

33. Zur Kenntnis des Erythrodiols

von J. Zimmermann.

(12. II. 36)

In einer früheren Mitteilung¹⁾ wurde berichtet über einen aus den Früchten des Coca-Strauches (*Erythroxyton novogranatense*) isolierten Stoff, der auf Grund der dort angeführten Versuche als Mono-stearinsäure-ester eines zweiwertigen Triterpen-alkohols identifiziert wurde. Der freie Alkohol wurde Erythrodiol genannt.

Der vorliegenden Arbeit unterlag die Absicht, die bereits in der ersten Mitteilung gemachten Befunde durch weitere Tatsachen zu bestätigen und die Unterschiede zwischen dem Erythrodiol und dem Betulin, dem einzigen von den sechs in der Literatur unter „zweiwertige Phytosterine“ genannten Verbindungen²⁾, das näher untersucht ist³⁾, festzustellen. Und das wichtigste Ergebnis der vorliegenden Untersuchung sei hier vorweg genommen: Das Kohlenstoffskelett des Erythrodiols ist struktur-identisch mit dem der Oleanolsäure. Durch Oxydation der primären Alkoholgruppe des Erythrodiols zum Carboxyl erhält man Oleanolsäure.

Die erste Andeutung, dass eine der beiden Alkoholgruppen eine primäre ist, war die sehr leichte Bildung eines Monoxims in der durch Oxydation des Diols mit Chromsäure erhaltenen Dicarbonylverbindung. Schon beim kurzen Erwärmen der alkoholischen Lösung des Dicarbonyls mit Hydroxylamin-acetat bildete sich ein Monoxim, während das Dioxim erst nach dreiviertelstündigem Kochen erhalten wurde. Bei der stärkeren Oxydation des Diols mit Chromsäure wurde auch folgerichtig eine Ketocarbonsäure erhalten. Hierbei wurde, bei der üblichen Trennung der sauren von den neutralen Oxydationsprodukten, ein neutrales Produkt gewonnen, das schwer zu reinigen war und das noch der näheren Untersuchung bedarf.

Ein prinzipieller Unterschied zwischen Betulin und Erythrodiol ergibt sich bei der Einwirkung von Ameisensäure auf diese Verbindungen. Während das Erythrodiol hierbei ein Diformiat gibt, wird beim Betulin nur eine Alkoholgruppe verestert, während die zweite mit der Doppelbindung reagiert und so die Allo-betulin-formiat genannte Verbindung entsteht⁴⁾.

¹⁾ R. 51, 1200 (1932).

²⁾ Meyer und Jacobsen, Lehrb. der org. Chemie, II, 4, 232; L. Zechmeister und F. Tuszon, Z. physiol. Ch. 192, 44 (1930).

³⁾ L. Ruzicka und Mitarbeiter, Helv. 17, 426 (1934), daselbst weitere Literaturangaben.

⁴⁾ Schulze und Pieroh, B. 55, 2332 (1922); Ruzicka und Mitarbeiter, Helv. 15, 636 (1932).

Ein weiterer Unterschied ergab sich beim Versuch, das Erythrodiol katalytisch zu hydrieren. Der Hinweis auf die ungesättigte Natur des Erythrodiols war die Gelbfärbung seiner Chloroform-Lösung mit Tetranitromethan. Bei Versuchen in diesem Institut sowohl als im Institut von Prof. *Ruzicka*¹⁾, das Erythrodiol katalytisch zu hydrieren, unter Bedingungen, bei denen Betulin hydriert wird, nahm das Erythrodiol keinen Wasserstoff auf. Dass diese Verbindung eine Doppelbindung enthält, geht hervor aus ihrer Strukturidentität mit der Oleanolsäure. Das Ergebnis der Hydrierungsversuche und der Reaktion mit Ameisensäure weist darauf hin, dass die Doppelbindung und die primäre Alkoholgruppe beim Betulin und beim Erythrodiol verschieden angeordnet sind.

Die Anwesenheit einer freien Hydroxylgruppe im Mono-ester wurde noch durch eine *Zerewitinoff*-Bestimmung, durch die Bildung eines gemischten Ameisensäure-Stearinsäure-esters sowie durch Oxydation mit Chromsäure zum Carbonyl, das als Oxim analysiert wurde, bestätigt.

