

Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Petroläther schmolzen die Nadelchen bei 139° und gaben mit dem authentischen Ambreinolid keine Schmelzpunktserniedrigung.

3,627 mg Subst. gaben 10,236 mg CO₂ und 3,439 mg H₂O
 C₁₇H₂₈O₂ Ber. C 77,22 H 10,68% Gef. C 77,04 H 10,60%
 $[\alpha]_D = +32^\circ$ ($c = 0,87$)

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

Zusammenfassung.

Es wurde eine einfache und ergiebige Partialsynthese des Lactons Ambreinolid (II) beschrieben, welches ein wichtiges und kostbares Zwischenprodukt bei der Herstellung von Ambrarriechstoffen darstellt. Als Ausgangsmaterial dieser Partialsynthese wurde der aus dem Holz von *Dacrydium biforme* leicht zugängliche Diterpenalkohol Manool (I) verwendet.

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

104. Steroid- und Triterpen-glykoside.

3. Mitteilung¹⁾.

Glucoside von Oleanolsäure-estern und glykosidische Bindung im Zuckerrüben-Saponin

von *E. Hardegger*, *H. J. Leemann* und *F. G. Robinet*.

(11. III. 52.)

Aus Untersuchungen von *K. Smolenski*²⁾ und *K. Rehorst*³⁾ geht hervor, dass das Zuckerrüben-Saponin ein Glucuronid darstellt, welches bei der sauren Hydrolyse in 1 Mol D-Glucuronsäure und 1 Mol Oleanolsäure (I) zerfällt. Die beiden Hydrolysenprodukte lassen vermuten, dass im Zuckerrüben-Saponin ein Oleanolsäure-glucuronid (z. B. VI) vorliegt, obwohl die bisherigen Untersuchungen als Ausgangspunkt der glykosidischen Bindung im Saponin z. B. die C-Atome 13, bzw. 14, unter Aufhebung der Doppelbindung im Ring C des Triterpengerüstes keineswegs ausschliessen.

Da wir auf synthetischem Wege die Konstitutionsaufklärung des Zuckerrüben-Saponins anstreben⁴⁾, haben wir zunächst die Herstellung von Oleanolsäure-ester-glucosiden (IV, IVa, IVc) in Angriff genommen. Es ist weiter beabsichtigt, das natürliche Saponin und bei-

¹⁾ 2. Mitt., *Helv.* **33**, 1871 (1950).

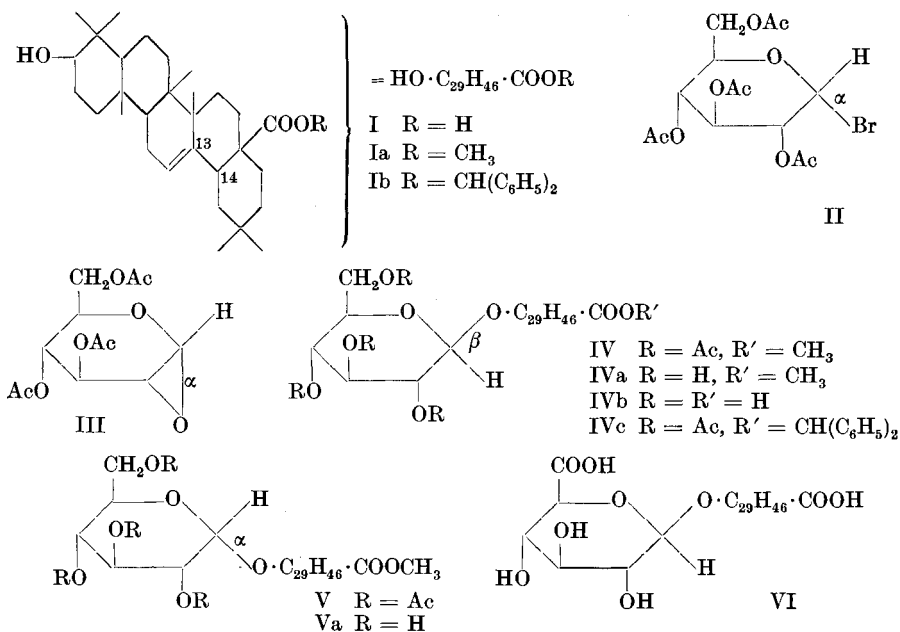
²⁾ *C.* **36**, **I**, 2357, bzw. *Roczniki Chem.* **15**, 554 (1935).

