

### 149. Zur Kenntnis der Triterpene

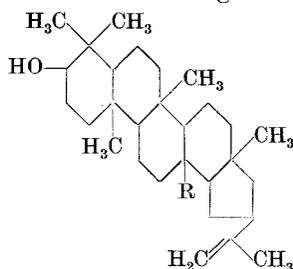
(55. Mitteilung)<sup>1)</sup>

#### Über Oxydationsprodukte von Betulin und von Betulin-diacetat

von L. Ruzicka und M. Brenner<sup>2)</sup>.

(17. IX. 40.)

Vor kurzem haben wir über die Überführung von Betulin in Lupeol berichtet<sup>3)</sup>, die durch die Umwandlung der primären Alkoholgruppe des Betulins in eine Methylgruppe durchgeführt wurde. Da angenommen werden konnte, dass bei den benützten Umwandlungsreaktionen die Lage der Doppelbindung nicht geändert wird, so konnte auch für die Doppelbindung des Betulins eine semicyclische Lage in Betracht gezogen werden, wie sie von *Heilbron*, *Kennedy* und *Spring*<sup>4)</sup> erstmals für das Lupeol vorgeschlagen worden war. In der Tat lassen sich alle in dieser Abhandlung beschriebenen Oxydationsreaktionen, die an und neben der Doppelbindung des Lupeols verlaufen, zwanglos mit einer solchen Formulierung vereinbaren<sup>5)</sup>. Die neuesten Abbauresultate beim Lupeol, über die gleichzeitig berichtet wird<sup>6)</sup>, haben aber gezeigt, dass in diesem Falle die Entstehung gewisser Abbauprodukte nur ausgehend von einer Isopropenylgruppe erklärt werden kann. Wir möchten daher bis zur Auffindung einer vielleicht bessern Formulierung die Formel I zur Erklärung der Umwandlungen des Betulins und Lupeols benutzen.



Ia R = CH<sub>3</sub> Lupeol  
Ib R = CH<sub>2</sub>OH Betulin

Im folgenden sollen die in der Betulinreihe bei verschiedenen Oxydationsreaktionen erhaltenen Umwandlungsprodukte in der gleichen Reihenfolge wie im experimentellen Teil besprochen werden.

A) Die Doppelbindung des Betulins lässt sich mit Osmiumtetroxyd nach *Criegee*<sup>7)</sup> hydroxylieren. Das gebildete Dioxy-dihydro-

<sup>1)</sup> 54. Mitt. Helv. **23**, 1311 (1940).

<sup>3)</sup> Helv. **22**, 1523 (1939).

<sup>2)</sup> Vgl. *M. Brenner*, Diss. ETH 1940.

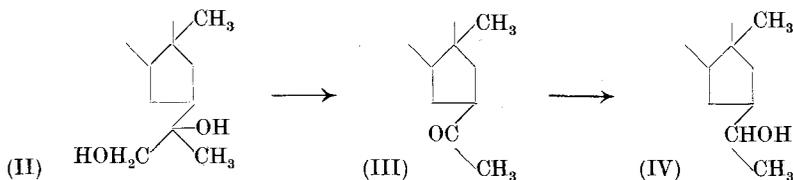
<sup>4)</sup> Soc. **1938**, 329.

<sup>5)</sup> In der Diss. von *M. Brenner* werden die Reaktionen noch mit Hilfe der semicyclischen Doppelbindung interpretiert.

<sup>6)</sup> *L. Ruzicka* und *G. Rosenkranz*, Helv. **23**, 1311 (1940).

<sup>7)</sup> A. **522**, 75 (1936).

betulin (II), Smp. 303—305°,  $[\alpha]_D = -10,5^\circ$  (Alkohol), liefert beim Abbau mit Perjodsäure Formaldehyd und ein Dioxy-keton der Zusammensetzung  $C_{29}H_{48}O_3$ , Smp. 229—231°,  $[\alpha]_D = -21^\circ$ , das wir als Dioxy-nor-lupanon (III) bezeichnen möchten.



Die gleiche Reaktionsfolge wurde unabhängig und gleichzeitig mit uns von Jones und Meakins<sup>1)</sup> beim Lupeol durchgeführt<sup>2)</sup>.

B) Betulin-diacetat gibt bei der Oxydation mit Chromtrioxyd als neutrales Produkt ein Diacetoxy-keton der Bruttoformel  $C_{33}H_{52}O_5$ , Smp. 190°,  $[\alpha]_D = -11^\circ$  (Chloroform) und zwei isomere Diacetoxy-monocarbonsäuren.

Das Diacetoxy-keton geht beim Verseifen unter Verlust von zwei Acetylgruppen in das unter A) erwähnte Dioxy-nor-lupanon (III) über. Dieses liefert beim Reacetylieren wieder das ursprüngliche Diacetoxy-keton vom Smp. 190° zurück. Das Diacetoxy-nor-lupanon liefert, ebensowenig wie das entsprechende Abbauprodukt von Lupeol<sup>3)</sup>, weder mit Hydroxylamin noch mit Semicarbazid krystallisierte Derivate<sup>4)</sup>. Die Ketogruppe ist jedoch spektroskopisch nachgewiesen worden, da in alkoholischer Lösung eine Absorptionsbande bei ungefähr 2800 Å ( $\log \epsilon = 1,8$ ) beobachtet wird. Ausserdem geht der Ketoncharakter aus der Bildung eines Alkohols der Bruttoformel  $C_{33}H_{54}O_5$  bei der katalytischen Hydrierung hervor. Das so gewonnene Diacetoxy-nor-lupanol (IV) liefert bei der Oxydation mit Chromtrioxyd wieder das Diacetoxy-nor-lupanon zurück.

Die bei der Oxydation des Betulin-diacetats mit Chromtrioxyd neben dem Diacetoxy-nor-lupanon entstandenen Säuren sind in Form ihrer Methylester isoliert worden, da diese besser krystallisieren. In Analogie zu den entsprechenden Lupeolderivaten<sup>5)</sup> wurde auch hier ein rechtsdrehender Diacetoxy-(+)-lupansäure-methylester, Smp. 234 bis 236°,  $[\alpha]_D = +18,9^\circ$  (Chloroform), und ein linksdrehender Diacetoxy-(–)-lupansäure-methylester, Smp. 212—213°,  $[\alpha]_D = -48^\circ$  (Chloroform), erhalten.

