

C. H. Brieskorn^{x)} und W. Krause¹⁾

Weitere Triterpene aus *Melissa officinalis* L.^x

Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Würzburg
(Eingegangen am 10. Oktober 1973)

Melissa off. L. enthält als weitere Triterpene: Pomolsäure, drei 2-Hydroxy- und eine 20-Hydroxytriterpensäure. In der Wurzel kommen Betulinsäure, Betulin und drei 2-Hydroxytriterpensäuren vor. Die Konfiguration der 2,3-Dihydroxytriterpensäuren wird durch Synthese der vier isomeren 2-Hydroxyderivate von Oleanolsäure, Ursolsäure und α -Amyrin bewiesen.

Further Triterpenes from *Melissa officinalis* L.

Melissa off. contains as further triterpenes pomolic acid, three 2-hydroxy- and one 20-hydroxytriterpenic acid. The root contains betulinic acid, betulin and three 2-hydroxytriterpenic acids. The configuration of the 2,3-dihydroxytriterpenic acids was proved by synthesis of the four isomeric 2-hydroxy-derivatives of oleanolic acid, ursolic acid and α -amyrin.

Wie bereits mitgeteilt²⁾, kommen im Blatt von *Melissa* off. L. (Labiatae) Oleanol-(2) und Ursolsäure (3) vor. In der Zwischenzeit konnten wir aus den oberirdischen Pflanzenteilen und der Wurzel weitere pentacyclische Triterpene des Lupan-, Oleanan- und Ursantyps isolieren. Die in Melisse enthaltenen Verbindungen nebst ihrer Mengenangaben sind in Tab. 1 aufgeführt.

Tabelle 1:

Oberirdische Pflanzenteile:	Mengenverhältnis	% von Gesamttriterpenen:
Ursolsäure	4	94
Oleanolsäure	1	
Pomolsäure		3,5
2- β -Hydroxyoleanolsäure		Spuren
2- α -Hydroxyoleanolsäure	2	
2- α -Hydroxyursolsäure	3	2,1
20-Hydroxyoleanolsäure		0,2

x Herrn Professor Dr. G. Schenck, Berlin, in herzlicher Verbundenheit zum 70. Geburtstag gewidmet.

1 Teil der Dissertation W. Krause, Univ. Würzburg 1972

2 C.H. Brieskorn, M. Briner, L. Schlumprecht und K.H. Eberhardt, Arch.Pharmaz. 285, 290 (1952).

Tabelle 1: Fortsetzung

Wurzel:	Mengenverhältnis	% von Gesamttriterpenen
Betulinsäure		93
Betulin		1
2- β -Hydroxyoleanolsäure		2,5
2- α -Hydroxyoleanolsäure	2	3,5
2- α -Hydroxyursolsäure	1	

Die Identifizierung der Säuren erfolgte über ihre Methylester. In den oberirdischen Pflanzenteilen machen Oleanol- und Ursolsäure mit 94 % der Gesamttriterpene und im Verhältnis 1 : 4 den Hauptanteil aus. In der Wurzel sind beide Säuren nicht enthalten. Hier überwiegt die dem Lupantyp zugehörige Betulinsäure. Die in den oberirdischen Pflanzenteilen enthaltene 29-Hydroxyoleanolsäure (1), bisher nur als Bestandteil eines Cacteen-Saponins beschrieben³⁾, liegt in Melisse als Aglykon vor.

Das Massenspektrum von 1a zeigt einen Molekülpeak bei m/e 486 und eine für Δ^{12} -Triterpene typische RDA-Spaltung des Ringes C⁴⁾ mit den Fragmenten m/e 278 und 207. Der Base-peak m/e 247 spricht für die Abspaltung einer Hydroxymethylgruppe aus m/e 278. Das NMR-Spektrum beweist die Olean-12-en-Struktur. Das vinylische Proton erscheint als Triplett bei 5,31 ppm. Das Singulett bei 3,28 ppm mit der Intensität von 2 H und das Auftreten von nur 6 Signalen für tertiäre Methylgruppen bestätigen eine CH₂OH-Gruppe. Die Lage der höchsten Methylgruppe bei 0,71 ppm beweist nach Shamma⁵⁾ einen C-17-Methylester. Für die primäre alkoholische OH Gruppe bleiben somit nur die Positionen C-29 und C-30⁶⁾. Alle ermittelten Werte stimmen mit der von Tursch³⁾ beschriebenen 29-Hydroxyoleanolsäure überein.