³⁾ *B.* **62**, 519 (1929); dort auch frühere Literatur.

⁴⁾ *K. Smolenski* (l. c.) gelang es nicht, das Saponin fermentativ zu spalten.

spielsweise das Ester-glucosid IVa in ein gemeinsames Reduktionsprodukt umzuwandeln¹⁾.

Analog der früher²⁾ beschriebenen Herstellung des Oleanolsäurechinovosids liess sich nach der von *K. Miescher & Ch. Meystre*³⁾ angegebenen Ausführungsform der Glykosidsynthese von *E. Koenigs & L. Knorr*⁴⁾ aus Oleanolsäure-methylester (Ia) und Acetobromglucose (II) das Oleanolsäure-methylester- β ,D-glucosid-tetraacetat (IV) in 20–25-proz. Ausbeute gewinnen. Einwirkung von verdünntem Alkali auf IV führte unter quantitativer Verseifung der Acetoxygruppen zum gut kristallisierten, bei 252–254° u. Zers. schmelzenden Oleanolsäure-methylester-glucosid (IVa). Versuche⁵⁾, durch energische Einwirkung von Alkali auf den Methylester IVa das Oleanolsäure-glucosid (IVb) herzustellen, verliefen erfolglos, weil sie stets zur Abspaltung des Zuckerteils führten. Zur Bereitung des Oleanolsäure-glucosids (IVb) wird man sich deshalb wohl mit Vorteil, analog der Herstellung von Oleanolsäure-chinovosid²⁾, des Oleanolsäure-benzhydrylester-glucosid-tetraacetats (IVc) bedienen, welches entsprechend dem Methylester-glucosid-acetat IV aus dem Benzhydrylester⁶⁾ Ib und Acetobromglucose (II) zugänglich ist.



¹⁾ Über die Reduktion von Uroniden zu Glykosiden und von Hexuronsäuren und Hexonsäuren zu Hexiten mit Lithiumaluminiumhydrid soll demnächst berichtet werden.

²⁾ *E. Hardegger & F. G. Robinet*, *Helv.* **33**, 1871 (1950).

³⁾ *Helv.* **27**, 231 (1944).

⁴⁾ *Sitzungsber. Bayer. Akad. Wiss.* **30**, 103 (1900).

⁵⁾ Im experimentellen Teil nicht erwähnt.

⁶⁾ *E. Hardegger, Z. El. Heweihi & F. G. Robinet*, *Helv.* **31**, 439 (1948).

Aus Tab. 1 ist ersichtlich, dass die spezifischen Drehungen der bisher dargestellten Glykoside der Oleanolsäure-Reihe und auch des Zuckerrüben-Saponins im Bereich von $+24^{\circ}$ bis $+50^{\circ}$ liegen.

Tabelle 1.

n-Glykoside der Oleanolsäure-Reihe	$[\alpha]_D$
Benzhydylester-chinovosid-triacetat ¹⁾	+ 40° (CHCl ₃)
Chinovosid-triacetat ¹⁾	+ 44° (CHCl ₃)
Chinovosid ¹⁾	+ 24° (Pyridin)
Benzhydylester-glucosid-tetraacetat	+ 34° (CHCl ₃)
Methylester-glucosid-tetraacetat	+ 50° (CHCl ₃)
Methylester-glucosid	+ 29° (CHCl ₃)
Zuckerrüben-Saponin	+ 31° (M) ²⁾ ; + 25° (A) ³⁾

Tabelle 2.

