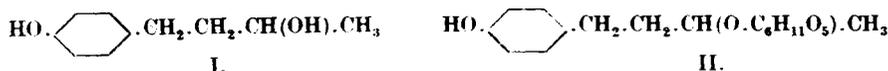


138. Géza Zemplén, Rezső Bognár und László Boskovitz: Synthese des Isobetulosids.

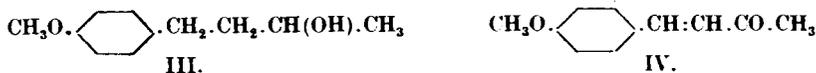
[Aus d. Organ.-chem. Institut d. Techn. Universität Budapest.]
(Eingegangen am 11. August 1944.)

Aus der Rinde der weißen Birke (*Betula alba* L.) isolierte A. Sosa¹⁾ vor rund 10 Jahren ein neues, durch Emulsin spaltbares Glucosid, das er mit dem Namen Betulosid (II) belegte. Eingehende Untersuchungen²⁾ der Verbindung führten zu dem Schluß, daß sie als Zuckerkomponente *d*-Glucose und als Aglucon Betuligenol enthält. Letzteres erwies sich als linksdrehende Form des [4-Oxy-phenyl]-butanols-(3) (I). Die Verknüpfungsstelle der

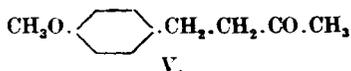


Glucose mit dem Aglucon konnte Sosa nur spektroskopisch ermitteln mit dem Ergebnis, daß der Glucoserest sich an der sekundären Hydroxylgruppe der Seitenkette befindet (II).

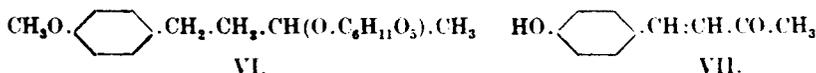
Wir unternahmen es, die Frage durch Synthese zu lösen. Zunächst stellten wir das [4-Methoxy-phenyl]-butanol-(3) (III) dar. Wir kondensierten nach Einhorn³⁾ Anisaldehyd mit Aceton in Gegenwart von 1-proz.



Lauge zu Anisylaceton (IV), hydrierten letzteres in Alkohol mit Palladiumkohle zu Anisylaceton (V), das als Oxim identifiziert wurde. Die weitere



Reduktion zum sekundären Alkohol III geschah mit Natrium in Alkohol. Die Hydroxylgruppe wurde durch Benzoylierung nachgewiesen. Das erhaltene Aglucon wurde nach der Quecksilberacetatmethode mit Acetobromglucose zu Tetraacetyl-methylbetulosid (mit *d,l*-Aglucon) gekuppelt, das bei der Verseifung mit Barytwasser das freie kristallisierte Glucosid VI ergab.



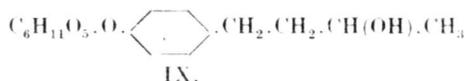
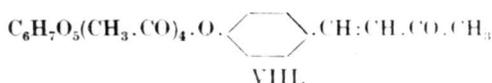
Nun stellten wir das methyolfreie Betuligenol (I) dar. *p*-Oxy-benzaldehyd wurde zunächst in Gegenwart von 12-proz. Natronlauge mit Aceton zu *p*-Oxy-benzal-aceton (VII) kondensiert. Die Verbindung kann in zwei *cis-trans*-isomeren Formen erhalten werden, die ineinander überföhrbar sind. Die Sättigung der Doppelbindung mit Wasserstoff geschah in Gegenwart

¹⁾ Comptes rend. Acad. Sciences 196, 1827 [1933].

²⁾ C. 1935 I, 1555; 1935 II, 3244; 1942 I, 2781.