<sup>1)</sup> Soc. 1940, 456.

<sup>2)</sup> Es sei erwähnt, dass unsere Versuche in der anfangs ds. J. gedruckt vorliegenden Diss. des einen von uns schon enthalten waren.

<sup>3)</sup> Soc. 1938, 330.

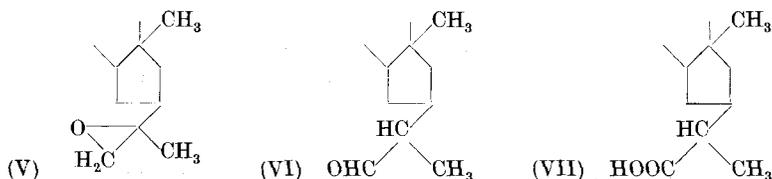
<sup>4)</sup> Ein krystallisiertes Oxim wurde dagegen erhalten aus dem acetylfreien Produkt aus Lupeol, dem Nor-lupanolon, Ruzicka und Rosenkranz, Helv. 23, 1324 (1940).

<sup>5)</sup> Vgl. Helv. 22, 780 (1939), sowie eine spätere Mitteilung über stereoisomere Lupansäuren.

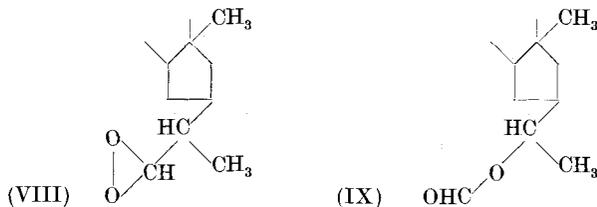
Auf Grund der Analysenwerte und der Annahme einer Isomerie<sup>1)</sup> käme den beiden Diacetoxy-methylestern die Bruttoformel  $C_{35}H_{56}O_6$  zu, wobei also vorausgesetzt wird, dass der Abbau ohne Verlust eines Kohlenstoffatoms vor sich geht.

Es sei noch erwähnt, dass die Trennung der beiden Diacetoxy-lupansäuren auf zwei verschiedenen Wegen durchgeführt werden konnte: durch stufenweises Ausziehen mit Alkali, wobei die rechtsdrehende Säure leichter mit Alkali reagiert, und ferner durch fraktioniertes Ablösen der an Aluminiumoxyd adsorbierten Säuren, wobei die linksdrehende Säure leichter eluiert wird. Aus dem rechtsdrehenden Diacetoxy-methylester wurde durch Kochen mit methylalkoholischer Kalilauge der Dioxy-methylester hergestellt, der sich wieder zu dem Diacetoxy-ester acetylieren liess.

Als Mechanismus der Entstehung der beiden Diacetoxy-säuren (VII) käme der gleiche in Frage wie in der Lupeolreihe, wobei als Zwischenprodukte ein Oxyd (V) bzw. ein gesättigter Aldehyd (VI) angenommen werden könnten.



C) Aus Betulin-diacetat und Wasserstoffperoxyd entstehen die beiden oben beschriebenen isomeren Diacetoxy-lupansäuren (V) und ein Gemisch von Neutralkörpern. Aus letzterem ist nur der am schwersten lösliche Bestandteil in reiner Form erhalten worden. Die Verbindung hat die Bruttoformel  $C_{34}H_{54}O_6$  und zeigt bei der alkalischen Verseifung *drei* verseifbare Gruppen. Das Verseifungsprodukt hat sich mit dem Nor-lupantriol (IV),  $C_{29}H_{50}O_3$ , Smp. ca.  $315^{\circ}$ ,  $[\alpha]_D = -19,5^{\circ}$  (Dioxan), das bei der Reduktion des Diacetoxy-nor-lupanons<sup>2)</sup> (Diacetat von III) mit Natrium und Alkohol entsteht, identifizieren lassen. Aus diesen Gründen wurde nach einigem Zögern in Erwägung gezogen, dass die Verbindung  $C_{34}H_{54}O_6$ ,



<sup>1)</sup> Wir nehmen vorläufig an, dass sich die beiden Ester voneinander durch Stereoisomerie an dem zur Carboxylgruppe  $\alpha$ -ständigen Kohlenstoffatom unterscheiden. Wir werden erst in einer spätern Mitteilung auf die Prüfung dieser Frage genauer eingehen.

<sup>2)</sup> Gewonnen nach B.

Smp. 235—237°,  $[\alpha]_D = -8^\circ$  (Chloroform), das *Formyl*-diacetoxy-nor-lupanol (IX) sein könnte.

Der direkte Beweis für die Richtigkeit dieser Annahme liess sich durch eine „Partialsynthese“ des Formiats erbringen. Die Formylierung von Diacetoxy-nor-lupanol (Diacetat von IV) mit Ameisensäure und Phosgen in Pyridinlösung führte zu einem Diacetat-formiat, das nach Schmelzpunkt, Mischprobe, optischer Drehung und Analyse mit der Verbindung (IX) identisch war.

Als Zwischenprodukt für die Bildung des Formiats bei der Oxydation mit Wasserstoffperoxyd könnte z. B. ein Peroxyd (VIII) angenommen werden, das durch Umlagerung in das Formiat (IX) übergehen müsste. Diese Umlagerung wäre analog der Oxydation von Ringketonen mit Wasserstoffperoxyd oder *Caro*'scher Säure zu cyclischen Lactonen, wobei auch Peroxyde als Zwischenprodukte angenommen werden können. Neuerdings ist eine analoge Beobachtung auch bei einem offenkettigen Keton gemacht worden: Benzophenon wird in Gegenwart von Schwefelsäure durch Wasserstoffperoxyd zu Benzoesäure-phenylester oxydiert<sup>1)</sup>. Auch die Bildung des  $\delta$ -Oxy-camphenilonsäure-lactons bei der Ozonisation des Camphens<sup>2)</sup> kann auf die Zwischenbildung des Camphenilon-peroxyds zurückgeführt werden.