Der letzte Versuch der Reihe war die energischere Oxydation der freien Alkoholgruppe des Mono-esters mit Chromsäure. In Anlehnung an die Tatsache, dass primäre Alkohole leichter zu verestern sind als sekundäre, wurde angenommen, dass auch im Mono-ester die primäre Alkoholgruppe mit der Stearinsäure verestert ist. Als Oxydationsprodukt resultierte aber eine Monocarbonsäure mit gleicher Kohlenstoffatomzahl. Es lag nahe, zu vermuten, dass diese Oxy-carbonsäure identisch sein könnte mit der Oleanolsäure, und tatsächlich erwies sich diese Vermutung als zutreffend. Die Mischschmelzpunkte der Acetyl-carbonsäure mit der Acetyl-oleanolsäure, des Methylesters der früher genannten Ketocarbonsäure mit der Oleanolsäure-methylester und des Oxims der Ketosäure mit dem Oleanon-oxim, zeigten keine Depressionen.

Experimenteller Teil.

Isolierung des Erythrodiols und seines mono-Stearinsäure-esters.

20 kg frische, taufeuchte Früchte wurden im Trockenschrank bei 70° getrocknet und gaben ungefähr 8 kg trockenes Material. Dieses wurde fein gemahlen und in einem grossen *Soxhlet*-Apparat mit Petroläther (70—80°) solange extrahiert, bis das Lösungsmittel farblos durchlief, was nach dem vierten Mal der Fall war. Hierauf wurde das Lösungsmittel abdestilliert und dessen letzte Reste durch Einblasen eines starken Kohlendioxyd-Stromes in den Extrakt entfernt. Die so erhaltene rotbraune Masse kochte man wiederholt mit

¹⁾ Den Herren Proff. *Karrer* und *Ruzicka* möchte ich auch an dieser Stelle für das Entgegenkommen bestens danken. Herrn Prof. *Ruzicka* bin ich noch zu Dank verpflichtet für die Überlassung von Oleanolsäure und Acetyl-oleanolsäure.

starkem Alkohol aus. Die alkoholischen Auszüge (1,6 L) schieden beim Erkalten etwas Farbstoff ab, der abfiltriert wurde, worauf der Alkohol auf etwa 1,2 L eingeengt wurde. Nach einigem Stehen schieden sich an den Gefässwänden festhaftende, weisse Warzen ab. Die alkoholische Lösung wurde abgegossen, etwas eingeengt und wieder bis zur Abscheidung der Warzen stehen gelassen. Diese Operation wiederholte man solange, bis sich aus dem Alkohol nur noch harzige Massen abschieden.

Die gesammelten Warzen wurden wiederholt in kochendem, starken Alkohol umgelöst und vom Unlöslichen abgegossen, bis alles in Lösung ging. Die beim Erkalten des Alkohols sich abscheidenden silberglänzenden Blättchen des mono-Stearinsäure-esters krystallisierte man hierauf aus Aceton und 90-proz. Alkohol bis zum konstanten Schmelzpunkt (125°) um.

Die unlöslichen Rückstände wurden mit den Mutterlaugen und den Harzen vereinigt und durch 1½-stündiges Kochen mit 0,5-n. alkoholischer Kalilauge verseift. Darauf wurde der Alkohol soweit wie möglich abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt, mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Abdestillieren des Äthers wurde der Rückstand durch Ausziehen mit niedrig siedendem Petroläther, worin das Erythrodiol unlöslich ist, von den Säuren befreit, der Rückstand hiervon nochmals in Äther gelöst, mit verdünnter Kalilauge geschüttelt, mit Wasser gewaschen und der Äther abdestilliert. Den noch bräunlich gefärbten Rückstand kochte man mit der fünffachen Menge Essigsäure-anhydrid 1½ Stunden. Nach dem Erkalten wurde mit stark verdünntem Alkohol versetzt, das abgeschiedene Diacetat abgesaugt und bis zum konstanten Schmelzpunkt (187°) aus Alkohol umkrystallisiert. Durch Verseifung des Diacetats erhielt man das freie Diol, Smp. 232°¹⁾.

Die Ausbeute betrug: 3,5 g reiner mono-Stearinsäure-ester und 13,5 g rohes Diacetat.

Darstellung des gemischten Esters.

