

ODNOSI TRITERPENA I DITERPENA*

Lavoslav Ružička

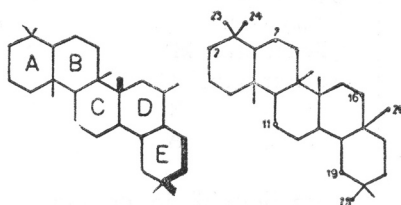
U posljednje vrijeme je uspelo potpuno objasniti konstituciju dviju glavnih grupa triterpena, i to pentacikličkih triterpena tipa β -amirina (odnosno oleanolne kiseline) i α -amirina (odnosno ursolne kiseline). Pokazala se je pri tome vrlo velika srodnost kemijske konstitucije oba tipa. Radovi su za objašnjenje konstitucije oba tipa triterpena bili jako olakšani time, što nam je uspelo od njih dobiti produkte razgradnje i dehidriranja, koji su već prije bili pripravljeni iz različitih diterpena. Mogao bih prema tome moje predavanje podijeliti u slijedeća četiri poglavlja.

1. Konačno određivanje konstitucije β -amirina i oleanolne kiseline.
2. Konačno određivanje konstitucije grupe α -amirina i ursolne kiseline.
3. Konstitucioni odnosi između triterpena i diterpena.
4. Primjedbe o vezi sa ostalim grupama triterpena.

1. Konstitucija grupe β -amirina i oleanolne kiseline

Mnogobrojnim istraživanjima došlo se je godine 1944/45 do slijedeće slike o konstituciji β -amirina (I).

Osnovni skelet ove formule je određen dehidriranjem i različitim reakcijama razgradnje. Mi smo za naš posao na tome području postavili radni princip, da se određivanje konstitu-



○ Funkcionalne grupe sa kisikom

* Predavanje održano u Hrvatskom kemijskom društvu dne 26. travnja 1950.

cije jednog triterpena može samo onda smatrati potpuno završenim, ako se o položaju svakog pojedinog od 30 ugljikovih atoma može zaključiti na temelju najmanje jedne pouzdane reakcije razgradnje. Pouzdane reakcije u ovome smislu bile bi one, kod kojih prema iskustvu ne dolazi do nepreglednih pregrađivanja skeleta ugljikovih atoma. Mogu se dakako za određivanje konstitucije upotrebiti i one reakcije, koje su povezane sa premještajima, samo se u tome slučaju mora biti dovoljno točno informiran o zakonitostima takovih intramolekularnih premještaja. U formuli I su dijelovi skeleta, koji su objašnjeni pouzdanim reakcijama razgradnje, označeni običnim crtama. Onaj mali dio molekule, o kojemu se još godine 1944. nije imalo podataka na temelju reakcija razgradnje, nego samo prema rezultatima dehidriranja, označen je podebljanim crtama.

Tabela I
Prirodni triterpeni grupe β -amirina i oleanolne kiseline.

	oksi	okso	kiselina
β -amirin	2	—	—
eritrodiol	2, 28	—	—
maniladiol	2, 16 (epi)	—	—
triol iz jaglaca (<i>Primula veris</i>)	2, 16, 28	—	—
α -bosvelinska kis.	2 (epi)	—	23
siarresinolna kis.	2, 19	—	28
oleanolna kis.	2	—	28
sumarresinolna kis.	2, 7	—	28
ehinocistna kis.	2, 16	—	28
hederagenin	2, 24	—	28
gipsogenin	2	24	28
kvilaja kis.	2, 16	23, (24)	28
gliciretinska kis.	2	11	29
sojosapogenol C	2, 23	—	—
" B	2, 23, 16 (?)	—	—
" A	2, 23, 15(?) 16(?)	—	—