Es ist zu erwarten, dass auch die Oxydation von Lupeol-acetat mit Wasserstoffperoxyd analog verlaufen sollte, wie die des Betulin-diacetats. *Heilbron*, *Kennedy* und *Spring*, l. c., verzichteten bei der Oxydation von Lupeol-acetat mit Wasserstoffperoxyd in Eisessig auf die Isolierung des primären Produktes und erhielten bei der alkalischen Verseifung desselben ein Diol, dem sie anfangs die Formel  $C_{30}H_{52}O_2$  zuschrieben, welches aber in Wirklichkeit entsprechend unsern obigen Ausführungen das Nor-lupanol-diol  $C_{29}H_{50}O_2$  sein muss<sup>3)</sup>.

#### Experimenteller Teil<sup>4)</sup>.

##### A. Oxydation von Betulin mit Osmium-tetroxyd.

Bereitung von Dioxo-dihydro-betulin (Tetraoxy-lupanol).

Man liess eine Lösung von 500 mg Osmiumtetroxyd (1 Mol) und 860 mg Betulin (1 Mol) in 30 cm<sup>3</sup> Dioxan (über Natrium dest.) während 120 Stunden gut verschlossen stehen. Der entstandene Osmiumsäure-ester bildete einen schwarzen, nicht filtrierbaren Schlamm. Es wurde daher das Reaktionsgemisch durch Erwärmen im Vakuum vom Dioxan befreit. Den Rückstand erhitzte man mit

<sup>1)</sup> *Dilthey*, *Inckel* und *Stephan*, J. pr. [2] **154**, 234 (1939).

<sup>2)</sup> *Harries*, A. **453**, 2 (1927).

<sup>3)</sup> Die Richtigkeit der letzteren Bruttoformel wurde auch schon von *Jones* und *Meakins*, l. c., gefolgert, ohne dass dabei allerdings eine Erklärung für die Entstehung einer solchen Verbindung gegeben werden konnte.

<sup>4)</sup> Die Schmelzpunkte sind korrigiert.

4 g krystall. Natriumsulfit, 20 cm<sup>3</sup> Alkohol und 40 cm<sup>3</sup> Wasser 3 Stunden am Wasserbad. Nach beendeter Reduktion wurde der Alkohol durch Einengen im Vakuum völlig entfernt. Man fügte 40 cm<sup>3</sup> heisses Wasser zu, erhitze kurze Zeit auf dem stark siedenden Wasserbad, liess erkalten, filtrierte ab und trocknete das gut gewaschene Produkt 15 Stunden im Vakuumexsikkator über Phosphorpentoxyd. Dreimaliges Auskochen des staubtrockenen Pulvers mit je 80 cm<sup>3</sup> Aceton lieferte 830 mg Reaktionsprodukt. In 45 cm<sup>3</sup> Aceton gelöst, wurde es durch eine Säule von 25 g Aluminiumoxyd (nach *Brockmann*) filtrierte.

Aceton eluierte zunächst 300 mg unverändertes Betulin und nachher, wenn auch langsam, das Tetrol. Die Ablösung des letzteren gelingt rasch mittels Methanol-Aceton (1:4). Man erhielt 500 mg Eluat, das bei ungefähr 290° schmolz. Aus Aceton krystallisiert das so gewonnene Tetrol in Nadeln vom Smp. 303—305° (im Hochvakuum); die Substanz sintert bei 300°. Sie ist schwerlöslich in Äther, Benzol und Chloroform. Mit Tetranitromethan wurde keine Gelbfärbung beobachtet. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 105° getrocknet.

$$[\alpha]_D = -10,5^{\circ} \quad (c = 0,86 \text{ in abs. Feinsprit})$$

Präp. a: 2,850 mg Subst. gaben 7,905 mg CO<sub>2</sub> und 2,838 mg H<sub>2</sub>O

Präp. b: 3,705 mg Subst. gaben 10,234 mg CO<sub>2</sub> und 3,637 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>30</sub>H<sub>52</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 75,58 H 10,99%

Präp. a Gef. „ 75,69 „ 11,14%

Präp. b Gef. „ 75,38 „ 10,98%

#### Herstellung von Dioxy-nor-lupanon durch Abbau des Dioxy-dihydro-betulins mit Perjodsäure.

Man löste 150 mg reines Tetrol in 23 cm<sup>3</sup> heissem, aldehydfreiem Alkohol, kühlte auf Zimmertemperatur ab und fügte 150 mg Perjodsäure, HJO<sub>4</sub> + 2 H<sub>2</sub>O, in 1 cm<sup>3</sup> Wasser zu<sup>1)</sup>. Das Reaktionsgemisch wurde 24 Stunden im Dunkeln aufbewahrt und anschliessend aufgearbeitet.

Nachweis von Formaldehyd. Die Reaktion war direkt in einem *Claisen*-Kolben durchgeführt worden. Nun wurde die Hauptmenge des Alkohols im Vakuum bei 25° abdestilliert; nach Zugabe von 5 cm<sup>3</sup> Wasser dampfte man ein zweites Mal ein. Das Destillat wurde in zwei hintereinander geschalteten Vorlagen aufgefangen, von denen die erste mit Eis-Kochsalz, die zweite mit Äther-Kohlendioxyd gekühlt war. Proben aus dem Kondensat beider Vorlagen gaben mit Chromotropsäure eine violette, positive Farbreaktion<sup>2)</sup>. Nun vereinigte man die Kondensate, spülte mit 10 cm<sup>3</sup> Wasser nach,

<sup>1)</sup> Die Schwerlöslichkeit des Tetrols verhinderte die Zugabe von mehr Wasser. Andererseits wäre ein grösserer Wasserzusatz wünschenswert gewesen, um die Acetalbildung mit dem entstehenden Formaldehyd nach Möglichkeit zu vermeiden.

