

liche Lampenfassung wird an einem Rohr aus Kupfer oder Eisen befestigt, etwa durch Anlöten, oder auch mittelst eines Gewindes. Das Rohr hat einen solchen äusseren Durchmesser, dass es in die Muffen der gebräuchlichen Laboratoriumsstative eingespannt werden kann.



Fig. 2.

Zur besseren Isolierung ist das im Metallrohr befindliche Stück der Zuleitung in ein Schlauch-Ende geschoben. Eine derartige, an jedem Stativ verwendbare Lampe empfiehlt sich auch sonst als bequemes Hilfsmittel, etwa zur Beobachtung bei Schmelzpunktsbestimmungen, bei der Elektrolyse usw. Um von den direkten Strahlen nicht geblendet zu werden, ist es vorteilhaft, die eine Seite der Glühbirne zu versilbern, indem man sie gründlich reinigt und nachher in eine Porzellanschale hält, in welcher sich eine Versilberungsflüssigkeit befindet. Der Belag reicht dann genau so weit, als die Birne eintaucht. Zum Schutz der Silberschicht wird sie nach dem Waschen und Trocknen mit Zaponlack bestrichen. Sie ist dann bei schonender Behandlung ziemlich haltbar. Durch geeignete Stellung bleibt der Beobachter völlig unbeleuchtet, wobei das abgeschirmte Licht durch Spiegelung ebenfalls dem Objekt zugeworfen wird.

Aus dem Gerichtlich-Medizinischen Institut
der Universität Zürich.

72. Polyterpene und Polyterpenoide CVI¹⁾.

Oxydation des Dihydro-betulins und der Dihydro-betulonsäure mit Salpetersäure

von L. Ruzicka und O. Isler.

(28. III. 36.)

In früheren Abhandlungen²⁾ haben wir eine bei der Oxydation des Dihydro-betulins (I) mit Chromsäure erhaltene Ketosäure (II) beschrieben, deren Entstehung man durch Umwandlung der primären Alkoholgruppe zum Carboxyl und der sekundären zur Ketogruppe erklären kann. Das als Dihydro-betulonsäure bezeichnete Oxydationsprodukt (II) ist durch die Bildung eines Oxims und Semicarbazons charakterisiert. Der Methylester von II wird auch bei sehr langem

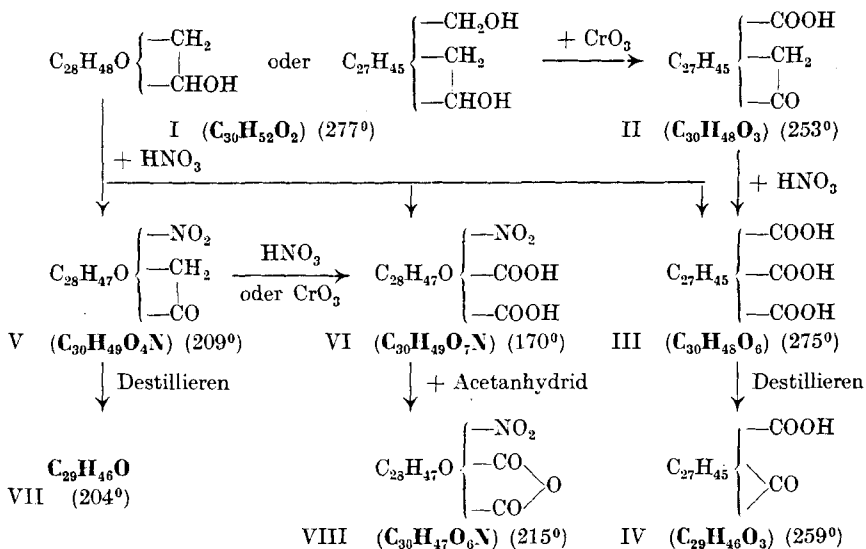
¹⁾ CV. Mitt. Helv. 19, 386 (1936).

²⁾ Helv. 15, 634 (1932); 17, 426 (1934).

Kochen mit 1-n. alkoholischer Kalilauge nicht angegriffen. Die Dihydro-betulonsäure enthält also ein sterisch stark gehindertes Carboxyl, ähnlich wie die in der Natur vorkommenden Oxy-carbonsäuren der Triterpenreihe (Oleanolsäure, Hederagenin u. a.).

Wir hatten früher vergeblich versucht, die Dihydro-betulonsäure zu einem krystallisierten Abbauprodukt weiter abzubauen. Dies gelang jetzt durch Oxydation mit Salpetersäure in Eisessig, wobei Sprengung des einen Ringes neben der Ketogruppe unter Bildung einer Tricarbonsäure $C_{30}H_{48}O_6$ (III) stattfindet. Der Trimethylester derselben enthält nur eine mit 1-n. alkoholischer Lauge verseifbare Estergruppe. Erhitzen der Tricarbonsäure bis auf 330° führt unter Zersetzung zur Bildung eines krystallisierten Sublimats, das aus der Ketosäure IV besteht, die durch Bildung eines Methyl-esters und eines Oxims charakterisiert ist.

Der Verlauf dieses Abbaus der Dihydro-betulonsäure entspricht ähnlichen Abbaureihen in der Allo-betulin-¹⁾ und in der Oxy-allo-betulinreihe²⁾, bei denen es gleichfalls gelang, den ursprünglich hydroxylierten Ring des Betulins unter Entstehung zweier Carboxyle aufzuspalten. Die so durch Oxydation von Oxymethylen-allo-betulon erhaltene Tricarbonsäure³⁾ $C_{30}H_{46}O_6$ könnte sich von der Tricarbonsäure $C_{30}H_{48}O_6$ (III) nur durch den Mindergehalt zweier Wasserstoffatome unterscheiden.



¹⁾ Helv. 17, 427 (1934).

²⁾ Dischendorfer und Polak, M. 51, 43 (1929); vgl. auch Helv. 17, 428, 433 (1934).

³⁾ Diese Tricarbonsäure wurde damals nicht analysiert, sondern nur deren Trimethylester, das Anhydrid und der Methylester des Anhydrids. Der Schmelzpunkt des letzteren ist in Helv. 17, 432 (1934) infolge eines Versehens zu 293° anstatt 193° angegeben worden.

*R. Vesterberg*¹⁾ erwähnte in einer vorläufigen Mitteilung, bei der Oxydation unserer Dihydro-betulonsäure mit Salpetersäure in Eisessig eine von ihm „Dihydro-betulondisäure“ benannte Verbindung der Formel $C_{30}H_{44}O_6$ vom Smp. 285° erhalten zu haben, die sich als dreibasisch titriert, aber nur einen Dimethylester liefern und enolischen Charakter aufweisen soll. Da *Vesterberg* keine genaueren Angaben über Einzelheiten machte, erscheint es uns wahrscheinlich, dass er eine unrichtige Formel angegeben hat und die von ihm erhaltene Verbindung mit unserer Tricarbonsäure III identisch ist, deren eines Carboxyl er nicht verestern konnte.

