

191. Zur Kenntnis der Triterpene.

(41. Mitteilung)¹⁾.

Oxydation des Betulin-mono-acetats mit Chromtrioxyd zu sauren Produkten

von L. Ruzicka, A. H. Lamberton und E. W. Christie.

(2. XI. 38.)

Das Betulin-mono-acetat wurde schon vor längerer Zeit von *K. A. Vesterberg* und *R. Vesterberg*²⁾ durch partielle Verseifung des Betulin-di-acetats hergestellt, wobei wohl die primäre Alkoholgruppe verseift wird. Wir unterzogen das Mono-acetat der Oxydation mit Chromtrioxyd und berichten hier über die dabei erhaltenen sauren³⁾ Oxydationsprodukte. Besonders vorteilhaft erwies sich die im Experimentellen Teil eingehend beschriebene Vorschrift. Die in Eisessiglösung bei 20° entstehenden Oxydationsprodukte wurden in Äther gelöst und nacheinander zuerst mit Sodalösung und dann mit Natronlauge geschüttelt. In die Sodalösung geht ein Gemisch zweier Dicarbonsäuren, während beim Schütteln der in Sodalösung unlöslichen Anteile mit Natronlauge ein schwerlösliches Natriumsalz einer Monocarbonsäure ausfällt.

Das aus der Sodalösung durch Ansäuern mit Salzsäure abgetrennte Säuregemisch wurde aus Essigester umkrystallisiert, wobei man als schwerlöslichen Anteil in 4—5-proz. Ausbeute die von uns vorläufig als „Acetyl-dicarbonsäure E“ bezeichnete Säure erhielt. Das in der Essigester-Mutterlauge verbleibende Produkt wurde mit alkoholischer Kalilauge gekocht. Umkrystallisieren der Verseifungsprodukte aus Essigester lieferte in 2—4-proz. Ausbeute die vorläufig als „Dicarbonsäure A“ bezeichnete Verbindung. Die Isolierung der ursprünglich vorhandenen Acetyl-dicarbonsäure A stiess auf erhebliche Schwierigkeiten, während sich nach der Verseifung die Dicarbonsäure A relativ leicht in reinem Zustande gewinnen liess.

Die in Sodalösung unlösliche Säure, die mit Natronlauge das schwerlösliche Salz lieferte, wurde durch Ansäuern der alkoholischen Lösung des Natriumsalzes mit Eisessig in Freiheit gesetzt. Man erhielt so in ungefähr 30-proz. Ausbeute die Acetyl-betulinsäure.

¹⁾ 40. Mitteilung *Helv.* **21**, 1391 (1938).

²⁾ *C.* **1926**, II. 441.

³⁾ *R. Vesterberg*, *B.* **65**, 1305 (1932) machte in einer vorläufigen Notiz ganz kurze Angaben (ohne experimentelle Einzelheiten) über neutrale Oxydationsprodukte des Betulin-mono-acetats. Eine genauere Beschreibung der dabei erwähnten Produkte ist bisher noch nicht nachgefolgt.

Die Acetyl-betulinsäure ist durch Oxydation der primären Alkoholgruppe des Betulins entstanden, ist einbasisch titrierbar und besitzt die erwartete Formel $C_{32}H_{50}O_4$. Damit im Einklang stehen die Analysenwerte des Acetylmethylesters und des Betulinsäuremethylesters, der durch Verseifung und nachherige Veresterung der Acetylsäure hergestellt worden war. Die Betulinsäure selbst wurde nicht analysiert, da sie nur in Form eines undeutlich krystallisierenden Pulvers erhalten werden konnte. Alle diese Präparate gaben mit Tetranitromethan eine Gelbfärbung; die Doppelbindung konnte bei der Acetyl-betulinsäure katalytisch hydriert werden, und die entstandene Acetyl-dihydro-betulinsäure wurde als Methylester analysiert. Letzterer erwies sich nach Schmelzpunkt und Mischprobe identisch mit einem Präparat, das durch Oxydation von Dihydro-betulin-monoacetat bereitet worden war¹⁾. Beim Kochen mit 1-n. alkoholischer Kalilauge wird die Acetylgruppe im Acetyl-betulinsäure-methylester glatt verseift, die Estergruppe wird dagegen, ebenso wie auch beim Betulinsäure-methylester, nur sehr schwer angegriffen.

Die Betulinsäure ist mit keiner der bisher in der Natur beobachteten Oxyssäuren der Formel $C_{30}H_{48}O_3$ (Oleanolsäure und Isomere) identisch; sie unterscheidet sich von denselben charakteristisch durch die leichte Hydrierbarkeit der Doppelbindung.

Ausgehend von Acetyl-betulinsäure lassen sich bei der Oxydation mit Chromtrioxyd in Eisessig in je ungefähr 10-proz. Ausbeute die Dicarbonsäure A und die Acetyl-dicarbonsäure E isolieren, woraus zu entnehmen ist, dass die Acetyl-betulinsäure als Zwischenprodukt in Betracht kommt bei der Bildung der beiden Dicarbonsäuren aus Betulin-mono-acetat.