<sup>2)</sup> *Feigl*, Qual. Analyse mit Hilfe von Tüpfelreaktionen, 3. Auflage, S. 429.

setzte 150 mg Dimedon zu, kochte 10 Minuten am Rückfluss und dampfte bis zur beginnenden Krystallisation ein. Nach einstündigem Stehen filtrierte man die Krystalle ab, wusch sie mit Wasser und trocknete sie im Dampftrockenschrank. Es wurden so 52 mg Nadeln erhalten; nach Schmelzpunkt und Mischprobe waren sie mit Methyl-bis-dimedon identisch. Diese Menge entspricht 5,35 mg Formaldehyd. Es konnte also etwas mehr als die Hälfte der theoretischen möglichen Menge (9,45 mg) gefasst werden.

Im Falle einer genau gleich angesetzten Blindprobe, wobei man das Tetrol durch reines Betulin ersetzte, konnte Formaldehyd weder durch Kondensation mit Dimedon, noch mit Hilfe der äusserst empfindlichen Chromotropsäure-Reaktion nachgewiesen werden.

Isolierung des Dioxy-nor-lupanons. Den Rückstand im *Claisen*-Kolben nahm man in Essigester und Wasser auf, trennte im Scheidetrichter, schüttelte die Essigesterlösung nacheinander mit 2-n. Sodalösung und Wasser, trocknete sie über Natriumsulfat und entfernte schliesslich den Essigester durch Erwärmen im Vakuum. Der Rückstand wog 140 mg und schmolz bei ungefähr 210°. Längeres Kochen mit absolutem Äther löste ihn wieder auf; die Lösung filtrierte man durch eine Säule von 10 g Aluminiumoxyd (nach *Brockmann*). Die gesamte Substanz liess sich mit Äther fraktioniert eluieren, wobei 40 mg als Vorlauf und 20 mg als Nachlauf verworfen wurden. Den Rest reinigte man durch Umlösen aus Methanol. Das reine, getrocknete Keton schmilzt bei 229—231°. Im Gemisch mit dem Präparat, das aus Diacetoxy-nor-lupanon bereitet worden war, wurde keine Erniedrigung des Schmelzpunktes beobachtet. Zur Analyse musste 20 Stunden im Luftstrom bei 130° getrocknet und dann sofort verbrannt werden.

$$[\alpha]_D = -20,8^\circ \quad (c = 1,01 \text{ in Chloroform})$$

3,812 mg Subst. gaben 10,970 mg CO<sub>2</sub> und 3,715 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>29</sub> H <sub>48</sub> O <sub>3</sub>	Ber. C 78,32	H 10,88%
	Gef. „ 78,53	„ 10,91%

Diacetat. 40 mg Substanz wurden über Nacht mit 1,5 cm<sup>3</sup> Pyridin und 1,5 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung lieferte ein Rohprodukt, welches in Benzollösung durch 2 g Aluminiumoxyd filtriert und nach dem Verdampfen des Benzols 2mal aus Äther-Hexan umkrystallisiert wurde. Es schmolz, allerdings noch nicht konstant, bei 185—188°. Eine Mischprobe mit Diacetoxy-nor-lupanon von der Oxydation von Betulin-diacetat mit Chromtrioxyd wurde bei derselben Temperatur flüssig.

### B. Oxydation von Betulin-diacetat mit Chromtrioxyd.

Trennung der entstandenen Oxydationsprodukte.

10 g Betulin-diacetat, gelöst in 400 cm<sup>3</sup> Eisessig, wurden bei einer Temperatur von 65—70° tropfenweise und unter ständigem Rühren mit 6,5 g Chromtrioxyd in 100 cm<sup>3</sup> 90-proz. Eisessig versetzt. Die Zugabe des Oxydationsmittels war nach 1 Stunde beendet. Nachdem anschliessend 20 Minuten bei derselben Temperatur weiter-

gerührt worden war, setzte man 20 cm<sup>3</sup> Methanol zu und liess erkalten. Durch Fällen mit 550 cm<sup>3</sup> 0,2-n. Salzsäure und kurzes Stehenlassen konnte ein gut filtrierbarer Niederschlag erhalten werden. Letzterer wurde auf der Nutsche mit Wasser gut gewaschen und hierauf in Äther gelöst; aus der ätherischen Lösung entfernte man wasserlösliche Chromverbindungen durch mehrmaliges Ausschütteln mit Wasser. Die Trennung der Oxydationsprodukte in zwei saure und einen neutralen Anteil liess sich auf zwei verschiedenen Wegen erreichen.

a) Trennung mittels Alkali. Beim Schütteln der ätherischen Lösung mit 2-n. Sodalösung bildeten sich schwerlösliche Natriumsalze. Ihre gallertige Beschaffenheit erschwerte ein Abfiltrieren derart, dass überhaupt darauf verzichtet wurde. Statt dessen schüttelte man die wässrige Suspension noch zweimal mit frischem Äther durch und liess sie hierauf in überschüssige, verdünnte Salzsäure einlaufen. Danach wurde die ätherische Lösung unter Eiskühlung mit verdünnter Natronlauge geschüttelt. Mit dem Natronlauge-Auszug verfuhr man gleich wie mit der Sodalösung; er enthielt jedoch nur noch einen kleinen Rest der sauren Anteile. Die auf diese Weise von den Säuren befreite ätherische Lösung lieferte nach dem Waschen mit Wasser, Trocknen und Verjagen des Lösungsmittels 2 g neutrales Produkt, welches das Diacetoxy-nor-lupanon enthält (vgl. darüber weiter unten).

Aus den angesäuerten Sodaauszügen konnten durch Ausziehen mit Äther, Waschen mit Wasser, Trocknen und Abdampfen des Äthers 7 g Säuren erhalten werden. Die gleiche Verarbeitung des Natronlauge-Auszuges lieferte 300 mg Säuren.

