

beim ersten Versuch erhaltenen 1,7,8-Trimethyl-phenanthren zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung. Aus dem reinen Kohlenwasserstoff wurde auch das Trinitrobenzolat hergestellt, das bei 192—193° schmolz und mit dem Vergleichspräparat aus Versuch 1 ebenfalls keine Depression ergab.

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn *Hans Gubser* ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium der
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

183. Zur Kenntnis der Triterpene

(51. Mitteilung)¹⁾

Die Umwandlung von Betulin in Lupeol

von *L. Ruzicka* und *M. Brenner*.

(1. XI. 39.)

Die näher untersuchten Triterpene kann man — mit einigen Ausnahmen — auf Grund genetischer Zusammenhänge in drei Gruppen teilen. Es sind dies die Gruppen des aliphatischen Squalens²⁾ des pentacyclischen β -Amyrins und des ebenfalls pentacyclischen α -Amyrins.

Das Squalen ist bisher der einzige Vertreter seines Typus geblieben. Abkömmlinge des β -Amyrins sind: Oleanolsäure³⁾, Gypsogenin⁴⁾, Hederagenin⁴⁾, Erythrodiol³⁾⁵⁾, Glycyrrhetinsäure⁶⁾ und α -Boswellinsäure⁷⁾. Als solche des α -Amyrins haben sich Ursolsäure⁸⁾ und β -Boswellinsäure⁹⁾ erwiesen.

Zu den oben erwähnten Ausnahmen, die sich in keine der drei Gruppen einreihen lassen, gehören auch das Betulin und das Lupeol. Zwar wurden bei der Selendehydrierung des Betulins alle¹⁰⁾ jene Dehydrierungsprodukte isoliert, die auch aus den Amyrinen und aus

¹⁾ 50. Mitt. Helv. **22**, 948 (1939).

²⁾ *P. Karrer* und *A. Helfenstein*, Helv. **14**, 78 (1931).

³⁾ *L. Ruzicka* und *H. Schellenberg*, Helv. **20**, 1553 (1937).

⁴⁾ *L. Ruzicka* und *G. Giacomello*, Helv. **20**, 299 (1937).

⁵⁾ *J. Zimmermann*, Helv. **19**, 247 (1936).

⁶⁾ *L. Ruzicka* und *A. Marxer*, Helv. **22**, 195 (1939).

⁷⁾ *L. Ruzicka* und *W. Wirtz*, noch nicht publizierte Versuche.

⁸⁾ *J. A. Goodson*, Soc. **1938**, 999.

⁹⁾ *L. Ruzicka* und *W. Wirtz*, Helv. **22**, 948 (1939).

¹⁰⁾ Mit Ausnahme des 1,8-Dimethyl-2-oxypicens, das wir bis jetzt nicht sicher nachweisen konnten.

der Oleanolsäure entstehen, nämlich: 1,2,3,4-Tetramethyl-benzol¹⁾, 1,2,5,6-Tetramethyl-naphtalin¹⁾, Oxy-agathalin¹⁾, Sapotalin¹⁾, 2,7-Dimethyl-naphtalin²⁾ und 1,8-Dimethyl-picen²⁾. Dagegen unterscheidet sich das Betulin von den Amyrinen charakteristisch durch die Hydrierbarkeit der Doppelbindung. Trotz der übereinstimmenden Dehydrierungsergebnisse erscheint es uns vorderhand verfrüht, näher auf die Frage der Beziehungen zwischen Betulin und den Amyrinen einzutreten. Lupeol lieferte bei der Selendehydrierung³⁾ nur Agathalin und Oxy-agathalin. Von besonderem Interesse ist das Fehlen von Sapotalin, worauf schon früher³⁾ hingewiesen wurde.

Auf Grund dieser Dehydrierungsergebnisse erschien eine Übereinstimmung im Bau der Betulin- und der Lupeol-Molekel wenig wahrscheinlich. Es war daher sehr überraschend, dass es uns tatsächlich gelang, das Betulin durch Austausch der primären Hydroxylgruppe gegen Wasserstoff in Lupeol umzuwandeln.

