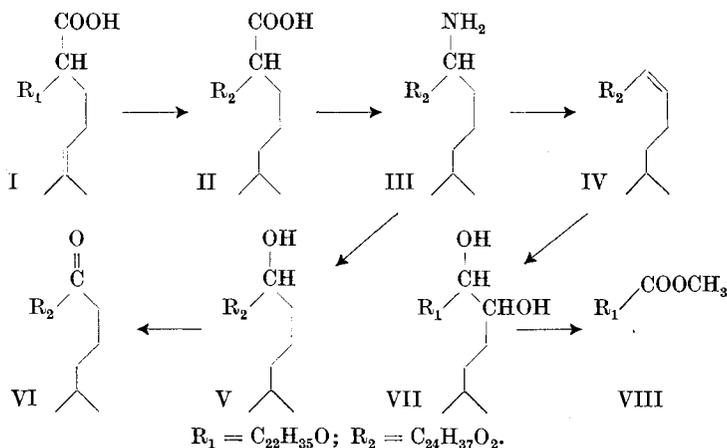
⁴⁾ P. Dietrich & O. Jeger, Helv. **33**, 711 (1950).

Figur A¹).

Kurve 1: Acetoxy-nor-elemadien (IV). Kurve 2: Nor-elemendiol-monoacetat (V).
 Kurve 3: Acetoxy-nor-elemenon (VI). Kurve 4: Isocaprinsäure-anilid aus Elema-
 dienolsäure. Kurve 5: Isocaprinsäure-anilid (Vergleichspräparat).

¹) Die IR.-Absorptionsspektren wurden von Hrn. A. Hübscher in Nujol-Paste auf einem Baird-, „double-beam“-Spektrographen aufgenommen. Hrn. P.-D. Dr. Hs. H. Günthard verdanken wir die Diskussion dieser Spektren.

wie bereits früher kurz erwähnt¹⁾, bei 973 und 1672 cm^{-1} die Frequenzen der $-\text{CH}=\text{CH}-$ Doppelbindung und bei 1735 cm^{-1} diejenige des Acetat-Restes. Das IR.-Absorptionsspektrum des Nor-elementiol-monoacetats (V) (Kurve 2) lässt bei ungefähr 3500 cm^{-1} eine starke Frequenz des Hydroxyls und bei 1735 cm^{-1} die Bande der Acetat-Gruppe klar erkennen. Das IR.-Spektrum des Acetoxy-nor-elementions (VI) (Kurve 3) weist schliesslich bei 1734 und 1698 cm^{-1} zwei kräftige Banden auf, die der Acetoxy- bzw. der Keto-Gruppe entsprechen.



Schliesslich wurde das Acetoxy-nor-elementadien (IV) auf zwei verschiedenen Wegen weiter abgebaut, a) durch stufenweise, vorsichtige Oxydation mit Osmiumtetroxyd und Blei(IV)-acetat, und b) durch energische Einwirkung von Ozon. Mit Osmiumtetroxyd reagierte lediglich die neue, durch Entfernung der Carboxyl-Gruppe entstandene Doppelbindung, wobei das Nor-elementriol (VII) in guter Ausbeute gewonnen werden konnte²⁾. Bei der Spaltung dieses Triols mit Blei(IV)-acetat bildete sich eine schwer flüchtige, amorphe Oxy-säure, welche nicht in reiner Form isoliert, sondern direkt mit Diazomethan zum entsprechenden, gut krist. Oxyester $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_3$ (VIII) umgesetzt wurde. Die Bildung dieses Methylesters zeigt, dass die reaktionsfähige Doppelbindung der Verbindung IV in einer aliphatischen Seitenkette liegt, welche mindestens 7 Kohlenstoffatome enthält. Ferner folgt aus diesem Ergebnis, dass auch das Carboxyl der Elementadienolsäure an diese Kette gebunden sein muss.

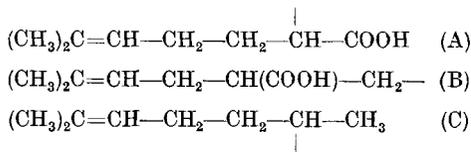
Tatsächlich konnten die restlichen 6 der 7 C-Atome der Seitenkette des Diens IV durch Ozonisation gefasst werden. Die Nachoxydation des rohen Ozonisationsgemisches mit Silberoxyd in alkalischer Lösung und fraktionierte Destillation des so gewonnenen Säuregemisches lieferte eine bei 90–100° (11 mm) siedende Fraktion, welche in hoher Ausbeute ein Anilid, $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{ON}$, und ein p-Toluidid,

¹⁾ Helv. 34, 555 (1951).

²⁾ Bei der Umsetzung des Osmiumsäurekomplexes mit Mannit und wässriger Kalilauge wurde gleichzeitig der Acetat-Rest verseift.

