Wissenschaftlicher Teil.

1001. F. Biedebach:

Über Lupeol.

(VI. Mitteilung.)

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

Eingegangen am 3. Juli 1942.

In der vorhergehenden Mitteilung über das Lupeol[1]) sind Versuche beschrieben worden, die sich mit der Einwirkung von Quecksilberazetat auf verschiedene Triterpene befassen. Es sollen jetzt einige Untersuchungen geschildert werden, die den Zweck verfolgen, die dabei entstehenden Dehydrierungsprodukte zu gewinnen. Benutzt wurden hierfür das Lupeol selbst sowie sein Benzoat und Azetat. Die Ansätze wurden anfänglich so durchgeführt, daß auf einen Teil Substanz die $2^1/_2$fache Menge Quecksilberazetat genommen wurde und die Mischung 2 bis 3 Wochen stehen blieb. Die Triterpene wurden in Chloroform und das Quecksilbersalz in Eisessig gelöst. Nach dieser Zeit hatte sich stets ungefähr so viel Merkuroazetat abgeschieden, wie sich für zwei aboxydierte Wasserstoffatome berechnet. Bewahrte man die Ansätze länger auf, so bildete sich nur wenig mehr Niederschlag. Es resultierten in allen Fällen merkurierte Produkte. Der Quecksilbergehalt wurde lediglich im Falle des Lupeols bestimmt, wobei 41.8% Hg gefunden wurden. Dieser Wert spricht für zwei eingetretene Quecksilberazetatreste, wofür sich 42.5% (bei Zugrundelegung von unverändertem Lupeol) berechnen.

Das Arbeiten in saurer Lösung brachte die Gefahr mit sich, daß die Lage der Doppelbindung beeinflußt wurde, so daß nicht mit Sicherheit feststand, ob der Angriff des Quecksilberazetats auf das Lupeol selbst, oder etwa auf ein Umlagerungsprodukt erfolgte. Es wurde daher zur Klärung dieser Frage eine Lösung von Lupeol in Chloroform-Eisessig längere Zeit sich selbst überlassen. Das resultierende Produkt zeigte danach tatsächlich abweichende Eigen-

[1]) Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. **280**, 304 (1942).

schaften. Es war in Alkohol leichter löslich und kristallisierte auch nicht mehr so schön. Beim sorgfältigen Fraktionieren stellte sich aber heraus, daß es sich zum überwiegenden Teil um unverändertes Material handelte. Nur ein sehr kleiner Teil war umgewandelt worden, und dieser übte einen starken Einfluß auf die genannten Eigenschaften aus. Aus dem Versuch geht jedenfalls hervor, daß die Einwirkung des Quecksilberazetats auf das Lupeol direkt erfolgt.

Die Entmerkurierung der oben angeführten Produkte wurde in allen Fällen mit Schwefelwasserstoff in Essigesterlösung durchgeführt. Beim Umlösen der Rohsubstanzen stellte sich die zunächst überraschende Tatsache heraus, daß neben geringen Mengen amorpher Substanzen in der Hauptsache Ausgangsmaterial zurückerhalten wurde. Wenn man dieses abermals mit Quecksilberazetat in Reaktion brachte, trat dementsprechend eine erneute Abscheidung und Gelbfärbung auf. Dies Ergebnis ist nur so zu verstehen, daß die Dehydrierung nicht bei der Aboxydation von zwei Wasserstoffatomen stehen bleibt, sondern sogleich viel weiter geht. Unter den mitgeteilten Bedingungen bleibt dann der größte Teil des Materials unangegriffen. Damit stimmt überein, daß in den Ansätzen meist kein freies Quecksilberazetat mehr vorhanden war. (Beim Schütteln mit Quecksilber trat keine Trübung auf.) Aus diesen Gründen wurden die weiteren Versuche mit einer wesentlich höheren Quecksilbermenge durchgeführt. Angewendet wurden davon rund 25 Mol. auf ein Mol. Substanz. Um den Verlauf der Reaktion besser verfolgen zu können, wurde die Änderung des Drehungswinkels bei den Ansätzen über eine längere Zeit gemessen. Die abgelesenen Werte sind im praktischen Teil angegeben. Aus ihnen geht hervor, daß die Drehung einige Tage lang bis zu einem Maximum zunimmt, um sodann etwas abzusinken, worauf sich ein konstanter Wert einstellt. Vielleicht zeigt das Maximum den Endpunkt der stattgehabten Merkurierung an, während die weitere Dehydrierung ohne stärkeren Einfluß auf das Drehungsvermögen bleibt. Die abgeschiedene Menge des Merkuroazetates ist aber trotz Verwendung des großen Überschusses an Quecksilbersalz verhältnismäßig gering. Es ergab zum Beispiel ein Ansatz von 3.2 g Lupeolazetat nach 20 Tagen 6 g Merkuroazetat und ein anderer von 3.5 g Lupeolbenzoat nach derselben Zeit 9.1 g. Daraus berechnen sich für ein Mol. Ausgangsmaterial 3.4 bzw. 3.5 Atome aboxydierten Wasserstoffs. Das Quecksilberazetat war noch in reichlichem Maße frei vorhanden.

