

812. H. Dieterle und F. Biedebach:

Über Lupeol*).

(III. Mitteilung.)

(Aus dem Pharmazeutischen Institut der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität,
Frankfurt a. M.)

Eingegangen am 24. März 1938.

Während die bisherigen Abbauprobe am Lupeol¹⁾ im allgemeinen mit diesem selbst durchgeführt wurden, waren wir in letzter Zeit bestrebt, durch Verwendung geeigneter Derivate zu übersichtlicheren Ergebnissen zu gelangen. Zu diesem Zwecke mußten entweder die im Lupeol vorhandene Alkoholgruppe oder die Doppelbindung, an welchen der Angriff des Oxydationsmittels sonst gleichzeitig erfolgt, eliminiert bzw. geschützt werden. Im folgenden sei über einige Ergebnisse berichtet, welche sich bei der Bearbeitung des Lupeolazetats ergeben haben.

Die Oxydation dieses Körpers mittels Chromsäure lieferte je nach den Versuchsbedingungen in wechselnder Menge ein Säuregemisch, welches sich aus dem Rohprodukt über sein schwerlösliches Alkalisalz leicht abscheiden ließ. Die größte Ausbeute wurde erhalten, wenn auf 2 Teile Lupeolazetat 1 Teil Chromsäure angewandt wurde. Verhältnismäßig schwierig gestaltete sich die Identifizierung dieses Gemisches. Wie sich beim Verseifen ergab, war die Azetoxygruppe vorhanden geblieben, so daß durch Weiteroxydation der gewonnenen Oxysäuren diese in die entsprechenden Ketosäuren übergeführt werden konnten. Wurde sodann der hieraus mittels Diazomethan erhaltene Methyl ester aus Essigester umgelöst, so kristallisierten schöne lange Prismen vom Fp. 263° aus, welche eine einheitliche Verbindung darstellten und deren Analyse zu der Formel $C_{30}H_{48}O_3$ führte.

Die Ketogruppe wurde durch die Darstellung des betreffenden 2-4-Dinitrophenylhydrazons und den positiven Ausfall der Reaktion von Zimmernann²⁾ auf die $—CO—CH_2—$ Gruppe nachgewiesen. Bei der Oxydation des Lupeolazetats war also (neben anderen Verbindungen, über die später berichtet werden soll) eine Säure entstanden, welche ein C-Atom weniger enthielt, ein Ergebnis, welches auf das Vorhandensein einer Vinylgruppe im Lupeol deutete. Zur Sicherstellung dieses Befundes mußte indessen der Nachweis des

*) Nach Durchsicht der Korrektur haben wir Kenntnis erhalten von einer Arbeit von Heilbron, Kennedy und Spring über Lupeol (J. chem. Soc. London, 1938, 329), deren teilweise abweichende Ergebnisse zur Diskussion einer anderen Lupeolformel führen.

1) II. Mitteilung: Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 270, 540 (1932).

2) Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 233, 257 (1935); 245, 47 (1936).

andern Spaltstückes, also der Ameisensäure, erbracht werden. Da deren Feststellung durch die Gegenwart der großen Menge Essigsäure, in welcher die Oxydation stattgefunden hatte, sehr erschwert, wenn nicht unmöglich gemacht wurde, mußte zur Sprengung der Doppelbindung die Einwirkung von Ozon zu Hilfe genommen werden. Es gelang denn auch tatsächlich leicht, bei der Ozonolyse sowohl Ameisensäure als auch Formaldehyd zu fassen.