³⁾ A. 243, 363 [1887].

von Palladiumkohle, die weitere Reduktion zu Betuligenol mit Alkohol und Natrium⁴⁾. Für die Glucosidbildung am sekundären Hydroxyl der Seitenkette versagte die Quecksilberacetat-Methode. Wir mußten uns damit begnügen, die Glucose an das phenolische Hydroxyl zu koppeln: Durch alkalische Kupplung in Aceton + Wasser wurde aus *p*-Oxy-benzal-aceton (VII) und Acetobromglucose Tetraacetyl-[4-oxy-benzal]-aceton-glucosid-(4) (VIII) dargestellt. (Die Kupplung von *p*-Oxy-benzyl-aceton mit Acetobromglucose ergab zu niedrige Ausbeuten.) In Gegenwart von Palladiumkohle nimmt die Verbindung VIII 4 Wasserstoffatome auf, und es entsteht das Tetraacetylglucosid des Betuligenols, dessen Verseifung mit Barytwasser das kristallisierte freie Glucosid, das wir Isobetulosid (IX) nennen, ergibt. Es unterscheidet sich von dem natürlichen Betulosid durch die Haftstelle der Glucose am phenolischen Hydroxyl. Bei der Isolierung



des Tetraacetylglucosids des Betuligenols gewinnt man durch Kristallisation eine Verbindung, die bei der Säurehydrolyse dasselbe linksdrehende Aglucon (Betuligenol) ergibt wie das natürliche Betulosid. Dadurch ist die Konstitution des Betulosids vollkommen aufgeklärt.

Die Untersuchungen werden fortgesetzt.

Beschreibung der Versuche.

Anisylaceton, $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (178.11) (V): 1.78 g Anisylaceton (IV) werden in 50 ccm Alkohol in Ggw. von Palladiumkohle hydriert. In 12 Min. wird die theoret. Menge Wasserstoff aufgenommen. Das Filtrat wird im Vak. verdampft und der Rückstand bei 16 mm fraktioniert: 1.7 g (95.6% d. Th.) Anisylaceton, Sdp.₁₆ 156° (Lit.⁵⁾; Sdp._{14.5} 154°. Oxim: Schmp. 77° (Lit.⁵⁾; 79—79.5°, korr.).

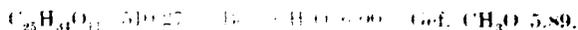
[4-Methoxy-phenyl]-butanol-(3) (III): Zu 3 g Anisylaceton in 30 ccm Alkohol werden durch einen Rückflußkühler rasch 3 g Natrium in kleinen Anteilen gegeben. Nach dem Auflösen des Metalls wird mit Kohlensäure gesättigt, wenig Wasser zugesetzt und der Alkohol im Vak. verdampft. Das hierbei ausgeschiedene Öl wird in Benzol aufgenommen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Filtrat im Vak. von Benzol befreit. Der Rückstand wird im Vak. fraktioniert: 2 g vom Sdp.₁₃ 156° (Lit.⁵⁾; Sdp.₁₄ 158°. Die Benzoylverbindung ist ein Öl, das bei der Verseifung die theoret. Menge Benzoesäure liefert.

Methylbetulosid-tetraacetat (mit *d,l*-Aglucon): 1.5 g [4-Methoxy-phenyl]-butanol-(3) (III) (1 Mol.), 3.41 g Acetobromglucose (1 Mol.) und 1.32 g Quecksilberacetat ($\frac{1}{2}$ Mol.) werden in 30 ccm absol. Benzol 2 Stdn. unter Chlorcalciumverschluß am Rückflußkühler gekocht. Nach dem

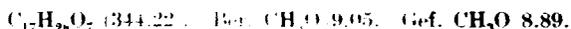
⁴⁾ Klages u. Allendorf, B. 31, 1003 (1898).

⁵⁾ A. Sosa, C. 1942 I, 2781.

Erkalten wird getrocknet, im Vakuum abdestilliert, mit Alkohol wiederum verdampft und der Rückstand aus 40 ccm 75-proz. wäbr. Methanol krystallisiert: 2.5 g vom Schmp. 98—99°. Nach 2-maligem Umkrystallisieren Schmp. 108—109°. $[\alpha]_D^{20}$: -0.50° (5.0.0724) (34.7% in Chloroform).



Methylbetulosid (mit *dl*-Aglucon (VI): 1 g der Tetraacetylverbindung wird mit 120 ccm kalt gesättigtem Barytwasser 5 Tage geschüttelt, wobei eine vollständige, etwas gelbliche Lösung entsteht. Sie wird mit Kohlensäure gesättigt, vom Bariumcarbonat abfiltriert, der Niederschlag mit Alkohol gewaschen und das Filtrat im Vak. zur Trockne verdampft. Der ölige Rückstand wird in wenig warmem Wasser aufgenommen. Beim Impfen beginnt sofort (spontan nach längerer Zeit) die Ausscheidung von farblosen Prismen. Nach nochmaligem Umkrystallisieren erhält man 0.3 g vom Schmp. 102—103°. $[\alpha]_D^{20}$: -0.18° (5.0.0528) (17.1% in 96-proz. Alkohol).