Posljednjih je godina od metoda za razgradnju triterpena naročito značenje stekla piroliza izvjesnih oksidacionih produkata. Za karakteriziranje toga radnoga principa opisati ću primjer, kojega smo počeli istraživati još godine 1939. Radi se o postepenoj oksidaciji oleanolne kiseline II, i pripravi dimetilnog estera keto-lakton-dikarbonske kiseline III, te pirolizi toga

spoja, kojemu je prsten C ugljikovog skeleta otvoren. Grijanjem se spoj III raspada kod 300 stupnjeva u dva jednostavna bicitlička spoja, od kojih jedan sadržaje prstenove A i B, a drugi D i E. Prvotna hidroksilna grupa u položaju 2 prstena A, pretvorena je u keto-grupu, da se time produkti hidrolize, koji sadrže prstenove A i B (IV i V) mogu preko zgodnog keto-derivata analitički dobro odijeliti od produkata pirolize, koji sadržaju prstenove D i E (VI i VII). Produkti IV i V nisu dobiveni u čistom stanju nego u mješavini. Katalitičkim hidriranjem može se nezasićeni spoj IV pretvoriti u zasićeni (V). Iz spoja V nastaje redukcijom keto-grupe po *Wolff-Kishner-u*, uz istovremeno osapunjenje esterske grupe, zasićena kiselina $C_{15}H_{26}O_2$ (VIII).

Konstitucija te kiseline i ketoestera V nije određena samo reakcijama razgradnje (koje neće biti spomenute u ovome predavanju), nego i istraživanjem diterpena manoola i drugih s njim povezanih diterpena (v. odsjek IV).

Produkte pirolize, koji sadržavaju prstenove D i E (VI i VII) također smo dobili kao mješavinu. Parcijalnim dehidriranjem te smjese sa bromsukcinimidom mogao se je spoj VI potpuno pretvoriti u spoj VII. Dehidriranjem spojeva VI i VII sa selenom dobiva se 2,7-dimetil-naftalin (IX), koji nastaje i direktnim dehidriranjem β -amirina i oleanolne kiseline.

Ovi upravo opisani rezultati čine potpuni dokaz konstitucije za prstenove A i B oleanolne kiseline. Objašnjenje strukture prstenova D i E uspjelo je tek upotrebom pirolize kod jednog drugog pentacikličkog triterpena, tako zvane ehinocistne kiseline. U tabeli I nalaze se oni prirodni pentaciklički triterpeni, kojima je dokazan identičan skelet ugljikovih atoma, kao i položaj hidroksilne grupe u prstenu A, te dvostrukog veza u prstenu C.

Najprije da se upoznamo sa pretvorbom ehinocistne kiseline u oleanolnu kiselinu, kako ju je opisao *Noller*.

Ehinocistna kiselina je dioksi-kiselina sa hidroksilima, koji se jako razlikuju u reaktivnosti, *Noller* je sa mesil-kloridom djelovao na metilni ester 2-acetil-ehinocistne kiseline X, pa je dobio mesilni ester XI, koji sa natrijevim jodidom u acetonskoj otopini daje dvostruko nezasićeni acetoksi-ester XII. Taj acetoksi-ester prelazi katalitičkim hidriranjem u metilni ester acetil-oleanolne kiseline IIa. Time je dokazano, da je reaktivniji hidroksil vezan u položaju 2.

O relativnom položaju manje reaktivne hidroksilne grupe dobiveni su podaci drugim nizom reakcija ehinocistne kiseline. Ester X prelazi oksidacijom sa kromnom kiselinom u keto-ester

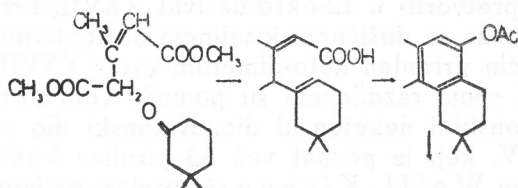
XIII, koji energičnim osapunjenjem sa alkoholnom lužinom istodobno odcjepljuje ugljični dioksid. Prema tome se zaključuje na β -položaj keto-grupe prema karboksilnoj grupi u keto-esteru XIII. Za tu keto-grupu dolaze prema tome u obzir položaji 16 i 22 u skeletu. Iz naših istraživanja, o kojima ću odmah govoriti, slijedi da keto-grupa ima položaj 16, što potvrđuje ispravnost formule X.