Pomolsäure (19 α -Hydroxyursolsäure) scheint überall dort vorzukommen, wo Oleanol- und Ursolsäure vorliegen. So konnte sie auch bereits in mehreren Labiaten nachgewiesen werden⁷⁾.

2 α -Hydroxyoleanolsäure und 2 α -Hydroxyursolsäure sind in den oberirdischen Pflanzenteilen und, trotz des Fehlens von Oleanol- und Ursolsäure, auch in der Wurzel enthalten. 2 β -Hydroxyoleanolsäure, die in der Wurzel reichlich, in den oberirdischen Pflanzenteilen nur in Spuren vorkommt, haben wir bereits früher im Blatt von

3 B. Tursch, J. Leclerg und G. Chiurdoglu, Tetrahedron Letters (London) 1965, 4161.

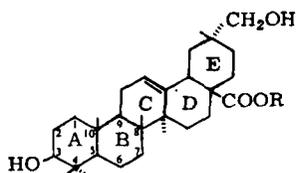
4 H. Budzikiewicz, C. Djerassi und D.H. Williams, Interpretation of Mass Spectra of Organic Compounds, Holden Day Inc., San Francisco 1965.

5 M. Shamma, R. Glick und R. Mumma, J.org.Chemistry 27, 4512 (1962).

6 C. Djerassi, J.A. Henry, A.J. Lemin, T. Rios und G.H. Thomas, J.Amer.chem.Soc. 78, 3783 (1956).

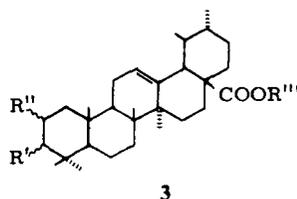
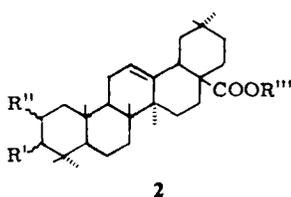
7 J. Bermejo, J.L. Bretón, G. de la Fuente und A.G. González, Tetrahedron Letters (London) (1967), 4649; C.H. Brieskorn und G. Zweyrohn, Pharmazie 25, 488 (1970).

Rosmarinus off. L. nachgewiesen⁷⁾, während die beiden erstgenannten Säuren bisher in Labiaten noch nicht beschrieben worden sind. Das Vorliegen von 2,3-Dihydroxytriterpensäuren beweist die Perjodatspaltung. Ihr Vorkommen in einem Gemisch geht aus den IR-, NMR- und MS-Daten hervor. Die strukturelle Zuordnung erfolgt mit Hilfe eines GC-Vergleiches. Authentische Substanzen waren nicht zu beschaffen. Wir synthetisierten daher nach verschiedenen Verfahren 2,3-Dihydroxyepimere von 2, 3 und von α -Amyrin (4). Zu cis-Diolen (2b, 2c, 3b, 3c, 4b, 4c) gelangt man, wenn die durch Dehydratisieren im Ring A erhaltene Δ -2-Doppelbindung (2d, 3d, 4d) mit OsO_4 umgesetzt wird⁸⁾. Die Ausbeuten sind schlecht.



1 R = H

a) R = CH₃



	R'	R''	R'''
2	β -OH	H	H
a)	β -OH	α -OH	CH ₃
b)	β -OH	β -OH	CH ₃
c)	α -OH	α -OH	CH ₃
d)	H	H	Δ 2 CH ₃
e)O.....		CH ₃
f)	α -OH	β -OH	CH ₃
g)	O	H	CH ₃
h)	O	α -OAc	CH ₃
i)	β -O-Ac	O	CH ₃

8 R. Tschesche, E. Henckel und G. Snatzke, Liebigs Ann.Chem. 676, 175 (1964).

Um trans-Diole zu erhalten, werden **2d**, **3d**, **4d** mit m-Chlorperbenzoesäure in ein 2α , 3α -Epoxid (**2e**, **3e**, **4e**) überführt⁹). Der Angriff des Reagenzes erfolgt wegen der β -ständigen Methylgruppen an C-4, C-8 und C-10 von der Molekülunterseite her. Der Oxiranring wird durch eine kräftige IR-Bande bei 830/cm charakterisiert. Das Proton an C-3 erscheint im NMR-Spektrum als Dublett bei 2,75 ppm ($J = 4$ Hz). Die Epoxide werden durch Perchlorsäure zu 2β , 3α -Dihydroxytriterpenen (**2f**, **3f**, **4f**) gespalten.

