

Über ein neues Oxydationsprodukt des Betulins

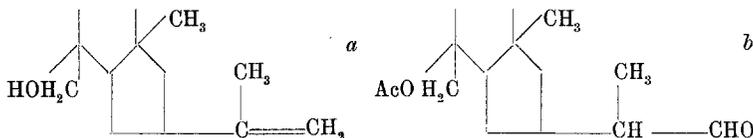
Von

K. BALENOVIĆ, A. SOLTER und R. MUNK

Aus dem Chemischen Institut der Philosophischen Fakultät an der Universität Zagreb, Kroatien; Vorstand: Prof. Dr. G. FLUMIANI

(Eingegangen am 29. 8. 1941. Vorgelegt in der Sitzung am 6. 11. 1941)

Der oxydative Abbau des Betulins wurde meistens in der Allo-betulin- und Dihydro-betulinreihe studiert. Erst in letzter Zeit wurde von RUZICKA und BRENNER¹ eine Oxydation des Betulins mit $\text{OsO}_4\text{-HJO}_4$ durchgeführt und dabei ein Dioxyketon der Zusammensetzung $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}_3$ — Dioxy-nor-lupanon — und Formaldehyd erhalten. Im Zusammenhang mit anderen von RUZICKA und Mitarbeiter durchgeführten Oxydationsstudien an Betulin sowie an Lupeol², wurde von RUZICKA die Teilformel *a* für Betulin wahrscheinlich gemacht.



Wir beabsichtigten das Diacetoxy-nor-lupanon durch Oxydation mit Kaliumpermanganat oder durch Ozonisation zu erhalten. Tatsächlich konnten wir bei der Spaltung des Betulin-diacetat-ozonides 30% Formaldehyd bekommen, die andere Komponente aber, welche Diacetoxy-nor-lupanon von Schmp. 190° sein sollte, konnten wir nur in kleiner Menge erhalten. An deren Stelle konnte ziemlich leicht eine Verbindung, die rein 60° höher schmilzt, isoliert werden. Dieselbe Substanz wurde dann noch leichter und in besserer Ausbeute bei der milden Oxydation des Betulindiacetates mit Kaliumpermanganat in Eisessig erhalten. Sie kristallisierte in Blättchen und schmolz ganz rein bei 247°. Die Analyse stimmte bestens auf die Formel $\text{C}_{34}\text{H}_{54}\text{O}_5$.

¹ Helv. chim. Acta **23** (1940) 1325.

² L. RUZICKA u. G. ROSENKRANZ, Helv. chim. Acta **23** (1940) 1311.

Das neue Oxydationsprodukt I gab eine positive Reaktion auf Aldehyde nach ANGELI-RIMINI. Mit Tetranitromethan gab es keine Gelbfärbung. Sein schön kristallisiertes Semicarbazon schmolz bei 219—221°. Aus dem Semicarbazon konnte die Substanz mit unveränderten Eigenschaften regeneriert werden. Nach der Analyse des Oxydationsproduktes selbst sowie seiner Derivate, als auch nach seinen Eigenschaften, könnte es sich um einen Diacetoxy-aldehyd mit 30 C-Atomen handeln³. Tatsächlich ist uns gelungen, bei der Reduktion des Oxydationsproduktes nach der Methode von WOLFF-KISHNER Dihydrobetulin in guter Ausbeute zu erhalten, wonach das neue Produkt ein Diacetoxy-lupanal der Teilformel *b* sein sollte.

Betulin und Betulindiacetat wurden schon früher wiederholt unter etwas energischeren Bedingungen mit Kaliumpermanganat oxydiert. So wurde von TRAUBENBERG⁴ bei der Oxydation des Betulins ein Oxybetulin mit Schmp. 205° und Bruttoformel $C_{24}H_{40}O_3$ erhalten. Später wurde die Vorschrift für TRAUBENBERGS Oxybetulin von POSTOWSKI⁵ verbessert, für das er die Formel $C_{27}H_{46}O_2$ ermittelte. Das Diacetat dieses Oxybetulins schmilzt bei 210°.

Es wurde von uns die Oxydation des Betulins nach POSTOWSKI wiederholt und aus dem acetylierten Oxydationsgemisch unser Diacetoxy-aldehyd isoliert.

