

Beitrag zur Kenntnis des Betulins, Lupeols und Euphols

VON DER

EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN
HOCHSCHULE IN ZÜRICH

ZUR ERLANGUNG

DER WÜRDE EINES DOKTORS DER
TECHNISCHEN WISSENSCHAFTEN

GENEHMIGTE

PROMOTIONSARBEIT

VORGELEGT VON

HANS KONRAD KRÜSI
DIPL. ING. CHEM. ETH.
VON SPEICHER (APP. A. RH.)

Referent: Herr Prof. Dr. L. Ruzicka

Korreferent: Herr Prof. Dr. V. Prelog

BASEL 1948

Ameba-Druck, Basel 12

St. Johansring 96

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit
gewidmet.

Meinem hochverehrten Lehrer,

Herr Prof. Dr. L. Ruzicka

danke ich herzlich für das rege Interesse,
das er dieser Arbeit entgegenbrachte.

Im weiteren danke ich Herrn Dr. O. Jeger
für die vielen Ratschläge im Laboratorium,
sowie der
Kommission der Georg - Lunge - Stiftung,
für die mir aus dem Fonds zur Verfügung
gestellten Mittel.

Einführung.

Die zur Verbindungsklasse der Terpene zugehörigen Naturstoffe finden sich hauptsächlich im Pflanzenreich als Bestandteile von ätherischen Ölen, Harzen und Pflanzenfarbstoffen. Die Terpene sind nach der von Ruzicka aufgestellten Isopren-Hypothese aus zusammenhängenden Isopentanketten aufgebaut. Je nach der Zahl der Bauelemente, aus denen das Molekül aufgebaut ist, unterscheidet man zwischen folgenden Klassen:

Klasse	Name	Anzahl Isopren-Reste	Beispiel
I	Monoterpene	2 x C ₅	Geraniol
I $\frac{1}{2}$	Sesquiterpene	3 x C ₅	Eudesmol
II	Diterpene	4 x C ₅	Sclareol
III	Triterpene	6 x C ₅	Amyrine
IV	Tetraterpene	8 x C ₅	Carotin

Auf Grund der vorhandenen Kohlenstoffringe unterscheidet man zwischen aliphatischen, monocyclischen und polycyclischen Terpenen.

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Terpenalkohole: Betulin, Lupeol und Euphol besitzen 30 Kohlenstoffatome und gehören daher zur Triterpengruppe. Betulin und Lupeol sind pentacyclisch, Euphol ist tetracyclisch. Die Arbeit wurde in zwei Teile geteilt: Teil I. Betulin und Lupeol. Teil II. Euphol.

T E I L I

BEITRAG ZUR KENNNTNIS VON BETULIN UND LUPEOL

Theoretischer Teil

1. Einleitung

Die pentacyclischen Triterpene lassen sich nach den aufgefundenen genetischen Zusammenhängen in fünf Gruppen einteilen: (1)

α - Amyrin - Typus

β - Amyrin - Typus

Lupeol - Typus

Chinovasäure

Friedelin und Cerin.

Die vorliegende Arbeit ist eine Fortsetzung der Arbeiten in der Betulin-Lupeol-Gruppe, welche seit mehreren Jahren in unserem Laboratorium durchgeführt wurden. (2)

Die in der Natur weit verbreiteten Triterpenalkohole: Betulin, aus dem weissen Pigment der Birkenrinde, und Lupeol, aus den Samenschalen der Lupine, waren bis anhin neben der Betulinsäure, die zuerst synthetisch aus Betulin hergestellt wurde, dann aber auch in der

(1) Ruzicka, Bl. (5) 4, 1301 (1937)

Z. angew. Chem. 51, 5 (1938)

(2) vergl. Dissertationen ETH. (Zürich) :

Brünger (1932); Isler (1935); Brenner (1940);

Rosenkranz (1943); Rey (1943); Huber (1946)

(3) Robertson, Solimann und Owen, Soc. 1939, 1267.

Natur aufgefunden werden konnte (3), die einzigen natürlich vorkommenden Vertreter des Lupeol-Typus. Durch die Ueberführung des Betulins in Lupeol (4) wurde der Beweis erbracht, dass beide Triterpenalkohole das gleiche Kohlenstoffgerüst aufweisen und sich nur durch den Mehrgehalt einer primären Alkoholgruppe des Betulins unterscheiden.

Ueber das Vorkommen und die Isolierung dieser beiden Verbindungen orientieren die obengenannten Dissertationen (2), so dass es sich erübrigt näher darauf einzugehen.

2. Kurze Orientierung über die Konstitution von Betulin und Lupeol.

a.) Bruttoformeln.

Für Betulin stellte Dischendorfer (5) und Vesterberg (6) die Bruttoformel $C_{30}H_{50}O_2$ und für Lupeol Jungfleisch (7) $C_{30}H_{50}O$ zur Diskussion. Endgültig gesichert wurden diese beiden Formeln erst durch zahlreiche Analysen von Betulin- und Lupeol-Derivaten durch Ruzicka und Mitarbeiter (8)

(4) Ruzicka und Brenner, Helv. 22, 1523 (1939)

(5) Dischendorfer, B. 55, 3692 (1922); M 44, 123 (1923)

(6) Vesterberg, A. 428, 246 (1922); B. 56, 845 (1923)

(7) Jungfleisch, C.r. 144, 1435 (1907)

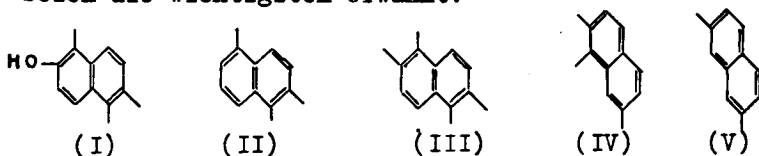
(8) Ruzicka, Brünnger und Gustus, Helv. 22, 634 (1932)
Ruzicka, Furter, Pieth und Schellenberg

Helv. 20, 1564 (1937)

b.) Das Kohlenstoffgerüst

Für die Aufklärung der Struktur des Kohlenstoffgerüstedes, erwiesen sich die Resultate der Dehydrierung mit Selen (2) als geeignetes Hilfsmittel.

Von den vielen aromatischen Dehydrierungsprodukten, die bei der Dehydrierung von Betulin erhalten wurden, seien die wichtigsten erwähnt:

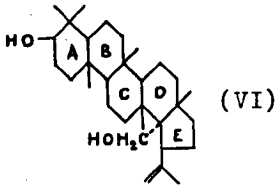


Oxy-agathalin (I), Agathalin (II) und Tetramethylnaphthalin (III) lassen sich aus den Ringen A und B, Sapothalin (IV) und 2,7-Dimethylnaphthalin (V) aus den Ringen D und E des ursprünglichen Triterpen-Gerüstedes ableiten. 1,8-Dimethyl-picen neben noch unbekanntem homologen Picenen konnten ebenfalls in kleiner Menge isoliert werden.

Bei der Dehydrierung von Lupeol mit Selen konnten nur Oxy-agathalin (I), Agathalin (II) und 1,2,5,6-Tetramethylnaphthalin (III) isoliert werden; aromatische Kohlenwasserstoffe, die sich aus den Ringen D und E ableiten, wurden keine aufgefunden.

Aus den erwähnten Resultaten und denjenigen des oxydativen Abbaus (9) gelang es folgende Strukturformeln (VI) und (VII) für Betulin und Lupeol aufzustellen.

(9) vergleiche folgende Kapitel.



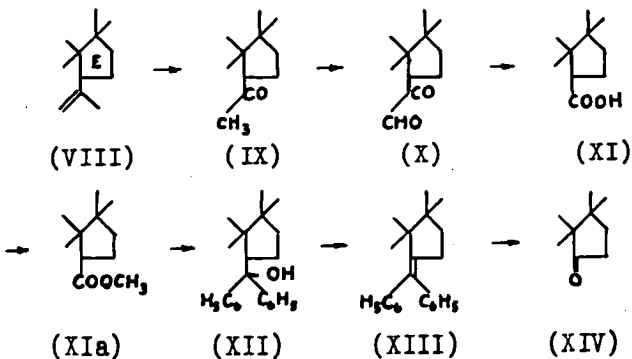
(VII) $-\text{CH}_3$ anstelle von
 $-\text{CH}_2\text{OH}$.

c.) Die funktionellen Gruppen.

Lupeol (VII) enthält eine sekundäre Hydroxyl-Gruppe und eine Doppelbindung, Betulin (VI) dazu noch eine primäre Oxygruppe.

Reaktionen an der Doppelbindung.

Betulin (10) und Lupeol (11) lassen sich zu den, gegen Tetranitromethan gesättigten, Dihydro-Derivaten hydrieren. Durch eine Reihe von Abbaureaktionen wurden von Ruzicka und Mitarbeiter, sowie von der Heilbron'schen Schule Beweise für das Vorhandensein einer Iso-propenyl-Seitenkette erbracht. Die folgende Reaktionsreihe soll das Erörterte veranschaulichen.



(10) Vesterberg, B. 60, 1535 (1927)

(11) Ruzicka, Pfeiffer und Seidel, A. 471, 21 (1929)

Bei der Oxydation des Betulins und Lupeols mit Chromsäure (12)(13) oder Ozon (14)(15) entsteht das Norketon (IX), das mit Selendioxyd zum α -Keto-aldehyd (X) oxydiert wird. Aus der Verbindung (X) wird mit Wasserstoffperoxyd die Bisnor-lupan-säure (XI) (16) gebildet, die auch direkt aus Betulin und Lupeol erhalten werden kann. (12-15) Aus dem Methylester der Bisnor-lupan-säure (XI) kann durch Umsetzung mit Phenyl-magnesium-bromid das Diphenyl-carbinol (XII) und aus diesem durch Wasserabspaltung das Diphenyl-methen-Derivat (XIII) erhalten werden. Die oxydative Aufspaltung dieses Produktes mit Ozon führte zu dem Trisnor-lupanon (XIV) (17)

Die primäre Hydroxylgruppe des Betulins.

Die primäre Oxygruppe kann durch Oxydation zum Aldehyd und schliesslich zur Carboxylgruppe überführt werden (18)(19). Der Methylester der so gewonnenen Säure ist schwer verseifbar, was als Hinweis auf die tertiäre Natur des Carboxyls gewertet werden darf.

(12) Ruzicka und Brenner, Helv. 23, 1325 (1940)

(13) Ruzicka und Rosenkranz, Helv. 21, 1391 (1938)
Helv. 22, 778 (1939)

Heilbron und Mitarb. Soc. 1938, 329; 1939, 322.

(14) Ruzicka und Rey, Helv. 25, 171 (1942)

(15) Heilbron, Kennedy und Spring, Soc. 1938, 329.

(16) Ruzicka und Rey, Helv. 26, 2143 (1943)

(17) Ruzicka, Huber und Jeger, Helv. 28, 195 (1945)

(18) Ruzicka und Brenner, Helv. 22, 1532 (1939)

(19) Ruzicka und Rey, Helv. 24, 529, 515 (1941)

Ueber die relative Lage dieser Oxygruppe im Bezug auf die Seitenkette geben die folgenden Reaktionen näheren Aufschluss:

Bei der Behandlung von Betulin mit Ameisensäure oder starken Mineralsäuren entsteht das Allo-betulin (XV)⁽²⁰⁾

Die Alkohol-Gruppe reagiert dabei wahrscheinlich mit der Doppelbindung unter Bildung eines cyclischen Oxyds.

Bei der Oxydation von Allo-betulin-Derivaten mit Chromsäure entstehen Verbindungen, die 1 Sauerstoffatom mehr und 2 Wasserstoffatome weniger als die Ausgangskörper enthalten. Robertson, Soliman und Owen ⁽²¹⁾

stellten aus der Acetyl-betulinsäure Lactone und Bromlactone her. Da aber die Bildung dieser Verbindungen, sowie der Allo-betulin-Derivate, unter Einwirkung von starken Säuren vor sich geht, was eine Wanderung der Doppelbindung nicht vollständig ausschliesst (siehe auch Abschnitt: Lupeol-Isomere), dürfen diese Resultate

für die Beurteilung struktureller Eigenschaften nur mit Vorsicht verwendet werden. Ruzicka und Rey ⁽²²⁾

stellten die Bisnorlupan-disäure (XVI) her, die ein Anhydrid (XVII) bildet. Bei der Umsetzung des Methansulfo-esters des Betulin-monoacetates (XVIII) mit Natriumjodid wird ein Gemisch von den Verbindungen (XIX)

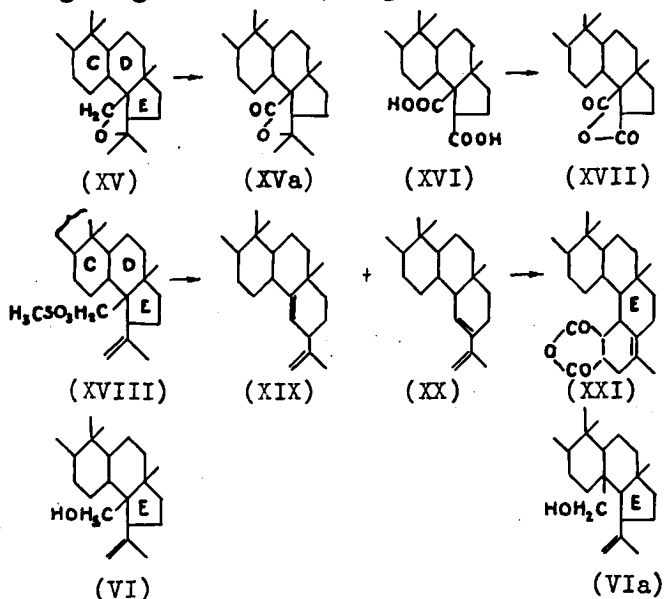
(20) Schulze und Pieroh, B. 55, 2332 (1922)

Rey, Diss. ETH. (1945) 69.

(21) Robertson, Soliman und Owen, Soc. 1939, 1267

(22) Ruzicka und Rey, Helv. 26, 2143 (1943)

und (XX) erhalten, deren eine Komponente (XX) ein konjugiertes System von 2 Doppelbindungen aufweist, das mit Maleinsäureanhydrid ein kristallisiertes Addukt (XXI) gibt. Da die CH_2OH -Gruppe an ein quaternäres Kohlenstoffatom gebunden ist, muss diese Reaktion mit einer Umlagerung des Kohlenstoffgerüsts verbunden sein (23)

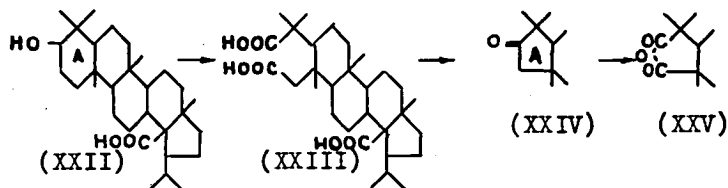


Aus den erwähnten Resultaten darf, wegen der bevorzugten Bildung von 5- oder 6-Ring - Aethern, -Lactonen, und Anhydriden, auf eine β - oder δ -Stellung der Doppelbindung zur primären Oxygruppe geschlossen werden. (VI) und (VIa).

(23) Huber, Diss. ETH. (1946)

Die sekundäre Hydroxylgruppe in Betulin und Lupeol

Die Stellung 2 des Hydroxyls im Ringe A konnte durch die Isolierung von Oxy-agathalin (I) aus den Dehydrierungsprodukten⁽²⁾ sichergestellt werden. Durch milde Oxydation mit Chromsäure wird sekundäre Hydroxylgruppe des Lupeols in eine Keto-Gruppe übergeführt⁽²⁴⁾ Durch Abbaureaktionen, ausgehend von dieser Alkoholgruppe, war es möglich die benachbarten Kohlenstoffatome der Ringe A und B zu erfassen.



Dihydro-betulin-säure (XXII) wurde mit Salpetersäure zur C₃₀-Trisäure oxydiert (XXIII). Die Pyrolyse dieser Säure führte zum Nor-Keton (XXIV)⁽²⁵⁾, welches durch Oxydation mit Selendioxyd im Bombenrohr in das Anhydrid (XXV) übergeführt wurde⁽²⁶⁾ Durch diesen Abbau wurde bewiesen, dass der Ring A sechsgliedrig sein muss.

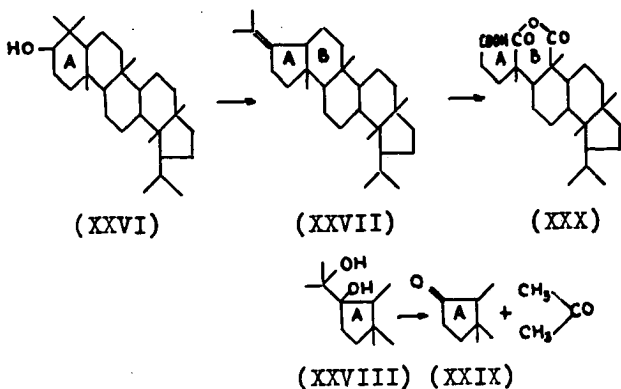
Beim Behandeln von Lupanol (XXVI) mit Phosphor-pentachlorid erhielt man, durch Wasserabspaltung unter Retropinakolin-Umlagerung einen ungesättigten Kohlen-

(24) Cohen, R. 28, 368 (1909)

(25) Ruzicka und Isler, Helv. 19, 506, 514 (1936)

(26) Ruzicka, Brenner und Rey, Helv. 24, 515 (1941)

wasserstoff, das β -Lupen (XXVII)⁽²⁷⁾. Dieser bildete mit Osmiumtetroxyd ein Diol (XXVIII), das sich mit Bleitetracetat in Aceton und das C₂₇-Keton (XXIX) spalten liess. Die Oxydation von β -Lupen mit Chromsäure führte zu einem Tricarbonsäure-anhydrid (XXX). Durch diesen Abbau konnten die Kohlenstoffatome 1, 2, 6, 7, 8, 23 und 24 erfasst werden.⁽²⁸⁾

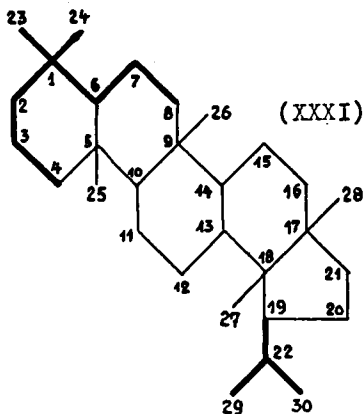


(27) Heilbron, Kennedy und Spring, Soc. 1938, 329.

(28) Ruzicka, Jeger und Huber, Helv. 28, 942 (1945)

d.) Zusammenfassung der Resultate.

Aus den erwähnten Resultaten der Dehydrierung und des oxydativen Abbaus kann nun folgendes Kohlenstoffskelett für die Verbindungen des Lupeol-Typus aufgestellt werden. Die durch den Abbau genauer erfassten Gruppen von Kohlenstoffatomen wurden in der Formel (XXXI) ausgezogen.



