

Zusammenfassung.

Aus den unverseifbaren Anteilen des „shea-nut“-Öls wurde ein tetracyclischer, zweifach ungesättigter Triterpenalkohol $C_{30}H_{50}O$ (II) isoliert, der eine reaktionsfähige, in einer Isopropylidengruppe liegende, und eine reaktionsträge, vollständig substituierte Doppelbindung besitzt. Durch Entfernen der Hydroxylgruppe und der hydrierbaren Doppelbindung von II wurde ein bisher unbekannter, tetracyclischer Kohlenwasserstoff $C_{30}H_{52}$ (IX) gewonnen. Der Alkohol II ist mit dem von *I. Heilbron*, *E. R. H. Jones* und *P. A. Robins* unlängst beschriebenen Butyrospermol identisch.

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

217. Untersuchungen über Organextrakte.

15. Mitteilung¹⁾.

**Über die Lage der zweiten Carbonyl-Gruppe im Diketon D
(Oxo-cis-tetrahydro-jonon) aus dem Harn trächtiger Stuten**

von **V. Prelog** und **R. Schneider**.

(20. VI. 49.)

Aus dem Harn trächtiger Stuten liess sich neben anderen Verbindungen mit 13 Kohlenstoffatomen ein Diketon D, $C_{13}H_{22}O_2$, isolieren, für welches die Konstitution eines Oxo-cis-tetrahydro-jonons bewiesen werden konnte²⁾. Schon in der ersten Mitteilung über diese Verbindung wurde ohne eine eingehendere Begründung erwähnt, dass der zweite Carbonyl-Sauerstoff am Kohlenstoffatom 5 des Cyclohexan-Ringes sitzt (vgl. Formel I). In der vorliegenden Mitteilung wollen wir über die Versuche berichten, welche zu dieser Schlussfolgerung führten.

Durch den Vergleich mit synthetisch hergestellten Oxo-tetrahydro-jononen³⁾ liess sich zuerst zeigen, dass die zweite Carbonyl-Gruppe nicht in α - oder in β -Stellung zu der ersten liegen kann. Als Träger des zweiten Sauerstoffes kamen also nur die Kohlenstoffatome 4, 5 und 6 im Cyclohexan-Ring des Jonon-Gerüsts in Frage.

Das Diketon D wurde darauf mit einem Überschuss von Phenylmagnesiumbromid umgesetzt und das Umsetzungsprodukt mit Selen dehydriert. Das Dehydrierungsprodukt gab bei der Oxydation mit

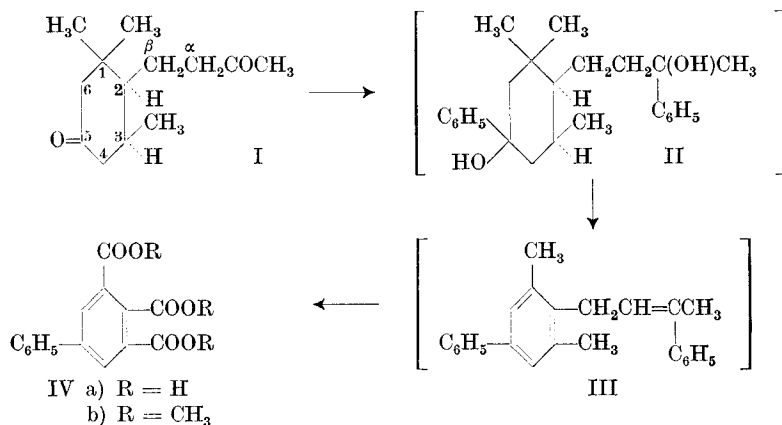
¹⁾ 14. Mitt., Helv. **31**, 2133 (1948).

²⁾ Helv. **31**, 1799 (1948).

³⁾ *V. Prelog* und *H. Frick*, Helv. **31**, 2135 (1948).