n-Glykoside	β -Reihe $[\alpha]_D$	α -Reihe $[\alpha]_D$	
Methyl-glucosid	- 32° (H)	+ 158° (W)	} Δ_{\max} = 54°
Methyl-glucosid-tetraacetat	- 18° (CHCl ₃)	+ 130° (CHCl ₃)	
Methyl-chinovosid	- 55° (H)		
Methyl-chinovosid-triacetat	- 20° (A)	+ 159° (CHCl ₃)	
Methyl-glucuronid-amid	- 72° (M) ⁴⁾	+ 135° (M) ⁵⁾	
Methyl-glucuronid-hydrazid	- 50° (W) ⁴⁾	+ 151° (W) ⁵⁾	
Methyl-glucuronid-methylester-triacetat	- 29° (CHCl ₃) ⁴⁾	+ 174° (CHCl ₃) ⁵⁾	
(-)-Menthyl-glucosid ⁶⁾	- 94° (A)	+ 64° (A)	
(-)-Menthyl-glucuronid ⁶⁾	- 105° (A)	+ 52° (A)	
	$\Delta = 148-207)^{\circ}$		
Cholestanol-glucosid ⁷⁾	- 17° (Py)	+ 94° (Py)	
Cholestanol-glucosid-tetraacetat ⁷⁾	+ 5° (CHCl ₃)	+ 114° (CHCl ₃)	
	$\Delta = 109-111)^{\circ}$		

Die Zusammenstellung von spez. Drehungen in Tab. 2 zeigt, dass bei gleichem Aglykanteil die β -bzw. α -Glucoside, -Chinovoside und -Glucuronide ebenfalls nur geringe Drehungsunterschiede von höchstens 54° aufweisen. Diese Unterschiede sind klein im Vergleich zum

¹⁾ E. Hardegger & F. G. Robinet, Helv. **33**, 1871 (1950).

²⁾ K. Rehorst, B. **62**, 519 (1929).

³⁾ K. Smolenski, C. **36**, I, 2357.

⁴⁾ E. Hardegger & D. Spitz, Helv. **33**, 337 (1950).

⁵⁾ E. Hardegger & D. Spitz, Helv. **32**, 2165 (1949).

⁶⁾ C. S. Hudson, Am. Soc. **47**, 537 (1925).

⁷⁾ R. P. Linstead, Am. Soc. **62**, 1766 (1940).

Übergang von β - zu α -Glykosiden, wobei Änderungen der spez. Drehungen bis zu 207° auftreten¹⁾.

Bekanntlich verringert sich beim Übergang von β - zu α -Glykosiden mit zunehmendem Mol.-Gewicht des Aglykonteils die Differenz der spez. Drehungen in nicht exakt erfassbarer Weise²⁾. Für die Cholestanol-glucoside beträgt die Differenz gemäss Tab. 2 noch etwa 110° ; für die Glucoside, Chinovoside und Glucuronide der Oleanolsäure-Reihe dürfte sie um 100° herum liegen. Dieser Betrag übertrifft bei weitem die Streuung der in Tab. 1 angegebenen Drehungswerte.

Es ist somit sichergestellt, dass alle in Tab. 1 erwähnten Glykoside der Oleanolsäure-Reihe mit Einschluss des Zuckerrüben-Saponins — sofern sich dieses als Oleanolsäure-glucuronid (VI) erweist — dieselbe Konfiguration des glykosidisch gebundenen C-Atoms im Zucker-Teil besitzen. Herstellungsweise, Spaltbarkeit mit Alkali und die gegenüber den Aglykonen³⁾ I und Ia nach links verschobenen spez. Drehungen sind Hinweise für das Vorliegen von Oleanolsäure- β -glykosiden.