Es zeigte sich, dass die ersten Fraktionen von der Extraktion mit Soda hauptsächlich Diacetoxy-(+)-lupansäure enthielten, während die nur sehr wenig schwächere Diacetoxy-(—)-lupansäure in den späteren Anteilen angereichert war. Der Natronlauge-Auszug enthielt fast nur die (—)-Säure.

b) Chromatographische Trennung. 17 g rohes Oxydationsprodukt, das in ätherischer Lösung durch Schütteln mit Wasser möglichst von Chromverbindungen befreit worden war, wurde in wenig Benzol gelöst und durch eine Säule von 300 g Aluminiumoxyd (nach *Brockmann*) filtriert, wobei die gesamte Substanz adsorbiert wurde. Durch Elution mit Benzol-Äther erhielt man 4,9 g neutrales Produkt (Diacetoxy-nor-lupanon, vgl. darüber unten). Durch Aceton konnte danach keine Substanz eluiert werden. Dagegen lieferte Methanol 5 g und schliesslich Methanol, das 15 % Eisessig enthielt, 10,5 g Eluat. Die letzteren beiden Eluate enthielten gewisse Mengen anorganischer Beimengungen.

Methanol-Fraktion. Eine Probe aus den mittleren Anteilen dieser Fraktion wurde in heissem Alkohol gelöst und bis zur kongo-

sauren Reaktion tropfenweise mit 2-n. Salzsäure versetzt. Nach dem Erkalten krystallisierte eine Säure aus, die man zur Identifizierung mit Diazomethan in Äther veresterte. Beim Umlösen aus Äther-Hexan wurden Plättchen erhalten, die für sich allein und gemischt mit Diacetoxy-(—)-lupansäure-methylester (vgl. unten) bei 211—213° schmolzen.

Eisessig-Methanol-Fraktion. Aus verdünntem, salzsaurem Alkohol krystallisierte eine Säure, die aus Äther-Hexan umgelöst und hierauf mit Diazomethan verestert wurde. Krystallisation des Esters aus Äther-Hexan lieferte Prismen, die sowohl für sich allein als auch im Gemisch mit Diacetoxy-(+)-lupansäure-methylester (vgl. unten) bei 234—236° schmolzen.

Die Methylester der beiden Diacetoxy-lupansäuren.

Diacetoxy-(+)-lupansäure-methylester. 2 g rohe Diacetoxy-säure aus den ersten Fraktionen des Soda-Auszuges wurden in ätherischer Lösung mit Diazomethan verestert. Eventuell noch vorhandene Säure entfernte man durch Ausschütteln mit eiskalter Natronlauge. Der Ester wurde zuerst aus Äther, dann aus Äther-Hexan oder aus Acetanhydrid umgelöst. Er krystallisiert in Prismen, die getrocknet bei 234—236° schmelzen (Präp. I) und sich bei 0,1 mm Druck und 200—205° Blocktemperatur unzersetzt sublimieren lassen (Präp. II). Mit Tetranitromethan tritt keine Gelbfärbung auf.

$$[\alpha]_D = +18,9^{\circ} (c = 0,95 \text{ in Chloroform})$$

Präp. I: 3,267 mg Subst. gaben 8,802 mg CO<sub>2</sub> und 2,864 mg H<sub>2</sub>O

Präp. II: 3,742 mg Subst. gaben 10,071 mg CO<sub>2</sub> und 3,262 mg H<sub>2</sub>O

5,647 mg Subst. verbrauchten bei der Methoxylbestimmung nach *Vieböck* und *Brecher* 2,891 cm<sup>3</sup> 0,02-n. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

C <sub>35</sub> H <sub>56</sub> O <sub>6</sub>	Ber. C 73,38	H 9,86	OCH <sub>3</sub> 5,41%
	Gef. „ 73,53; 73,45	„ 9,81; 9,75	„ 5,30%

Der Diacetoxy-(+)-lupansäure-methylester kann auf dem angegebenen Weg nur dann leicht gewonnen werden, wenn im Ausgangsmaterial verhältnismässig wenig (—)-Säure vorliegt (fraktioniertes Auffangen der Soda-Auszüge!). Andernfalls muss die Reinigung über den Dioxy-ester vorgenommen werden, da der Dioxy-(+)-ester vom leichter löslichen Dioxy-(—)-ester ohne Schwierigkeit durch Krystallisieren aus Alkohol zu trennen ist.

Dioxy-(+)-lupansäure-methylester. 500 mg Diacetoxy-(+)-lupansäure-methylester kochte man mit 30 cm<sup>3</sup> 1-n. methanolischer Kalilauge 1 Stunde am Rückfluss, fällte mit 30 cm<sup>3</sup> 2-n. Salzsäure aus und filtrierte ab. In Alkohol-Chloroform gelöst, wurde das Verseifungsprodukt mit Diazomethan nachverestert und hierauf aus Alkohol oder Methanol umkrystallisiert. Die erhaltenen Nadelchen (Präp. I) schmelzen bei 248—249°; sie lassen sich unzersetzt bei 0,01 mm Druck und 230° Blocktemperatur sublimieren (Präp. II). Mit Tetranitromethan tritt keine Gelbfärbung ein.

$$[\alpha]_D = +4,9^{\circ} (c = 0,813 \text{ in Chloroform})$$

Präp. I: 3,650 mg Subst. gaben 10,17 mg CO<sub>2</sub> und 3,53 mg H<sub>2</sub>O  
 4,246 mg Subst. gaben nach *Zeisel* 2,130 mg AgJ  
 10,178 mg Subst. gaben nach *Zerewitinoff* 0,86 cm<sup>3</sup> CH<sub>4</sub> (0°, 760 mm)  
 Präp. II: 3,768 mg Subst. gaben 10,546 mg CO<sub>2</sub> und 3,606 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>31</sub>H<sub>52</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 76,18 H 10,73 OCH<sub>3</sub> 6,34 2 akt. H 0,41%  
 Präp. I Gef. „ 76,04 „ 10,82 „ 6,63 „ „ 0,38%  
 Präp. II „ „ 76,38 „ 10,71%

40-stündiges Kochen des Esters mit 1-n. alkoholischer Kalilauge ergab nur spurenweise Verseifung. Acetylieren in Pyridin-Acetanhydrid bei Zimmertemperatur lieferte den erwarteten Diacetoxy-(+)-lupansäure-methylester zurück.