Beynon, Heilbron und Spring³⁾ hatten beim Ozonisieren von Basseolazetat ebenfalls Formaldehyd gefunden, auch war es ihnen geglückt, dieses Azetat durch Einwirken saurer Reagenzien ohne Anwendung von Wärme in β -Amyrinazetat überzuführen. Es lag nahe, analoge Versuche mit Lupeolazetat vorzunehmen, zu welchem Zwecke kalt gesättigte Lösungen in 99%iger Ameisensäure (worin das Lupeolazetat jedoch ziemlich schwer löslich ist) und in Eisessig, welcher 2% konz. Schwefelsäure enthielt, und drittens eine Lösung von 0.5 g Azetat in 50 ccm mit Salzsäuregas gesättigtem Chloroform 24 Stunden lang bei Zimmertemperatur aufbewahrt wurden. Beim Aufarbeiten wurde von uns jedoch immer nur Ausgangsmaterial zurückerhalten. Andererseits haben Versuche von Nöjd⁴⁾ gezeigt, daß beim Erhitzen von Lupeolazetat mit Ameisensäure zwei Allolupeolazetate gebildet werden. Es muß aber zunächst dahingestellt bleiben, ob es sich bei der Bildung dieser Alloverbindungen ebenfalls um eine Zyklisierung wie bei Basseol oder lediglich um eine Verschiebung der Doppelbindung handelt. Versuche zur Klärung dieser Frage sind im Gange.

Sodann wurden noch vom Lupeol und zwei Derivaten, nämlich Lupeolazetat und Lupeylen, Titrations- und Benzopersäure⁵⁾ durchgeführt. Es ergab sich hierbei, daß jeweils zwei, beim Lupeylen aber drei Atome Sauerstoff aufgenommen wurden, also immer ein Atom mehr, als erwartet werden konnte. Lupeoldioxyd und Lupeolazetatdioxyd wurden in Form von schönen Nadeln gewonnen, die bei 189° bzw. 228° schmolzen, Lupeylentrioxyd blieb dagegen amorph. Dieses Verhalten gegen Benzopersäure deutet auf das Vorhandensein einer zweiten, aber nicht hydrierbaren Doppelbindung hin, wobei die Verhältnisse also wiederum ganz ähnlich liegen, wie bei dem isomeren Basseol. Da andererseits durch die sorgfältigen Analysen von Ruzicka⁶⁾ die Formel des Lupeols als $C_{30}H_{50}O$ festliegt, muß diesem somit bei Annahme von zwei Doppelbindungen ein tetra-zyklisches System zugrunde liegen.

Berücksichtigt man noch die Ergebnisse, welche Ruzicka⁶⁾ bei der Dehydrierung des Lupeols erhalten hat, so könnte man vorläufig unter Heranziehung seiner bekannten Formelbilder vielleicht die

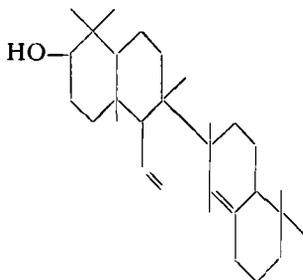
³⁾ Chem. Ztrbl. 1937, II, 234.

⁴⁾ Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 265, 381 (1927).

⁵⁾ Diss., O. Weigand, Frankfurt a. M., 1938.

⁶⁾ Helv. chim. Acta XX, 1564 (1937).

folgende Lupeolformel zur Diskussion stellen:



Über weitere Untersuchungen am Lupeol werden wir berichten.

Praktischer Teil.

Darstellung des Ketoesters $C_{30}H_{48}O_3$.