Nach dem Entmerkurieren mit Schwefelwasserstoff ließen sich die Dehydrierungsprodukte in wohldefinierter Form fassen. Die Ausbeuten waren allerdings mäßig, da ein beträchtlicher Teil der Reaktionsgemische in Form von Schmieren anfiel. Auch waren die neuen Körper nur schwer analysenrein zu erhalten. Am leichtesten war dies noch beim Dehydroazetat möglich, da es besonders schön kristallisiert. Es bildet Büschel von feinen, seidigen Nadeln, die bei 230 bis 231° schmelzen, Dehydrolupeol selbst wurde in derben Prismen vom Schmelzpunkt 228 bis 229° erhalten. Das entsprechende Benzoat ähnelt sehr dem Lupeolbenzoat, zumal es bei 268° schmilzt;

jedoch ist es in Eisessig etwas leichter löslich als jenes. Um zu zeigen, daß die drei geschilderten Lupeolderivate einander entsprechen, wurde des Dehydrobenzoat verseift und anschließend azetyliert. Die so erhaltenen Substanzen waren identisch mit den direkt aus Lupeol bzw. Lupeolazetat dargestellten Dehydrierungsprodukten. Nach den gewonnenen Analysenergebnissen scheint es, daß sich zwei neue Doppelbindungen durch die Einwirkung des Quecksilberazetates gebildet haben. Sichere Angaben sind aber im Augenblick noch nicht möglich, da die Werte für $\pm H_2$ innerhalb der Fehlergrenzen liegen. Der Beweis könnte erst durch die quantitative Hydrierung und die Persäure-Titration erbracht werden[2]).

Weil das Quecksilberazetat in Eisessig nur mäßig löslich ist, trat bei den letzten Ansätzen eine beträchtliche Verdünnung der Reaktionslösung ein. Da dies der beabsichtigten energischen Einwirkung entgegenlief, wurde nach einem günstigeren Lösungsmittel Umschau gehalten. Am besten eignet sich hierfür ein Gemisch von Pyridin und Essigsäure. Andererseits geben aber Quecksilbersalze mit Pyridin komplexe Verbindungen, so daß die Verwendungsmöglichkeit einer solchen Lösung für Dehydrierungszwecke erst untersucht werden mußte. In einem Ansatz, für welchen Lupeol genommen wurde und bei dem die etwa 20fache Menge Quecksilberazetat 14 Tage lang zur Einwirkung kam, ließ sich keine Gelbfärbung feststellen, auch war die Menge des abgeschiedenen Merkuroazetates nur gering. Beim Aufarbeiten erhielt man in der Hauptsache das Ausgangsmaterial zurück. Die Verwendung pyridinhaltiger Ansätze erschien nach diesem Versuch jedenfalls nicht ratsam.