Kaliumpermanganat eine krystalline Säure vom Smp. 227—230° (Zers.), welche in Form ihres Trimethylesters $C_{18}H_{16}O_6$ vom Smp. 103—104° erfasst wurde. Durch den Vergleich mit einem synthetisch hergestellten Präparat liess sich zeigen, dass es sich um den Trimethylester der bisher unbekannten Diphenyl-3,4,5-tricarbonsäure handelt. Aus dem Formelschema I—IV folgt, dass dieses Abbauprodukt nur dann ohne Umlagerung entstehen kann, wenn das zweite Sauerstoffatom des Diketons D am Kohlenstoffatom 5 sitzt. In den beiden anderen möglichen Fällen (Kohlenstoffatom 4 oder 6) müsste bei den durchgeführten Reaktionen die bekannte Diphenyl-2,3,4-tricarbonsäure¹⁾ entstehen.

Da sich mehrere weitere Verbindungen mit 13 Kohlenstoffatomen und 2 Sauerstoffatomen aus dem Stutenharn²⁾ und aus dem Bibergeil (Castoreum)³⁾ mit dem Diketon D experimentell verknüpfen liessen, so bildet der Beweis für die Lage des zweiten Carbonyls in der letztgenannten Verbindung zugleich den Beweis für die Lage des zweiten Sauerstoffatoms in den erwähnten Naturstoffen. In allen diesen Verbindungen sitzt also der zweite Sauerstoff an demjenigen Kohlenstoffatom, welches in verschiedenen in der Natur weit verbreiteten Carotinoiden (wie z. B. im Xanthophyll usw.) mit Sauerstoff-Funktionen besetzt ist.



Die Synthese der Diphenyl-3,4,5-tricarbonsäure (IVa), die wir zu Vergleichszwecken brauchten, gelang auf folgendem Wege. Durch energische Nitrierung von Hemimellithsäure (V) entsteht, wie sich aus folgenden Versuchen schliessen lässt, die 5-Nitro-hemimellithsäure (VI).

In der Literatur sind zwei Nitro-hemimellithsäuren beschrieben. Eine wurde von J. W. Cook und C. L. Hewett⁴⁾ durch Oxydation von 4-Nitro-naphtalsäure (?) mit Salpeter-

¹⁾ G. Charrier und E. Ghighi, B. **69**, 2223 (1936), Smp. 210—212°.

²⁾ V. Prelog, J. Führer, R. Hagenbach und R. Schneider, Helv. **31**, 1799 (1948).

³⁾ E. Lederer, V. Prelog und R. Schneider, Helv. **31**, 2133 (1948).

⁴⁾ Soc. **1934**, 371.

säure erhalten. Dieser Säure, welche einen Trimethylester mit dem Smp. 143—144° gibt, wurde auf Grund ihrer Entstehungsweise die Struktur einer 4-Nitro-hemimellithsäure zugeschrieben. Die zweite isomere Nitro-hemimellithsäure, mit dem Trimethylester vom Smp. 110°, bildete sich durch Oxydation eines Dekahydro-pyrens mit Salpetersäure¹⁾. Da für die zuerst hergestellte Säure die Konstitution gesichert schien, sollte es sich hier um die 5-Nitro-hemimellithsäure handeln.

Die von uns durch Nitrierung von Hemimellithsäure hergestellte Nitro-Verbindung liefert einen Methylester vom Smp. 144—145° und ist demnach wahrscheinlich mit der von *Cook* und *Hewett* hergestellten Säure identisch. Trotzdem handelt es sich nicht um die 4-Nitro-hemimellithsäure, sondern um die 5-Nitro-hemimellithsäure.