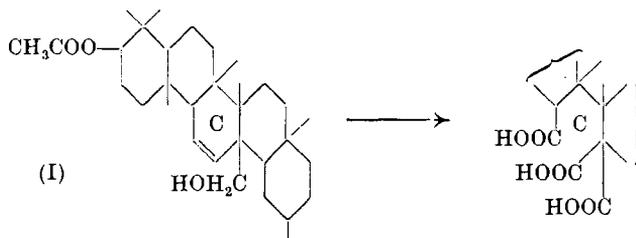
Die Dicarbonsäure A besitzt auf Grund zahlreicher Analysen die Zusammensetzung $C_{29}H_{48}O_5$, der auch die Analysen des Dimethylesters entsprechen. Beide Produkte geben mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung. Die Estergruppen des Dimethylesters werden bei längerem Kochen mit 1-n. alkoholischer Kalilauge nicht verseift.

Bei der Acetyl-dicarbonsäure E konnte bisher die Bruttoformel nicht mit Sicherheit ermittelt werden, da die Analysenwerte dieser Säure je nach der Art des Trocknens schwanken. Es wurde mit Diazomethan der Acetyl-dimethylester hergestellt, ferner wurde durch Verseifung der Acetyl-dicarbonsäure die nicht acetylierte Dicarbonsäure bereitet und diese in den Dimethylester übergeführt. Unter Berücksichtigung aller Analysenwerte kommen die Bruttoformeln $C_{29-30}H_{48-50}O_5$ in Betracht. Mit Tetranitromethan geben die Präparate keine Gelbfärbung. Beim Kochen mit 1,0-n. alkoholischer

¹⁾ Vgl. eine spätere Publikation (gemeinsam mit *M. Brenner*).

Kalilauge wird nur die Acetylgruppe verseift, dagegen nicht die beiden Methylestergruppen.

Die Dicarbonsäuren A und E könnten danach vielleicht isomere sein. Die spezifische Drehung der Verbindungen der A-Reihe ist negativ, die der E-Reihe dagegen positiv. Man kann sich die Entstehung der Dicarbonsäuren beispielsweise ausgehend von der hypothetischen Formel I für Betulin erklären, in welcher die Lage der Doppelbindung im Ringe C angenommen wurde. Es könnte nach Sprengung der Doppelbindung unter Bildung zweier Carboxyle und Oxydation der primären Alkoholgruppe zu einem Carboxyl einer der Carboxyle der entstandenen Malonsäuregruppierung abgespalten worden sein, und je nach der Entfernung des einen oder des anderen dieser Carboxyle entweder die Dicarbonsäure A oder E entstehen. Es kommen auch noch andere Möglichkeiten in Betracht, besonders bei der Dicarbonsäure E, auf die jedoch erst nach weiterer eingehender Untersuchung der hergestellten Präparate eingegangen werden soll.



A. H. Lamberton und E. W. Christie danken dem Carnegie Trust for the University of Scotland für die Verleihung von Stipendien, die ihnen die Teilnahme an dieser Untersuchung ermöglichten.

Experimenteller Teil¹⁾

Herstellung von Betulin-mono-acetat²⁾.

45 g Betulin-di-acetat wurden fein gepulvert, im Vakuum bei 100° scharf getrocknet und in 280 cm³ Benzol gelöst. Man fügt in kleinen Portionen eine Lösung von 5,2 g Kaliumhydroxyd in 950 cm³ Alkohol zu (= 1,05 Mol). Nach 18-stündigem Stehen war die Reaktion gegen Phenolphthalein neutral. Nach dem Zusatz von 30 cm³ 0,1-n. Salzsäure und Abdestillieren der Hälfte der Lösungsmittel wurden die in der Kälte sich abscheidenden Krystalle filtriert und mit Alkohol gewaschen. Deren Smp. lag bei ungefähr 252 bis 256°; eine weitere Menge konnte durch Konzentrieren der Mutterlauge gewonnen werden. Nach 2-maligem Umkrystallisieren aus Alkohol stieg der Smp. auf 259—260°. Die Ausbeute betrug mindestens 24 g.

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

²⁾ Unter Berücksichtigung der Angaben von K. A. Vesterberg und R. Vesterberg, C. 1926, II. 441.

Oxydation von Betulin-mono-acetat zu Acetyl-betulin-säure, der Dicarbonsäure A und der Acetyl-dicarbon-säure E.

30 g Betulin-mono-acetat werden in 900 cm³ Eisessig unter Rühren bei 85° gelöst. Die Lösung wurde sofort auf 20° abgekühlt, wobei sich nur eine geringe Menge von Krystallen abschied, die sich bei der nachfolgenden Oxydation aber bald wieder auflösten. Man liess eine Lösung von 18 g Chromtrioxyd in 30 cm³ Wasser und 45 cm³ Eisessig im Laufe von 1½ Stunden tropfenweise zufließen und hielt die Temperatur bei ungefähr 15—20°. Es wurde über Nacht stehen gelassen, dann in 1½ Liter 10-proz. Kochsalzlösung gegossen und zweimal mit je 700 cm³ Äther ausgezogen. Die vereinigten Ätherauszüge wurden viermal mit je 750 cm³ Kochsalzlösung gewaschen. Beim 3. und 4. Waschen schied sich eine in der Ätherschicht gelöste grüne Substanz in Form dunkler Tropfen ab, die zusammen mit der Kochsalzlösung abgetrennt wurde. Durch Erwärmen der Kochsalzlösung wurde der gelöste Äther verdunstet, dann verdünnte man mit dem gleichen Volumen Wasser und filtrierte den sich fest abscheidenden Niederschlag. Die grüne feste Masse betrug ungefähr 8% des Ausgangsmaterials, schmolz unter starker Zersetzung erst oberhalb 350° und bestand wohl aus einem Chromkomplex.