Diacetoxy-(−)-lupansäure-methylester. 1 g Säure aus den letzten Fraktionen der Extraktion mit Soda wurde in Äther aufgenommen und in üblicher Weise mit Diazomethan verestert. Der Ester krystallisiert aus Äther oder Äther-Hexan in Plättchen, die bei 212—213° schmelzen. Aus Acetanhydrid werden kleine Stäbchen vom gleichen Schmelzpunkt erhalten. Die Mischprobe mit Diacetoxy-(+)-lupansäure-methylester schmolz 20° tiefer. Die Tetranitromethanprobe fällt negativ aus.

[α]<sub>D</sub> = −48,0° (c = 1,93 in Chloroform)  
 3,819 mg Subst. gaben 10,300 mg CO<sub>2</sub> und 3,310 mg H<sub>2</sub>O  
 4,301 mg Subst. verbrauchten bei der Methoxybestimmung nach  
*Vieböck* und *Brecher* 2,361 cm<sup>3</sup> 0,02-n. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
 C<sub>35</sub>H<sub>56</sub>O<sub>8</sub> Ber. C 73,38 H 9,86 OCH<sub>3</sub> 5,41%  
 Gef. „ 73,60 „ 9,70 „ 5,68%

#### Diacetoxy-nor-lupanon.

1,1 g Neutralkörper aus der Oxydation von Betulin-diacetat mit Chromsäure wurden in wenig Benzol gelöst und durch eine Säule von 35 g Aluminiumoxyd (nach *Brockmann*) filtriert. Benzol und Benzol-Äther (1:1) eluierten total 880 mg Substanz; die letzten 100 mg davon wurden verworfen. Alle Fraktionen gaben beim Anreiben mit wenig Alkohol Krystalle, die zwischen 180° und 190° schmolzen und miteinander gemischt keine Erniedrigung zeigten. Sie wurden deshalb vereinigt und aus Methanol, verdünntem oder 95-proz. Alkohol umgelöst. Die Schmelzpunkte der Analysen-Präparate aus verschiedenen Ansätzen lagen bei ungefähr 190°. Die Mischprobe mit einem Präparat, das durch Abbau von Dioxy-dihydrobetulin und nachfolgende Acetylierung bereitet worden war (vgl. oben), schmolz ohne Erniedrigung.

[α]<sub>D</sub> = −11,0° (c = 1,99 in Chloroform)

Es wurden 3 Präparate aus verschiedenen Ansätzen analysiert:

Präp. I: 3,744 mg Subst. gaben 10,308 mg CO<sub>2</sub> und 3,309 mg H<sub>2</sub>O  
 Präp. II: 3,702; 3,675 mg Subst. gaben 10,167; 10,084 CO<sub>2</sub> und 3,212; 3,202 H<sub>2</sub>O  
 Präp. III: 3,712 mg Subst. gaben 10,232 mg CO<sub>2</sub> und 3,188 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>33</sub>H<sub>52</sub>O<sub>5</sub> Ber. C 74,96 H 9,91%  
 Präp. I Gef. „ 75,13 „ 9,88%  
 Präp. II „ „ 74,95; 74,88 „ 9,71; 9,75%  
 Präp. III „ „ 75,22 „ 9,61%

Eine Probe wurde bei 0,01 mm Druck und 225° Blocktemperatur 2mal sublimiert, wobei die Substanz allerdings schmolz.

3,775 mg Subst. gaben 10,352 mg CO<sub>2</sub> und 3,348 mg H<sub>2</sub>O  
 Gef. C 74,84 H 9,92%

Präp. I: 6,245 mg Subst. wurden (nach der Methode von *Viditz*) mit 10-proz. Phosphorwolframsäure 30 Stunden gekocht; zur Titration der Essigsäure wurden 8,944 cm<sup>3</sup> 0,0025-n. Colamin-Lösung verbraucht.

C<sub>33</sub>H<sub>52</sub>O<sub>5</sub> Ber. COCH<sub>3</sub> 16,28%  
Gef. „ 15,41%

Die Substanz entwickelte nach *Zerewitinoff* kein Methan.

Bei 5-stündigem Kochen von 50 mg Keton mit 100 mg Hydroxylamin-hydrochlorid und 140 mg geschmolzenem Kaliumacetat in 10 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol konnte kein krystallisierendes Oxim erhalten werden.

Das Keton gab auch bei 48-stündigem Stehen mit Semicarbazid-acetat in Methylalkohol kein krystallisierendes Semicarbazon.

**Verseifung zum Dioxy-nor-lupanon.** 250 mg Diacetoxyketon wurde 2 Stunden mit 10 cm<sup>3</sup> 1-n. methanolischer Kalilauge gekocht. Nach Zugabe von wenig Wasser, Abdampfen des Methanols und Ansäuern nahm man das Verseifungsprodukt in Essigester auf. Waschen mit Wasser, Trocknen über Natriumsulfat und Verjagen des Lösungsmittels lieferte 240 mg rohes Dioxyketon. Zur Reinigung wurde dasselbe durch längeres Kochen mit absolutem Äther in Lösung gebracht und die Lösung durch eine Säule von 7,5 g Aluminiumoxyd (nach *Brockmann*) filtriert. Äther eluierte 220 mg Substanz; davon wurden die ersten und die letzten Anteile von ungefähr je 40 mg verworfen. Krystallisation aus Methanol ergab das reine Keton, das getrocknet bei 228—230° schmilzt. Zur Analyse wurde die hygroskopische Substanz, die sich übrigens bei 0,01 mm Druck und 195—205° Blocktemperatur unzersetzt sublimieren lässt, 20 Stunden im Luftstrom bei 130° getrocknet und unmittelbar nachher verbrannt.