0,2 g Mono-stearinsäure-ester wurden mit 25 cm³ 90-proz. Ameisensäure mit kleiner Flamme am Rückflusskühler erhitzt. Anfänglich schmolz die Substanz zu einer durchsichtigen Masse, die nach kurzem Kochen sich trübte, ohne sich in nennenswerter Menge in der Ameisensäure zu lösen. Nach 20 Minuten wurde die Ameisensäure mit Wasser verdünnt und von der dabei erstarrten Masse abgegossen. Nach wiederholtem Waschen mit warmem Wasser wurde der Ester in wenig kochendem Alkohol gelöst und vom Unlöslichen

¹⁾ Nur die drei bisher genannten Schmelzpunkte sind korrigiert, alle übrigen sind unkorrigiert.

abgegossen. Beim Erkalten des Alkohols schied sich der Ameisensäure-stearinsäure-ester in langen, losen Nadeln ab, welche nach wiederholtem Umkrystallisieren bei 65—66° schmolzen.

3,870 mg Subst. gaben 11,390 mg CO₂ und 4,015 mg H₂O

C₄₉H₈₄O₄ Ber. C 79,82 H 11,49%
Gef. „ 80,27 „ 11,60%

Oxydation des Mono-Esters mit Chromsäure.

100 mg des Esters wurden in 30 cm³ Eisessig bei 50° gelöst und zu der Lösung bei dieser Temperatur 9,6 mg Chromtrioxyd, welches in etwas Wasser und 2 cm³ Eisessig gelöst war, unter Umschütteln zugepfropft. Hierauf wurde weitere 15 Minuten auf 50° erwärmt und dann der Eisessig im Vakuum auf 5 cm³ eingengt. Nach dem Verdünnen mit etwas Wasser wurde das abgeschiedene Oxydationsprodukt abfiltriert, in Äther gelöst, die ätherische Lösung mit Natriumbicarbonat geschüttelt und der Äther abdestilliert. Weil das Oxydationsprodukt durch Umkrystallisieren schwer zu reinigen war, kochte man das Rohprodukt in alkoholischer Lösung mit Hydroxylamin-acetat eine halbe Stunde, worauf das Oxim in üblicher Weise abgeschieden wurde. Nach viermaligem Umkrystallisieren aus Alkohol schmolzen die Blättchen bei 132°.

5,870 mg Subst. gaben 0,116 cm³ N₂ (22°, 727 mm)

C₄₈H₈₄O₃N Ber. N 1,91 Gef. N 2,19%

Zur stärkeren Oxydation der freien Hydroxylgruppe wurden 0,5 g des Esters in 50 cm³ Eisessig bei etwa 50° gelöst und tropfenweise mit 0,143 g Chromtrioxyd, gelöst in etwas Wasser und 5 cm³ Eisessig, versetzt. Nach weiterem halbstündigem Erhitzen auf dem kochenden Wasserbad wurde im Vakuum auf 15 cm³ eingengt und mit Wasser verdünnt. Da das abgeschiedene Reaktionsprodukt schwer filtrierbar war, wurde die Hauptmenge der Essigsäure mit Natriumbicarbonat neutralisiert, die Lösung mit Äther ausgeschüttelt und der Ätherextrakt mit Wasser gewaschen. Der Versuch, aus der ätherischen Lösung die sauren Oxydationsprodukte durch Ausschütteln mit Kalilauge abzutrennen, scheiterte an der Bildung einer starken Emulsion. Nach dem Ansäuern mit Schwefelsäure und nach Trennung der Schichten wurde der Äther abdestilliert und der Rückstand durch 1½-stündiges Kochen mit 0,5-n. alkoholischer Kalilauge verseift, worauf mit Wasser verdünnt, mit Schwefelsäure angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt wurde. Nach dem Abdestillieren des Äthers wurde der Rückstand mit niedrig siedendem Petroläther, in dem die Oxysäure schwer löslich ist, ausgezogen und so die Stearinsäure entfernt. Den Rückstand nahm man mit Äther auf und schüttelte diesen mit Kalilauge und etwas festem Natriumsulfat durch, wobei sich ein festes Salz der Oxysäure abschied. Nach dem Zerlegen des Salzes mit verdünnter Schwefelsäure und

nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol schmolz die Oxysäure, kleine glänzende Nadelchen, bei 295—300° unter starker Zersetzung. Um den Schmelzpunkt herabzudrücken, wurde die Hydroxylgruppe mit Pyridin und Essigsäure-anhydrid verestert. Der Schmelzpunkt dieser Acetoxysäure lag nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 262—263°. Der Misch-Schmelzpunkt mit Acetyl-oleanol-säure vom Smp. 260—261° gab keine Depression.

2,969 mg Subst. gaben 8,345 CO₂ und 2,79 mg H₂O

C ₃₂ H ₅₀ O ₄	Ber. C 77,05	H 10,11%
	Gef. „ 76,66	„ 10,52%

Darstellung des Erythrodiol-diformiats.