2,3-Diole sind auch über 3-Oxotriterpene **2g**, **3g**, **4g**, zugänglich. Auf ihre reaktive Methylengruppe an C-2 überträgt Bleitetraacetat einen Acetatrest¹⁰). Die Synthese sterisch einheitlicher Acetoxyketone wird durch Bortrifluorid-Katalyse begünstigt¹¹). Aus dem Isomerengemisch kristallisieren nach Sc **2h**, **3h**, **4h** mit einer Ausbeute von 60 %. Ihre Struktur ist im NMR durch vier Signale gleicher Intensität bei 5,6 ppm gekennzeichnet, die den X-Teil eines ABX-Systems darstellen, entstanden durch Kopplung des axialen Protons an C-2 mit den C-1 Methylenprotonen. Die Acetoxygruppe an C-2 muß α -äquatorial stehen. Eine β -Orientierung würde durch die gegenseitigen starken Wechselwirkungen mit den axialen Methylgruppen an C-4, C-8 und C-10 zu einer konformativen Änderung des Ringes A führen. Sie dürfte neben Verschiebungen der Methylresonanzen ein Zusammenrücken der beiden inneren Linien im NMR-Signal des 2α -Protons bewirken, wie dies schon vom 2β -Acetoxycholestan-3-on bekannt ist¹²). **2h**, **3h** und **4h** werden mit NaBH_4 reduziert und anschließend verseift, wobei Diolgemische mit jeweils drei Komponenten erhalten werden. Zu über 50 % entstehen **2a**, **3a**, **4a**, daneben zu ungefähr gleichen Teilen **2b**, **3b**, **4b** und **2c**, **3c**, **4c**.

Um **4c** herzustellen, wird **4g** in t-Butanol/t-Butyl-K durch Einleiten von Sauerstoff zu der formalen 2,3-Dioxoverbindung oxidiert¹³). Sie liegt quantitativ als Diosphenol **4i** vor. Den verwandten Cucurbitacinen entsprechend¹⁴), weist es im Elektronenspektrum ein Absorptionsmaximum bei $\lambda = 271$ nm auf, das durch Alkalisieren nach 309 nm verschoben wird. Im IR sind die scharfe OH-Bande bei 3450/cm und die Carbonylschwingungen bei 1665 und 1640/cm kennzeichnend. Letztere charakterisieren eine konjugierte Ketofunktion.

Das Diosphenol **4i** ist leicht zu **4h** acetylierbar. Die allylische Estergruppierung ergibt eine IR-Bande bei 1765/cm. Im NMR-Spektrum von **4h** verschiebt sich durch Acetylieren die Resonanz des vinyllischen Protons an C-1 um 0,34 ppm im Vergleich zu **4i** nach tieferem Feld.

Durch Reduktion von **4h** mit NaBH_4 wird zu etwa 84 % **4c** erhalten (Tab. 2). Analog werden **2c** und **3c** hergestellt.

9 O. Jeger, M. Montavon, R. Novak und L. Ruzicka, *Helv.chim.Acta* 30, 1869 (1947).

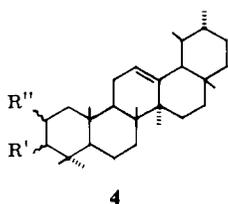
10 G.D. Meakins, A.D. Boul, P.M. Fairweather und J.M. Hall, *J.chem.Soc. C (London)* 1971, 1199.