Wir versuchten die Herstellungsweise der Tricarbonsäure III zu vereinfachen durch direkte Oxydation des Dihydro-betulins mit Salpetersäure in Eisessig. Man erhielt dabei aber nur ganz geringe Mengen der Verbindung III und als Hauptprodukt entstanden zwei Nitroverbindungen (V und VI). Am leichtesten isolierbar aus dem Reaktionsgemisch war infolge der geringen Löslichkeit eine neutrale Nitroverbindung $C_{30}H_{49}O_4N$ (V). Daneben konnte noch eine Säure $C_{30}H_{49}O_7N$ (VI) isoliert werden, die bei der Titration schwankende Werte zeigte, aber mit Diazomethan einen Dimethylester und beim Erhitzen mit Essigsäure-anhydrid ein Anhydrid (VIII) lieferte. Die Anwesenheit der Ketogruppe mit dem benachbarten Methylen in der Verbindung V konnte sichergestellt werden, da daraus bei der Oxydation mit Chromsäure oder Salpetersäure die Dicarbonsäure VI gewonnen werden konnte. Die Ketogruppe in V liess sich ferner durch Oximbildung nachweisen²⁾. Über die Funktion des restlichen Sauerstoffatoms in V und VI ist man vorläufig nicht unterrichtet; es scheint nicht als Hydroxyl gebunden zu sein, da V nach der Methode von *Zerewitinoff* kein Methan entwickelt. Beim Erhitzen der Verbindungen V, VI und VIII auf Temperaturen gegen 300° wird Formaldehyd abgespalten. Ein krystallisiertes Destillat konnte dabei bisher nur ausgehend von der Verbindung V erhalten werden. Dieses besitzt die Formel $C_{29}H_{46}O$ (VII) und entwickelt nach der Methode von *Zerewitinoff* 1 Mol Methan. Es ist daher fraglich, ob die Verbindung VII noch die Ketogruppe enthält. Gelbfärbung mit Tetranitromethan macht die Anwesenheit einer Doppelbindung wahrscheinlich.

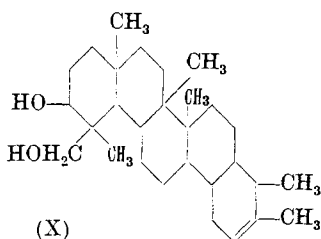
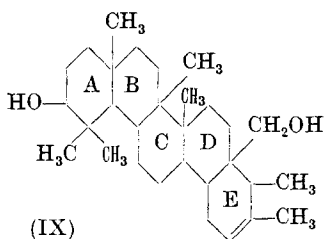
In der erwähnten vorläufigen Mitteilung beschreibt *R. Vesterberg* auch die Oxydation von Dihydro-betulin mit Salpetersäure. Er erhielt dabei neben der schon oben diskutierten „Dihydro-betulonsäure $C_{30}H_{44}O_6$ “ noch die „Dihydro-betulindisäure $C_{30}H_{48}O_8$ “ vom Smp. 170°. Letztere Verbindung ist wahrscheinlich mit unserer Nitro-dicarbonsäure $C_{30}H_{40}O_7N$ identisch. Dafür spricht die Bildungsweise, der Schmelzpunkt und die von *Vesterberg* andeutungsweise angegebenen Umsetzungen seiner „Dihydro-betulin-disäure“, die wie unsere Verbindung VI einen Dimethylester und ein Anhydrid liefert³⁾. *Vesterberg* hat wahrscheinlich den N-Gehalt übersehen; die C,H-Werte der beiden Formeln unterscheiden sich nur äusserst wenig voneinander.

¹⁾ B. 65, 1305 (1932).

²⁾ Vgl. eine spätere Arbeit, die gemeinsam mit *Christie* veröffentlicht werden soll.

³⁾ In der vorläufigen Mitteilung *Vesterberg's* sind keine Schmelzpunkte dieser Derivate angeführt.

Das kürzlich von *Ruzicka, Hofmann und Frei*¹⁾ vorgeschlagene revidierte Formelbild für die pentacyclischen Triterpene²⁾ erlaubt die Erklärung aller genügend in ihrem Mechanismus aufgeklärten Umsetzungen des Betulins. Die von uns, allerdings ohne strengen Beweis, vorläufig angenommene Gleichheit des Kohlenstoffgerüsts des Betulins und der Oxy-carbonsäuren der Triterpenreihe, wie Hederagenin und Oleanolsäure, liesse sich arbeitshypothetisch damit



begründen, dass von allen diesen Verbindungen bei der Dehydrierung mit Selen oder Palladium die gleichen Naphtalinderivate gebildet werden. Ein Unterschied liegt nur darin, dass aus Betulin bisher das reine „Trimethyl-picen“ vom Smp. 306° nicht zu erhalten war, sondern ein vielleicht isomerer Kohlenwasserstoff vom Smp. 325° isoliert wurde³⁾. Da diese Produkte noch nicht aufgeklärt sind, können sie erst später einen Einfluss auf die Frage nach der Konstitution der Ausgangsstoffe ausüben. Wir wollen also im folgenden versuchsweise für Betulin die Formel IX diskutieren.

Die Struktur des Ringes A erlaubt die beim Abbau desselben erhaltenen Resultate zu erklären. Die erste Stufe des Abbaus bilden die aus Allo-betulin, Oxy-allo-betulin und Dihydro-betulin erhältlichen und oben schon besprochenen Di- und Tri-carbonsäuren (Schema XI). Als zweite Stufe ist die Cyclisation zu den Keto-verbindungen (Schema XII) zu bezeichnen, die beim Oxy-allo-betulin und Dihydro-betulin (ausgehend von letzterem, Formel IV) durchgeführt wurde. Die dritte Stufe wäre schliesslich die Oxydation der ausgehend vom Oxy-allo-betulin gewonnenen Ketoverbindung XII zu einer Dicarbonsäure⁴⁾ (XIII).

