

Ueber Quillaja- und Echinocystsäure

VON DER
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN
HOCHSCHULE IN ZÜRICH

ZUR ERLANGUNG

DER WÜRDE EINES DOKTORS DER
TECHNISCHEN WISSENSCHAFTEN

GENEHMIGTE

PROMOTIONSARBEIT

VORGELEGT VON

CLAUDIO NISOLI

dipl. Ingenieur-Chemiker
aus Grono (Graubünden)

Referent: Herr Prof. Dr. L. Ruzicka

Korreferent: Herr Prof. Dr. Pl. A. Plattner

Leer - Vide - Empty

Meinen lieben Eltern
in steter Dankbarkeit gewidmet

Leer - Vide - Empty

Meinem hochverehrten Lehrer

Herrn Professor Dr. L. Ruzicka

unter dessen grosszügiger Leitung die vorliegende Arbeit
ausgeführt wurde, möchte ich an dieser Stelle meinen
herzlichsten Dank aussprechen.

Ebenso danke ich meinem lieben Freund, Dr. Oskar Jeger,
für seine wertvollen Ratschläge und das mir jederzeit ent-
gegengebrachte Interesse herzlich.

Leer - Vide - Empty

Inhaltsverzeichnis

| Theoretischer Teil | Seite |
|--|--------------|
| Einleitung | 9 |
| Die bisherigen Arbeiten zur Konstitutionsermittlung des β -Amyrins | 13 |
| Arbeiten über Quillaja- und Echinocystsäure | 22 |
| Aufspaltung des Ringes D bzw. E in der Echinocystsäure | 24 |
| Ueberführung der Echinocystsäure in Maniladion | 29 |
| Isolierung der Quillajasäure aus Panamarinde | 32 |
| Herstellung einer isomeren Echinocystsäure | 33 |
| Experimenteller Teil | |
| Isolierung der Quillajasäure aus Panamarinde | 37 |
| Aufspaltung des Ringes D resp. E in der Echinocystsäure | 43 |
| Ueberführung der Echinocystsäure in Maniladion | 53 |
| Gewinnung einer isomeren Echinocystsäure | 63 |
| Verschiedene Reaktionen | 67 |

Leer - Vide - Empty

Theoretischer Teil

Einleitung

Die vorliegende Arbeit betrifft die Quillaja- und die Echinocystensäure, zwei Triterpene vom Typus des β -Amyrins

Viele in der Natur vorkommende, stickstofffreie, organische Verbindungen, weisen Bruttoformeln mit 29—31 Kohlenstoffatomen auf. Nach den Ergebnissen der Dehydrierung kann man solche Naturstoffe in zwei grosse Untergruppen einteilen; dabei liefert die eine γ -Methyl-1,2-cyclopenteno-phenanthren, ein typisches Dehydrierungsprodukt der Steroide, die andere homologe Naphtalin-, Phenanthren- und Picenderivate. Sorgfältige Untersuchungen haben erwiesen, dass die Vertreter dieser Untergruppe durchwegs 30 Kohlenstoffatome besitzen und gleichzeitig aus Isoprenresten zusammengesetzt sind; man bezeichnet sie als Triterpene.

Die Triterpene teilen wir weiter in aliphatische und cyclische ein, die cyclischen wiederum je nach der Zahl der in der Molekel vorhandenen Ringe. Der einzige bis heute bekannte Vertreter der aliphatischen Triterpenen ist das Squalen. Die cyclischen Verbindungen sind mannigfaltiger und man unterscheidet tricyclische, tetracyclische und pentacyclische. Die tricyclische Gruppe ist durch das Ambrein, ein Ausscheidungsprodukt des Pottwales (*Physeter macrocephalus* L.) vertreten; zu den tetracyclischen zählen wir Kryptosterin (Lanosterin), die Elemisäuren, das Onocerin u. a. m. Schliesslich teilen wir die pentacyclischen in folgende Untergruppen auf:

- a) α -Amyrintypus mit 5 Vertretern
- b) β -Amyrintypus mit 12 Vertretern
- c) Lupeoltypus mit 3 Vertretern.

Ausser diesen Verbindungen wurden verschiedene Triterpene, zum Beispiel die Chinovasäure oder das Fridelin und das Cerin untersucht, konnten aber bis jetzt nicht näher eingereicht werden.

Die Verbindungen einer Untergruppe besitzen stets das Kohlenstoff-Gerüst und die funktionellen Gruppen des Hauptvertreters. So haben zum Beispiel die 12 bekannten Triterpene des β -Amyrintypus eine Hydroxylgruppe in Stellung 2 und eine Doppelbindung in Stellung 12, 13 des Gerüsts I.

Der heutige Stand der Konstitutionsermittlung in der Triterpenreihe hätte kaum erreicht werden können, wenn es nicht gelungen wäre, durch einfache Reaktionen verschiedene Verbindungen zu verknüpfen und dadurch in die obigen Untergruppen einzuteilen. Eine sehr wichtige Rolle spielten dabei die Reduktionsoperationen, wie die Ueberführung der Säuren, der Keto- und Oxy-Verbindungen in sauerstoffärmere Derivate.

Die bis jetzt bekannten Ueberführungen sind schematisch in den Tabellen I—III dargestellt.

Eine Ausnahmestellung unter den Verbindungen des β -Amyrintypus nimmt das tetracyclische Basseol ein, das zwei Doppelbindungen besitzt; eine Doppelbindung des Basseols ist reaktionsträge, die andere dagegen verhält sich normal. Das Basseol lässt sich durch Einwirkung saurer Reagenzien zu β -Amyrin cyclisieren.

In den Tabellen II und III sind die Beziehungen der in dieser Arbeit nicht näher besprochenen pentacyclischen Triterpene der α -Amyrin-, bzw. der Lupeol-Gruppe zusammengestellt.

Tabelle 1

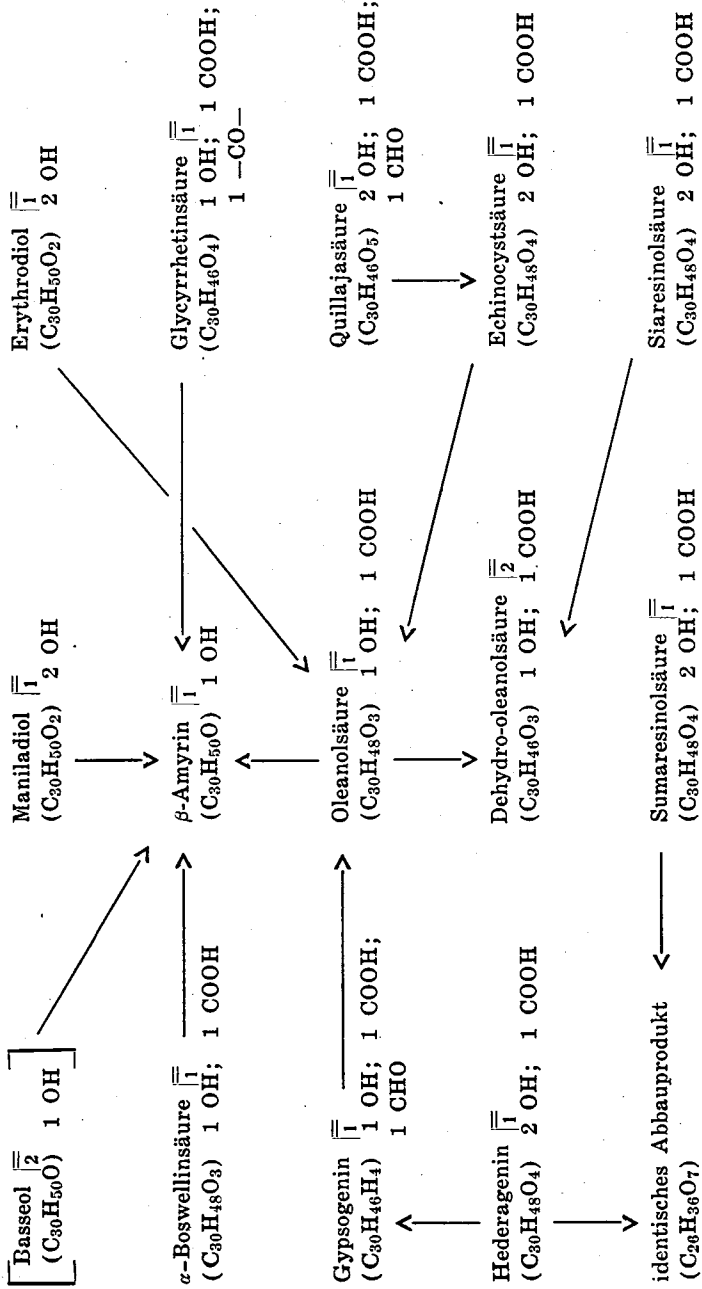


Tabelle II

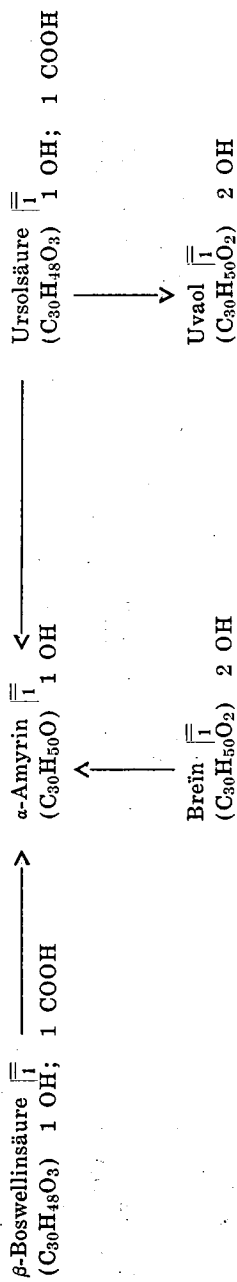
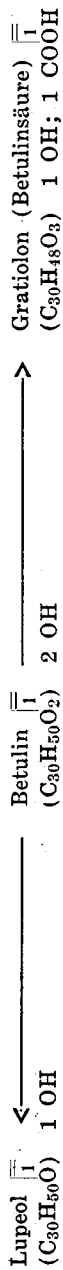


Tabelle III



Aus den Tabellen ist ersichtlich, dass in einer Untergruppe aus der Fülle der theoretisch möglichen Stereoisomeren stets nur eines bevorzugt wird.

Die bisherigen Arbeiten zur Konstitutionsermittlung des β -Amyrins

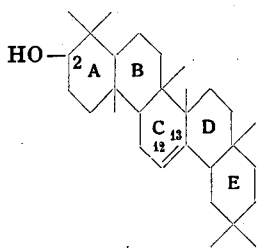
Zur besseren Sichtung des in den letzten Jahren ausserordentlich angewachsenen Tatsachenmaterials wird eine seit längerer Zeit von R. D. Haworth eingeführte Formel-Variante für das β -Amyrin (I)¹⁾ gebraucht. Die Formulierung (I), die von der Zürcher Schule gegen neue Varianten stark verteidigt wurde, erklärt einwandfrei den grössten Teil der bekannten Reaktionen.

Bei der Dehydrierung des β -Amyrins wurden folgende aromatische Verbindungen gefasst: das 1, 8-Dimethyl-picen $C_{24}H_{18}$ und das 1, 8-Dimethyl-2-oxy-picen $C_{24}H_{18}O$, die aus den Ringen A bis E entstehen. Die Ringe A und B geben unter Retropinakolinumlagerung das 1, 2, 5, 6 - Tetramethyl - naphtalin $C_{14}H_{16}$ und ohne Umlagerung das 1, 5, 6-Trimethyl-6-oxy-naphtalin $C_{13}H_{14}O$ (Oxy-agathalin). Ferner erhält man aus den Ringen D und E das 1, 2, 7-Trimethyl-naphtalin $C_{13}H_{14}$ (Sapotalin) und 2, 7-Dimethyl-naphtalin $C_{12}H_{12}$. Schliesslich entsteht aus dem Ring A das 1, 2, 3, 4-Tetramethyl-benzol $C_{10}H_{14}$, welches allenfalls auch aus einem anderen Ring stammen kann.

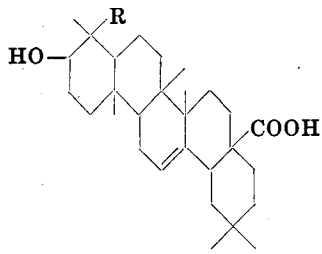
Die Struktur der Ringe A und B wurde durch folgerichtige stufenweise Abbaureaktionen des Hederagenins (II) und der Oleanolsäure (III) bewiesen²⁾.

Die Erfassung der 27 bzw. 26 Kohlenstoffatome zählenden Abbau-Säuren (V, VI, VII) ist ein indirekter Beweis für die Lage der Methyl-Seitenkette am Kohlenstoffatom 5. Die Verbindungen VI und VII sind auch geeignet für die direkte Erfassung dieser Methylgruppe, die entweder auf dem Wege der weiteren Abbaureaktionen oder durch Umformung der Molekel und durch Dehydrierung durchgeführt werden kann. Im zweiten Fall würde man wahrscheinlich die Cyclisierung der C_{26} -Tetracarbonsäure zu einem Perhydro-chrysenderivat erstreben (VII \rightarrow VIII).

Die Lokalisierung der Doppelbindung im Ring C fusst auf den Ergebnissen der Pyrolyse³⁾ des Monomethylesters der Isooleanon-lacton-dicarbonensäure $C_{31}H_{46}O_7$ (IX), welche aus der Oleanolsäure (III) nach einer Reihe von Reaktionen, und schliess-

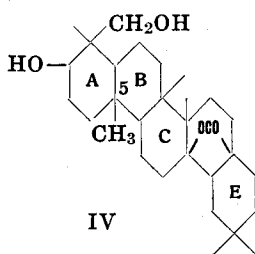


(I)

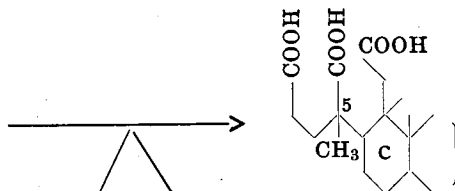


(II) R = CH₂OH

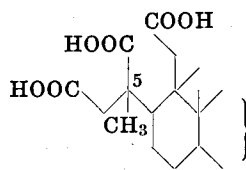
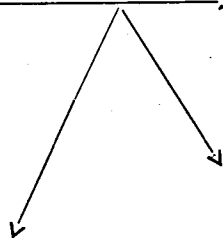
(III) R = CH₃



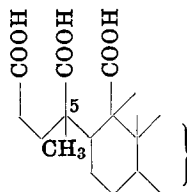
IV



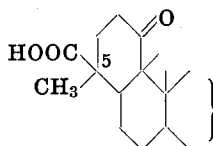
V



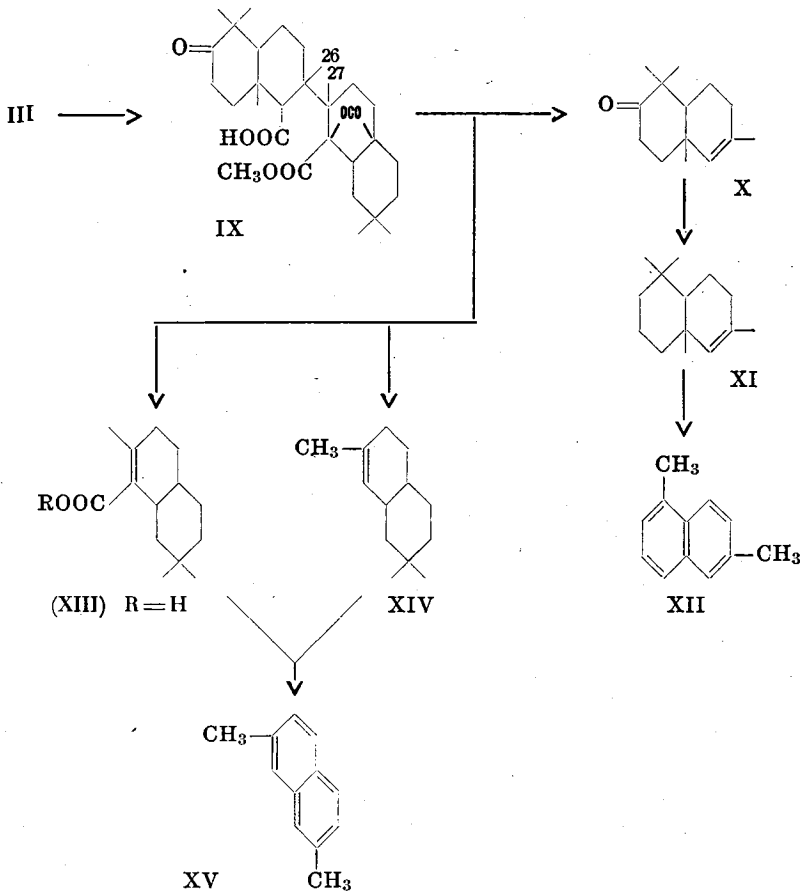
VI



VII



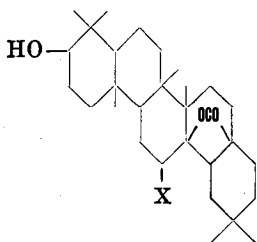
VIII



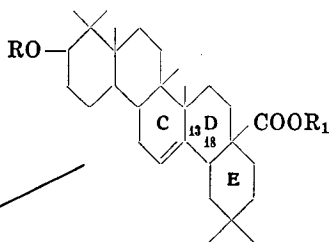
lich nach Aufspaltung des Ringes C erhalten werden kann. Die Produkte der Pyrolyse wurden mit Hilfe des Girard-Reagens T in eine ketonische und eine nichtketonische Fraktion zerlegt. Das Keton gab ein kristallisiertes Semicarbazon $C_{15}H_{25}ON_3$, besitzt also die Bruttoformel $C_{14}H_{22}O$ (X). Es wurde nach der Methode von Wolff-Kishner zum Kohlenwasserstoff (XI) reduziert, welcher bei der Dehydrierung mit Selen das 1,6-Dimethylnaphtalin (XII) lieferte. Die nichtketonischen Anteile bestehen aus einer Ester-Fraktion (OCH_3 -Bestimmung), die zu einer Säure $C_{14}H_{22}O_2$ (XIII) verseift wurde und einem durch

Decarboxylierung entstandenen Kohlenwasserstoff $C_{13}H_{22}$ (XIV). Die beiden Verbindungen wurden getrennt dehydriert und lieferten beide das 2, 7-Dimethyl-naphtalin (XV). Die Isolierung der Keton- und Ester-Fractionen, die in fast gleichen Mengen gebildet werden, ist eine Bestätigung dafür, dass die Molekel der Oleanolsäure im Ring C gesprengt worden ist. Die Ueberführung des Ketons in 1, 6-Dimethyl-naphtalin und der Säure in 2,7-Dimethyl-naphtalin bestimmt die Lage der Kohlenstoffatome 26 und 27.

