

Ausgeführt mit einer Unterstützung durch die Akademie der Wissenschaften in
Wien aus den Erträgen der Czermak-Stiftung

Untersuchungen auf dem Gebiete der Phytochemie

IV. Mitteilung

Über das Betulin (III.)

Von

Otto Dischendorfer und Hubert Grillmayer

Aus dem Institute für organisch-chemische Technologie an der Technischen
Hochschule in Graz

(Vorgelegt in der Sitzung am 14. Oktober 1926)

Wie wir schon mitgeteilt haben,¹ liefert das aus Allobetulin durch Oxydation mit Chromsäure entstehende Keton, das Allobetulon, beim Erhitzen mit Benzoylchlorid oder *p*-Brombenzoylchlorid auf 150 bis 160° Enolester, wobei merkwürdigerweise gleichzeitig ein zweiter Säurerest ins Molekül eintritt.

Vorliegende Untersuchung hatte nunmehr den Zweck, über die Stellung dieses zweiten Benzoylrestes Klarheit zu schaffen. Es war vor allem festzustellen, ob die Acylgruppe unter Sprengung der Ätherbrücke an deren Sauerstoffatom gebunden wurde oder aber ohne eine solche Sprengung an irgendeines von den Kohlenstoffatomen. Die Enolester des Allobetulons erwiesen sich für diese Untersuchung als ungeeignet, da ihr Verseifungsprodukt nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte.

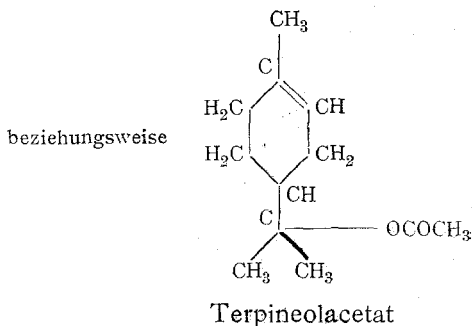
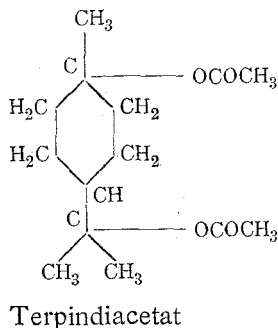
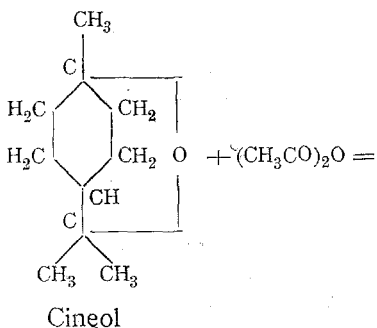
Wir unterwarfen daher das Allobetulin selbst der gleichen Reaktion in der Erwartung, daß dieser Alkohol, der offenbar dieselbe Konstitution besitzt wie sein Keton Allobetulon, in gleicher Weise reagieren werde. Tatsächlich erhielten wir so aus dem einwertigen Alkohol Allobetulin schön krystallisierende Diester der Benzoessäure, beziehungsweise *p*-Brombenzoessäure. Die Verseifung der letzteren führte zu einem ebenfalls schön krystallisierenden zweiwertigen Alkohol der Formel $C_{30}H_{50}O_2$. Wir nannten denselben Heterobetulin. Er ist isomer mit Betulin und Allobetulin und schmilzt etwas höher als diese, nämlich bei 267 bis 268°; die Schmelzpunkte seiner Ester liegen zwischen denen der entsprechenden Betulin- und Allobetulinderivate. Die Zweiwertigkeit des Alkohols wurde durch die Analysen des Dibenzoats, des Di-*p*-brombenzoats sowie eines durch Acetylierung hergestellten Diacetats festgestellt. Das Heterobetulin steht dadurch dem zwei-

¹ III. Mitteilung, Monatshefte für Chemie 47 (1926).

wertigen Betulin näher als dem Allobetulin. Auch die verhältnismäßig niedrigen Drehwerte der Heterobetulinester bestätigen dieses; sie liegen zwischen $+28^\circ$ und $+40^\circ$. Das Heterobetulin selbst dreht nur zirka 12° nach rechts: Die Körper krystallisieren sämtlich gut; die völlige Reinigung des Benzoats und des *p*-Brombenzoats erfordert allerdings öfteres Umkrystallisieren. Der Grund hiefür dürfte in ihrer verhältnismäßig hohen Bildungstemperatur zu suchen sein.