Einen Beweis für die Zuordnung der Oleanolsäure-glykoside von Tab. 1 und des Zuckerrüben-Saponins zur β -Reihe sehen wir in der von Spuren Mineralsäure katalysierten Anlagerung von Oleanolsäure-methylester (Ia) an *Brigl*-Anhydrid (III)⁴⁾. Die acetylierten, bzw. verseiften Anlagerungsprodukte stehen mit $[\alpha]_D = +110^\circ$, bzw. $+85^\circ$ zwischen den für die spez. Drehungen der β -Glucoside IV und IVa gefundenen ($+51^\circ$ bzw. $+29^\circ$) und für die α -Glucoside V und Va anzunehmenden Werten ($+130$ bis $+150^\circ$). Es scheint demnach, dass die Umsetzung von *Brigl*-Anhydrid (III) mit dem Oxyester Ia zu einem Gemisch von α - und β -Glucosid führt, wie dies bereits früher³⁾ mit Cholestanol beobachtet wurde.

Wir danken der *Rockefeller Foundation* in New York für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil⁵⁾.

Oleanolsäure-methylester- β , β -glucosid-2,3,4,6-tetraacetat (IV). 4,7 g (10 Millimol) Oleanolsäure-methylester (Ia) wurden in 200 cm³ abs. Xylol gelöst, 3,5 g frisch gefälltes, über P₂O₅ gut getrocknetes Silbercarbonat zugegeben und die Mischung zum Sieden erhitzt. Zur siedenden Mischung wurde unter kräftigem Rühren im Verlaufe von 1 ½ Std. eine Lösung von 5 g Acetobrom-glucose (II) in 100 cm³ Xylol zugeotropft. Das im Verlauf der Reaktion entstandene Wasser wurde unter Konstanthalten des Reaktionsvolumens fortlaufend azeotrop abdestilliert. Nachdem alle Acetobrom-glucose zugeotropft war, wurde die Mischung 2 Std. am Rückfluss gekocht. Hierauf wurden nochmals 3,5 g Silbercarbonat und 2 g Acetobrom-glucose in 50 cm³ abs. Xylol wie oben beschrieben zugegeben und bis zum Ende der Reaktion das Wasser-Xylol-Azeotrop abdestilliert.

¹⁾ Der Einfluss der verschiedenen Lösungsmittel, in denen die Drehungen bestimmt wurden, ist in diesem Zusammenhang belanglos.

²⁾ Vgl. *C. S. Hudson*, *Am. Soc.* **31**, 66 (1909).

³⁾ Oleanolsäure: $[\alpha]_D = +80^\circ$ (CHCl₃); Oleanolsäure-methylester: $[\alpha]_D = +75^\circ$ (CHCl₃).

⁴⁾ Vgl. dazu *E. Hardegger & J. de Pascual*, *Helv.* **31**, 281 (1948).

⁵⁾ Alle Smp. sind korrigiert.

Nach dem Erkalten des Reaktionsprodukts wurde von den Silbersalzen abfiltriert und das gelbliche, halogenfreie Filtrat im Vakuum zur Trockene eingedampft. Das ölige Präparat (11,7 g) wurde an 240 g Aluminiumoxyd mittlerer Aktivität chromatographiert. Benzol eluierte zunächst Oleanolsäure-methylester (Ia) und anschliessend in 20—25-proz. Ausbeute das β -Glucosid-tetraacetat IV. Das aus Methanol umkristallisierte Präparat schmolz unscharf bei 190°; zur Analyse wurde es 48 Std. bei 120° im Hochvakuum getrocknet.

3,860 mg Subst. gaben 9,538 mg CO₂ und 2,978 mg H₂O
 C₄₅H₈₈O₁₂ Ber. C 67,47 H 8,56% Gef. C 67,43 H 8,63%
 $[\alpha]_D = +51^\circ$ (c = 0,7 in Chloroform)

Oleanolsäure-methylester- β ,D-glucosid (IVa). 200 mg β -Glucosid-tetraacetat IV wurden in 20 cm³ heissem Methanol gelöst und nach Zugabe von 1,5 cm³ 1-n. NaOH 20 Min. am Rückfluss gekocht. Die auf 20° gekühlte Lösung wurde durch 5 cm³ Wofatit KS filtriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingedampft.