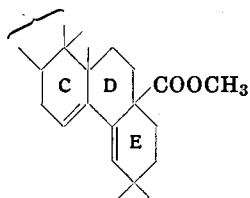
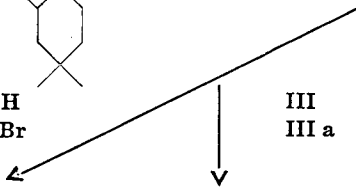
Die Ueberführung der Oleanolsäure (III) in ein Lacton (XVI) bzw. Bromlacton (XVII) weist darauf hin, dass die Carboxyl-Gruppe in β , γ - oder γ , δ -Stellung zur Doppelbindung liegt. Der Entscheid, der zur Lokalisierung der Carboxyl-Gruppe der Oleanolsäure am Kohlenstoffatom 17 und der Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen 12 und 13 führte, wurde durch eine Reihe von Reaktionen an den Ringen C — E ermöglicht. Die Oxydation des Acetyl-oleanolsäure-methylesters (III a) mit Selendioxyd⁴⁾ in siedender Eisessig-Lösung lieferte zwei Verbindungen $C_{33}H_{50}O_4$ (XVIII) und $C_{33}H_{46}O_6$ (XIX). Die Letztere wurde anhand des Absorptionsspektrums im U.V. ($\lambda_{\max.} = 275 \text{ m}\mu$) als ein Dien-dion-derivat formuliert⁵⁾. Diese Verbindung (XIX) liefert in Uebereinstimmung mit der 1, 4-Lage der Carbonyl-Gruppen ein Pyridazinderivat (XX). Die Estergruppe des Acetylmethylesters (III a) ist unter drastischen Bedingungen mit Alkali verseifbar; die Ester-Gruppe im Dien-dion-derivat (XIX) lässt sich dagegen mit alkoholischer Kaliumhydroxyd-Lösung sehr leicht verseifen, weil in dieser Verbindung, wie aus der Formel ersichtlich ist, ein Vinyl-Homologes eines β -Keto-esters vorliegt. Die bei der Verseifung entstehende Säure (XIX a) verliert beim Erwärmen leicht Kohlendioxyd und liefert eine neutrale Verbindung $C_{29}H_{42}O_3$ (XXI). XXI weist ein ganz anderes Absorptionsspektrum im U.V. ($\lambda_{\max.} = 245 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,25$) in Uebereinstimmung mit der Wanderung der Doppelbindung aus der Stellung 13,18 in die nun mögliche Lage 17,18 auf. Das Nor-dien-dion-derivat liefert wiederum ein Pyridazin-derivat, in dem die Doppelbindung 17,18 in die ursprüngliche Stellung 13,18 gewandert sein dürfte (U.V.-Max. bei $277 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,1$).



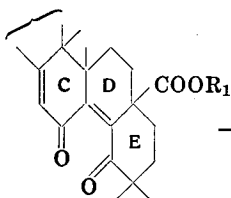
XVI X = H
 XVII X = Br



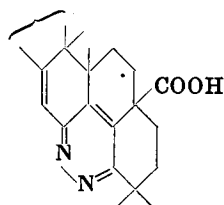
III R, R₁ = H
 III a R = CH₃CO; R₁ = CH₃



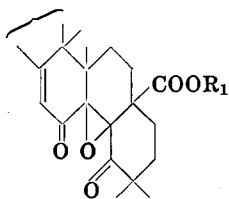
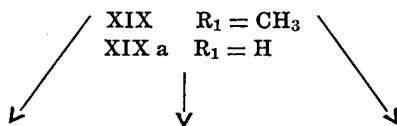
XVIII



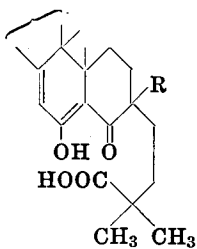
XIX R₁ = CH₃
 XIX a R₁ = H



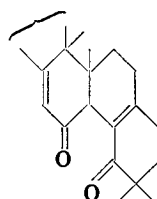
XX



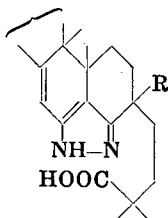
XXII R₁ = CH₃



XXIII a R = H
 XXIII b R = CH₃



XXI



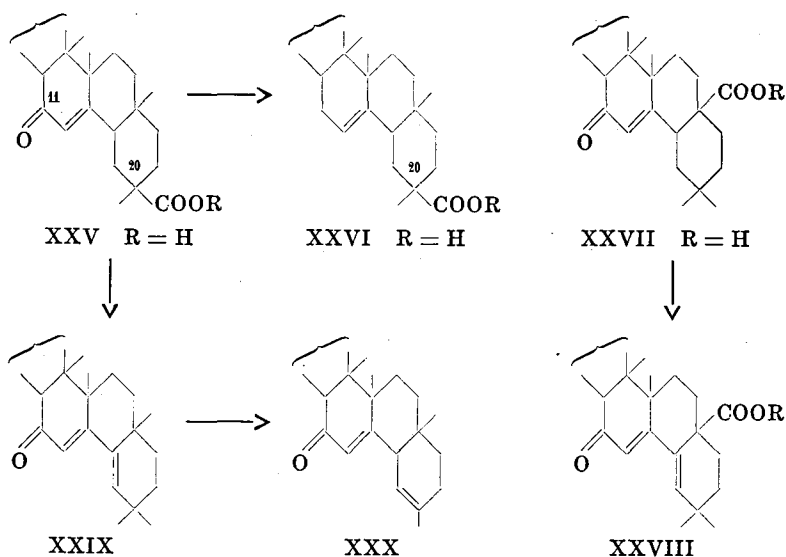
XXIV b R = CH₃

Das Dien-dion-derivat (XIX) gibt bei der Oxydation mit Chromsäure eine Verbindung $C_{33}H_{46}O_7$, in der das Oxyd (XXII) vorliegen dürfte. Bei der alkalischen Verseifung bei 200° entsteht daraus eine einbasische Säure $C_{29}H_{44}O_5$ (XXIII a). Die neue Nor-säure gibt eine positive Farbreaktion mit Tetranitromethan und Eisenchloridlösung. Auf Grund dieser Eigenschaften und des U.V.-Absorptionsspektrums (Maxima bei 260 und $345\text{ m}\mu$) liegt ein ungesättigtes, enolisiertes 1, 3-Diketon vor. Die Lage der Ketogruppen, bei der aus β -Amyrin zugänglichen homologen Säure $C_{30}H_{46}O_5$ (XXIII b) wurde durch die Darstellung des Pyrazol-Derivates (XXIV b) streng bewiesen.

Die Strukturbestimmung für die anderen Vertreter der β -Amyringruppe gestaltet sich nicht so einfach, weil diese Verbindungen zusätzliche funktionelle Gruppen in der Molekel enthalten. So besitzt zum Beispiel die Glycyrrhetinsäure ausser einer Hydroxyl- und Carboxylgruppe noch eine Ketogruppe, welche mit der Doppelbindung konjugiert ist und deswegen am Kohlenstoffatom 11 liegen muss (XXV).

Bei der katalytischen Hydrierung mit Platinoxid-Katalysator nimmt die Glycyrrhetinsäure zwei Mol Wasserstoff auf; es entsteht die Desoxo-glycyrrhetinsäure (XXVI). Die Desoxo-glycyrrhetinsäure ist isomer mit der Oleanolsäure und unterscheidet sich von dieser in der Lage der Carboxyl-Gruppe, welche folgendermassen bestimmt worden ist.

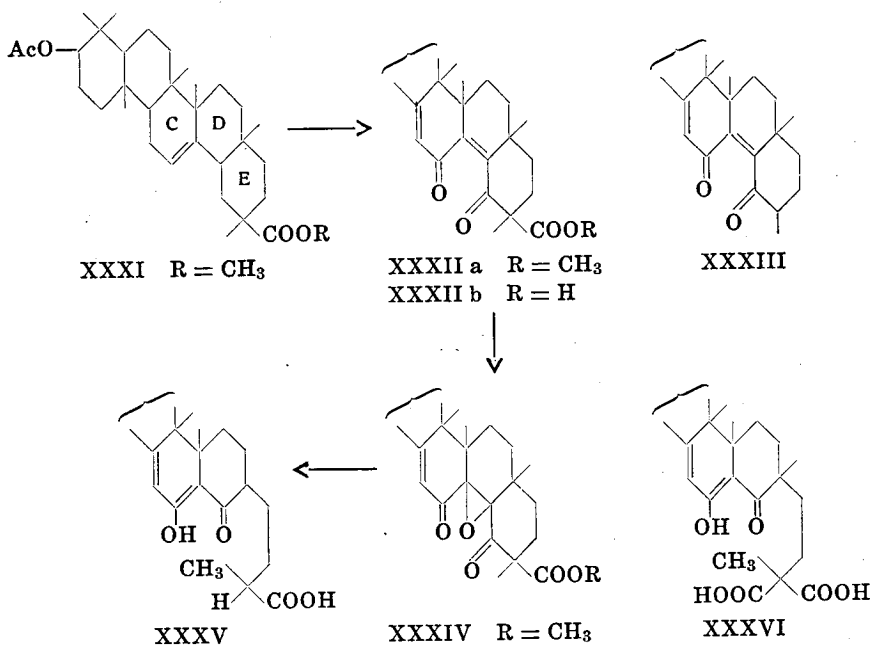
Acetyl-keto-oleanolsäure (XXVII), eines der Produkte der Oxydation der Acetyl-oleanolsäure mit Chromsäure liefert bei der Bromierung in Eisessig-Lösung eine Verbindung $C_{32}H_{46}O_5$ (XXVIII), die im U.V. ein Absorptionsspektrum mit λ_{max} bei $284\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,05$) aufweist⁵). Es ist also in die α, β -ungesättigte Carbonyl-Verbindung eine zusätzliche Doppelbindung eingeführt worden, und zwar so, dass das Chromophor $CO-C=C-C=C$ gebildet wurde. Die Acetyl-keto-dehydro-oleanolsäure kann ohne Zersetzung im Vakuum auf $260-270^\circ$ erhitzt werden. Die Acetyl-glycyrrhetinsäure liefert bei analoger Umsetzung mit Brom eine isomere Verbindung $C_{32}H_{46}O_5$ (XXIX)⁶), die ein genau gleiches U.V.-Absorptionsspektrum wie XXVIII besitzt, aber zum Unterschied zum beständigen Oleanolsäurederivat beim Erhitzen auf 200° Kohlendioxyd verliert. Das bei



250 m μ (log ϵ = 4,35) liegende Maximum der Absorption im U.V. der neuen Verbindung weist auf die Anwesenheit einer einfachen α , β -ungesättigten CO-Gruppierung hin; es hat demnach bei der Decarboxylierung auch eine Wanderung der eingeführten Doppelbindung stattgefunden (XXX). Der Unterschied im Verhalten der Derivate der Oleanolsäure und der Glycyrrhetinsäure kann durch die Lage der Carboxylgruppe der Glycyrrhetinsäure am Kohlenstoffatom 20 plausibel erklärt werden.

Einen weiteren Beitrag zur Bestimmung der Lagen der Carboxylgruppen in der Oleanol- und Glycyrrhetin-säure lieferten die Produkte der Umsetzung mit Selendioxyd. Der Acetyl-desoxy-glycyrrhetinsäure-methylester (XXXI) wurde wie der Acetyl-oleanolsäure-methylester mit Selendioxyd oxydiert.

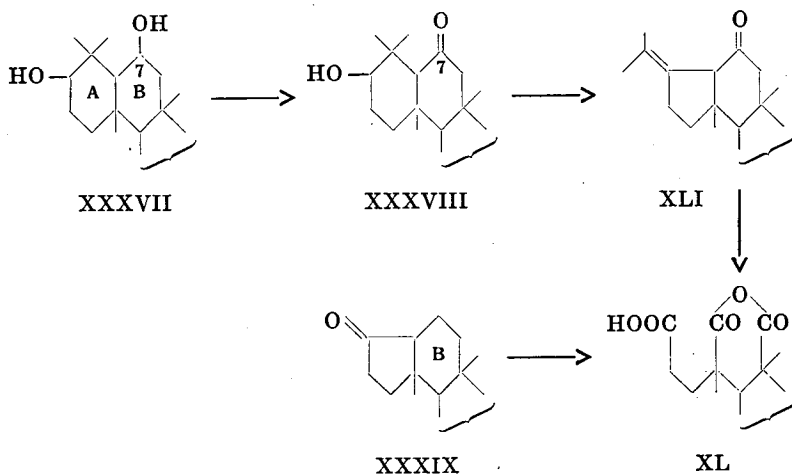
Während das aus Oleanolsäure zugängliche Umwandlungsprodukt XIX a erst beim Erhitzen in Xylol-Lösung decarboxyliert wird, verliert die β -Ketosäure XXXII b schon bei der Verseifung Kohlendioxyd. Bei der Bildung des Nor-Derivates (XXXIII) findet ferner keine Wanderung der zwischen den Kohlenstoffatomen 13 und 18 liegenden Doppelbindung statt.



Das aus der Verbindung XXXII a durch Oxydation mit Chromsäure gewonnene Diketo-oxyd (XXXIV) verliert nämlich bei der Umsetzung mit Alkali Kohlendioxyd und liefert bei gleichzeitiger Aufspaltung des Ringes E die Norsäure $C_{29}H_{44}O_5$ (XXXV). Diese ist mit der aus Oleanolsäure gewonnenen Verbindung XXIII a isomer. Durch die Bildung der isomeren Spaltsäuren $C_{29}H_{44}O_5$ ist die Schlussfolgerung erlaubt, dass die Carboxylgruppe in der Glycyrrhetin- und Oleanolsäure nicht beide Male am Kohlenstoffatom 20 epimer liegen kann. Darnach müssen nämlich bei der Bildung der C_{29} -Diketosäuren identische Produkte entstehen, da in diesem Falle als Zwischenprodukt der Reaktion eine substituierte Malonsäure (XXXVI) zu erwarten wäre.

Ich möchte hier hervorheben, dass für Abbau-Reaktionen in der β -Amyrin-Gruppe besonders solche Verbindungen geeignet sind, die zusätzliche funktionelle Gruppen in der Molekel enthalten; die aus Sia-, bzw. Sumatra-Benzoeharz zugänglichen Siaresinol- und Sumaresinolsäure $C_{30}H_{48}O_4$ sind als Oxy-oleanol-

säuren charakterisiert. Die Siaresinolsäure besitzt eine Hydroxylgruppe in der Stellung 19 und liefert bei der Wasserabspaltung mit Phosphorpentoxyd das früher aus Oleanolsäure gewonnene Dien (XVIII). Etwas schwieriger gestaltete sich die Ueberführung der Sumaresinolsäure (XXXVII) in eine



bekanntere Verbindung. Die zweite Hydroxylgruppe dieser Verbindung ist sehr reaktionsträge. Aehnlich verhält sich das aus der Säure durch Oxydation an der zweiten Hydroxylgruppe zugängliche Keton (XXXVIII); es liess sich nicht reduzieren, wodurch die chematisch einfache Ueberführung in die Oleanolsäure nicht durchgeführt werden konnte.

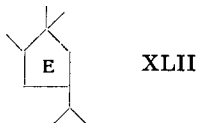
Die zuerst durch Uebereinstimmung einiger Reaktionen und durch Vergleich der optischen Drehungen analoger Derivate in der Sumaresinol- und Oleanolsäure-Reihe vermutete Verwandtschaft dieser Verbindungen⁷⁾ konnte wie folgt bewiesen werden⁸⁾.

Durch die Oxydation des aus Hederagenin (II) zugänglichen C₂₇-Pyroketon (XXXIX) entsteht das C₂₆-Oxy-tetrasäureanhydrid-lacton (XL). Durch Umsetzung des Sumaresinolsäure-Derivates XXXVIII mit Phosphorpentachlorid entsteht unter Retropinakolinumlagerung und Verengung des Ringes A die Anhydroverbindung (XLI), welche bei der Oxydation mit

Chromsäure das früher aus Hederagenin gewonnene Derivat (XL) lieferte. Diese Reaktionen der Sumaresinolsäure sind besonders hervorzuheben, weil an diesem Beispiel eine Umlagerung des Gerüsts zur Konstitutionsaufklärung benützt wurde.

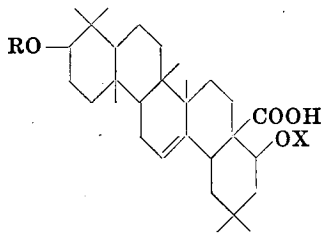
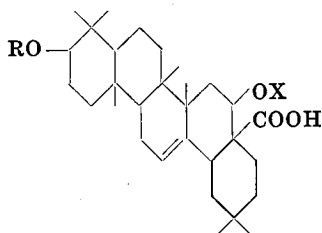
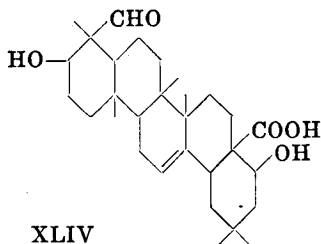
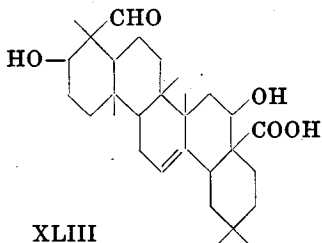
Arbeiten über Quillaja- und Echinocystsäure

Die im vorangegangenen Kapitel besprochenen Reaktionen beweisen den Bau der Ringe A bis D des β -Amyrins und deuten auch darauf hin, dass der Ring E ein Sechsring mit zwei Seitenketten ist. Man könnte aber auch verschiedene Reaktionen des β -Amyrins durch eine Formel interpretieren, in der der Ring E fünfgliedrig wäre (zum Beispiel Formel XLII). Allerdings müsste man dann annehmen, dass bei der Dehydrierung einer Verbindung mit einem Fünfring unter Retropinakolinumlagerung und Ringerweiterung ein aromatischer Sechsring entsteht, was wenig wahrscheinlich ist.



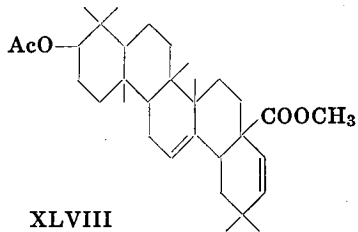
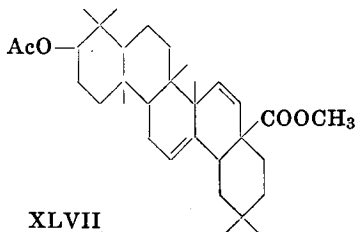
Der bisherige grosse Arbeitseinsatz zur Konstitutionsaufklärung der Triterpene der Oleanolsäure- β -Amyrin-Gruppe berechtigt für den Bau des Ringes E einwandfreie Belege zu verlangen. Zur Lösung dieser Aufgabe benötigen wir eine Verbindung, die im Ring D oder E substituiert ist, weil erst dann klare stufenweise Abbaureaktionen möglich werden. Solche Verbindungen sind die Quillajasäure, die Echinocystsäure und die Siaresinolsäure, von denen die letztere wegen der Lage der Hydroxylgruppe am Kohlenstoffatom 19 für diesen Zweck weniger geeignet ist.