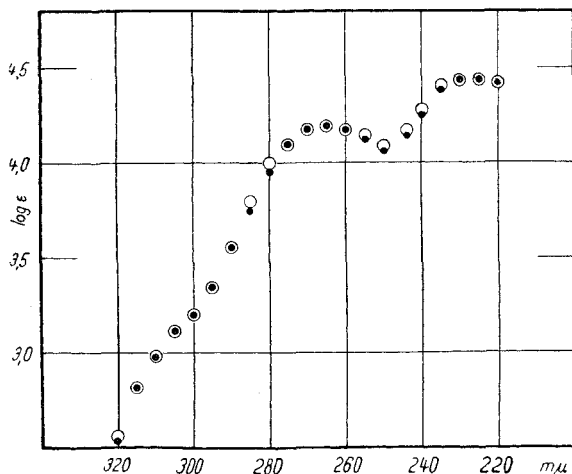
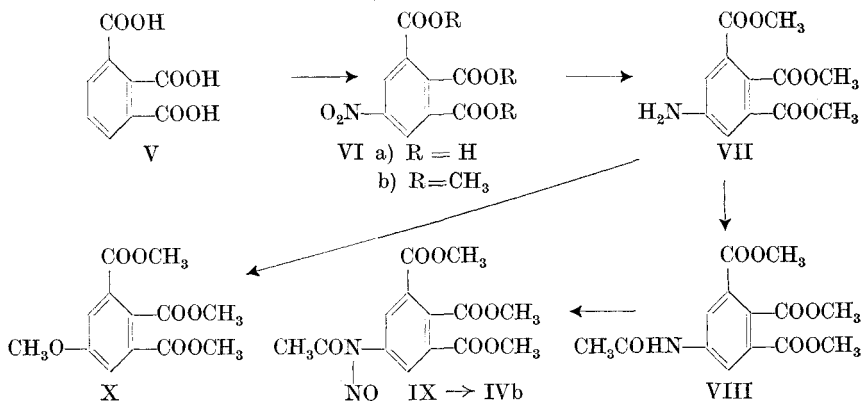


Fig. 1.

Diphenyl-3,4,5-tricarbonsäure-trimethylester.

○ ○ aus Diketon D

● ● synthetisch.



¹⁾ J. M. L. Cameron, J. W. Cook und W. Graham, Soc. 1945, 287.

Zum Konstitutionsbeweis wurde der Trimethylester der von uns hergestellten Nitro-hemimellithsäure mit einem Platinosyd-Katalysator in Methanol zu dem entsprechenden Amino-hemimellithsäure-trimethylester hydriert. Dieser letztere gab beim Diazotieren, Verköchen des Diazonium-Salzes und Verätherung mit Diazomethan einen Methoxy-hemimellithsäure-trimethylester vom Smp. 83,5–84,5°. Wie der Vergleich mit einem auf eindeutigem Wege von *A. L. Wilds* und *C. Djerassi*¹⁾ hergestellten Präparat zeigte, handelt es sich um den 5-Methoxy-hemimellithsäure-trimethylester (X). Daraus folgt, dass wir 5-Nitro- und 5-Amino-hemimellithsäure-trimethylester (VIb und VII) in den Händen hatten. Die Konstitution der in der Literatur beschriebenen Nitro-hemimellithsäuren muss also überprüft werden.

Das N-Acetyl-Derivat des 5-Amino-hemimellithsäure-trimethylesters (VIII) wurde mit Nitrosyl-chlorid in die entsprechende N-Nitroso-Verbindung IX übergeführt, die mit Benzol den Diphenyl-3,4,5-tricarbonsäure-trimethylester (IVb) vom Smp. 104–105° gab, welcher in allen Eigenschaften (vgl. die Absorptionsspektren Fig. 1) mit dem durch Abbau erhaltenen Produkt identisch war.

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

Experimenteller Teil¹⁾.

Abbau des Diketons D zur Diphenyl-3,4,5-tricarbonsäure.

a) Umsetzung des Diketons D mit Phenyl-magnesiumbromid. Das verwendete Diketon D wurde durch Oxydation eines Gemisches von Diolen A und B mit Chrom(VI)-oxyd in Eisessig erhalten. Aus 3,34 g des Gemisches liessen sich 2,56 g des reinen, im Hochvakuum destillierten Diketons D gewinnen.

Die Phenyl-magnesiumbromid-Lösung wurde auf übliche Weise aus 23 g Brombenzol und 3,56 g aktivierten Magnesiumspänen bereitet. In diese Lösung tropfte man eine Lösung von 2,56 g Diketon D in 25 cm³ Äther ein und erwärmte das Reaktionsgemisch noch 2 Stunden unter Rückfluss. Darauf wurde mit einer Lösung von 20 g Ammoniumchlorid in 100 cm³ Wasser versetzt und mit Wasserdampf destilliert, um das als Nebenprodukt gebildete Diphenyl zu entfernen. Den Kolbenrückstand schüttelte man mit Äther aus. Die gewaschenen und getrockneten Ätherauszüge hinterliessen beim Eindampfen 4,90 g eines zähflüssigen Rückstands.