Die Doppelbindung befindet sich in der Isopropenyl-Seitenkette, deren Anknüpfungspunkt ans Skelett noch unbestimmt ist. Die sekundäre Hydroxylgruppe befindet sich am C-Atom 2 und die CH_2OH -Gruppe in δ, δ' - oder δ, ϵ -Stellung zur Doppelbindung.

3. Eigene Arbeiten.

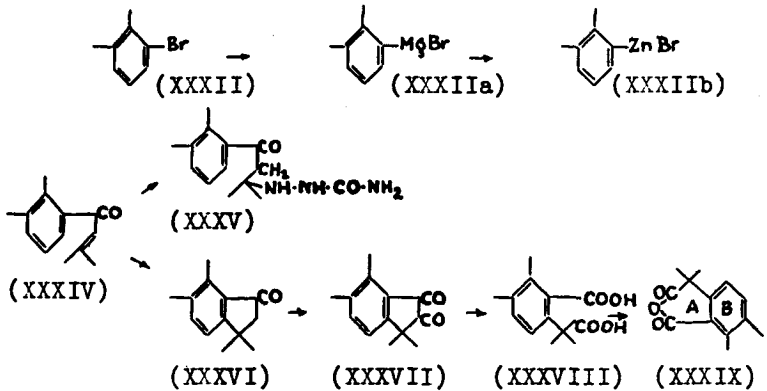
A. Beitrag zur Kenntnis des Kohlenstoffgerüsts.

Bei einem früher erwähnten Abbau der Ringes A der Dihydro-betulin-säure (XXII) wurde das Anhydrid der A-Nor-dihydro-betulin-trisäure (XXV) erhalten. (Siehe Seite 13). Bei der Dehydrierung dieses Produktes mit Selen konnte eine bei 105° schmelzende Verbindung isoliert werden, deren Analysenresultate mit der Bruttoformel $C_{13}H_{14}O_3$ übereinstimmten. Die Mikroverseifung dieser Substanz zeigte jedoch ein Äquivalentgewicht von 189,3 an, während aus der obigen Formel ein solches von 109,1 berechnet wurde. (29)

Es wurde nun versucht das Dicarbonsäure-anhydrid (XXXIX) auf synthetischem Wege zu erhalten. Die aus vic.-o- Brom-xylool (XXXII) hergestellte Grignard-Verbindung (XXXIIa) wurde mit einer Lösung von Zinkchlorid in Aether versetzt und dabei das Magnesium durch Zink ersetzt. Zinkalkylsalze sind geeignet, um mit Säurechloriden Ketone aufzubauen, während die reaktionsfähigeren Alkylmagnesiumsalze leicht über die Ketone hinaus zu tertiären Alkoholen reagieren können. Das Brom-zink-toluol (XXXIIb) wurde nun mit Dimethylacrylsäure-chlorid (XXXIII) versetzt, und es entstand dabei das, bei $140-141^{\circ}$ (11 mm Hg) siedende 2-Methyl-4-

(29) Rey, Diss.ETH. (1945), 70.

keto-4-(xylyl-2,3)-buten-(2,3) (XXXIV), welches ein, für α - β -ungesättigte Carbonylverbindungen charakteristisches Spektrum aufweist (Maxima: $\lambda = 2530 \text{ \AA}$; $\log \epsilon = 4,18$; $\lambda = 3350 \text{ \AA}$, $\log \epsilon = 2,25$). Die Substanz geht mit Semicarbazid-acetat umgesetzt eine Verbindung $C_{14}H_{21}O_2N_3$ (XXXV). Das Semicarbazid lagerte sich nur an die Doppelbindung an, während mit der Ketogruppe keine Kondensation zum Semicarbazon eintrat. In Schwefelkohlenstofflösung gelang es mit Aluminiumchlorid unter dem Einfluss von Sonnenlicht das Keton (XXXIV) zum Indanon-Derivat (XXXVI) zu cyclisieren. Dieses schmilzt bei $65-66^\circ$, und das U.V. Absorptionsspektrum weist 2 Maxima bei $\lambda = 2500 \text{ \AA}$, $\log \epsilon = 4,18$; und $\lambda = 3050 \text{ \AA}$, $\log \epsilon = 3,45$ auf. Das Indanon-Derivat wurde mit Selendioxyd in Dioxanlösung zum α -Dion (XXXVII) oxydiert. Dieses schmilzt bei $110-111^\circ$ und das UV. Absorptionsspektrum zeigt folgende Maxima: $\lambda = 2950 \text{ \AA}$, $\log \epsilon = 4,18$; $\lambda = 3400 \text{ \AA}$, $\log \epsilon = 3,44$. Das Dion konnte hierauf mit Wasserstoffperoxyd oxydativ zur Dicarbonsäure (XXXVIII) aufgespalten werden. Diese schmilzt bei $125-126^\circ$, lässt sich aber leicht unter Wasserabspaltung in das Anhydrid (XXXIX) umlagern. Das gesuchte Endprodukt der Synthese ist mit dem Dehydrierungsprodukt nicht identisch. Es schmilzt bei $52-53^\circ$, während das Letztere einen Schmelzpunkt von 105° aufweist.



B. Herstellung von Trisnor-lupanon und oxydativer
Abbau desselben mit Chromsäure.

Bei der Herstellung des Trisnor-lupanons (XIV)⁽³⁰⁾ gelang es uns auch die schwerer sublimierbare Komponente des, bei der Ozonisation erhaltenen Reaktionsgemisches zu isolieren. Während Trisnor-lupanon im Hochvakuum schon bei 150° sublimiert werden kann, sublimiert die andere Verbindung des Gemisches erst langsam oberhalb 200°. Durch wiederholte fraktionierte Sublimation gelang es nun eine Verbindung C₄₀H₅₄O (XL) vom Smp. 309,5-310° zu isolieren. Es handelt sich wahrscheinlich um das Oxyd des Diphenyl-methen-Derivates(XIII).

Die Oxydation des Trisnor-lupanons mit Chromsäure bei Zimmertemperatur führte bei einem Verbrauch von 2 Sauerstoffatomen zu einem Gemisch, das je zur Hälfte

(30) siehe auch Seite 9.

in neutrale und saure Bestandteile getrennt werden konnte. Aus dem neutralen Anteil liessen sich durch chromatographische Reinigung Nadeln vom Smp. 225-226° isolieren. Auf Grund der, aus der Mikroanalyse errechneten Bruttoformel $C_{27}H_{40}O_2$ kann es sich um ein pentacyclisches Diketon mit einer zusätzlichen Doppelbindung handeln. (XLI)

Die sauren Anteile wurde verestert und chromatographiert. Es wurden Kristalle vom Smp. 175-179° erhalten, die sich wegen der schlechten Löslichkeitsverhältnisse nicht weiter reinigen liessen (XLII).

C. Isomere von Betulin und Lupeol.

Durch die Einwirkung starker Säuren auf Betulin und Lupeol entstehen isomere Verbindungen. Als Isomerisierungsreaktionen können die Epimerisierung am Kohlenstoffatom 2, eine Verschiebung der Doppelbindung oder die Veränderung des Kohlenstoffgerüsts durch Umlagerung in der Nachbarschaft der funktionellen Gruppen in Betracht kommen.

I. Betulin-Isomere.

Von den vielen bekannten isomeren Betulin-Derivaten wurde bis anhin einzig das Allo-betulin (XLIII)

das bei der Einwirkung von Ameisensäure (20) und starker Mineralsäuren (22) auf Betulin entsteht, näher untersucht. Die primäre Hydroxylgruppe scheint sich dabei an die vorhandene Doppelbindung, unter Bildung eines cyclischen Oxyds, anzulagern. Der Oxydring des Allo-betulins lässt sich beim Erhitzen mit Benzoylchlorid wieder öffnen (31). das entstandene Dibenzoat ist aber mit den Betulin-dibenzoat nicht mehr identisch. Die neue, als Hetero-betulin bezeichnete Verbindung, wurde bisher nur wenig untersucht, obwohl sie, wie die nachstehenden Versuche zeigen werden, ein geeignetes Ausgangsmaterial für den Abbau im Ringe E des Betulin-Gerüsts darstellt.

a.) Hetero-betulin

Lässt man auf Allo-betulin $C_{30}H_{50}O$ (XLIII) bei 150° Benzoylchlorid einwirken, so erhält man ein Benzoatgemisch, das bis anhin als ein einheitliches Produkt betrachtet wurde (31). Es lässt sich aber wegen der verschiedenen Löslichkeit in Benzol in 2 Komponenten trennen: das schwerer lösliche 2-Benzoyl-oxo-allo-betulin $C_{37}H_{52}O_4$ (XLIV) vom Smp. $342-344^{\circ}$ und das leichter lösliche Hetero-betulin-dibenzoat $C_{44}H_{58}O_4$ (XLV) vom Smp. 225° . Die Verseifung des Dibenzoates mit alkoholischer Kalilauge liefert das Hetero-betulin $C_{30}H_{50}O$ (XLVI) vom (31) Dischendorfer und Grillmayer, M. 47, 419 (1926)

Smp. 272-274°. Alle Derivate des Hetero-betulins sind, wie aus Tabelle 1 zu ersehen ist, in Schmelzpunkt und spezifischer Drehung verschieden von den entsprechenden Derivaten des Betulins.

Bei der katalytischen Hydrierung von Hetero-betulin-diacetat entsteht das gesättigte Dihydro-hetero-betulin-diacetat. Wird das aus diesem durch Verseifen hergestellte Dihydro-hetero-betulin mit Chromsäure oxydiert, so erhält man Dihydro-hetero-betulon-säure (33). Durch Oxydation von Hetero-betulin-diacetat mit Selen-dioxyd erhält man den Diacetoxy-hetero-lupenal, der mit dem isomeren und gleichhoch schmelzenden Diacetoxy-lupenal (34) eine Schmelzpunktserniedrigung von 20° gibt. Beide α - β -ungesättigten Aldehyde besitzen ein ähnliches Absorptionsspektrum (Max. $\lambda = 2330 \text{ \AA}$; $\log \epsilon = 4,2$)

Weitere Derivate des Hetero-betulins werden in den Abschnitten II-IV beschrieben.

(33) Huber, Diss. ETH. (1946), 47.

(34) Ruzicka, Brenner und Rey, Helv. 25, 161 (1942)

Tabelle 1.

Vergleich von Betulin-Derivaten mit Hetero-
betulin-Derivaten.

Name	Formel	Normale Reihe		Hetero-Reihe			ΔM_D
		Smp. $[\alpha]_D$	M_D	Smp. $[\alpha]_D$	M_D		
Betulin	$C_{30}H_{50}O_2$	251°	+19°+ 84	276°	+13°+57 (Pyridin)		
Betulin- diacetat	$C_{34}H_{54}O_4$	220°	+22°+116	247°	+28°+147	+ 31	
Betulin- dibenzoat	$C_{44}H_{60}O_4$	181°		230°	+36°+235		
Dioxy-lupenal	$C_{30}H_{48}O_3$	254°	-25°- 11	276°	+59°+269	+280	
Diacetoxy- lupenal	$C_{34}H_{52}O_5$	251°	+ 8°+ 43	250°	+39°+211	+168	
Dihydro- betulin	$C_{30}H_{52}O_2$	277°	-19°- 84	308°	+ 7°+ 31	+115	
Dihydro-betu- lin-diacetat	$C_{34}H_{56}O_4$	260°	- 7°- 37	277°	+13°+ 69	+106	
Dihydro-betu- lon-säure	$C_{30}H_{48}O_3$	254°	+13°+ 59	341°	+53°+242	+183	
Dihydro-betu- lon-säure- methylester	$C_{31}H_{50}O_3$	192°	+ 8°+ 38	213°	+46°+216	+178	
Betulon- aldehyd	$C_{30}H_{46}O_2$	166°	+52°+228	185°	+80°+350	+122	
Betulin- monoacetat	$C_{32}H_{52}O_3$	260°		278°	+54°+261		
Acetyl-betu- lin-aldehyd	$C_{32}H_{50}O_3$	200°	+30°+145	262°	+51°+246	+101	
2-Desoxy- betulin	$C_{30}H_{50}O$	141°	+16°+ 68	202°	+47°+200	+132	
2-Desoxy-betu- lin-acetat	$C_{32}H_{52}O_2$	164°	+ 8°+ 37	186°	+19°+ 89	+ 52	
Lupeol	$C_{30}H_{50}O$	212°	+27°+115	219°	+54°+230	+115	
Lupeol-acetat	$C_{32}H_{52}O_2$	214°	+41°+192	242°	+41°+192	± 0	
Lupanolacetat	$C_{32}H_{54}O_2$	246°	- 2°- 9	261°	+19°+89	+ 98	

Name	Formel	Normale Reihe			Hetero-Reihe			ΔM_D
		Smp.	$[\alpha]_D$	M_D	Smp.	$[\alpha]_D$	M_D	
Lupen	$C_{30}H_{50}$	164°	+30°	+123	182°	+49°	+201	+ 78
Lupan	$C_{30}H_{52}$	187°	- 4°	- 17	196°	+11°	+ 45	+ 62
Lupenal	$C_{30}H_{48}O$	203°	+ 4°	+ 17	226°	+86°	+365	+348

Die Drehungswerte wurden zu ganzen Zahlen auf- oder abgerundet.

Erläuterungen zur Tabelle 1:

M_D = Molekulare Drehung : 100.

Molekulare Drehung = spez. Drehung x Mol. Gew.

ΔM_D = M_D -Hetero-Reihe - M_D Normale Reihe.

Für die Hetero-betulin-Derivate sind die durchwegs höheren Schmelzpunkte charakteristisch. Ausser wenigen Ausnahmen sind die molekularen Drehungen der Derivate des Hetero-betulins um ungefähr 10'000 Einheiten ($\Delta M_D = 100$) grösser als diejenigen der Derivate des Betulins. (Ausnahmen: Lupenal-Derivate und Acetate mit einer Doppelbindung.)

b.) Allo-hetero-betulin.

Wird 2-Desoxy-hetero-betulin (XLIX) (siehe Seite 35) mit Ameisensäure behandelt, so schliesst sich der Oxydring wieder. Das entstandene 2-Desoxy-allo-hetero-betulin $C_{30}H_{50}O$ (LV) schmilzt bei $230-231,5^{\circ}$ und gibt mit dem isomeren 2-Desoxy-allo-betulin (XLVII)⁽⁴⁹⁾ eine Schmelzpunktserniedrigung; zudem sind die beiden spezifischen Drehungen verschieden. Beim Aufspalten des 2-Desoxy-allo-hetero-betulin mit Benzoylchlorid wird wiederum 2-Desoxy-hetero-betulin-benzoat $C_{37}H_{54}O_2$ (XLVIII) erhalten, was aus Schmelzpunkt, Mischprobe und spez. Drehung hervorgeht.

In analoger Weise lässt sich das Hetero-betulin (XLVI) durch Kochen mit Ameisensäure in ein neues Isomere, das Allo-hetero-betulin-formiat $C_{31}H_{50}O_2$ (LVI) verwandeln, das wiederum vom isomeren Allo-betulin-formiat verschieden ist.

Die obige Reaktionsreihe wurde durchgeführt, um ein Derivat des Hetero-betulins in ein Betulin-Derivat zurückzuverwandeln. Man vermutete zuerst, dass im Allo-hetero-Derivat wieder das ursprüngliche Betulin-gerüst vorliegen könnte. In diesem Fall müsste bei der Spaltung von 2-Desoxy-allo-hetero-betulin (LV) mit Benzoylchlorid das 2-Desoxy-betulin-benzoat entstehen, was jedoch nicht der Fall ist. Das Vorhanden-

sein von 2 verschiedenen Allo-Derivaten, das Allo-betulin, aus Betulin hergestellt und das Allo-hetero-betulin, aus Hetero-betulin erhalten, von denen nur das Allo-hetero-Derivat in die Ausgangssubstanz, das Hetero-betulin zurückverwandelt werden kann, lässt den Schluss zu, dass das Hetero-betulin und das Allo-hetero-betulin das gleiche Kohlenstoffgerüst aufweisen. Das Kohlenstoffskelett des Betulins, wie auch dasjenige des Allo-betulins, muss sich zudem von demjenigen des Hetero-betulins unterscheiden.

c.) Oxo-allo-betulin

Die Oxydation von Allo-betulin-formiat mit Chromsäure liefert eine Verbindung $C_{31}H_{48}O_4$ vom Smp. 347-348° (36), die nach Verseifung und Acetylierung ein Acetat (LVII) gibt. Dieses scheint nach den Literaturangaben mit dem, aus der Acetyl-betulin-säure mit Bromwasserstoff hergestellten Lacton (21) identisch zu sein. Bei der Reinigung des partiellen Verseifungsproduktes von Hetero-betulin-diacetat(LIX) gelang es auch uns das Acetat $C_{32}H_{50}O_4$ (LVII) zu isolieren. Die Mischprobe ergab keine Erniedrigung des Schmelzpunktes; zudem sind die spezifischen Drehungen identisch. Das eingeführte Sauerstoffatom lässt sich durch Reduktion nach Celemensen wieder entfernen, und man erhält das Ausgangsmaterial, Allo-betulin-acetat, wieder zurück.

Durch Oxydation von 2-Desoxy-allo-betulin (LXIX) mit Chromsäure entsteht ebenfalls eine sauerstoffreichere, neutrale Verbindung $C_{30}H_{48}O_3$ (LVIII), die auch als Nebenprodukt bei der Reinigung von 2-Desoxy-hetero-betulin (LXXI) isoliert werden kann. Die Identität der beiden Substanzen wurde durch Schmelzpunkt, Mischprobe und spezifische Drehung bewiesen. Das 2-Desoxy-Derivat besitzt kein aktives Wasserstoffatom mehr.

Bei der Aufarbeitung von Hetero-betulin-dibenzoat (XLV) wurde neben dem gesuchten Produkt ein, in Benzol (36) Dischendorfer und Pollak, M. 51, 43 (1929)

schwerlösliches Monobenzoat (XLIV) isoliert, dessen Verseifung mit alkoholischer Kalilauge das 2-Oxy-Derivat (LIX) vom Smp. 350° lieferte. Mit "Oxy"-allo-betulin (36) entsteht keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

Die erwähnten Oxydationsprodukte liessen sich, was aus den obigen Ausführungen hervorgeht, nicht nur bei der Einwirkung von Chromsäure auf Allo-betulin-Derivate isolieren; sondern sie entstehen auch als Nebenprodukte bei der chromatographischen Reinigung von Hetero-betulin-Präparaten. Der Bildungsmechanismus, der zu diesen Produkten führt, konnte nicht aufgeklärt werden; sie werden wahrscheinlich bei der energischen Benzoylierung der Allo-betulin-Derivate gebildet.