Die Quillajasäure, ein Sapogenin aus der Panamarinde, war schon öfters Gegenstand von eingehenden Untersuchungen. Die Bruttoformel und die funktionellen Gruppen wurden durch die Arbeiten von Elliott, Kon und Soper gesichert, die für diese Verbindungen die Formel (XLIII), bzw. (XLIV) wahrschein-



XLV R = H; X = H
 XLV a R = CH₃CO; X = H
 XLV b R = CH₃CO; X = CH₃SO₂

XLVI R = H; X = H
 XLVI a R = CH₃CO; X = H
 XLVI b R = CH₃CO; X = CH₃SO₂



lich machten. Elliott und Kon⁹⁾ haben in der Quillajasäure das System CHO—C—CHO nachgewiesen und gezeigt, dass die



zweite Hydroxylgruppe an einem zur Carboxylgruppe β -ständigen Kohlenstoffatom liegt⁹⁾. Die α -Keto-Derivate der Quillajasäure lassen sich nämlich sehr leicht verseifen, verlieren dabei spontan Kohlendioxyd und liefern Derivate der C₂₉-Norreihe, was auf β -Ketosäuren schließen lässt. Durch die Reduktion der Aldehydgruppe zu einem Methyl nach der Methode von Wolff-Kishner haben Elliott, Kon und Soper¹⁰⁾ die Quillaja- und die Echinocystsäure (XLV bzw. XLVI) verknüpft.

Noller und Frazier¹¹⁾ haben durch partielle Acetylierung der

Echinocystsäure das 2-Monoacetat (XLV a bzw. XLVI a) gewonnen, welches durch Umsetzung mit Methansulfosäure-chlorid in Pyridin den Mesylester $C_{34}H_{54}O_7S$ (XLV b bzw. XLVI b) lieferte. Dieser ging bei der Behandlung mit Natriumjodid in Aceton-Lösung in die Anhydro-Verbindung (XLVII oder XLVIII) über, welche bei der Reduktion mit Platinoxid-Katalysator in Eisessig-Lösung den Acetyl-oleanolsäure-methylester ergab.

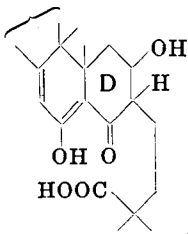
Bilham und Kon¹²⁾ versuchten durch Ausmessung der Spreitung verschiedenr Derivate der Quillajasäure in monomolekularer Schicht auf Wasser die Lage der zweiten Hydroxylgruppe zu bestimmen. Diese Arbeiten dürfen aber nur mit Vorsicht aufgenommen werden, da Ruzicka und Mitarbeiter wiederholt den Widerspruch verschiedener chemischer Reaktionen mit dieser physikalischen Messungsmethode hervorgehoben haben¹³⁾. Bis zum Beginn dieser Arbeit blieb so die Lage der strittigen Hydroxylgruppe unbestimmt.

Eigene Arbeiten

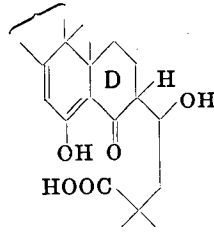
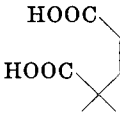
A. Aufspaltung des Ringes D bzw. E in der Echinocystsäure

Zur Lösung der mir gestellten Aufgabe ist selbstredend die Echinocystsäure besser geeignet. Es wurde zuerst versucht, die Erfahrungen, die bei der Darstellung der Spaltsäuren¹⁴⁾ (XXIII und XXXV) gesammelt wurden, auszunützen. Die aus Echinocystsäure gewonnene Spaltsäure müsste in beiden Fällen eine β -Oxy-keto-Verbindung sein. Liegt die Hydroxyl-Gruppe im Ring D, so sollte man beim oxydativen Abbau der Spaltsäure (XLIX) die α, α -Dimethyl-glutarsäure, im anderen Fall (L) die α, α -Dimethyl-bernsteinsäure erhalten.

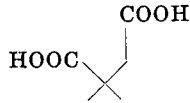
Dieser Weg konnte leider nicht ausgeführt werden, da schon bei der ersten Stufe der Oxydation des Diacetyl-echinocystsäure-methylesters vom Smp. 202,5—203° mit Selendioxyd unter verschiedenen Bedingungen trotz sorgfältiger chromatographischer Reinigung keine kristallisierten Produkte isoliert werden konnten. In der Folge wurde versucht, eine von Jeger, Norym-



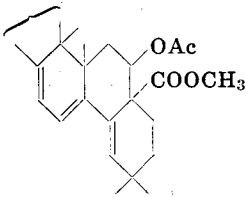
XLIX



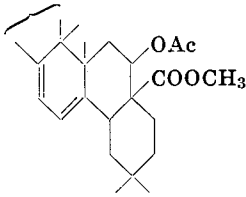
L



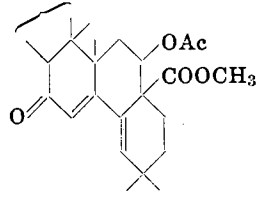
berski und Ruzicka¹⁵⁾ publizierte neue Variante der Darstellung der Dien-dion-Derivate auszunützen. Bei der Umsetzung des Diacetyl-echinocystsäure-methylesters mit N-Brom-succinimid in absoluter Tetrachlorkohlenstoff-Lösung entstand aber im Gegensatz zu den bei β -Amyrin gemachten Beobachtungen¹⁶⁾



LI



LII



LIII

nicht ein Trien-Derivat (LI *), sondern der Dehydro-ester $C_{35}H_{52}O_6$ (LII) vom Smp. 216,5—217° und eine Sauerstoff-reichere Verbindung $C_{35}H_{50}O_7$ (LIII) vom Smp. 168—169°. Die Verbindung $C_{35}H_{52}O_6$ zeigt im U.V. ein Absorptions-Maximum bei 282 $m\mu$, $\log \epsilon = 4,05$ und gibt mit Tetranitromethan eine starke Braun-Färbung. Diese Eigenschaften des Dehydro-Derivates (LII) weisen darauf hin, dass hier zwei Doppelbindungen in einem Ring vorliegen. Das Nebenprodukt der Umsetzung mit N-Brom-succinimid, die Verbindung $C_{35}H_{50}O_7$ weist ein U.V.-Absorptionsspektrum mit einem Maximum bei 270 $m\mu$, $\log \epsilon =$

*) Zur Vereinfachung werden willkürlich Formulierungen gebracht, in denen die zweite Hydroxyl-Gruppe der Echinocystsäure im Ring D liegt.

4,15 auf, gibt aber mit Tetranitromethan nur eine schwache Gelbfärbung, übereinstimmend mit dem Chromophor $\text{CO}-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{C}$. Diese Ergebnisse sind zur Ausführung der gestellten Aufgabe nutzlos. Es ist aber sehr interessant, dass bei der Umsetzung mit N-Brom-succinimid eine Keto-Gruppe in die Molekel eingeführt worden ist. Bei den Triterpenen wurde bis jetzt die Einführung eines Sauerstoffatoms bei der Umsetzung mit N-Brom-succinimid nicht beobachtet und meines Wissens ist auch in der Literatur über ähnliche Resultate bei anderen Verbindungen nicht berichtet worden.

Es wurde nun aus dem Diacetyl-echinocystsäure-methylester vom Smp. 202,5—203° durch Oxydation mit Chromtrioxyd das 11-Keto-Derivat $\text{C}_{35}\text{H}_{52}\text{O}_7$ (LIV) (Smp. 231—232°) dargestellt. Die Verbindung $\text{C}_{35}\text{H}_{52}\text{O}_7$ weist im U.V. ein Absorptionsmaximum bei 252 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,15$) auf, in guter Uebereinstimmung mit den für ähnliche α, β -ungesättigte Keto-Verbindungen der Triterpen-Reihe gefundenen Werten¹⁷). (LIV) wurde alkalisch zum 11-Keto-echinocystsäure-methylester $\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{O}_5$ vom Smp. 224—225° verseift und diese Verbindung durch vorsichtige Acetylierung in das 2-Monoacetat $\text{C}_{33}\text{H}_{50}\text{O}_6$ (LV) vom Smp. 291—291,5° übergeführt. Der Beweis dafür, dass in der Verbindung LV das 2-Acetyl-Derivat vorliegt, wurde wie folgt erbracht. Durch gelinde Oxydation mit Chromtrioxyd bei Zimmertemperatur wurde die Hydroxylgruppe zu einer Keto-Gruppe oxydiert (LVI) und der β -Ketoester $\text{C}_{33}\text{H}_{48}\text{O}_6$ vom Smp. 269—270° durch vierstündiges Kochen mit 6prozentiger alkoholischer Kaliumhydroxyd-Lösung verseift und decarboxyliert. Statt der zu erwartenden Verbindung $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_3$ (LVII) entstand eine um H_2 -ärmere Verbindung (LVIII), die durch ein bei 271,5—272° schmelzendes Acetat $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{O}_4$ (LIX) charakterisiert wurde. Bei der Reaktion ist also schematisch Ameisensäure abgespalten worden*), in Uebereinstimmung damit ist

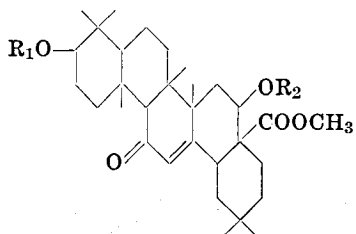
*) Früher schon haben Ruzicka und Mitarbeiter, *Helv. 21*, 1735 (1938) berichtet, dass beim Erhitzen einer ähnlichen Verbindung, der 11-Ketoacetyl-oleanolsäure in Chinolin eine Verbindung $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{O}_3$ entstand, deren Bildung man sich auch durch Abspaltung von Ameisensäure erklären kann. In Uebereinstimmung mit der Formulierung (LX) zeigt dieses Umwandlungsprodukt das Maximum des U.V.-Spektrums bei 290 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,5$).

das U.V.-Absorptionsspektrum mit einem Maximum bei 302 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,4$).

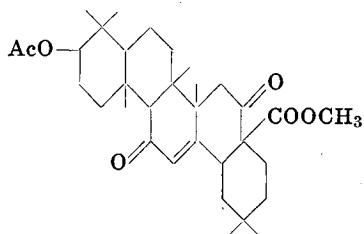
Der 2-Acetyl-11,16-diketo-echinocystsäure-methylester (LVI) ergab bei energischer Oxydation mit Chromtrioxyd bei 90—95° (6 Atome O) in guter Ausbeute eine neutrale, stark gelb gefärbte Verbindung $C_{33}H_{46}O_7$ (LXI) vom Smp. 266—268°, $[\alpha]_D = -32,5^\circ$ ($c = 1,081$), deren Eigenschaften speziell das U.V.-Absorptionsspektrum mit den Maxima bei 417; 344 $m\mu$ ($\log \epsilon = 1,9$; 3,2), der Endabsorption bei 237 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,2$) und die negative Farbreaktion mit Eisen-III-chlorid die Anwesenheit einer o-Diketo-Gruppierung bestätigen. In Uebereinstimmung damit ging das 1,2-Diketon $C_{33}H_{46}O_7$ (LXI) bei der Umsetzung mit Wasserstoffperoxyd und Kaliumhydroxyd in methylalkoholischer Lösung in eine farblose Säure über*), die nach der Behandlung mit Acetanhydrid-Pyridin bei Zimmertemperatur ein bei 249—250°, unter Zersetzung und starker Gasentwicklung schmelzende Verbindung $C_{31}H_{44}O_7$ lieferte. Bei der Methoxyl-Bestimmung des Anhydrids wurde keine Carbomethoxy-Gruppe nachgewiesen. Von speziellem Interesse ist das Absorptionsspektrum im U.V., in dem die für die α , β -ungesättigten Ketone der Verbindungen der β -Amyrin-Gruppe typische Ketonbande bei ca 250 $m\mu$ verschwunden ist. Das Spektrum zeigt nun ein Maximum bei 308 $m\mu$ ($\log \epsilon = 1,8$) und eine End-Absorption bei 233 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,48$). Zur Deutung der Eigenschaften des Anhydrids sollte vorläufig die Strukturformel (LXII) zugezogen werden. Bei der Spaltung des 1, 2-Diketons mit alkalischem Wasserstoffperoxyd ist demnach die Carbomethoxy-Gruppe der Verbindung (LXI) verseift und die entstandene Säure decarboxyliert worden. Ferner ist bei den Reaktionsbedingungen an die Doppelbindung der α , β -ungesättigten Keto-Gruppe ein oxydisches Sauerstoffatom angelagert worden.

Es wurde schliesslich versucht, das Anhydrid (LXII) durch kurzes Erhitzen auf 320° thermisch zu spalten. Dabei ging die Substanz in ein leicht gelb gefärbtes Oel über, welches später

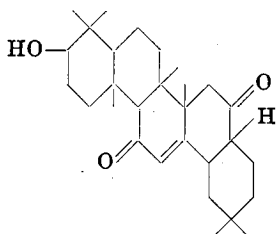
*) Es würde daneben in kleiner Ausbeute eine ebenfalls farblose, neutrale, bei 249—250° schmelzende Verbindung isoliert, deren Analysenwerte mit der Formel $C_{33}H_{48}O_6$ gut übereinstimmen. Wegen Substanzmangel wurde dieses Reaktionsprodukt nicht näher untersucht.



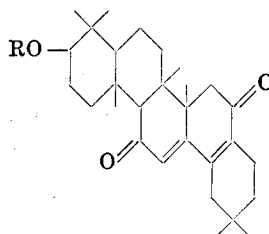
LIV $R_1 = R_2 = \text{CH}_3\text{CO}$
 LV $R_1 = \text{CH}_3\text{CO}; R_2 = \text{H}$



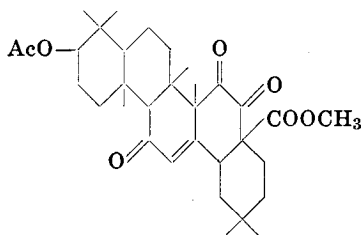
LVI



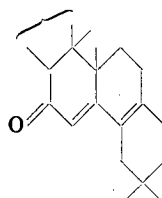
LVII



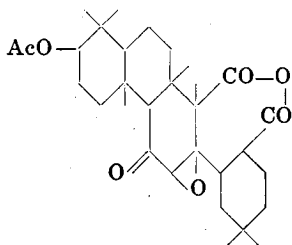
LVIII $R = \text{H}$
 LIX $R = \text{CH}_3\text{CO}$



LXI

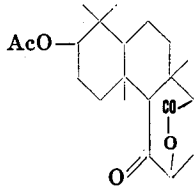


LX



LXII

spontan kristallisierte. Nach der Aufarbeitung, die näher im experimentellen Teil beschrieben wird, wurde eine neutrale, bei 314—315° schmelzende Verbindung isoliert, deren Analysenwerte (Gef. C 70,01 H 8,36%) mit den für die Formel $C_{22}H_{32}O_5$ (zum Beispiel LXIII) berechneten gut übereinstimmen.

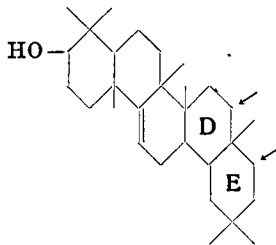


LXIII

B. Ueberführung der Echinocystsäure in Maniladiol

Morice und Simpson¹⁸⁾ haben bei der Untersuchung der Mutterlaugen, die bei der Gewinnung des α - und des β -Amyrins aus Manila-Elemi-Harz anfallen, zwei Isomere Diole $C_{30}H_{50}O_2$ isoliert. Die eine Verbindung erwies sich mit dem von Vesterberg¹⁹⁾ beschriebenen Brein als identisch, die andere Verbindung war bis dahin in der Literatur unbekannt. Die Autoren haben sie als Maniladiol bezeichnet. Vor kurzem wurde in unserem Laboratorium die Untersuchung der Triterpen-Diole aufgenommen. G. Büchi²⁰⁾ konnte durch einfache Reaktionen das Brein in epi- α -Amyrin überführen.

Ebenfalls in unserem Laboratorium hat M. Montavon²¹⁾ durch chromatographische Trennung der Mutterlaugen der Amyringewinnung das Maniladiol neu isoliert. Durch Hydrierung des schon von Morice und Simpson beschriebenen Maniladions



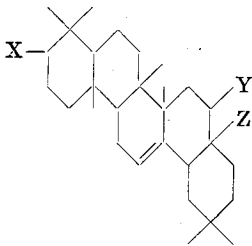
LXIV

$C_{30}O_{46}O_2$ mit Platinoxid-Katalysator in Eisessig-Lösung entsteht, wenn man die Reaktion nach Aufnahme von ein Mol Wasserstoff unterbricht, ein Ketoalkohol $C_{30}H_{48}O_2$, der bei der Acetylierung mit Acetanhydrid-Pyridin ein Acetat $C_{32}H_{50}O_3$ liefert. Bei der Reduktion der letzteren Verbindung nach der Methode von Wolff-Kishner hat M. Montavon das β -Amyrin erhalten.

Durch vorsichtige Acetylierung des Maniladiols entsteht ein Monoacetat $C_{32}H_{52}O_3$, welches bei der Oxydation mit Chromtrioxyd bei Zimmertemperatur in das oben erwähnte Ketoacetat $C_{32}H_{50}O_3$ übergeht. Diese Bildungsweise des Keto-Acetats führte zur Schlussfolgerung, dass sich die eine, am Kohlenstoffatom 2 sitzende Hydroxyl-Gruppe des Maniladiols in derselben sterischen Lage befindet wie das entsprechende Hydroxyl der anderen elf Vertreter der β -Amyrin-Gruppe. Früher schon wurde nämlich gezeigt, dass die sterische Lage des Hydroxyls in β -Amyrin und epi- β -Amyrin unverändert bleibt bei den Bedingungen, die hier bei der Reduktion nach Wolff-Kishner angewandt wurden.

Es war nun interessant, die Lage der zweiten Hydroxyl-Gruppe des Maniladiols durch Verknüpfung mit einer anderen Dioxy-Verbindung der β -Amyrinreihe zu bestimmen. Von den drei bekannten Dioxy-Säuren, Sumaresinol⁷⁾, Siaresinol²²⁾ und Echinocystsäure²³⁾ (LXV) waren die zwei ersten schon zum vor herein für diesen Zweck wenig geeignet. Durch den Vergleich der Eigenschaften der Diketo-Verbindungen dieser Säuren mit dem Maniladion war es nämlich wenig wahrscheinlich, dass die zweite Hydroxyl-Gruppe im Maniladiol dieselbe Lage wie in den erwähnten Dioxy-Säuren einnimmt.