Weniger deutliche Anhaltspunkte hat man für einige Einzelheiten der Struktur des Ringes E bei Betulin. Wir haben in Formel

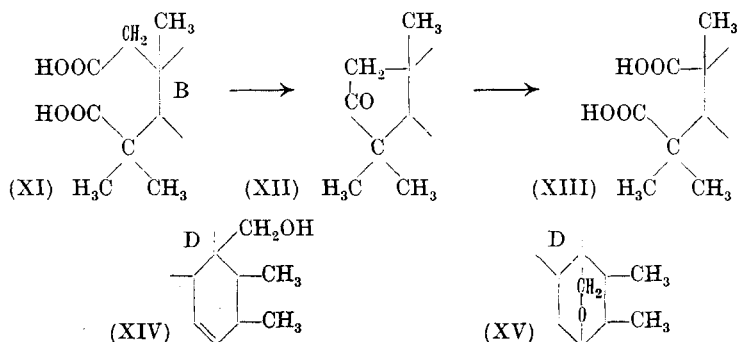
¹⁾ Helv. **19**, 386 (1936).

²⁾ Wir führen hier dasjenige der prinzipiell noch möglichen Kohlenstoffgerüste an, für welches vorläufig die meisten Wahrscheinlichkeitsgründe sprechen.

³⁾ Es wäre möglich, dass dieser Kohlenwasserstoff eine zusätzliche Methylgruppe enthält, die z. B. aus der tertiär gebundenen CH₂OH-Gruppe durch Umlagerung hervorgegangen sein könnte. Eine Untersuchung des Kohlenwasserstoffs vom Smp. 325° ist im Gange.

⁴⁾ Mit unserem ersten Formelschema für Betulin war die Bildung dieser Dicarbonsäure nicht gut zu erklären.

IX, rein formal ohne sichere Anhaltspunkte, der primären Alkoholgruppe die gleiche Lage gegeben, die wir vorläufig auch für das Carboxyl der Oleanolsäure und des Hederagenins annehmen. Da kürzlich *J. Zimmermann*¹⁾ das Erythrodiol, ein Isomeres des Betulins, in Oleanolsäure umwandeln konnte, muss natürlich zwischen Betulin und diesen beiden Verbindungen ein gewisser Unterschied bestehen, über den man vorläufig nicht genauer unterrichtet ist. Wenn die von uns für Oleanolsäure vorgeschlagene Formel (COOH statt CH₂OH in IX) richtig wäre, so müsste Betulin in gewissen



Einzelheiten von der Formel IX abweichen. Es wäre z. B. denkbar, dass der einzige Unterschied in einer verschiedenen Lage der Doppelbindung bestände, die beim Betulin auch entsprechend dem Schema XIV liegen könnte, da sich Betulin im Gegensatz zu Oleanolsäure und Erythrodiol leicht katalytisch hydrieren lässt. Der Struktur XIV des Ringes E im Betulin würde beim Allo-betulin das Formelschema XV entsprechen. Es ist aber die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass die CH₂OH-Gruppe eine andere Stelle einnimmt als das Carboxyl der Oleanolsäure.

Man könnte aber auch einen bestimmten Grund anführen, wonach im Betulin und der Oleanolsäure die Lage der Doppelbindung gleichartig sei. *A. Winterstein* und *G. Stein*²⁾ haben schon darauf aufmerksam gemacht, dass sich die spezifischen Drehungen bei Oleanolsäure und Hederagenin und deren gleichartigen Derivaten nur wenig unterscheiden und beide daher der gleichen sterischen Reihe angehören dürften. Diese Autoren³⁾ konnten ferner durch Decarboxylierung von Hederagenin das sogenannte „Hederabetulin“ herstellen, welches sich im Gegensatz zu Hederagenin katalytisch hydrieren liess. Diesem Diol käme bei Annahme unserer Formel des Hederagenins das Strukturbild X zu. Die spezifischen Drehungen von Betulin und Dihydro-betulin oder von deren Diacetaten zeigen

¹⁾ Helv. **19**, 247 (1936).

²⁾ Z. physiol. Ch. **211**, 9 (1932).

³⁾ Z. physiol. Ch. **199**, 77 (1931).

(vgl. die kleine Tabelle) die gleichen Unterschiede wie die des „Hederabetulins“ und seines Dihydroderivats, woraus man auch wieder auf Übereinstimmung des sterischen Baus in beiden Reihen schliessen könnte. Eine solche Übereinstimmung wäre unwahrscheinlich, wenn nur bei der Hydrierung des Hederabetulins und nicht auch bei Betulin ein neues asymmetrisches Kohlenstoffatom gebildet würde. Erst weitergehende Untersuchungen werden über den wirklichen Unterschied zwischen Oleanolsäure und Betulin Auskunft geben können.

Spezifische Drehungen.

	Diol	Differ.	Diacetat	Differ.
Betulin ¹⁾²⁾	a) + 15,7 (Chlorof.) b) + 20 (Pyridin)	a—a 35 b—b 42	+ 22 (Chlorof.)	29
Dihydro-betulin ³⁾⁴⁾	a) - 19 (Chlorof.?) b) - 22 (Pyridin)		- 6,5 (Chlorof.)	
Hederabetulin ⁵⁾	+ 46 (Chlorof.)	28	+ 68,6 (Chlorof.)	27
Dihydro-hederabetulin ⁵⁾	+ 18 (Chlorof.)		+ 42 (Chlorof.)	

Im experimentellen Teil ist die Molekularrefraktion für Betulin-diacetat und Dihydro-betulin-diacetat angegeben. Die Bestimmung von Dichte und Lichtbrechung musste oberhalb 200° durchgeführt werden und war ausführbar nach einem besonderen Verfahren von *M. Furter*⁶⁾. Die erhaltenen Werte stimmen gut für eine Doppelbindung bei Betulin, bzw. ein gesättigtes Ringsystem bei der Dihydroverbindung in Übereinstimmung mit den bisherigen Annahmen, die damit eine weitere Bestätigung erfahren.

Experimenteller Teil ⁷⁾.

Neue Vorschrift für die Bereitung grösserer Mengen Betulin⁸⁾.

5 kg der fein zerschnittenen äussersten Schicht von Birkenrinde wurden in einem Extraktionsapparate nach dem *Soxhlet*-Prinzip mit 50 Liter Benzol 4 mal je 12 Stunden extrahiert. Beim Erkalten fällt die Hauptmenge des Betulins aus. Eine weitere Menge gleich reiner Substanz gewinnt man durch Einengen des Filtrates auf den vierten Teil seines Volumens. Das Extraktionsprodukt wird in grossen Rundkolben mehrmals mit Äther ausgekocht. Die dunklen Lösungen werden abdekantiert, und man kocht darauf den Rückstand mehrmals mit 5-proz. Sodalösung und Wasser aus, saugt auf grossen

¹⁾ *Traubenberg*, *Ж* **44**, 133 (1912).
²⁾ *Schulze* und *Pieroh*, *B.* **55**, 2332 (1922).
³⁾ *R. Vesterberg*, *B.* **60**, 1535 (1927). Das Lösungsmittel ist in dieser Abhandlung nicht angegeben, dürfte aber wahrscheinlich Chloroform gewesen sein.
⁴⁾ *R. Vesterberg*, *B.* **65**, 1307 (1932).
⁵⁾ *Winterstein* und *Stein*, *Z. physiol. Ch.* **199**, 77—79 (1931).
⁶⁾ Noch nicht in der Literatur beschrieben.
⁷⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.
⁸⁾ Diese Arbeitsweise ist der in *Helv.* **15**, 642 (1932) beschriebenen vorzuziehen.