Iz ehinocistne kiseline priređen je na slijedeći način spoj prikladan za pirolizu. Parcijalno osapunjenje metilnog estera diacetil-ehinocistne kiseline daje metilni ester 16-acetil-ehinocistne kiseline XV, u kojemu se hidroksilna grupa u položaju 2 blagom oksidacijom sa kromnom kiselinom oksidira u keto-grupu, a iza toga po Wolff-Kishner-u reducira u metilensku grupu. Tako nastaje nakon reacetiliranja i ponovnog esterificiranja spoj XVI, koji sa nešto energičnijom oksidacijom sa kromnom kiselinom prelazi u acetoksi-keto-lakton XVII. Taj acetoksi-keto-lakton prelazi još energičnijom oksidacijom sa kromnom kiselinom, cijepanjem prstena C, u dikarbonsku kiselinu XVIII. Esterificiranjem sa diazometanom i osapunjenjem acetoksi-grupe nastaje spoj XIX, koji se daje sa kromnom kiselinom oksidirati u ketospoj. Ketospoj XX je izomernan sa ketospojem III iz oleanolne kiseline.

Piroliza (XX) daje analogno pirolizi spoja III, dva para bicikličkih produkata raspadanja. Smjesu spojeva XXI i XXIa, koji nastaju iz prstenova A/B, nismo u ovome slučaju dalje ispitali, jer je prelazom ehinocistne kiseline u oleanolnu konstituciju prstenova A i B već objašnjena. Naprotiv bilo je vrlo važno ispitati produkte raspadanja XXII i XXIII, jer se pomoću određivanja njihove konstitucije može jednoznačno utvrditi položaj hidroksilne grupe na mjestu 16 ili 22 ugljikovog skeleta. Ako bi ta hidroksilna grupa bila u položaju 22, morala bi nastati smjesa neutralnih keto-estera XXIV i XXIVa. Kako se međutim jedan dio produkata pirolize sastoji iz fenolnog estera $C_{15}H_{20}O_3$, topivog u natrijevoj lužini, mora se zaključiti, da je hidroksilna grupa u položaju 16, i to stoga jer iz prstena E ne može nikako nastati fenol zbog prisutnosti jednog kvarternog ugljikovog atoma u prstenu.

Takova su zaključivanja bila potvrđena sintezom fenolnog estera XXIII. Kondenzacijom dimetilnog estera β -metil-glutakonske kiseline i 3,3-dimetil-cikloheksanona sa kalijevim terciarnim butilatom po Stobbe-u dobiven je uz odcjepljenje vode i uz djelomično osapunjenje kondenzacioni produkt XXV. Djelovanjem cinkovog klorida u acetanhidridu prelazi taj spoj u acetat-ester XXIIIa, iz kojega blagim osapunjenjem nastaje fe-

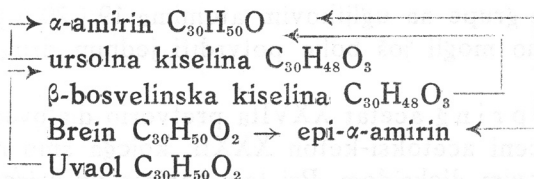
nolni ester XXIII. Identitet je utvrđen talištem, talištem smjese, i infracrvenim spektrom.



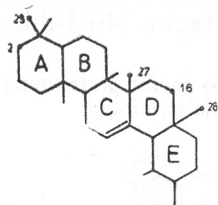
Sinteza spoja XXIII znači također konačni dokaz za konstituciju prstena E u grupi β -amirina, a da se pri tome nismo trebali oslanjati na operacije dehidriranja.

2. Konstitucija grupe α -amirina i ursolne kiseline

Zbog orijentacije navodim u jednoj tabeli spojeve, koji su dosada nađeni iz te grupe triterpena u prirodi. U drugoj tabeli nalaze se dokazani ili vjerojatni položaji funkcionalnih grupa.



	hidroksil	karboksil
α -amirin	2	
Uvaol	2, 27 ili 28	
Brein	2, 16 (?)	
β -bosvelinska kis.	2	23
Ursolna kiselina	2	27 ili 28