Die Umwandlung des Allobetulins in Heterobetulinester ist zweifellos von einer Aufspaltung der Ätherbrücke begleitet. Beide Benzoylreste des Heterobetulinbenzoats sind an Sauerstoff gebunden; sie sind durch Verseifung abspaltbar und liefern dabei einen Körper mit nur zwei Sauerstoffatomen, die sich in Hydroxylbindung befinden.

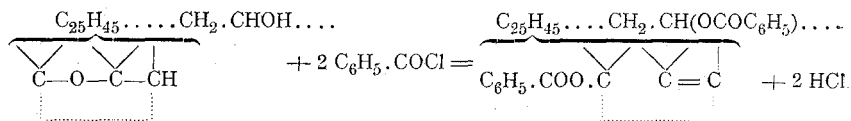
Die Reaktion wäre etwa der von Skraup¹ als »Acetolyse« bezeichneten Spaltung der Polysaccharide durch Essigsäureanhydrid an die Seite zu stellen. Noch ähnlicher ist die von Knoevenagel² beobachtete Umwandlung von Cineol in Terpindiacetat und Terpeneolacetat, die mit Essigsäureanhydrid in Gegenwart von Schwefelsäure oder anderen Kondensationsmitteln vor sich geht:



¹ Monatshefte 26 (1905) 1415.

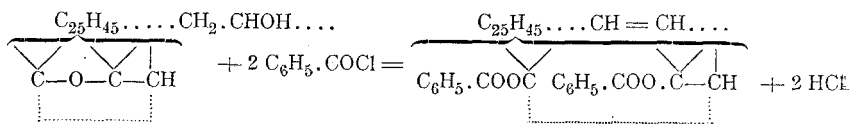
² Chem. Ztg. 33 (1909) 104.

Wie das letztgenannte Beispiel zeigt, kann die Aufspaltung der Ätherbrücke zu zwei verschiedenen Produkten führen. Eben diese zwei Möglichkeiten müssen auch bei der Heterobetulinbildung in Betracht gezogen werden. Die der Umwandlung des Cineols in Terpeneolacetat analoge Reaktion wäre unserer jetzigen Kenntnis nach etwa folgendermaßen zu formulieren:



Es handelt sich also hier um eine Sprengung der Ätherbrücke unter Esterbildung und gleichzeitigem Auftreten einer Doppelbindung.

Aber auch nach dem anderen Typus der Aufspaltung der Ätherbrücke — wie bei der Bildung von Terpineolacetat aus Cineol — läßt sich die Reaktion erklären. Man braucht nur die Annahme machen, daß gleichzeitig die sekundäre Hydroxylgruppe mit einem Wasserstoffatome als Wasser austritt und so verschwindet. Letztere Annahme findet ihre Stütze darin, daß Schulze und Pieroh¹ mit Phosphorpentachlorid oder Phosphorperoxyd leicht schon bei Zimmertemperatur eine Abspaltung von Wasser aus Allobetulin unter Bildung von Apoallobetulin erzielen konnten. Die Formulierung wäre dann so:



Nun liefert aber, wie wir kürzlich mitgeteilt haben, das um zwei Wasserstoffatome ärmere Keton des Allobetulins, das Allobetulon, bei der Behandlung mit Benzoylchlorid nicht einen Enoltriester, sondern bloß einen Diester mit nur vier Sauerstoffatomen; es kann also bloß eine Benzoylgruppe an die aufgesprengte Ätherbrücke herangetreten sein. Die Übertragung dieser Erfahrung auf die hier untersuchte Reaktion spricht deutlich zugunsten unserer ersten Formulierung.