Aus dem neuen Oxydationsprodukt wurde über das Oxim ein schön kristallisiertes Nitril bereitet. Bei der alkalischen Verseifung des Nitrils wurde in schlechter Ausbeute eine kleine Menge einer Säure erhalten, die in Form ihres Diacetoxy-methylesters anscheinend noch nicht ganz konstant bei 228—230° schmolz. Nach dem Mischschmelzpunkt (233°), Löslichkeit und Kristallform schien sie aber doch mit RUZICKAS Diacetoxy-/+/-lupansäure-methylester vom Schmp. 234—235°¹ identisch zu sein. Dieselbe Säure wurde bei der Oxydation des Aldehyds mit Ag_2O im Alkohol erhalten.

Es sei erwähnt, daß sich aus den Mutterlaugen von I noch eine andere Verbindung von Schmp. 200—220°, welche auch die Reaktion auf Aldehyde nach ANGELI-RIMINI zeigte, isolieren ließ.

³ Über den entsprechenden Aldehyd des Lupeols siehe L. RUZICKA u. G. ROSENKRANZ, Helv. chim. Acta 22 (1939) 780.

⁴ Chem. Zbl. 1923, III, 677.

⁵ Chem. Zbl. 1930, II, 2531.

Experimenteller Teil.

Oxydation des Betulindiacetates mit Kaliumpermanganat.

8 g Betulindiacetat wurden in 200 cm³ Eisessig gelöst und bei Zimmertemperatur im Laufe von 10 Minuten unter Rühren eine Lösung von 2 g Kaliumpermanganat in 10 cm³ Wasser und 50 cm³ Eisessig zugesetzt. Nach 5 Minuten Stehen bei Zimmertemperatur wurde das Gemisch in die zweifache Menge Wassers eingegossen. Der Niederschlag wurde abfiltriert, in Äther aufgenommen und die ätherische Lösung durch Ausschütteln mit Sodalösung und n-Natronlauge von sauren Bestandteilen befreit. Hierbei wurden auch wasserunlösliche Natriumsalze von Säuren erhalten, die bei der Oxydation des Betulindiacetates entstanden waren. Die nach Entfernung der sauren Bestandteile mit Wasser ausgeschüttelte Ätherlösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet und der Äther abgedampft. Nach mehrmaligem Umlösen der neutralen Anteile (7–7,2 g) aus Eisessig wurden Blättchen von rhombischem oder sechsseitigem Umriß erhalten, die ganz rein bei 247° schmolzen (Sintern bei 229°, trübe Schmelze mit Bläschen bei 235°). In zugeschmolzener Kapillare wurde der Schmp. bei 255° (Sintern bei 245°) beobachtet. Die Ausbeute an reinem Diacetoxy-lupanal I betrug 10–15% des angewandten Betulindiacetates.

Zur Analyse wurde I fein gepulvert und 5 Stunden bei 150° im Stickstoffstrom getrocknet. Der Schmp. der so getrockneten Substanz war unverändert.

2,725 mg Subst.: 7,52 mg CO₂, 2,46 mg H₂O.

4,180 " " " : 11,51 " " 3,80 " "

C₃₄H₅₄O₅ (542,4). Ber. C 75,22, H 10,03.

Gef. " 75,26, 75,10, " 10,10, 10,17.

Das Oxydationsprodukt gab eine positive Reaktion auf Aldehyde nach ANGELI-RIMINI. In Chloroform gelöst gab es keine Gelbfärbung mit Tetranitromethan. Aus den Mutterlauge von I konnte auch eine andere Verbindung isoliert werden, die ebenfalls die Reaktion auf Aldehyde gab.

In einem Versuch wurden höher siedende Lösungsmittel bei der Kristallisation von I vermieden, um eventuelle Umlagerung des primären Oxydationsproduktes, welches vielleicht ein Glykol oder Oxyd sein könnte, in Aldehyd auszuschließen. Deshalb wurde das rohe Oxydationsgemisch nur aus Äther mehrmals umgelöst, wobei aber auch I in unveränderter Ausbeute gewonnen wurde.

· Einwirkung von Ozon auf Betulindiacetat.