Die Carboxyl-Gruppe der Diacetyl-echinocystsäure (LXVI) wurde nun auf zwei Wegen (A und B) in die Methylgruppe übergeführt.



| | | |
|--------|------------------------------|--|
| LXV | X = Y = OH; | Z = COOH |
| LXVI | X = Y = CH ₃ COO; | Z = COOH |
| LXVII | X = Y = CH ₃ COO; | Z = COCl |
| LXVIII | X = Y = CH ₃ COO; | Z = COSCH ₃ |
| LXIX | X = Y = CH ₃ COO; | Z = CH ₂ OH |
| LXX | X = Y = OH; | Z = CH ₂ OH |
| LXXI | X = Y = CH ₃ COO; | Z = CH ₂ OCOCH ₃ |
| LXXII | X = Y = CH ₃ COO; | Z = CHO |
| LXXIII | X = Y = CH ₃ COO; | Z = CH ₂ OSO ₂ C ₆ H ₄ CH ₃ (p) |
| LXXIV | X = Y = CH ₃ COO; | Z = CH ₂ J |
| LXXV | X = Y = CH ₃ COO; | Z = CH ₃ |
| LXXVI | X = Y = OH; | Z = CH ₃ |

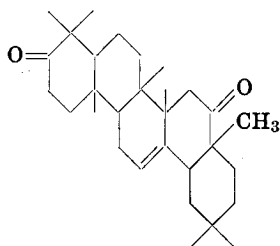
A.²⁴) Das Diacetyl-echinocystsäure-chlorid (LXVII) lieferte mit Methyl-mercaptan den Thiol-methylester (LXVIII), welcher bei der reduktiven Entschwefelung mit Raney-Nickel in das Triol-diacetat (LXIX) überging. Die Umsetzung des Alkohols (LXIX) in das Tosylat LXXIII musste im Einschlussrohr bei 140° und die Umwandlung des letzteren in das Jodid LXXIV bei 205° durchgeführt werden. Die Hydrierung des Jodids mit Raney-Nickel in alkalischer Lösung ergab das Diacetat C₃₄H₂₄O₄ (LXXV).

B.²⁵) Die Hydrierung des Säurechlorids (LXVII) nach Rosenmund liefert in guter Ausbeute den Aldehyd (LXXII), der nach Wolff-Kishner zum Diol (LXXVI) reduziert wurde. LXXVI ging bei der Acetylierung mit kochendem Acetanhydrid in das Diacetat LXXV über.

Als Nebenprodukt der Reduktion des Aldehyds LXXII nach Wolff-Kishner entstand ein Triol C₃₀H₅₀O₃ (LXX), welches mit dem Produkte der alkalischen Verseifung des Triol-diacetats C₃₄H₅₄O₄ (LXIX) identisch ist. Die Verbindung LXX wurde ferner durch Ueberführung in das Triacetat C₃₆H₅₆O₆ (LXXI) charakterisiert.

Das Diol LXXVI und sein Diacetat LXXV sind nicht identisch mit Maniladiol bzw. Maniladiol-diacetat. Durch Oxydation mit Chromsäure liess sich aus dem Diol LXXVI ein bei 212—213° schmelzendes Diketon C₃₀H₄₆O₂ (LXXVII) gewinnen, das nach Analyse, Schmelzpunkt, Mischprobe und spez. Drehung mit dem aus Maniladiol gewonnenen Maniladion²⁶) identisch ist.

Dadurch wurde bewiesen, dass die Hydroxyl-Gruppen in Maniladiol an denselben Kohlenstoffatomen sitzen, wie in der Echinocystsäure. Für die Lage des zweiten Hydroxyls in Maniladiol kommt demnach das gleiche Kohlenstoffatom 16 oder 22 in Betracht, wie für das zweite Hydroxyl der Echinocystsäure²⁷⁾.



LXXVII

Früher²¹⁾ wurde bewiesen, dass die Hydroxyl-Gruppe am Kohlenstoff 2 des Maniladiols die gleiche Konfiguration wie in β -Amyrin und den anderen Vertretern der β -Amyrin-Gruppe (also auch in der Echinocystsäure) aufweist. Da bei der Ueberführung von Echinocystsäure in das Diol LXXVI auf dem Wege A überhaupt keine Konfigurationsänderungen eintreten konnten, unterscheidet sich das Diol LXXVI vom Maniladiol nur durch die verschiedene sterische Lage der Hydroxyl-Gruppe am Kohlenstoff 16 (oder 22).

C. Isolierung der Quillajasäure aus Panamarinde

Für die Isolierung der Quillajasäure aus Panamarinde lag neben einer früheren, ungenauen Vorschrift von Windaus, Hampe und Raabe²⁸⁾ eine bessere von Elliott und Kon⁹⁾ vor. In dieser Arbeit wurden zuerst zahlreiche Versuche ausgeführt, ohne dass man nach der von den letzteren Forschern angewandten Methode zu einem positiven Resultat gelangen konnte. In der Folge wurde deshalb nach einer etwas abgeänderten Vorschrift verfahren. Nach der Spaltung des Saponins mit 4—5-

prozentiger*) Salzsäure bei 130° wurde das ausgefallene Roh-Sapogenin zur weiteren Entfernung der Rindenfarbstoffe gründlich mit Wasser ausgekocht; anschliessend wurde mit Aether im Soxleth-Apparat extrahiert und mit Essigester in der Wärme digeriert. Zur weiteren Entfärbung behandelte man die rohe Säure mit aktiver Tierkohle in Aceton-Lösung, wobei man ein nur noch leicht gelb gefärbtes Produkt erhielt. Zahlreiche Versuche wurden hier angesetzt, ohne dass je eine kristallisierte Säure mit einem befriedigenden Schmelzpunkt hätte gefasst werden können.

Auch der nach der Behandlung mit Diazomethan erhaltene Methylester konnte trotz sorgfältiger chromatographischer Reinigung nicht kristallin erhalten werden. Erst nach der Acetylierung des Methylesters mit Acetanhydrid am Rückfluss und anschliessender chromatographischer Trennung waren die Versuche von Erfolg gekrönt. (Nähere Ausführungen siehe im experimentellen Teil.)

D. Herstellung einer isomeren Echinocystsäure

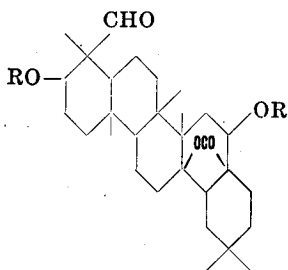
Bei der Reduktion von Diacetyl-quillaja-lacton $C_{34}H_{50}O_7$ (LXXVIII) vom Smp. 298—299° nach der Methode von Wolff-Kishner entstand in guter Ausbeute eine bei 321—325° schmelzende Säure**) $C_{30}H_{48}O_4$ (LXXIX), welche nicht identisch ist mit Echinocystsäure. Bei der gelinden Oxydation mit Chromtrioxyd bei Zimmertemperatur geht sie in die Diketo-Säure (LXXX) über, welche beim Erhitzen in Xylol-Lösung Kohlendioxyd verliert und das Nordiketon $C_{29}H_{44}O_2$ (LXXXI) vom Smp. 184—185° ergibt.

Durch Oxydation des Iso - echinocystsäure - methylesters $C_{31}H_{50}O_4$ (LXXIX a) vom Smp. 224—224,5° mit Chromtrioxyd bei Zimmertemperatur wurde der Diketo-methylester $C_{31}H_{46}O_4$

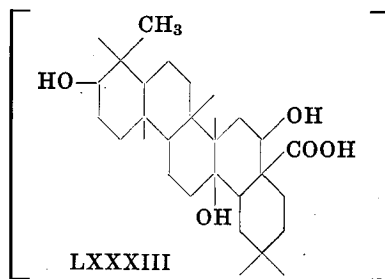
*) Wurde zur Spaltung eine ca. 15prozentige Säure verwendet, so konnte am Ende der Aufarbeitung nur ein neutrales Produkt isoliert werden, welches sich mit dem aus der Verseifung von Diacetyl-Quillaja-lacton $C_{34}H_{50}O_7$ erhaltenen Lacton $C_{30}H_{46}O_5$ nach Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und spez. Drehung als identisch erwies.

**) Die Verbindung wurde als Iso-echinocystsäure bezeichnet.

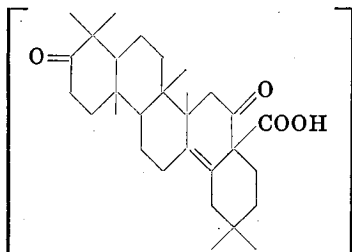
(LXXXII) vom Smp. 190—190,5° erhalten. Dieser ist nicht identisch mit dem aus Echinocystensäure-methylester gewonnenen Diketo-methylester. Es ist wahrscheinlich, dass sich die Verbindungen (LXXIX bis LXXXII) durch die verschiedene Lage der Doppelbindung (LXXVIII LXXXIII LXXIX) von den entsprechenden Derivaten der Echinocystensäure unterscheiden. In der Tabelle IV sind die Konstanten der beiden Reihen einander gegenübergestellt.



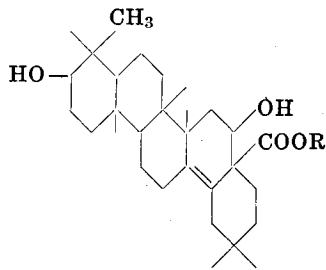
LXXVIII R = CH₃CO
LXXVIII a R = H



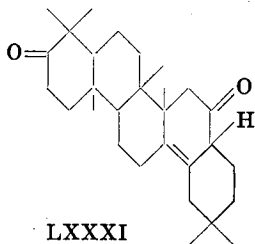
LXXXIII



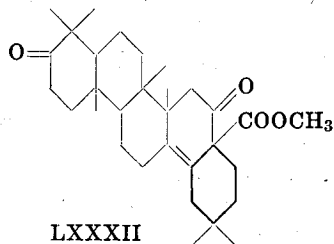
LXXX



LXXIX R = H
LXXIX a R = CH₃



LXXXI



LXXXII

Tabelle IV

| | Bruttoformel | Smp. | Misch-Smp. | $[\alpha]_D$ |
|--|-------------------|--|----------------------|--|
| Echinocystsäure Iso-echinocystsäure | $C_{30}H_{48}O_4$ | 318–321 ⁰ 321–325 ⁰ | 311–324 ⁰ | + 39,2 ⁰ + 15,8 ⁰ |
| CH ₃ -Ester Iso-CH ₃ -Ester | $C_{31}H_{50}O_4$ | 215–216 ⁰ 224–225,5 ⁰ | 192–199 ⁰ | + 36,8 ⁰ + 43,5 ⁰ |
| Diacetyl-CH ₃ -ester Iso-diacetyl-CH ₃ -ester | $C_{35}H_{54}O_6$ | 202,5–203 ⁰ 227–227,5 ⁰ | 173–198 ⁰ | – 15,2 ⁰ + 8,7 ⁰ |
| Diketo-CH ₃ -ester Iso-diketo-CH ₃ -ester | $C_{31}H_{46}O_4$ | 157,5–159 ⁰ 190–190,5 ⁰ | 134–141 ⁰ | + 11,0 ⁰ – 33,7 ⁰ |

Leer - Vide - Empty

Experimenteller Teil*)

A. Isolierung der Quillajasäure aus Panamarinde

Wasserextraktion

5 kg Panamarinde werden unter Umrühren mit 30 Liter Wasser während 8 Stunden aufgekocht. Nach dem Erkalten zentrifugiert man vom Ungelösten ab und dampft vom Wasser ab, wobei man 800 g trockenes Rohsaponin erhält.

Spaltung des Saponins

2 kg Rohsaponin (enthält 27% Wasser) werden mit 7 Liter Wasser in ein mit Rührer und Rückflusskühler versehenes 30-Liter-Glasgefäß gebracht und in einem Oelbad unter Umrühren zum Sieden erhitzt. Nachdem sich alles gelöst hat, gibt man während 1 Stunde 1 Liter konzentrierte Salzsäure zu und steigert die Oelbadtemperatur langsam auf 130°, welche während 27 Stunden beibehalten wird. Das ausgefallene Spaltprodukt wird heiss filtriert. Ein beträchtlicher Anteil des rotbraunen Farbstoffes wird entfernt, indem man das Rohsapogenin 10 mal mit je 5 Liter Wasser aufkocht und heiss filtriert, wobei man 400 g Rückstand erhält.

Aether-Extraktion

400 g Rohsapogenin werden im Soxleth-Apparat während 46 Stunden mit Aether extrahiert, vom Lösungsmittel abgedampft und man erhält 118 g Aether-Extrakt.

Weitere Verarbeitung

Der Aether-Extrakt wird mit Essigester (siehe Tabelle V) digeriert und zur weiteren Entfärbung mit aktiver Tierkohle

*) Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und wurden in einer im Hochvakuum zugeschmolzenen Kapillare bestimmt. Die spez. Drehungen wurden in Chloroform in einem Rohr von 1 dm Länge bestimmt.

Tabelle V

| | | | |
|-------------------------------------|---|---|--------------------------------------|
| 829 g Aether-Extrakt | | | |
| ↓ | aufkochen mit 5 Liter Essigester heiss filtrieren, nachwaschen mit 2 Liter Essigester | | |
| ↓ | einengen der Essigester- Mutterlauge von | einengen der Mutter- lauge von | |
| 237 g Unlösliches (A) | 7 Liter auf 5 Liter | 136 g (E) | 150 g (G) |
| ↓ | lösen in 10 Liter Aceton versetzen mit 120 g Aktivkohle Aceton einengen | behandeln wie Prod. A (6 Liter Aceton, 40 g Kohle) | gleich behandeln wie Prod. (E) |
| ↓ | | ↓ | ↓ |
| 131 g Ausgefallenes (B) | | 89 g (F) | 79 g (H) |
| ↓ | Aceton weiter einengen | | |
| 76,5 g Ausgefallenes (C) | | | |
| ↓ | | | |
| Rest zur Trockene eindampfen (D) | | | |

in Acetonlösung über Nacht stehen gelassen, wobei man nach dem Abfiltrieren und Abdampfen des Lösungsmittels ein fast weisses Produkt erhält.

Methylester

368 g Roh-Quillajasäure (Prod. B, C, F und H) werden in Acetonlösung mit ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man 367 g Methylester.

Acetylierung

367 g roher Methylester werden in 8 gleichen Ansätzen mit je 100 ccm Acetanhydrid eine halbe Stunde am Rückfluss gekocht, im Vakuum auf ca. ein Fünftel eingengt und mit einer Aether-Chloroform-Mischung ausgezogen. Nach dem Wegdampfen des Lösungsmittels erhält man 433 g Acetat-Gemisch; dieses wird in 2 Liter Petroläther-Benzol (1:1) gelöst und auf eine Säule aus 2,5 kg Aluminiumoxyd (Aktivität I—II) gegeben.

| Frakt. | Lösungsmittel | Menge eluierte Substanz |
|--------|-------------------------------------|----------------------------------|
| 1 | 100 ccm Petroläther-Benzol (1:1) | 2,69 g Kristalle Smp. 157—198° |
| 2 | 100 ccm Petroläther-Benzol (1:1) | 3,14 g Kristalle Smp. 210—232° |
| 3—4 | 200 ccm Petroläther-Benzol (1:1) | 17,19 g Kristalle Smp. 220—238° |
| 5—9 | 500 ccm Petroläther-Benzol (1:1) | 92,68 g Kristalle Smp. 210—248° |
| 10—23 | 1 800 ccm Petroläther-Benzol (1:1) | 133,78 g Kristalle Smp. 189—224° |
| 24—34 | 27 800 ccm Petroläther-Benzol (1:1) | 39,40 g Kristalle Smp. 142—215° |
| 35 | 300 ccm Petroläther-Benzol (1:1) | 0,48 g Oel |
| 36—52 | 12 400 ccm Benzol | 8,81 g Oel |
| 53—59 | 1 100 ccm Benzol-Aether (1:1) | 5,33 g Oel |
| 60—66 | 1 400 ccm Benzol-Aether (1:1) | 4,61 g Kristalle Smp. 163—237° |
| 67—78 | 11 500 ccm Benzol-Aether (1:1) | 13,11 g Kristalle Smp. 220—239° |
| 79—83 | 19 400 ccm Aether | 6,68 g Kristalle Smp. 213—235° |
| 84 | 2 800 ccm Aether-Methanol (20:1) | 15,60 g Kristalle Smp. 250—251° |
| 85 | 200 ccm Aether-Methanol (20:1) | 4,21 g Kristalle Smp. 239—251° |
| 86 | 200 ccm Aether-Methanol (20:1) | 4,76 g Kristalle Smp. 186—215° |
| 87—90 | 900 ccm Aether-Methanol (20:1) | 18,93 g Kristalle Smp. 152—202° |
| 91—93 | 3 400 ccm Aether-Methanol (20:1) | Rest Oel |

Umkristallisationen siehe Tabelle VI

Tabelle VI

| Frakt. | umkristallisiert aus | umkristal- lisiert | Menge um- krist. Subst. | Smp. in ° | |
|----------------|-------------------------|-----------------------|----------------------------|--------------|----------------------------|
| 1—2 | Chloroform-Methanol | 3 mal | 3,14 g | 242—244 | identisch d. Mischprobe |
| 3—4 | Chloroform-Methanol | 2 mal | 10,83 g | 242—244 | |
| 5—9 | Chloroform-Methanol | 1 mal | 67,00 g | 240—242 | |
| 10—23 | Chloroform-Methanol | 1 mal | 81,60 g | 242—243 | |
| M. L. v. 10—23 | Chloroform-Methanol | 3 mal | 3,10 g | 241—243 | |
| 24—34 | Chloroform-Methanol | 2 mal | 17,00 g | 242—244 | |
| 60—66 | Aether-Petroläther | 4 mal | 0,94 g | 249—252 | |
| 67—83 | Aether-Petroläther | 1 mal | 12,40 g | 251—254 | |
| M. L. v. 67—83 | Aether-Petroläther | 5 mal | 0,40 g | 251—254 | |
| 84 | Aether-Petroläther | 1 mal | 12,07 g | 248—251 | |
| M. L. v. 84 | Aether-Petroläther | 2 mal | 3,05 g | 247—250 | identisch durch Mischprobe |
| 85 | Aether-Petroläther | 2 mal | 2,03 g | 247—249 | |
| M. L. v. 85 | Aether-Petroläther | 4 mal | 1,00 g | 246—249 | |
| 86 | Aether-Petroläther | 3 mal | 0,64 g | 245—248 | |
| M. L. v. 86 | Aether-Petroläther | 5 mal | 1,60 g | 245—248 | |

Nach dreimaligem Umlösen von 100 mg Substanz der Fraktionen 10—23 aus Chloroform-Methanol erhält man ein Produkt vom Smp. 248—248,5°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum während 48 Stunden bei 130° getrocknet.

3,770 mg Substanz gaben 9,905 mg CO₂ und 3,022 mg H₂O
 4,613 mg Substanz verbrauchten bei der Methoxylbestimmung
 2,485 ccm 0,02-n Na₂S₂O₃

C₃₃H₅₂O₇ Ber. C 71,88 H 8,96 1 OCH₃ 5,31 %
 Gef. C 71,70 H 8,97 1 OCH₃ 5,57 %

[α]_D = +2,1° (c = 1,114)

Es liegt der Diacetyl-quillajasäure-methylester vor.