$C_{13}H_{19}ON$, ergab. Diese beiden Verbindungen erwiesen sich nach Smp. und Mischprobe mit den entsprechenden Derivaten der Isocaprönsäure als identisch. Auch das IR.-Absorptionspektrum des beim Abbau erhaltenen Isocaprönsäure-anilids stimmte in allen Einzelheiten mit dem IR.-Spektrum des Vergleichspräparates überein (Fig. A, Kurven 4 und 5).

Auf Grund der Isolierung der Isocaprönsäure und des Oxy-methylesters $C_{24}H_{38}O_3$ (VIII) beim Abbau des Acetoxy-nor-elemadiens (IV), sowie der Bildung von Aceton und einer Tris-nor-säure beim oxydativen Abbau der Elemadienolsäure¹⁾, folgt, dass in diesem Naturstoff eine der beiden Seitenketten (A oder B)



vorliegen muss. Von besonderem Interesse ist die Variante A, welche die gleiche Anordnung der Kohlenstoffatome wie die Seitenkette des Cholesterins aufweist und mit der Seitenkette des Lanostadienols²⁾ und des Euphadienols³⁾ (C) auch in der Lage der Doppelbindung übereinstimmt. Zwischen diesen 3 Verbindungen wurden bereits früher aus den Dehydrierungsergebnissen⁴⁾ und dem Verlauf von Oxydationsoperationen im Bezirke der nicht hydrierbaren Doppelbindung⁴⁾ gewisse Zusammenhänge vermutet, und daher erweckt die Variante A der Seitenkette namentlich im Hinblick auf die Systematik der tetracyclischen Triterpene ein besonderes Interesse.

Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *CIBA Aktiengesellschaft* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil⁵⁾.

N-Acetyl-Derivat des Acetoxy-nor-elemenyl-amins (III). 250 mg des Amins III vom Smp. 148° wurden in 20 cm³ Eisessig gelöst und die Lösung 72 Std. am Rückfluss erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man 270 mg eines zwischen 146—170° schmelzenden Kristallgemisches, in welchem offenbar das Ausgangsmaterial und sein N-Acetyl-Derivat vorlag. Dieses Gemisch wurde mit 4 cm³ Pyridin und 4 cm³ Acetanhydrid nach-acetyliert und ergab so quantitativ das bekannte N-Acetyl-Derivat von III⁶⁾, Smp. 221—223°.

¹⁾ L. Ruzicka, Ed. Rey & M. Spillmann, Helv. **25**, 1375 (1942).

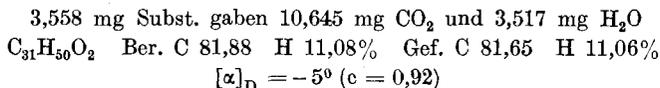
²⁾ W. Voser, M. V. Mijović, O. Jeger & L. Ruzicka, Helv. **34**, 1585 (1951).

³⁾ K. Christen, O. Jeger & L. Ruzicka, Helv. **34**, 1675 (1951).

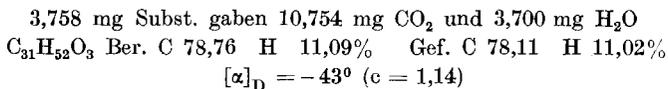
⁴⁾ L. Ruzicka, Ed. Rey & M. Spillmann, Helv. **25**, 1375 (1942); L. Ruzicka, Ed. Rey & A. C. Muhr, Helv. **27**, 472 (1944); C. B. Roth & O. Jeger, Helv. **32**, 1620 (1949) und C. B. Roth, Diss. ETH., Zürich 1949.

⁵⁾ Die Schmelzpunkte sind korrigiert und wurden in einer im Hochvakuum evakuierten Kapillare bestimmt. Die optischen Drehungen wurden in Chloroform in einem Rohr von 1 dm Länge gemessen.

Desaminierung des Acetoxy-nor-elemenyl-amins (III). 3 g Substanz wurden in 100 cm³ Dioxan gelöst und die Lösung unter Eiskühlung mit 5 cm³ konz. Salzsäure, 5 cm³ Wasser und einer Lösung von 3 g Natriumnitrit in 7 cm³ Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Zimmertemperatur geschüttelt und dann in üblicher Weise aufgearbeitet. Das Rohprodukt (3 g) wurde in Petroläther gelöst und an einer Säule von 75 g Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert. Mit 600 cm³ Petroläther liessen sich insgesamt 300 mg Substanz eluieren, die, 3mal aus Methanol umkrist., das bereits früher auf anderem Wege bereitete Acetoxy-nor-elemadien (IV)¹⁾ lieferten.