In eine Suspension von 5 g fein zerriebenen Betulindiacetat in 30 cm³ reinsten, über CrO₃ destillierten Eisessig, wurde bis zur vollständigen Lösung 6—7 Stunden 0·2—0·3 % iges Ozon eingeleitet. Das Reaktionsprodukt wurde dann mit 250 cm³ Wasser versetzt und aus dem Gemisch über eine Kolonne im Laufe von 2 Stunden 80 cm³ des Destillates in eine 5 % ige alkoholische Dimedonlösung abdestilliert. Der entstandene Niederschlag wurde nach 24-stündigem Stehenlassen abfiltriert und bei 110° getrocknet. Es wurde 0·84 g Kristalle (30 % d. Theor.) von Schmp. 189—190° erhalten, die nach dem Mischschmelzpunkt mit dem Methylendimedon identisch waren. Nicht flüchtige Anteile wurden in Äther aufgenommen und weiter wie oben bearbeitet. Nach mehrmaligem Umlösen der neutralen Anteile aus Essigsäureanhydrid und Eisessig wurden Kristalle von Schmp. 247° erhalten, die sich nach dem Mischschmelzpunkt als mit I identisch erwiesen.

Oxydation des Betulins nach POSTOWSKI.

Es wurden 2 g Betulin in 65 cm³ Eisessig gelöst und mit 0·7 g Kaliumpermanganat in 25 cm³ 60 % igen Eisessig 10 Minuten bei Zimmertemperatur, zum Schluß 5 Minuten bei 60° oxydiert. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das neutrale Oxydationsgemisch 1/2 Stunde mit Essigsäureanhydrid auf 120° erhitzt und dann nach mehrmaligem Umkristallisieren I erhalten.

Diacetoxy-lupanal-Semicarbazon.

2 g fein gepulverten I wurden mit einer aus 3 g Semicarbazid-chlorhydrat und 4 g Natriumacetat bereiteten und von Natriumchlorid abfiltrierten methylalkoholischer Lösung (40 cm³) unter Rückfluß gekocht, wobei nach kurzer Zeit klare Lösung eintrat. Nach halbstündigem Kochen wurde mit Wasser versetzt und der Niederschlag filtriert. Der trockene Niederschlag konnte durch Anreiben mit kaltem Alkohol zur Kristallisation gebracht werden. Die Substanz wurde aus Alkohol wiederholt umkristallisiert, wobei man feine bei 219—221° unter Zersetzung konstant schmelzende Nadelchen erhielt. (Die Kapillare wurde in ein auf 200° vorgewärmtes Schwefelsäurebad gebracht).

Für die Analyse wurde die Substanz im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet.

4.792 mg Sbst.: 0.293 cm^3 N_2 (740 mm, 15.5°).

$C_{35}H_{57}O_5N_3$ (599.4). Ber. N 7.01.

Gef. „ 6.90.

100 mg des reinsten Semicarbazon wurden in 3 cm^3 Eisessig gelöst, mit 1.5 cm^3 konz. Salzsäure versetzt und alles 15 Minuten im Wasserbad erwärmt. Es wurde dann mit Wasser verdünnt, in Äther aufgenommen und nach Aufarbeitung reines I mit unveränderten Eigenschaften erhalten.

Reduktion des Diacetoxy-lupanals nach

WOLFF-KISHNER.

0.5 g reiner Aldehyd wurde mit 5 cm^3 Amylalkohol und 2.5 cm^3 Hydrazinhydrat 3 Stunden lang bei 120° erhitzt und nachher im Vakuum zur Trockne verdampft. Der Rückstand wurde mit 0.5 cm^3 Hydrazinhydrat und einer Lösung von Natriumäthylat, die aus 0.5 g Natrium und 5 cm^3 absolutem Alkohol bereitet wurde, im Bombenrohr 24 Stunden auf 180° erhitzt. Der Inhalt des Rohres wurde mit Wasser versetzt und in Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und verdampft. Der erhaltene Rückstand (0.42 g) wurde 1/2 Stunde mit Essigsäureanhydrid auf 120° erhitzt. Die nach dem Verdampfen des Essigsäureanhydrides verbliebenen Blättchen von Schmp. 240—247° wurden in 20 cm^3 Benzol gelöst, und durch eine Säule von 10 g Aluminiumoxyd (nach BROCKMANN) chromatographiert. Die ersten Fraktionen des mit 40 cm^3 Benzol erhaltenen Eluates lieferten nach dem Verdampfen 0.33 g Kristalle, die aus Aceton umkristallisiert bei 247—251° schmolzen. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Aceton wurden Blättchen von Schmp. 253° erhalten. Schmp. der Mischprobe mit Dihydro-betulin-diacetat vom Schmp. 254° lag bei 254°.