60 g Lupeolazetat werden auf dem siedenden Wasserbade in 1300 ccm Eisessig gelöst. Dazu wird in mehreren Portionen eine Lösung von 30 g Chromsäure in 30 ccm Wasser und 150 ccm Eisessig gegeben und die Mischung insgesamt eine Stunde lang auf dem Wasserbade belassen. Danach werden 5 ccm Methylalkohol in der Lösung verteilt und nach dem Abkühlen der größte Teil des Lösungsmittels im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird mit verdünnter Schwefelsäure angerieben, abgenutscht, und mit einem Liter 10%iger alkoholischer Kalilauge 4 Stunden lang auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Abdestillieren des größten Teils des Alkohols wird der Rückstand in überschüssige verdünnte Schwefelsäure gegossen und das Gemisch ausgeäthert. Die Ätherlösung wird mit Wasser gewaschen und sodann mit 15%iger Natronlauge ausgeschüttelt. Das als dicker Brei abgeschiedene Natriumsalz wird durch Abgießen der Flüssigkeiten für sich gewonnen, mit 2-n-Schwefelsäure zersetzt und in Äther aufgenommen. Alsdann gibt man eine ätherische Diazomethanlösung hinzu (aus 20 g Nitrosomethylharnstoff bereitet), destilliert nach 6stündigem Einwirken den Äther mitsamt dem überschüssigen Diazomethan ab und löst den Rückstand aus Methanol um. Man erhält so lange dünne Nadeln in einer Menge von 40 g. Diese werden in 800 ccm Eisessig gelöst und mit einer Lösung von 8 g Chromsäure in 10 ccm Wasser und 60 ccm Eisessig versetzt. Man läßt 12 Stunden bei Zimmertemperatur stehen, fügt 3 ccm Methanol hinzu und erwärmt einige Minuten auf dem Wasserbade. Sodann wird der größte Teil des Lösungsmittels im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in Wasser verteilt, abgenutscht, ausgewaschen und auf Ton getrocknet. Beim Umlösen der Substanz aus Essigester scheiden sich etwa 20 g des Methylsters $C_{30}H_{48}O_3$ in Form langer Nadeln ab. Diese schmelzen nach dreimaligem Umlösen aus Essigester bei 263° .

3.971 mg Sbst.: 11.505 mg CO_2 , 3.780 mg H_2O ; 4.091 mg Sbst.: 11.880 mg CO_2 , 3.835 mg H_2O .

$C_{30}H_{48}O_3$. Ber.: C 78.89. H 10.60.
Gef.: C 78.98, 79.20. H 10.66, 10.49.

2-4-Dinitrophenylhydrazon des Ketoesters.

0.1 g des Esters werden in 100 ccm siedendem Methanol gelöst und eine Stunde lang am Rückflußkühler mit einer schwach salzsaurer Lösung von 0.1 g des Hydrazins in Methanol erhitzt. Der Alkohol wird zum Teil abdestilliert, die ausgeschiedenen Flocken abgesaugt und diese aus wenig Essigester umgelöst. Zur weiteren Reinigung wird die Substanz kalt in Nitrobenzol gelöst und die Lösung mit Methanol versetzt. Nach einiger Zeit kristallisieren orangerote Nadeln aus, welche bei 181° schmelzen.

5.333 mg Subst.: 0.410 ccm N₂ (bei 23° und 763 mm Druck).

C₃₀H₃₂O₈N₄. Ber.: N 8.80. Gef.: N 8.90.

Nachweis von Formaldehyd und Ameisensäure bei der Ozonisation von Lupeolazetat.

Durch eine Lösung von 5 g Lupeolazetat in 150 ccm Tetrachlorkohlenstoff wird eine Stunde lang ein Ozonstrom geleitet und das austretende Gas mit Eiswasser gewaschen. Die beiden Flüssigkeiten werden zusammengegossen und mit Wasserdampf destilliert. Vom Destillat wird im Scheidetrichter der Tetrachlorkohlenstoff abgetrennt und die wässrige Schicht mit verdünnter Natronlauge fast neutralisiert. Hiervon werden alsdann nochmals im Dampfstrom 150 ccm überdestilliert und diese zu einer am Rückfluß kochenden wässrigen Lösung von 0.5 g Dimedon hinzugegeben. Man erhält das Gemisch einige Minuten lang im Sieden, wobei sich alsbald feine Nadeln ausscheiden. Der Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet. Nach dem Umlösen aus Methanol erhält man Nadeln, welche bei 187° schmelzen. Ein aus Formaldehyd und Dimedon gewonnenes Vergleichsmaterial wies denselben Fließpunkt auf, auch ergab der Mischschmelzpunkt beider Präparate keine Depression.