11 H.B. Henbest, D.N. Jones und G.P. Slater, *J.chem.Soc. (London)* 1961, 4472.

12 K.L. Williamson und W.S. Johnson, *J.Amer.chem.Soc.* 83, 4623 (1961).

13 D. Lavie, E. Glotter und Y. Shvo, *Tetrahedron (London)* 19, 1377 (1963).

14 H. Budzikiewicz, C. Djerassi und J.M. Wilson, *J.Amer.chem.Soc.* 85, 3688 (1963).



	R'	R''	
4	β -OH	H	
a)	β -OH	α -OH	
b)	β -OH	β -OH	
c)	α -OH	α -OH	
d)	H	H	$\Delta 2$
e)O.....		
f)	α -OH	β -OH	
g)	O	H	
h)	O	α -OAc	
i)	O	α -OH	$\Delta 1$
k)	O	H	$\Delta 1$

Tabelle 2: Schmelzpunkte der isomeren 2.3-Diole von

Olean-12-en-17-säure-methylester	Urs-12-en-17-säure-methylester	Urs-12-en
2 α , 3 α 257–259°	2 α , 3 α 137–139°	2 α , 3 α 232–233°
2 β , 3 β 278–281°	2 β , 3 β 190–192°	2 β , 3 β 224–226°
2 α , 3 β 228–229°	2 α , 3 β 213–215°	2 α , 3 β 205–206°
2 β , 3 α 247–248°	2 β , 3 α 238–241°	2 β , 3 α – –

Die Fragmente im Massenspektrum der Diole und ihrer Derivate werden geprägt von der RDA-Spaltung des Ringes C, die für Triterpene mit 12.13-Doppelbindung charakteristisch ist. Von Interesse sind hier die die Ringe A und B enthaltenden Fragmente und die daraus resultierenden Folgebruchstücke⁴⁾.

Bei den Diosphenolacetaten **2h** (**3h**) (**4h**) ist eine äußerst intensive Eliminierung von Essigsäure zu beobachten, die formal zu einer konjugierten Ketonstruktur führt. Entsprechend den Angaben von Shapiro und Djerassi¹⁵⁾ kommt es wie bei Steroiden zur Spaltung der Bindungen zwischen C-1 und C-10 bzw. zwischen C-9 und C-10.

15 R.H. Shapiro und C. Djerassi, *Tetrahedron* (London) 20, 1987 (1964).

Die daraus resultierenden Fragmente sind bei **2h**, **3h** und **4h**, besonders aber bei **4i** zu finden. Ein elektronegativer Substituent an C-2 begünstigt offensichtlich diese Reaktionen. Das für das Diosphenol **4i** typische Bruchstück m/e 219 entsteht sekundär auch aus dem Acetat **4h** durch Abspalten von Keten aus einer α,β -ungesättigten Acetoxygruppe.

Die Diosphenolacetate **2h**, **3h** lassen sich zu 60 % zum 3β -Acetoxy-2-on **2i** (**3i**) isomerisieren¹³⁾. Im NMR zeigt **3i** ein zusätzliches Singulett bei 4,97 ppm für das axiale 3α -Proton. Die Isomerisierungsrate spricht verglichen mit Beispielen aus der Steroidchemie¹⁶⁾ für eine größere Stabilität des 2α -Acetoxy-3-ons (**2h**, **3h**). Die Isomerisierbarkeit der Diosphenolacetate beruht auf einer basenkatalysierten Acylwanderung, die über einen Ringschluß mit dem Oxosauerstoffatom abläuft¹⁶⁾. Die Reaktion wird durch Absorption von **2h** an basisches Aluminiumoxid nachgewiesen.

Ursa-1.12-dien-3-on (**4k**) entsteht aus α -Amyron (**4g**) bei Oxidation mit Bleitetraacetat in Eisessig in Gegenwart von BF_3 als Nebenprodukt. Die Struktur des Ringes A beweisen die IR-Banden bei 1665 und 1610/cm und im NMR die als zwei Dubletts auftretenden vinylischen Protonen bei 5,78 und 7,06 ppm mit Kopplungskonstanten von jeweils 13,5 Hz.

Wir haben zu danken: der Fa. Merck, Darmstadt, für die Extraktion der Droge; dem Fonds der Chemischen Industrie für die Bereitstellung von Sachmitteln.