Die Verbindung reduziert vor der Hydrolyse nicht. Nach 2.5-stdg. Kochen mit 2.5-proz. Salzsäure entsteht nahezu die theoret. Menge Glucose. Das isolierte Aglucon zeigt keine Drehung.

p-Oxy-benzal-aceton, $C_{10}H_{10}O_2$ (162.08), (VII): 4.8 g *p*-Oxy-benzaldehyd werden in 18 ccm Aceton mit 14 ccm einer 12-proz. Natronlauge 24 Stdn. geschüttelt, wobei sich eine orangerote zusammenballende Masse ausscheidet. Diese wird in Wasser gelöst und mit 10-proz. Salzsäure stark angesäuert. Nach 24-stdg. Aufbewahren im Eisschrank krystallisiert das zunächst ausgeschiedene Öl. Aus heißem Wasser 4.5 g gelbe, kleine Prismen vom Schmp. 102—103°. Wird die Lösung beim Ansäuern mit Salzsäure nur auf pH 6 eingestellt, so gewinnt man die höherschmelzende Form vom Schmp. 112—113°. Beim Lösen in Alkali und Ansäuern kann man beliebig die niedrig oder die höher schmelzende Form gewinnen⁶). Bei der Hydrierung in alkohol. Lösung in Ggw. von Palladiumkohle entsteht *p*-Oxy-benzyl-aceton vom Schmp. 78—79°.

[4-Oxy-phenyl]-butanol-(3), *dl*-Betuligenol (I): 3 g *p*-Oxy-benzyl-aceton werden in 30 ccm Alkohol mit 3 g Natrium reduziert. Die Lösung wird noch warm mit Kohlensäure unter Zusatz von wenig Wasser gesättigt, dann der Alkohol im Vak. verdampft, die wäbr. Lösung mit Salzsäure angesäuert, das ausgeschiedene Öl in Äther aufgenommen, der Äther verdampft und der Rückstand aus 10 ccm Benzol krystallisiert: 1.95 g vom Schmp. 70—71° (Lit.: 68—69°⁷); 81.5°⁵). Die Verbindung reduziert Fehling-Lösung nicht und dreht nicht. Die Benzoylverbindung bildet farblose Nadelchen aus Methanol vom Schmp. 59—60° (Lit.: 59°⁸).

Tetraacetyl-[4-Oxy-benzal-aceton]-glucosid-(4), $C_{24}H_{28}O_{11}$ (492.22), (VIII): 1.4 g Kaliumhydroxyd (2.5 Mol.) werden in 11.5 ccm Wasser gelöst und 4.10 g (2.5 Mol.) niedrighschmelzendes *p*-Oxy-benzal-aceton (VII)

⁵ Literaturangaben über *p*-Oxy-benzal-aceton: Zincke u. Mühlhausen, B. **36**, 134 (1903); Pfeiffer u. Haak, A. **460**, 159 [1928]; Mannich u. Merz, Arch. Pharmaz. **265**, 21 (1927); A. McGookin u. D. J. Sinclair, Journ. chem. Soc. London **1927**, 1170; Mannich u. Merz, s. Fußn. 6; ⁶ A. Sosa, C. **1935** II, 3244.

zugegeben. Die orangefarbene Lösung wird mit einer Lösung von 411 g (1 Mol.) Acetobromglucose in 45 ccm Aceton vereinigt, 24 Stdn. geschüttelt, dann weitere 2 Tage bei Zimmertemp. aufbewahrt. Dabei wird die Lösung hellgelb. Sie wird in 500 ccm Wasser gegossen und 3-mal mit je 40 ccm Benzol extrahiert. Um das unveränderte Aglucon zu beseitigen, wird die Benzollösung mit je 30 ccm 2-n. Natronlauge wiederholt ausgeschüttelt, bis die alkal. Lösung farblos bleibt, dann mit Wasser wiederholt gewaschen, mit Chlorcalcium getrocknet und im Vak. verdampft, mit Alkohol wiederholt verdampft und der Rückstand aus 50 ccm Alkohol umkrystallisiert: 1.8 g etwas gelbliche kleine Prismen vom Schmp. 163—164°. $[\alpha]_D^{25} = -0.26^\circ \times 5/0.0630 = -20.6^\circ$ (in Chloroform). Nach der Hydrolyse mit 2.5-proz. Salzsäure (2.5 Stdn.) enthält die Lösung annähernd die theoret. Menge *d*-Glucose. Dieselbe Verbindung entsteht bei Anwendung des hochschmelzenden *p*-Oxy-benzal-acetons.