Nutschen scharf ab und trocknet im Dampftrockenschrank. Dieses Rohbetulin wird in 50 Teilen Alkohol gelöst und mit 0,3 Teilen Carboraffin 6 Stunden am Rückfluss gekocht. Aus der filtrierten Lösung krystallisieren lange Nadeln vom Smp. 254—256°. Einengen der Mutterlaugen auf den vierten Teil ergibt noch mehr Substanz von gleichem Schmelzpunkt.

Aus 50 kg Birkenrinde wurden so 7,1 kg Betulin gewonnen (Ausbeute 14,2%). Durch Aufarbeiten der Benzol-, Äther- und Alkoholmutterlaugen kann die Ausbeute auf über 20% gesteigert werden. Zur weitem Reinigung wurde das entfärbte Betulin noch zweimal aus der 50-fachen Menge Alkohol umkrystallisiert. Den Smp. 259° erreicht man nur beim Arbeiten in Glasgefäßen.

Zur Herstellung von Dihydro-betulin¹⁾.

25 g Betulin-diacetat werden in der zehnfachen Menge Eisessig gelöst und heiss in einen Hydrierungskolben eingefüllt. Nach dem Zufügen von 0,1 g Platinoxydkatalysator verdünnt man die Lösung mit Eisessig auf 500 cm³ und hydriert unter kräftigem Schütteln bei ungefähr 70°. Im Verlauf einer Stunde wird 1 Mol Wasserstoff aufgenommen. Das Reaktionsgemisch wird mit dem gleichen Volumen Eisessig versetzt und der Platin-katalysator durch Filtration in der Hitze entfernt. Die Lösung wird im Vakuum eingedampft; der Rückstand schmilzt nach dem Trocknen im Vakuum über Natriumhydroxyd bei 258°.

132 g dieses Rückstandes, bestehend aus rohem Dihydro-betulin-diacetat, wurden mit 84 g Kaliumhydroxyd in 1,5 Liter Amylalkohol gekocht. Nach 4-stündigem Kochen fügt man nochmals 1,5 Liter Amylalkohol zu, löst das ausgefallene Dihydro-betulin durch Erhitzen am Rückfluss und filtriert die Reste ausgefallenen Platins ab. Beim Abkühlen krystallisiert die Hauptmenge des Dihydro-betulins in grossen, glänzenden Blättchen aus. Man filtriert ab, schüttelt das Filtrat mit verdünnter Schwefelsäure und Wasser aus, engt auf den sechsten Teil ein und gewinnt beim Abkühlen eine weitere Krystallmenge. Alles Dihydro-betulin wird mit Äthylalkohol und Wasser gewaschen und im Vakuum bei 150° getrocknet. Smp. 279—280°. Aus 1,1 kg Betulin-diacetat erhielt man 800 g Dihydro-betulin.

Zur Herstellung von Dihydro-betulonsäure.

70 g Dihydro-betulin wurden in mehreren Ansätzen nach der Vorschrift von *Ruzicka* und *Frame*²⁾ mit Chromsäure oxydiert. Die Reinigung der gebildeten Dihydro-betulonsäure geschah über das dort beschriebene Semicarbazon. Zur Regenerierung der Dihydro-betulonsäure wurde ein Teil Semicarbazon mit 100 Teilen konz. Salzsäure und 200 Teilen Eisessig 4 Stunden am Rückfluss gekocht und die Lösung darauf mit 300 Teilen Wasser versetzt. Beim Abkühlen krystallisierte die Säure in feinen Nadelchen aus. Sie wurde abfiltriert, in Äthylalkohol gelöst und mit Tierkohle entfärbt. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Alkohol lag der Smp. bei 254°. Die Ausbeute schwankte bei den einzelnen Versuchen und betrug im Mittel 20%.

Methylester. 3,5 g Dihydro-betulonsäure wurden in Äther gelöst und mit überschüssigem Diazomethan 1 Tag im Eisschrank stehen gelassen. Die Ätherlösung wurde darauf mit verdünnter Natronlauge und Wasser gewaschen und mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet. Der Ester wurde zuerst aus 500 cm³ und dann nochmals aus 300 cm³ Methylalkohol umkrystallisiert. Die langen Nadeln schmolzen, wie auch das früher mit Dimethylsulfat bereitete Präparat, bei 194°. Durch Kondensation mit *m*-Nitrobenzaldehyd³⁾ konnte nur ein amorphes Produkt erhalten werden.

22,6 mg Ester wurden 24 Stunden mit 1,5 cm³ 1-n. alkohol. Kalilauge gekocht, wonach kein Laugenverbrauch festgestellt werden konnte.

¹⁾ Diese Vorschrift bildet eine Ergänzung und Verbesserung der in *Helv.* **15**, 643 (1932) beschriebenen.

²⁾ *Helv.* **17**, 436 (1934).

³⁾ Nach Angaben von *Dischendorfer* und *Juvan*, *M.* **56**, 277 (1930).

Oxydation der Dihydro-betulonsäure zur Tricarbonsäure C₃₀H₄₈O₆.

2 g Dihydro-betulonsäure vom Smp. 253⁰ werden unter kräftigem Rühren zu einer Mischung von 50 cm³ rauchender Salpetersäure und 50 cm³ Eisessig bei -5⁰ zugefügt. Die klare Lösung lässt man eine Stunde bei 0⁰ stehen und giesst sie darauf in 500 cm³ Wasser. Der flockige Niederschlag wird abfiltriert und mit Wasser ausgekocht. Man löst in Methylalkohol, fügt 2 g Bariumhydroxyd in methylalkoholischer Lösung hinzu und erhitzt kurze Zeit zum Sieden. Das schwerlösliche Bariumsalz wird abgesaugt, einmal mit Methylalkohol und darauf dreimal mit Benzol ausgekocht. Zur Darstellung der Säure suspendiert man das Bariumsalz in heissem Methylalkohol, zersetzt mit Salzsäure, filtiert vom schwerlöslichen Bariumchlorid ab und fügt Wasser hinzu. Die Tricarbonsäure krystallisiert beim Abkühlen und zeigt in diesem Zustand den Smp. 266—268⁰. Ausbeute 1,3 g.