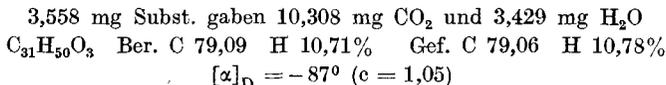


Bei der Weiterentwicklung des obigen Chromatogramms wurden mit 1200 cm³ eines Petroläther-Benzol(1:1)-Gemisches 426 mg bei 154–160° schmelzende Blättchen erhalten, welche nach 3maliger Kristallisation aus Methylenchlorid-Methanol konstant bei 165–166° schmolzen. Zur Analyse gelangte ein im Hochvakuum 48 Std. bei 120° getrocknetes Präparat, welches mit Tetranitromethan eine hellgelbe Farbreaktion gab.



Es liegt das Nor-elemendiol-monoacetat (V) vor.

Acetoxy-nor-elemenon (VI). 200 mg Nor-elemendiol-monoacetat (V) löste man in 5 cm³ Benzol und versetzte die Lösung bei 5° mit einer Lösung von 0,68 g Natriumdichromat und 0,2 g konz. Schwefelsäure in 9,1 cm³ 60-proz. Essigsäure. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Std. bei gleicher Temperatur gut durchgerührt und dann in üblicher Weise aufgearbeitet. Das bei 134–137° schmelzende Rohprodukt (190 mg) wurde 5mal aus Methylenchlorid-Methanol umkrist. Zur Analyse gelangte ein im Hochvakuum getrocknetes Präparat von Smp. 142–143°.



Nor-elementriol (VII). 2,0 g Acetoxy-nor-elemadien (IV) wurden in 50 cm³ reinem Pyridin gelöst und die Lösung bei Zimmertemperatur mit 1,2 g Osmiumtetroxyd versetzt. Nach 14 Tagen dampfte man das Gemisch am Vakuum zur Trockene ein, löste den Rückstand in 20 cm³ Benzol und 20 cm³ Äthanol, versetzte diese Lösung mit einer Lösung von 4 g Kaliumhydroxyd und 4 g Mannit in 10 cm³ Wasser und 20 cm³ Äthanol, und kochte die Mischung 6 Std. am Rückfluss. Nach der Aufarbeitung wurde das Rohprodukt durch eine Säule von 60 g Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert.

Frakt.	Lösungsmittel	Eluat
1—3	600 cm ³ Benzol	380 mg Kristalle
4—7	600 cm ³ Benzol-Äther (9:1) . . .	40 mg Öl
8—19	2400 cm ³ Benzol-Äther (1:1) . . .	1600 mg Öl

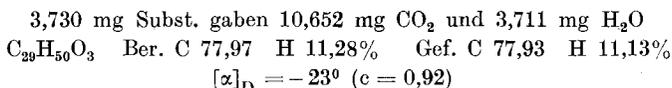
Die *Fractionen 1—3* wurden noch nicht untersucht.

Die *Fractionen 8—19* wurden vereinigt und 3 Std. mit 50 cm³ einer 10-proz. methylalkoholischen Kalilauge am Rückfluss erhitzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 1,5 g Kristalle vom Smp. 160–165° die an einer Säule von 15 g Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert wurden.

¹⁾ Helv. 34, 555 (1951).

Frakt.	Lösungsmittel	Eluat
1—4	800 cm ³ Benzol	360 mg Öl
5—12	1600 cm ³ Benzol-Äther (1:1) . .	1100 mg Kristalle

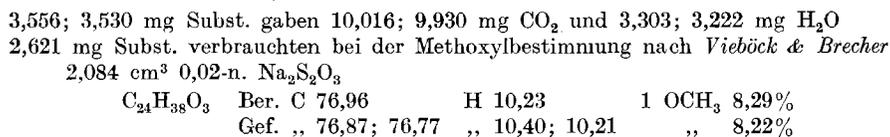
Die *Fractionen 5—12* wurden aus Äther umkrist.; feine Nadeln vom Smp. 175—176°, die mit Tetranitromethan eine ganz schwache Farbreaktion gaben. Zur Analyse gelangte ein 3 Tage bei 100° im Hochvakuum getrocknetes Präparat.



Oxyester C₂₄H₃₈O₃ (VIII). 300 mg des Triols VII wurden in 70 cm³ über Chromsäure destilliertem Eisessig gelöst und die Lösung mit 350 mg Blei (IV)-acetat, gelöst in 5 cm³ Chloroform und 10 cm³ Eisessig, versetzt. Man erwärmte die Lösung 7 Std. auf 40—50° und liess sie dann 16 Std. bei Zimmertemperatur stehen. Nach der üblichen Aufarbeitung wurden 85 mg einer amorphen Säure erhalten, die in Äther gelöst und mit Diazomethan verestert wurde. Anschliessend chromatographierte man den so bereiteten Ester über eine Säule von 3 g Aluminiumoxyd (Akt. I/II).