Tetraacetyl-[4-oxy-benzyl]-aceton-glucosid-(4). $C_{24}H_{30}O_{11}$ (494.24): 1.6 g *p*-Oxy-benzyl-aceton (1 Mol.) und 6.17 g Acetobromglucose (1.5 Mol.) werden in 60 ccm Aceton gelöst. Zu dieser Lösung wird in kleinen Anteilen eine Lösung von 0.88 g Kaliumhydroxyd (1.5 Mol.) in 13.2 ccm Wasser zugegeben, wobei sie sich stark gelb färbt. Es wird 24 Stdn. geschüttelt, dann 2 Tage bei Zimmertemp. aufbewahrt, wobei die Lösung stark verbläßt. Sie wird in 750 ccm Wasser gegossen und, wie bei dem vorangehenden Versuch beschrieben, aufgearbeitet. Der Benzolrückstand wird aus 15 ccm Alkohol umkrystallisiert: Glänzende, farblose, derbe Prismen vom Schmp. 127—128°. Die Ausbeute ist sehr schlecht: 0.3 g (6.1% d. Th.). Sie kann durch Änderung der molaren Verhältnisse der Komponenten nicht erhöht werden. $[\alpha]_D^{25} = -0.16^\circ \times 5/0.0712 = -11.25^\circ$ (in Chloroform). Nach der Hydrolyse mit 2.5-proz. Salzsäure (2.5 Stdn.) entsteht die theoret. Menge an *d*-Glucose.

Tetraacetyl-[4-oxy-phenyl]-butanol-(3)-glucosid-(4). Isobetulosid-tetraacetat (mit *l*-Aglucon), $C_{24}H_{32}O_{11}$ (496.26): 4.9 g der Verbindung VIII werden in 45 ccm Benzol bei Ggw. von Palladiumkohle hydriert. Nach 7 Min. ist die Hälfte der theoret. Menge (230 ccm) Wasserstoff aufgenommen, die zweite Hälfte etwas langsamer, insgesamt in 40 Minuten. Das Filtrat wird im Vak. verdampft und der Rückstand aus 50 ccm 75-proz. Alkohol umkrystallisiert: 2.6 g vom Schmp. 116—117°. $[\alpha]_D^{25} = -0.21^\circ \times 5/0.0634 = -16.6^\circ$ (in Chloroform). Nach der Hydrolyse mit 2.5-proz. Salzsäure in 2.5 Stdn. enthält die Lösung nahezu die theoret. Menge *d*-Glucose.

Optisch aktives Monobenzoyl-betuligenol, $C_{17}H_{18}O_3$ (270.14) (I): 1 g Tetraacetyl-[4-oxy-phenyl]-butanol-(3)-glucosid-(4) werden 2.5 Stdn. mit 1-proz. Salzsäure gekocht, nach dem Abkühlen das Aglucon mit Äther extrahiert, der Ätherrückstand in Gegenwart von Pyridin mit Benzoylchlorid benzoyliert und die rohe Benzoylverbindung aus 90-proz. Alkohol krystallisiert: 0.25 g vom Schmp. 68—69°. $[\alpha]_D^{25} = -0.28^\circ \times 5/0.1368 = -10.25^\circ$ (in Alkohol); $[\alpha]_D^{25} = -0.39^\circ \times 5/0.0828 = -23.6^\circ$ (in Chloroform). (Lit.⁵): Schmp. 68—69°, $[\alpha]_D^{25} = -12.8^\circ$ in Alkohol.