Der gewaschene Ätherauszug wurde in einem 3 Liter Scheidetrichter mit 600 cm³ 10-proz. Kochsalzlösung versetzt und dann ungefähr 600 cm³ 2-n. Sodalösung bis zur alkalischen Reaktion auf Phenolphthalein zugegeben. Nach 1-stündigem Stehen wurde die nun klare wässrige Lösung abgelassen und die trübe Ätherlösung mit 500 cm³ Kochsalzlösung und 200 cm³ 2-n. Sodalösung geschüttelt. Man liess die nach einiger Zeit wieder fast klar gewordene wässrige Schicht ab. Die weitere Verarbeitung der vereinigten Sodaauszüge wird unten beschrieben.

Zu der mit Soda ausgezogenen Ätherlösung wurden 75 cm³ Eisessig zugefügt, wonach sich ein Niederschlag abschied, den man durch Zusatz von weiteren 200—300 cm³ Äther und kräftiges Schütteln in Lösung bringen konnte. Diese ätherische Lösung wurde dann zweimal mit je 600 cm³ 10-proz. Kochsalzlösung gewaschen, und dann nach Zusatz von neuen 600 cm³ Kochsalzlösung mit ungefähr 200 cm³ 2-n. Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion versetzt. Bei schwachem Schütteln ballte sich der flockige Niederschlag zu einer Zwischenschicht zusammen. Nach 1-stündigem Stehen wurde die wässrige Schicht abgelassen und die ätherische Lösung abdekantiert. Man setzte zu der im Scheidetrichter verbliebenen Zwischenschicht je 600 cm³ Äther und Kochsalzlösung zu, schüttelte gut durch, trennte die wässrige und die ätherische Schicht ab, fil-

trierte den Niederschlag und wusch ihn mit etwas Wasser und Äther. Die wässrige und die ätherische Schicht wurden jede für sich gleichfalls filtriert und die festen Anteile mit der Hauptmenge vereinigt. Versuche, diese Prozedur durch Filtration des ganzen Gemisches der ätherischen, wässrigen und Zwischenschicht zu umgehen, scheiterten wegen Verstopfung der Filter. Die weitere Verarbeitung der schliesslich vereinigten alkalisch-wässrigen und der ätherischen Lösungen sowie des filtrierten festen Anteiles wird unten beschrieben.

Sodauszüge. Darin sind hauptsächlich die beiden Dicarbonsäuren enthalten, deren Natriumsalze in Wasser löslich sind. Die Acetyl-betulinsäure gibt bei der beschriebenen Behandlung mit Soda-lösung nur spurenweise ein Salz (Trübung der ätherischen Lösung) und bleibt hauptsächlich als freie Säure im Äther gelöst. Die grünen Sodauszüge wurden mit Salzsäure angesäuert und zuerst mit 500 und dann mit 300 cm³ Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde mit 500 cm³ Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, auf 50 cm³ eingedampft und filtriert. Die klare ätherische Lösung versetzte man mit 100 cm³ Essigester und verdampfte bis zur beginnenden Krystallisation. Nach einigem Stehen in der Kälte wurde der Niederschlag abfiltriert; er beträgt 4—5 % des Ausgangsmaterials, schmilzt bei ungefähr 325—330° und besteht aus der *Acetyl-dicarbon-säure E*. Die Mutterlauge wurde mit der doppelten Menge Alkohol versetzt, aufs ursprüngliche Volumen eingedampft und diese Operation einmal wiederholt, um so den ganzen Essigester zu entfernen. Zur alkoholischen Lösung fügte man mindestens das gleiche Volumen 1-n. alkoholischer Kalilauge zu und verdampfte im Laufe einer Stunde auf die Hälfte; die Lösung muss dann noch stark alkalisch sein, sonst setzt man noch etwas alkoholische Lauge zu und kocht von neuem. Die so erhaltene alkalische Lösung wurde mit 250 cm³ 10-proz. Kochsalzlösung versetzt, mit Salzsäure angesäuert und zweimal mit je 150 cm³ Äther ausgezogen. Die ätherische Lösung wurde stark eingeengt, mit Essigester versetzt, von neuem eingeengt und das in der Kälte sich abscheidende feste Produkt filtriert. Man erhielt so in 2—4-proz. Ausbeute die *Dicarbonsäure A*, die je nach dem Reinheitsgrad zwischen 325 und 340° schmolz. Aus den entsprechenden Mutterlauen konnten weitere Anteile der Dicarbon-säure A und der Acetyl-dicarbon-säure E erhalten werden, die sich aber nur sehr schwer völlig reinigen liessen.

Schwerlösliches Natriumsalz. Das mit Natronlauge gefällte Salz wurde durch Kochen mit 600 cm³ Methanol und 300 cm³ Äthanol in Lösung gebracht, die heisse Lösung wurde filtriert, mit Eisessig angesäuert und mit heissem Wasser bis zur Krystallabscheidung versetzt. Durch Filtrieren der kalten Lösung erhielt man in maximal 30-proz. Ausbeute (9—10 g) die rohe *Acetyl-betulin-säure* vom Smp. zwischen 275—285°.

Die alkalische Mutterlauge des Natriumsalzes der Acetyl-betulinsäure wurde mit Salzsäure angesäuert und durch Filtrieren 4—5% eines bei 245—255° schmelzenden Säuregemisches erhalten, aus dem vorläufig noch keine reinen Produkte isoliert wurden.