$[\alpha]_D = -21,5^\circ$  ( $c = 1,02$  in Chloroform)  
3,682 mg Subst. gaben 10,552 mg CO<sub>2</sub> und 3,560 mg H<sub>2</sub>O  
C<sub>29</sub>H<sub>48</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 78,32 H 10,88%  
Gef. „ 78,21 „ 10,82%

### Reduktion des Diacetoxy-nor-lupanons mit Natrium und Alkohol.

530 mg Diacetoxy-nor-lupanon löste man in 25 cm<sup>3</sup> Alkohol und fügte zur siedenden Lösung möglichst schnell 2 g Natrium. Nach erfolgter Auflösung wurden zuerst 10 cm<sup>3</sup> Alkohol und dann noch 1 g Natrium zugesetzt. Als die letzten Reste des Metalls aufgelöst waren, kühlte man ein wenig ab, versetzte vorsichtig mit 10 cm<sup>3</sup> Wasser und erhitzte noch einmal 45 Minuten zum Sieden. Die erkaltete Lösung wurde auf Eis und überschüssige Salzsäure gegossen. Man verdünnte mit Wasser auf 200 cm<sup>3</sup>, zog mit Äther aus und erhielt nach Waschen der ätherischen Lösung mit Wasser, Trocknen und Verdampfen des Äthers 500 mg Reaktionsprodukt, das in absolutem Äther gelöst und durch eine Säule von 15 g Aluminiumoxyd (nach *Brockmann*) filtriert wurde. Äther eluierte 250 mg Substanz; nach dem Schmelzpunkt handelte es sich um Dioxy-nor-lupanon. Das Triol wird erst durch Aceton abgelöst: man erhielt insgesamt

200 mg. Eine Mittelfraktion von 110 mg, die etwas über 300° schmolz, wurde weiter gereinigt. Aus verdünntem Alkohol erhielt man Nadeln, die bei 315—319° schmolzen; das Gemisch mit dem Verseifungsprodukt des Formyl-diacetoxy-nor-lupanols schmolz bei 313—317°. Zur Analyse wurde bei 0,01 mm Druck und 250—260° Blocktemperatur sublimiert.

$[\alpha]_D = -19,2^{\circ}$  ( $c = 0,8$  in Dioxan)  
 3,722 mg Subst. gaben 10,631 mg CO<sub>2</sub> und 3,660 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>29</sub>H<sub>50</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 77,97 H 11,28%  
 Gef. „ 77,95 „ 11,00%

### Katalytische Hydrierung des Diacetoxy-nor-lupanons.

180 mg Keton in 12 cm<sup>3</sup> Eisessig wurden über Nacht mit 100 mg Platindioxyd in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Die Substanz nahm dabei 1 Mol Wasserstoff auf. Man filtrierte vom Platin ab, verdampfte das Filtrat zur Trockne und krystallisierte den Rückstand aus verdünntem Alkohol, dann aus Äther-Pentan. Zur weiteren Reinigung wurde bei 0,01 mm Druck und 230—235° Blocktemperatur sublimiert. Umlösen des Sublimats aus verdünntem Alkohol und Äther-Pentan änderte den Schmelzpunkt von 252—254° nicht mehr. Zur Analyse und Bestimmung der Drehung wurde das Diacetoxy-nor-lupanol noch einmal sublimiert.

$[\alpha]_D = -11,1^{\circ}$  ( $c = 0,99$  in Chloroform)  
 Präp. I: 3,610 mg Subst. gaben 9,896 mg CO<sub>2</sub> und 3,381 mg H<sub>2</sub>O  
 Präp. II: 3,790 mg Subst. gaben 10,375 mg CO<sub>2</sub> und 3,452 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>33</sub>H<sub>54</sub>O<sub>5</sub> Ber. C 74,67 H 10,26%  
 Gef. „ 74,81; 74,71 „ 10,48; 10,19%

Oxydation zum Keton. 100 mg gut getrocknetes Triol-diacetat löste man in 5 cm<sup>3</sup> Eisessig, fügte 20 mg Chromtrioxyd in 2 cm<sup>3</sup> 50-proz. Essigsäure zu, liess über Nacht stehen, erwärmte 1 Stunde auf 60°, dampfte die grüne Lösung im Vakuum ein und arbeitete wie üblich auf. Säuren waren höchstens spurenweise entstanden. Der Neutralkörper wurde 2mal aus Alkohol umkrystallisiert. Er schmolz für sich allein und im Gemisch mit Diacetoxy-nor-lupanol bei ungefähr 188°.

### Formylierung von Diacetoxy-nor-lupanol.

Man löste 70 mg Diacetoxy-nor-lupanol in 5 cm<sup>3</sup> Pyridin, fügte 3 cm<sup>3</sup> 100-proz. Ameisensäure zu und leitete unter Kühlung mit Eiswasser während 15 Minuten einen langsamen Strom von Phosgen ein, der eine Waschflasche mit konz. Schwefelsäure passiert hatte. Hierauf wurde das Reaktionsgemisch gut verschlossen 20 Stunden bei -7° und weitere 120 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Zur Aufarbeitung goss man auf ein Gemisch von Eis und überschüssiger, konz. Salzsäure und spülte mit 25 cm<sup>3</sup> Methanol nach. Nachdem letzteres durch Erwärmen im Vakuum wieder entfernt worden war, wurde Äther zugesetzt, im Scheidetrichter getrennt, die ätherische Lösung mit eiskalter Natronlauge, 2-n. Salzsäure und

Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wog 60 mg. Gelöst in Benzol, filtrierte man ihn durch 1,8 g Aluminiumoxyd (nach *Brockmann*), wobei Benzol 55 mg eluierte. Diese Substanz löste man in Alkohol, engte ein und setzte zu der trüben Lösung wenig Äther, worauf sich Flocken bildeten, die abfiltriert wurden. Das Filtrat wurde erneut stark eingengt und die nun viel weniger trübe Lösung über Nacht stehen gelassen. Dabei schieden sich an der Gefäßwand Öltröpfchen ab, von denen die überstehende, klare Lösung abgegossen wurde. Aus derselben kristallisierten nach weiterem kurzen Stehen 40 mg Formiat aus, das bei ungefähr 225° schmolz. Umlösen aus Alkohol, Sublimieren bei 0,01 mm Druck und 220—225° Blocktemperatur, nochmaliges Kristallisieren und Sublimieren lieferte reines Formyl-diacetoxy-norlupanol vom Schmelzpunkt 235—237°.

$$[\alpha]_D = -7,8^{\circ} \quad (c = 1,03 \text{ in Chloroform})$$

3,721 mg Subst. gaben 9,965 mg CO<sub>2</sub> und 3,205 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>34</sub>H<sub>54</sub>O<sub>6</sub> Ber. C 73,08 H 9,74%  
 Gef. „ 73,08 „ 9,64%

### C. Oxydation von Betulin-diacetat mit Wasserstoffperoxyd.

Trennung der entstandenen Oxydationsprodukte.