Die frühere Formulierung dieser Oxydationsprodukte als Oxy-allo-betulin-Derivate wird durch den experimentellen Beweis der Abwesenheit eines aktiven Wasserstoffatoms im 2-Desoxy-Produkt hinfällig. Zudem enthalten die sauerstoffreicheren Verbindungen 2 Wasserstoffatome weniger als die Ausgangssubstanzen, was auf die Eingliederung einer Oxo-Gruppe hinweist. Aether reagieren im Allgemeinen gegenüber Oxydationsmitteln unter Bildung von unbeständigen Peroxyden. Die Oxo-allo-betulin-Produkte sind jedoch beständige, im Hochvakuum sublimierbare Verbindungen, die im evakuierten

Röhrchen oberhalb 340° ohne Zersetzung schmelzen. Eine Formulierung als Aetherperoxyde liesse sich zudem nicht mit den Analysenresultaten vereinbaren. Die Oxydation einer zum Aether-Sauerstoff α -ständigen Methylengruppe müsste zu einem Lakton führen. Eine derartige Umwandlung eines Aethers wurde bis anhin jedoch nie beobachtet. Die Reduktion eines Laktons zu einem Oxyd nach Clemmensen ist ebenfalls noch nie beschrieben worden. Auch der Versuch der Verseifung von Oxo-allo-betulin (LIX) bei energischen Bedingungen führte weder zu Betulinsäure noch zu Hetero-betulin-säure; sondern man erhielt nur unverändertes Ausgangsmaterial zurück. Ein Versuch aus der Oxo-verbindung (LIX) ein Oxim herzustellen misslang. Es sollte untersucht werden, ob der Oxydring immer noch unverändert, wie beim Allo-betulin, vorhanden ist. Die energische Benzoylierung müsste, falls für Oxo-allo-betulin folgende Formulierung (LX) zutrifft, zu einem Derivat des Hetero-lupenals (LXXXI) führen.

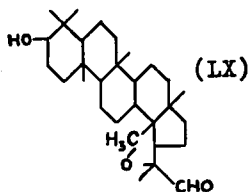


Tabelle 2

Zusammenstellung der Oxo-allo-betulin-Derivate

	Smp.	$[\alpha]_D$	
2-Formyl-oxo-allo-betulin	347-348°	+ 58°	(36)
2-Acetyl-oxo-allo-betulin (LVII)			
aus Acetyl-betulin-säure	350°		(21)
aus Allo-betulin-acetat	350-352°	+ 42°	(36)
	> 335°	+ 60°	
aus Chromatogramm von Hetero-betulin-monoacetat (LXII)	354-356°	+ 46°	
2-Desoxy-oxo-allo-betulin (XLVIII)			
aus 2-Desoxy-allo-betulin(LXIX)	351-352°	+ 52°	
aus Chromatogramm von 2-Desoxy-hetero-betulin (LXXI)	351-352°	+ 53°	
2-Benzoyl-oxo-allo-betulin (XLIV)	342-344°	+ 84°	
Oxo-allo-betulin (LIX)			
aus Allo-betulin (XLIII)	348-350°	+ 50°	(36)
	360°	+ 47°	
aus Verseifung von 2-Benzoyl-oxo-allo-betulin (XLIV)	347-348°	+ 52°	
aus Verseifung von Acetyl-betulin-säure-lacton:			
Oxy-lacton A	> 350°	+ 75°	(21)
Oxy-lacton B	> 330°	+ 59°	(21)

Die Drehungswerte wurden zu ganzen Zahlen auf- oder abgerundet.

II. Lupeol-Isomere.

Von verschiedenen Autoren werden eine Reihe von isomeren Lupeol-Derivaten, die meistens durch Einwirkung von starken Säuren auf Lupeol entstanden, beschrieben. Das Entstehen von schwer trennbaren Gemischen bei den Isomerisierungsreaktionen ist wohl der Hauptgrund für das Nichtübereinstimmen der verschiedenen Resultate.

Nöjd (37) behandelte Lupeol mit Ameisensäure und konnte auf Grund der Löslichkeit in Alkohol aus dem erhaltenen Gemisch 2 Verbindungen isolieren, die er mit α -Allo-lupeol und β -Allo-lupeol bezeichnete. Biedebach (38) der diese Reaktion wiederholte, fand aus dem Gemisch durch fraktionierte Kristallisation in Essigester, ebenfalls 2 Substanzen; die eine scheint mit α -Allo-lupeol identisch zu sein, die andere, β -Allo-lupeol genannt, erwies sich von β -Allo-lupeol als verschieden. Ein weiteres Isomeres von Lupeol wurde von Heilbron und Mitarbeiter (39) durch Anlagerung von Chlorwasserstoff und Wiederabspaltung desselben, hergestellt. Bei der Einwirkung von konz. Schwefelsäure auf Lupeol-acetat und Lupeol in Eisessig

(37) Nöjd, Arch. Pharm. 265, 381 (1927)

(38) Biedebach, Arch. Pharm. 280, 304 (1942)

(39) Soc. 1939, 322.

erhielt Rey ⁽⁴⁰⁾ ebenfalls ein Isolupeol, das wiederum andere Eigenschaften besitzt, als die früher beschriebenen Isomeren.

Es wurde nun versucht aus Hetero-betulin (XLIV) das Hetero-lupeol (LXIV) herzustellen, indem Hetero-betulin-diacetat (LXI) partiell verseift und das erhaltene 2-Acetyl-hetero-betulin (LXII) mit Kupferpulver erhitzt und dadurch in den 2-Acetyl-hetero-betulin-aldehyd (LXIII) überführt wurde. Die Aldehydgruppe reduzierte man nach der Methode von Wolff-Kishner zur Methylgruppe und erhielt auf diese Weise das Hetero-lupeol (LXIV) vom Smp. 219-219,5°. Hetero-lupeol und dessen Acetat (LXV) sind mit keinem der bisher beschriebenen Lupeol-isomeren identisch. Die Hydrierung des Hetero-lupeol-acetates mit Platindioxyd-Katalysator führte zu Dihydro-hetero-lupeol-acetat (LXVI).

Von den isomeren Dihydro-lupeol-Derivaten wurde bis anhin einzig das Epi-Lupanol-acetat ⁽⁴¹⁾ in kristallisierter Form erhalten. Die folgende Tabelle 3 enthält eine Zusammenstellung der Schmelzpunkte und spezifischer Drehungen der bisher bekannten Lupeol-Isomeren.

(40) Rey, Diss. ETH (1945), 68.

(41) Jeger, Montavon, Nowak und Ruzicka, Helv. 30, 1869
(1947)

(42) Heilbron, Kennedy und Spring, Soc. 1938, 331.

Tabelle 3

Zusammenstellung der Isomeren von Lupeol.

	Alkohol		Acetat		Benzoat	
	Smp.	$[\alpha]_D$	Smp.	$[\alpha]_D$	Smp.	$[\alpha]_D$
Lupeol	212°	+27°	214°	+41°	265°	+61°
α -Allo-lupeol (Nöjd)	191°	+29°	199°	+45°	256°	+43°
α -Allo-lupeol (Biedebach)	191°		196°			
β -Allo-lupeol (Nöjd)	151°	+48°	183°	+49°	228°	
β -Allo-lupeol (Biedebach)	177°	0°	269°	+ 1°	271°	+ 1°
Iso-lupeol (Heilbron)			270°	+25°		
Iso-lupeol (Rey)	156°	+35°	182°	+17°		
Hetero-lupeol (LXIV)	219°	+54°	241°	+41°		
Lupanol (42)	201°	-18°	246°	- 2°		
Epi-lupanol			146°	-46°		
Hetero-lupanol (LXVI)			262°	+19°		

n.b. Die Drehungswerte wurden auf ganze Zahlen auf- oder abgerundet.

III. Isomere Kohlenwasserstoffe.

Es sind eine Reihe von Kohlenwasserstoffen bekannt, die aus Betulin- und Lupeol-Derivaten erhalten werden konnten, wobei entweder die Oxygruppen durch Wasserstoff ersetzt wurden oder es wurde unter Wasserabspaltung eine neue Doppelbindung eingeführt. Bei der Reduktion von Lupenon und Betulonaldehyd nach Wolff-Kishner entsteht das α -Lupen⁽⁴²⁾⁽⁴³⁾. Die Reduktion von Lupenon mit amalgamiertem Zink und Salzsäure nach Clemensen dagegen ergibt einen isomeren Kohlenwasserstoff mit nicht hydrierbarer Doppelbindung, das β -Lupen⁽⁴²⁾. Durch Einwirkung von Phosphorpentachlorid kann aus Lupeol Wasser abgespalten werden⁽³⁷⁾. Es entsteht dabei doppelt ungesättigter Kohlenwasserstoff, Lupeylen genannt. Bei der gleichen Behandlung von Lupanol entsteht das δ -Lupen⁽⁴²⁾, das auch bei der katalytischen Hydrierung des Lupeylens erhalten wird. Es besitzt eine durch Retropinakolin-Umlagerung veränderte Struktur des Ringes A. Die thermische Zersetzung von Lupeol-benzoat dagegen führt ohne Umlagerung des Kohlenstoffgerüsts zu einem, dem Lupeylen isomeren Kohlenwasserstoff⁽⁴⁴⁾. Aus Lupanol-benzoat kann bei den gleichen Bedingungen Δ^2 -Lupen erhalten werden⁽⁴¹⁾. Bei der Hydrierung desselben entsteht das α -Lupan, das auch aus

(43) Rey, Diss. ETH.(1945), 43.

(44) Biedebach, Arch. Pharm. 277, 163 (1939)

Lupanon durch Reduktion nach Clemensen oder Wolff-Kishner hergestellt werden kann (43).

1.) Isomerisierung von α -Lupen.

Es wurde nun versucht, analog der Isomerisierung von Lupeol nach Heilbron und Mitarbeiter (47), Chlorwasserstoff an die Doppelbindung des α -Lupens (LXVII) anzulagern und anschliessend wieder abzuspalten, um auf diese Weise eventuell zu einem schon bekannten isomeren Lupen zu gelangen. Das Zwischenprodukt, das Hydrochlorid, konnte nicht gefasst werden; man erhielt direkt das bei 186-187° schmelzende Iso-lupen (LXVIII), das mit Hetero-lupen eine Schmelzpunktserniedrigung von 30° gibt. Obwohl im Iso-lupen noch eine Doppelbindung vorhanden sein muss, entsteht mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung.

2.) Herstellung von Hetero-lupen. (48)

Da die Anwesenheit der Hydroxylgruppen für eine eindeutige Interpretierung des Abbaus von Hetero-betulin-Derivaten störend wirken könnte, versuchten wir den Grundkohlenwasserstoff der Hetero-betulin-Reihe herzustellen. Die Ersetzung der beiden Hydroxylgruppen durch Wasserstoffatome wurde auf zwei Wegen ausgeführt.

(47) Soc. 1939, 322.

(48) Jeger, Krüsi und Ruzicka, Helv. 30, 1048 (1947)

Weg a:

Das 2-Desoxy-allo-betulin (LXIX) (49), welches seinerseits durch Einwirkung von Ameisensäure auf das 2-Desoxy-betulin oder durch Reduktion des Allo-betulons nach Wolff-Kishner gewonnen werden kann, gibt beim Erhitzen mit Benzoylchlorid das 2-Desoxy-hetero-betulinbenzoat (LXX). Bei der alkalischen Verseifung dieses Produktes werden wiederum zwei Substanzen erhalten. Als Hauptprodukt wird das 2-Desoxy-hetero-betulin (LXXI) vom Smp. 201-202° und als Nebenprodukt das 2-Desoxy-oxo-betulin (LVIII) isoliert. Durch kurzes Erhitzen mit Kupferpulver auf 320° lässt sich in 2-Desoxy-hetero-betulin das primäre Hydroxyl zur Aldehydgruppe dehydrieren. Der bei 188,5-189° schmelzende 2-Desoxy-hetero-betulin-aldehyd (LXXII) wird schliesslich nach Wolff-Kishner zum einfach ungesättigten Kohlenwasserstoff, dem Hetero-lupen (LXXIII) vom Smp. 181-182° reduziert.

Weg b:

Das Hetero-betulin (XLVI) liefert bei der Dehydrierung mit Kupferpulver den Hetero-betulon-aldehyd (LXXIV) vom Smp. 184-185°, dessen Reduktion nach Wolff-Kishner ebenfalls zum Hetero-lupen (LXXIII) führt.

Das Hetero-lupen ist mit keinem der bekannten (49) Ruzicka und Heinemann, Helv. 23, 1512 (1940)

pentacyclischen Kohlenwasserstoffen $C_{30}H_{50}$ identisch, und es geht bei der Hydrierung mit Platindioxyd-Katalysator in Eisessig in den gesättigten Kohlenwasserstoff Hetero-lupan (LXXV) vom Smp. 196-196,5⁰ über. Hetero-lupan ist mit dem, aus dem α -Lupen erhaltenen α -Lupan vom Smp. 186-187⁰ nicht identisch.

Hetero-lupan erwies sich aber mit einem Abbauprodukt, hergestellt aus den beiden noch wenig untersuchten Triterpendiolen Arnidiol und Faradiol (48)(49) als identisch. Beide Verbindungen liessen sich in das gleiche Dihydro-diketon $C_{30}H_{48}O_2$ überführen. Die Reduktion desselben nach Wolff-Kishner führte zu Hetero-lupan (LXXV). Die Identität der beiden Produkte wurde (50) durch Schmelzpunkt, Mischprobe und spezifische Drehung bewiesen. Die Zugehörigkeit dieser beiden Naturstoffe zur Lupeol-Gruppe wurde wegen den molekularen Drehungsdifferenzen, dem pentacyclischen Bau und der Doppelbindung, deren Hydrierbarkeit für diese Gruppe charakteristisch ist, schon längere Zeit vermutet; doch ermöglichte erst die Herstellung des Grundkohlenwasserstoffs der Hetero-betulin-Reihe die Ueberführung dieser beiden Verbindungen. Die Anzahl der natürlich vorkommenden Vertreter der Betulin-Lupeol-Gruppe wurde dadurch auf 5 erhöht.

(48) Kloub. C.r. 138, 764 (1904); 149, 999 (1909)

(49) Zimmermann, Helv. 26, 642 (1943)

(50) Jeger und Lardelli, Helv. 30, 1020 (1947)

Tabelle 4:

Zusammenstellung der Kohlenwasserstoffe.

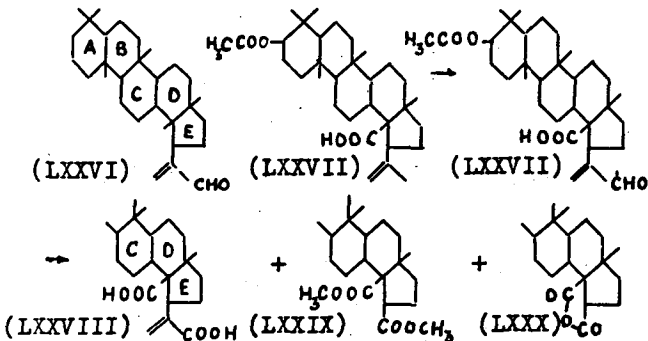
	Smp.	$[\alpha]_D$
α -Lupen	163-164°	+ 30°
β -Lupen	191°	+ 21,4°
γ -Lupen	212-213°	- 12,2°
Δ^2 -Lupen	192-193°	+ 13,9°
Iso-Lupen (LXVIII)	186-187°	- 14°
Hetero-lupen (LXXIII)	181-182°	+ 49,5°
Lupeylen	173-174°	+ 27,5°
Lupadien (Biedebach)	163°	
α -Lupan	186-187°	- 4°
Hetero-lupan (LXXV)	196°	+ 11°

IV. Oxydativer Abbau von Hetero-lupen.

Abbau von Hetero-lupenal

Bekanntlich wird bei der Oxydation von Verbindungen, die eine Doppelbindung enthalten, mit Selen-dioxyd, je nach der Wahl des Lösungsmittels in dem gearbeitet wird, entweder eine Doppelbindung in Konjugation zur ersten, eine Acetylgruppe oder eine α -ständige Carbonylgruppe eingeführt.

Bei der Oxydation von α -Lupen mit Selendioxyd in Eisessiglösung wurde der Lupenal (LXXVI) vom Smp. 203° erhalten (51). Lupenal selbst wurde nie oxydativ abgebaut, wohl aber die, aus Acetyl-betulinsäure hergestellte Acetoxy-lupenal-säure (LXXVII), deren Oxydation mit Chromsäure zu drei kristallisierten Produkten führte: die Acetoxy-lupen-disäure (LXXVIII), der Acetoxy-bisnor-lupen-disäure-methylester (LXXIX) und das Anhydrid der Acetoxy-bisnor-lupen-disäure (LXXX) (52)



(51) Ruzicka und Rosenkranz, *Helv.* **32**, 1312 (1940)

(52) Rey, *Diss. ETH* (1943), 61.

Hetero-lupen wurde nun ebenfalls mit Selendioxyd oxydiert, und man erhielt den, bei 225-226° schmelzenden Hetero-lupenal $C_{30}H_{48}O$ (LXXXI). Dieser unterscheidet sich im Schmelzpunkt und in der spezifischen Drehung vom isomeren Lupenal (LXXVI). Beide Verbindungen besitzen aber ein ähnliches Absorptionsspektrum im U.V. (Max. $\lambda = 2330 \text{ \AA}$; $\log \epsilon = 4,2$). Hetero-lupenal gibt bei der Umsetzung mit Hydroxylamin ein Oxim (LXXXII), das unter Zersetzung bei 257,5-259° schmilzt. Durch Wasserabspaltung mit Acetanhydrid erhält man aus dem Oxim das, bei 250-251° schmelzende Hetero-lupensäurenitril $C_{30}H_{47}N$ (LXXXIII). Die saure Verseifung des Nitrils mit Schwefelsäure in wässriger Eisessig führt zu der bei 359-360° schmelzenden Hetero-lupensäure $C_{30}H_{48}O_2$ (LXXXIV), deren Methylester $C_{31}H_{50}O_2$ (LXXXIVa) einen Schmelzpunkt von 206-206,5° aufweist. Durch diese Ueberführung des Hetero-lupenals in die Hetero-lupensäure konnte die Anwesenheit einer Aldehydgruppe in Hetero-lupenal nachgewiesen werden.