Bei der Oxydation des Lupeolazetates mittels Chromsäure entsteht neben zwei wahrscheinlich stereoisomeren Azetoxylupeansäuren der Formel $C_{32}H_{52}O_4$ ein Ketoazetat $C_{31}H_{50}O_3$[3]). Es sollte die Frage geprüft werden, ob sich letztere Verbindung für den weiteren oxydativen Abbau eignet. Bei verhältnismäßig milder Einwirkung wurde Ausgangsmaterial zurückerhalten. Unter energischen Bedingungen erfolgte der Angriff jedoch außer an der Ketogruppe auch im Ring A, wobei an der Azetoxygruppe eine Aufsprengung eintrat. Es resultierte ein Säuregemisch mit ziemlich hohem Sauerstoffgehalt, aus dem sich keine einheitliche Verbindung abtrennen ließ. Es erschien also notwendig, aus dem Ketoazetat die Azetoxygruppe zu eliminieren, was in einfacher Weise über die entsprechende Benzoxyverbindung geschehen konnte. Letztere wurde zunächst auf ihren Schmelzpunkt und später noch eine Zeitlang 20° höher erhitzt. Dabei trat eine thermische Spaltung ein und es destillierte reine Benzoesäure über. Der Rückstand im Kolben erstarrte beim Versetzen mit einigen Tropfen Äther alsbald kristallin. Er ließ sich in Prismen gewinnen, die bei 255 bis 257° schmolzen. Der Verbindung kommt die Formel $C_{29}H_{46}O$ zu. Die durch das Abspalten der Benzoesäure ent-

[2]) Eine wesentlich erhöhte Abscheidung von Merkuroazetat erhält man, wenn die Einwirkung von Quecksilberazetat auf Lupeolazetat bzw. -benzoat bei Wasserbadtemperatur erfolgt. Auch hierbei entstehen kristallisierte Produkte, über die später berichtet wird, da ihre Untersuchung noch nicht abgeschlossen ist.

[3]) Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 277, 166 (1939).

standene Doppelbindung wurde anschließend durch Hydrieren der Substanz mittels Platinoxyd abgesättigt. Man erhält das neue Produkt $C_{29}H_{48}O$ in Form flacher, wetzsteinartiger Kristalle vom Schmelzpunkt 247°. Dessen weitere Oxydation soll bei späterer Gelegenheit vorgenommen werden.

Gewisse Hoffnungen wurden auf Abbauversuche am Monobromlupeolazetat gesetzt. Wie sich indessen zeigte, gingen sie nicht in Erfüllung. Man kann die Verbindung auf folgendem Wege[4]) leicht gewinnen: Die Doppelbindung des Lupeolazetates lagert ein Mol. Brom an und liefert das wohldefinierte Dibromid $C_{32}H_{52}O_2Br_2$. Hieraus läßt sich mittels Silbernitrat in Pyridinlösung nach Dane ein Mol. Bromwasserstoff abspalten. Die Entfernung des zweiten Bromatoms bereitet dagegen außerordentliche Schwierigkeiten. Beim Kochen mit alkoholischer Kalilauge kommt es lediglich zur Verseifung der Azetylgruppe, und es ergibt sich Monobromlupeol[4]). Ebensowenig führte Kochen mit Pyridin zum Ziel, oder längeres Zusammenschmelzen mit Kaliumbenzoat bei 280°. Selbst in letzterem Falle wurde das Ausgangsmaterial zurückerhalten. Wenigstens teilweise gelang schließlich die Entfernung des Broms durch eintägiges Kochen des Monobromlupeolazetates mit Essigsäureanhydrid. Hierbei ließ sich neben unverändertem Material eine Verbindung fassen, die bei 267° schmolz und deren Analyse zu den Formeln $C_{32}H_{50}O_2$ oder $C_{32}H_{52}O_2$ paßt. Eine ähnliche Substanz wurde von Duerden, Heilbron, Mc. Meeking und Spring[5]) beschrieben, welche beim Erhitzen von Lupeolchlorhydrat mit Dimethylanilin ein Isolupeolazetat vom Schmelzpunkt 270° erhielten. Eine Identität ist aber auf Grund der beiden Gewinnungsverfahren nicht wahrscheinlich. Mit dem ebenfalls bei 270° schmelzenden γ-Allolupeolazetat, das später noch erwähnt wird, ergab sich eine deutliche Depression des Mischschmelzpunktes.