Die gleiche Verbindung entsteht auch bei der direkten Oxydation von Dihydro-betulin mit rauchender Salpetersäure in einer Ausbeute von ca. 4% (siehe unten). Die Identität ergibt sich aus den Analysen und den Mischschmelzpunkten sämtlicher Derivate.

Die Tricarbonsäure krystallisiert aus wässrigem Methylalkohol in feinen Nadelchen, besonders leicht beim Kühlen mit Eiskochsalz-Kältemischung. Mit Tetranitromethan in Chloroformlösung entsteht keine Gelbfärbung. Beim Kochen mit Hydroxylamin-acetat in alkoholischer Lösung und beim Stehen mit Semicarbazid-acetat in Methylalkohol entstehen keine stickstoffhaltigen Kondensationsprodukte.

Zur Analyse wurden drei Präparate aus wässrigem Methylalkohol umkrystallisiert, wobei man die am schwersten löslichen Anteile jeweilen verwarf. Die Analysensubstanzen wurden fünf Stunden im Hochvakuum bei 120⁰ getrocknet, Smp. 275⁰. Das Präparat a wurde aus Dihydro-betulonsäure dargestellt, die Präparate b und c stammen von der direkten Oxydation von Dihydro-betulin (vgl. weiter unten).

a) 3,707 mg Subst. gaben 9,69 mg CO₂ und 3,157 mg H₂O
 25,67 mg Subst. verbrauchten heiss titriert in alkoholischer Lösung 6,210 cm³
 0,02-n. Natronlauge

b) 3,404 mg Subst. gaben 8,92 mg CO₂ und 2,98 mg H₂O

c) 3,082 mg Subst. gaben 8,07 mg CO₂ und 2,54 mg H₂O

C₃₀H₄₈O₆ Ber. C 71,37 H 9,59% Äquiv.-Gew. 168

a) Gef. „ 71,31 „ 9,58% „ „ 207

b) Gef. „ 71,47 „ 9,73% „ „

c) Gef. „ 71,41 „ 9,22%

Trimethylester. 1 g Säure vom Smp. 275⁰ wurde in absolutem Äther gelöst und mit überschüssigem Diazomethan 2 Tage in den Eisschrank gestellt. Man versetzt mit Eisessig, schüttelt mit Wasser aus, trocknet mit Natriumsulfat und destilliert den Äther ab. Nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Methylalkohol schmilzt der Ester bei 145⁰. Zur Analyse wurde 4 Stunden bei 100⁰ (0,8 mm) getrocknet.

3,589; 3,390 mg Subst. gaben 9,554; 8,98 mg CO₂ und 3,17; 3,04 mg H₂O
6,715 mg Subst. gaben 7,921 mg AgJ (Mikro-Zeisel)¹⁾

C ₃₃ H ₅₄ O ₆	Ber. C 72,47	H 9,96	(CH ₃ O) ₃ 17,1%
	Gef. „ 72,60; 72,25	„ 9,88; 10,04	„ 15,5%

17,92; 14,96 mg Subst. wurden 40 Stunden mit 3 cm³ 0,5-n. alkohol. Kalilauge gekocht, wonach 0,332; 0,270 cm³ 0,1-n. Lauge verbraucht waren.

C₃₃H₅₄O₆ Mol.-Gew. Ber. 546 Äquiv.-Gew. Gef. 540; 554

Die Substanz war in der Hitze klar gelöst. Nach der Verseifung war die Lösung klar und farblos. Beim Zurücktitrieren beginnt das Verseifungsprodukt schon nach Zusatz der ersten Tropfen Salzsäure auszufallen. Beim Kochen mit 0,5-n. alkohol. Lauge wurde das gleiche Äquiv.-Gew. wie mit 1-n. beobachtet. Dagegen tritt beim Kochen mit 0,25-n. Lauge nur unvollständige Verseifung ein.

Thermische Zersetzung. Die Säure vom Smp. 275° wurde im trockenen Stickstoffstrom zum Schmelzen erhitzt und die flüchtigen Zersetzungsprodukte wie bei einer Makroverbrennungsanalyse im Calciumchloridrohr und Kaliapparat absorbiert.

0,5578 g Subst. 3 Stunden auf 300—320° erhitzt, gaben 53,4 mg CO₂ und 24,8 mg H₂O
0,3332 g Subst. ½ Stunde auf 280—300° erhitzt gaben 19,5 mg CO₂ und 9,7 mg H₂O

Gef. CO₂ 1,2 und 0,81 Mol; H₂O 1,1 und 0,81 Mol.

Darstellung der Ketosäure C₂₉H₄₆O₃.

Die Tricarbonsäure vom Smp. 275° wird im Hochvakuum im Metallbad zum Schmelzen erhitzt. Man erhöht die Temperatur langsam auf 330°. Es bildet sich beinahe quantitativ ein schön krystallisierendes Sublimat, das bei 259° schmilzt. Die Ausbeute ist ausserordentlich abhängig von der Reinheit des Ausgangsmaterials. Die Rückstände der thermischen Zersetzung der Tricarbonsäure ergeben gelbe, unansehnliche Präparate, Mischungen der Tricarbonsäure mit wenig Nitro-dicarbonsäure C₃₀H₄₉O₇N verharzen und liefern nur ölige Destillate.

Zur Analyse wurde die Ketosäure noch zweimal im Hochvakuum bei 280—310° sublimiert. Der Schmelzpunkt blieb darnach unverändert.

3,212 mg Subst. gaben 9,26 mg CO₂ und 2,93 mg H₂O

15,158 mg Subst. verbrauchten heiss titriert in alkoholischer Lösung 1,796 cm³ 0,02-n. Natronlauge

C ₂₉ H ₄₆ O ₃	Ber. C 78,67	H 10,48%	Äquiv.-Gew. 442
	Gef. „ 78,64	„ 10,21%	„ .. 426

Oxim. 0,3 g Ketosäure werden in 30 cm³ absolutem Alkohol mit 0,4 g Hydroxylamin-chlorhydrat und 0,8 g wasserfreiem Natriumacetat vier Stunden unter Rückfluss gekocht. Man fällt mit Wasser, saugt den Niederschlag ab, löst ihn in Äther und schüttelt mehrmals mit verdünnter Salzsäure und Wasser aus. Der Äther wird abgedampft und der Rückstand zweimal aus Dioxanlösung mit Wasser gefällt. Zur Analyse wurden die feinen Nadelchen mit viel Benzol ausgekocht und während 10 Stunden bei 140° (0,05 mm) getrocknet. Sie schmolzen unter Zersetzung bei 278°.