Die ätherische Lösung der neutralen Produkte (nach dem Behandeln mit Natronlauge) wurde mit etwas Eisessig versetzt, um geringe Mengen gelöster Natriumsalze zu zerlegen, dann dampfte man unter Zusatz von Alkohol den Äther ab und fällte die neutralen Produkte mit Wasser aus. Erhalten wurden 18% eines unscharf zwischen 150—200° schmelzenden Gemisches, das noch nicht näher untersucht worden ist.

Modifizierte Oxydationen von Betulin-mono-acetat mit Chromtrioxyd.

Energische Oxydation. Diese Arbeitsweise wurde versucht, um die Ausbeuten an den Dicarbonsäuren zu erhöhen. 2 g Betulin-mono-acetat wurden in 60 cm³ Eisessig mit einer Lösung von 1,7 g Chromtrioxyd in 3 cm³ Wasser und 5 cm³ Eisessig versetzt und 1½ Stunden auf 90° erhitzt. Nach der oben beschriebenen Aufarbeitungsweise war die Ausbeute an Acetyl-betulinsäure geringer als 2%, an Acetyl-dicarbonsäure E ungefähr 3% und an Dicarbonsäure A 1—2%. Das Resultat war also ungünstig.

Rasche Oxydation. Es wurde versucht, ob sich nicht die Acetyl-betulinsäure in besserer Ausbeute erhalten liesse unter möglicher Vermeidung weitergehenden Abbaus. Der Reaktionsansatz war der gleiche wie beim ausführlich beschriebenen Beispiel; die Zugabe der Chromtrioxydlösung geschah jedoch innerhalb 15 Min. bei 15—20°, wonach man nur 30 Minuten stehen liess. Den Ätherauszug schüttelte man nur mit Natronlauge und erhielt so eine Ausbeute von mindestens 30% Acetyl-betulinsäure, also mehr als bei längerem Stehen. Diese Arbeitsweise ist empfehlenswert, wenn man nur Acetyl-betulinsäure zu bereiten wünscht, ohne die Dicarbonsäuren.

Acetyl-betulinsäure.

Zur Reinigung des im ausführlich beschriebenen Versuch erhaltenen Rohprodukts vom Smp. 275—285° wurden 10 g Substanz in 500 cm³ Methanol und 50 cm³ Eisessig gelöst und nach dem Filtrieren in der Hitze mit einem Gemisch von 100 cm³ Wasser und 50 cm³ Methanol versetzt. Wenn nötig, kann man die Lösung zuerst mit Tierkohle klären. Nach ungefähr dreimaligem Umkrystallisieren änderte sich der Schmelzpunkt der dünnen Blättchen nicht mehr und lag bei 288—290°. Mit Tetranitromethan tritt Gelbfärbung ein. Analysiert wurden 3 verschiedene Präparate.

a) 3,612 mg Subst. gaben 10,23 mg CO₂ und 3,34 mg H₂O
 24,597; 24,297; 16,418; 14,006 mg Subst. verbrauchten beim Titrieren in alkohol.

Lösung 4,907; 4,798; 3,295; 2,809 cm³ 0,01-n. Kalilauge.

b) 3,487 mg Subst. gaben 9,85 mg CO₂ und 3,12 mg H₂O.

c) 3,777; 3,851 mg Subst. gaben 10,673; 10,904 mg CO₂ und 3,361; 3,488 mg H₂O.

C₃₂H₅₀O₄ Ber. C 77,05 H 10,11% Äquiv.-Gew. 498,4

a) Gef. „ 77,24 „ 10,35% „ „ 501; 506; 498; 499

b) Gef. „ 77,03 „ 10,00%

c) Gef. „ 77,06; 77,21 „ 9,95; 10,14%

[α]_D = +20,1° (in Chloroform; l = 1 dm; c = 5,69; α = +1,14°).

Methylester. Die Säure wurde in Methanol gelöst und mit überschüssiger ätherischer Lösung von Diazomethan stehen gelassen. Umkrystallisiert wurde aus Methanol-Wasser oder aus Äther-Metha-

nol. Das in Form von Stäbchen krystallisierende Produkt schmolz bei 200—202°. Mit Tetranitromethan tritt eine Gelbfärbung ein. Analysiert wurden 2 Präparate.

- a) 3,668 mg Subst. gaben 10,39 mg CO₂ und 3,37 mg H₂O
 4,816 mg Subst. gaben nach der Mikro-Zeisel-Methode 2,245 mg AgJ
 12,857 mg Subst. wurden 22 Stunden mit 0,5-n. alkohol. Kalilauge gekocht, wobei 0,244 cm³ 0,1-n. Lauge verbraucht wurden.
 12,879 mg Subst. wurden 48 Stunden mit 1,0-n. alkohol. Kalilauge gekocht, wobei 0,309 cm³ 0,1-n. Lauge verbraucht wurden.
- b) 3,506 mg Subst. gaben 9,95 mg CO₂ und 3,25 mg H₂O
 4,362 mg Subst. gaben nach der Mikro-Zeisel-Methode 2,026 mg AgJ
 21,134 mg Subst. wurden 24 Stunden mit 1,0-n. alkohol. Kalilauge gekocht, wobei 0,519 cm³ 0,1-n. Lauge verbraucht wurden.
- | | | | | | | | | |
|--|--------|-------|-------|-------|-------------------|-------------|-----------|-------|
| C ₃₃ H ₅₂ O ₄ | Ber. C | 77,28 | H | 10,23 | CH ₃ O | 6,05% | Mol.-Gew. | 512,4 |
| a) Gef. „ | 77,25 | „ | 10,28 | „ | 6,16% | Äquiv.-Gew. | 527; 416 | |
| b) Gef. „ | 77,39 | „ | 10,37 | „ | 6,13% | „ | „ | 407 |
- [α]_D = +17,1° (in Chloroform, l = 1 dm, c = 3,20, α = +0,55°)

Verseifung der Acetyl-betulinsäure.