100 mg Substanz von Fraktion 67—83 werden dreimal aus Aether-Petroläther umkristallisiert, wobei der Smp. auf 254—255° steigt. Zur Analyse wurde während 48 Stunden im Hochvakuum bei 130° getrocknet.

3,721; 3,568 mg Subst. gaben 9,935; 9,547 mg CO₂ und 3,048; 2,955 mg H₂O
 4,109 mg Substanz verbrauchten nach Vieböck und Brecher 2,418 ccm
 0,02-n Na₂S₂O₃

7,769 mg Substanz gaben nach Zerewitinoff 0,394 ccm CH₄ (0°, 760 mm)

$C_{33}H_{50}O_6$ Ber. C 73,03 H 9,29 1 OCH₃ 5,72 1 akt. H 0,19 %
 Gef. C 72,87 H 9,17 1 OCH₃ 6,09 1 akt. H 0,23 %
 Gef. C 73,02 H 9,27 %

$[\alpha]_D = +43,5^{\circ}$ ($c = 0,563$)

Es liegt 2-Monoacetyl-quillajasäure-methylester vor.

Aus 32,2 kg Panamarinde wurden demnach erhalten:

14 kg Wasserextrakt
 2,79 kg Rohsapogenin
 829 g Aether-Extrakt
 368 g Roh-Quillajasäure (Prod. B, C, F und H, Tabelle V)
 367 g Roh-Methylester
 433 g Acetat-Gemisch
 182,68 g Diacetyl-quillajasäure-methylester
 34,1 g Monoacetyl-quillajasäure-methylester
 entspricht 182,7 g Quillajasäure (= 5,7 ‰ bezogen auf Panamarinde).

Verseifung:

a) Von Quillajasäure-methylester-monoacetat

120 mg Monoacetat werden mit 15 ccm 2prozentigem methanolischem Kaliumhydroxyd während 1½ Stunden am Rückfluss gekocht, in Wasser gegossen und ausgeäthert. Der Rückstand (110 mg) wird in 10 ccm Benzol-Aether (1:1) gelöst und über eine Säule aus 4,2 g Aluminiumoxyd (Aktivität I—II) chromatographiert.

| Frakt. | Lösungsmittel | Menge eluierte Substanz |
|--------|------------------------------|----------------------------------|
| 1— 4 | 75 ccm Benzol-Aether (1:1) | 40 mg amorph |
| 5— 6 | 45 ccm Benzol-Aether (1:1) | 30 mg feine Nadeln Smp. 220—227° |
| 7— 8 | 35 ccm Aether | 30 mg Nadeln Smp. 226—229° |
| 9—11 | 65 ccm Aether-Methanol (1:1) | 10 mg Oel |

Die Fraktionen 5—8 werden vereinigt und 2 mal aus Methanol umgelöst; Nadeln vom Smp. 232—233°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 200° Blocktemperatur sublimiert, wobei der Smp. auf 226—227° sank.

3,726 mg Substanz gaben 10,137 mg CO₂ und 3,194 mg H₂O

C₃₁H₄₈O₅ Ber. C 74,36 H 9,66 %

Gef. C 74,25 H 9,59 %

$[\alpha]_D = +53,8^\circ$ ($c = 0,914$)

Es liegt der Quallajasäure-methylester vor.

b) Von Diacetyl-quillajasäure-methylester

500 mg Diacetat werden mit 60 ccm einer 3prozentigen methanolischen Kaliumhydroxyd-Lösung während 1½ Stunden am Rückfluss gekocht und aufgearbeitet wie unter a). Der erhaltene Rohester (470 mg) wird in 30 ccm Benzol-Aether (1:1) aufgenommen und durch eine Säule von 13 g Aluminiumoxyd (Aktivität I—II) filtriert. 90 ccm Aether eluieren 390 mg Substanz, welche nach dreimaligem Umlösen aus Methanol bei 232—233° schmelzen. Das Produkt gibt mit dem aus Quillajasäure-methylester-diacetat durch Verseifen erhaltenen Quillajasäure-methylester keine Schmelzpunktserniedrigung.

$[\alpha]_D = +53,9^\circ$ ($c = 1,151$)

Reacetylierung von Quillajasäure-methylester

1060 mg Quillajasäure-methylester werden mit 5 ccm Pyridin und 10 ccm Acetanhydrid 2 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die Lösung wird am Vakuum eingengt und in Wasser gegossen. Zur Aufarbeitung löst man in Aether-Chloroform und wäscht unter Eiszusatz mit verdünnter Schwefelsäure und verdünnter Natronlauge durch. Der Rückstand (1080 mg) wird in 30 ccm Petroläther-Benzol gelöst und über eine Säule von 27 g Aluminiumoxyd (Aktivität I—II) chromatographiert.

| Frakt. | Lösungsmittel | Menge eluierte Substanz |
|--------|----------------------------------|--------------------------------|
| 1 | 5 ccm Petroläther-Benzol (1:1) | 80 mg Kristalle Smp. 222—234° |
| 2—5 | 130 ccm Petroläther-Benzol (1:1) | 350 mg Kristalle Smp. 237—243° |
| 6—8 | 220 ccm Petroläther-Benzol (1:1) | 60 mg Oel |
| 9 | 80 ccm Benzol | 20 mg Oel |
| 10 | 10 ccm Benzol-Aether (1:1) | 80 mg Oel |
| 11 | 10 ccm Benzol-Aether (1:1) | 40 mg Kristalle Smp. 193—209° |
| 12—15 | 290 ccm Benzol-Aether (1:1) | 260 mg Kristalle Smp. 229—241° |
| 16 | 100 ccm Benzol-Aether (1:1) | 50 mg Oel |
| 17—19 | 80 ccm Aether | 100 mg dunkelgelbes Oel |

Die vereinigten Fraktionen 2—5 zeigen nach zweimaligem Umlösen aus Chloroform-Methanol einen Smp. von 248—249° und geben mit Diacetyl-quillajasäure-methylester gemischt keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

$$[\alpha]_D = +3,5^{\circ} \quad (c = 1,162)$$

Die Fraktionen 12—15 werden vereinigt und ergeben durch dreimaliges Umkristallisieren aus Aether-Petroläther Blättchen vom Smp. 253—254°. Der Mischschmelzpunkt mit Quillajasäure-methylester-monoacetat ergibt keine Depression.

$$[\alpha]_D = +44,1^{\circ} \quad (c = 0,828)$$

B. Aufspaltung des Ringes D resp. E in der Echinocystsäure Echinocystsäure

10 g Diacetyl-quillajasäure-methylester*) werden im Einschlußrohr (V₂A-Stahl) mit Natriumäthylat (hergestellt aus 10 g Natrium und 100 ccm Alkohol) und 30 ccm Hydrazinhydrat über Nacht auf 200° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird in Wasser gegossen, bis zur schwach sauren Reaktion mit verdünnter Schwefelsäure versetzt und in Aether-Chloroform aufgenommen. Nach gründlichem Waschen mit Wasser wird das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand (8,12 g) viermal aus Isopropylalkohol umkristallisiert; Blättchen vom Smp. 318—321°. Zur Analyse wurde während 60 Stunden im Hochvakuum bei 130—140° getrocknet.

3,720 mg Substanz gaben 10,391 mg CO₂ und 3,383 mg H₂O

C₃₀H₄₈O₄ Ber. C 76,22 H 10,24 %

 Gef. C 76,23 H 10,17 %

$$[\alpha]_D = +39,2^{\circ} \quad (c = 0,816)$$

Es liegt die Säure LXV vor.

Echinocystsäure-methylester

1 g Monoacetyl-quillajasäure-methylester werden im Einschlußrohr mit Natriumäthylat (aus 30 ccm Alkohol und 3 g

*) Sowohl von Diacetyl-quillajasäure-methylester, wie auch von Monoacetyl-quillajasäure-methylester wurde durch die Reduktion nach Wolff-Kishner Echinocystsäure vom Smp. 318—231° erhalten, die sich durch Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und spez. Drehung als identisch erwies.

Natrium) und 5 g Hydrazinhydrat über Nacht auf 200° erhitzt. Die Lösung wird in Wasser gegossen, angesäuert und mit Aether-Chloroform ausgezogen. Das erhaltene Produkt wird in Aceton mit einer ätherischen Lösung von Diazomethan verestert. Man erhält 910 mg eines leicht gelben Oels, das zur weiteren Reinigung über eine Säule von 25 g Aluminiumoxyd (Aktivität I—II) chromatographiert wird.

| Frakt. | Lösungsmittel | Menge eluierte Substanz |
|--------|------------------------------|--------------------------------|
| 1 | 50 ccm Benzol-Aether (1:1) | 40 mg Oel |
| 2 | 100 ccm Benzol-Aether (1:1) | 60 mg Kristalle Smp. 198—203° |
| 3—9 | 1240 ccm Benzol-Aether (1:1) | 740 mg Kristalle Smp. 211—213° |
| 10—12 | 630 ccm Benzol-Aether (1:2) | 120 mg Oel |

Die Fraktionen 2—9 werden vereinigt und nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol erhält man Nadeln vom Smp. 215—216°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 180—190° Elocktemperatur sublimiert.

3,775 mg Substanz gaben 10,503 mg CO₂ und 3,502 mg H₂O

4,495 mg Substanz verbrauchten nach Vieböck und Brecher

2,825 ccm 0,02-n Na₂S₂O₃

C₃₁H₅₀O₄ Ber. C 76,49 H 10,36 1 OCH₃ 6,38 %
 Gef. C 76,41 H 10,45 1 OCH₃ 6,50 %

[α]_D = +36,8° (c = 0,914)

Oxydation von Echinocystssäure-methylester zum entsprechenden Diketo-methylester C₃₁H₄₆O₄ mit Chromsäure

Zu einer Lösung von 560 mg Substanz in 80 ccm Eisessig werden während einer Stunde 310 mg Chromtrioxyd in 20 ccm Eisessig zugetropft. Nach weiteren vier Stunden wird die Lösung mit wenig Methanol versetzt und wie üblich aufgearbeitet. Das neutrale Rohprodukt*) (430 mg) wird in Petroläther-Benzol gelöst und durch 12 g Aluminiumoxyd (Aktivität I—II) fil-

*) Die sauren Anteile (70 mg) konnten bis jetzt noch nicht kristallin erhalten werden.

triert. Nach dreimaligem Umlösen aus Chloroform-Methanol erhält man Prismen vom Smp. 157,5—159°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° während 70 Stunden getrocknet.

3,730 mg Substanz gaben 10,534 mg CO₂ und 3,214 mg H₂O

C₃₁H₄₆O₄ Ber. C 77,13 H 9,61 %
Gef. C 77,04 H 9,64 %

[α]_D = +11,0° (c = 0,722)

Acetylierung von Echinocystsäure methylester

330 mg Substanz werden in 4 ccm Pyridin gelöst, mit 4 ccm Acetanhydrid versetzt und 48 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die hellbraun gewordene Lösung giesst man in Wasser, nimmt in Aether-Chloroform auf und wäscht unter Eiszusatz gründlich mit verdünnter Natronlauge und verdünnter Schwefelsäure durch. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wird der erhaltene Rückstand (370 mg) in 7 ccm Petroläther-Benzol (1:1) gelöst und über eine Säule von 11 g Aluminiumoxyd (Aktivität I—II) chromatographiert.

| Frakt. | Lösungsmittel | Menge eluierte Substanz |
|--------|----------------------------------|--------------------------------|
| 1— 4 | 275 ccm Petroläther-Benzol (1:1) | 210 mg Kristalle Smp. 200—201° |
| 5— 7 | 210 ccm Petroläther-Benzol (1:1) | 10 mg Oel |
| 8— 9 | 75 ccm Benzol | 10 mg Oel |
| 10—14 | 250 ccm Benzol | 130 mg Kristalle Smp. 195—198° |

Fraktion 1—4: Nach dreimaligem Umlösen aus Chloroform-Methanol erhält man körnige Kristalle vom Smp. 202,5—203°. Zur Analyse wurde während 36 Stunden bei 120° im Hochvakuum getrocknet.

3,767; 3,766 mg Substanz gaben 10,162; 10,149 mg CO₂ und 3,191; 3,221 mg H₂O

C₃₅H₅₄O₆ Ber. C 73,64 H 9,54 %
Gef. C 73,62 H 9,48 %
Gef. C 73,54 H 9,57 %

[α]_D = -15,2° (c = 1,060)

Es liegt der Diacetyl-echinocystsäure-methylester vor.

Fraktion 10—14: Der Schmelzpunkt erhöht sich nach dreimaligem Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol auf 203—203,5°. Eine Mischprobe mit Diacetat ergab eine Schmelzpunktsenkung von 45°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 125° während 48 Stunden getrocknet.

3,688; 3,771 mg Substanz gaben 10,125; 10,339 mg CO₂ und 3,285; 3,345 mg H₂O

| | | |
|--|--------------|----------|
| C ₃₃ H ₅₂ O ₅ | Ber. C 74,96 | H 9,91 % |
| | Gef. C 74,92 | H 9,97 % |
| | Gef. C 74,82 | H 9,91 % |

$[\alpha]_D = +33,2^\circ; +34,7^\circ$ ($c = 1,075; 0,662$)

Es liegt der 2-Monoacetyl-echinocystsäure-methylester vor.

Gewinnung eines Nebenproduktes aus den Mutterlaugen der Echinocystsäure

Bei der Umkristallisation von Echinocystsäure, welche bei der Reduktion von total 155 g Diacetyl-quillajasäure-methylester gewonnen wird, fällt eine Mutterlauge von ca. 30 g Substanz an. Diese wird in Acetonlösung mit Diazomethan versetzt. Der nach der üblichen Aufarbeitung erhaltene Neutralteil wird in Benzol-Aether (1:1) gelöst und über eine Säule von 580 g Aluminiumoxyd (Aktivität I—II) chromatographiert. 25,6 Liter Benzol-Aether (1:1) eluieren dabei 14 g eines kristallinen Produktes vom Smp. 124—132°. Nach elfmaligem Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol erhält man daraus 1,29 g Prismen vom Smp. 194,5—195°, welcher auch bei weiterem Umkristallisieren konstant bleibt. Das Produkt zeigt eine positive Farbreaktion mit Tetranitromethan. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 150° Blocktemperatur sublimiert.

3,728 mg Substanz gaben 11,520 mg CO₂ und 3,931 mg H₂O

| | | |
|-----------------------------------|--------------|-----------|
| C ₃₀ H ₅₀ O | Ber. C 84,44 | H 11,81 % |
| | Gef. C 84,33 | H 11,79 % |

$[\alpha]_D = +23,7^\circ$ ($c = 0,909$)

Acetylierung des Nebenproduktes

200 mg Substanz werden in 1 ccm Pyridin und 0,5 ccm absolutem Benzol gelöst, mit 3 ccm Acetanhydrid versetzt und eine halbe Stunde auf dem Wasserbad erwärmt. Die Lösung wird am

Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Chloroform-Methanol umkristallisiert; Blättchen vom Smp. 224—225°. Das Acetat gibt eine positive Farbreaktion mit Tetranitromethan. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 175° Blocktemperatur sublimiert.

3,770 mg Substanz gaben 11,327 mg CO₂ und 3,751 mg H₂O

C₃₂H₅₂O₂ Ber. C 81,99 H 11,18 %

Gef. C 82,00 H 11,14 %

[α]_D = +25,1° (c = 0,836)

Oxydation von Diacetyl-echinocystsäure-methylester mit Chromsäure

200 mg Substanz werden in 10 ccm Eisessig gelöst und bei 80° während 30 Minuten 100 mg Chromtrioxyd in 10 ccm Eisessig zugetropft. Die Temperatur wird noch eine Viertelstunde beibehalten. Man versetzt mit wenig Methanol, giesst in Wasser und nimmt das Reaktionsgemisch in Aether auf. Man wäscht mit verdünnter Natronlauge (Eiszusatz), verdünnter Schwefelsäure und Wasser durch (durch Ansäuern des Lauge-Auszuges scheiden sich nur Spuren saurer Produkte ab). Die Aetherlösung wird zur Trockene eingedampft und der Rückstand (200 mg) dreimal aus Chloroform-Methanol umkristallisiert; Blättchen vom Smp. 231—232°. Das Produkt zeigt eine negative Farbreaktion mit Tetranitromethan. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 120° während 60 Stunden getrocknet.

3,772 mg Substanz gaben 9,939 mg CO₂ und 3,024 mg H₂O

5,637 mg Substanz verbrauchten bei der Methoxylbestimmung nach Vieböck und Brecher 3,014 ccm 0,02-n Na₂S₂O₃

C₃₅H₅₂O₇ Ber. C 71,88 H 8,96 1 OCH₃ 5,31 %

Gef. C 71,91 H 8,97 1 OCH₃ 5,53 %

[α]_D = -6,2° (c = 0,963)

Es liegt Verbindung LIV vor.

Verseifung des Diacetats (LIV)

500 mg Substanz werden mit 60 ccm 6prozentiger methanolischer Kalilauge 2½ Stunden unter Rückfluss gekocht, die Lösung am Vakuum weitgehend eingeeengt und in Wasser gegossen. Das Reaktionsgemisch wird in Aether aufgenommen, mit

Wasser gewaschen (Spuren saurer Anteile) und das Lösungsmittel abgedampft. Nach viermaligem Umlösen des Rückstandes (450 mg) aus Aether-Chloroform erhält man feine Nadeln vom Smp. 224—225°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 200° Blocktemperatur sublimiert.

3,644 mg Substanz gaben 9,905 mg CO₂ und 3,097 mg H₂O

C₃₁H₄₈O₅ Ber. C 74,36 H 9,66 %

Gef. C 74,18 H 9,51 %

$[\alpha]_D = -43,5^\circ$ (c = 0,919)

Es liegt der 11-Keto-echinocystsäure-methylester vor.

Acetylierung von 11-Keto-echinocyst- säure-methylester

7,1 g Substanz werden in 10 ccm absolutem Pyridin gelöst, mit 70 ccm Acetanhydrid versetzt und 5 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die Lösung wird in Wasser gegossen, in Aether-Chloroform aufgenommen und gründlich mit verdünnter Natronlauge (Eiszusatz), verdünnter Schwefelsäure und Wasser gewaschen. Das Lösungsmittel wird abgedampft, der Rückstand (7,0 g) in 50 ccm Benzol gelöst und über eine Säule aus 160 g Aluminiumoxyd (Aktivität I—II) chromatographiert.

| Frakt. | Lösungsmittel | Menge eluierte Substanz |
|--------|-------------------------------|---------------------------------|
| 1—4 | 200 ccm Benzol | 40 mg Oel |
| 5 | 100 ccm Benzol | 140 mg Kristalle Smp. 231—253° |
| 6 | 100 ccm Benzol | 200 mg Kristalle Smp. 120—146° |
| 7 | 200 ccm Benzol | 310 mg Kristalle Smp. 265—272° |
| 8—11 | 1400 ccm Benzol | 1670 mg Kristalle Smp. 283—285° |
| 12—17 | 1300 ccm Benzol-Aether (1:1) | 960 mg Kristalle Smp. 284—286° |
| 18—19 | 600 ccm Aether | 1310 mg Kristalle Smp. 284—286° |
| 20—24 | 2200 ccm Aether | 1870 mg Kristalle Smp. 221—260° |
| 25—27 | 700 ccm Aether-Methanol (5:1) | 430 mg Oel |

Die vereinigten Fraktionen 8—19* ergeben nach dreimaligem

*) Die Mutterlaugen davon und sämtliche übrige Fraktionen ergeben nach der Verseifung in guter Ausbeute das Ausgangsprodukt zurück.