Beschreibung der Versuche

Schmp.: Mikroskop nach Kofler, Firma Reichert; nicht korrigiert; Elementaranalysen: R. Glier, Schweinfurt-Röthlein; IR: IR 10, Firma Beckman. Die Zuordnung der Banden erfolgte, sofern nicht anders angegeben, nach¹⁷⁾ und den Ircot Tables¹⁸⁾; Spezifische Drehung: Kreispolariometer 0,05°, Firma Zeiss; NMR: Jeol JNM-C-60 HL (TMS als innerer Standard). Die Zuordnung der Signale erfolgte, sofern nicht anders angegeben, nach¹⁹⁾ sowie²⁰⁾. Masse: LKB 9000, Firma LKB Producter; GC: analytische Trennungen mit Varian 1400 und 1520 in Verbindung mit dem Kompensationsschreiber Servogor 2 RE 520 Metrawatt, FID; quantitative Auswertung: Chromatogramm auf Lumoprint IE 4 Papier kopiert, Peakflächen ausgewogen; SC: Kieselgel Merck, Korngröße 0,05–0,2 mm. DC: Kieselgel G Merck. Detektion: Vanillin 2proz. in konz. Schwefelsäure. Lösungsmitteleangaben beziehen sich auf Raumteile.

16 A. Lablache-Combiere, B. Lacaume und J. Levisalles, *Bull.Soc.chim.France* 1966, 897.

17 L.J. Bellamy, *Ultrarotspektrum und chemische Konstitution*, Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt 1966.

18 R.G.J. Miller, H.A. Willis und H.J. Hediger, *Ircot Infrared Structural Correlation Tables*, Heyden and Sons Ltd., London 1966.

19 H. Suhr, *Anwendungen der kernmagnetischen Resonanz in der organischen Chemie*, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1965.

20 D.H. Williams und I. Fleming, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1968.

Isolierung der Triterpene

- a) Oberirdische Pflanzenteile: Das vor der Blüte geerntete und getrocknete Kraut (18kg) von *Melissa officinalis* L. wird von allen petrolätherlöslichen Bestandteilen (0,75 %) befreit und anschließend mit Äther extrahiert, Ausbeute 235 g (1,25 %) Ätherextrakt. Aus gesättigter ätherischer Lösung werden die Triterpensäuren mit 5proz. wädr. KOH als Kaliumsalze gefällt und abgetrennt. Beim Versetzen mit verd. Mineralsäure wird das Rohsäuregemisch erhalten. Die Trennung der einzelnen Komponenten erfolgt nach dem Methylieren mit Diazomethan durch SC an einer mit Petroläther/Äther (7 + 3) angeschlammten Säule mit Petroläther-Äther-Mischungen steigender Polarität. Die Gesamtmenge der isolierten Methylester entspricht einem Triterpensäureanteil der Droge von 0,85 %.
- b) Wurzel: 10 kg getrocknete Haupt- und Nebenwurzeln ergeben 0,6 % Ätherextrakt. Die Anreicherung und Trocknung der Triterpensäuren wird wie beim Kraut durchgeführt. Betulin wird nach dem Ausfällen der Säuren aus der Ätherphase gewonnen. Die Gesamtmenge der isolierten Triterpene entspricht 0,24 % der Wurzel Droge.

Identifizierung der neuen Triterpene

Folgende Verbindungen werden durch Vergleich mit authentischen Substanzen (IR, MS) charakterisiert.

Pomolsäuremethylester	Mischschmp.	126–128°	Lit.: 126–128°
Betulinsäuremethylester	Mischschmp.	223–224°	223–224°
Betulin	Mischschmp.	253–255°	253–255°
2 β -Hydroxyoleanolsäuremethylester (2b)	Mischschmp.	278–281°	278–281°

29-Hydroxyoleanolsäuremethylester (1a): Schmp. 212–214° (Lit. 213,5–214,5°)

C₃₁H₅₀O₄ (486,8) Ber.: C 76,50, H 10,36; Gef.: C 75,94, H 10,47.

IR (KBr): 3440 (breit), 1720, 1050, 1030, 995/cm. MS (m/e): 486 (M⁺), 278, 247 (Basepeak), 219, 218, 207, 201, 189, 187, 133. NMR δ : 5,31 (t, 1H C-12), 3,69 (s, 3H OCH₃ C-17), 3,28 (s, 2H C-29) ppm.

Acetylierung von 1a mit Acetanhydrid/Pyridin liefert nach Kristallisation aus Methanol/Dichlormethan das 1a-diacetat. Schmp. 239–242° (Lit. 242–243°); IR (KBr): 1720, 1250/cm. MS (m/e): 570 (M⁺), 510, 497, 320, 307, 261, 260, 249, 247 (Basepeak), 201, 190, 189, 187, 133

2 α -Hydroxy-ursolsäuremethylester, 2 α - und 2 β -Hydroxy-oleanolsäuremethylester

2a, 3a, 2b fallen bei der SC der methylierten Aetherextrakte aus Kraut und Wurzel an. Sie werden als feine Nadeln durch fraktionierte Kristallisation angereichert. IR (KBr): 3400 (breit), 1720 (C=O Ester), 1055, 995/cm (C-OH 2,3).