1 g Substanz wurde 7 Stunden mit 32 cm³ 1,5-n. alkohol. Kalilauge gekocht, die Lösung im Vakuum konzentriert, mit Salzsäure und Wasser versetzt und mit Äther ausgezogen. Das Verseifungsprodukt liess sich aus Lösungsmitteln nicht in gut krystallisierter Form gewinnen; es schmolz bei 295—297° und gab, gemischt mit Acetyl-betulinsäure, eine deutliche Schmelzpunktsdepression. Es wurde daher der Ester hergestellt.

Betulinsäure-methylester. Die Veresterung geschah durch Umsetzung der methanolischen Lösung der rohen Betulinsäure mit ätherischer Lösung von Diazomethan. Nach dem Verdünnen mit Äther wurde mit Wasser und verdünnter Natronlauge gewaschen. Mehrmaliges Umkrystallisieren aus wässrigem Aceton führte zu einem gut krystallisierten Produkt vom Smp. 224—225°. Mit Tetranitromethan tritt eine Gelbfärbung ein. Analysiert wurden 2 verschiedene Präparate.

- a) 3,823 mg Subst. gaben 11,10 mg CO₂ und 3,72 mg H₂O
 4,679 mg Subst. gaben nach der Mikro-Zeisel-Methode 2,442 mg AgJ
- b) 3,559 mg Subst. gaben 10,35 mg CO₂ und 3,35 mg H₂O
 3,345; 5,020 mg Subst. gaben nach der Mikro-Zeisel-Methode 1,664; 2,552 mg AgJ
- | | | | | | | |
|--|--------|-------|-------|-------|-------------------|-------|
| C ₃₁ H ₅₀ O ₃ | Ber. C | 79,10 | H | 10,71 | CH ₃ O | 6,59% |
| a) Gef. „ | 79,18 | „ | 10,89 | „ | 6,89% | |
| b) Gef. „ | 79,30 | „ | 10,53 | „ | 6,57; 6,71% | |
- [α]_D = +5,0° (in Chloroform, l = 1 dm, c = 4,07, α = +0,19°)

Beim Kochen mit 1,0-n. alkohol. Kalilauge wurden nur höchstens Spuren der Substanz verseift. Beim Kochen mit Acetanhydrid wurde Acetyl-betulinsäure-methylester erhalten, der nach Schmelzpunkt und Mischprobe mit dem oben beschriebenen Präparat identisch war.

Katalytische Hydrierung der Acetyl-betulinsäure.

Gearbeitet wurde in Eisessiglösung in Gegenwart von Platin-oxyd-Katalysator nach *Adams* und *Shriner*, wobei 1 Mol Wasserstoff verbraucht wurde. Nach dem Abfiltrieren des Platins wurde die heisse Eisessiglösung mit Wasser versetzt bis zur beginnenden Krystallisation. Die Substanz wurde einigemal aus Eisessig-Wasser umkrystallisiert und schmolz nach vorhergehender starker Sinterung bei ungefähr 307—309°. Da das Produkt aber nicht analysenrein war, bereiteten wir daraus den Methylester durch Umsetzung in ätherischer Lösung mit Diazomethan. Nach dem Waschen mit Sodalösung wurde das neutrale Produkt einigemal aus Acetanhydrid umkrystallisiert, wonach es bei 238—239° schmolz.

3,696; 3,900 mg Subst. gaben 10,41; 11,04 mg CO₂ und 3,53; 3,66 mg H₂O
 4,622; 4,075 mg Subst. gaben nach der Mikro-Zeisel-Methode 2,302; 1,874 mg AgJ
 $C_{33}H_{54}O_4$ Ber. C 76,99 H 10,57 CH₃O 6,02%
 Gef. „ 76,81; 77,19 „ 10,69; 10,50 „ 6,58; 6,07%

Dicarbonensäure A.

Die Isolierung dieser Dicarbonensäure bei der Oxydation von Betulin-mono-acetat ist oben beschrieben worden; das bei der Behandlung der Mutterlauge von der Acetyl-dicarbonensäure E mit alkoholischer Kalilauge erhaltene Rohprodukt, das je nach dem Reinheitsgrad zwischen 325 und 340° schmolz, wurde zuerst einigemal aus einem Gemisch von Äther-Essigester umkrystallisiert. Es wurden dabei z. B. 4,5 g des Rohproduktes viermal mit je 700 cm³ eines Gemisches von Äther-Essigester (im Verhältnis 1:3) gekocht und jeweils vom Ungelösten abgetrennt, bis endlich vollständige Auflösung erzielt werden konnte. Nach dem Eindampfen auf 200 cm³ konnten 2,2 g Krystalle erhalten werden und weitere 0,9 g von annähernd gleichem Reinheitsgrad beim Konzentrieren der Mutterlauge auf 100 cm³. Weiter wurde zweimal aus Dioxan-Xylol umkrystallisiert, wonach sich der Smp. von 338—340° nicht mehr änderte. Die dünnen Stäbchen sind in Dioxan ziemlich löslich, schwer löslich dagegen in den anderen üblichen Lösungsmitteln. Mit Tetranitromethan wird keine Gelbfärbung beobachtet. Analysiert wurden 2 Präparate.