Umlösen aus Chloroform-Methanol Prismen vom Smp. 291—291,5°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 250° Blocktemperatur sublimiert.

3,664 mg Substanz gaben 9,813 mg CO₂ und 3,034 mg H₂O
9,892 mg Substanz gaben nach Zarewitinoff 0,417 ccm CH₄ (0°, 760 mm)

| | | | |
|--|--------------|--------|-----------------|
| C ₃₃ H ₅₀ O ₆ | Ber. C 73,03 | H 9,29 | 1 akt. H 0,19 % |
| | Gef. C 73,09 | H 9,27 | 1 akt. H 0,19 % |

$[\alpha]_D = +53,2^\circ$ (c = 0,846)

Es liegt das 2-Monoacetat (LV) vor.

Oxydation von 11-Keto-echinocystsäure-methylester-2-monoacetat zum Diketo-methylester (LVI) mit Chromsäure

500 mg Substanz werden in 60 ccm Eisessig gelöst und unter Umrühren bei Zimmertemperatur während 3 Stunden mit 100 mg Chromtrioxyd in 30 ccm Eisessig versetzt. Nach weiteren 3 Stunden zerstört man den Ueberschuss des Oxydationsmittels mit wenig Methanol, giesst in Wasser und nimmt in Aether-Chloroform auf. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man 470 mg Neutralprodukt, welches nach viermaligem Umlösen aus Chloroform-Methanol in feinen Nadeln vom Smp. 269—270° kristallisiert. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 95—100° während 42 Stunden getrocknet.

3,720 mg Substanz gaben 9,990 mg CO₂ und 2,959 mg H₂O

| | | |
|--|--------------|----------|
| C ₃₃ H ₄₈ O ₆ | Ber. C 73,30 | H 8,95 % |
| | Gef. C 73,29 | H 8,90 % |

$[\alpha]_D = -3,8^\circ$ c = 0,922)

Es liegt das Diketon (LVI) vor.

Verseifung des Diketo-methylesters (LVI)

180 mg des Esters werden mit 0,6 g Kaliumhydroxyd in 10 ccm Aethanol während 4 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die Lösung wird in Wasser gegossen und anschliessend in Aether-Chloroform aufgenommen. Nach gründlichem Waschen mit verdünnter Natronlauge und Wasser dampft man vom Lösungsmittel ab und behandelt den Rückstand mit Acetanhydrid-

Pyridin. Am Vakuum wird zur Trockene eingedampft, das rohe Acetat (120 mg) in 10 ccm Petroläther-Benzol (3:1) gelöst und durch eine Säule von 5 g Aluminiumoxyd (Aktivität I—II) filtriert. 100 ccm Petroläther-Benzol (3:1) eluieren 70 mg Kristalle vom Smp. 264—265°. Nach dreimaligem Umlösen aus Aceton-Wasser erhält man feine, filzige, leicht gelb gefärbte Nadeln vom Smp. 271,5—272°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 210° Blocktemperatur sublimiert.

3,762 mg Substanz gaben 10,660 mg CO₂ und 3,090 mg H₂O

| | | |
|--|--------------|----------|
| C ₃₁ H ₄₄ O ₄ | Ber. C 77,46 | H 9,23 % |
| | Gef. C 77,33 | H 9,19 % |

$[\alpha]_D = +92,3^\circ$ (c = 1,061)

Es liegt die Verbindung LIX vor.

Oxydation von 11-Keto-echinocystssäure-methylester-2-monoacetat zum Triketomethylester (LXI) mit Chromsäure bei 90—95°

400 mg Monoacetat werden in 60 ccm Eisessig gelöst und bei Wasserbadtemperatur unter Umrühren während einer halben Stunde mit 300 mg Chromtrioxyd (entspricht 6 Atome Sauerstoff) in 30 ccm Eisessig tropfenweise versetzt. Die Temperatur wird eine weitere Viertelstunde beibehalten. Nach der Zugabe von wenig Methanol giesst man in Wasser. Das ausgefallene Reaktionsprodukt wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und in Äther aufgenommen. Nach der üblichen Aufarbeitung werden 330 mg neutrale und 20 mg saure Anteile erhalten. Der Neutralteil ergibt nach fünfmaligem Umlösen aus Chloroform-Methanol intensiv gelb gefärbte, feine Nadeln, welche unter Zersetzung bei 266—268° schmelzen. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 90° während 42 Stunden getrocknet.

3,752 mg Substanz gaben 9,809 mg CO₂ und 2,751 mg H₂O

| | | |
|--|--------------|----------|
| C ₃₃ H ₄₆ O ₇ | Ber. C 71,45 | H 8,36 % |
| | Gef. C 71,23 | H 8,19 % |

$[\alpha]_D = -32,5^\circ$ (c = 1,081)

Es liegt das o-Diketon LXI vor.

Oxydation des 1,2-Diketons (XXI)
mit alkalischem Wasserstoffperoxyd

1,5 g Substanz werden in 70 ccm Chloroform-Methanol (1:2) gelöst, mit 12 ccm Wasserstoffperoxyd (Tropenpackung Merck) und 1,2 g Kaliumhydroxyd in 30 ccm Methanol versetzt und kräftig geschüttelt. Nach einer halben Stunde ist die Lösung vollständig entfärbt; sie wird in Wasser gegossen und die Reaktionsprodukte in Aether aufgenommen. Aus der ätherischen Lösung werden 230 mg neutrale, durch Ansäuerung der alkalischen, wässrigen Lösung 1,39 g saure Produkte erhalten.

Der neutrale Anteil wird mit Acetanhydrid-Pyridin behandelt, die Lösung am Vakuum zur Trockene eingedampft, der Rückstand (230 mg) in Petroläther-Benzol gelöst und durch eine Säule von 7 g Aluminiumoxyd (Aktivität I—II) filtriert. 360 ccm Petroläther-Benzol eluieren 180 mg Kristalle vom Smp. 247—248°. Nach zweimaligem Umlösen aus Chloroform-Methanol erhält man Nadeln vom Smp. 249—250°. Zur Analyse wurden zwei Präparate verwendet, wovon eines im Hochvakuum bei 200° Blocktemperatur sublimiert (der Smp. fällt dabei auf 244—245°), das andere im Hochvakuum bei 90° während 46 Stunden getrocknet wurde.

3,742; 3,736 mg Substanz gaben 10,073; 10,017 mg CO₂ und 2,973; 2,966 mg H₂O

6,828 mg Substanz verbrauchten bei der Methoxylbestimmung nach Vieböck und Brecher 3,245 ccm 0,02-n Na₂S₂O₃

| | | | |
|--|--------------|----------|---------------------------|
| C ₃₃ H ₄₈ O ₆ | Ber. C 73,30 | H 8,95 | 1 OCH ₃ 5,37 % |
| | Gef. C 73,46 | H 8,90 | 1 OCH ₃ 4,91 % |
| | Gef. C 73,17 | H 8,88 % | |

$[\alpha]_D = -71,6^\circ$ (c = 0,838)

1 g des sauren Anteils wird in 4 ccm absolutem Pyridin gelöst, mit 12 ccm Acetanhydrid versetzt und über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die Lösung wird am Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand viermal aus Methylenechlorid-Aceton umkristallisiert; Nadeln, welche unter Zersetzung und starker Gasentwicklung bei 249—251° schmelzen. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 110° während 38 Stunden getrocknet.

3,690 mg Substanz gaben 9,499 mg CO₂ und 2,733 mg H₂O
 8,602 mg Substanz verbrauchten bei der Methoxylbestimmung nach
 Vieböck und Brecher kein Na₂S₂O₃

C₃₁H₄₄O₇ Ber. C 70,42 H 8,39 0/0 kein OCH₃
 Gef. C 70,25 H 8,29 0/0 kein OCH₃

[α]_D = -26,4° (c = 0,720)

Es liegt wahrscheinlich das Anhydrid (LXII) vor.

Thermische Zersetzung des Anhydrids (LXII) im Bleibad bei 320°

230 mg Anhydrid werden unter Hochvakuum während zwei Minuten in ein Bleibad von 320° gehalten, wobei das Vakuum durch freiwerdende Gase aus der Reaktion beträchtlich sinkt. Das sublimierte, leicht gelbe Oel wird in ca. 20 ccm Aether-Chloroform gelöst und während zwei Stunden mit 20 ccm verdünnter Sodalösung energisch geschüttelt (zur Verseifung des nicht umgesetzten Anhydrids). Aus der Aether-Chloroform-Lösung werden 40 mg neutrale, durch Ansäuern der alkalischen, wässrigen Lösung 150 mg saure Produkte erhalten (diese wurden noch nicht weiter untersucht).

Der neutrale Anteil wird mit Acetanhydrid-Pyridin nachacetyliert und in Petroläther-Benzol (3:1) gelöst und durch eine Säule von 5 g Aluminiumoxyd (Aktivität I—II) filtriert.

| Frakt. | Lösungsmittel | Menge eluierte Substanz |
|--------|----------------------------------|-------------------------------|
| 1— 5 | 120 ccm Petroläther-Benzol (3:1) | 30 mg gelbes Oel |
| 6—10 | 230 ccm Petroläther-Benzol (1:1) | 80 mg Kristalle Smp. 257—262° |
| 11—13 | 150 ccm Benzol | 20 mg Kristalle Smp. 259—264° |
| 14—15 | 70 ccm Benzol-Aether (1:1) | 20 mg Oel |

Die Fraktionen 6—13 ergeben nach viermaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Petroläther Nadeln vom Smp. 314—315°. Das Produkt gibt negative Farbreaktionen mit Tetranitromethan und Eisen-III-chlorid-Lösung. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 270° Blocktemperatur sublimiert.

3,688 mg Substanz gaben 9,461 mg CO₂ und 2,754 mg H₂O

C₂₂H₃₂O₅ Ber. C 70,18 H 8,57 0/0
 Gef. C 70,01 H 8,36 0/0

[α]_D = +103° (c = 0,797)

C. Ueberführung der Echinocystsäure in Maniladion

Diacetylechinocystsäure (LXVI)

5,21 g Echinocystsäure werden mit 50 ccm Eisessig, 15 ccm Acetanhydrid und 0,4 g frisch geschmolzenem Natriumacetat während 2 Stunden am Rückfluss gekocht, die Lösung am Vakuum auf ca. ein Fünftel des Volumens eingeeengt, mit 30 ccm Methanol nochmals am Rückfluss gekocht (zur Zerstörung des inneren Anhydrids), in Wasser gegossen und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 5,91 g Rohprodukt, das nach der Zugabe von Methanol in derben Nadeln kristallisiert. Nach dreimaligem Umlösen aus Chloroform-Methanol liegt der Smp. bei 271,5—272,5°. Zur Analyse wurde während 43 Stunden bei 115 bis 120° im Hochvakuum getrocknet.

3,697 mg Substanz gaben 9,911 mg CO₂ und 3,120 mg H₂O

| | | |
|--|--------------|----------|
| C ₃₄ H ₅₃ O ₆ | Ber. C 73,34 | H 9,41 % |
| | Gef. C 73,16 | H 9,44 % |

[α]_D = -13° (c = 1,118)

Diacetyl-echinocystsäure-chlorid (LXVII)

200 mg Diacetyl-echinocystsäure werden mit 10 ccm absolutem Benzol und 1 ccm Thionylchlorid 1½ Stunden am Rückfluss gekocht. Die Lösung wird am Vakuum zur Trockene eingedampft und das überschüssige Thionylchlorid über Nacht im Exsiccator über festem Kaliumhydroxyd entfernt. Da das Chlorid sehr feuchtigkeitsempfindlich ist, darf es nur aus absoluten Lösungsmitteln umkristallisiert werden. Nach dreimaligem Umlösen aus Aether-Petroläther erhält man feine Nadeln vom Smp. 196,5—197°. Zur Analyse wurde 20 Stunden im Hochvakuum bei 60° getrocknet.

3,650 mg Substanz gaben 9,483 mg CO₂ und 2,944 mg H₂O

8,102 mg Substanz gaben 1,972 mg AgCl

| | | | |
|---|--------------|--------|-----------|
| C ₃₄ H ₅₁ O ₃ Cl | Ber. C 70,99 | H 8,94 | Cl 6,16 % |
| | Gef. C 70,90 | H 9,03 | Cl 6,02 % |

[α]_D = -16° (c = 1,060)

Umsetzung von Diacetyl-echinocystssäurechlorid mit Methanol

300 mg Substanz werden mit 2 ccm absolutem Pyridin und 5 ccm absolutem Methanol während 2 Tagen bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Man giesst in Wasser, nimmt in Aether auf und wäscht mit verdünnter Natronlauge, verdünnter Schwefelsäure und Wasser durch. Der Aether wird abgedampft und der Rückstand (280 mg) in 10 ccm Petroläther-Benzol (1:1) gelöst und durch eine Säule von 8 g Aluminiumoxyd (Aktivität I—II) filtriert. 180 ccm Petroläther-Benzol eluieren 230 mg Kristalle vom Smp. 196—198°. Nach dreimaligem Umlösen aus Chloroform-Methanol erhöht sich der Smp. auf 202—202,5°. Das Produkt gibt mit Diacetyl-echinocystssäure-methylester vom Smp. 202,5—203° keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

$$[\alpha]_D = -14,8^\circ \quad (c = 1,062)$$

Diacetyl-echinocystthiolsäuremethylester (LXVIII)

6,81 g Diacetyl-echinocystssäurechlorid werden mit 20 ccm absolutem Benzol, 13 g Methylmercaptan (destilliert über Phosphorpentoxyd) und 10 ccm absolutem Pyridin in einer zugschmolzenen Ampulle 8 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man durch viermaliges Umlösen aus Chloroform-Methanol Nadeln vom Smp. 250,5—251°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 200—210° Blocktemperatur sublimiert.

3,740 mg Substanz gaben 9,804 mg CO₂ und 3,127 mg H₂O
4,705 mg Substanz verbr. bei der S-Bestimmung 0,825 ccm 0,02-n Na₂S₂O₃

| | | | |
|--|--------------|--------|----------|
| C ₃₄ H ₅₄ O ₅ S | Ber. C 71,63 | H 9,28 | S 5,46 % |
| | Gef. C 71,54 | H 9,36 | S 5,62 % |

$$[\alpha]_D = -12,5^\circ \quad (c = 0,882)$$

Reduktive Spaltung des Thiolsäureesters (LXVIII) mit Raney-Nickel

1,84 g Substanz werden mit 22 g Raney-Nickel in 300 ccm Feinsprit-Aether (1:1) über Nacht bei Zimmertemperatur geschüttelt. Nach dem Abfiltrieren des Metalls dampft man zur

Trockene ein, löst den Rückstand (1,68 g) in 50 ccm Benzol und chromatographiert über eine Säule von 35 g Aluminiumoxyd (Aktivität I—II).

| Frakt. | Lösungsmittel | Menge eluierte Substanz |
|--------|------------------------------|---------------------------------|
| 1 | 50 ccm Benzol | 5 mg Kristalle Smp. 176—178° |
| 2— 3 | 100 ccm Benzol | 10 mg Kristalle Smp. 154—177° |
| 4— 5 | 170 ccm Benzol | 20 mg Kristalle Smp. 155—157° |
| 6 | 30 ccm Benzol-Aether (1:1) | 20 mg Kristalle Smp. 197—214° |
| 7—18 | 2740 ccm Benzol-Aether (1:1) | 1310 mg Kristalle Smp. 261—263° |
| 19—22 | 650 ccm Aether | 270 mg Oel |

Die vereinigten Fraktionen 7—18 werden dreimal aus Chloroform-Methanol umkristallisiert; Blättchen vom Smp. 268—268,5°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 220—230° sublimiert.

3,664 mg Substanz gaben 10,107 mg CO₂ und 3,310 mg H₂O

C₃₄H₅₄O₅ Ber. C 75,23 H 10,03 %

Gef. C 75,29 H 10,11 %

[α]_D = -2,2° (c = 0,894)

Es liegt Verbindung LXIX vor.

Acetylierung des Trioldiacetats LXIX

300 mg Substanz werden mit 3 ccm Pyridin und 5 ccm Acetanhydrid während 48 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach der üblichen Aufarbeitung wird das Rohprodukt (310 mg) in 20 ccm Petroläther-Benzol (1:1) gelöst und durch eine Säule aus 8,5 g Aluminiumoxyd (Aktivität I—II) chromatographiert.

| Frakt. | Lösungsmittel | Menge eluierte Substanz |
|--------|----------------------------------|--------------------------------|
| 1 | 5 ccm Petroläther-Benzol (3:1) | 50 mg Kristalle Smp. 107—110° |
| 2— 5 | 145 ccm Petroläther-Benzol (3:1) | 230 mg Kristalle Smp. 156—157° |
| 6 | 25 ccm Petroläther-Benzol (3:1) | 20 mg Kristalle Smp. 112—133° |

Die Fraktionen 2—5 werden viermal aus Chloroform-Methanol umgelöst; Blättchen vom Smp. 159—160°. Zur Analyse wurde während 37 Stunden im Hochvakuum bei 95—100° getrocknet.

3,608 mg Substanz gaben 9,745 mg CO₂ und 3,098 mg H₂O

C36H56O6 Ber. C 73,93 H 9,65 %
Gef. C 73,71 H 9,61 %

$[\alpha]_D = -9,7^{\circ}$ ($c = 1,149$)

Es liegt Verbindung LXXI vor.

Verseifung von Trioldiacetat LXIX

300 mg Substanz werden mit 10 ccm 3prozentiger methanolischer Kalilauge während 1½ Stunden am Rückfluss gekocht, in 100 ccm Wasser gegossen und in Aether aufgenommen. Nach gründlichem Waschen mit Wasser wird das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand (230 mg) in 80 ccm Benzol-Aether (1:1) gelöst und über eine Säule von 7 g Aluminiumoxyd (Aktivität I—II) chromatographiert.

| Frakt. | Lösungsmittel | Menge eluierte Substanz |
|--------|-----------------------------|--------------------------------|
| 1— 3 | 90 ccm Benzol-Aether (1:1) | Spuren amorph |
| 4 | 30 ccm Benzol-Aether (1:1) | 10 mg Kristalle Smp. 144—152° |
| 5— 6 | 80 ccm Benzol-Aether (1:1) | 80 mg Kristalle Smp. 228—233° |
| 7— 9 | 230 ccm Benzol-Aether (1:1) | 110 mg Kristalle Smp. 243—244° |
| 10—13 | 330 ccm Aether | 20 mg Oel |

Die vereinigten Fraktionen 7—9 ergeben nach dreimaliger Umkristallisation aus Chloroform-Methanol Blättchen vom Smp. 249,5—250°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 205° Blocktemperatur sublimiert.