b) Dehydrierung mit Selen. 1,18 g des erhaltenen, zähflüssigen Reaktionsproduktes wurden im Einschlussrohr mit 3,55 g Selen 19 Stunden auf 370–380° erhitzt. Das Dehydrierungsgemisch schüttelte man mit Äther und Wasser aus. Die ätherischen Auszüge hinterliessen beim Eindampfen 830 mg eines mit Selen verunreinigten, braunen Öls, welches in Benzol gelöst durch eine Aluminiumoxyd-Säule (25 g, Aktivität III) filtriert wurde. Das auf solche Weise vorgereinigte Produkt destillierte man im Hochvakuum. Bei 70–80° gingen 400 mg eines gelblichen Öls über, welches in alkoholischer Lösung ein Absorptionsmaximum im UV. bei 256 m μ , log ϵ 4,5 zeigte.

c) Oxydation des Dehydrierungsproduktes mit Kaliumpermanganat. 350 mg des öligen Dehydrierungsproduktes wurden in 10 cm³ Wasser unter energischem Rühren mit 3,35 g Kaliumpermanganat in 30 cm³ Wasser portionsweise versetzt und

¹⁾ Am. Soc. **68**, 1863 (1946). Wir danken Prof. *A. L. Wilds* bestens für die freundliche Überlassung eines Vergleichspräparates.

²⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

während 21 Stunden auf 80—90° (Ölbad) erwärmt. Gegen Ende der Oxydation gab man noch 0,3 g Kaliumpermanganat hinzu. Zur Aufarbeitung wurde dem erkalteten Oxydationsgemisch angesäuerte Natriumhydrogensulfit-Lösung zugefügt, bis alles Mangan(IV)-oxyd gelöst war. Die Lösung schüttelte man darauf gründlich mit Äther aus. Die sauren Oxydationsprodukte (206 mg) wurden aus dem Ätherauszug durch Ausziehen mit verdünnter Natronlauge und Ansäuern der alkalischen Auszüge erhalten. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Aceton-Benzol wurde daraus eine farblose krystalline Säure vom Smp. 227—230° gewonnen, welche mit ätherischer Diazomethan-Lösung in ihren Methylester übergeführt wurde. Der Methylester krystallisierte aus Äther-Petroläther und wurde zur Analyse im Hochvakuum destilliert, Smp. 103—104°.

3,920 mg Subst. gaben 9,426 mg CO₂ und 1,708 mg H₂O
 C₁₈H₁₆O₆ Ber. C 65,84 H 4,91% Gef. C 65,62 H 4,88%

Das Absorptionsspektrum des Esters wurde in Feinsprit aufgenommen (Fig. 1).

Synthese der Diphenyl-3, 4, 5-tricarbonsäure (IV).

5-Nitro-hemimellithsäure (VI)¹⁾.

Zu 15,9 g Kalium-hemimellithat²⁾ in 90 cm³ Schwefelsäure-monohydrat wurden bei 60—70° im Verlauf von 2 Stunden vorsichtig 31,2 g Kaliumnitrat zugegeben. Sodann steigerte man die Temperatur auf 115—120° und kochte das Gemisch 9 Stunden unter Rückfluss. Nach Abkühlen wurde mit Eis und Wasser versetzt und mit Äther extrahiert. Die gewaschenen und getrockneten Ätherauszüge hinterliessen 11,04 g eines Rückstandes, welcher nach Umlösen aus Äther-Petroläther unscharf oberhalb 190° schmolz. Zur Analyse wurde durch zweimalige Sublimierung im Hochvakuum das Anhydrid der Säure hergestellt, welches einen scharfen Smp. bei 182—183° zeigte.

3,707 mg Subst. gaben 6,203 mg CO₂ und 0,443 mg H₂O
 C₉H₅O₇N Ber. C 45,58 H 1,28% Gef. C 45,65 H 1,34%

Zur Herstellung des Trimethylesters (VIb) wurde die 5-Nitro-hemimellithsäure mit ätherischer Diazomethan-Lösung versetzt. Die erhaltenen, farblosen Krystalle schmolzen nach Umlösen aus Methanol und Aceton-Petroläther bei 143—144°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 110° sublimiert; Smp. 144—145°.