Zu diesem Zwecke wurde die primäre Alkoholgruppe in die Aldehydgruppe umgewandelt, und das entsprechende Semicarbazon nach *Wolff-Kishner* mit Natriumäthylat behandelt. Es ist dies prinzipiell derselbe Weg, der im hiesigen Laboratorium zur Reduktion der Triterpen-carbonsäuren beschritten wurde⁴⁾. Der spezielle Arbeitsgang war folgender.

Ausgehend von Betulin-monoacetat⁵⁾ erhielten wir durch vorsichtige Oxydation mit Chromtrioxyd in Essigsäure den Acetylbetulinaldehyd in einer Ausbeute von ca. 80%. Er schmilzt bei 199—200° (im Hochvakuum), zeigt die spez. Drehung $[\alpha]_D = +30,3^{\circ}$ (Chloroform), weist in Alkohol ein für die Carbonylgruppe charakteristisches Absorptionsmaximum bei 2850 Å ($\log \epsilon = 1,7—1,8$) auf und gibt mit Tetranitromethan Gelbfärbung. Es ist möglich, dass das angebliche Keton vom Smp. 182—183° und $[\alpha]_D = +30,26^{\circ}$, das *R. Vesterberg* in einer vorläufigen Mitteilung⁶⁾ über die Oxydation von Betulin-monoacetat erwähnt, mit unserem Aldehyd identisch ist. — Die Umsetzung des Aldehyds mit Semicarbazid-acetat lieferte neben dem erwarteten Semicarbazon (Schmelzpunkt zwischen 270° und 280°) ein sehr schwerlösliches N-haltiges Produkt, für das wir vorläufig keine Formel angeben können. Desoxy-betulin, welches bei der Behandlung des Semicarbazons mit Natriumäthylat bei 180° entsteht, schmilzt bei 212,5—214,5°. Die Mischprobe mit Lupeol vom gleichen Schmelzpunkt zeigt keine Depression. Die spez.

1) *L. Ruzicka* und *H. Brümmer*, *Helv.* **15**, 453, 1501 (1932).

2) *L. Ruzicka*, *H. Schellenberg* und *M. Brenner*: nicht publizierte Versuche.

3) *L. Ruzicka* und *van Veen*, *Z. physiol. Ch.* **184**, 80 (1929). *L. Ruzicka*, *M. Furter*, *P. Pieth* und *H. Schellenberg*, *Helv.* **20**, 1564 (1937).

4) *L. Ruzicka* und *H. Schellenberg*, *Helv.* **20**, 1553 (1937).

5) *Helv.* **21**, 1708 (1938).

6) *R. Vesterberg*, *B.* **65**, 1305 (1932).

Drehung des Desoxy-betulins beträgt $[\alpha]_D = +27,2^{\circ}$ (Chloroform). Für Lupeol geben *Heilbronn, Kennedy* und *Spring*¹⁾ an: $[\alpha]_D = +26,4^{\circ}$ (Chloroform).

Dieselbe Übereinstimmung ergab sich für die Acetate, Benzoate und die Oxydationsprodukte Desoxy-betulon und Lupeon, sowie für deren Oxime. Daraus muss die Identität von Desoxy-betulin mit Lupeol gefolgert werden.

Den drei Grundtypen der Triterpene Squalen, β -Amyrin und α -Amyrin kann jetzt als vierter der Typus Lupeol an die Seite gestellt werden.

Experimenteller Teil²⁾.

Acetyl-betulinaldehyd.