Perjodatspaltung: 10 mg 2a + 3a werden in 20 ml Methanol gelöst und mit 30 mg NaJO₄ bei Raumtemperatur 4 Tage stehen gelassen. Im DC (Petroläther/Äther 6 + 4) ist die Startsubstanz (R_f = 0,51) nicht mehr nachweisbar. Mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin läßt sich eine neuer Fleck (R_f = 0,38) kennzeichnen.

GC-Vergleich: Das Estergemisch und die Vergleichssubstanzen werden jeweils mit N,O-Bis-trimethylsilyltrifluoracetamid silyliert. Zuspritzen ergibt entsprechende Peakerrhöhung.

Arbeitsbedingungen: Säule 3m x 2mm, SE 30 3 % auf Aeropak 80–100 mesh, Trägergas: N₂ 30 ml/Min. Temperaturprogramm ab 200°/2°/Min., Einspritzblock 300°, Papiervorschub 2 cm/Min.

Dehydratisieren von Oleanolsäuremethylester und Ursolsäuremethylester

5,2g 2- bzw. 3-Methylester werden in 54 ml wasserfreiem Pyridin mit 9 ml POCl₃ dehydratisiert. SC an SiO₂ mit Petroläther/Äther (4 + 5); aus Aceton derbe Nadeln.

2d: Ausbeute 4,6 g, Schmp. 182–185°
 3d: Ausbeute 4,1 g, Schmp. 192–194° Mol.-Gew. 452 (MS)

Oxidation mit OsO₄

203 mg 3d und 200 mg OsO₄ werden in 25 ml wasserfreiem Benzol 20 Tage bei Raumtemp. stehen gelassen. Durch Aufarbeiten nach⁷⁾ fallen die cis-Diole 3b und 3c als Gemisch an. Auf die Trennung wird verzichtet.

Oxidation mit m-Chlorperbenzoesäure

600 mg 3d (2d) werden in 20 ml wasserfreiem Benzol gelöst und mit 380 mg m-Chlorperbenzoesäure in 20 ml Benzol versetzt. Nach 2-stdg. Stehen bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen und nach 1 Std. mit Benzol ausgeschüttelt. Der Rückstand wird an SiO₂ (Petroläther/Benzol 55 + 45) chromatographiert. Das Kristallisieren erfolgt aus Petroläther-Äther.

2e: Ausbeute 395 mg Nadeln, Schmp. 238–241°, $[\alpha]_D^{20} = +70^\circ$ (c = 0,5 Chloroform).
 3e: Ausbeute 360 mg, Schmp. 192–194°, $[\alpha]_D^{20} = +42^\circ$ (c = 2,0 Chloroform); IR (KBr): 1720, 830/cm; Mol.-Gew. 468 (MS); NMR δ : 5,23 (t, 1H C-12); 3,56 (s, 3H, OCH₃C-17); 3,14 (m, 1H C-2); 2,75 (d, 1H C-3) ppm

Spaltung der Epoxide 2e und 3e

220 mg 2e, 3e werden in 20 ml THF gelöst und mit 1,6 ml 3n HClO₄ versetzt. Nach 3-täg. Stehen bei Raumtemperatur wird der Reaktionsansatz in Wasser gegossen und mit Äther ausgeschüttelt. Durch Sc an SiO₂, Petroläther/Äther (4 + 6), kristallisieren aus dem Eluat 2f und 3f.

2f: Ausbeute: 66 mg, Schmp. 247–248°
 3f: Ausbeute: 58 mg, Schmp. 238–241°

3-Oxotriterpene

10,0 g 2 und 3 werden in 500 ml eines über KMnO₄ dest. Acetons und 200 ml Äther gelöst und bei 10° unter Rühren mit 10 ml Jones Reagens²¹⁾ versetzt. Nach 4 Min. wird das Reaktionsprodukt durch Zugabe von 1 l Wasser ausgefällt. Nach dem Aufarbeiten fallen die 3-Oxotriterpene zu etwa 90 % an. Aus Petroläther-Äther Nadeln.