- a) 3,688; 2,142 mg Subst. gaben 9,89; 5,742 mg CO₂ und 3,32; 1,917 mg H₂O
 15,649 mg Subst. verbrauchten beim Titrieren mit 0,01-n. alkoholischer Kalilauge in der Wärme 6,683 cm³ derselben
- b) 3,664; 3,752 mg Subst. gaben 9,80; 10,046 mg CO₂ und 3,26; 3,384 mg H₂O
 10,292 mg Subst. verbrauchten beim Titrieren mit 0,01-n. alkoholischer Kalilauge in der Wärme 4,467 cm³ derselben
- | | | | |
|-------------------|--------------|-----------------|-------------------------------|
| $C_{29}H_{48}O_5$ | Ber. C 73,07 | H 10,15% | $\frac{1}{2}$ Mol.-Gew. 238,2 |
| a) Gef. „ | 73,13; 73,10 | „ 10,07; 10,01% | Äquiv.-Gew. 234 |
| b) Gef. „ | 72,94; 73,02 | „ 9,96; 10,09% | „ „ 230 |
- $[\alpha]_D = -53^\circ$ (in Dioxan, l = 1 dm, c = 1,09, $\alpha = -0,58^\circ$)

Einwirkung von Acetanhydrid. 200 mg Dicarbonsäure A wurden 3 Stunden mit 10 cm³ Acetanhydrid gekocht, und dann verdampfte man im Vakuum zur Trockne. Der zähe Rückstand wurde in Benzol gelöst und mit Tierkohle entfärbt. Beim Verdunsten konnten keine Krystalle erhalten werden. Es liegt anscheinend ein amorphes Anhydrid vor. 30 mg dieses Produkts wurden 5 Minuten mit 5 cm³ 0,1-n. alkohol. Kalilauge gekocht, dann mit dem dreifachen Volumen Wasser verdünnt, mit Salzsäure angesäuert und mit Äther ausgezogen. Umkrystallisieren aus Essigester lieferte Krystalle vom Smp. 337—339°, die, mit Dicarbonsäure A gemischt, keine Depression des Schmelzpunktes erlitten. Beim Kochen des rohen Anhydrids mit Methanol konnten keine Krystalle erhalten werden.

Dimethylester. Zur Veresterung wurde die Dicarbonsäure in Dioxan gelöst und mit einer ätherischen Lösung von Diazomethan stehen gelassen. Aufgearbeitet wurde durch Schütteln mit Sodaauslösung und Ausziehen mit Äther. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus wässrigem Methanol wurde ein konstanter Schmelzpunkt erreicht, der bei 179—181° lag. Mit Tetranitromethan tritt keine Gelbfärbung auf. Analysiert wurden zwei Präparate.

- a) 3,761; 3,420 mg Subst. gaben 10,17; 9,27 mg CO₂ und 3,44; 3,19 mg H₂O
 4,298; 3,875 mg Subst. gaben nach energisch durchgeführter Mikro-Zeisel-Methode (5-maliges Überdestillieren!) 3,970; 3,554 mg AgJ
- b) 3,344; 2,900 mg Subst. gaben 9,052; 7,830 mg CO₂ und 3,048; 2,724 mg H₂O
 2,896 mg Subst. gaben nach energisch durchgeführter Mikro-Zeisel-Methode (wie oben)
 2,586 mg AgJ

C ₃₁ H ₅₂ O ₅	Ber. C 73,76	H 10,39	CH ₃ O 12,28%
a) Gef. „	73,74; 73,92	„ 10,23; 10,44	„ 12,20; 12,11%
b) Gef. „	73,81; 73,63	„ 10,20; 10,51	„ 11,80%

[α]_D = -57° (in Chloroform, l = 1 dm, c = 0,91, α = -0,52°)

24-stündiges Kochen des Dimethylesters mit 1,0-n. alkoholischer Kalilauge führte zu keinem Alkaliverbrauch.

Acetyl-dicarbonsäure E.

Die Isolierung dieser Dicarbonsäure bei der Oxydation von Betulin-mono-acetat ist oben beschrieben worden; das aus dem Sodaauszug erhaltene Rohprodukt schmolz zwischen 325—330°. Zur weiteren Reinigung wurden 4,7 g Rohprodukt in einem Gemisch von 300 cm³ Essigester und 50 cm³ Äther in der Siedehitze gelöst. Beim Eindampfen der Lösung auf 200 cm³ krystallisierten 3 g Substanz aus; ein weiteres g von annähernd gleichem Reinheitsgrad konnte bei Konzentrieren der Mutterlauge auf ungefähr 40 cm³ gewonnen werden. Zur Analyse wurde das Produkt in verschiedener Weise gereinigt, da die Analysenwerte nicht befriedigend waren. Wir geben hier die Lösungsmittel an, aus denen die 4 Analysenpräparate umkrystallisiert worden sind: a) aus Essigester, b) aus

Essigester und dann aus Methanol-Wasser, c) aus Essigester, dann aus Methanol-Wasser und schliesslich aus Eisessig-Wasser, d) aus Essigester, dann aus Methanol-Wasser und schliesslich wurde sublimiert (im Hochvakuum). Der Schmelzpunkt dieser Präparate lag in der Regel bei 339—340°.