Zur Analyse wurde 5 Stunden im Vakuum bei 150° getrocknet.

2.178 mg Sbst.: 6.14 mg CO_2 , 2.12 mg H_2O .

$C_{34}H_{56}O_4$ (528.4). Ber. C 77.22, H 10.68.

Gef. „ 76.89, „ 10.89.

80 mg des Diacetates wurden mit 3 cm^3 5% amyalkoholischer Kalilauge 4 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach der üblichen Aufarbeitung und dem Umkristallisieren aus Amyl-

alkohol wurden Blättchen von Schmp. 272—273° erhalten. Eine Mischprobe dieser Kristalle mit Dihydrobetulin von Schmp. 274° gab keine Erniedrigung des Schmelzpunktes (274°).

Zur Analyse wurde 6 Stunden im Vakuum bei 150° getrocknet.

2'525 mg Sbst.: 7'49 mg CO₂, 2'66 mg H₂O.

C₃₀H₅₂O₂ (444'4). Ber. C 81'01, H 11'79.

Gef. „ 80'90, „ 11'79.

Diacetoxy-lupansäure-nitril.

2 g fein zerriebenen I wurden in 50 cm³ Methanol mit einer aus 2 g Hydroxylamin-chlorhydrat und Natriumacetat bereiteten methanolischer Lösung von Hydroxylamin-acetat ½ Stunde gekocht. Das nach dem Fällen mit Wasser erhaltene Produkt wurde gut getrocknet und mit 20 cm³ Essigsäureanhydrid 8 Stunden lang am Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten schieden sich 1'35 g Nadeln aus, die nach mehrmaligem Umlösen aus Aceton oder Essigsäureanhydrid konstant bei 279—280° schmolzen.

Für die Analyse wurde die Substanz 1 Stunde im Vakuum bei 100° getrocknet.

2'125 mg Sbst.: 5'89 CO₂, 1'89 mg H₂O.

3'635 „ „ 0'084 cm³ N₂ (745 mm, 13°).

C₃₄H₅₃O₄N (539'4). Ber. C 75'64, H 9'90, N 2'59.

Gef. „ 75'59, „ 9'95, „ 2'65.

Alkalische Verseifung des Nitrils.

120 mg reinstes Nitril wurden mit 30 cm³ Alkohol und 3 cm³ 50%iger Natronlauge 40 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach der üblichen Aufarbeitung konnten 70 mg sauren Anteile abgetrennt werden, die in Äther gelöst mit Diazomethanlösung versetzt wurden. Nach 24stündigem Stehenlassen wurde der Äther abgedampft und der Rückstand ½ Stunde mit Essigsäureanhydrid gekocht. Der so erhaltene rohe Diacetoxy-lupansäure-methylester wurde in 10 cm³ Benzol gelöst und durch eine Säule von 2 g Aluminiumoxyd (nach BROCKMANN) filtriert. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Essigsäureanhydrid wurden Prismen von Schmp. 228—230° erhalten. Schmp. der Mischprobe mit Diacetoxy-/-lupansäure-methylester¹ von Schmp. 234—235° war 233°.

Oxydation von Diacetoxy-lupanal mit Ag_2O
in Alkohol.

0,5 g I wurde mit einer Suspension von 3 g Ag_2O in 80 cm^3 Alkohol 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Es wurden 0,15 g saure Anteile erhalten, welche nach der oben beschriebenen Weise in Diacetoxy-lupansäure-methylester von Schmp. 230° übergeführt wurden.

Herrn Prof. G. FLUMIANI danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit mit Mitteln des Instituts.