3,763 mg Substanz gaben 10,821 mg CO₂ und 3,702 mg H₂O

C30H50O3 Ber. C 78,55 H 10,99 %
Gef. C 78,48 H 11,01 %

$[\alpha]_D = +58^{\circ}$ ($c = 0,686$)

Es liegt Verbindung LXX vor.

Tosylierung von Trioldiacetat LXIX

1,2 g Substanz werden im Einschlussrohr mit 12 ccm absolutem Benzol, 10 ccm Pyridin und 1 g p-Toluolsulfosäurechlorid über Nacht auf 140° erhitzt. Das dunkelbraune Reaktionspro-

dukt wird in Wasser gegossen und anschliessend in Aether aufgenommen. Nach gründlichem Waschen mit verdünnter Natronlauge, verdünnter Schwefelsäure und Wasser wird zur Trockene eingedampft, der Rückstand (1,08 g) in 30 ccm Petroläther-Benzol (3:1) gelöst und über 25 g Aluminiumoxyd (Aktivität I—II) chromatographiert.

| Frakt. | Lösungsmittel | Menge eluierte Substanz |
|--------|----------------------------------|-----------------------------|
| 1— 7 | 240 ccm Petroläther-Benzol (3:1) | 50 mg Oel |
| 8 | 100 ccm Petroläther-Benzol (3:1) | 690 mg Nadeln Smp. 119—123° |
| 9—15 | 875 ccm Petroläther-Benzol (1:1) | Spuren Oel |
| 16—19 | 430 ccm Benzol-Aether (1:1) | 300 mg Oel |

Fraktion 8 ergibt nach viermaligem Umlösen aus Aether-Petroläther Nadeln, welche bei 129,5—131° schmelzen, wieder vollständig erstarren und bei 194—195,5° ein zweites Mal schmelzen. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 65—70° während 15 Stunden getrocknet.

3,700 mg Substanz gaben 9,585 mg CO₂ und 2,930 mg H₂O
 5,513 mg Substanz verbr. bei der S-Bestimmung 0,779 ccm 0,02-n KJO₃

C₄₁H₆₀O₇S Ber. C 70,65 H 8,68 S 4,60 %
 Gef. C 70,70 H 8,86 S 4,53 %

[α]_D = -6,7° (c = 0,927)

Es liegt Verbindung LXXIII vor.

Umsetzung des Tosylats (LXXIII) mit Natriumjodid

650 mg Substanz werden mit 20 ccm absolutem Aceton und 600 mg frisch geschmolzenem Natriumjodid über Nacht im Einschussrohr auf 205° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird weitgehend vom Aceton befreit, und in Wasser gegossen. Nach dem Aufnehmen in Aether wäscht man mit Natriumthiosulfat-Lösung und Wasser. Das dunkelbraune Reaktionsprodukt wird fünfmal aus Chloroform-Feinsprit umkristallisiert; Nadeln, die bei 229—230° unter Zersetzung schmelzen. Zur Analyse wurde im Hochvakuum während 46 Stunden bei 90—95° getrocknet.

3,688 mg Substanz gaben 8,454 mg CO₂ und 2,690 mg H₂O
4,340 mg Substanz gaben 1,558 mg AgJ

| | | | |
|--|--------------|--------|-----------|
| C ₃₄ H ₅₃ O ₄ J | Ber. C 62,56 | H 8,19 | J 19,45 % |
| | Gef. C 62,56 | H 8,16 | J 19,41 % |

$[\alpha]_D = +2^{\circ}$ ($c = 0,939$)

Es liegt Verbindung LXXIV vor.

Hydrierung des Jodids (LXXIV)

300 mg Jodid werden in 30 ccm Dioxan-Feinsprit (1:1) gelöst und in Gegenwart von Raney-Nickel hydriert. Um die freiwerdende Jodwasserstoffsäure zu neutralisieren werden vor der Hydrierung 26 mg Kaliumhydroxyd zugegeben. Nach zwei Stunden war die Wasserstoffaufnahme beendet. Der Katalysator wird abfiltriert, die Lösung zur Trockene eingedampft und der Rückstand (260) mg mit Pyridin-Acetanhydrid nachacetyliert. Danach löst man das Rohprodukt in 20 ccm Petroläther-Benzol (3:1) und filtriert durch eine Säule von 7 g Aluminiumoxyd (Aktivität I—II). 220 ccm Petroläther-Benzol (1:1) eluieren 200 mg Blättchen vom Smp. 222—224°. Nach dreimaligem Umlösen aus Chloroform-Methanol steigt der Smp. auf 226—227°. Die Mischprobe mit Maniladiol-diacetat²⁹) vom Smp. 206—207° schmilzt bei 176—190°. Zur Analyse wurde während 38 Stunden im Hochvakuum bei 115° getrocknet.

3,639 mg Substanz gaben 10,335 mg CO₂ und 3,352 mg H₂O

| | | |
|--|--------------|-----------|
| C ₃₄ H ₅₄ O ₄ | Ber. C 77,52 | H 10,33 % |
| | Gef. C 77,51 | H 10,31 % |

$[\alpha]_D = +11,3^{\circ}$ ($c = 0,927$)

Es liegt Verbindung LXXV vor.

Diacetyl-echinocyst-aldehyd LXXII

570 mg Palladium-Bariumsulfat-Katalysator werden in 2 ccm absolutem Xylol aufgeschwemmt, und man fügt 570 mg Diacetyl-echinocystsäure-chlorid in 13 ccm absolutem Xylol hinzu. Durch das auf 85° vorgewärmte Reaktionsgefäß (bestehend aus einer Glasfilternutsche) wird ein kräftiger Strom von trockenem Wasserstoff geleitet. Nach 8½ Stunden, wäh-

rend welcher Zeit die Temperatur von 85° beibehalten wurde, waren durch den aus der Reaktion frei gewordenen Chlorwasserstoff 8 ccm der vorgelegten 0,1-n Kalilauge neutralisiert, was 80% Umsetzung des Säurechlorids entspricht. Es wird vom Katalysator abfiltriert, zur Trockene eingedampft, in einer Aether-Chloroform-Mischung aufgenommen und unter Eiszusatz mit verdünnter Natronlauge durchgewaschen. Keine sauren Anteile können so abgetrennt werden. Nach dem Wegdampfen des Lösungsmittels beträgt der Rückstand 550 mg. Durch drei analoge Ansätze konnten total 1,79 g Roh-Aldehyd gewonnen werden. Diese werden in 50 ccm Petroläther-Benzol (3:1) gelöst und über eine Säule von 45 g Aluminiumoxyd (Aktivität I—II) chromatographiert.

| Frakt. | Lösungsmittel | Menge eluierte Substanz |
|--------|-----------------------------------|---------------------------------|
| 1 | 20 ccm Petroläther-Benzol (3:1) | 20 mg Oel |
| 2—6 | 1850 ccm Petroläther-Benzol (3:1) | 1220 mg Kristalle Smp. 175—177° |
| 7—10 | 850 ccm Petroläther-Benzol (1:1) | 80 mg Kristalle Smp. 172—175° |
| 11 | 200 ccm Petroläther-Benzol (1:1) | 10 mg Oel |
| 12—15 | 370 ccm Benzol | 20 mg Oel |
| 21—24 | 520 ccm Aether-Methanol (1:1) | 370 mg Kristalle Smp. 253—261° |
| 25 | 400 ccm Aether-Methanol (1:1) | 40 mg Kristalle Smp. 242—249° |
| 26 | 400 ccm Aether-Methanol (1:1) | 10 mg Kristalle Smp. 230—237° |

Die Fraktionen 2—10 werden vereinigt und zweimal aus Chloroform-Methanol umkristallisiert. Dabei steigt der Smp. auf 179—179,5°. Zur Analyse wurde während 44 Stunden im Hochvakuum bei 90—95° getrocknet.

3,732 mg Substanz gaben 10,326 mg CO₂ und 3,241 mg H₂O

$C_{34}H_{52}O_5$ Ber. C 75,51 H 9,69 %
Gef. C 75,51 H 9,72 %

$[\alpha]_D = -19,0^\circ$ (c = 1,048)

Es liegt Verbindung LXXII vor.

Die vereinigten Eluate 21—25 zeigten nach dreimaligem Umlösen aus Chloroform-Methanol einen Smp. von 271—272°. Die Verbindung gibt mit Diacetyl-echinocystsäure gemischt keine Schmelzpunktserniedrigung.

$[\alpha]_D = -11,7^\circ$ (c = 0,928)

Reduktion von Diacetyl-echinocyst-aldehyd LX XII nach Wolff-Kishner

500 mg Diacetyl-echinocyst-aldehyd werden in einem Einschlussrohr mit Natrium-Aethylat (hergestellt aus 1,5 g Natrium und 15 ccm Alkohol) und 2,5 ccm Hydrazinhydrat über Nacht auf 200° erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man 440 mg Rohprodukt. Dieses wird in 30 ccm Benzol-Aether (1:1) gelöst und durch eine Säule von 12 g Aluminiumoxyd (Aktivität I—II) chromatographiert.

| Frakt. | Lösungsmittel | Menge eluierte Substanz |
|--------|-----------------------------|-------------------------------------|
| 1 | 20 ccm Benzol-Aether (1:1) | 70 mg Oel |
| 2 | 50 ccm Benzol-Aether (1:1) | 100 mg Nadeln Smp. 204—216° |
| 3 | 100 ccm Benzol-Aether (1:1) | 130 mg Nadeln Smp. 215—220° |
| 4 | 150 ccm Benzol-Aether (1:1) | 60 mg Kristalle Smp. 238—242° |
| 5 | 200 ccm Benzol-Aether (1:1) | 50 mg körn. Kristalle Smp. 249—251° |
| 6 | 400 ccm Benzol-Aether (1:1) | 30 mg körn. Kristalle Smp. 249—253° |

Die Fraktionen 2 und 3 werden vereinigt und aus Aceton-Petroläther viermal umgelöst. Dabei erhält man feine, lange Nadeln vom Smp. 221—222°, welcher sich auch bei weiterem Umkristallisieren nicht mehr ändert. Die Substanz gibt eine positive Tetranitromethan-Probe und eine starke Rotfärbung mit Liebermann-Burckhardt-Reagens; mit Maniladiol gibt sie eine Schmelzpunktserniedrigung von 6°. Zur Analyse wurde während 62 Stunden bei 130—135° im Hochvakuum getrocknet.

3,680 mg Substanz gaben 10,940 mg CO₂ und 3,673 mg H₂O

| | | |
|--|--------------|-----------|
| C ₃₀ H ₅₀ O ₂ | Ber. C 81,39 | H 11,39 % |
| | Gef. C 81,13 | H 11,17 % |

Der Ansatz wurde mit 600 mg Substanz unter den gleichen Bedingungen wiederholt. Das Rohprodukt (560 mg) wird wieder über eine Säule von 15 g Aluminiumoxyd (Aktivität I—II) chromatographiert. 250 ccm Benzol-Aether (1:1) eluieren dabei 300 mg Nadeln vom Smp. 199—201°. Nach viermaligem Umlösen aus Aceton-Wasser steigt der Smp. auf 202—203°, verändert sich aber bei weiterem Umkristallisieren nicht mehr. Der Mischschmelzpunkt mit der beim ersten Ansatz gewonnenen

Verbindung vom Smp. 221° ergibt keine Erniedrigung, mit Maniladiol dagegen eine Erniedrigung von ca. 20°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 165—170° Blocktemperatur sublimiert. Der Smp. sinkt dabei auf 197—198°.

3,660; 3,756 mg Substanz gaben 10,885; 11,200 mg CO₂ und 3,710; 3,818 mg H₂O

| | | |
|--|--------------|-----------|
| C ₃₀ H ₅₀ O ₂ | Ber. C 81,39 | H 11,39 % |
| | Gef. C 81,15 | H 11,34 % |
| | Gef. C 81,38 | H 11,37 % |

[α]_D = +54,5; +54,7; +58,8° (c = 0,966; 0,877; 1,018)

Es liegt Verbindung LXXVI vor.

Die vereinigten Fraktionen 5 und 6 ergeben nach dreimaligem Umkristallisieren aus Chloroform-Petroläther körnige Kristalle vom Smp. 254,5—255°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 230—235° Blocktemperatur sublimiert.

3,752 mg Substanz gaben 10,797 mg CO₂ und 3,677 mg H₂O

| | | |
|--|--------------|-----------|
| C ₃₀ H ₅₀ O ₃ | Ber. C 78,55 | H 10,99 % |
| | Gef. C 78,53 | H 10,97 % |

[α]_D = +53,2° (c = 0,863)

Es liegt Verbindung LXX vor.

Acetylierung von LXXVI

a) 50 mg Substanz werden in 0,6 ccm absolutem Pyridin gelöst, mit 0,6 ccm Acetanhydrid versetzt, 15 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen und die Lösung am Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand (50 mg) wird durch eine Säule von 4 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) filtriert. 450 ccm Petroläther-Benzol (1:1) eluieren 45 mg Kristalle vom Smp. 254—258°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol steigt der Smp. auf 266,5—267°. Die Substanz wandelt sich in der Schmelzpunktskapillare zwischen 250—254° in lange Nadeln um. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 210—220° Blocktemperatur sublimiert.

3,774 mg Substanz gaben 10,872 mg CO₂ und 3,587 mg H₂O

| | | |
|--|--------------|-----------|
| C ₃₂ H ₅₂ O ₃ | Ber. C 79,28 | H 10,81 % |
| | Gef. C 79,25 | H 10,72 % |

[α]_D = +47,3° (c = 0,779)

Es liegt das 2-Monoacetat vor.

b) 80 mg Substanz werden mit 1 ccm Pyridin und 3 ccm Acetanhydrid eine Viertelstunde am Rückfluss gekocht, zur Trockene eingedampft und über eine Säule von 6 g Aluminiumoxyd (Aktivität I—II) chromatographiert.

| Frakt. | Lösungsmittel | Menge eluierte Substanz |
|--------|----------------------------------|-------------------------------|
| 1 | 8 ccm Petroläther-Benzol (3:1) | Spuren amorph |
| 2—3 | 30 ccm Petroläther-Benzol (3:1) | 60 mg Blättchen Smp. 223—224° |
| 4 | 40 ccm Petroläther-Benzol (3:1) | 10 mg Blättchen Smp. 218—227° |
| 5 | 100 ccm Petroläther-Benzol (3:1) | Spuren amorph |

Die Fraktionen 2—3 ergeben nach dreimaligem Umlösen aus Chloroform-Methanol Blättchen vom Smp. 226—226,5°, welche mit dem Diacetat LXXV (via Thioester) keine Erniedrigung des Schmelzpunktes zeigen.

$$[\alpha]_D = +8^\circ \quad (c = 0,887)$$

Oxydation des Diols (LXXVI) mit Chromsäure

260 mg Substanz werden in 40 ccm Eisessig gelöst und unter Umrühren bei Zimmertemperatur 160 mg Chromtrioxyd in 10 ccm Eisessig innerhalb einer Stunde zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird weitere 4 Stunden stehen gelassen, dann mit einigen ccm Methanol versetzt und in Wasser gegossen. Nach dem Aufnehmen in Aether wäscht man gründlich mit verdünnter Natronlauge und Wasser durch. Der Aether wird abgedampft und der Rückstand (220 mg) durch 6 g Aluminiumoxyd (Aktivität I—II) filtriert. Aus Methylenchlorid-Methanol erhält man glänzende Blättchen vom Smp. 212,5—213°. Das Produkt ergibt mit Maniladion vom Smp. 213—213,5°²¹⁾ gemischt keine Erniedrigung des Schmelzpunktes. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 170° Blocktemperatur sublimiert.

3,621 mg Substanz gaben 10,88 mg CO₂ und 3,412 mg H₂O

| | | |
|--|--------------|-----------|
| C ₃₀ H ₄₆ O ₂ | Ber. C 82,14 | H 10,57 % |
| | Gef. C 82,03 | H 10,55 % |

$$[\alpha]_D = +54,5^\circ \quad (c = 1,115)$$

D. Gewinnung einer isomeren Echinocystsäure

Diacetyl-quillaja-lacton

1 g Roh-Quillajasäure (Produkt B, Tabelle V) werden in fein gepulvertem Zustand in einem Schliff-Erlenmeyer mit 8 ccm Bromwasserstoffsäure in Eisessig-Lösung (33%) übergossen und unter häufigem Umschütteln drei Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wird in 100 ccm Wasser gegossen, mit Aether-Chloroform ausgezogen und unter Eiszusatz mit verdünnter Natronlauge, verdünnter Schwefelsäure und Wasser gründlich gewaschen. Der nach dem Abdampfen des Lösungsmittels erhaltene braune Rückstand (1,06 g) wird in 30 ccm Petroläther-Benzol gelöst und durch eine Säule von 27 g Aluminiumoxyd (Aktivität I—II) chromatographiert.

| Frakt. | Lösungsmittel | Menge eluierte Substanz |
|--------|----------------------------------|-----------------------------|
| 1 | 50 ccm Petroläther-Benzol (1:1) | 280 mg Nadeln Smp. 288—290° |
| 2— 3 | 120 ccm Petroläther-Benzol (1:1) | 300 mg Nadeln Smp. 285—288° |
| 4 | 100 ccm Petroläther-Benzol (1:1) | 50 mg Nadeln Smp. 280—284° |
| 5 | 150 ccm Petroläther-Benzol (1:1) | 40 mg Nadeln Smp. 275—280° |
| 6 | 200 ccm Petroläther-Benzol (1:1) | 30 mg Nadeln Smp. 257—274° |
| 7 | 400 ccm Petroläther-Benzol (1:1) | 30 mg Oel |
| 8—11 | 450 ccm Benzol | 220 mg Oel |

Die Fraktionen 1—5 ergeben nach dreimaligem Umlösen aus Chloroform-Methanol Nadeln vom Smp. 298—299°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 250° Blocktemperatur sublimiert.

3,780 mg Substanz gaben 9,908 mg CO₂ und 2,988 mg H₂O

C₃₄H₅₀O₇ Ber. C 71,55 H 8,83 %

Gef. C 71,53 H 8,85 %

$[\alpha]_D = -17,1^{\circ}$ (c = 1,167)

Es liegt Verbindung LXXVIII vor.

Verseifung von Diacetyl-quillaja-lacton

100 mg Diacetat werden mit 10 ccm 5prozentiger methylalkoholischer Kalilauge eine halbe Stunde am Rückfluss gekocht.

Nach der üblichen Aufarbeitung werden nach zweimaligem Umlösen aus Chloroform-Methanol Blättchen vom Smp. 339,5—340° erhalten. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 280° Blocktemperatur sublimiert.