2g: Schmp. 183–184° 3g: Schmp. 188–189°

2 α -Acetoxyurs-12-en-3-on-17-säuremethylester (3h), 2 α -Acetoxyolean-12-en-3-on-17-säuremethylester (2h) 2 α -Acetoxyurs-12-en-3-on (4h)

4,0 g 3-Oxotriterpene (2g, 3g, 4g) in 360 ml Eisessig und 15 ml Acetanhydrid gelöst, werden nach Zusatz von 8 g Bleitetraacetat und 6 ml Bortrifluorid-Ätherat unter Stickstoff bei 20° 4 Std. gerührt. Der Ansatz wird i. Vak. auf 100 ml eingengt und nach Zugabe von Benzol säurefrei gewaschen. Schütteln mit Natriumcarbonatlösung zerstört restliches Reagens. Die braune Fällung wird ab-

21 K. Bowden, J.M. Heilbron, E.R.H. Jones und B.C.L. Weedon, J.chem.Soc. (London) 1946, 39.

filtriert, alkalifrei gewaschen und an SiO₂, Petroläther/Äther (8+2) sc, wobei firnartige Produkte gewonnen werden.

3h: Ausbeute: 2,6 g (68 %), Nadeln aus Methanol. Schmp. 164–166°, $[\alpha]_D^{20} = 51^\circ$ (c = 2,0, CHCl₃) C₃₃H₅₀O₅ (526,7) Ber.: C 75,28, H 9,51; Gef.: C 74,66, H 9,54.

Mol.-Gew. 526 (MS); IR (KBr): 1745–1720 mit Spitzen bei 1745, 1720 und Schulter bei 1730/cm.

2h: 2,5 g (62 %), Nadeln aus Methanol, Schmp. 219–221° $[\alpha]_D^{20} = +60,0^\circ$, (c = 1,3, CHCl₃), Mol.-Gew. 526 (MS), NMR δ : 5,62 (q, 1 H C-2, J_{AX+BX} = 18,4 Hz); 5,3 (t, 1 H C-12); 3,65 (OCH₃); 2,13 (Ac) ppm

4h: Ausbeute: 2,3 g amorphes Produkt, kristallisiert nicht.

Darstellung von Diolen aus 2-Diosphenolacetat

500 mg **3h**, **2h**, **4h** werden jeweils in 50 ml Methanol unter Zugabe von 200 mg NaBH₄ 2 Std. gerührt. Das in 10proz. HCl eingegossene Gemisch wird mit Äther extrahiert, der Rückstand in 2proz.-methanol. KOH 3 Std. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen werden 50 ml Wasser und verd. HCl bis zur gerade sauren Reaktion zugesetzt. Die Diolgemische (ca. 85 %) werden an einer englumigen Säule (150 x 3 cm) über Kieselgel (250 g, Belastung 1 : 500) mit Petroläther/Äther steigender Polarität chromatographiert. Es werden folgende Fraktionen (100 ml) erhalten:

aus 3h			aus 2h			aus 4h		
Frakt.	Pet.äth/Äth.	Inh.	Frakt.	Pet.äth/Äth.	Inh.	Frakt.	Pet.äth/Äth.	Inh.
1	1+1	3c	1	1+1	2c	1–2	6+4	4c
2–5	1+1	3b,3c	2–4	1+1	2b,2c	2–4	6+4	4b,4c
6–7	1+1	3b	5–6	1+1	3b	5	6+4	4b
8–14	4+6	3b+3a	7–15	4+6	2b,2a	6–8	1+1	4b,4a
15 ff	2+8	3a	16 ff	2+8	2a	9 ff	4+6	4a

Die quantitative Zusammensetzung der Diolgemische wird durch Auswägen der Peakflächen der Gaschromatogramme ermittelt.