Oxydation von Hetero-lupenal mit Chromsäure bei 100°

Der Chromtrioxyd-Verbrauch bei der Oxydation wurde titrimetrisch bestimmt und bei 2 Versuchen 4,6 und 5 Sauerstoffatome pro Mol Ausgangssubstanz festgestellt. Das Oxydationsprodukt liess sich in drei Anteile trennen: eine stark saure Verbindung, die sich aus der ätherischen Lösung mit Kaliumhydrogencarbonat auszie-

hen lässt, ein teilweise kristalliner Natriumcarbonat-Auszug und ein farbloses neutrales Oel. Das Produkt aus dem Bicarbonat-Auszug kristallisierte in Nadeln vom Smp. 245-250°; beim Schmelzen, sowohl im evakuierten, wie im offenen Röhrchen traten Zersetzungerscheinungen auf. Auch das weitere Umkristallisieren bewirkte eine Veränderung der Substanz, was durch eine Erniedrigung der Schmelztemperatur konstatiert werden konnte. Je nach der Trocknungsdauer der Präparate im Hochvakuum bei 80-90° konnte aus den Analysenergebnissen eine teilweise Zersetzung, durch die Abnahme des Sauerstoffgehaltes, festgestellt werden. Aus den erwähnten Gründen war es mir nicht möglich ein gut stimmendes Analysenpräparat zu erhalten. Die Analysen scheinen jedoch auf die Bruttoformel $C_{29}H_{48}O_4 \pm CH_2$ (LXXXVI) zu stimmen. Die potentiometrische Mikro-Titration, nach der von Ingold (53) entwickelten Methode, zeigte eindeutig, dass in der Verb. (LXXXVI) 2 Carboxylgruppen vorhanden sein müssen, die sich in der Dissoziationskonstanten genügend stark unterscheiden, um getrennt beobachtet werden zu können. Die Verbindung (LXXXVI) scheint daher eine Nor-dicarbonsäure zu sein. Die Veresterung derselben führte überraschenderweise nicht zu einem Diester, sondern zu einer Verbindung $C_{30}H_{48}O_3$ (LXXXVII), deren Methoxylbestimmung nach Zeisel einen zu kleinen Wert für eine veresterte Carboxylgruppe angibt. Die Substanz wird durch 14 stün-

(53) Ingold, Helv. 29, 1928 (1946)

diges Kochen mit 0,5 n Kalilauge nur teilweise ver-
seift. Das Absorptionsspektrum im U.V. zeigt keine
spezifische Absorption. Die aus dem Methyl ester durch
Verseifen hergestellte Carbonsäure liess sich aus der
ätherischen Lösung nicht mehr mit Kaliumbicarbonat aus-
ziehen; der kristalline Soda-Auszug schmolz aber gleich-
wohl bei 245-250° und gab mit der Nor-dicarbonsäure
(LXXXVI) keine Schmelzpunktserniedrigung. Die Ver-
bindung (LXXXVII) scheint nach der Bruttoformel $C_{30}H_{48}O_3$
ein pentacyclischer Keto-carbonsäure-methylester zu
sein. Ein Versuch das Oxim herzustellen misslang jedoch.
Die Veresterung des teilweise öligen Natriumcarbonat-
Auszuges des Oxidationsgemisches mit Diazomethan führte
ebenfalls zum gleichen Keto-carbonsäure-methylester
(LXXXVII) vom Smp. 242-243°.

Das bei der Oxydation erhaltene neutrale Oel liess
sich durch Chromatographie weiter reinigen. Nach mehr-
maligem Umkristallisieren gelang es eine Substanz zu
isolieren, die bei 209-211° schmilzt und deren Analysen-
werte auf die Formel $C_{30}H_{48}O_3$ stimmen. Die Konstitution
der Verbindung konnte nicht aufgeklärt werden, da die
Substanz für die Aufnahme eines Absorptionsspektrums
nicht ausreichte.

Oxydation mit Chromtrioxyd bei 20°

Die titrimetrische Bestimmung der überschüssigen
Chromsäure nach der Reaktion zeigte, dass diesmal nur

ungefähr 2 Sauerstoffatome pro Molekül Ausgangssubstanz verbraucht wurden. Bei der Aufarbeitung der erhaltenen Neutralteile ergab sich jedoch, dass die Oxydation nur unvollständig verlief, denn ca. 60% des Ausgangsmaterials liessen sich unverändert isolieren, während die gewünschte Verbindung (LXXXV) nicht aufgefunden wurde. Das kristalline Produkt aus dem Natriumcarbonatauszug schmolz, aus Chloroform-Methanol umkristallisiert, bei 244-248° und gab mit der Nordicarbonsäure (LXXXVI) keine Erniedrigung des Schmelzpunktes. Die mit Natronlauge aus der ätherischen Lösung der Oxydationsprodukte ausgezogene Carbonsäure zeigte nach Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol einen Schmelzpunkt von 359-361° und ist nach Schmelzpunkt, Mischprobe und spezifischer Drehung identisch mit der, bei der Verseifung des Hetero-lupensäure-nitrils (LXXXIII) erhaltenen Hetero-lupensäure (LXXXIV)

Herstellung des Pyroketons $C_{28}H_{46}O$ aus der Nordicarbon-säure $C_{29}H_{48}O_4$ (LXXXVI)

Wie schon früher erwähnt wurde, lässt sich die bei der Oxydation von Hetero-lupenal mit Chromsäure erhaltene Nordicarbonsäure (LXXXVI), sehr leicht zersetzen. Durch Sublimation im Hochvakuum bei 160° konnte ein kristallines Sublizat erhalten werden, aus dem durch chromatographische Reinigung eine Verbindung $C_{28}H_{46}O$ ($\pm CH_2$) (LXXXVIII) vom Smp. 215-216° isoliert werden konnte. Sie

gab bei der Umsetzung mit Hydroxylamin kein Oxim, zeigte aber im U.V. ein für Carbonylverbindungen charakteristisches Absorptionsspektrum mit einer Inflexion bei $\lambda = 2700 \text{ \AA}$; $\log \epsilon = 2,1$. Nach der Bruttoformel $C_{28}H_{46}O$ handelt es sich um eine pentacyclische, gesättigte Carbonylverbindung. Das gleiche Pyroketon (LXXXVIII) liess sich auch durch Kochen der Nor-dicarbonssäure (LXXXVI) mit Acetanhydrid-Pyridin isolieren.

Bei der Oxydation von Hetero-lupenal wurden daher ganz andere Resultate erhalten, als bei der Umsetzung von Lupenal-Derivaten mit Chromsäure. Die erhaltenen Abbauprodukte lassen sich aus der Strukturformel des Betulins nicht ableiten. Bei Hetero-betulin muss aber, wie bei Betulin, in α -Stellung zur Doppelbindung eine Methylgruppe vorhanden sein, denn sonst könnte bei der Oxydation mit Selendioxyd kein α - β -ungesättigter Aldehyd entstehen. Die Doppelbindung scheint in einem Kohlenstoffring vorzuliegen, denn nur dann lässt sich die Bildung einer Dicarbonssäure, deren Carboxylgruppen sich in der Säurestärke unterscheiden, erklären.

Zusammenfassung

Die in der vorliegenden Arbeit zur Konstitutionsaufklärung des Betulins durchgeführten Versuche lassen sich in die folgenden Hauptgruppen zusammenfassen:

1.) Synthese von 1,3-Dioxo-4,4,7,8-tetramethylisochroman, das mit einem Dehydrierungsprodukt von Nor-lupan-trisäure-anhydrid mit Selen nicht identisch ist.

2.) Isolierung der schwerer sublimierbaren Substanz bei der Ozonisation des Diphenylmethen-Derivates der Bisorlupansäure und Beschreibung von zwei Abbauprodukten des Trisnor-lupanon.

3.) Durch Oxydation von Allo-betulin-Derivaten und durch chromatographische Reinigung mehrerer Hetero-betulin-Präparate gelang es verschiedene sauerstoffreichere Verbindungen zu isolieren, die nach ihrer Reaktionsweise als Oxo-allo-betulin-Derivate erkannt wurden.

4.) Ausgehend von Hetero-betulin gelang es das Hetero-lupeol herzustellen, das mit keinem der bisher bekannten Isomeren von Lupeol identisch ist.

5.) Durch Isomerisierung von α -Lupen wurde ein noch unbekanntes isomeres Lupen erhalten.

5.) Beim Hetero-betulin wurden die Oxygruppen

durch Wasserstoffatome ersetzt und dabei das Hetero-lupen erhalten. Die Hydrierung desselben ergab den gesättigten Kohlenwasserstoff, Hetero-lupan, der mit keinem der bisher bekannten pentacyclischen Kohlenwasserstoffen $C_{30}H_{52}$ identisch ist.

6.) Durch den Abbau des Hetero-lupenals, dessen Resultate aus der Formel des Betulins nicht abgeleitet werden können, konnte gezeigt werden, dass in α -Stellung zur Doppelbindung eine Methylgruppe vorhanden sein muss und, dass die Doppelbindung eventuell in einem Ring liegt.

Praktischer Teil

Anmerkung: Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und wurden im evakuierten Röhrchen bestimmt. (Ausnahme Abschnitt A: offene Röhrchen.) Die Drehungen wurden, wenn nichts anderes bemerkt wird, in Chloroform in einem Rohr von 1 dm Länge bestimmt.

Die Analysen und U.V. Absorptionsspektren wurden im mikroanalytischen Institut der E.T.H. ausgeführt.

Den H.H. W. Manser, Dr. W. Ingold und G. Cornali sei hier der beste Dank ausgesprochen.

A. Beitrag zur Kenntnis des Kohlenstoffgerüsts.

Versuch der Synthese eines Dehydrierungsproduktes.

2-Methyl-4-keto-4-(xylyl-2,3)-buten-(2,3) (XXIV)

5 g mit Jod aktivierte Magnesiumspähne werden mit absolutem Aether überschichtet und tropfenweise mit 33 g vic.-o-Brom-xylol, gelöst in 100 cm³ Aether, versetzt. Nach Beendigung der Reaktion presst man die Lösung durch eine Glasfritte in einen frischen Kolben. Die Lösung wird dann mit 25 g geschmolzenem Zinkchlorid, gelöst in 27 g trockenem Aether, versetzt und mit 100 cm³ Toluol verdünnt. Nachdem der Aether bei Zimmertemperatur in einem Vakuum von ca. 100 mm Hg weitgehend entfernt wurde, versetzt man die Alkyl-Zink-Verbindung mit 13 g Dimethylacrylsäure-chlorid, das mit dem gleichen Volumen Toluol verdünnt ist und kocht während einer halben Stunde am Rückfluss. Das Reaktionsprodukt wird in Wasser gegossen und in Aether aufgenommen. Die anfallenden 10,5 g Neutralteile sieden bei 140-145° (11 mm Hg) und nach viermaliger Destillation bei 141-142° (11 mm Hg). Die Mittelfraktion der letzten Destillation wurde analysiert.

3,834 mg Subst. gaben 11,639 mg CO₂ und 2,962 mg H₂O.

C ₁₃ H ₁₆ O	Ber.	C	82,93%	H	8,54%
	Gef.	C	82,85%	H	8,57%

Semicarbazido-Verbindung (XXXV)

Das mit Semicarbazid-chlorhydrat und Natriumacetat in Methanol hergestellte Additionsprodukt schmilzt, aus Methanol umkristallisiert, bei 155-156°. Zur Analyse wurde über Nacht bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

3,952 mg Subst. gaben 9,243 mg CO₂ und 2,850 mg H₂O.

C ₁₄ H ₂₁ O ₂ N ₃	Ber.	C	63,85%	H	8,04%
	Gef.	C	63,83%	H	8,06%

3,3,6,7-Tetramethyl-indanon-(1). (XXXVI)

2,1 g Keton (XXXIV) werden in 20 cm³ Schwefelkohlenstoff gelöst und, unter Kühlung mit Eis-Kochsalz-Mischung, 2,4 g Aluminiumchlorid langsam zugegeben. Die Reaktionslösung lässt man während 4 Stunden unter Kühlung im Sonnenlicht stehen. Nachher wird die Temperatur langsam bis + 20° gesteigert. Nach dem Abdekantieren der Lösung vom Aluminiumchloridschlamm giesst man das Reaktionsprodukt in Wasser, schüttelt es mit Salzsäure und Wasser und destilliert das Lösungsmittel weg. Der ölige Rückstand wird in benzolischer Lösung mit Tierkohle gereinigt, wobei man ein farbloses Oel erhält, das beim Abkühlen kristallisiert. Zur weiteren Reinigung wird die Substanz aus Petroläther umkristallisiert. Da das Produkt in Petroläther leicht löslich

ist, müssen die Lösungen in einer Kältemischung von Kohlensäureschnee und Aether abgekühlt und die Mutterlaugen durch eine Glasfritte abgesaugt werden. Die erhaltenen farblosen Kristalle schmelzen bei 65-66°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 60° sublimiert. 3,536 mg Subst. gaben 10,547 mg CO₂ und 2,722 mg H₂O

C ₁₃ H ₁₆ O	Ber.	C 82,93%	H 8,57%
	Gef.	C 82,93%	H 8,61%

3,3,6,7-Tetramethyl-indandion-(1,2) (XXXVI)

110 mg Indanon werden in 10 cm³ Dioxan gelöst, 120 mg Selendioxyd zugegeben und während 15 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach Abfiltrieren des Selenniederschlages wird eingedampft, der Rückstand in Aether gelöst und mit Natrium-hydrogen-carbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Man erhält 100 mg orange Kristalle, die auf die früher erwähnte Weise umkristallisiert, bei 110-111° schmelzen. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 120° destilliert.

3,630 mg Subst. gaben 9,534 mg CO₂ und 2,084 mg H₂O.

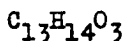
C ₁₃ H ₁₄ O ₂	Ber.	C 77,20%	H 6,89%
	Gef.	C 77,04%	H 6,86%

1,3-Dioxo-4,4,7,8-Tetramethyl-isochroman (XXXIX)

80 mg Dion (XXXVI) werden in 10 cm³ Alkohol gelöst und mit 3 cm³ 3-proz. Wasserstoffperoxyd-Lösung ver-

setzt. Nach dem Zutropfen von 5 cm³ 2n Natronlauge wird die Lösung während 2 Stunden geschüttelt. Man erhält 75 mg Säuren, die aus Aether-Petroläther in farblosen Prismen kristallisieren und bei 125-126° schmelzen. Beim Erhitzen der Dicarbonsäure im Vakuum auf 100° erhält man das Anhydrid, das bei dieser Temperatur (1 mm Hg) destilliert und beim Abkühlen erstarrt. Die gleiche Verbindung bildet sich ebenfalls durch spontane Umwandlung beim wiederholten Umkristallisieren der Dicarbonsäure. Zur Reinigung wird bis zum konstanten Schmelzpunkt von 52-53° aus Petroläther umkristallisiert. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 120° destilliert.

3,630 mg Subst. gaben 9,534 mg CO₂ und 2,084 mg H₂O.



Ber.	C	71,54%	H	6,47%
Gef.	C	71,68%	H	6,42%

B. Herstellung von Trisnorlupanon und Oxydation
desselben mit Chromsäure.

Spaltung des Diphenylmethen-Derivates der
Bisnor-lupansäure (XIII).

200 mg Diphenylmethen-Derivat vom Smp. 245-247° werden in 20 cm³ Tetrachlorkohlenstoff gelöst und durch die Lösung während 15 Minuten ein 4-proz. Ozonstrom (10 Ltr./Std.) geleitet. Das Lösungsmittel wird am Vakuum weggedampft und das Ozonid in Essigester gelöst. Nach Zugabe von wenig Eisessig und Zinkstaub erhitzt man eine halbe Stunde auf 60°. Nach gewohntem Aufarbeiten wird das erhaltene Neutralprodukt im Hochvakuum bei 145° sublimiert. Das Sublimat (70 mg) wird an 3 g Aluminiumoxyd (Aktivität I-II) adsorbiert. 270 cm³ Petroläther-Benzol-Mischung 9:1 und 80 cm³ Petroläther-Benzol 3:2 eluieren 60 mg Kristalle, die zwischen 171-182° schmelzen. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol schmelzen die erhaltenen Nadeln bei 186-187°. Zur Analyse wurde über Nacht bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

3,600 mg Subst. gaben 11,102 mg CO₂ und 3,747 mg H₂O.

C ₂₇ H ₄₄ O	Ber.	C 84,31%	H 11,53%
	Gef.	C 84,16%	H 11,65%
		[α] _D = + 42° (c = 1,0)	

Es liegt das Trisnor-lupanon (XIV) vor.

Die Rückstände aus der Sublimation werden in Chloroform gelöst und aus Chloroform-Methanol umkristallisiert. Die Substanz lässt sich im Hochvakuum ebenfalls bei 200° sublimieren. Durch wiederholte fraktionierte Sublimation, je 2 Tage bei 140-150° und anschliessend bei 200°, lässt sich die Substanz weiter reinigen und der Schmelzpunkt steigt auf 309,5-310°. Zur Analyse gelangte ein Sublimat.

3,450 mg Subst. gaben 11,032 mg CO₂ und 3,048 mg H₂O.

C₄₀H₅₄O Ber. C 87,12% H 9,88%

Gef. C 87,27% H 9,89%

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

Es liegt das Oxyd des Diphenylmethen-Derivates (XL) vor.

Oxydation von Trisnor-lupanon (XIV) mit Chromtrioxyd.

3 Ansätze zu 99, 78 und 75 mg Trisnor-lupanon werden in je 10 cm³ Eisessig und 4 cm³ Tetrachlor-kohlenstoff gelöst und mit der, auf 4 Sauerstoffatome pro Molekül berechneten Menge Chromtrioxyd, gelöst in wenig Wasser und Eisessig, versetzt und 2 Tage verschlossen bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach Rücktitration des unverbrauchten Oxydationsmittels mit Hilfe eines Blindversuches konnte auf einen durchschnittlichen Verbrauch von 2 Sauerstoffatomen pro Molekel gerechnet werden. Die Reaktionsprodukte werden gemeinsam wie ge-

wohnt aufgearbeitet. Die 120 mg Neutralteile werden an 5 g Aluminiumoxyd (Akt.I-II) absorbiert. 200 cm³ Petroläther-Benzol-Mischung eluieren 80 mg Kristalle, die zwischen 210-220° schmelzen. Aus Chloroform-Methanol werden Nadeln vom Smp. 225-226° erhalten. Zur Analyse wurde am Hochvakuum bei 200° sublimiert.

2,114 mg Subst. gaben 6,339 mg CO₂ und 1,937 mg H₂O.

C ₂₇ H ₄₀ O ₂	Ber.	C	81,76%	H	10,17%
	Gef.	C	81,83%	H	10,25%

Es scheint das Diketon (XLI) vorzuliegen.

140 mg Anteil aus dem Sodauszug werden mit einem Ueberschuss von Diazomethan verestert und der Ester an 4 g Aluminiumoxyd (Akt.II) absorbiert. 220 cm³ Petroläther-Benzol 10:1 eluieren 100 mg Kristalle, die bei 175-179° schmelzen. Die Substanz ist in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln gut löslich. Die Substanz konnte aus diesem Grunde nicht analysenrein erhalten werden.

C. Isomere von Betulin und Lupeol.

I. Betulin-Isomere

a.) Herstellung von Hetero-betulin.(XLVI)

Allo-betulin (XLIII) wird in mehreren Ansätzen von ca. 20 g mit je der dreifachen Gewichtsmenge Benzoylchlorid bei 152-154° (Temperatur im Kolben gemessen) umgesetzt. Die kristallinen Reaktionsprodukte werden in heissem Benzol gelöst und rasch durch eine dünne Schicht von Aluminiumoxyd filtriert. Beim Erkalten der Lösung scheiden sich Kristalle (ca. 10% der gesamten Substanz) vom Smp. 338-340° aus. Das erhaltene Produkt wird drei Mal aus Chloroform-Methanol umkristallisiert, wobei der Schmelzpunkt konstant bei 340-342° bleibt, sich aber bei einer weiteren Kristallisation um ca. 5° senkt. Zur Analyse gelangte ein Präparat vom Smp. 334-336°, das im Hochvakuum bei 200° sublimiert wurde.