Interessant ist, daß durch Behandlung des zweiwertigen Alkohols Heterobetulin mit konzentrierter Ameisensäure sich neuerdings ein schön krystallisierendes Monoformiat bildet, das isomer, aber nicht identisch ist mit Allobetulinformiat. Offenbar hat hier wiederum die Bildung einer Ätherbrücke stattgefunden, aber in anderer Weise wie bei der Bildung des Allobetulins.

¹ Ber. 55 (1922) 2332.

Erwähnen wollen wir noch, daß die in der vorhergehenden Mitteilung von uns als Allobetulenoldibenzoat, beziehungsweise -di-*p*-brombenzoat bezeichneten Enolisierungsprodukte des Allobetulons heute zweckmäßiger als Derivate des nunmehr aufgefundenen Heterobetulins benannt werden. Sie wären als Enol-ester des noch nicht hergestellten Monoketons Heterobetulon mit den Namen Heterobetulenoldibenzoat und Heterobetulenoldi-*p*-brombenzoat zu belegen. Das Heterobetulon würde sich vom Heterobetulin durch Oxydation seiner bereits im Allobetulin vorhanden gewesenen sekundären Hydroxylgruppe zu einer Carbonylgruppe ableiten.

Die von uns zur Spaltung der Ätherbrücke verwendete Reaktion läßt sich zweifellos auch auf andere zyklische Äther übertragen. Derartige Körper sind z. B. die »Oxy«amyrine, das »Oxy«lupeol u. s. w. Eine Untersuchung der Oxyamyrine ist seit längerem im Gange.

Experimenteller Teil.

Heterobetulindibenzoat.

0.5 g Allobetulin werden mit 2.5 cm³ Benzoylchlorid im Öl-bade bei 150 bis 155° eine Stunde lang erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit Alkohol versetzt, wodurch momentan ein harziges Produkt gefällt wird, das durch längeres Kochen mit Alkohol am Wasserbade sich in einen Krystallbrei verwandelt. Derselbe wird abgesaugt, mit Alkohol nachgewaschen und getrocknet. Die Ausbeute an Rohprodukt beträgt ungefähr 75⁰/₁₀. Nach öfterem Umkrystallisieren aus Eisessig erhält man schöne Nadeln mit einem langgezogenen Schmelzpunkt von 222 bis 228°. Trocknet man die Substanz durch zwei bis drei Stunden bei 130 bis 140°, so erhöht sich der Schmelzpunkt auf 230°.

Der Körper löst sich leicht in Benzol und in heißem Eisessig, schwer dagegen in heißem Alkohol. Salkowsky's Reaktion gibt rötliches Gelb, Liebermann's Cholestolprobe Braunrot, Schwefelsäure löst gelb.

4.131 mg Substanz gaben 12.88 mg CO₂ und 3.45 mg H₂O;

4.284 » » 12.70 CO₂ » 3.48 H₂O.

Ber. für C₅₄H₅₈O₄: 81.23⁰/₁₀ CO, 8.99⁰/₁₀ H;

gef.: 81.07, 80.85⁰/₁₀ C, 9.35, 9.09⁰/₁₀ H.

Bestimmung des spezifischen Drehvermögens:

29.26 mg Substanz in 1.48705 g. Chloroform, $d = 1.4745$, $\alpha_{20} = +1.01^\circ$,

$$l = 1 \text{ dm}, [\alpha]_D^{20} = +35.49^\circ.$$

Heterobetulin-di-*p*-brom-benzoat.

1 g Allobetulin wird mit 5 g *p*-Brom-benzoylchlorid in einem Kölbchen mit eingeschliffenem Steigrohr im Ölbad zwei Stunden auf 160 bis 180° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird dann mit Alkohol am Wasserbad ausgekocht, um das überschüssige *p*-Brom-benzoylchlorid zu verestern und zu entfernen. Das krystallinische Reaktionsprodukt wird nun abgesaugt und mit Alkohol nachgewaschen; es sind ungefähr 2 g. Nach öfterem Umkrystallisieren aus Eisessig erhält man Büscheln von flachen Nadelchen, die bei 200° sehr schwach sintern und bei 253° klar schmelzen.