Das in quantitativer Ausbeute erhaltene β ,D-Glucosid IVa kristallisierte aus abs. Methanol in Nadeln vom Smp. 252—254°. Das Analysenpräparat wurde 48 Std. bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

3,770 mg Subst. gaben 9,747 mg CO₂ und 3,286 mg H₂O
 4,335 mg Subst. verbr. 2,095 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃
 C₃₇H₆₀O₈ Ber. C 70,22 H 9,56 OCH₃ 4,90%
 Gef. „ 70,56 „ 9,75 „ 4,98%
 $[\alpha]_D = +29^\circ$ (c = 0,8 in Chloroform)

Oleanolsäure-benzhydrylester- β ,D-glucosid-tetraacetat (IVc). 3 g Oleanolsäure-benzhydrylester (Ib) wurden 48 Std. bei 100° im Hochvakuum getrocknet und dann in 200 cm³ absolutem Benzol gelöst. Nach Zugabe von 5 g frisch gefälltem und über P₂O₅ im Hochvakuum getrocknetem Ag₂CO₃ wurden einige cm³ Benzol abdestilliert. Nun wurden 5 g Acetobrom-glucose (II) in 150 cm³ trockenem Benzol im Verlauf von 3 Std. zugetropft und die Destillation so weitergeführt, dass in der gleichen Zeitspanne während der Zugabe der Acetobrom-glucose etwa 160 cm³ Benzol abdestillierten. Die Mischung wurde noch 1 Std. am Rückfluss gekocht, gekühlt und die Silbersalze abfiltriert. Das Filtrat wurde nach Zugabe von 4 g Ag₂CO₃ nochmals in gleicher Weise im Verlauf von 2 Std. mit 4 g Acetobrom-glucose in 100 cm³ Benzol behandelt, wieder 1 Std. am Rückfluss gekocht, gekühlt und von den Silbersalzen befreit. Die Lösung wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der im Hochvakuum getrocknete Rückstand wog 11,5 g; er wurde an 300 g stark aktivem Aluminiumoxyd chromatographiert.

2,5 l Petroläther-Benzol 1:1 eluierten ca. 0,4 g Acetyl-oleanolsäure-benzhydrylester¹⁾, der nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 207—208° schmolz.

3 l Benzol-Äther 1:1 eluierten 2,08 g rohes β -Glucosid-acetat IVc, das nach erneuter chromatographischer Reinigung aus Methanol in kleinen kugeligen Aggregaten kristallisierte. Das unscharf um 190° schmelzende Präparat wurde zur Analyse im Kugelrohr bei 330° im Hochvakuum destilliert.

2,413 mg Subst. gaben 6,357 mg CO₂ und 1,754 mg H₂O
 C₅₇H₇₆O₁₂ Ber. C 71,82 H 8,04% Gef. C 71,89 H 8,13%
 $[\alpha]_D = +34^\circ$ (c = 0,8 in Chloroform)

Die mit Chloroform eluierten Anteile (4,9 g) und die Methanolfraction (3,4 g) wurden nicht untersucht.

Umsetzung von Oleanolsäure-methylester (Ia) mit *Brigl*-Anhydrid (III) zu Oleanolsäure-methylester- α + β ,D-glucosid-acetat (V+IV). 0,94 g (2 Millimol) Oleanolsäure-methylester (Ia) vom Smp. 199° und 1,2 g (4 Millimol) *Brigl*-Anhydrid wurden in einer Ampulle in 50 cm³ abs. Benzol gelöst. Nach Zugabe von 1 Tropfen konz. H₂SO₄ wurde die Mischung mit festem CO₂ gekühlt und die Ampulle im Hochvakuum zugeschmolzen. Nach 24stündigem Erwärmen auf 120—125° wurden aus

¹⁾ E. Hardegger & F. G. Robinet, Helv. **33**, 1871 (1950).

der dunkelbraunen Lösung die sauren Anteile durch Ausschütteln mit Wasser entfernt. Die gewaschene, schwach gelbliche Lösung wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand (2 g) mit 5 cm³ Pyridin und 5 cm³ Acetanhydrid im Verlauf von 12 Std. bei 0° acetyliert.