○ Funkcionalne grupe sa kisikom

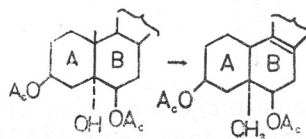
Konačni dokaz konstitucije α -amirina oslanja se na pirolizu dvaju produkata razgradnje toga spoja (XXVIII i XXXVI), koje

smo mogli pripremiti tokom prošle godine. Bilo je poznato, da djelovanjem ozona na α -amirin nastaje epoksid, koji se sa kiselinom može pretvoriti u 12-okso-derivat XXVII. Prsten C se u tome spoju može sa dušičnom kiselinom oksidativno pocijepati. Na taj je način priređen keto-dimetilni ester XXVIII. Produkti pirolize toga spoja razdijeljeni su pomoću Girard-ovog reagensa u ketonski i neketonski dio. Ketonski dio se sastoji iz keto-estera V, koji je poznat već od pirolize β -amirina i koji redukcijom po Wolff-Kishner-u prelazi uz istodobno osapunjenje u važnu kiselinu $C_{15}H_{26}O_2$ (VIII). Neketonski produkt pirolize sastoji se od nezasićene kiseline XXIX, koja osapunjena i dehidrirana sa selenom daje 1,2,7-trimetil-naftalin (sapotalin), XXXI. Ako se dehidriranje sa selenom vrši pod vrlo blagim uvjetima, može se kao međuprodukt izolirati jednostruko nezasićeni ugljikovodik XXX.

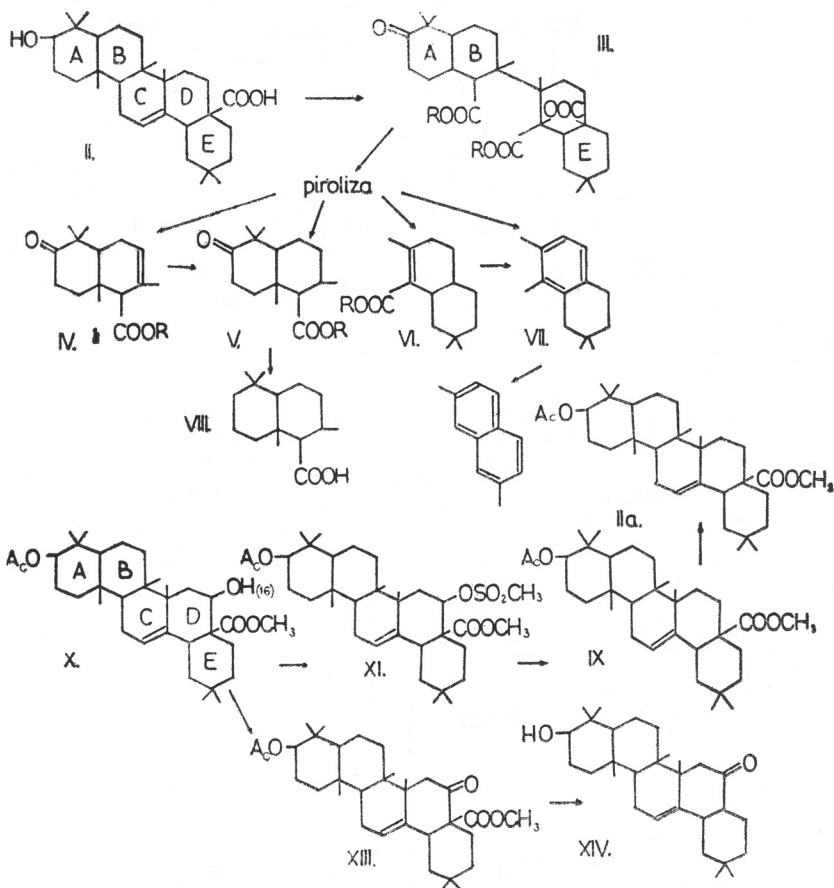
Ovim su reakcijama obuhvaćeni svi ugljikovi atomi u skeletu α -amirina, izuzevši metil među prstenovima D/E. Nastajanje sapotalina iz nezasićenog estera XXIX znači prvo utvrđenje po jedne metilne grupe na ugljikovim atomima 19 i 20 u prstenu E. Taj nalaz smo mogli još bolje potvrditi jednim drugim nizom reakcija.