Das Diformiat bildet sich ausserordentlich schnell. Schon bei Wasserbadtemperatur löst sich das Diol für wenige Sekunden in der Ameisensäure, um sich bald darauf als Di-ester in Form von weissen Blättchen abzuscheiden. Langes Kochen begünstigt nur Verharzung auf Kosten der Ausbeute, wie bei zwei verschiedenen Versuchen festgestellt werden konnte. 0,5 g Erythrodiol wurden mit 25 cm³ 90-proz. Ameisensäure auf kleiner Flamme 10 Minuten gekocht. Der am Anfang abgeschiedene Di-ester löste sich hierbei in der Ameisensäure zum grössten Teil auf. Die Lösung wurde darauf in 100 cm³ Wasser gegossen, der abgeschiedene Ester abfiltriert, mit Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen und mehrmals aus Alkohol umkrystallisiert. Die Blättchen schmolzen bei 195°.

4,280 mg Subst. gaben 12,100 mg CO₂ und 3,830 mg H₂O

0,3336 g Subst. verbr. 13,6 cm³ 0,1-n. KOH

C ₃₂ H ₅₀ O ₄	Ber. C 77,05	H 10,11%	Vers.-Zahl 225,1
	Gef. „ 77,10	„ 10,02%	„ 229,9

Oxydation des Erythrodiols mit Chromsäure.

Zu 0,3 g des in der Wärme in 20 cm³ Eisessig gelösten Diols wurde bei 40—45° eine Lösung von 0,1 g Chromtrioxyd in etwas Wasser und 5 cm³ Eisessig zugetropft und die Mischung eine halbe Stunde bei dieser Temperatur stehen gelassen. Danach wurde die Lösung in 100 cm³ Wasser gegossen, das abgeschiedene Oxydationsprodukt abfiltriert, mit Wasser gewaschen, in Äther gelöst und mit Natriumbicarbonat durchgeschüttelt. Die nach dem Abdestillieren des Äthers zurückgebliebene harzige Masse löste man in wenig Alkohol, woraus sich nach dem Stehen über Nacht ein krystallines Pulver abschied. Die alkoholische Lösung dieses Pulvers, mit Hydroxylamin-acetat 20 Minuten auf 40° erwärmt, gab ein Monoxim, das nach mehrmaligem Umkrystallisieren bei 275° schmolz.

3,985 mg Subst. gaben 0,119 cm³ N₂ (20°, 728 mm)

C ₃₀ H ₄₇ O ₂ N	Ber. N 3,09	Gef. N 3,33%
--	-------------	--------------

Das Monoxim, in Alkohol gelöst und $\frac{3}{4}$ Stunden mit Hydroxylamin-acetat gekocht, gab nach der üblichen Aufarbeitung das Dioxim der bei der Oxydation entstandenen Dicarbonylverbindung. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren zeigten die Blättchen einen Smp. von 263°.

4,780 mg Subst. gaben 0,265 cm³ N₂ (24°, 721 mm)

C₃₀H₄₈O₂N₂ Ber. N 6,07 Gef. N 6,05%

Zur stärkeren Oxydation des Diols wurde 1 g Substanz in 40 cm³ Eisessig in der Wärme gelöst und bei 40—50° tropfenweise unter Umschütteln der dritte Teil einer Lösung von 0,93 g Chromtrioxyd in etwas Wasser und 10 cm³ Eisessig zugegeben. Nach vollständiger Reduktion des zugefügten Oxydationsmittels wurde der Rest der Chromsäure in schneller Folge unter Umschütteln zugefügt, die Lösung $\frac{3}{4}$ Stunden auf dem kochenden Wasserbad erhitzt, darauf 20 cm³ Lösungsmittel im Vakuum abgedampft, der Rest in 150 cm³ Wasser gegossen, die abgeschiedenen Oxydationsprodukte abfiltriert, in Äther gelöst und dieser mit Wasser gewaschen. Beim Durchschütteln des Äthers mit verdünnter Kalilauge schied sich das Kaliumsalz der Ketocarbonsäure ab. Das Kaliumsalz wurde von der Flüssigkeit getrennt, in warmem Wasser gelöst und mit Kalilauge ausgesalzen und schliesslich mit verdünnter Schwefelsäure zerlegt. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Methanol schmolzen die langen Nadeln bei 231°.