3,276 mg Subst. gaben 9,15 mg CO₂ und 2,97 mg H₂O

7,538 mg Subst. gaben 0,207 cm³ N₂ (24°, 732 mm)

C ₂₉ H ₄₇ O ₃ N	Ber. C 76,08	H 10,35	N 3,06%
	Gef. „ 76,17	„ 10,15	„ 3,12%

¹⁾ Eine der Estergruppen ist anscheinend äusserst schwer verseifbar. Die Bestimmung wurde daher nach der Methylimid-Methode durchgeführt.

Methylester. 0,5 g Ketosäure wurden mit Diazomethan verestert, wobei in gleicher Weise gearbeitet wurde wie beim Verestern der Tricarbonsäure. Nach viermaligem Umkrystallisieren aus wässrigem Methylalkohol schmolz die Verbindung scharf bei 178°. Mit Tetranitromethan in Chloroformlösung entsteht keine Gelbfärbung. Zur Analyse wurde 5 Stunden bei 100° (0,2 mm) getrocknet.

3,475 mg Subst. gaben 10,06 mg CO₂ und 3,30 mg H₂O

C ₃₀ H ₄₈ O ₃	Ber. C 78,88	H 10,60%
	Gef. „ 78,95	„ 10,63%

Es wurde versucht, den Methylester sowohl mit Amylformiat als auch mit m-Nitrobenzaldehyd zu kondensieren, wobei die Vorschriften für die Darstellung der entsprechenden Derivate vom Allo-betulin¹⁾ eingehalten wurden. Es konnte kein Kondensationsprodukt gefasst werden, und auch die üblichen Farbreaktionen waren negativ.

Isolierung von Nitroverbindungen bei der Oxydation von Dihydro-betulin mit Salpetersäure.

Ein Gemisch aus 500 cm³ rauchender Salpetersäure und 500 cm³ Eisessig wird durch eine Eis-Kochsalzmischung auf -5° abgekühlt. Im Verlauf einer halben Stunde fügt man 50 g Dihydro-betulin in kleinen Anteilen hinzu. Die in Eisessig schwer lösliche neutrale Verbindung C₃₀H₄₉O₄N scheidet sich in feinen Nadelchen aus. Man lässt eine Stunde bei 0° nachoxydieren und fällt die Oxydationsprodukte durch Eingiessen in 5 Liter Wasser. Man filtriert, schlemmt zur Entfernung der Salpetersäure nochmals mit heissem Wasser auf und lässt schliesslich zwischen Filtrierpapier trocknen.

Rasches Oxydieren bei -15° ergibt eine klare Lösung. Die sauren Produkte krystallisieren aber äusserst schlecht und sind kaum zu trennen. Langes Nachoxydieren bei 0° verkleinert die Ausbeute an der neutralen Verbindung C₃₀H₄₉O₄N und erhöht die Ausbeute an der Säure C₃₀H₄₉O₇N.

Trennung der Oxydationsprodukte. Das lufttrockene Oxydationsprodukt aus 50 g Dihydro-betulin wird in 2 Liter Äthylalkohol gelöst. Beim Abkühlen krystallisiert die Hauptmenge des Neutralkörpers in feinen Nadelchen aus (Smp. 205°). Ein geringer Wasserzusatz zur warmen Lösung liefert noch ein weiteres unreineres Krystallinat. Das Filtrat wird nun zum Sieden erhitzt und mit Wasser bis zur beginnenden Trübung verdünnt. Beim Abkühlen fällt die Säure C₃₀H₄₉O₇N in Form weisser Flocken (Smp. 180°) und zum Teil als honigartiges Harz aus. Die filtrierte Lösung wird in gleicher Weise wiederholt erhitzt und mit Wasser fraktioniert gefällt, bis das Totalvolumen 5 Liter beträgt. Die letzten Fällungen sind Mischungen (Smp. 200—250°) der Säuren C₃₀H₄₉O₇N und der oben beschriebenen Tricarbonsäure C₃₀H₄₈O₆. Die noch in der Lösung vorhandene Tricarbonsäure C₃₀H₄₈O₆ wird durch Ausziehen mit Äther gewonnen.

Die Säuren werden über ihre schwerlöslichen Bariumsalze vom Neutralkörper getrennt. Zu diesem Zwecke löst man in Methylalkohol und fällt mit Bariumhydroxyd. Das Gemisch der Barium-

¹⁾ Helv. 17, 431 (1934); M. 56, 277 (1930).

salze kocht man einmal mit Methylalkohol und mehrmals mit Benzol aus und zerlegt es in heissem Alkohol mit konz. Salzsäure. Die Säuren lösen sich und werden vom ausgefallenen Bariumchlorid durch Filtrieren getrennt. Aus der alkoholischen Lösung gewinnt man die beiden Säuren durch fraktionierte Ausfällung mit Wasser. Die amorphen Fällungen werden durch fraktionierte Krystallisation aus verdünntem Methylalkohol weiter gereinigt.

Nitro-dicarbonssäure $C_{30}H_{49}O_7N$.

Die Verbindung ist auch bei grosser Reinheit schwierig zu krystallisieren. Bei langsamem Eindunsten von wässrig-methylalkoholischen Lösungen durch wochenlanges Stehen bilden sich lange Nadeln mit Seidenglanz. In Chloroform gelöst entsteht beim Zufügen von Tetranitromethan keine Gelbfärbung. Zur Analyse wurden zwei Präparate verschieden gereinigt. Das erste wurde viermal aus wässrigem Methylalkohol umkrystallisiert und dann dreimal aus Benzollösung durch Zufügen von Pentan gefällt. Das zweite Präparat wurde gut über das Bariumsalz vorgereinigt und darauf viermal aus Benzol-Pentan umkrystallisiert. Um anhaftenden Neutralkörper zu entfernen, wurde stets die erste Fällung verworfen. Die Präparate wurden 3 Stunden im Hochvakuum bei 100° getrocknet. Die Dicarbonssäure $C_{30}H_{49}O_7N$ schmilzt je nach der Geschwindigkeit des Erhitzens zwischen 158 und 170° .

- a) 3,378 mg Subst. gaben 8,33 mg CO_2 und 2,77 mg H_2O
- b) 3,688 mg Subst. gaben 9,103 mg CO_2 und 2,95 mg H_2O
- 5,643 mg Subst. gaben 0,140 cm^3 N_2 (22° , 714 mm)
- 21,42 mg Subst. gaben nach *Zerewitinoff* 2,24 cm^3 CH_4 (20° , 720 mm)

$C_{30}H_{49}O_7N$	Ber. C 67,24	H 9,22	N 2,62%	akt. H 2
	a) Gef. „ 67,25	„ 9,18%	„ 2,70%	„ 2,2
	b) Gef. „ 67,31	„ 8,95	„ 2,70%	

Dimethylester. 2,5 g Säure wurden in üblicher Weise mit Diazomethan verestert. Zur Analyse wurde viermal aus Methylalkohol umkrystallisiert und 5 Stunden im Hochvakuum bei 70° getrocknet. Der Ester schmolz scharf bei 124° .