3,803 mg Substanz gaben 10,327 mg CO₂ und 3,230 mg H₂O
 $C_{30}H_{46}O_5$ Ber. C 74,03 H 9,53 %
 Gef. C 74,11 H 9,50 %

$[\alpha]_D = -3,4^{\circ}$ (c = 1,081)

Es liegt das Lacton LXXVIII a vor.

Iso-echinocystsäure

4 g Diacetyl-quillaja-lacton werden in einem Einschlussrohr mit Natriumalkoholat (hergestellt aus 45 ccm Alkohol und 4,5 g Natrium) und 12 ccm Hydrazinhydrat versetzt und über Nacht auf 200° erhitzt. Das nach üblicher Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt (3,2 g) wird dreimal aus Chloroform-Methanol umgelöst; Blättchen vom Smp. 325—329°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 290° Blocktemperatur sublimiert, wobei der Smp. auf 321—325° sinkt. Eine Mischprobe dieses Produktes mit Echinocystsäure zeigt einen Smp. von 311—324°.

3,724 mg Substanz gaben 10,397 mg CO₂ und 3,414 mg H₂O
 $C_{30}H_{48}O_4$ Ber. C 76,22 H 10,24 %
 Gef. C 76,19 H 10,27 %

$[\alpha]_D = +15,8^{\circ}$ (c = 1,052)

Es liegt die Säure LXXIX vor.

Oxydation der Iso-echinocystsäure zum Nor-diketon (LXXXI) mit Chromsäure

940 mg Substanz werden in 20 ccm Benzol gelöst und mit 300 mg Chromtrioxyd in 10 ccm Wasser und 30 ccm Eisessig während 18 Stunden bei Zimmertemperatur geschüttelt. Die überschüssige Chromsäure wird mit wenig Methanol zerstört, das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen, in Aether-Chloroform aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Den nach dem Abjagen des Lösungsmittels erhaltenen Rückstand kocht man mit 20 ccm Xylol eine Viertelstunde unter Rückfluss (zur vollständigen Decarboxylierung), dampft die Lösung zur Trockene

ein und trennt wie üblich in saure und neutrale Anteile: die Säuren (40 mg) wurden nicht weiter verarbeitet. Der Neutralteil (840 mg) wird in 70 ccm Petroläther-Benzol (1:1) gelöst und über eine Säule von 5,5 g Aluminiumoxyd (Aktivität I—II) chromatographiert.

| Frakt. | Lösungsmittel | Menge eluierte Substanz |
|--------|----------------------------------|--------------------------------|
| 1 | 30 ccm Petroläther-Benzol (1:1) | 60 mg Oel |
| 2—8 | 820 ccm Petroläther-Benzol (1:1) | 430 mg Kristalle Smp. 176—179° |
| 9—10 | 800 ccm Petroläther-Benzol (1:1) | 70 mg Oel |
| 11—13 | 420 ccm Benzol | Spuren Oel |
| 14—18 | 310 ccm Benzol-Aether (1:1) | 60 mg Kristalle Smp. 270—306° |
| 19—21 | 640 ccm Aether | 160 mg Oel |

Die vereinigten Fraktionen 2—8 werden viermal aus Chloroform Methanol umkristallisiert; dabei erhöht sich der Smp. auf 184—185°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 120° während 63 Stunden getrocknet.

3,688 mg Substanz gaben 11,050 mg CO₂ und 3,408 mg H₂O

C₂₉H₄₄O₂ Ber. C 82,02 H 10,45 %
 Gef. C 81,77 H 10,34 %

[α]_D = +99,3° (c = 1,058)

Iso-echinocystsäure-methylester

5 g Iso-echinocystsäure werden in Aceton aufgeschlemmt und mit ätherischer Diazomethan-Lösung verestert. Nach der üblichen Aufarbeitung wird das rohe Reaktionsprodukt (5,1 g) in 80 ccm Benzol gelöst und auf eine Säule von 100 g Aluminiumoxyd (Aktivität I—II) aufgezogen.

| Frakt. | Lösungsmittel | Menge eluierte Substanz |
|--------|-------------------------------|---------------------------------|
| 1—4 | 200 ccm Benzol | 20 mg amorph |
| 5 | 200 ccm Benzol | 190 mg Kristalle Smp. 220—222° |
| 6—14 | 5180 ccm Benzol-Aether (1:1) | 4280 mg Kristalle Smp. 221—223° |
| 15—19 | 1250 ccm Aether | 100 mg Kristalle Smp. 220—222° |
| 20—22 | 300 ccm Aether-Methanol (1:1) | 440 mg Oel |

Durch fünfmaliges Umlösen der vereinigten Fraktionen 5—19 erhält man Nadeln vom Smp. 227—227,5°. Das Produkt zeigt eine positive Farbreaktion mit Tetranitromethan; die Mischprobe mit Echinocystsäure-methylester zeigt einen Smp. von 192—199°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 180—190° Blocktemperatur sublimiert, wobei der Smp. auf 224—224,5° sinkt.

3,744 mg Substanz gaben 10,462 mg CO₂ und 3,416 mg H₂O
 8,787 mg Substanz gaben nach Zerewitinoff 0,837 ccm CH₄ (0°, 760 mm)

C₃₁H₅₀O₄ Ber. C 76,49 H 10,36 2 akt. H 0,42 %
 Gef. C 76,26 H 10,21 2 akt. H 0,43 %

$[\alpha]_D = +43,5^\circ$ ($c = 1,023$)

Es liegt der Ester LXXIX a vor.

Oxydation von Iso-echinocystsäure-methylester zum entsprechenden Diketomethylester mit Chromsäure

500 mg Substanz werden in 50 ccm Eisessig gelöst und unter Umschütteln während einer Stunde eine Lösung von 270 mg Chromtrioxyd in 20 ccm Eisessig zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird nach vier Stunden mit einigen Kubikzentimetern Methanol versetzt und wie üblich aufgearbeitet. Die neutralen Anteile der Reaktion (470 mg) werden in 20 ccm Petroläther-Benzol (1:1) gelöst und durch eine Säule von 15 g Aluminiumoxyd (Aktivität I—II) chromatographiert.

| Frakt. | Lösungsmittel | Menge eluierte Substanz |
|--------|----------------------------------|--------------------------------|
| 1 | 20 ccm Petroläther-Benzol (1:1) | 20 mg Oel |
| 2—10 | 720 ccm Petroläther-Benzol (1:1) | 260 mg Kristalle Smp. 152—156° |
| 11—13 | 230 ccm Benzol | 30 mg Kristalle Smp. 242—255° |
| 14—17 | 350 ccm Benzol-Aether | 60 mg Kristalle Smp. 247—258° |
| 18—20 | 760 ccm Benzol-Aether | 70 mg Kristalle Smp. 264—292° |
| 21—26 | 1520 ccm Aether | 20 mg amorph |

Nach viermaligem Umlösen der Fraktionen 2—10 aus Chloroform-Methanol erhält man derbe Prismen vom Smp. 190—190,5°, welche mit dem entsprechenden Diketon aus Echinocystsäure gemischt einen Smp. von 134—141° zeigen. Zur Ana-

lyse wurde im Hochvakuum bei 95° während 76 Stunden getrocknet.

3,712 mg Substanz gaben 10,488 mg CO₂ und 3,194 mg H₂O

C₃₁H₄₆O₄ Ber. C 77,13 H 9,61 %

Gef. C 77,11 H 9,63 %

[α]_D = -33,7° (c = 1,215)

Es liegt das Diketon LXXXII vor.

Acetylierung von Iso-echinocystsäuremethylester

500 mg Substanz werden in üblicher Weise mit Acetanhydrid-Pyridin acetyliert. Das rohe Reaktionsprodukt wird in Petroläther-Benzol (1:1) gelöst und durch eine Säule von 16 g Aluminiumoxyd (Aktivität I—II) chromatographiert. 830 ccm Petroläther-Benzol (1:1) eluieren 420 mg Blättchen vom Smp. 221—223°. Nach viermaligem Umlösen aus Chloroform-Methanol steigt der Smp. auf 227—227,5°. Analysiert wurden zwei Präparate, wovon eines im Hochvakuum bei 190° Blocktemperatur sublimiert, das andere dagegen im Hochvakuum bei 120° während 37 Stunden getrocknet wurde. Mit Diacetyl-echinocystsäuremethylester gemischt zeigt das Produkt einen Smp. von 173—198°.

3,690; 3,761 mg Substanz gaben 9,907; 10,196 mg CO₂ und 3,133; 3,123 mg H₂O

C₃₅H₅₄O₆ Ber. C 73,64 H 9,54 %

Gef. C 73,27 H 9,50 %

Gef. C 73,98 H 9,29 %

[α]_D = +8,7° (c = 1,036)

Es liegt das Diacetat vor.

E. Verschiedene Reaktionen

Umsetzung von Diacetyl-echinocystsäuremethylester mit N-Brom-succinimid

1 g Substanz wird mit 675 mg 99prozentigem N-Brom-succinimid und einer Messerspitze Bariumcarbonat in 300 ccm absolutem Tetrachlorkohlenstoff während zwei Stunden am

Rückfluss gekocht. Die kalte Lösung wird vom Succinimid und vom Bariumcarbonat abfiltriert, am Vakuum weitgehend eingengt und in Wasser gegossen. Das Reaktionsgemisch nimmt man in Aether-Chloroform auf und wäscht gründlich mit verdünnter Natronlauge, verdünnter Schwefelsäure und Wasser durch. Der nach dem Abdunsten des Lösungsmittels erhaltene Rückstand (1,05 g) wird über eine Säule von 35 g Aluminiumoxyd (Aktivität I—II) chromatographiert.

| Frakt. | Lösungsmittel | Menge eluierte Substanz |
|--------|----------------------------------|--------------------------------|
| 1—3 | 30 ccm Petroläther-Benzol (1:1) | 20 mg Oel |
| 4—5 | 30 ccm Petroläther-Benzol (1:1) | 110 mg Kristalle Smp. 214—216° |
| 6—7 | 150 ccm Petroläther-Benzol (1:1) | 220 mg Kristalle Smp. 201—206° |
| 8—9 | 350 ccm Petroläther-Benzol (1:1) | 200 mg Kristalle Smp. 195—198° |
| 10 | 250 ccm Petroläther-Benzol (1:1) | 60 mg Kristalle Smp. 111—142° |
| 11 | 400 ccm Petroläther-Benzol (1:1) | 40 mg Oel |
| 12 | 450 ccm Petroläther-Benzol (1:1) | 20 mg Kristalle Smp. 163—168° |
| 13—18 | 630 ccm Benzol | 180 mg Kristalle Smp. 165—169° |
| 19 | 10 ccm Benzol-Aether (1:1) | 20 mg Kristalle Smp. 157—169° |
| 20—26 | 940 ccm Benzol-Aether (1:1) | 160 mg Oel |

Die Fraktionen 4—9 werden vereinigt und viermal aus Chloroform-Methanol umkristallisiert; Blättchen vom Smp. 216,5 bis 217°. Zur Analyse wurde während 63 Stunden im Hochvakuum bei 120° getrocknet.

3,778 mg Substanz gaben 10,216 mg CO₂ und 3,124 mg H₂O

C₃₅H₅₂O₆ Ber. C 73,91 H 9,22 %
Gef. C 73,79 H 9,52 %

[α]_D = +186,5° (c = 1,119)

Es liegt der Dehydro-ester (LII) vor.

Die vereinigten Fraktionen 12—19 ergeben nach dreimaligem Umlösen aus Chloroform-Methanol Blättchen vom Smp. 168—169°. Zur Analyse wurde 63 Stunden im Hochvakuum bei 120° getrocknet.

3,770 mg Substanz gaben 9,963 mg CO₂ und 2,916 mg H₂O

C₃₅H₅₀O₇ Ber. C 72,13 H 8,65 %
Gef. C 72,12 H 8,66 %

[α]_D = -142,5° (c = 1,006)

Es liegt das Keto-dien (LIII) vor.

Mesylierung von 2-Monoacetyl-echino- cystsäure-methylester

300 mg trockene Substanz werden in 2 ccm absolutem Pyridin gelöst, mit 0,3 ccm frisch destilliertem Methansulfosäurechlorid versetzt und 48 Stunden stehen gelassen. Man giesst das Reaktionsgemisch in ca. 100 ccm Wasser, lässt eine Stunde stehen, um das überschüssige Chlorid zu zerstören, nimmt in Aether-Chloroform auf und schüttelt mit verdünnter Schwefelsäure und Wasser durch. Das Rohprodukt der Reaktion (330 mg) wird zweimal aus Methanol, einmal aus Ligroin und dreimal aus Chloroform-Methanol umkristallisiert. Man erhält Prismen, die sich bei 158—158,5° spontan zersetzen unter Bildung einer dunkelroten Flüssigkeit. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° während 48 Stunden getrocknet.

3,786 mg Substanz gaben 9,324 mg CO₂ und 3,060 mg H₂O

C₃₄H₅₄O₇S Ber. C 67,29 H 8,96 %

Gef. C 67,21 H 9,04 %

[α]_D = +10,7° (c = 1,142)

Umsetzung des Mesylats mit Natriumjodid

310 mg Substanz werden mit 10 ccm trockenem Aceton und 600 mg frisch geschmolzenem Natriumjodid im Einschlussrohr über Nacht auf 100° erhitzt. Das Aceton wird im Vakuum weitgehend vom Reaktionsgemisch entfernt. Man nimmt in Aether-Chloroform auf und wäscht gründlich mit Natriumthiosulfat-Lösung und Wasser durch. Der Rückstand der ätherischen Lösung (250 mg) wird in 20 ccm Petroläther gelöst und durch 6 g Aluminiumoxyd (Aktivität I—II) chromatographiert.

| Frakt. | Lösungsmittel | Menge eluierte Substanz |
|--------|----------------------------------|----------------------------------|
| 1— 2 | 40 ccm Petroläther | |
| 3— 5 | 50 ccm Petroläther-Benzol (1:1) | 160 mg Kristalle Smp. 176,5—181° |
| 6 | 50 ccm Petroläther-Benzol (1:1) | 10 mg Kristalle Smp. 160—168° |
| 7— 8 | 150 ccm Petroläther-Benzol (1:1) | Spuren Oel |
| 9—11 | 90 ccm Benzol | 60 mg Oel |

Die Fraktionen 3—5 ergeben nach dreimaligem Umlösen aus Chloroform-Methanol filzige Nadeln vom Smp. 195—195,5°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 170° Blocktemperatur sublimiert.

3,673 mg Substanz gaben 10,448 mg CO₂ und 3,230 mg H₂O

| | | |
|--|--------------|----------|
| C ₃₃ H ₅₀ O ₄ | Ber. C 77,60 | H 9,87 % |
| | Gef. C 77,63 | H 9,84 % |

$[\alpha]_D = +21,8^\circ$ ($c = 1,124$)

Zusammenfassung

1. Die Quillajasäure wurde nach einem modifizierten Verfahren aus der Panamarinde isoliert und präparativ in Echinocystensäure übergeführt.
2. Durch stufenweise Abbaureaktionen konnte der die zweite Hydroxyl-Gruppe der Echinocystensäure tragende Ring geöffnet werden. Das Abbauprodukt wurde in der Folge thermisch zersetzt und darauf eine Verbindung der wahrscheinlichen Zusammensetzung $C_{22}H_{32}O_5$ isoliert, in der ein hydriertes Phenanthren-Derivat vorliegen kann.
3. Es wurde bewiesen, dass die zweite, bis jetzt nicht lokalisierte Hydroxylgruppe im Maniladiol an demselben Kohlenstoffatom liegt, wie das zweite Hydroxyl in der Echinocystensäure (16 oder 22); das Hydroxyl des Maniladiols unterscheidet sich nur in der räumlichen Lage (epi-Form).
4. Bei der Reduktion von Diacetyl-quillaja-lacton nach Wolff-Kishner konnte eine isomere Echinocystensäure gewonnen werden. Es ist wahrscheinlich, dass sich das neue Isomere von der Echinocystensäure in der Lage der Doppelbindung unterscheidet.

Die Analysen wurden in der mikroanalytischen Abteilung des Chemischen Institutes der ETH von Herrn W. Manser ausgeführt. Bei der Extraktion der Quillajasäure aus Panamarinde half Herr R. Kempf, jun. mit.

Den genannten Herren, sowie Frau G. Acklin, danke ich bestens für ihre wertvolle Hilfe.

Literaturverzeichnis

- 1) *Ann. Reports* 34, 338 (1937).
 - 2) *Helv.* 26, 2242 (1943); 27, 1185 (1944); 28, 380 (1945).
 - 3) *Helv.* 22, 350 (1939); 26, 280 (1943).
 - 4) *Helv.* 22, 788 (1939).
 - 5) *Helv.* 26, 265 (1943).
 - 6) *Helv.* 25, 775 (1942).
 - 7) *Helv.* 26, 2283 (1943).
 - 8) *Helv.* 28, 380 (1945).
 - 9) *Soc.* 1939, 1130.
 - 10) *Soc.* 1940, 612.
 - 11) *Am. Soc.* 66, 2267 (1944).
 - 12) *Soc.* 1941, 552.
 - 13) *Helv.* 26, 280, 2278 (1943).
 - 14) *Helv.* 26, 265, 2278 (1943).
 - 15) *Helv.* 27, 1532 (1944).
 - 16) *Helv.* 26, 1285 (1943).
 - 17) *Helv.* 20, 804 (1937).
 - 18) *Soc.* 1940, 795; 1941, 181; 1942, 198.
 - 19) *B.* 39, 2467 (1906).
 - 20) *Helv.* 29, 442 (1946).
 - 21) *Helv.* 29, 1124 (1946).
 - 22) *Helv.* 26, 2218 (1943).
 - 23) *Am. Soc.* 56, 1403 (1934).
 - 24) *Helv.* 29, 360 (1946).
 - 25) *Helv.* 20, 1553 (1937).
 - 26) *Soc.* 1942, 195; *Helv.* 29, 1126 (1946).
 - 27) *Am Soc.* 66, 1267 (1944); 61, 983 (1939).
 - 28) *Z. physiol. Chem.* 160, 301 (1926).
-

Leer - Vide - Empty

Lebenslauf

Ich wurde am 23. Dezember 1918 in Samaden (Graubünden) geboren. Die Primar- und Sekundarschule besuchte ich in Weinfelden. Im Frühling 1933 trat ich in die Oberrealabteilung der Thurgauischen Kantonsschule in Frauenfeld ein, wo ich im Herbst 1937 die Maturitätsprüfung ablegte. Anschliessend begann ich mein Studium an der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich, wo ich nach vielen Unterbrüchen durch den Militärdienst im Herbst 1943 mit dem Diplom eines Ingenieur-Chemikers abschloss. Die vorliegende Promotionsarbeit wurde neben meiner Tätigkeit als Assistent am organisch-chemischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Professor Dr. L. Ruzicka ausgeführt.

Zürich, anfangs Juli 1946.

Claudio Nisoli