3,728 mg Subst. gaben 10,721 mg CO₂ und 3,149 mg H₂O.

C₃₇H₅₂O₄ Ber. C 79,24% H 9,35%

Gef. C 78,48% H 9,45%

$[\alpha]_D = + 85^\circ$ (c = 0,66)

Es liegt Oxo-allo-betulin-benzoat (XLIV) vor.

Das Hauptprodukt der Benzoylierung, das Hetero-betulin-dibenzoat (XLV) scheidet sich nach dem Einengen

der benzolischen Lösung kristallin aus. Es schmilzt bei 220-225°. Das Rohprodukt wird direkt mit 10-proz. Kalilauge (Alkohol/Benzol 1:1) durch Kochen am Rückfluss verseift. Das erhaltene Hetero-betulin schmilzt bei 272-274° und ist mit früher erhaltenem Produkt identisch (55)

b.) Allo-hetero-betulin-Reihe

Herstellung von 2-Desoxy-allo-hetero-betulin (LV)

300 mg 2-Desoxy-hetero-betulin (XLIX) werden in 5 cm³ Chloroform gelöst und mit 15 cm³ 100-proz. Ameisensäure während 18 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach Einengen im Vakuum wird der kristalline Rückstand durch eine Säule aus 10 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) chromatographiert. 140 cm³ Petroläther eluieren 210 mg Kristalle, die nach 2 maligem Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol bei 230-231,5° schmelzen. Gemischt mit 2-Desoxy-allo-betulin (XLVII) vom Smp. 229,5-230,5° konnte eine Erniedrigung des Schmelzpunktes um 15° konstatiert werden. Gegenüber Tetranitromethan ist die Substanz gesättigt. Zur Analyse gelangte ein Sublimat (Hochvakuum, 200°)

3,594 mg Subst. gaben 11,085 mg CO₂ und 3,747 mg H₂O.

C ₃₀ H ₅₀ O	Ber.	C	84,44%	H	11,81%
	Gef.	C	84,16%	H	11,66%
[α] _D = + 39,5° (c = 0,8)					

(55) Huber, Diss. ETH. (1945), 49

Wiederaufspaltung des Oxydringes.

150 mg 2-Desoxy-allo-hetero-betulin (LV) werden mit 1 cm³ Benzoylchlorid während 50 Minuten auf 152-156° erhitzt. Nach anschliessendem 1 stündigem Kochen mit 20 cm³ Alkohol scheiden sich beim Erkalten feine Nadeln aus, die aus Methylenchlorid-Methanol umkristallisiert bei 186-187° schmelzen. Gemischt mit 2-Desoxy-hetero-betulin-benzoat (XLVIII) entsteht keine Schmelzpunktserniedrigung.

$$[\alpha]_D = + 8^\circ (c = 0,6)$$

Es liegt 2-Desoxy-hetero-betulin-benzoat (XLVIII) vor.

Allo-hetero-betulin-formiat. (LVI)

1,27 g Hetero-betulin (XLVI) werden in 15 cm³ 100-proz. Ameisensäure und 10 cm³ Benzol während 1½ Stunden gekocht. Das nach gewohntem Aufarbeiten erhaltene Rohprodukt wird aus Chloroform-Alkohol umkristallisiert. Es schmilzt bei 288-290°. Allo-betulin-formiat schmilzt bei 309-311°

3,736 mg Subst. gaben 10,830 mg CO₂ und 3,589 mg H₂O

C ₃₁ H ₅₀ O ₃	Ber.	C 79,09%	H 10,71%
	Gef.	C 79,11%	H 10,73%

c.) Oxo-allo-betulin-Reihe

Oxydation von Allo-betulin-acetat mit Chromtrioxyd (56)

Das nach Vorschrift hergestellte Oxo-allo-betulin-acetat schmilzt bei 352-354°.

$$[\alpha]_D = + 42,5^{\circ} \quad (c = 2,14)$$

Reduktion von Oxo-allo-betulin-acetat nach Clemensen.

200 mg Acetat werden mit 1 g amalgamierten Zinnspähnen, 5 cm³ Toluol, 15 cm³ Eisessig und 5 cm³ konz. Salzsäure während 24 Stunden am Rückfluss gekocht. Während der Reaktionszeit werden noch drei Mal je 2 cm³ konz. Salzsäure hinzugefügt. Nachher dampft man die Mischung ein und nimmt das Reaktionsprodukt in Aether auf. Nach gewohnter Aufarbeitung und Kristallisation aus Chloroform-Methanol schmelzen die erhaltenen Nadeln bei 275°. Im Gemisch mit Allo-betulinacetat entsteht keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

Oxydation von 2-Desoxy-allo-betulin mit

Chromsäure.

1 g 2-Desoxy-allo-betulin werden in 50 cm³ Eisessig suspensiert und dazu 1 g Chromtrioxyd, gelöst in 2 cm³ Wasser und 20 cm³ Eisessig, während 13 Minuten zutropfen gelassen. Nach viertelstündigem Kochen kristallisierte das Oxydationsprodukt beim Abkühlen der

(56) Dischendorfer und Pollak, M. 51, 43 (1929)

Lösung. Es werden 520 mg Neutralprodukt erhalten, die aus Chloroform-Methanol umkristallisiert bei 351-352° schmelzen. Aus den Mutterlaugen können weitere 300 mg Neutralteile durch gewohntes Aufarbeiten erhalten werden. Sie sind mit dem vorher erhaltenen Produkt identisch. Der saure Anteil des Reaktionsgemisches ca. 100 mg konnten nicht zur Kristallisation gebracht werden. Mit Tetranitromethan entsteht keine Gelbfärbung. Zur Analyse gelangte eine Probe, die bei 110° im Hochvakuum über Nacht getrocknet wurde.

3,648 mg Subst. gaben 10,902 mg CO₂ und 3,617 mg H₂O.

C₃₀H₄₈O₂ Ber. C 81,76% H 10,98%

Gef. C 81,56% H 10,09%

$[\alpha]_D = + 52^\circ$ (c = 1,5)

Die Substanz besitzt kein aktives Wasserstoffatom
(Bestimmung nach Zerwittinow)

Es liegt das 2-Desoxy-oxo-allo-betulin (LXIX) vor.

Verseifung von Oxo-allo-betulin-benzoat (XLIV)

0,7 g Benzoat werden mit 6 g Kaliumhydroxyd in 120 cm³ Alkohol-Benzol-Mischung (1:1) während 4 Std. am Rückfluss gekocht. Es können 600 mg Neutralteile isoliert werden, die nach Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol bei 347-348° schmelzen. Mit dem gleich hoch schmelzenden Oxo-allo-betulin entsteht keine Er-

niedrigung des Schmelzpunktes. Zur Analyse gelangte ein Sublimat (220° ; H.V.)

3,566 mg Subst. gaben 10,304 mg CO_2 und 3,394 mg H_2O .

$\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_3$ Ber. C 78,89% H 10,60%

Gef. C 78,85% H 10,65%

$[\alpha]_{\text{D}} = + 52^{\circ}$ (c = 0,8)

Es liegt das Oxo-allo-betulin (LIX) vor.

Verseifung von Oxo-allo-betulin-acetat (LVII)⁽⁵⁶⁾

Das nach Vorschrift erhaltene Produkt schmilzt, aus Chloroform-Methanol umkristallisiert bei $348-350^{\circ}$
Zur Drehung wurde im Hochvakuum sublimiert.

$[\alpha]_{\text{D}} = + 50^{\circ}$ (c = 1,0)

Es liegt das Oxo-allo-betulin (LIX) vor.

Energische Verseifung von Oxo-allo-betulin (LIX)

200 mg Oxo-allo-betulin werden mit 10 cm³ 20-proz. alkoholischer Kalilauge über Nacht im Einschlussrohr auf 200° erhitzt. Beim Aufarbeiten werden nur Neutralteile erhalten, die mit dem Ausgangsmaterial keine Schmelzpunktserniedrigung geben.

Versuch der Bildung eines Oxims.

100 mg Oxo-allo-betulin werden mit 200 mg Hydroxylamin-hydrochlorid und 300 mg wasserfreiem Natriumacetat in 30 cm³ Alkohol-Benzol-Mischung (1:1) gekocht. Das erhaltene Produkt ist mit dem Ausgangsmaterial identisch.

II. Herstellung von Hetero-lupeol.

Partielle Verseifung von Hetero-betulin-diacetat.

3,0 g Hetero-betulin-diacetat vom Smp. 243-245° (hergestellt aus Hetero-betulin, das nicht durch Chromatographie gereinigt wurde) werden mit 340 mg KOH (1,05 Mol) in 150 cm³ Benzol und 75 cm³ Alkohol während 5 Tagen stehen gelassen. Nach der Rücktitration der überschüssigen Lauge kann auf eine 60-proz. Umsetzung gerechnet werden. Das Rohprodukt (3,0 g) wird an 150 g Aluminiumoxyd (Akt.III) absorbiert.

Frakt.	Lösungsmittel	Eluat
-1-3	400 cm ³ Petroläther/ Benzol (3:1)	1,0 g Kristalle Smp. 244-246°
4	150 cm ³ Petroläther/ Benzol (1:1)	0,08 g Kristalle Smp. 352-354°
5	300 cm ³ Petroläther/ Benzol (1:1)	0,1 g Kristalle Smp. ca. 250°
6-8	1000 cm ³ Petroläther/ Benzol (1:1)	0,95 g Kristalle Smp. 269-271°
9-12	900 cm ³ Benzol	0,85 g Kristalle Smp. 250-260°
Rest: wenig Oel!		

Bei den Fraktionen 1-3 handelt es sich um unverseiftes Ausgangsmaterial (Hetero-betulin-diacetat)

Fraktion 4 wird aus Chloroform-Methanol bis zum konstanten Schmelzpunkt von 354-356° umkristallisiert. Das Produkt ist gegen Tetranitromethan gesättigt.

Zur Analyse wurde bei 110° während 2 Tagen im Hochvakuum getrocknet.

3,646 mg Subst. gaben 10,299 mg CO₂ und 3,320 mg H₂O.

C₃₂H₅₀O₄ Ber. C 77,06% H 10,11%

Gef. C 77,09% H 10,19%

$$[\alpha]_D = + 46^\circ (c = 1,5)$$

Es liegt das Oxo-allo-betulin-acetat (LVII) vor.

Die Fractionen 6-8 schmelzen nach Umkristallisation aus Chloroform-Methanol bei 276-278°. Mit Tetranitromethan entsteht eine Gelbfärbung. Zur Analyse gelangte ein Sublimat.

3,692 mg Subst. gaben 10,722 mg CO₂ und 3,585 mg H₂O.

C₃₂H₅₂O₃ Ber. C 79,28% H 10,81%

Gef. C 79,25% H 10,78%

$$[\alpha]_D = + 53,5^\circ (c = 2,0)$$

Es liegt das 2-Acetyl-hetero-betulin (LXII) vor

Dehydrierung des Monoacetates mit Kupferpulver

800 mg Hetero-betulin-monoacetat (LXII) werden mit 5 g entfettetem Kupferpulver während 8 Minuten auf 320° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird in Chloroform aufgenommen und mit Petroläther an 30 g Aluminiumoxyd (Akt. III) absorbiert. Petroläther eluiert 650 mg Kristalle, die aus Chloroform-Methanol umkristallisiert bei 260-262° schmelzen. Das Gemisch dieses Produktes mit dem Ausgangsmaterial vom Smp. 276-278° schmilzt unscharf bei 258-265°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 200° sublimiert.

3,576 mg Subst. gaben 10,411 mg CO₂ und 3,333 mg H₂O.

C ₃₂ H ₅₀ O ₃	Ber.	C 79,61%	H 10,44%
	Gef.	C 79,43%	H 10,43%
[α] _D = + 51° (c = 1,28)			

Es liegt der 2-Acetyl-hetero-betulin-aldehyd
(LXIII) vor.

Oxim (LXIIIa)

40 mg Aldehyd werden mit 60 mg Hydroxylamin-hydrochlorid und 120 mg wasserfreiem Natriumacetat in 10 cm³ Alkohol-Benzol-Mischung (1:1) 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach gewohntem Aufarbeiten schmilzt das mehrmals aus Chloroform-Methanol umkristallisierte Oxim unter Zersetzung bei 253,5-255°. Zur Analyse wurde über Nacht bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

3,722 mg Subst. gaben 10,492 mg CO₂ und 3,305 mg H₂O.

C ₃₂ H ₅₁ O ₃ N	Ber.	C 77,25%	H 10,33%
	Gef.	C 76,93%	H 9,93%

Reduktion des 2-Acetyl-hetero-betulin-aldehyds
(LXIII) nach Wolff-Kishner.

300 mg Aldehyd werden mit 400 mg Natrium, als Aethylat in 6 cm³ Alkohol und 1 cm³ Hydrazinhydrat über Nacht im Bombenrohr auf 200° erhitzt. Nach gewohntem Aufarbeiten werden 220 mg öliges Neutralprodukt erhalten, das man an 7 g Aluminiumoxyd (Akt. III) adsorbiert. Petroläther-Benzol-Mischung (1:1) eluiert

140 mg Kristalle, die aus Chloroform-Methanol umkristallisiert bei 219-219,5° schmelzen. Das Analysenpräparat wurde bei 200° im Hochvakuum sublimiert.

3,679 mg Subst. gaben 11,327 mg CO₂ und 3,866 mg H₂O.

C₃₀H₅₀O Ber. C 84,44% H 11,81%

Gef. C 84,02% H 11,76%

[α]_D = + 54° (c = 0,65)

Es liegt das Hetero-lupeol (LXIV) vor.

Acetat (LXV):

Das auf gewohnte Weise mit Acetanhydrid-Pyridin hergestellte Hetero-lupeol-acetat wird in Chloroform mit Tierkohle gereinigt und anschliessend aus Chloroform-Methanol umkristallisiert. Es schmilzt bei 240,5-241°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 200° sublimiert.

3,705 mg Subst. gaben 11,110 mg CO₂ und 3,690 mg H₂O.

C₃₂H₅₂O₂ Ber. C 81,99% H 11,18%

Gef. C 81,83% H 11,15%

[α]_D = + 41° (c = 1,1)

Hydrierung von Hetero-lupeol-acetat (LXV)

40 mg Hetero-lupeol-acetat werden in 20 cm³ Eisessig gelöst und mit 15 mg Platindioxyd unter Wasserstoffdruck geschüttelt. Nach 2 Tagen Schütteln ist die Substanz mit Wasserstoff gesättigt. Das erhaltene

Dihydro-hetero-lupeol-acetat kristallisiert aus Chloroform-Methanol in Nadeln, die bei 261-262° schmelzen. Mit Tetranitromethan entsteht keine Gelbfärbung. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 220° sublimiert. 2,849 mg Subst. gaben 8,417 mg CO₂ und 2,923 mg H₂O

C ₃₂ H ₅₄ O ₂	Ber.	C	81,64%	H	11,56%
	Gef.	C	81,62%	H	11,48%
[α] _D = + 19° (c = 0,8)					

Es liegt das Hetero-lupanol-acetat (LXVI) vor.

III. Isomere Kohlenwasserstoffe.

1.) Isomerisierung von α-Lupen mit Chlorwasserstoff

450 mg α-Lupen vom Smp. 164-165° werden in 30 cm³ Eisessig und 30 cm³ Chloroform gelöst und durch die Lösung ein starker, gut getrockneter Chlorwasserstoff-Strom während 20 Stunden bei 5° durchgeleitet. Nach 3 Tagen stehenlassen unter HCl-Atmosphäre werden die Lösungsmittel am Vakuum weggedampft. Der kristalline Rückstand schmilzt unscharf bei 161-165° und besitzt eine positive Beilsteinprobe. Nach sieben-maligem Umkristallisieren aus Chloroform-Alkohol schmelzen die langen, farblosen Nadeln bei 185-187°. Mit Tetranitromethan entsteht keine Gelbfärbung. Die Beilsteinprobe ist nur noch schwach positiv. Zur Analyse wurde im Hochvakuum über Nacht bei 90° getrocknet.

3,708 mg Subst. gaben 11,817 mg CO₂ und 4,175 mg H₂O.

C ₃₀ H ₅₀	Ber.	C	87,73%	H	12,27%
	Gef.	C	86,97%	H	12,60%

$[\alpha]_D = - 15^\circ$ (c = 1,85)

Zum Zwecke einer weiteren Reinigung werden 60 mg des vorhin erhaltenen Produktes mit 5 cm³ Essigsäureanhydrid während 20 Stunden am Rückfluss gekocht. Beim Abkühlen der Lösung scheiden sich Plättchen aus, die aus Chloroform-Methanol umkristallisiert bei 186-187^o schmelzen. Trotz der verschiedenen Kristallform konnte keine Erniedrigung des Schmelzpunktes bei der Mischung mit dem zuerst erhaltenen Produkt beobachtet werden. Im Gemisch mit Hetero-lupen (LXXIII) senkt sich der Schmelzpunkt um ca. 30^o. Mit Tetranitromethan entsteht keine Gelbfärbung. Die Substanz ist auf Grund der Beilsteinprobe halogenfrei. Zur Analyse gelangte ein Sublimat.

3,706 mg Subst. gaben 11,886 mg CO₂ und 4,078 mg H₂O.

C ₃₀ H ₅₀	Ber.	C	87,73%	H	12,27%
	Gef.	C	87,52%	H	12,31%

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

Es liegt ein Iso-lupen (LXVIII) vor.

b.) Herstellung von Hetero-lupan

Umsetzung von 2-Desoxy-allo-betulin (LXIX) mit Benzoylchlorid.

4 g 2-Desoxy-allo-betulin werden mit 8 cm³ Benzoylchlorid während 50 Minuten auf 152-154° (Temperatur im Kolben gemessen) erhitzt und anschliessend mit 100 cm³ Aethanol 1 Stunde am Rückfluss gekocht. Beim Erkalten der Lösung scheiden sich 2 g feiner Nadeln aus, die aus Chloroform-Methanol bis zum konstanten Schmelzpunkt von 185-186° umkristallisiert werden. Mit Tetranitromethan gibt das Präparat eine Gelbfärbung. Zur Analyse wurde während 20 Stunden im Hochvakuum bei 100° getrocknet. 3,744 mg Subst. gaben 11,480 mg CO₂ und 3,428 mg H₂O.

$C_{37}H_{54}O_2$ Ber. C 83,72% H 10,25%
Gef. C 83,68% H 10,24%
 $[\alpha]_D = + 5^\circ (c = 1,18)$

Es liegt das 2-Desoxy-hetero-betulin-benzoat (LXX) vor.