Die vom Aldehyd befreite Natriumsalzlösung wurde mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und die flüchtige Säure abdestilliert. Diese wurde sodann mit Bariumhydroxydlösung neutralisiert, mit Wasser auf etwa 400 ccm verdünnt und zur Entfernung der Cl-Ionen, welche von dem Tetrachlorkohlenstoff herrühren, mit überschüssiger Silbersulfatlösung versetzt. Das ausgeschiedene Chlorsilber wurde rasch abgesaugt, weil eine deutliche, wenn auch wegen der starken Verdünnung nur schwache Abscheidung von metallischem Silber sich bemerkbar machte. Das Filtrat wurde wiederum mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und etwa 100 ccm davon abdestilliert. Das Destillat wurde mit $\frac{1}{10}$ -Bariumhydroxydlösung neutralisiert, wozu 16.76 ccm verbraucht wurden. Die auf dem Wasserbade eingedampfte Lösung hinterließ einen Rückstand, dessen Gewicht 0.1958 g betrug. Aus dem Gewicht des verbleibenden Bariumsalzes = a Gramm und der verbrauchten Normallösung = b ccm wurde das Molekulargewicht M der Säure nach folgender Formel ermittelt:

$$M = \frac{10000 a - 67.69 b}{b}$$

Es wurde gefunden M = 49.13, während sich für Ameisensäure 46.07 berechnen.

Titration von Lupeol und Lupeylen sowie Lupeolazetat mit Benzopersäure (gemeinsam mit O. Weigand).

Es wurde eine Benzopersäure-Chloroformlösung bereitet, die in 1 ccm 4.75 mg aktiven Sauerstoff enthält. In drei Schliffkölbchen wurden je 1.1081 g Lupeol, 1.130 g Lupeolazetat und 0.3408 g Lupeylen eingegeben und in je 20 ccm der Benzopersäurelösung aufgelöst. Nach 24stündigem Stehen im Eisschrank wurde der Sauerstoffgehalt durch Titration bestimmt, unter Berücksichtigung der Abnahme des Wirkungsgrades einer unter den gleichen Bedingungen aufbewahrten Vergleichsprobe. Eine 48stündige Einwirkung führte zu demselben Ergebnis.

Die Chloroformlösung wurde mit Sodalösung ausgeschüttelt, dann mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Das Chloroform wurde im Vakuum abdestilliert und der Rückstand aus Essigester umgelöst. Lupeoldioxyd stellt Nadeln dar vom Fp. 189°.

Berechnet für 2 Atome O: 0.0831 g Sauerstoff.

Gefunden für 2 Atome O: 0.0773 g Sauerstoff.

3.775 mg Sbst.: 10.84 mg CO₂, 3.73 mg H₂O; 3.683 mg Sbst.: 10.57 mg CO₂, 3.64 mg H₂O.

C₂₀H₅₀O₃. Ber.: C 78.53. H 10.99.
Gef.: C 78.31, 78.29. H 11.05, 11.06.

Lupeolazetatdioxyd kristallisiert in Nadeln vom Fp. 228°.

Berechnet für 2 Atome O: 0.0771 g Sauerstoff.

Gefunden für 2 Atome O: 0.0711 g Sauerstoff.

3.870 mg Sbst.: 10.90 mg CO₂, 3.64 mg H₂O; 3.543 mg Sbst.: 9.97 mg CO₂, 3.32 mg H₂O.

C₃₇H₆₂O₄. Ber.: C 76.74. H 10.47.
Gef.: C 76.81, 76.77. H 10.52, 10.49.

Lupeylentrioxyd war nicht zur Kristallisation zu bringen.

Berechnet für 3 Atome O: 0.0400 g Sauerstoff.

Gefunden für 3 Atome O: 0.0436 g Sauerstoff.

813. Benno Reichert:

Über die wirksamen Schwefelverbindungen des Karwendol-Rohöls.

(Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin.)

Eingegangen am 24. März 1938.

Die Heilwirkung schwefelreicher Schieferöle ist seit langer Zeit bekannt. Bereits um 800 n. Chr. sollen die Tiroler Bauern ein aus bituminösen Gesteinen gewonnenes Öl, das „Thyrßen“- oder „Dirschenöl“, gegen innere und äußere Krankheiten verwendet haben. Eine wissenschaftlich begründete Schieferöltherapie besteht