3b	26 %	2b	24 %	4b	18 %
3c	21 %	2c	20 %	4c	30 %
3c	53 %	2a	56 %	4a	52 %

Diosphenol durch Autoxidation

1,0 g **4g** wird in einer Mischung aus 80 ml t-Butanol und 9 g t-Butanol-Kalium gelöst und zunächst 45 Min. unter Einleiten von Sauerstoff, anschließend 1 Std. gerührt. Nach Zusatz von 200 ml Wasser wird 6 n HCl bis zur sauren Reaktion zugegeben. Das mit Äther extrahierte Rohprodukt wird nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Aceton/Methanol in kugelförmigen Nadelbüscheln (635 mg) erhalten, **4i**, Schmp. 185–187°, $[\alpha]_D^{20} = +65^\circ$ (c = 2,0, Methanol), IR (KBr): 3450, 1665, 1640/cm

C₃₀H₄₆O₂ (483,3) Ber.: C 82,19, H 10,50; Gef.: C 80,93, H 10,56.

Mol.-Gew. 438 (MS), UV λ 271 nm ($\epsilon = 12.000$, Methanol, c = 0,1 m Mol), 309 nm ($\epsilon = 7600$, Methanol + 0,5 % KOH); NMR δ : 6,38 (s, 1H C-1); 5,22 (t, 1H C-12) ppm.

Diosphenolacetat 4h

Durch Acetylieren von 4i mit Acetanhydrid/Pyridin wird das Acetat 4h nach Krist. aus Petroläther/Äther in Prismen erhalten. Schmp. 197–198° [α]_D²⁰ = +104,5° (c = 1,8, Chloroform); Mol.-Gew. 480 (MS), IR (KBr): 1765, 1685, 1645, 1210/cm; NMR δ : 6,7 (s, 1H, C-1), 5,2 (t, 1H, C-12), 2,18 (Ac) ppm.

Reduktion von 4h mit NaBH₄

50 mg 4h werden in 20 ml Methanol unter Zugabe von überschüssigem NaBH₄ reduziert. Nach dem üblichen Aufarbeiten und SC an Kieselgel, Petroläther/Äther (1,+ 1) kristallisieren aus dem Eluat 42 mg 4c: Ausbeute 84 %.

α -Amyra-1.12-dien-3-on (4k)

Bei der Reinigung von 4h fällt mit Petroläther/Äther (9 + 1) 4k an. Aus Petroläther Nadeln mit Schmp. 169–172°, 43 mg. IR (KBr): 3040 (Schulter), 1665, 1610, 820/cm, Mol.-Gew. 422 (MS); NMR δ : 7,06 (d, 1H, J = 13,5 Hz), 5,78 (d, 1H, J = 13,5 Hz), 5,20 (t, 1H, C-12) ppm.

Isomerisierung von 2 α -Acetoxyolean-12-en-3-on-17-säuremethylester zu 3 β -Acetoxyolean-12-en-2-on-17-säuremethylester

750 mg 2h in ca. 20 ml Petroläther/Dichlormethan (1 + 1) gelöst und an 100 g bas. Al₂O₃ (Akt. I) adsorbiert, werden nach einer Reaktionszeit von 3 Std. mit Benzol eluiert. Fraktionen zu 50 ml werden aufgefangen. Anfangs fallen Mischungen von 2h und 2i an. Die Fraktion mit dem größten Anteil an 2i (ca. 60 %) wird durch NMR charakterisiert. NMR δ : 5,62 (q, 1/2 H), 5,3 (t, 1H, C-12), 4,97 (s, 1/2 H, C-3) ppm.

Anschrift: Prof. Dr. C. H. Brieskorn, 87 Würzburg, Am Hubland

[Ph 372]

J. Knabe und F. Renz*)

Synthese von 3,4'-Biisochinolin

2. Mitt.¹⁾

Fachrichtung Pharmazeutische Chemie der Universität des Saarlandes
(Eingegangen am 27. Oktober 1973)

Es wird über die Synthese der 3,4'-Biisochinoline 8 und 13 berichtet. 8 erhält man durch stufenweisen Ringschluß aus dem Enamid 2b über die Monoisochinoline 3b und 7b. Die Synthese von 13 verläuft analog. Einige Derivate von 8 und 13 werden beschrieben.

Synthesis of 3,4'-Biisoquinolines, Part 2

The synthesis of the 3,4'-biisoquinolines 8 and 13 is reported. 8 is obtained by stepwise ring closure from the enamide 2b via the monoisoquinolines 3b and 7b. The synthesis of 13 takes place analogously. From 8 and 13 some derivatives are described.

* Aus der Dissertation F. Renz, Saarbrücken 1973.

1 Als 1. Mitt. gilt: J. Knabe und F. Renz, Arch. Pharmaz. 307, 372 (1974).