3,648 mg Subst. gaben 6,489 mg CO₂ und 1,188 mg H₂O
 6,097 mg Subst. gaben 0,254 cm³ N₂ (21°, 734 mm)
 C₁₂H₁₁O₈N Ber. C 48,49 H 3,73 N 4,71%
 Gef. „ 48,54 „ 3,64 „ 4,67%

5-Amino-hemimellithsäure-trimethylester (VII).

100 mg Nitro-hemimellithsäure-trimethylester wurden in 2 cm³ Methanol mit einem Katalysator aus 25 mg vorhydriertem Platinoyd hydriert. Die Hydrierung war in 10 Minuten praktisch beendet. Das Hydrierungsprodukt schmolz nach Umlösen aus Chloroform-Petroläther bei 174—174,5°.

3,738 mg Subst. gaben 7,353 mg CO₂ und 1,579 mg H₂O
 C₁₂H₁₃O₆N Ber. C 53,92 H 4,90% Gef. C 53,68 H 4,73%

Das Acetyl-derivat (VIII) wurde durch Erwärmen des Amino-esters mit einem Überschuss von Acetanhydrid während 2½ Stunden am Wasserbad erhalten. Das nach dem Verdünnen mit Wasser und Ausschütteln mit Äther gewonnene Acetylierungsprodukt wurde bei 5° mit verdünnter Salzsäure gewaschen. Nach dem Abdampfen des Äthers

¹⁾ Experimentell mitbearbeitet von E. Gsell.

²⁾ Hergestellt nach C. Graebe und M. Leonhardt, A. 290, 217 (1896).

krystallisierte man den Rückstand aus Äther und Aceton-Petroläther um. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 190° sublimiert, Smp. 213,5–214,5°.

3,748 mg Subst. gaben 7,455 mg CO₂ und 1,627 mg H₂O

3,309 mg Subst. gaben 0,142 cm³ N₂ (17°, 736 mm)

C₁₄H₁₅O₇N Ber. C 54,36 H 4,89 N 4,53%

Gef. „ 54,28 „ 4,86 „ 4,89%

Diphenyl-3, 4, 5-tricarbonsäure-trimethylester (IVb)¹⁾.

Zu einer gut gerührten Suspension von 682 mg 5-(N-Acetyl-amino)-hemimellithsäure-trimethylester (VIII) und einer Mischung von 8 cm³ wasserfreiem Eisessig, 1 cm³ Acetanhydrid, 660 mg geschmolzenem Kaliumacetat und etwa 0,1 g Phosphor(V)-oxyd wurde bei 5–7° innerhalb ½ Stunde 0,3 cm³ Nitrosyl-chlorid in 2 cm³ Acetanhydrid zugegeben. Nach der Zugabe von Nitrosyl-chlorid wurde noch ½ Stunde bei 8° kräftig gerührt, wobei alles in Lösung ging. Das Reaktionsgemisch versetzte man darauf mit Eiswasser, wobei zuerst eine milchige Trübung entstand, aus der nach kurzem Stehen in der Kälte die krystalline N-Nitroso-Verbindung IX ausfiel; Smp. 77–77,5° (Zers.). Nach kurzem Trocknen auf einem Tonteller wurde die Verbindung mit 20 cm³ absolutem Benzol und etwas Natriumsulfat versetzt und 15 Stunden bei 20°, 20 Stunden bei 31–33° gerührt und schliesslich 20 Stunden bei 35° stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch färbte sich im Verlaufe dieser Zeit orange-rot. Die Benzol-Lösung wurde abfiltriert und eingedampft, der Rückstand in Äther-Benzol mit etwas Norit stehen gelassen und wieder filtriert. Nach dem Verdampfen der Lösungsmittel blieben 463 mg eines orangefarbenen Öls zurück, welches nach Bespritzen mit Äther sofort krystallisierte. Um ein farbloses Produkt zu erhalten, war eine chromatographische Reinigung notwendig. Das farbige Rohprodukt wurde in Benzol-Lösung an 14 g Aluminiumoxyd (Aktivität II–III) adsorbiert und mit Benzol eluiert. Das farblose Hauptprodukt (406 mg) war in den ersten 100 cm³ des Eluates enthalten, während die farbigen Verunreinigungen in der Säule blieben. Zur Analyse wurde der Ester aus Äther und Aceton-Petroläther mehrmals umkrystallisiert und bei 60° im Hochvakuum getrocknet, Smp. 104–105°. Die Verbindung gab mit dem durch Abbau des Diketons D erhaltenen Produkt keine Schmelzpunktserniedrigung und war, allen ihren Eigenschaften nach, mit dem letzteren identisch. Sie zeigte auch das gleiche Absorptionsspektrum im UV. (vgl. Fig. 1).