[4-Oxy-phenyl]-butanol-(3)-glucosid-(4). Isobetulosid, $C_{16}H_{27}O_7$ (328.23) (IX): 0.5 g der Tetraacetylverbindung werden mit 60 ccm kalt gesättigtem Barytwasser 7 Tage geschüttelt, wobei eine vollkommene Lösung entsteht. Diese wird mit Kohlensäure gesättigt, vom $BaCO_3$ abfiltriert und der Niederschlag mit Alkohol gewaschen. Die wäßr.-alkohol. Lösung wird im Vak. verdampft und der Rückstand aus 2 ccm Alkohol krystallisiert:

0.13 g vom Schmp. 142°. $[\alpha]_D^{20} = 0.28 \cdot 5 \cdot 0.0512 = -27.4^\circ$ (in 96-proz. Alkohol). Nach der Hydrolyse mit 2.5-proz. Salzsäure in 2.5 Stdn. entsteht nahezu die theoret. Menge an *D*-Glucose.

Der Wissenschaftlichen Gesellschaft Széchenyi danken wir bestens für die Gewährung von Mitteln.

139. Paul Seidel: Desoxy-Derivate von Indigo, Indirubin und Indin.

(Aus Daisbach, Baden, eingegangen am 22. Juni 1944.)

W. Borsche und R. Meyer erhielten 1921¹⁾ aus dem Indigo durch Kochen mit alkal.-alkohol. Hydrazinlösung ein von ihnen als „Desoxyindigo“ bezeichnetes Produkt, dem sie die Formel I zuerteilten.

Madelung und Siegert²⁾ gewannen dasselbe Produkt aus dem Indigo-Reduktionsprodukt $C_{16}H_{15}ON_2$ durch Umlagerung mit Pyridin oder alkohol. Kali.

Bei Versuchen zur Herstellung von Desoxyindigo nach Borsche und Meyer wurde festgestellt, daß bei Einwirkung von alkal.-alkohol. Hydrazinlösung auf Indigo bei gewöhnl. Temp. der Reaktionsverlauf ein anderer ist. Man erhält neben in Alkohol und Eisessig leicht löslichem braunem Stoff keinen Desoxyindigo, sondern eine in Eisessig sehr schwer lösliche, beständige, gut krystallisierende, fast farblose, mit Mineralsäuren orangefarbene bzw. gelbliche Salze bildende Verbindung von der Zusammensetzung des Indigoazins (XVI).

Madelung und Wilhelmi³⁾ geben diese Formel einer Verbindung, welche sie durch Einwirkung von Hydrazin auf Indigodiimidacetat erhielten. Da dieses Produkt aber äußerst zersetzlich ist und die freie Base nicht dargestellt werden konnte, ist es fraglich, ob ihm die Formel XVI zukommt. Zur Klärung seiner Konstitution und im besonderen zur Erörterung der Frage, ob es sich um eine Identität mit dem Dehydroindigodiimidacetat handele⁴⁾, ist eine erneute eingehende Untersuchung erforderlich. Die Bildung des Indigoazins aus Indigo und alkal. Hydrazinlösung steht jedenfalls in gutem Einklang mit dem von Madelung und Siegert²⁾ aufgestellten Bildungsmechanismus des Desoxyindigos, wonach bei seiner Entstehung als erste Stufe ein Indigomonohydrazid angenommen wird.

Desoxyindigo (I) geht beim Erhitzen auf 160—200° oder durch kurzes Erwärmen in Pyridin mit etwas Hydrazin über in hellgelben Dehydrodesoxyindigo (VII), welcher isomer ist mit dem kakaofarbenen α . α' -Indolyl-indolon (X) von Madelung und Siegert⁵⁾. Ein Übergang des Desoxyindigos in α . α' -Diindyl (XIII) durch längeres Erwärmen mit Hydrazin konnte nicht festgestellt werden. Zwecks einer bequemen Darstellung des letztgenannten kann man die Madelungsche Vorschrift⁶⁾ derart abändern, daß man bei der Schmelze von Oxalsäure-di-*o*-toluidid mit Alkali an Stelle von Natriumamylat gebrannten Kalk im Gemisch mit wasserfreiem KOH-NaOH verwendet.

Beim Indirubin sind theoretisch zwei Desoxy- bzw. Dehydrodesoxy-Produkte möglich, je nachdem die Reduktion an der α -Stelle des B-Kernes oder der β -Stelle des A-Kernes erfolgt: II u. III bzw. VIII u. IX. Indirubin

¹⁾ B. 54, 2854 [1921]. ²⁾ B. 57, 227, 231 [1924]. ³⁾ B. 57, 235, 239 [1924].

⁴⁾ Vergl. A. 405, 85 [1914]. ⁵⁾ B. 57, 232 [1924]. ⁶⁾ A. 405, 61 [1914].