Zu einer Lösung von 10 g Betulin-diacetat in 420 cm<sup>3</sup> Eisessig tropfte man im Laufe einer halben Stunde eine Mischung von 85 cm<sup>3</sup> 30-proz. Wasserstoffperoxyd und 85 cm<sup>3</sup> Eisessig. Durch ständiges Rühren wurde für sofortige Verteilung des Oxydationsmittels gesorgt. Die Versuchstemperatur betrug 80—85°; sie wurde nach beendeter Zugabe des Oxydationsmittels noch weitere 20 Minuten innegehalten. Zugabe von 600 cm<sup>3</sup> 0,2-n. Salzsäure zur erkalteten Lösung fällte die Oxydationsprodukte aus. Diese wurden nach einstündigem Stehen abgesaugt, mit Wasser gewaschen, in Äther aufgenommen und durch Ausschütteln mit Sodaauszug und eiskalter Natronlauge in Säuren und Neutralkörper getrennt. Dabei verfuhr man wiederum nach den weiter oben gemachten Angaben. Es wurden erhalten 1,7 g Säure aus dem Sodaauszug, 0,3 g Säure aus dem Laugeauszug und 7,5 g Neutralkörper (vgl. über letzteren den nächsten Abschnitt).

Aus dem Sodaauszug konnte durch alkalische Verseifung, Veresterung mit Diazomethan und Umlösen aus Alkohol oder Methanol Dioxy-(+)-lupansäure-methylester gewonnen werden. Er wurde durch Schmelzpunkt, Mischprobe und spezifische Drehung identifiziert.

Veresterung des Natronlaugeauszuges, oder von sauren Anteilen aus den späteren Fraktionen des Sodaauszuges, und Umlösen aus Äther-Hexan lieferte in beiden Fällen einen Ester, der nach Schmelzpunkt, Mischprobe und spezifischer Drehung mit dem Diacetoxy-(—)-lupansäure-methylester identisch war.

Isolierung des Formyl-diacetoxy-nor-lupanol's aus dem neutralen Oxydationsprodukt.

Der Neutralkörper lieferte nach sehr oftmaligem Umlösen aus Alkohol, Methanol oder Alkohol-Chloroform als schwerlöslichen Bestandteil in 10—15-proz. Ausbeute gut ausgebildete Krystalle, die bei 235—237° schmolzen und mit einem Präparat des Formyl-diacetoxy-nor-lupanol's, das durch Formylierung bereitet worden war, keine Schmelzpunktserniedrigung ergaben. Die spezifische Drehung eines bei 0,01 mm Druck und 220—225° Blocktemperatur sublimierten Präparates (II) wurde bestimmt zu:

$$[\alpha]_D = -8,4^\circ \quad (c = 0,9 \text{ in Chloroform})$$

Präp. I: 3,995 mg Subst. gaben 10,70 mg CO<sub>2</sub> und 3,46 mg H<sub>2</sub>O

Präp. II: 3,568 mg Subst. gaben 9,577 mg CO<sub>2</sub> und 3,135 mg H<sub>2</sub>O

Präp. III: 3,656 mg Subst. gaben 9,787 mg CO<sub>2</sub> und 3,164 mg H<sub>2</sub>O

23,138 mg Subst. verbrauchten bei 26-stündigem Kochen mit 1-n. alkoholischer Kalilauge 1,282 cm<sup>3</sup> 1-n. KOH

C <sub>34</sub> H <sub>54</sub> O <sub>6</sub>	Ber. C 73,08	H 9,74%	Äquiv.-Gew. 186,2
Präp. I	Gef. „ 73,09	„ 9,69%	
Präp. II	Gef. „ 73,25	„ 9,83%	
Präp. III	Gef. „ 73,04	„ 9,69%	„ 180,5

Nach der Methode von *Zerewitinoff* wird kein Methan entwickelt.

Die leichter löslichen Bestandteile in der Mutterlauge wurden noch nicht genauer untersucht. Jedenfalls liegt ein Gemisch vor, das unter anderem Diacetoxy-nor-lupanon und vielleicht auch Diacetoxy-lupanol enthalten könnte.

Verseifung von Formyl-diacetoxy-nor-lupanol zu Nor-lupantriol.

Man erhitzte 500 mg Substanz, 2 g festes Kaliumhydroxyd und 20 cm<sup>3</sup> aldehydfreien Alkohol 3 Stunden am Wasserbad. Das Verseifungsprodukt wurde mit 25 cm<sup>3</sup> Wasser ausgefällt, abfiltriert, mit Wasser gewaschen und unter Zusatz von wenig Alkohol mit Salzsäure und Äther geschüttelt. Die Ätherlösung trennte man ab und trocknete sie nach dem Waschen mit Wasser über Natriumsulfat. Nach Verdampfen des Äthers blieben 400 mg Rückstand, die in 150 cm<sup>3</sup> absolutem Äther gelöst und durch eine Säule von 15 g Aluminiumoxyd (nach *Brockmann*) filtriert wurden. Aceton eluierte 380 mg Substanz; eine Mittelfraktion von 200 mg, die etwas über 300° schmolz, wurde aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert. Man erhielt Nadeln, die bei 313—317° schmolzen. Zur Analyse wurde das Triol bei 0,01 mm Druck und 250—260° Blocktemperatur sublimiert.

$$[\alpha]_D = -19,7^\circ \quad (c = 0,8 \text{ in Dioxan})$$

3,360 mg Subst. gaben 9,602 mg CO<sub>2</sub> und 3,329 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>29</sub> H <sub>50</sub> O <sub>3</sub>	Ber. C 77,97	H 11,28%
	Gef. „ 77,99	„ 11,09%

Die Analysen sind in unserem mikrochem. Laboratorium (Leitung *H. Gubser*) ausgeführt worden.

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