9,5 g Betulin-monoacetat³⁾ wurden bei Zimmertemperatur in 3,2 Liter Eisessig gelöst und nach Zugabe von 475 cm³ Wasser durch Einstellen in Eiswasser auf 2—3^o abgekühlt. Zu dieser Lösung fügte man im Laufe von 5 Minuten unter starkem Rühren eine Lösung von 11,5 g Chromtrioxyd in 530 cm³ 90-proz. Eisessig. Die Lösung färbte sich sofort dunkler; eine Temperaturerhöhung trat nicht ein. Nach beendeter Zugabe des Chromtrioxyds wurde die Kühlvorrichtung entfernt und 40 Minuten weiter gerührt. Es wurden nun 100 cm³ Methanol, dann in dünnem Strahl 4 Liter Wasser zugefügt. Der erhaltene Niederschlag liess sich gut absaugen. Nachdem er auf der Nutsche gründlich mit Wasser gewaschen worden war, löste man ihn in Äther, schüttelte die ätherische Lösung nacheinander mit Sodaauslösung, Salzsäure und Wasser, verdampfte den Äther und trocknete durch Erwärmen im Vakuum. Der Rückstand wurde mit 7,5 g frisch destilliertem Bernsteinsäure-anhydrid und 50 cm³ Pyridin während einer Stunde auf dem Wasserbade erwärmt und hierauf über Nacht stehen gelassen. Nach dem Verdampfen des Pyridins durch Erwärmen im Vakuum nahm man den Rückstand in Äther auf, filtrierte vom schwerlöslichen Bernsteinsäure-anhydrid ab, wusch die Lösung mit Salzsäure und nachher mit Wasser, trocknete mit Natriumsulfat und verdampfte den Äther. Die erhaltenen 9,1 g Substanz wurden in Benzol gelöst und durch eine Säule von 150 g Aluminiumoxyd (nach *Brockmann*) filtrierte. Benzol eluierte total 7,8 g; davon wurden die ersten und die letzten 0,2 g verworfen. Zur Reinigung krystallisierte man den rohen Aldehyd aus einem Äther-Methanol-Gemisch um.

¹⁾ Soc. 1938, 331.

²⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und, falls keine andere Angabe vorliegt, in einer zugeschmolzenen Kapillare bestimmt worden. In einigen Fällen (vgl. im Text) wurde die Kapillare vor dem Zuschmelzen evakuiert.

³⁾ Helv. 21, 1708 (1938).

Das analysenreine, getrocknete Produkt schmilzt im Hochvakuum bei 199—200° (Block vorgeheizt auf 160° und sehr langsam weitererwärmt.) Mit Tetranitromethan tritt eine Gelbfärbung ein. Der Aldehyd zeigt in alkoholischer Lösung ein Absorptionsmaximum bei 2850 Å (log. $\epsilon = 1,7$ — $1,8$).

$$[\alpha]_D = +30,3^\circ \quad (c = 2,01 \text{ in Chloroform})$$

3,751 mg Subst. gaben 10,948 mg CO₂ und 3,471 mg H₂O

C ₃₂ H ₅₀ O ₃	Ber. C	79,61	H	10,44%
	Gef. „	79,59	„	10,50%

Semicarbazon. 6,3 g roher Acetyl-betulinaldehyd wurden mit Semicarbazid-acetat (aus 14 g Semicarbazid-chlorhydrat und 21 g krystall. Natriumacetat) und 1000 cm³ Methanol 75 Minuten auf dem Wasserbad gekocht. Schon während des Kochens begannen sich schwerlösliche Krystalle abzuscheiden. Nach eintägigem Stehen wurden dieselben filtriert (0,75 g). Aus der Mutterlauge liess sich durch Fällen mit Wasser das leichter lösliche Hauptprodukt gewinnen. Letzteres wusch man auf der Nutsche mit 4—5 Liter siedend heissem Wasser und kochte es nach scharfem Trocknen zuerst mit Petroläther (Sdp. 40—70°) und dann mit Äther aus. Der nicht in Lösung gegangene Anteil wurde einmal aus Chloroform-Alkohol umgelöst, wobei man 2,8 g Krystalle erhielt. Die durch weiteres Umkrystallisieren aus Chloroform-Alkohol völlig gereinigte Substanz schmolz im Hochvakuum je nach der Art des Erhitzens bei einer Temperatur zwischen 270 und 280°.

3,400 mg Subst. gaben 9,158 mg CO₂ und 3,013 mg H₂O

3,945 mg Subst. gaben 0,289 cm³ N₂ (24°, 719 mm)

C ₃₃ H ₅₃ O ₃ N ₃	Ber. C	73,42	H	9,90	N	7,79%
	Gef. „	73,53	„	9,92	„	7,96%

Es liegt also das Semicarbazon des Acetyl-betulinaldehyds vor.