Verseifung: 1,75 g 2-Desoxy-hetero-betulin-benzoat werden mit 1,2 g Kaliumhydroxyd in 40 cm³ Alkohol-Benzol-Mischung (1:1) am Rückfluss gekocht und der neutrale Anteil der Verseifungsprodukte mit 35 g Aluminiumoxyd (Aktivität III) chromatographiert.

Frakt.	Lösungsmittel	Eluat
2-5	400 cm ³ Petroläther	150 mg Kristalle Smp. 345-351°
6-12	1400 cm ³ Petroläther	400 mg Kristalle Smp. 187-191°
13-18	1100 cm ³ Petroläther/ Benzol (10:1)	330 mg Kristalle Smp. 191-196°

19-25	1150 cm ³	Petroläther/ Benzol (1:1)	650 mg Kristalle Smp. 193-197°
-------	----------------------	------------------------------	-----------------------------------

Die Fractionen 2-5 werden aus Chloroform-Methanol umkristallisiert. Die erhaltenen feinen Nadeln schmelzen bei 351-352° und geben mit 2-Desoxy-oxo-betulin (LVIII) keine Schmelzpunktserniedrigung. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 215° sublimiert.

3,672 mg Subst. gaben 10,931 mg CO₂ und 3,610 mg H₂O.
 3,680 mg Subst. gaben 10,981 mg CO₂ und 3,693 mg H₂O.
 C₃₀H₄₈O₂ Ber. C 81,76% H 10,98%
 Gef. C 81,24%; 81,43% H 11,00%; 11,23%
 [α]_D = + 53° (c = 0,85)

Es liegt 2-Desoxy-oxo-allo-betulin (LVIII) vor.

Die Fractionen 6-25 geben aus Chloroform-Methanol feine Nadeln vom Smp. 201-202°. Zur Analyse gelangte ein Präparat, das im Hochvakuum bei 100° über Nacht getrocknet wurde.

3,600 mg Subst. gaben 11,125 mg CO₂ und 3,827 mg H₂O.
 C₃₀H₅₀O Ber. C 84,44% H 11,81%
 Gef. C 84,33% H 11,89%
 [α]_D = + 47° (c = 1,07)

Es liegt das 2-Desoxy-hetero-betulin (LXXI) vor.

Acetat (LXXIa): Das auf gewohnte Weise mit Pyridin-Acetanhydrid hergestellte Acetat wird aus Aceton-Methanol bis zum konstanten Schmelzpunkt von 186-186,5°

umkristallisiert wurden. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 170° Blocktemperatur sublimiert.

3,664 mg Subst. gaben 10,998 mg CO₂ und 3,683 mg H₂O

$C_{32}H_{52}O_2$ Ber. C 81,99% H 11,18%

Gef. C 81,92% H 11,25%

$[\alpha]_D = + 19^\circ$ (c = 1,75)

2-Desoxy-hetero-betulin-aldehyd (LXXII)

400 mg 2-Desoxy-hetero-betulin werden mit 2 g entfettetem Kupferpulver innig vermengt und während 20 Minuten auf 320° erhitzt, wobei eine lebhaftere Wasserstoffentwicklung auftritt. Das Reaktionsprodukt wird mit Chloroform aus dem Kupfer extrahiert und der rötlich-braune Rückstand durch eine Säule aus 12 g Aluminiumoxyd (Aktivität I-II) chromatographiert.

Frakt.	Lösungsmittel	Eluat
1	100 cm ³ Petroläther	140 mg Kristalle Smp. 150-170°
2-5	370 cm ³ Petroläther	110 mg Kristalle Smp. 186-190°
6-7	140 cm ³ Petroläther/ Benzol (1:1)	100 mg Kristalle Smp. 185-186°.

Die Fractionen 2-7 kristallisieren aus Chloroform-Methanol in feinen Nadeln, die bei 188,5-189° schmelzen. Mit Tetranitromethan entsteht eine schwache Gelbfärbung. In Mischung mit dem Ausgangsprodukt sank der Schmelzpunkt um ca. 30°. Zur Analyse wurde bei 170° im Hochvakuum sublimiert.

3,712 mg Subst. gaben 11,531 mg CO₂ und 3,755 mg H₂O

C₃₀H₄₈O Ber. C 84,84% H 11,39%

Gef. C 84,78% H 11,32%

[α]_D = + 49° (c = 0,5)

Oxim: (LXXVIIa)

30 mg Aldehyd werden mit 60 mg Hydroxylaminhydrochlorid und 120 mg frisch geschmolzenem Kaliumacetat in 10 cm³ einer Aethanol-Benzol-Mischung (1:1) während 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Die Lösung wird filtriert und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand kristallisiert beim Anspritzen mit Alkohol. Die aus Aethanol mehrmals umkristallisierten Kristalle schmelzen bei 244-245°. Zur Analyse wurde am Hochvacuum bei 100° während 60 Stunden getrocknet.

3,610 mg Subst. gaben 10,839 mg CO₂ und 3,755 mg H₂O

C₃₀H₄₉ON Ber. C 81,94% H 11,23%

Gef. C 81,94% H 11,31%

Reduktion des 2-Desoxy-hetero-betulin-aldehyds

nach Wolff-Kishner.

110 mg Aldehyd werden mit 8 cm³ 5-proz. alkoholischer Natriumäthylatlösung und 1 cm³ Hydrazinhydrat während 8 Stunden im Einschlussrohr auf ca. 200° erhitzt. Das erhaltene Rohprodukt wird an 5 g Aluminiumoxyd (Akt. I) absorbiert. Petroläther eluiert 100 mg nadelförmige Kristalle, die nach Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol bei 161-182° schmelzen.

Mit Tetranitromethan gibt das Präparat eine gelbe Färbung. Zur Analyse gelangte eine Probe, die im Hochvakuum bei 170° sublimiert wurde.

3,710 mg Subst. gaben 11,920 mg CO₂ und 4,030 mg H₂O

C₃₀H₅₀ Ber. C 87,73% H 12,27%

Gef. C 87,68% H 12,15%

[α]_D = + 48°; + 50° (c = 0,8; 0,6)

Es liegt das Hetero-lupen (LXXIII) vor.

Bei einem weiteren Reduktionsversuch nach Wolffkischer mit 330 mg Aldehyd, welcher unter den gleichen Bedingungen wie oben durchgeführt wurde, erhielt man aus dem Chromatogramm folgende Produkte: Petroläther-Eluat 200 mg Hetero-lupen (LXXIII); Petroläther/Benzol (10:1) 100 mg einer Substanz, die nach Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol bei 315-316° schmolz. Zur Analyse wurde über Nacht bei 100° getrocknet.

3,722 mg Subst. gaben 11,604 mg CO₂ und 3,794 mg H₂O.

C₆₀H₉₆N₂ Ber. C 85,24% H 11,45%

Gef. C 85,08% H 11,41%

Es liegt das Azin des 2-Desoxy-hetero-betulin-aldehyds (LXXIIb) vor.

Dehydrierung von Hetero-betulin mit Kupferpulver.

1 g Hetero-betulin wird mit der fünffachen Menge entfettetem Naturkupfer innigst vermengt und während 9 Minuten auf 340° erhitzt. Das Rohprodukt wird mit Chloroform extrahiert und nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels an 30 g Aluminiumoxyd (Akt. II) mit Petroläther aufgezogen. 500 cm³ Petroläther-Benzol-Mischung (1:1) eluieren 600 mg Substanz, die aus Chloroform-Methanol in Nadeln vom Smp. $184-185^{\circ}$ kristallisiert. Zur Analyse gelangte ein im Hochvakuum sublimiertes Präparat.

3,686 mg Subst. gaben 11,076 mg CO₂ und 3,478 mg H₂O.

C ₃₀ H ₄₆ O ₂	Ber.	C 82,14%	H 10,57%
	Gef.	C 82,00%	H 10,56%
[α] _D = + 80°; + 80° (c = 1,3; 2,5)			

Es liegt der Hetero-betulon-aldehyd (LXXIV) vor.

Reduktion des Hetero-betulon-aldehyds nach

Wolff-Kishner.

200 mg Substanz werden mit 6 cm³ 5-proz. alkoholischer Lösung von Natriumäthylat und 1 cm³ Hydrazinhydrat über Nacht im Einschlussrohr auf 200° erhitzt. Die neutralen Reaktionsprodukte werden an 4 g Aluminiumoxyd (Aktivität I.) absorbiert. Petroläther eluiert 150 mg Kristalle, die aus Chloroform-Methanol umkristallisiert, bei $181-182^{\circ}$ schmelzen. Mit früher erhaltenem Hetero-lupen gibt es bei der Mischprobe

keine Erniedrigung des Schmelzpunktes. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 170° Blocktemperatur sublimiert.

3,708 mg Subst. gaben 11,904 mg CO₂ und 4,084 mg H₂O

C₃₀H₅₀ Ber. C 87,73% H 12,27%

Gef. C 87,61% H 12,32%

[α]_D = + 49° (c = 2,23)

Es liegt das Hetero-lupen (LXXIII) vor.

Katalytische Hydrierung von Hetero-lupen.(LXXIII)

41 mg Hetero-lupen werden in 10 cm³ Eisessig mit Platindioxyd-Katalysator hydriert, bis die Substanz keinen Wasserstoff mehr aufnimmt. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol erhält man bei 196-196,5° schmelzende Kristalle. Die Mischprobe mit α-Lupan vom Smp. 187-187,5° gibt eine Erniedrigung des Schmelzpunktes von 20-30°. Das Produkt ist gegen Tetranitromethan gesättigt. Mit dem Kohlenwasserstoff aus der Reduktion von Dihydro-arnidion nach Wolff-Kishner entsteht keine Erniedrigung des Schmelzpunktes. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum bei 170° Blocktemperatur sublimiert.

3,748 mg Subst. gaben 11,988 mg CO₂ und 4,260 mg H₂O

C₃₀H₅₂ Ber. C 87,30% H 12,70%

Gef. C 87,29% H 12,72%

[α]_D = + 11° (c = 0,5)

Es liegt das Hetero-lupan (LXXV) vor.

IV. Oxydativer Abbau von Hetero-lupen

Abbau von Hetero-lupenal.

Oxydation von Hetero-lupen(LXXIII)mit Selendioxyd.

750 mg Hetero-lupen vom Smp. 181-181,5° werden in 75 cm³ Eisessig und 75 cm³ Dioxan gelöst und 750 mg pulverisiertes Selendioxyd zugegeben. Nach 2 stündigem Kochen am Rückfluss wird vom abgeschiedenen Selen abfiltriert und das Reaktionsprodukt in ätherischer Lösung gut mit Natronlauge und Wasser ausgewaschen. Das orange gefärbte Reaktionsprodukt wiegt 700 mg und wird an 25 g Aluminiumoxyd (Akt.II) absorbiert. 300 cm³ Petroläther-Benzol-Mischung 1:1 eluieren 680 mg Kristalle, die aus Chloroform-Methanol umkristallisiert bei 225-225,5° schmelzen. Mit Tetranitromethan gibt die Substanz keine Farbreaktion. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 200° sublimiert.

3,720 mg Subst. gaben 11,550 mg CO₂ und 3,795 mg H₂O

C₃₀H₄₈O Ber. C 84,84% H 11,39%

Gef. C 84,73% H 11,42%

[α]_D = + 86° (c = 2,5)

Es liegt Hetero-lupenal (LXXXI) vor.

Oxim (LXXXII):

50 mg Hetero-lupenal(LXXXI) werden mit 100 mg Hydroxylamin-hydrochlorid und 100 mg geschmolzenem Natriumacetat in 10 cm³ Alkohol-Benzol-Mischung (1:1) während

2 Stunden am Rückfluss gekocht. Die Reaktionslösung wird eingedampft, das Oxim mit Methylenchlorid aus dem Rückstand ausgezogen und aus Methylenchlorid-Methanol umkristallisiert. Es schmilzt bei 257,5-259° unter Zersetzung. Zur Analyse wurde 1 Tag bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

3,642 mg Subst. gaben 10,939 mg CO₂ und 3,706 mg H₂O.

C ₃₀ H ₄₉ ON	Ber.	C 81,94%	H 11,23%
	Gef.	C 81,97%	H 11,39%

$[\alpha]_D = + 137^\circ$ (c = 0,93)

Wasserabspaltung aus Hetero-lupenal-oxim (LXXXII)

100 mg gut getrocknetes Oxim werden mit 2 cm³ Essigsäureanhydrid am Rückfluss gekocht. Nach 5 stündiger Reaktionsdauer wird abkühlen gelassen; dabei scheiden sich dicke Kristallnadeln aus, die nach Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol bei 250-251° schmelzen. Zur Analyse wurde bei 200° im Hochvakuum sublimiert.

3,488 mg Subst. gaben 10,991 mg CO₂ und 3,490 mg H₂O.

3,366 mg Subst. gaben 0,105 cm³ N₂ (20°/712 mm Hg)

C ₃₀ H ₄₇ N	Ber.	C 85,44%	H 11,23%	N 3,32%
	Gef.	C 85,36%	H 11,20%	N 3,40%

$[\alpha]_D = + 62^\circ$ (c = 0,75)

Es liegt das Nitril der Hetero-lupen-säure (LXXXIII) vor.

Verseifung von Hetero-lupen-säure-nitril (LXXXIII)

100 mg Nitril werden mit 10 cm³ konz. Schwefelsäure, 7 cm³ Eisessig und 5 cm³ Wasser über Nacht am Rückfluss gekocht. Die Lösung färbt sich dunkelbraun. Der nach gewohnter Aufarbeitung erhaltene Natronlauge-Auszug kristallisiert aus Methylenchlorid-Alkohol. Die Kristalle schmelzen bei 359-360°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 200° sublimiert.

3,296 mg Subst. gaben 9,894 mg CO₂ und 3,210 mg H₂O.

C ₃₀ H ₄₈ O ₂	Ber.	C 81,76%	H 10,98%
	Gef.	C 81,92%	H 10,90%
[α] _D = + 93° (c = 0,5)			

Es liegt die Hetero-lupen-säure (LXXXIV) vor.

Methylester (LXXXIV a)

30 mg Hetero-lupen-säure werden in ätherischer Lösung mit einem Ueberschuss von Diazomethan versetzt und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand kristallisiert aus Methylenchlorid-Alkohol und schmilzt bei 206-206,5°. Zur Analyse wurde bei 200° im Hochvakuum sublimiert.

3,630 mg Subst. gaben 10,892 mg CO₂ und 3,603 mg H₂O

C ₃₁ H ₅₀ O ₂	Ber.	C 81,88%	H 11,08%
	Gef.	C 81,90%	H 11,11%
[α] _D = + 83° (c = 1,0)			

Es liegt der Hetero-lupen-säure-Methylester (LXXXIVa) vor.

Oxydation von Hetero-lupenal mit Chrom-IV-oxyd
bei 100°.

500 mg Hetero-lupenal werden in 43 cm³ Eisessig und 10 cm³ Tetrachlorkohlenstoff gelöst und mit 7,2 cm³ einer 10-proz. Chromsäurelösung in Eisessig (pro Mol 9 Sauerstoffatome) im siedenden Wasserbad tropfenweise versetzt und anschliessend bei Zimmer-temperatur 4 Stunden stehen gelassen. Die Rücktitration der unverbrauchten Chromsäure ergab auf Grund einer gleichzeitig ausgeführten Blindprobe einen Verbrauch von 4,6 Sauerstoffatomen pro Molekel der Ausgangssubstanz. Bei einem zweiten Versuch wurden 5,0 Sauerstoffatome aufgenommen. Beide Ansätze wurden zusammen aufgearbeitet. Durch Ausschütteln der ätherischen Lösung der Oxydationsprodukte mit Kaliumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat, Natronlauge und Wasser konnten 4 Anteile erhalten werden. Die basischen Auszüge wurden angesäuert und die erhaltenen sauren Bestandteile in Aether aufgenommen.

KHCO ₃ -Auszug	650 mg Kristalle
Na ₂ CO ₃ -Auszug	180 mg Oel + Kristalle
NaOH-Auszug	10 mg (wurde nicht aufgearbeitet.)
Neutralteil	110 mg farbloses Oel.

Der neutrale Anteil wird an 5 g Aluminiumoxyd (Aktivität III) adsorbiert. 210 cm³ Petroläther-Benzol 10:1 eluieren 80 mg Kristalle vom Smp. 155-170°. Nach 5 maligem Umkristallisieren steigt der Schmelzpunkt auf 209-211°, wo er konstant bleibt. Zur Analyse gelangte ein Sublimat.

3,578 mg Subst. gaben 11,335 mg CO₂ und 3,407 mg H₂O.

C ₃₀ H ₄₈ O ₃	Ber.	C 78,89%	H 10,60%
	Gef.	C 78,83%	H 10,66%

Es liegt die Verbindung (LXXXV) vor.

Das erhaltene kristalline Produkt des Kalium-bicarbonat-Auszuges wird aus Chloroform-Methanol umkristallisiert. Bei jeder Kristallisation senkt sich der Schmelzpunkt um ca. 3-4°. Zur Analyse gelangten 2 Präparate, die bei 248-251° (1 Mal krist.) und 245-249° (2 Mal krist.) unter Zersetzung schmelzen. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° über Nacht getrocknet.

3,738 mg Subst. gaben 10,285 mg CO₂ und 3,535 mg H₂O.
3,690 mg Subst. gaben 10,262 mg CO₂ und 3,718 mg H₂O.

C ₂₉ H ₄₈ O ₄	Ber.	C 75,60%	H 10,55%
	Gef.	C 75,09%; 75,89%	H 10,55%; 11,27%

Zur weiteren Reinigung werden 500 mg Säure an 15 g aktiver Kohle adsorbiert
Benzol eluiert 400 mg Substanz, die aus Chloroform-

Methanol, wiederum bei 246-251° unter Zersetzung schmelzen. Zur Analyse wurde bei 90° während 3 Tagen am Hochvakuum getrocknet.

3,610 mg Subst. gaben 10,155 mg CO₂ und 3,447 mg H₂O.

Gef. C 76,77% H 10,68%

Durch die längere Trocknungszeit im Hochvakuum scheint eine teilweise Zersetzung eingetreten zu sein.

Potentiometrische Titration der Säure (57)

460 mg Substanz wurden in 0,4 cm³ Dimethylglykol und 0,2 cm³ Wasser gelöst und mit n/10 - Tetramethylamonium-hydroxyd titriert. Verbrauch: 8,0 bzw. 16,1 mm³ 0,1 n Tetramethyl-amonium-hydroxyd

C₂₉H₄₈O₄ Aequ. Gew. Ber. 460 bzw. 230

Gef. 572 bzw. 286

Es liegt die Nor-dicarbonsäure (LXXXVI) vor.

Die Fehlergrenze der Titration ist wegen der kleinen Einwaage ziemlich gross; ca. 20%. Zur Titration wurde ein Präparat verwendet, das während längerer Zeit aufbewahrt wurde. Wegen der daher möglichen Anwesenheit von neutralem Zersetzungsprodukt besteht die Möglichkeit, dass für die Äquivalentgewichte zu grosse Werte gefunden wurden.