Već je Spring acetat XXVIIa pretvorio djelovanjem broma u nezasićeni acetoksi-ke-ton XXXII, kojega smo mi oksidirali sa selenovim dioksidom. Pri tom nastaje uz retropinakolin-sko premještanje, preko neizoliranog međuprodukta XXXIII dvostruko nezasićenj acetoksi-ke-ton XXXIV. Prema ultravioletnom spektru se može zaključiti, da novo nastali dvostruki vez nije konjugiran sa prvotnom kromofornom grupom¹⁾. Oksidacija spoja XXXIV sa osmijevim tetroksidom daje dva stereoisomerna diola XXXV, kod kojih su susjedne hidroksilne grupe međusobno u cis-položaju. Oba ova stereoisomerna diola prelaze oksidacijom sa olovnim tetraacetatom i naknadno sa kalijevim permaganatom, uz otvaranje prstena D, u kiselinu XXXVI. Spoj XXXVI mora prema svome postanku biti β -diketon.

¹⁾ Analogno premještanje je utvrđeno među prstenovima A/B u steroidnom skeletu kod tako zvanog Westphalen-diola:

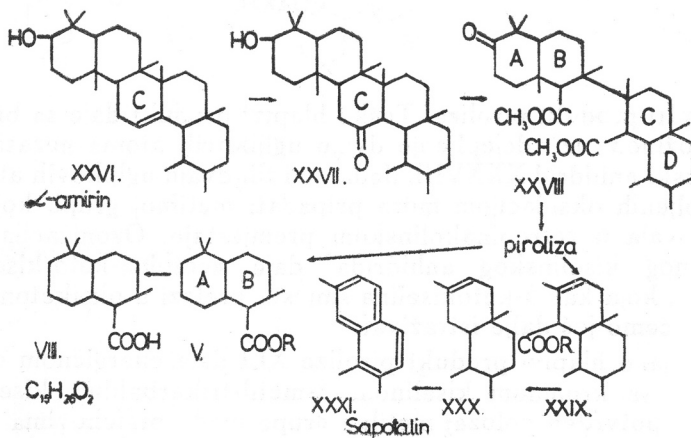
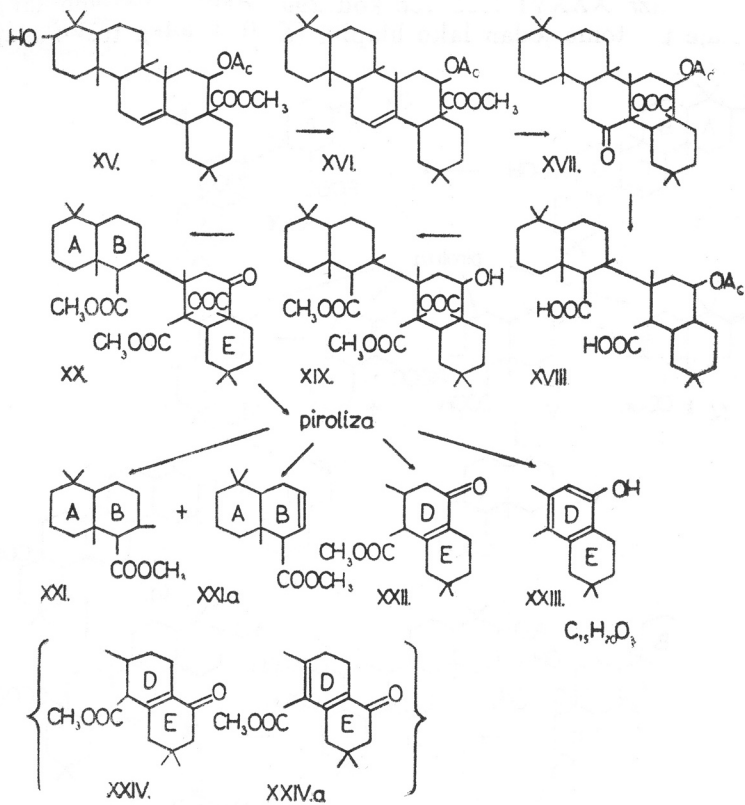


Piroliza XXXVI teče već kod 290°, dakle relativno lagano. Nastaje pri tome jedan lako hlapivi (XLI), i jedan teško hlapivi