- 4,112; 3,109 mg Subst. gaben 10,27; 7,79 mg CO_2 und 3,60; 2,60 mg H_2O
- 5,779 mg Subst. gaben 0,155 cm^3 N_2 (23° , 713 mm)

$C_{32}H_{53}O_7N$	Ber. C 68,15	H 9,48	N 2,48%
	Gef. „ 68,12; 68,34	„ 9,79; 9,37	„ 2,90%

- 4,908; 5,508 mg Subst. gaben 4,299; 4,649 mg AgJ (Mikro-Zeisel)
- 15,95 mg Subst. wurden 30 Stunden mit 1,5 cm^3 1,0-n. alkoholischer Kalilauge gekocht, wobei 0,5-8 cm^3 0,1-n. Lauge verbraucht worden sind¹⁾

$C_{32}H_{53}O_7N$	Ber. $(CH_3O)_2$ 11,01%	Äquiv.-Gew. (= $\frac{1}{2}$ Mol.-Gew.) 282
	Gef. „ 11,58; 11,15%	„ „ (= $\frac{1}{2}$ „ „) 267

Anhydrid. Man kocht 1 Teil Säure vier Stunden mit 20 Teilen Acetanhydrid am Rückfluss. Beim Abkühlen krystallisiert das Säure-anhydrid, das vorzügliches Krystallisationsvermögen besitzt, in drusigen Nadelbüscheln aus. Langes Kochen mit 1,0-n. alkoholischer Kalilauge spaltet das Anhydrid wieder zur Säure auf. Zur Analyse

¹⁾ Bei analoger Behandlung mit 3 cm^3 0,5-n. Lauge während 48 Stunden beobachtete man ein Äquiv.-Gew. = 520.

wurden zwei Präparate einmal aus Acetanhydrid und dreimal aus Ligroin umkrystallisiert und 5 Stunden bei 120° (0,3 mm) getrocknet. Smp. 215°. Gemischt mit dem Neutralkörper $C_{30}H_{49}O_4N$ vom Smp. 209° und von ähnlicher Löslichkeit entsteht eine deutliche Schmelzpunktsdepression.

a) 3,705 mg Subst. gaben 9,47 mg CO_2 und 3,02 mg H_2O

b) 3,253; 3,489 mg Subst. gaben 8,276; 8,887 mg CO_2 und 2,65; 2,86 mg H_2O

6,210 mg Subst. gaben 0,154 cm^3 N_2 (23°, 711 mm)

14,59 mg Subst. wurden mit 3 cm^3 0,5-n. alkoholischer Kalilauge 48 Stunden gekocht, wobei 0,573 cm^3 0,1-n. Lauge verbraucht worden sind.

$C_{30}H_{47}O_6N$ Ber. C 69,58 H 9,16 N 2,71% Äquiv.-Gew. (= ½ Mol.-Gew.) 259

a) Gef. „ 69,71 „ 9,13%

b) Gef. „ 69,55; 69,35 „ 9,11; 9,17 „ 2,74% „ „ 255

Thermische Zersetzung der Säure $C_{30}H_{49}O_7N$. Beim Erhitzen über den Schmelzpunkt entsteht als leichtflüchtiges Zersetzungsprodukt etwas Formaldehyd, der als Dimedonverbindung vom Smp. 196° nachgewiesen wurde. Der harzige Rückstand liefert beim Destillieren im Hochvakuum ein gelbes Öl, das beim Abkühlen erstarrt. Es konnte daraus bisher keine krystallinische Verbindung erhalten werden.

Neutrale Nitroverbindung $C_{30}H_{49}O_4N$.

Diese Verbindung besitzt ausgezeichnetes Krystallisationsvermögen und ist, ganz im Gegensatz zu den beiden anderen Oxydationsprodukten von Dihydro-betulin, leicht zu reinigen. Aus Alkohol krystallisiert sie in feinen Nadelchen, aus Eisessig und Ligroin in derben Nadeln, die bei 209° schmelzen. Mit Tetranitromethan in Chloroform entsteht keine Gelbfärbung. Mit dem Anhydrid der Nitro-dicarbonsäure vom Smp. 215° tritt eine Depression des Schmelzpunktes um 2—3° ein. Zur Analyse wurden vier Präparate verschieden gereinigt und 4 Stunden im Hochvakuum bei 120° (0,4 mm) getrocknet.

3,097; 3,202; 3,227; 3,445 mg Subst. gaben 8,37; 8,67; 8,75; 9,315 mg CO_2 und 2,72; 2,87; 2,85; 3,18 mg H_2O

5,801 mg Subst. gaben 0,150 cm^3 N_2 (22°, 711 mm)

36,30 mg Subst. gaben 0,0 cm^3 CH_4 (Mikro-Zerewitinoff)

$C_{30}H_{47}O_4N$ Ber. C 74,17 H 9,77 N 2,88%

$C_{30}H_{49}O_4N$ Ber. „ 73,86 „ 10,13 „ 2,87%

Gef. „ 73,71; 73,85; 73,95; 73,75 „ 9,83; 10,03; 9,88; 10,33 „ 2,80%

Bei 40-stündigem Kochen mit 0,5-n. oder 1-n. alkoholischer Kalilauge wird ein Äquiv.-Gew. beobachtet, das etwas kleiner ist als das halbe Mol.-Gew.