Das schwerlösliche Semicarbazon wurde auch bei Verwendung von vorgeinigtem Aldehyd immer als Nebenprodukt erhalten. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Chloroform-Alkohol schmolz es konstant bei 291—294°, wenn die Substanz in den auf 210° vorgeheizten Block gebracht wurde. Die Mischprobe mit dem Hauptprodukt zeigte eine deutliche Depression des Schmelzpunktes.

Gef. C 79,97 H 10,46 N 3,87 COCH₃ 6,48%

Aus diesen Werten konnten wir keine plausible Formel ableiten.

Desoxy-betulin (Lupeol).

1,5 g Semicarbazon des Acetyl-betulinaldehyds wurden mit einer Lösung von 2 g Natrium in 40 cm³ absolutem Alkohol während 24 Stunden im Autoklaven auf 180° erhitzt. Das Reaktionsprodukt nahm man nach dem Ansäuern mit 2-n. Salzsäure in Äther auf, schüttelte abwechselungsweise mit Natronlauge und Salzsäure, dann mit Wasser, trocknete und verdampfte den Äther. Der Rückstand wog 1,12 g. Davon wurden 620 mg in Hexan gelöst und durch eine Säule von

20 g Aluminiumoxyd (nach *Brockmann*) filtriert. Hexan eluierte 70 mg Öl, das beim Stehen nicht krystallisierte. Benzol löste nachher insgesamt 510 mg Substanz ab, wovon die ersten 140 mg abgetrennt und verworfen wurden. Der Rest krystallisierte aus verdünntem Alkohol in verfilzten Nadelchen.

Das analysenreine, getrocknete Desoxy-betulin schmolz bei 212,5—214,5°. Die Mischprobe mit Lupeol vom gleichen Schmelzpunkt ergab keine Depression.

$$[\alpha]_D = +27,2^{\circ} \quad (c = 2,02 \text{ in Chloroform})$$

Für Lupeol wird angegeben¹⁾ $[\alpha]_D = +26,4^{\circ}$ ($c = 3,51$ in Chloroform).

3,753 mg Subst. gaben 11,624 mg CO₂ und 3,971 mg H₂O

C ₃₀ H ₅₀ O	Ber. C 84,44	H 11,81%
	Gef. „ 84,46	„ 11,84%

Benzoat. 190 mg Desoxy-betulin, 5 cm³ Pyridin und 2,5 g Benzoylchlorid wurden 3 Stunden auf 100° erwärmt, über Nacht stehen gelassen und dann wie üblich aufgearbeitet. Zur Reinigung filtrierte man das rohe, in Hexan gelöste Benzoat durch eine Säule von 20 g Aluminiumoxyd (nach *Brockmann*). Hexan eluierte 200 mg krystallisierte Substanz, nachdem eine kleine Vorfraktion abgetrennt worden war. Nach Umkrystallisieren aus Äther-Alkohol schmolz das analysenreine, getrocknete Benzoat bei 268—271°. Die Mischprobe mit Lupeol-benzoat zeigte den gleichen Schmelzpunkt.

$$[\alpha]_D = +60,9^{\circ} \quad (c = 1,03 \text{ in Chloroform})$$

Für Lupeol-benzoat wird angegeben¹⁾ $[\alpha]_D = +60,1^{\circ}$ ($c = 3,02$ in Chloroform)

3,732 mg Subst. gaben 11,465 mg CO₂ und 3,436 mg H₂O

C ₃₇ H ₅₄ O ₂	Ber. C 83,72	H 10,26%
	Gef. „ 83,78	„ 10,30%

Acetat. 180 mg Desoxy-betulin, gelöst in 5 cm³ Pyridin und 5 cm³ Acetanhydrid, liess man während 45 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Die übliche Aufarbeitung und nachfolgendes Umkrystallisieren aus Äther-Alkohol lieferte Nadeln, die getrocknet bei 215—217° schmolzen. Die Mischprobe mit Lupeol-acetat vom gleichen Schmelzpunkt zeigte keine Depression.

$$[\alpha]_D = +40,7^{\circ} \quad (c = 1,67 \text{ in Chloroform})$$

Für Lupeol-acetat finden wir $[\alpha]_D = +40,7^{\circ}$ ($c = 1,77$ in Chloroform)

3,733 mg Subst. gaben 11,228 mg CO₂ und 3,746 mg H₂O

C ₃₂ H ₅₂ O ₂	Ber. C 81,99	H 11,18%
	Gef. „ 82,02	„ 11,23%

Desoxy-betulon (Lupeon).