Weiterhin wurde das Bromlupeolazetat mit Chromsäure oxydiert. Ein brauchbares Ergebnis konnte indessen nicht erzielt werden.

A. Wettstein[6]) hat eine Methode angegeben, um bei gewissen Steroiden die OH-Gruppe in die Ketogruppe überzuführen und gleichzeitig eine neue Doppelbindung zu erzeugen. Er benutzte hierzu das von R. Oppenauer[7]) beschriebene Dehydrierungsverfahren, bei welchem Aluminium-tertiär-butylat verwendet wird. Jedoch nahm er als Wasserstoffakzeptor statt des meist angewandten Azetons das Chinon. Es schien von Interesse, die Methode auch auf das Lupeol zu übertragen. Behandelt man dieses in der von Wettstein angegebenen Weise, so tritt alsbald die Reaktion ein, die sich an der starken Chinhydronbildung zu erkennen gibt, und man erhält in guter Ausbeute das Lupeon. Eine neue Doppelbindung ist hierbei also nicht entstanden. Das Lupeon ist sonst nur durch vorsichtige Oxydation von Lupeol[2]) erhältlich, wobei die Ausbeute

[4]) Ebenda **277**, 172 (1939).
[5]) J. chem. Soc. London **1939**, 322.
[6]) Helv. chim. Acta **23**, 388 (1940).
[7]) Recueil Trav. chim. Pays-Bas; **56**, 137 (1937).

zu wünschen übrig läßt, da gleichzeitig immer saure Produkte entstehen.

Anschließend wurde das Lupeon der Reduktion mit Aluminiumisopropylat unterworfen. Diese Umsetzung wurde vorgenommen, um einen Beitrag zur Stereochemie der Triterpene zu liefern. Es bestand die Hoffnung, neben Lupeol auch seine Epiform darstellen zu können, da ja aus der Reihe der Steroide zahlreiche derartige Beispiele bekanntgeworden sind. Die Reduktion des Lupeons verlief ohne Schwierigkeit, es wurde aber lediglich Lupeol erhalten. Wie bei sorgfältigem Fraktionieren festgestellt wurde, war keine Spur einer Epiform aufzufinden.

Weiterhin wurden Versuche unternommen, die die Verwendbarkeit des Lupeols als Emulgator prüfen sollten. Wie seit langem bekannt ist, eignet sich besonders das Cholesterin[8]) für diesen Zweck. Schon bei geringen Zusätzen nehmen Fette große Mengen Wasser auf. Arbeiten von Janistyn[9]) haben ergeben, daß diese Fähigkeit des Cholesterins streng an seine sterischen Verhältnisse gebunden ist. So war es keine Überraschung, daß Lupeol nur schlechte emulgatorische Eigenschaften aufweist. In eine 5%ige, auf dem Wasserbade zusammengeschmolzene Mischung von Lupeol mit Vaselin ließen sich nur etwa 25% Wasser einarbeiten. Bessere Ergebnisse wurden dagegen bei Verwendung von oxylupeansaurem Natrium erhalten. Ein 1%iger Zusatz zum Vaselin befähigte dieses, $^2/_3$ seines Gewichtes an Wasser aufzunehmen. Für eine Verwendung in der Praxis ist diese Menge allerdings noch zu gering.

Schließlich wurde noch die Frage geprüft, ob sich auch Isomere des Lupeols für den oxydativen Abbau eignen. Angaben über die Herstellung solcher Verbindungen finden sich vor allem in einer Arbeit von H. D. Nöjd[10]). Dieser erhitzte Lupeol mit Ameisensäure und gewann dabei die Formiate von zwei neuen Triterpenen, die er mit α- und β-Allolupeol bezeichnete. Er wählte diese Namen, weil schon seit langem ein auf dieselbe Art erzieltes Umwandlungsprodukt des Betulins[11]) ebenfalls als Alloverbindung bezeichnet wird.