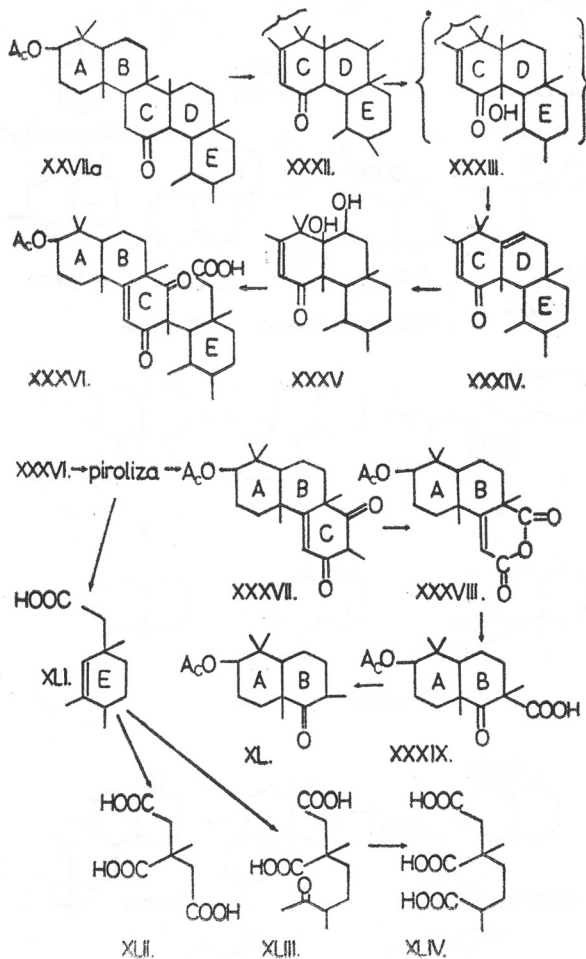


(XXXVII) produkt pirolize. Teško hlapivi produkt daje sa bromnom lužinom uz odcjepljenje dvaju ugljikovih atoma nezasićeni kiselinski anhidrid XXXVIII. Jedan od tih dvaju ugljikovih atoma odcjepljenih oksidacijom mora pripadati metilnoj grupi, koja je sudjelovala u retopinakolinskom premještaju. Ozonizacija nezasićenog kiselinskog anhidrida daje acetoksi-keto-kiselinu XXXIX, koja kao β-ketokiselina smjesta prelazi u oksiketon XL, kojega ćemo još dalje istraživati.

Lagano hlapivi produkt pirolize XLI daje energičnom oksidacijom sa kromnom kiselinom β-metil-trikarbalilnu kiselinu, čime je potvrđen položaj metilne grupe među prstenovima D/E,



koji se nije dao utvrditi pirolizom spoja XXVIII. Ozonizacija kiseline XLI daje ketodikarbonsku kiselinu XLIII, koja oksidacijom sa bromnom lužinom prelazi u trikarbonsku kiselinu XLIV. I taj će produkt razgradnje trebati još istraživati.