Oxydation der neutralen Nitroverbindung zur Nitro-dicarbonsäure $C_{30}H_{49}O_7N$.

a) Mit Salpetersäure. 5 g Substanz werden langsam zu einer Mischung aus 100 cm^3 rauchender Salpetersäure und 100 cm^3 Eisessig zugefügt. Die Krystalle lösen sich im Verlaufe von 3 Stunden bei kräftigem Rühren. Nach weiteren 4 Stunden wird die Lösung in Wasser gegossen und der Niederschlag abfiltriert. Er wird mit

Wasser ausgekocht und zwischen Filtrierpapier getrocknet. Man löst das Produkt in Methylalkohol und fällt fraktioniert durch Zufügen von Wasser. Die erste Fällung, welche noch unverändertes Ausgangsmaterial enthält, wird verworfen. Der folgende Niederschlag wird dreimal aus Benzollösung mit Pentan ausgefällt. Er schmilzt nun bei 166—168° und zeigt dabei das charakteristische Verhalten der Säure $C_{30}H_{49}O_7N$. In der oben beschriebenen Weise stellte man den Dimethylester vom Smp. 124° und das Anhydrid vom Smp. 215° her. Gemischt mit den entsprechenden Derivaten der Nitrodicarbonsäure $C_{30}H_{49}O_7N$, die direkt bei der Oxydation von Dihydro-betulin mit Salpetersäure gewonnen war, schmolzen sie ohne Depression.

b) Mit Chromsäure. 2 g Substanz vom Smp. 209° wurden in 100 cm³ Eisessig bei Siedetemperatur langsam mit einer Lösung von 5 g Chromtrioxyd in 30 cm³ Eisessig und 20 cm³ Wasser versetzt. Nach 3 Stunden wurde in Wasser gegossen und die kolloide Lösung mit Äther ausgezogen. Das Oxydationsprodukt gibt ein schwerlösliches Bariumsalz und schmilzt, daraus regeneriert, bei etwa 166—168°.

Thermische Zersetzung der neutralen Nitroverbindung.

Der Neutralkörper $C_{30}H_{49}O_4N$ wird in einem geräumigen Destillationskolben auf dem Metallbad zum Schmelzen erhitzt. Die leichtflüchtigen Zersetzungsprodukte werden durch einen Stickstoffstrom aus dem Kolben entfernt (vgl. darüber unten). Man hält die Temperatur des Bades auf 220°, bis die Gasentwicklung aufhört, und erhitzt dann noch eine Stunde auf 280—300°. Man zerschlägt den Kolben, zerkleinert das dunkle Harz in einer Reibschale und destilliert es im Hochvakuum bei einer Badtemperatur von 260—300°. Das glasige Destillat kristallisiert beim Versetzen mit etwas Alkohol und lässt sich durch Umkrystallisieren aus Methylalkohol und durch Destillieren leicht reinigen. Es schmilzt unscharf zwischen 200 und 204°. Mit Tetranitromethan in Chloroform zeigt es eine starke Gelbfärbung. Zur Analyse wurden drei Präparate verschieden gereinigt.

- a) 3,726 mg Subst. gaben 11,60 mg CO₂ und 3,75 mg H₂O
 19,75 mg Subst. gaben 1,33 cm³ CH₄ (21°, 719 mm)
- b) 3,802; 3,036 mg Subst. gaben 11,80; 9,425 mg CO₂ und 3,82; 3,00 mg H₂O
- c) 3,727 mg Subst. gaben 11,53 mg CO₂ und 3,75 mg H₂O
- | | | | |
|-----------------|------------------------|-----------------|----------|
| $C_{29}H_{46}O$ | Ber. C 84,80 | H 11,31 | OH 4,14% |
| $C_{29}H_{44}O$ | Ber. „ 85,21 | „ 10,87 | „ 4,16% |
| $C_{28}H_{44}O$ | Ber. „ 84,76 | „ 11,19 | „ 4,49% |
| | a) Gef. „ 84,65 | „ 11,24 | „ 4,41% |
| | b) Gef. „ 84,37; 84,67 | „ 11,24; 11,05% | |
| | c) Gef. „ 84,40 | „ 11,26% | |

Bei der thermischen Zersetzung werden Wasser, Stickoxyde und Formaldehyd abgespalten. Zur quantitativen Bestimmung des Formaldehydes wurden die flüchtigen Zersetzungsprodukte von 3 g

Nitrokörper in Eiswasser eingeleitet und mit Dimedon umgesetzt. Es wurden 0,68 g der Dimedonverbindung erhalten, entsprechend 0,37 Mol Formaldehyd. Das Präparat schmolz, einmal aus wässrigem Methylalkohol umkrystallisiert, scharf bei 196° und wurde durch Mischprobe identifiziert.

Molekularrefraktionen.

Diese Bestimmungen sind von *M. Furter* nach einer von ihm ausgearbeiteten Methodik durchgeführt worden.

Betulin-diacetat (Smp. 223—224°). Gef. C 77,51 H 10,55%, also analysenrein. $d_4^{228,5} = 0,9635$, $n_D^{227} = 1,4662$, $n_D^{233,5} = 1,4656$, daraus ber. mit einem Temperaturkoeffizient für $n_D = 0,0003$, $n_D^{228,5} = 1,4661$, M_D ber. für $C_{34}H_{54}O_4$ $[\bar{\eta}] = 151,05$, gef. bei 228,5° = 151,4, $EM_D = + 0,35$.

Dihydro-betulin-diacetat (Smp. 259,5—260°). Gef. C 77,25 H 10,65%, also analysenrein. $d_4^{262} = 0,9380$, $n_D^{264} = 1,4512$, $n_D^{262} = 1,4518$, M_D ber. für $C_{34}H_{56}O_4 = 151,51$, gef. bei 262° = 151,94, $EM_D = + 0,4$.

Von α -Apo-allo-betulin (Smp. 205—206°) und γ -Apo-allo-betulin (Smp. 250—251°) liessen sich die Daten nicht ermitteln, da sich die Substanzen oberhalb des Schmelzpunkts zu zersetzen beginnen.

Die Mikroanalysen sind in unserer Mikrochemischen Abteilung (Leitung Dr. *M. Furter*) ausgeführt worden.

Organisch-chemisches Laboratorium der
Eidg. Techn. Hochschule Zürich.

73. Synthese von *d*-Fructose und *d*-Sorbose aus *d*-Glycerinaldehyd, bzw. aus *d*-Glycerinaldehyd und Dioxy-aceton; über Aceton-glycerinaldehyd III

von Hermann O. L. Fischer und Erich Baer¹⁾.

(28. III. 36.)

Bekanntlich haben *A. Wohl* und *Momber*²⁾ die beiden optisch aktiven Formen des Glycerinaldehyds dargestellt. Der von ihnen eingeschlagene Weg ist aber so mühsam, dass eine Verwendung der aktiven Aldehyde für synthetisch-präparative Zwecke kaum in Frage kommt. Wir haben nun in einer früheren Arbeit³⁾ gezeigt, dass man in guter Ausbeute den Aceton-*d*-glycerinaldehyd aus 1,2-5,6-Dia-

¹⁾ Vorgetragen von *E. Baer* auf der Tagung der „Südwestdeutschen Chemiedozenten“ in Basel am 8. Dezember 1935.

²⁾ *B.* **47**, 3346 (1914); **50**, 456, Anm. 2 (1917).

³⁾ *H. O. L. Fischer* und *E. Baer*, *Helv.* **17**, 622 (1934).