Frakt.	Lösungsmittel	Eluat
1—4	160 cm ³ Petroläther-Benzol (1:1).	Öl, Spuren
5	40 cm ³ Benzol	Spuren
6	40 cm ³ Benzol-Äther (1:1) . . .	60 mg Kristalle

Die *Fraktion 6* wurde dreimal aus Äther-Petroläther umkrist. Zur Analyse gelangten 2 im Hochvakuum bei 140° sublimierte Proben vom Smp. 159,5—160°; Farbreaktion mit Tetranitromethan hellgelb.



Ozonisation des Acetoxy-nor-elemadiens (IV). 950 mg Substanz wurden in 50 cm³ Methylenechlorid gelöst und durch die Lösung bei Zimmertemperatur so lange ein 2-proz. Ozonstrom durchgeleitet, bis eine herausgenommene Probe mit Tetranitromethan keine Farbreaktion zeigte. Hierauf wurde das Lösungsmittel bei Zimmertemperatur im Vakuum entfernt, das amorphe Ozonid mit 50 cm³ Wasser 2 Std. am Rückfluss erhitzt, anschliessend das Gemisch mit 2 g frisch hergestelltem Silberoxyd und 20 cm³ 15-proz. Natronlauge versetzt und dann 48 Std. bei Zimmertemperatur geschüttelt. Die in üblicher Weise isolierten, sauren Ozonisationsprodukte wurden im Wasserstrahlvakuum fraktioniert destilliert, wobei man eine zwischen 90—100° (Badtemperatur) siedende Fraktion (ca. 80 mg) erhielt.

50 mg dieses Destillates wurden mit 0,5 cm³ Thionylchlorid versetzt, das Gemisch 2 Std. am Rückfluss erhitzt, das überschüssige Thionylchlorid vorsichtig im Vakuum entfernt und der Rückstand mit 0,5 cm³ frisch destilliertem Anilin 1 Std. auf 130° erwärmt.

Nach der üblichen Aufarbeitung wurden 40 mg eines aus Benzol in Nadeln krist. Anilids erhalten, welches an einer Säule von 5 g Aluminiumoxyd (Akt. I) chromatographiert wurde. Mit 150 cm³ Benzol wurden insgesamt 21 mg Nadeln erhalten, die 2mal

aus Methylenchlorid-Petroläther umkrist. wurden. Zur Analyse gelangte ein im Hochvakuum bei 60° sublimiertes Präparat vom Smp. 107–109°.

3,810 mg Subst. gaben 10,523 mg CO₂ und 3,072 mg H₂O
C₁₂H₁₇ON Ber. C 75,35 H 8,96% Gef. C 75,37 H 9,02%

Nach Smp. und Mischprobe liegt das Isocapronsäure-anilid vor¹⁾.

In analoger Weise wie das Anilid wurde auch das p-Toluidid bereitet, welches zur Analyse im Wasserstrahlvakuum bei 120° (Badtemperatur) destilliert wurde. Das Destillat erstarrte zu Kristallen vom Smp. 59–60°.

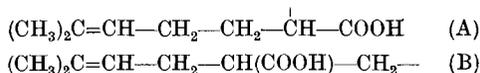
3,510 mg Subst. gaben 9,762 mg CO₂ und 2,982 mg H₂O
C₁₃H₁₈ON Ber. C 76,05 H 9,33% Gef. C 75,89 H 9,51%

Nach Smp. und Mischprobe liegt das p-Toluidid der Isocapronsäure vor²⁾.

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

Zusammenfassung.

Das Carboxyl und die hydrierbare Doppelbindung der tetracyclischen, zweifach ungesättigten Oxyssäure Elemadienolsäure sind in derselben Seitenkette von 8 Kohlenstoffatomen enthalten, für welche die Konstitutionsvarianten A oder B



zur Diskussion stehen.

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

25. Über Derivate des 5-Amino-thiazols II

von **B. Prijs**, **W. Mengisen**, **S. Fallab** und **H. Erlenmeyer**.

(11. XII. 51.)

In einer vorangegangenen Mitteilung³⁾ berichteten wir über Versuche, aus welchen hervorging, dass dem zuerst von *Wallach*⁴⁾ beschriebenen, aus H₂S und KCN sich bildenden „Chrysean“ die Struktur eines 5-Amino-thiazol-carbonsäure-thioamids zukommt. Wir unternehmen nun weitere Versuche in der Absicht, die noch nicht mit Sicherheit ermittelte Stellung der Thioamidgruppe festzulegen.

¹⁾ *J. M. Heilbron & H. Thompson*, Soc. **1929**, 890.

²⁾ *H. Rupe & L. Giester*, Helv. **11**, 664 (1928).

³⁾ *H. Erlenmeyer, W. Mengisen & B. Prijs*, Helv. **30**, 1865 (1947).

⁴⁾ *O. Wallach*, B. **7**, 902 (1874).