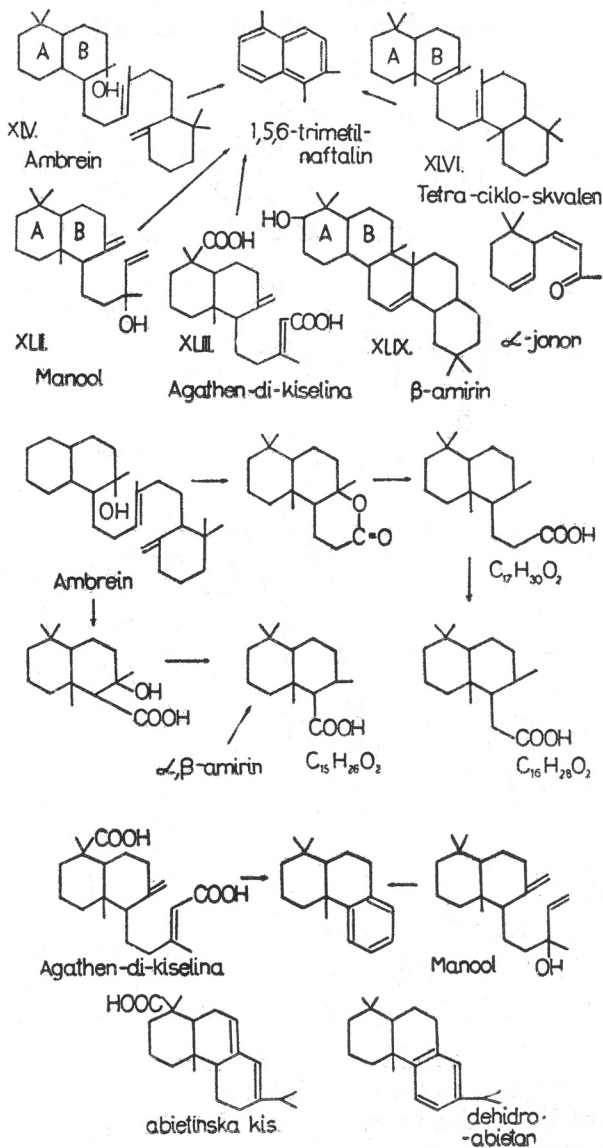


Ipak se iz dosadanjih rezultata može već sa sigurnošću formula XXVI smatrati za α -amirin dokazanom.

Ovim ovdje opisanim reakcijama definitivno je dokazana valjanost izoprenskog pravila kod građe skeleta α -amirinske i β -amirinske grupe triterpena.

Time što je uspjelo iz β -amirina, i jednako iz α -amirina dobiti nezasićeni oksi-diketon XXXVIIa i zasićenu kiselinu VIII,

dokazana je ista konfiguracija ugljikovih atoma u položajima 2, 5, 6 i 9 kod obe grupe triterprena. Nastajanje kiseline VIII ne



može poslužiti kao konačni dokaz identične konfiguracije u položaju 10, zato jer je na taj centar vezana karboksilna grupa koja može uzrokovati epimerizaciju.

3. Konstitucionni i konfiguratívni odnosi diterpena i triterpena

Kod svih diterpenskih i triterpenskih spojeva, kojima je objašnjena konstitucija, utvrđeno je da jedan ili oba skrajnja prstena imaju istu strukturu, koja je već odavno poznata kod jonona i ciklo-geranijeve kiseline. U daljnjem izlaganju biti će iznesene još neke srodnosti i povezanosti u kemijskoj konstituciji ovih spojeva.

Pokazalo se je već kod dehidriranja, da izvjesni diterpeni, kao agathen-di-kiselina i manool pa dalje mnogi triterpeni kao na primjer ambrein i β -amirin daju isti produkt dehidriranja, 1, 5, 6-trimetil-naftalin. Bilo je od velikog interesa da je dehidriranjem tetracikloskvalena, koji je dobiven cikliziranjem prirodnog triterpenskog ugljikovodika skvalena sa mravljom kiselinom, nastao također isti trimetil-naftalin.

Vrlo važan produkt razgradnje za utvrđivanje konfiguratívni odnosa među triterpenima i diterpenima malo je prije spomenuta kiselina $C_{15}H_{26}O_2$, VIII koja nije samo dobivena iz α - i β -amirina, nego (preko odgovarajuće oksikiseline) iz tricikličkog triterpena ambreina. Iz ambreina se može osim toga dobiti ozonizacijom lakton $C_{17}H_{30}O_2$, iz toga laktona kiselina iste bruto formule, koja razgradnjom skraćena za jedan ugljikov atom daje kiselinu $C_{16}H_{28}O_2$, koja je viši homolog kiseline $C_{15}H_{26}O_2$. Kiselina $C_{16}H_{28}O_2$ dobivena je također hidriranjem, odcjepljenjem vode i ozonizacijom diterpena manoola.

Konačno, manool doveden je u vezu sa konstitucijom abietinske kiseline i agathen-di-kiseline. Iz abietinske kiseline nastaje parcijalnim dehidriranjem i pretvorbom karboksilne grupe u metilnu ugljikovodik dehidro-abietan. Isti se dehidro-abietan može pripraviti preko niza međuprodukata iz manoola. Ugljikovodik sa dva ugljikova atoma manje, a analogan dehidro-abietanu, priređen je iz agathen-di-kiseline, kao i iz manoola.