(57) Die Ausführung der Titration verdanken wir Herrn Dr. W. Ingold.

Veresterung der Säure mit Diazomethan

Der, in ätherischer Lösung hergestellte Methyl-ester ist kristallin und schmilzt aus Chloroform-Methanol umkristallisiert bei 242,5-243°. Zur Analyse wurde bei 180° im Hochvakuum sublimiert.

3,700 mg Subst. gaben 10,717 mg CO₂ und 3,550 mg H₂O.

C₃₀H₄₈O₃ Ber. C 78,89% H 10,60%

Gef. C 79,05% H 10,74%

[α]_D = + 36° (c = 0,4)

Es liegt der Methyl-ester (LXXXVII) vor.

Das teilweise ölige Produkt aus dem Sodauszug wird mit Diazomethan verestert und der erhaltene Methyl-ester an 10 g Aluminiumoxyd (Akt. III) adsorbiert. Petroläther eluiert 100 mg Kristalle, die nach Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol bei 242-242,5° schmelzen. Mit dem Ester aus dem Bicarbonat-Auszug entsteht keine Erniedrigung des Schmelzpunktes. Mit Tetranitromethan entsteht keine Farbreaktion. Zur Analyse wurde 1 Tag bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

3,656 mg Subst. gaben 10,562 mg CO₂ und 3,529 mg H₂O.

C₃₀H₄₈O₃ Ber. C 78,89% H 10,60%

Gef. C 78,84% H 10,79%

[α]_D = + 37° (c = 0,8)

15,795 mg Subst. wurden 14 Stunden mit 0,5 n KOH gekocht. Verbrauch : 0,158 cm³ 0,1 n KOH

$C_{30}H_{48}O_3$ Aequ. Gew. Ber. 456,7
Gef. 1000

Die Substanz wurde nur teilweise verseift!

3,335 mg Subst. verbr. 1,696 cm³ 0,1 n $Na_2S_2O_3$.

$C_{30}H_{48}O_3$ Ber. -OCH₃ 6,80%
Gef. -OCH₃ 5,26%

Es liegt der Methylester (LXXXVII) vor.

Versuch der Bildung eines Oxims

25 mg Methylester werden mit 100 mg Hydroxylaminhydrochlorid und 100 mg wasserfreiem Natriumacetat in 10 cm³ Alkohol-Benzol-Mischung (1:1) während 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Das nach dem Aufarbeiten erhaltene Produkt besitzt den gleichen Schmelzpunkt wie das Ausgangsmaterial und gibt mit diesem keine Schmelzpunktserniedrigung

Verseifung des Methylesters.(LXXXVII)

20 mg Ester werden mit 1 g KOH, gelöst in 10 cm³ Alkohol-Benzol-Mischung (1:1) über Nacht am Rückfluss gekocht. Der nach gewohntem aufarbeiten erhaltene Natriumcarbonat-Auszug ist kristallin. Die aus Chloroform-Methanol kristallisierten Nadeln schmelzen bei 245-249^o und geben mit dem Produkt aus dem Hydrogencarbonat-Auszug keine Schmelzpunktserniedrigung.

Oxydation von Hetero-lupanal mit Chrom-VI-oxyd
bei Zimmertemperatur

140 mg Hetero-lupanal (LXXXI) werden in 30 cm³ Eisessig gelöst und bei Zimmertemperatur tropfenweise mit einer Chromsäurelösung in Eisessig (180 mg CrO₃ in 10 cm³ Eisessig) versetzt. Nach 2 Stunden wird die unverbrauchte Chromsäure zurücktitriert. Der Verbrauch an Oxydationsmittel wird mit Hilfe einer Blindprobe berechnet, und man fand, dass pro Molekel der Ausgangssubstanz 2 Atome Sauerstoff verbraucht wurden.

Die Reaktionsmischung wird wie gewohnt aufgearbeitet.

KHCO ₃ - Auszug	20 mg Kristalle
NaOH - Auszug	30 mg Kristalle
Neutralteil	80 mg Kristalle.

Der Bicarbonat-Auszug kristallisiert aus Chloroform-Methanol in Nadeln vom Smp. 244-248° und gibt mit der Säure (LXXXVI) keine Schmelzpunktserniedrigung.

Der Soda-Auszug wird aus Chloroform-Methanol umkristallisiert. Die Kristalle schmelzen bei 359-361° und geben mit Hetero-lupen-säure keine Erniedrigung des Schmelzpunktes. Für die Drehung wurde im Hochvakuum bei 200° sublimiert.

$$[\alpha]_D = + 96^\circ (c = 0,4)$$

Es liegt die Hetero-lupen-säure (LXXXIV) vor.

Die Neutralteile werden durch eine Säule aus 5 g Aluminiumoxyd (Akt. III) chromatographiert. 70 cm³ Petroläther eluieren 70 mg Kristalle, die aus Chloroform-Methanol umkristallisiert bei 224-225^o schmelzen und mit dem Ausgangsmaterial, dem Hetero-lupenal (LXXXI) keine Schmelzpunktserniedrigung geben. Zur Drehung wurde im Hochvakuum sublimiert.

$$[\alpha]_D = + 86^{\circ} (c = 1,8)$$

Herstellung des Pyroketons C₂₈H₄₆O aus der Nor-
dicarbonsäure C₂₉H₄₈O₄ (LXXXVI).

200 mg Nor-disäure werden bei 160-170^o im Hochvakuum sublimiert und das erhaltene Sublimat an 10 g Aluminiumoxyd (Akt. III) adsorbiert.

Frakt	Lösungsmittel	Eluat
1	30 cm ³ Petroläther	10 mg Oel
2	30 cm ³ "	20 mg Kristalle Smp. 190-193 ^o
3	70 cm ³ "	30 mg Kristalle Smp. 196-198 ^o
4	70 cm ³ "	30 mg Kristalle Smp. 208-210 ^o
5	70 cm ³ "	20 mg Kristalle Smp. 210-212 ^o
6	70 cm ³ "	Spur Kristalle

Die Fractionen 4 und 5 werden aus Chloroform-Methanol umkristallisiert. Zur Analyse gelangte ein bei

bei 215-215,5° schmelzendes Sublimat.

3,878 mg Subst. gaben 11,986 mg CO₂ und 4,060 mg H₂O.

C ₂₈ H ₄₆ O	Ber.	C	84,36%	H	11,63%
	Gef.	C	84,35%	H	11,72%

$[\alpha]_D = + 113^\circ$ (c = 0,6)

Es liegt das Pyroketon (LXXXVIII) vor.

50 mg Nor-disäure (LXXXVI) werden mit 5 cm³ Acetanhydrid und 5 cm³ Pyridin während 4 Stunden am Rückfluss gekocht. Das nach dem Eindampfen der Lösungsmittel erhaltene Rohprodukt wird in Chloroform-Lösung mit Tierkohle gereinigt und anschliessend 3 Mal aus Chloroform-Methanol umkristallisiert. Die in Nadeln kristallisierende Substanz schmilzt bei 212-213° und gibt mit dem Pyroketon (LXXXVIII) keine Schmelzpunktserniedrigung.

T E I L II.

BEITRAG ZUR KENNTNIS DES EUPHOLS.

Theoretischer Teil
=====

1. Einleitung

Die tetracyclischen Triterpene lassen sich nach ihrem chemischen Verhalten in 2 Untergruppen einteilen.

Gruppe 1 : Basseol

Gruppe 2 : Elemi-Säuren:

Elemadienol-säure

Elemadienon-säure

Lanosterin-Gruppe:

Kryptosterin, Lanosterin

Dihydro-lanosterin

β -Lanosterin

Agnosterin

Euphorbium-Alkohole:

Euphol

α -Euphorbol

Onocerin-Gruppe :

α -Onocerin, β -Onocerin

Basseol lässt sich beim Erhitzen mit Ameisensäure zu α -Amyrin cyclisieren (1). Bei den Triterpenen der zweiten Gruppe konnten bis anhin keine Ringschlüsse, die zu bekannten Verbindungen führten, beobachtet werden. Zudem unterscheiden sie sich in

(1) Beynon, Heilbron und Spring, Soc. 1937, 989.

ihrem chemischen Verhalten deutlich von Basseol.

Die aus dem Unverseifbaren des Wollfettes isolierten Triterpenalkohole konnten alle in nähere Beziehung zueinander gebracht werden. Die Identität von Kryptosterin, aus Hefe isoliert, und Lanosterin wurde nach der Reinigung des letzteren über die Keto-derivate bewiesen (2). Die Oxydation von Dihydro-lanosterin mit Selendioxyd führte zu β -Lanosterin(3), welches sich als identisch mit Dihydro-agnosterin erwies (4).

Auch bei den Harzsäuren aus Manila-Elemi glückten gegenseitige Umwandlungen (5)(6).

Alle bisher erwähnten Vertreter der zweiten Gruppe besitzen eine sekundäre Oxy-Gruppe, (Elemadienon-säure eine entsprechende Keto-Gruppe). Lanosterin und die Elemi-Säuren enthalten 2 Doppelbindungen, von denen eine hydrierbar ist. Agnosterin besitzt 3 Doppelbindungen, eine hydrierbare und zwei nicht hydrierbare, die in Konjugation zueinander stehen. Die Seitenkette endet bei allen Produkten in einer Isopropenyl-Gruppierung, den bei der oxydativen Spaltung der Verbindungen mit hydrierbarer Doppelbindung mit Ozon, konnte immer Aceton als leichtflüchtiges Spaltprodukt isoliert werden.

(2) Ruzicka, Deness und Jeger, Helv. 28, 759 (1945)

(3) Mühr, Diss. ETH. (1945)

(4) Ruzicka, Deness und Jeger, Helv. 29, 204 (1946)

(5) Häusermann, Diss. ETH (1943)

(6) Spillmann, Diss. ETH (1944)

Bei Onocerin (7)(8)(9) lassen sich beide vorhandenen Doppelbindungen hydrieren. Es enthält 2 sekundäre Alkoholgruppen. Das α -Onocerin spaltet bei der Ozonisation Formaldehyd ab und lässt sich durch Behandeln mit Säuren zum β -Onocerin isomerisieren, aus dem beim Ozonabbau Aceton als leichtflüchtiges Spaltprodukt isoliert wird.

2. Isolierung der Triterpenalkohole aus

Euphorbium.

Bei der Extraktion des acetonlöslichen Anteiles von Euphorbiumharzen mit Petroläther erhält man ein kristallines Pulver, das Euphorbon (10), welches sich in der Folge als nicht einheitlicher Körper erwies. Bauer und Schröder (11) trennten das Alkoholgemisch durch fraktionierte Kristallisation in 2 Komponenten, das α -Euphorbol (Smp. 127-128°) und das β -Euphorbol (Smp. 89-90°). α -Euphorbol wurde, allerdings in sehr kleiner Ausbeute, auch von Schmidt und Zacherl (12) isoliert. Müller (13) beschreibt als

(7) Schulze, Z. physiol.Ch. 238, 35 (1936)

(8) Zimmermann, Helv, 21, 853 (1938); 23, 1110 (1940)

(9) Kaluza, Diss ETH. (1948)

(10) Bauer und Schröder, Arch.Pharm. 266, 633 (1928)

(11) Bauer und Schröder, Arch.Pharm. 269, 209 (1931)

(12) Schmidt und Zacherl, M. 57, 177 (1931)

(13) Müller, J.pr. 121, 97 (1929)

Euphorbon-Komponenten 2 Alkohole: Vitorbol (Smp. 120-125°), welcher in der Folge als verunreinigtes α -Euphorbol erkannt wurde (11), und Novorbol (Smp. 123,5-124,5°). Newbold und Spring (14) isolierten aus Harz von *Euphorbia resinifera* 2 isomere Mono-oxy-Verbindungen, indem sie das rohe, mit Aceton extrahierte Euphorbon an Aluminiumoxyd adsorbierten. Mit Petroläther wurde Euphol vom Smp. 116° eluiert; mit Benzol als Eluierungsmittel isolierten die Verfasser einen weiteren Alkohol, dessen Derivate sich mit denjenigen des α -Euphorbols als identisch erwiesen.

3. Konstitution des Euphols

a.) Bruttoformel

Bauer und Schröder (11) berechneten für α -Euphorbol die Formel $C_{26}H_{46}O$ und für β -Euphorbol $C_{31}H_{52}O$, während Müller (13) nur Analysenwerte und keine Bruttoformeln angibt. Auf Grund der Analysenresultate der Dibromacetate beider Alkohole sind Euphol und α -Euphorbol isomere Verbindungen mit der Formel $C_{30}H_{50}O$ (14) (ev. $C_{29}H_{48}O$).

b.) Die funktionellen Gruppen.

Euphol besitzt 2 Doppelbindungen, wovon eine reaktionsfähig ist. Nach dem Absorptionsspektrum im U.V. sind die beiden Doppelbindungen isoliert, da das

(14) Newbold und Spring, Soc. 1944, 249.

Absorptionsmaximum unterhalb 2200 Å liegt.

Die reaktionsfähige Doppelbindung lässt sich hydrieren, und die Dihydro-Derivate zeigen die zweite Doppelbindung durch eine deutliche Gelbfärbung mit Tetranitromethan an. Euphol-acetat lässt sich mit Phtalmonopersäure unter Aufnahme von 2 Sauerstoffatomen oxydieren, und es lagert 1 Molekel Brom an.⁽¹⁴⁾
α-Euphorbol zeigt ähnliche chemische Eigenschaften wie Euphol.⁽¹¹⁾⁽¹⁴⁾

Eigene Arbeiten

1. Isolierung.

In der vorliegenden Arbeit wurde anstelle des Harzes von Euphorbia resinifera derjenige von Euphorbia electa als Ausgangsmaterial verwendet. Trotz Verwendung von Aluminiumoxyd verschiedener Aktivität war es uns in keinem Falle möglich das Alkoholgemisch auf chromatographischem Wege zu trennen, so dass nach einer andern Trennungsmethode gesucht werden musste.

Das aus Euphorbon durch Acetylierung hergestellte Acetat liess sich durch fraktionierte Kristallisation nicht in die beiden Komponenten zerlegen. Die Kristallisation des Benzoatgemisches aus Aceton-Methanol nach dem Dreieckschema dagegen führte zu reinem Euphol-benzoat (II). Die Reindarstellung des relativ leichter löslichen α-Euphorbol-benzoates konnte

nicht erreicht werden, da die Mutterlaugen beim weiteren Einengen nicht mehr kristallisierten.

2. Herstellung von Euphol-Derivaten.

Die Identität des Euphols mit dem von uns erhaltenen Alkohol musste, wegen der Unmöglichkeit der Ausführung einer Mischprobe, durch die Herstellung verschiedener Derivate bewiesen werden. In der folgenden Tabelle ist ersichtlich, dass die physikalischen Daten der Verbindungen von Newbold und Spring mit denjenigen der vorliegenden Arbeit übereinstimmen.

Die Mikroverseifung von Euphol-benzoat (II) zeigt ein Resultat, das mit der Formel $C_{37}H_{54}O_2$ gut übereinstimmt, was ein weiterer Beweis für die Bruttoformel $C_{30}H_{50}O$ von Euphol darstellt. Bei der Hydrierung von Euphol-benzoat mit Platinkatalysator entsteht ein teilweise hydriertes Benzoat des Dihydro-euphols (III), dessen alkalische Verseifung das Dihydro-euphol (IV) liefert. Dihydro-euphol gibt mit Acetanhydrid das Acetat (V) und mit Benzoylchlorid das Benzoat (VI). Bei der alkalischen Verseifung von Eupholbenzoat (II) entsteht Euphol (VII), dessen Acetat (VIII) auf Grund des Resultates einer Mikrohydrierung eine hydrierbare Doppelbindung aufweist.

Tabelle

diese Arbeit	Newbold und Spring
<p><u>Euphol (VII)</u> Smp. 109-110°; $[\alpha]_D = +31^\circ$ $C_{30}H_{50}O$ Ber. C 84,44% H 11,81% Gef. C 84,04% H 12,05%</p>	<p>Smp. 116°; $[\alpha]_D = +32^\circ$ Gef. C 84,5%; 84,6% H 12,0%; 12,1%</p>
<p><u>Euphol-acetat (VIII)</u> Smp. 106,5- 107°; $[\alpha]_D = +45^\circ$ $C_{32}H_{52}O_2$ Ber. C 81,99% H 11,18% Gef. C 81,95% H 11,27%</p>	<p>Smp. 109°; $[\alpha]_D = +41^\circ$ Gef. C 82,1% H 11,0%</p>
<p><u>Euphol-benzoat (II)</u> Smp. 134-135°; $[\alpha]_D = +55^\circ$ in Pyridin $C_{37}H_{54}O_2$ Ber. C 83,72% H 10,25% Gef. C 83,60% H 10,20%</p>	<p>Smp. 137-139°; $[\alpha]_D = +59^\circ$ in Pyridin Gef. C 83,5% H 10,6%</p>
<p><u>Dihydro-euphol (IV)</u> Smp. 120-121°; $[\alpha]_D = +27^\circ$ $C_{30}H_{52}O$ Ber. C 84,04% H 12,23% Gef. C 84,00% H 12,22%</p>	<p>Smp. 120°; $[\alpha]_D = +34^\circ$ Gef. C 84,2% H 12,2%</p>
<p><u>Dihydro-euphol-acetat (V)</u> Smp. 125,5-126°; $[\alpha]_D = +35^\circ$ $C_{32}H_{54}O_2$ Ber. C 81,64% H 11,56% Gef. C 81,40% H 11,37%</p>	<p>Smp. 123,5-124°; $[\alpha]_D = +34^\circ$ Gef. C 81,5% H 11,5%</p>
<p><u>Dihydro-euphol-benzoat (VI)</u> Smp. 164,5-165°; $C_{37}H_{56}O_2$ Ber. C 83,40% H 10,59% Gef. C 82,66% H 10,50%</p>	<p>Smp. 160-161°; Gef. C 82,7% H 10,3%</p>

3.) Oxydationsreaktionen an Euphol

Euphol-benzoat (II) wurde mit Osmium-tetroxyd oxydiert, und nach dem Verseifen des Osmiumkomplexes erhielt man das Euphen-triol (IX) vom. Smp. 181-183°. Mit Blei-tetracetat liess sich das α^1 -Diol spalten. Als leichtflüchtiges Oxydationsprodukt konnte in 75% Ausbeute Aceton isoliert und als 2,4-Dinitro-phenylhydrazon (X) identifiziert werden. Die nicht flüchtigen Oxydationsprodukte kristallisierten nicht, was eine nähere Charakterisierung derselben verunmöglichte. Durch diese Reaktionsfolge konnte in Euphol eine Iso-propenyl-Seitenkette nachgewiesen werden.

Bei der Oxydation von Dihydro-euphol (V) mit Chromsäure konnten keine sauren Bestandteile, sondern nur ein neutrales Öl isoliert werden. Durch chromatographische Reinigung gelang es wenige Kristalle zu isolieren, die bei 64,5-66° schmolzen. Die Substanz reichte aber für eine Analyse nicht aus.