Die Substanz ist schwer löslich in Alkohol, in der Kälte schwer, in der Hitze leicht löslich in Aceton und Eisessig, leicht löslich in Benzol. Salkowsky's Reaktion verlief negativ, Liebermann's Cholestolprobe gibt eine ockergelbe Lösung, in konzentrierter Schwefelsäure ist der Körper unlöslich.

3·543 mg	Substanz	gaben	8·45 mg	CO ₂	und	2·16 mg	H ₂ O;
3·000	»	»	7·15	CO ₂	»	1·84	H ₂ O;
3·112	»	»	1·43	AgBr;			
3·265	»	»	1·52	AgBr.			

Ber. für C₄₄H₄₈O₄Br₂: 65·36% C, 6·98% H, 19·77% Br;
 gef: 65·05, 65·00% C; 6·82, 6·86% H; 19·55, 19·81% Br.

Bestimmung des spezifischen Drehvermögens:

25·39 mg Substanz in 1·23073 g Chloroform, $d = 1·4749$, $\alpha^{23^\circ} = +1·17^\circ$,
 $l = 1 \text{ dm}$, $[\alpha]_D^{23^\circ} = +40·16^\circ$.

Heterobetulin.

0·2 g Heterobetulin-di-benzoat, welche in wenig Benzol gelöst sind, werden mit einer Lösung von 0·5 g Kalilauge in 20 cm³ 96prozentigem Alkohol versetzt und am Wasserbad drei Stunden gekocht. Über Nacht fallen aus der Lösung flache Krystallnadeln aus. Sie werden abgesaugt, mit Wasser und Alkohol nachgewaschen und getrocknet. Sie schmelzen bei 259 bis 260°. Nach öfterem Umkrystallisieren aus Benzol und Alkohol erhält man ein reines Produkt mit dem Schmelzpunkte 267 bis 268° nach schwachem Sintern bei 260°. Es sind Tafeln von rhombischem Umriss mit abgeschrägten spitzen Winkeln. Der Körper löst sich in siedendem Aceton nur wenig, dagegen gut in heißem Alkohol, Benzol und Eisessig. Salkowsky's Reaktion gibt eine orange, Liebermann's Cholestolreaktion eine rotbraune Färbung. Schwefelsäure löst mit gelber Farbe.

Der Mischschmelzpunkt sowohl mit Betulin als auch mit Allobetulin zeigt eine Depression. Das Heterobetulin ist also mit

keinem der beiden bekannten Betulinalkohole identisch, was auch die weiteren Versuche bestätigten.

3·314 mg Substanz gaben 11·75 mg CO₂ und 3·48 mg H₂O;
3·691 » » 11·61 CO₂ » 3·83 H₂O.

Ber. für C₃₀H₅₀O₂: 81·37% C, 11·39% H₂O;
gef.: 81·31, 81·50% C; 11·75, 11·61% H.

Bestimmung des spezifischen Drehvermögens:

22·76 mg Substanz in 0·79685 g Pyridin, $d = 0·9795$, $\alpha^{20} = +0·26^\circ$,

$$l = 1 \text{ dm}, [\alpha]_D^{20} = +11·59^\circ.$$

0·3 g Heterobetulin wurden in 10 g Benzol und 0·5 g Pyridin gelöst. Nach Zugabe von 0·6 g Benzoylchlorid wurde zwei Stunden am Wasserbade erhitzt. Es entsteht alsbald ein Niederschlag, der sich im weiteren Verlaufe verstärkt. Das Benzol wird nunmehr am Wasserbade gänzlich vertrieben und der Rückstand mit wenig Alkohol ausgekocht. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Eisessig erhält man schöne Nadeln vom Schmelzpunkte 225 bis 228°. Durch Mischschmelzpunkt wurde die Identität mit dem aus Allobetulin und Benzoylchlorid bei 150° erhaltenen Dibenzoate erwiesen. Die beiden Hydroxylgruppen des Heterobetulins sind also ebenso wie die des Betulins nach der Pyridinmethode veresterbar.