6,499 mg Subst. verbr. 0,717 cm³ 0,02-n. NaOH

C₃₀H₄₇O₃ Ber. Äquiv.-Gew. 454,3 Gef. Äquiv.-Gew. 453,2

Der Misch-Schmelzpunkt des Methylesters der Ketosäure (Smp. 181—182°) mit dem Methylester der Oleanonsäure (Smp. 180—181°) gab keine Depression.

Es sei hier noch darauf hingewiesen, dass der von *Schieke* und *Wedekind*¹⁾ angegebene Smp. 187° für Oleanonsäure und der von diesen Autoren zitierte, von *Prelog* angegebene 160—200° daher kommt, dass die Oleanonsäure hartnäckig Lösungsmittel zurückhält, dass erst bei diesen Temperaturen ein Sintern der Substanz zu einer durchsichtigen Masse verursacht und so einen Schmelzpunkt vortäuscht, während der Verflüssigungspunkt, eben wie bei der Ketosäure, höher liegt.

Die alkoholische Lösung des Kaliumsalzes der Ketosäure wurde mit einem kleinen Überschuss von Hydroxylamin-chlorhydrat versetzt, die abgeschiedene Säure in Kalilauge gelöst, 20 Minuten auf 50° erwärmt und über Nacht stehen gelassen. Nach dem Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure und Verdünnen mit Wasser wurde das Oxim abfiltriert und wiederholt aus Alkohol umkrystallisiert. Die Blättchen zeigten einen Smp. von 281—282°. Der

¹⁾ Z. physiol. Ch. 215, 199 (1933).

Misch-Schmelzpunkt mit dem Oxim der Oleanonsäure (Smp. 286°)
lag bei 282—283°.

3,730 mg Subst. gaben 10,483 mg CO₂ und 3,26 mg H₂O

4,047 mg Subst. gaben 0,118 cm³ N₂ (20°, 710 mm)

C₃₀H₄₇O₃N Ber. C 76,69 H 9,85 N 2,98%

Gef. „ 76,65 „ 9,78 „ 3,17%

Die Mikroanalysen wurden zum Teil von Herrn Dr. *W. Frowis*, ein weiterer Teil und die Äquiv.-Gew.-Bestimmung von Herrn Dr. *M. Furter* ausgeführt, wofür ich beiden Herren auch an dieser Stelle bestens danke.

Buitenzorg, Java und Zürich,
Chemisches Institut der Universität.

34. Vielgliedrige heterocyclische Verbindungen IX¹⁾.

Hochgliedrige cyclische Ester aus zweiwertigen Alkoholen und Dicarbonsäuren

von *M. Stoll* und *A. Rouvé*.

(12. II. 36.)

Wie wir in unserer letzten Arbeit¹⁾ zeigen konnten, liefert die Veresterung von Oxycarbonsäuren in hochverdünnter Lösung hauptsächlich drei Reaktionsprodukte; nämlich Monolactone, Dilactone und Trilactone. Ferner wurde festgestellt, dass das Mengenverhältnis, in dem diese Produkte nebeneinander entstehen, abgesehen von der Säurekonzentration, hauptsächlich durch die Kettenlänge der Ausgangssäuren bestimmt wird. So erhält man z. B. bei der Veresterung der 9- bis 10-gliedrigen Oxysäuren fast gar kein monomeres Lacton, dafür aber bis zu 80% Dilacton. Bei den 16-gliedrigen Oxysäuren erhält man dagegen bei gleicher Konzentration neben 70% Monolacton etwa 20% Dilacton.

Ähnliche Verhältnisse hatten schon *L. Ruzicka*, *M. Stoll* und *H. Schinz*²⁾ bei der Darstellung der hochgliedrigen Ketone gefunden. Auch dort konnte man bei der 10-gliedrigen Kette etwa 5—10mal mehr Diketon als Monoketon isolieren. *K. Ziegler*, welcher die Ketonisierung in hochverdünnter Lösung ausführte, konnte ebenfalls die gleiche Feststellung machen.

Verschiedene Forscher sind nun der Ansicht, dass die relativ grossen Bildungsleichtigkeiten der Diketone bzw. Dilactone durch rein wahrscheinlichkeitstheoretische Gesichtspunkte nicht begründet werden können. *K. Ziegler*³⁾ nimmt daher an, dass bei langkettigen

¹⁾ VIII. Mitt. Helv. 18, 1087 (1935).

²⁾ Helv. 11, 672 (1928).

³⁾ A. 504, 112, 114 (1933).