Bei dem Nacharbeiten der Versuche von Nöjd wurden nun beträchtlich andere Ergebnisse erhalten, obwohl seine Angaben genau befolgt wurden. Nach diesen wird dem rohen Formiat durch Auskochen mit Alkohol die β-Verbindung entzogen. Er konnte sie nicht in kristalliner Form erhalten, ebensowenig wie das β-Allolupeol selbst. Das in heißem Alkohol nur sehr schwer lösliche α-Formiat bekam er dagegen in fettig anzufühlenden Blättchen vom Fp. 229°.

Die Wiederholung seiner Versuche ergab, daß das „α-Formiat" in heißem Alkohol nicht unbeträchtlich löslich ist, denn es schieden sich beim Erkalten des Auszuges erhebliche Mengen von Kristallen ab, die nach Aussehen und Schmelzpunkt mit der α-Verbindung identisch waren. Deswegen wurden sie mit dem Rückstand vereinigt. Bei dessen näherer Untersuchung erwies es sich, daß er keineswegs aus reinem α-Material bestand, sondern daß er im Ge-

[8]) Pharmaz. Ztg. **1932**, 1219.
[9]) Fette u. Seifen **1940**, 405.
[10]) Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. **265**, 381 (1927).
[11]) Ber. Dtsch. Chem. Ges. **55**, 2332 (1922).

genteil eine ziemlich komplizierte Zusammensetzung zeigte. Versuche zur direkten Auftrennung des Gemisches durch fraktionierte Kristallisation verliefen ohne Resultat. Bessere Ergebnisse wurden erst erzielt, als die Formiate verseift und anschließend in die Azetate übergeführt worden waren. Bezüglich der Einzelheiten sei auf den praktischen Teil verwiesen.

Es ließen sich in beträchtlicher Menge Blättchen gewinnen, die bei 195 bis 196° schmolzen. Nach dem Verseifen erhielt man den zugehörigen Alkohol in Form von schönen langen Nadeln mit dem Schmelzpunkt 190 bis 191°. Es handelt sich hierbei offenbar um das α-Allolupeol bzw. sein Azetat, da Nöjd fast dieselben Schmelzpunkte erhalten hat (199 und 191°). Allerdings gibt er an, daß sein Alkohol in Blättchen und das Azetat in Nadeln kristallisiert, während ich die Verhältnisse gerade umgekehrt fand.

In kleineren Mengen konnten aus dem Azetatgemisch Lupeolazetat abgetrennt werden, sowie ein neues Isomeres, das γ-Allolupeolazetat, das sich durch seinen hohen Schmelzpunkt (268 bis 269° auszeichnete. Letzteres lieferte nach dem Verseifen den zugehörigen Alkohol in Form von Blättchen, die bei 176 bis 177° schmelzen. Daraus wurde noch das Benzoat bereitet, das ebenfalls in Blättchen kristallisiert und den Schmelzpunkt 270 bis 271° zeigt. In dem Azetatgemisch ist aber wenigstens noch ein weiteres Isomeres vorhanden, das indessen noch nicht in reiner Form erhalten werden konnte.

Sodann wurde auch das Nöjdsche β-Allolupeol zu fassen versucht, dessen Formiat sich durch seine Löslichkeit in Alkohol abtrennen lassen soll. Beim Einengen dieser Lösung schieden ich an der Gefäßwand halbkugelig angeordnete Sphärite ab, die ein sehr weites Schmelzpunktintervall zeigten. Sie wurden verseift und ergaben eine zunächst amorphe Substanz, aus welcher sich mit Petroläther eine harzige Verunreinigung entfernen ließ. Letztere zeigte keinerlei Neigung zur Kristallisation, auch nicht nach dem Azetylieren. Dagegen kristallisierte der unlösliche Teil sehr schön aus Alkohol in langen Nadeln. Es erwies sich, daß er in der Hauptsache aus α-Allolupeol bestand. Die Nöjdsche β-Verbindung dürfte danach nur unreines α-Material gewesen sein und ist aus der Literatur zu streichen.