Heterobetulindiacetat.

1 g Heterobetulin wird mit 14 cm³ Essigsäureanhydrid durch 20 Minuten am Drahtnetze gekocht. Der Körper fällt erst auf Zusatz von Wasser in schönen Blättchen. Um das im Überschusse vorhandene Essigsäureanhydrid schneller zu zerlegen, wurde etwas Aceton zugesetzt. Nach einigen Stunden wurden die Krystalle abgesaugt und gewaschen. Aus Alkohol erhält man schöne Blättchen mit rhombischem bis sechseckigem Umrisse. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren schmilzt der Körper konstant bei 248 bis 249°. Er löst sich leicht in Benzol, Eisessig, Aceton und Chloroform. In Alkohol ist er kalt wenig, heiß gut löslich. Salkowsky's Reaktion gab orangerote, Liebermann's Cholestolprobe tiefviolettrote Färbungen, Schwefelsäure löste gelb.

Zur Analyse wurde bei 120° getrocknet.

4·729 mg Substanz gaben 13·43 mg CO₂ und 4·28 mg H₂O;
4·762 » » 13·55 CO₂ » 4·41 H₂O.

Ber. für C₃₄H₅₄O₄: 77·51% C, 10·34% H;
gef.: 77·45, 77·60% C, 10·13; 10·13% H.

Bestimmung des spezifischen Drehvermögens:

$$25\cdot325 \text{ mg Substanz in } 2\cdot1747 \text{ g Chloroform, } d = 1\cdot4738, \alpha^{20^\circ} = +0\cdot24^\circ, \\ l = 0\cdot5 \text{ dm, } [\alpha]_D^{20^\circ} = +28\cdot29^\circ.$$

Monoformiat aus Heterobetulin und Ameisensäure.

1 g Heterobetulin wird mit 10 cm^3 zirka 95prozentiger Ameisensäure verrieben und am Drahtnetze zum Sieden erhitzt. Nach einigen Minuten geht das Heterobetulin in Lösung, um gleich wieder als Formiat auszufallen. Es wird noch eine Stunde im Kochen erhalten, nach dem Erkalten abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen schmilzt das Rohprodukt klar bei 276° . Durch öfteres Umkrystallisieren aus Eisessig werden schöne sechseckige flache Stäbchen bis Blättchen erhalten, die bei 284 bis 285° unter Gasentwicklung und Gelbfärbung schmelzen.

Im heißen Alkohol ist der Körper schwer löslich, noch schwerer in Aceton und Petroläther, leicht dagegen im heißen Benzol und Eisessig. Salkowsky's Reaktion gibt gelbrote, Liebermann's Cholestolprobe schmutziggelbe Färbungen. Schwefelsäure löst goldgelb.

3·372 mg Substanz gaben 9·77 mg CO_2 und 3·30 mg H_2O ;
4·258 » » 12·37 CO_2 » 4·15 H_2O .

Ber. für $\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{O}_3$: 79·08% C, 10·72% H;
gef.: 79·02, 79·23% C, 11·20, 10·91% H.

Bestimmung des spezifischen Drehvermögens:

$$20\cdot69 \text{ mg Substanz in } 1\cdot23516 \text{ g Chloroform, } d = 1\cdot4728, \alpha^{19^\circ} = +1\cdot08^\circ, \\ l = 1 \text{ dm, } [\alpha]_D^{19^\circ} = +44\cdot52^\circ.$$

Bei der Verseifung des Monoformiats wurde ein schön krystallisierender Körper vom unscharfen Schmelzpunkte 245 bis 255° gewonnen, dessen nähere Untersuchung noch aussteht.

Zum Schlusse sei es mir (O. D.) gestattet, der hohen Akademie der Wissenschaften in Wien für die Zuwendung eines größeren Betrages aus den Erträgen der Czermak-Stiftung nochmals meinen ehrerbietigsten Dank auszusprechen.