Nach der Vorschrift von *Cohen*²⁾ wurden 500 mg rohes Desoxy-betulin in 25 cm³ gereinigtem Benzol gelöst und mit 3,5 cm³ *Kiliani*-Mischung³⁾ (27 g Wasser, 8 g konz. Schwefelsäure, 6 g

¹⁾ *Heilbron, Kennedy und Spring, Soc. 1938, 331.*

²⁾ *R. 28, 368 (1909).*

³⁾ *B. 34, 3564 (1901).*

kryst. Natriumbichromat) 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das dunkler gewordene Reaktionsgemisch verdünnte man mit Äther, trennte im Scheidetrichter, schüttelte mit Natronlauge, Salzsäure und Wasser, trocknete und verdampfte Benzol und Äther im Vakuum. Es blieben 470 mg schaumiges Öl zurück, das in Hexan gelöst und durch eine Säule von 15 g Aluminiumoxyd (nach *Brockmann*) filtriert wurde. Hexan eluierte total 410 mg allmählich krystallisierendes Öl. Eine geringe Vorfraktion wurde verworfen, die Hauptmenge aus Alkohol umkrystallisiert. Da der Schmelzpunkt auch nach viermaligem Umlösen konstant bei ungefähr 130° blieb, wurde zur Entfernung von eventuell noch vorhandenem Ausgangsmaterial mit Bernsteinsäure-anhydrid behandelt: 200 mg Substanz erwärmte man mit 200 mg frisch destilliertem Bernsteinsäure-anhydrid und 5 cm³ Pyridin 1 Stunde auf 100°, liess über Nacht stehen und arbeitete wie üblich auf. Die neutralen Anteile schmolzen schon nach dreimaligem Umkrystallisieren konstant bei 168—170,5°. Eine Mischprobe mit Lupeon zeigte denselben Schmelzpunkt. Zur Analyse wurde bei 0,02 mm und 175—180° Blocktemperatur sublimiert.

$$[\alpha]_{\text{D}} = +60,8^{\circ} \quad (c = 1,66 \text{ in Chloroform})$$

Für Lupeon wird angegeben¹⁾ $[\alpha]_{\text{D}} = +63,5^{\circ}$ ($c = 1,63$ in Chloroform)

3,703 mg Subst. gaben 11,527 mg CO₂ und 3,800 mg H₂O

C ₃₀ H ₄₈ O	Ber. C 84,84	H 11,39%
	Gef. „ 84,89	„ 11,48%

Oxim. 100 mg Keton, 100 mg Hydroxylamin-chlorhydrat, 250 mg kryst. Natriumacetat und 20 cm³ Alkohol kochte man 2 Stunden am Rückfluss. Nach Stehen über Nacht wurde mit Wasser verdünnt, der Niederschlag abfiltriert und aus Chloroform-Alkohol umkrystallisiert. Der Schmelzpunkt des analysenreinen, getrockneten Oxims, sowie der Mischschmelzpunkt mit Lupeon-oxim liegen beide bei 268—273° unter Zersetzung.

3,655 mg Subst. gaben 10,981 mg CO₂ und 3,679 mg H₂O

4,850 mg Subst. gaben 0,153 cm³ N₂ (23°, 724 mm)

C ₃₀ H ₄₉ ON	Ber. C 81,94	H 11,23	N 3,19%
	Gef. „ 81,93	„ 11,26	„ 3,46%

Die Analysen wurden in unserm Mikrolaboratorium von den Herren *H. Gubser* und *W. Manser* ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium der
Eid. Technischen Hochschule Zürich.

¹⁾ *Heilbron, Kennedy und Spring, Soc. 1938, 331.*