Das acetylierte Präparat (2 g) wurde an 40 g Aluminiumoxyd mittlerer Aktivität chromatographiert. Petroläther-Benzol (1:1) eluierte Acetyl-oleanolsäure-methylester, der nach Verseifung erneut zur Glucosidsynthese verwendet wurde. Mit Benzol-Äther (1:1) wurden 0,4 g Tetraacetyl-glucoside (V + IV) als farbloses, zähes Öl erhalten. Das in heissem Methanol gelöste Präparat gelierte beim Erkalten. Nach Entfernen des Methanols blieb das acetylierte Glucosid als weisses Pulver zurück, welches zur Analyse 48 Std. bei 100° im Hochvakuum getrocknet bzw. bei 300° im Hochvakuum destilliert wurde. Das Präparat wurde bei 112–115° ohne zu sintern glasklar; es schmolz unscharf, ohne sichtbare Zersetzung, zwischen 120 und 130°.

3,947 mg Subst. gaben 9,785 mg CO₂ und 3,037 mg H₂O
 C₄₅H₈₈O₁₂ Ber. C 67,47 H 8,56% Gef. C 67,65 H 8,61%
 $[\alpha]_D = +110^\circ$ (c = 0,8 in Chloroform)

Verseifung: 200 mg α , β -Glucosid-tetraacetat V + IV wurden, wie für das β -Glucosid-tetraacetat IV beschrieben, verseift und aufgearbeitet. Das aus Methanol kristallisierte Glucosid-Gemisch (Va + IVa) schmolz unscharf zwischen 189–194°. Das Analysenpräparat wurde 48 Std. bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

3,717 mg Subst. gaben 9,553 mg CO₂ und 3,163 mg H₂O
 3,525 mg Subst. verbrauchten 1,698 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃
 C₃₇H₆₀O₈ Ber. C 70,22 H 9,56 OCH₃ 4,90%
 Gef. „ 70,14 „ 9,52 „ 4,98%
 $[\alpha]_D = +85^\circ$ (c = 0,5 in Chloroform)

In weiteren Versuchen zur Herstellung des α -Glucosids Va erwies es sich zweckmässiger, das nicht gereinigte Tetraacetat V + IV zu verseifen und die Verseifungsprodukte an schwach aktivem Aluminiumoxyd zu chromatographieren. Benzol eluierte Oleanolsäure-methylester (Ia); das angereicherte α -Glucosid Va kam mit Chloroform.

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

Zusammenfassung.

Durch Kondensation von Acetobrom-glucose (II) mit Oleanolsäure-methylester (Ia) wurde das Oleanolsäure-methylester- β , D-glucosid-tetraacetat (IV) und daraus das Oleanolsäure-methylester- β , D-glucosid (IVa) hergestellt; Oleanolsäure-benzhydrylester- β , D-glucosid-acetat (IVc) ist analog zugänglich.

Aus den spez. Drehungen mehrerer Glykoside folgt, dass in allen bisher dargestellten Glykosiden der Oleanolsäure-Reihe das glykosidisch gebundene C-Atom des Zuckerteils dieselbe (β) Konfiguration aufweist. Auch im Zuckerrüben-Saponin, welches unter gewissen Vorbehalten als Oleanolsäure- β , D-glucuronid (VI) angesprochen wird, liegt die gleiche Konfiguration vor.

Anlagerung von Oleanolsäure-methylester (Ia) an *Brigl*-Anhydrid (III) führt zu Gemischen von α - und β -Glucosiden (V und IV, bzw. Va und IVa), was als Beweis für die oben getroffene Konfigurationsbestimmung gewertet wird.

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