Iz navedenih reakcija moguće je zaključiti, da se svi ovdje navedeni prirodni spojevi podudaraju u konfiguraciji obih asimetričnih centara među prstenovima A i B. Nadalje, da kod manola i ambreina ima asimetrični centar u kiselini $C_{16}H_{28}O_2$, i to onaj, koji nosi alifatski lanac sa karboksilnom grupom, istu konfiguraciju.

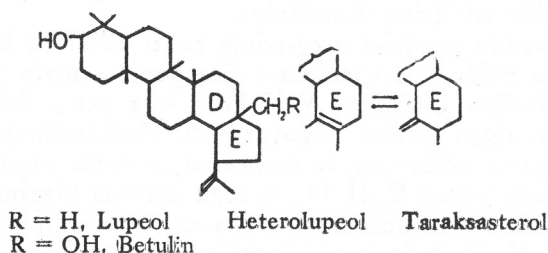
4. O triterpenskoj grupi lupeola i heterolupeola

U ovome poglavlju bi najprije mogli spomenuti malu grupu od 3 triterpena, koja je povezana međusobno zgodnim reakcijama. To su betulín iz brezove kore, lupeol, i betulínska kiselina iz *Cornus florida*. Ti se spojevi razlikuju od α - i β -amirina

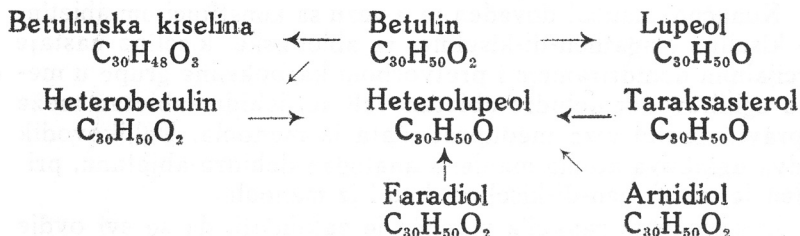
po tome što imaju peteročlani prsten E. Oni prelaze pregradnjama, uz proširenje prstena E u šesteročlani prsten, u spojeve β -amirinskog, a vjerojatno i α -amirinskog reda.

Dischendorfer i drugi pretvorili su betulin preko allobetulina u heterobetulin, iz kojega smo mi mogli pripremiti heterolupeol. Taj umjetni produkt ima osobito značenje, jer je bilo moguće pretvoriti u heterolupeol tri prirodna triterpena. To su taraksasterol, arnidiol i faradiol. Kod prelaza taraksasterola u heterolupeol premješta se semiciklički dvostruki vez u prsten.

Struktura prstena E, koja služi za formuliranje toga prelaza, nije još potpuno sigurno dokazana. Ipak se može smatrati potpuno sigurnim, da prsten E u heterolupeolu nema pet članova.



Grupa lupeola i heterolupeola



Pred kratko vrijeme su Ames i Jones ustanovili vezu među lupeolom i β -amirinom. Ti su autori djelovanjem smjese octene i sumporne kiseline na lupeon dobili mješavinu ketona, iz koje je uspjelo izolirati izomer sa dvostrukim vezom $\Delta^{13,18}$ u čistom stanju. Ispravnost te formule utvrđena je redukcijom po Wolff-Kishner-u, pri čemu je nastao već poznati β -amiren-III. Taj ugljikovodik je pripremljen po Winterstein-u i Stein-u redukcijom β -amirona po Clemensen-u. Tom pretvorbom je dokazano, da se podudara konfiguracija prstenova A, B, C i D u triterpenskim grupama lupeola, heterolupeola, α -amirina, i β -amirina.

Heterolupeol, heterobetulin i tri prirodna triterpena, koji imaju isti skelet kao heterolupeol, čine prema tome vjerojatno jednu manju grupu unutar grupe α -amirina koja se od pravog α -amirinskog tipa, koji ima slabo reaktivni dvostruki vez u prstenu C, razlikuje po reaktivnom, cikličkom ili semicikličkom dvostrukom vezu u prstenu E.