- a) 3,686 mg Subst. gaben 9,800 mg CO₂ und 3,096 mg H₂O
 19,081 mg Subst. verbrauchten bei der Titration in alkohol. Lösung 6,722 cm³ 0,01-n. Natronlauge
 20,219 mg Subst. wurden 22 Stunden mit 0,5-n. alkohol. Kalilauge gekocht, wobei 0,865 cm³ 0,1-n. Lauge verbraucht wurden.
- b) 3,766 mg Subst. gaben 9,866 mg CO₂ und 3,236 mg H₂O
 16,473 mg Subst. verbrauchten bei der Titration 5,716 cm³ 0,01-n. alkohol. Kalilauge
- c) 3,702; 3,689; 3,751 mg Subst. gaben 9,935; 9,779; 9,958 mg CO₂ und 3,153; 3,153; 3,169 mg H₂O
 10,302 mg Subst. verbrauchten bei der Titration 3,763 cm³ 0,01-n. alkohol. Kalilauge
- d) 3,610; 3,714; 3,752 mg Subst. gaben 9,590; 9,886; 10,006 mg CO₂ und 3,094; 3,155; 3,169 mg H₂O
- | | | | | |
|--|---------------------|---------------------|-------------------|----------------|
| C ₃₁ H ₄₈ O ₆ | Ber. C 72,04 | H 9,37% | ½ Äquiv.-Gew. 258 | ⅓ 172 |
| C ₃₂ H ₅₀ O ₆ | Ber. „ 72,40 | „ 9,50% | ½ „ „ | 265 ⅓ 177 |
| C ₃₂ H ₅₂ O ₆ | Ber. „ 72,13 | „ 9,84% | ½ „ „ | 266 ⅓ 178 |
| a) Gef. „ | 72,50 | „ 9,40% | „ „ | 284 (Tit.) |
| | | | „ „ | 234 (Verseift) |
| b) Gef. „ | 71,44 | „ 9,61% | „ „ | 288 (Tit.) |
| c) Gef. „ | 73,18; 72,28; 72,40 | „ 9,53; 9,56; 9,45% | „ „ | 274 (Tit.) |
| d) Gef. „ | 72,44; 72,59; 72,72 | „ 9,59; 9,51; 9,45% | „ „ | |

$$[\alpha]_D = +20,6^\circ \text{ (in Chloroform; } l = 1 \text{ dm; } c = 0,679; \alpha = 0,14^\circ)$$

Einwirkung von Acetanhydrid. 200 mg der Acetyl-dicarbonensäure E wurden 3 ½ Stunden mit 10 cm³ Acetanhydrid gekocht, wonach man die Lösung im Vakuum zur Trockne verdampfte, den Rückstand in Benzol auflöste und die Lösung mit Tierkohle behandelte. Es gelang aber nicht, aus wasserfreien Lösungen dieses Produkts Krystalle zu erhalten, sondern erst aus wasserhaltigem Essigester. Die Krystalle bestanden dem Schmelzpunkt und der Mischprobe nach aus Acetyl-dicarbonensäure E.

Acetyl-dimethylester. Die Acetyl-dicarbonensäure E wurde in methylalkoholischer Lösung mit einer ätherischen Lösung von Diazomethan umgesetzt. Nach dem Waschen mit Sodalösung wurde das Umsetzungsprodukt umkrystallisiert. Bei der Reinigung der 3 Analysenpräparate, die von verschiedenen Herstellungen des Esters herrührten, wurden folgende Lösungsmittel verwendet:

- a) 2-mal aus wässrigem Methanol und dann 2-mal aus Acetanhydrid,
 b) 3-mal aus Acetanhydrid, c) 2-mal aus Acetanhydrid und dann 2-mal aus wässrigem Aceton. Der Smp. lag in allen Fällen bei 243—245°. Mit Tetranitromethan gibt die Substanz keine Gelbfärbung.
- a) 3,523; 4,040; 3,852 mg Subst. gaben 9,40; 10,76; 10,28 mg CO₂ und 3,10; 3,49; 3,31 mg H₂O
 2,420; 3,848 mg Subst. gaben nach der Mikro-Zeisel-Methode 2,044; 3,237 mg AgJ

- b) 3,738 mg Subst. gaben 10,03 mg CO₂ und 3,32 mg H₂O
 21,517 mg Subst. wurden 24 Stunden mit 1,0-n. alkohol. Kalilauge gekocht, wobei
 0,421 cm³ 0,1-n. Lauge verbraucht wurden
- c) 3,943; 3,940 mg Subst. gaben 10,542; 10,54 mg CO₂ und 3,457; 3,42 mg H₂O
- | | | | |
|--|--------------------|---------------------------------|--------------------------|
| C ₃₃ H ₅₂ O ₆ | Ber. C 72,75 | H 9,62 | CH ₃ O 11,39% |
| | | | Mol.-Gew. 544,4 |
| C ₃₄ H ₅₄ O ₆ | Ber. „ 73,07 | „ 9,74 | CH ₃ O 11,11% |
| | | | Mol.-Gew. 558,4 |
| C ₃₄ H ₅₆ O ₆ | Ber. „ 72,81 | „ 10,06 | CH ₃ O 11,06% |
| | | | Mol.-Gew. 560,4 |
| a) Gef. „ 72,76; 72,63; 72,78 | „ 9,85; 9,67; 9,62 | CH ₃ O 11,16; 11,11% | Mol.-Gew. 511 |
| b) Gef. „ 73,17 | „ 9,94% | | |
| c) Gef. „ 72,91; 72,95 | „ 9,81; 9,71% | | |
- [α]_D = +19° (in Chloroform; l = 1 dm; c = 1,47; α = +0,28°)