3,702 mg Subst. gaben 8,936 mg CO₂ und 1,660 mg H₂O

3,938 mg Subst. verbr. 10,786 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃

C₁₈H₁₆O₆ Ber. C 65,85 H 4,91 OCH₃ 28,35%

Gef. „ 65,87 „ 5,02 „ 28,32%

5-Methoxy-hemimellithsäure-trimethylester (X).

350 mg 5-Amino-hemimellithsäure-trimethylester wurden in 5 cm³ warmem Eisessig gelöst, auf 15° abgekühlt und tropfenweise unter Rühren in eine bei 14° gehaltene Nitrosylschwefelsäure-Lösung während 15 Minuten eingetragen. Die Nitrosylschwefelsäure-Lösung war durch Zugabe von 100 mg Natriumnitrit zu 2 cm³ konz. Schwefelsäure bei 0° und langsames Erhöhen der Temperatur auf etwa 70° bereitet worden.

Nachdem die Lösung der Amino-Verbindung in die Nitrosylschwefelsäure eingetragen worden war, rührte man das Gemisch ½ Stunde bei 15°, fügte dann 5 cm³ Wasser zu und erhitzte die wässrige Lösung 1 ½ Stunde im Ölbad auf 110°. Das mit Wasser verdünnte Reaktionsgemisch wurde mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Verdampfen des Äthers versetzte man den Rückstand mit überschüssiger Diazomethan-Lösung, um das phenolische Hydroxyl zu veräthern. Die übliche Aufarbeitung und die nachfolgende

¹⁾ Vgl. H. France, I. M. Heilbron und D. H. Hey, Soc. 1940, 369; Organic Reactions 2, 227 (1944).

Destillation im Hochvakuum ergaben 93 mg eines bald erstarrenden Öls, welches zur Analyse mehrmals aus Äther-Petroläther bis zum konstanten Smp. von 83,5—84,5° umkrystallisiert und im Hochvakuum destilliert wurde. Die Verbindung gab keine Schmelzpunktserniedrigung mit dem authentischen Vergleichspräparat von *A. L. Wilds* und *C. Djerassi*¹⁾.

3,450 mg Subst. gaben 6,966 mg CO₂ und 1,590 mg H₂O

3,040 mg Subst. verbr. 12,920 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃

C₁₃H₁₄O₇ Ber. C 55,32 H 5,00 OCH₃ 43,98%

Gef. „ 55,10 „ 5,16 „ 43,95%

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

Zusammenfassung.

1. Durch Umsetzung von Diketon D aus dem Harn trächtiger Stuten mit Phenyl-magnesiumbromid, Dehydrierung des Umsetzungsproduktes mit Selen und Oxydation des Dehydrierungsproduktes mit Kaliumpermanganat wurde die bisher unbekannte Diphenyl-3,4,5-tricarbonsäure erhalten.

2. Zum Konstitutionsbeweis wurde die Diphenyl-3,4,5-tricarbonsäure aus Hemimellithsäure synthetisch hergestellt.

3. Die Abbauergebnisse zeigen, dass die zweite Carbonyl-Gruppe im Diketon D, für welches früher die Konstitution eines Oxo-cis-tetrahydro-jonons bewiesen worden war, in Stellung 5 des Cyclohexan-Ringes sitzt.

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

¹⁾ Vgl. Am. Soc. **68**, 1863 (1946). Smp. 83—83,5°; der isomere 4-Methoxy-hemimellithsäure-trimethylester schmilzt bei 91—92° (*C. A. Buehler, R. Beecher Spees* und *P. A. Sanguinetti*, Am. Soc. **71**, 13 (1949)).