4.) Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit gelang es folgende Beiträge zur Konstitution des Euphols zu liefern:

- 1.) Die Bruttoformel $C_{30}H_{50}O$ konnte durch die Mikro-Verseifung des Euphol-benzoates bestätigt werden.
- 2.) Die Mikrohydrierung des Euphol-acetates zeigte eine hydrierbare Doppelbindung an.

3.) Durch den oxydativen Abbau des Euphentriols konnte eine Isopropenyl-Seitenkette nachgewiesen werden.

4.) Die Anwesenheit einer sekundären Oxygruppe in Euphol wurde durch die quantitative Isolierung von Neutralkörpern bei der Oxydation von Dihydro-euphol mit Chromsäure, bewiesen.

Euphol besitzt daher eine sekundäre Hydroxylgruppe und zwei Doppelbindungen, von denen eine hydrierbar ist. Nach der Bruttoformel $C_{30}H_{50}O$ muss es sich um einen tetracyclischen Körper handeln. Durch den Beweis der Lage der reaktionsfähigen Doppelbindung zeigt sich die Verwandtschaft des Euphols mit den andern tetracyclischen Triterpenen der Lanosterin-, Elemisäure- und Onocerin-Gruppe.

Gegenseitige Umwandlungen zwischen den einzelnen Gruppen konnten bis anhin nicht ausgeführt werden; auch die Herstellung der entsprechenden Grundkohlenwasserstoffe führte bis anhin nie zu identischen Produkten.

Experimenteller Teil (15)

1. Isolierung

Isolierung von Euphorbon (I) aus Euphorbiumharz

5 kg Euphorbium electum werden in der Kugelmühle zu einem mittelfeinen Harzpulver zermahlen und letzteres am Rückfluss mit 12 Ltr. Aceton während 4 Stunden gekocht. Den Kolben lässt man erkalten und dekantiert die Acetonlösung ab. Der Rückstand wird kalt durch eine Nutsche abgesaugt.

Die Acetonlösung wird zur Kristallisation 4 Stunden in den Kühlraum (-10°) gestellt, wo das Roh-Euphorbon in körniger Form ausfällt und sich gut absaugen lässt. Es werden ca. 850 g Roh-Euphorbon erhalten, während aus den Mutterlaugen durch Eindampfen des Aceton ein Rückstand von ca. 1500 g zurückbleibt.

Eine weitere Extraktion des Harzrückstandes mit Aceton ergab nur noch eine Ausbeute an Roh-Euphorbon von 5,6 g, sodass von weiteren Extrahierungen abgesehen wurde.

- (15) Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und wurden in einer offenen Kapillare bestimmt. Die spezifischen Drehungen wurden, wo nichts anderes bemerkt wird, in Chloroform in einem Rohr von 1 dm Länge bestimmt.

Reinigung von Roh-Euphorbon.

850 g Euphorbon werden im Soxleth während 10 Tagen mit hochsiedendem Petroläther extrahiert. Der in der Hülse gebliebene Rückstand wiegt ca. 240 g. Die Petrolätherlösung wird filtriert und 24 Stunden stehen gelassen. Durch Kratzen an der Glaswand tritt plötzliche Kristallisation ein. Es werden ca. 280 g Euphorbon in feinen Nadeln vom Smp. 88-98° erhalten.

Bei Mutterlaugen werden eingeeengt, und nach einigem Stehen tritt ebenfalls Kristallisation ein, wobei weitere 320 g Euphorbon erhalten werden.

Herstellung von Euphol-benzoat (II) aus Euphorbon

10 g Euphorbon werden mit 10 g Benzoylchlorid und 10 cm³ Pyridin während 6 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die Reaktionslösung wird in Aether aufgenommen und mit verdünnter Schwefelsäure, Natriumcarbonatlösung und Wasser gewaschen. Die aus 2 Ansätzen erhaltenen Rohprodukte werden in einer Aceton-Methanol-Mischung (1:1) bei -10° stehen gelassen, wobei das Benzoat auskristallisiert. Ausbeute: 14,0 g. Aus den Mutterlaugen konnten weitere 5,5 g Roh-Benzoat gewonnen werden.

14,0 g Benzoatgemisch werden an 280 g Aluminiumoxyd (Akt. I-II) adsorbiert.

Frakt.	Lösungsmittel	Eluat
1	300 cm ³ Petroläther	0
2	300 cm ³ "	0,27 g Kristalle Smp. 130-132°
3	300 cm ³ "	1,2 g Kristalle Smp. 122-124°
4	400 cm ³ "	1,38 g Kristalle Smp. 119-120°
5	400 cm ³ "	0,78 g Kristalle Smp. 118-119°
6	400 cm ³ "	0,47 g Kristalle Smp. 114-116°
7	450 cm ³ "	0,63 g Kristalle Smp. 126-127°
8-11	1700 cm ³ "	1,6 g Kristalle Smp. 122-126°
12-13	800 cm ³ "	0,58 g Kristalle Smp. 120-122°
14-16	1300 cm ³ Petroläther/ Benzol 10/1	2,3 g Kristalle Smp. 100-105°
17-18	800 cm ³ Petroläther/ Benzol 1/1	4,1 g Kristalle Smp. 100-107°
19	400 cm ³ Benzol	0,40 g Oel
weitere Fraktionen ölig!		

Die Eluate werden nach dem Dreieckschema, welches mit dem Chromatogramm kombiniert wird aus Aceton-Methanol-Mischung umkristallisiert und dabei 5,1 g reines Euphol-benzoat vom Smp. 133-135° als schwerer lösliche Komponente isoliert. Das relativ leichter lösliche Benzoat konnte aus den Mutterlaugen durch weiteres Einengen nicht kristallin erhalten werden.

Euphol-benzoat gibt mit Tetranitromethan eine dunkelgelbe Färbung. Zur Analyse gelangte eine Probe, die aus Aceton-Methanol kristallisiert und drei Tage bei 70° im Hochvakuum getrocknet wurde.

3,758 mg Subst. gaben 11,513 mg CO₂ und 3,426 mg H₂O.

C₃₇H₅₄O₂ Ber. C 83,72% H 10,25%

Gef. C 83,60% H 10,25%

$[\alpha]_D = + 62^\circ (c = 1,4)$

+ 55° (c = 0,8) in Pyridin!

Mikroverseifung: 8,277 mg Subst. wurden mit 0,5 n alkoholischer KOH 12 Std. gekocht und mit 0,1 n H₂SO₄ zurücktitriert.

Verbrauch: 0,154 cm³ 0,5 n KOH

Aequ. Gew. C₃₇H₅₄O₂ Ber. 530,8

Gef. 537,5

Es liegt das Euphol-benzoat (II) vor.

2. Herstellung von Euphol-Derivaten.

Hydrierung von Euphol-benzoat (II)

500 mg Euphol-benzoat vom Smp. 134-135° werden in 20 cm³ Essigester und 10 cm³ Eisessig gelöst und mit vorreduzierten Platindioxyd-Katalysator hydriert. Die Wasserstoffaufnahme beträgt etwas weniger als 4 Mol. Das Rohprodukt schmilzt nach Kristallisation aus Aceton-Methanol bei 151,5-152,5°. Mit Tetranitromethan entsteht eine gelbe Färbung. Das Analysenpräparat wurde während drei Tagen bei 70° im Hochvakuum getrocknet.

3,740 mg Subst. gaben 11,351 mg CO₂ und 3,701 mg H₂O

C₃₇H₆₀O₂ Ber. C 82,78% H 11,26%

Gef. C 82,82% H 11,07%

[α]_D = + 48° (c = 1,9)

Es liegt das eventuell nur teilweise hydrierte Benzoat des Dihydro-euphols (III) vor.

Verseifung zu Dihydro-euphol (IV)

140 mg hydriertes Euphol-benzoat werden mit 20 cm³ 0,5 n Kalilauge (Alkohol/Benzol 1/1) während 15 Stunden am Rückfluss gekocht. Das Rohprodukt wird an 3 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) absorbiert.

Frakt.	Lösungsmittel	Eluat
1	50 cm ³ Petroläther	10 mg Kristalle Smp. 148,5-150°
2	40 cm ³ "	10 mg Oel
3	100 cm ³ Benzol	100 mg Kristalle Smp. 72,5-73,5°

Fraktion 1 ist unverseiftes Ausgangsmaterial

Fraktion 3 wird 4 mal aus Aethanol umkristallisiert.

Der Schmelzpunkt bleibt dann konstant bei 120-121°.

Zur Analyse wurde 5 Tage bei 70° im Hochvakuum getrocknet.

3,680 mg Subst. gaben 11,327 mg CO₂ und 4,020 mg H₂O

C₃₀H₅₂O Ber. C 84,04% H 12,23%

Gef. C 84,00% H 12,22%

$[\alpha]_D = + 27^\circ$ (c = 0,75)

Es liegt Dihydro-euphol (IV) vor

Acetat (V)

40 mg Dihydro-euphol (IV) werden mit 1 cm³ Pyridin und 1 cm³ Acetanhydrid 2 Tage stehen gelassen. Das Rohprodukt schmilzt bei 116,5-117°. Aus Alkohol umkristallisiert erhöht sich der Smp. auf 125,5-126°. Zur Analyse gelangten 2 Präparate:

Präparat A: aus Chloroform-Methanol Smp. 120-121°

Trocknung 5 Tage im Hochvakuum bei 70°.

Präparat B: aus Aethanol Smp. 125,5-126°

Trocknung 2½ Tage im Hochvakuum bei 90°.

3,682 mg Subst. gaben 10,970 mg CO₂ und 3,782 mg H₂O
3,610 mg 10,768 mg 3,668 mg

C₃₂H₅₄O₂ Ber. C 81,64% H 11,56%

Gef. A) C 81,30% H 11,49%

B) C 81,40% H 11,37%

$[\alpha]_D = + 36,5^\circ; + 35^\circ$ (c = 0,8; 2,8)

Benzoat (VI)

50 mg Dihydro-euphol werden mit 0,5 cm³ Benzoylchlorid und 1 cm³ Pyridin 1 Tag bei Zimmertemperatur

stehen gelassen. Nach Aufarbeiten wird das Rohprodukt durch 1 g Aluminiumoxyd filtriert. Das Petroläthereluat kristallisiert aus Alkohol. Zur Analyse gelangte ein Präparat vom Smp. 164,5-165,5°, das am Hochvakuum bei 90° getrocknet wurde.

3,632 mg Subst. gaben 11,001 mg CO₂ und 3,409 mg H₂O

C ₃₇ H ₅₆ O ₂	Ber.	C 83,40%	H 10,59%
	Gef.	C 82,66%	H 10,50%

Verseifung von Euphol-benzoat (II)

1 g Euphol-benzoat werden mit 1 g KOH in 30 cm³ Alkohol-Benzol-Mischung (1:1) während 10 Stunden am Rückfluss gekocht und das erhaltene Rohprodukt an 30 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) absorbiert. Benzol eluiert Kristalle, die zwischen 103 und 110° schmelzen. Nach 4 maligem Umkristallisieren aus Aceton-Wasser liegt der Smp. bei 109-110°. Zur Analyse wurde am Hochvakuum bei 75° während 5 Tagen getrocknet.

3,812 mg Subst. gaben 11,740 mg CO₂ und 4,104 mg H₂O

C ₃₀ H ₅₀ O	Ber.	C 84,44%	H 11,81%
	Gef.	C 84,04%	H 12,05%

$$[\alpha]_D = + 31^\circ (c = 0,8)$$

Es liegt Euphol (VII) vor

Acetat (VIII):

Das auf gewohntem Wege mit Pyridin und Acetanhydrid hergestellte Acetat schmilzt aus Aethanol umkristallisiert bei 106,5-107°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 75° während 3 Tagen getrocknet.

3,732 mg Subst. gaben 11,207 mg CO₂ und 3,758 mg H₂O.

C₃₂H₅₂O₂ Ber. C 81,99% H 11,18%

Gef. C 81,95% H 11,27%

$[\alpha]_D = + 45^\circ (c = 0,5)$

Mikrohydrierung: in 2,5 cm³ Eisessig, mit 15 mg PtO₂. 5,299 mg Subst. verbr. 0,255 cm³ H₂ (0°, 760 mm Hg).

Doppelbindungszahl gef. für C₃₂H₅₂O₂: 1,0.

3. Oxydationsreaktionen an Euphol.

Oxydation von Euphol-benzoat (II) mit Osmiumtetroxyd.

500 mg Euphol-benzoat werden in 50 cm³ trockenem Aether gelöst und mit 245 mg Osmium-tetroxyd, gelöst in 20 cm³ Aether während 5 Tagen stehen gelassen. Dann wird das Lösungsmittel abgedampft und der schwarzbraune Rückstand in 40 cm³ Alkohol-Benzol-Mischung (1:1) gelöst und nach Zugabe von 1 g Kaliumhydroxyd und 1,6 g Mannit während 5 Stunden am Rückfluss gekocht. Das Reaktionsprodukt wird in Aether aufgenommen und wie gewohnt aufgearbeitet. Die 400 mg Neutralteile adsorbiert man an 15 g Aluminiumoxyd (Akt. III)

Benzol-Aether 1:1 eluieren 350 mg Kristalle, die bei 183-186° schmelzen. Die vorhergehenden und nachfolgenden Fraktionen enthalten nur Spuren von Oel. Das erhaltene Triol wird aus Aether-Petroläther umkristallisiert und schmilzt im evakuierten Röhrchen bei 190-191°. Zur Analyse wurde 2 Tage bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

3,720 mg Subst. gaben 10,659 mg CO₂ und 3,781 mg H₂O.

C₃₀H₅₂O₃ Ber. C 78,20% H 11,38%

Gef. C 78,20% H 11,37%

$[\alpha]_D = + 31^\circ$ (c = 0,6)

Es liegt das Euphen-triol (IX) vor.

Spaltung des Euphen-triols mit Bleitetracetat.

74 mg Euphentriol werden in 4 cm³ stabilisiertem Eisessig gelöst und mit 98 mg Blei-tetracetat in 4 cm³ Eisessig, versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 6 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen und dann mit 5 cm³ Wasser versetzt. Zur Abtrennung des leichtflüchtigen Oxydationsproduktes wird dasselbe mit dem Wasser in eine Vorlage destilliert und dort als 2,4-Dinitro-phenyl-hydrazon (X) identifiziert. (Reagenslösung: 150 mg Dinitrophenyl-hydrazin gelöst in 0,5 cm³ konz. Schwefelsäure und 2 cm³ Alkohol.) Die Totalausbeute aus drei Fraktionen der Destillation zu je 2 cm³ Destillat beträgt 28 mg Dinitro-phenyl-hydrazon, was einer Ausbeute von 75%, berechnet auf

Aceton, entspricht. Das Produkt schmilzt bei 125-126° und gibt mit Aceton-2,4-dinitro-phenyl-hydrason keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

Das nichtflüchtige Reaktionsprodukt konnte trotz Verwendung der chromatographischen Adsorptionsmethode nicht in kristallinem Zustand erhalten werden.

Oxydation von Dihydro-euphol (IV) mit Chromsäure

200 mg Dihydro-euphol werden in 10 cm³ Eisessig-Tetrachlorkohlenstoff-Mischung (3:1) gelöst und mit 73 mg Chromsäure in 5 cm³ Eisessig versetzt. Nach 1 Stunde stehen lassen bei Zimmertemperatur wird der Chromsäureverbrauch mit Hilfe einer Blindprobe bestimmt. Der Verbrauch war etwas grösser als der berechnete Wert für 1 Sauerstoffatom pro Molekel der Ausgangssubstanz. Nach gewohntem Aufarbeiten erhielt man 190 mg Neutralteile, die an 6 g Aluminiumoxyd (Aktivität I-II) adsorbiert wurde. Petroläther-Benzol-Mischung (10:1) eluierte 150 mg Oel. In einem der Kolben erhielt man Bespritzen mit Methanol wenige Kristalle, die bei 64,5-66° schmolzen. Für eine Analyse reichte die Substanz jedoch nicht aus.

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
Einführung	4
Teil I :	
Beitrag zur Kenntnis von Betulin und Lupeol	5
Theoretischer Teil	6
1. Einleitung	6
2. Kurze Orientierung über die Konstitution von Betulin und Lupeol	7
3. Eigene Arbeiten	16
A. Beitrag zur Kenntnis des Kohlenstoff- gerüstes	16
B. Herstellung des Trisnorlupanons und oxy- dativer Abbau desselben mit Chromsäure	18
C. Isomere von Betulin und Lupeol	19
I. Betulin-Isomere	19
a.) Hetero-betulin	20
b.) Allo-hetero-betulin	24
c.) Oxo-allo-betulin	26
II. Lupeol-Isomere	30
III. Isomere Kohlenwasserstoffe	33
IV. Oxydativer Abbau von Hetero-lupen	38
D. Zusammenfassung	44
Praktischer Teil	46
A. Versuch der Synthese eines Dehydrierungs- produktes	47
B. Herstellung von Trisnor-lupanon und oxy- dativer Abbau desselben mit Chromsäure	51
C. Isomere von Betulin und Lupeol	54
I. Betulin-Isomere	54
a.) Herstellung von Hetero-betulin	54

	Seite
b.) Allo-hetero-betulin-Reihe	55
c.) Oxo-allo-betulin-Reihe	57
II. Herstellung von Hetero-lupeol	60
III. Isomere Kohlenwasserstoffe	64
1.) Isomerisierung von -Lupen	64
2.) Herstellung von Hetero-lupan	66
IV. Oxydativer Abbau von Hetero-lupen	73
Teil II :	
Beitrag zur Kenntnis des Euphols	84
Theoretischer Teil	85
1. Einleitung	85
2. Isolierung der Triterpenalkohole aus Euphorbium	87
3. Konstitution des Euphols	88
Eigene Arbeiten	89
1.) Isolierung	89
2.) Herstellung von Euphol-Derivaten	90
3.) Oxydationsreaktionen an Euphol	92
4.) Zusammenfassung	92
Experimenteller Teil	94
1.) Isolierung	94
2.) Herstellung von Euphol-Derivaten	97
3.) Oxydationsreaktionen an Euphol	101
Inhaltsverzeichnis	104
Lebensabriss	106

Curriculum vitae

Am 18. Juli 1921 wurde ich in Herisau geboren. Nach Beendigung der Primar- und Sekundarschule in Waldstatt, dem Wohnort meiner Eltern Konrad und Barbara geb. Stieger, und Herisau, besuchte ich die Technische Abteilung der Kantonsschule St. Gallen. Auf Grund des Maturitätszeugnisses Typus C wurde ich im Herbst 1940 in die Abteilung für Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule aufgenommen und erhielt nach Absolvierung des Normalstudienplanes im Herbst 1945 das Diplom als Ingenieur-Chemiker. Seither arbeitete ich im Laboratorium für organische Chemie der E. T. H. (Leitung: Prof. Dr. L. Ruzicka) an der vorliegenden Promotionsarbeit.

Zürich, November 1947.

Hs. K. Krüsi