Dimethylester der Dicarbonsäure E. 260 mg der Acetyl-dicarbonsäure E wurden 5 Stunden mit 15 cm³ 1,5-n. alkohol. Kalilauge gekocht. Die rohe Oxysäure schmolz bei ungefähr 320—325° (nach Sinterung von 300° ab) und wurde in ätherischer Lösung mit Diazomethan methyliert. Nach dem Waschen mit Natronlauge wurden 2 Analysenpräparate hergestellt, das eine Präparat a) viermal aus wässrigem Methanol umkrystallisiert (Smp. 243—245°), und das andere (Präparat b) dreimal aus wässrigem Aceton (Smp. 245—246°). Die Substanz gibt mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung und krystallisiert in Form dicker Nadelchen.

- a) 3,683 mg Subst. gaben 10,06 mg CO₂ und 3,36 mg H₂O
 3,643 mg Subst. gaben nach der Mikro-Zeisel-Methode 3,378 mg AgJ
 16,2 mg Subst. verbrauchten bei 24-stünd. Kochen mit 1,0-n. alkohol. Kalilauge kein Alkali.
- b) 3,763 mg Subst. gaben 10,24 mg CO₂ und 3,35 mg H₂O
 3,696; 4,171 mg Subst. gaben 3,489; 3,874 mg AgJ
 19,8 mg Subst. verbrauchten bei 24-stünd. Kochen mit 1,0-n. alkohol. Kalilauge keine Lauge.
- | | | | |
|--|--------------|-----------------|--------------------------|
| C ₃₁ H ₅₀ O ₅ | Ber. C 74,04 | H 10,03 | CH ₃ O 12,34% |
| C ₃₂ H ₅₂ O ₅ | Ber. „ 74,36 | „ 10,15 | „ 12,02% |
| C ₃₂ H ₅₄ O ₅ | Ber. „ 74,08 | „ 10,50 | „ 11,96% |
| a) Gef. „ 74,49 | „ 10,21 | „ 12,25% | |
| b) Gef. „ 74,21 | „ 9,96 | „ 12,47; 12,27% | |

Oxydation der Acetyl-betulinsäure mit Chromtrioxyd.

300 mg Acetyl-betulinsäure wurden in 12 cm³ Eisessig gelöst und bei 90° innerhalb 5 Minuten mit einer Lösung von 180 mg Chromtrioxyd in 0,5 cm³ Wasser und 1 cm³ Eisessig versetzt. Das Gemisch wurde noch 30 Minuten auf 90° erhitzt, dann in 100 cm³ 10-proz. Kochsalzlösung gegossen und zweimal mit Äther ausgezogen. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser gewaschen und verdunstet. Der Rückstand wurde in Eisessig gelöst und mit Wasser gefällt; den Niederschlag krystallisierte man zweimal aus Essigester um,

wonach er bei 338—339° schmolz und mit der Acetyl-dicarbonensäure E keine Schmelzpunktsdepression zeigte. Ausbeute 8—10%.

Die Essigester-Mutterlauge wurde mit Alkohol versetzt und bis zur vollständigen Entfernung des Essigesters verdampft. Es wurde dann mit überschüssiger 1-n. alkoholischer Kalilauge gekocht, die Lösung auf die Hälfte eingedampft, mit Salzsäure angesäuert und der Niederschlag nach dem Waschen und Trocknen zweimal aus Essigester umkrystallisiert. Nach Schmelzpunkt und Mischprobe lag reine Dicarbonensäure A vor. Ausbeute 8—10%.

Die Mikroanalysen sind in unserem Mikrolaboratorium unter der Leitung von Herrn Privatdoz. Dr. M. Furter ausgeführt worden.

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

192. Über Steroide und Sexualhormone.

(47. Mitteilung¹).

Kondensation von Cholestenon mit Oxalester

von L. Ruzicka und Pl. A. Plattner.

(2. XI. 38.)

Die Einführung einer zweiten, zwischen den Kohlenstoffatomen 1 und 2 liegenden Doppelbindung in den Ring A des Cholestenons und analog gebauter Steroide durch Bromierung und Bromwasserstoffabspaltung ist schon von verschiedener Seite versucht worden, da die dabei zu erwartenden Dienone sich vielleicht in Phenole der Östronreihe verwandeln lassen könnten. Beim Cholestenon selbst führt die Bromierung jedoch zu 6-Brom-cholestenon, und die Bromwasserstoffabspaltung gibt $\Delta^{4,6}$ -Cholestadienon. Wir haben nun versucht, durch vorherige Einführung eines geeigneten dirigierenden Substituenten eine Bromierung in 2-Stellung zu erzwingen.

Zu diesem Zwecke wurde Cholestenon mit Oxalester kondensiert. Der dabei entstehenden Verbindung kommt, wie die weitere Untersuchung ergab, die in Formel I angegebene Konstitution zu. Über den Carbonester II und das Bromierungsprodukt III hofften wir zu dem gesuchten $\Delta^{1,4}$ -Cholestadienon zu gelangen. Dieses Ziel liess sich nicht verwirklichen²); jedoch führte die Untersuchung der

¹) 46. Mitteilung Helv. 21, 1699 (1938).

²) Das $\Delta^{1,4}$ -Cholestadienon ist inzwischen von *Inhoffen* und *Huang-Minlon* auf anderem Wege hergestellt worden; vgl. B. 71, 1720 (1938).