Es wurde sodann noch das Verhalten des α-Allolupeolazetates gegenüber Chromsäure untersucht. Der Säureteil der Oxydationsprodukte war nicht zur Kristallisation zu bringen, auch nicht nach der Überführung in den Methylester, welcher zur Reinigung der Hochvakuumdestillation unterworfen wurde. Dagegen ließ sich aus dem Neutralteil eine Substanz gewinnen, die Blättchen bildet und bei 233 bis 234° schmilzt. Die Analyse führte zu der Formel $C_{30}H_{48}O_3$. Wahrscheinlich enthält sie neben dem Azetoxyrest noch eine Ketogruppe.

Während die Struktur der Ringe A und B im Lupeol und Betulin von Ruzicka und Mitarbeitern[12]) durch weitgehenden Ab-

[12]) Helv. Chim. Acta **19**, 506 (1936); **21**, 73 (1938).

bau sichergestellt worden ist, erschien es notwendig, nach neuen Wegen zu suchen, die einen Eingriff in das Molekül in der Nähe der Doppelbindung gestatten. Die vorliegende Arbeit sowie die vorhergehende sollten in der Hauptsache diesem Zwecke dienen.

Praktischer Teil.

Einwirkung von Quecksilberazetat auf Lupeol.

Es wurde eine Lösung von 10 g Lupeol in 100 ccm Chloroform zu einer solchen von 25 g Quecksilberazetat in 500 ccm Eisessig gegeben und das Gemisch vier Wochen lang aufbewahrt. Nach dieser Zeit hatten sich 13.5 g Merkuroazetat abgeschieden. Der Verlauf der Reaktion wurde durch die Änderung des Drehungswinkels verfolgt:

1.	Tag,	mittags	$\alpha_D^{20°}$	0.45°	6.	Tag,	abends	$\alpha_D^{20°}$ 1.35°
1.	„	abends	„	0.55°	7.	„	„	„ 1.40°
2.	„	morgens	„	0.65°	9.	„	„	„ 1.35°
2.	„	abends	„	0.75°	10.	„	„	„ 1.35°
3.	„	„	„	0.95°	11.	„	„	„ 1.30°
4.	„	„	„	1.15°	15.	„	„	„ 1.30°
5.	„	„	„	1.25°	28.	„	„	„ 1.30°

(l = 1.894.)

Das Filtrat gab beim Schütteln mit Quecksilber nur einen sehr geringen Niederschlag; das Merkuriazetat war also fast vollständig verbraucht worden.

Die vom Merkurosalz abfiltrierte Lösung wurde mit 100 ccm Chloroform versetzt und im Scheidetrichter fünfmal mit Wasser gewaschen. Das Chloroform wurde nach dem Trocknen mit Chlorkalzium abdestilliert. Es hinterblieb ein weißes Pulver, das in Essigester sehr leicht löslich war. Zur Reinigung wurde es darin gelöst und mit Petroläther ausgefällt. Nach Wiederholung dieser Operation wurde der Quecksilbergehalt bestimmt.

0.150 g: 0.0715 g HgS. — 0.148 g: 0.0728 g HgS.
$C_{30}H_{48}(—Hg.CO_2.CH_3)_2O$. Ber.: Hg 42.5. Gef.: Hg 41.1, 42.4.

Zur Entmerkurierung des Produktes wurde es in Essigester gelöst und durch fünfstündiges Einleiten von Schwefelwasserstoff zersetzt. Die Entfernung des ausgefallenen Schwefelquecksilbers gelang nur zum geringen Teil durch einfaches Filtrieren. Die Lösung wurde daher zur Trockene verdampft und der Rückstand erneut mit Essigester ausgekocht. Das abermals mit durchs Filter gelaufene HgS mußte durch Zentrifugieren entfernt werden. Beim Aufarbeiten der später beschriebenen Ansätze ergab sich dieselbe Schwierigkeit.

Die klare Lösung wurde darauf zur Trockne gebracht, wobei eine schmierige braune Masse hinterblieb. Durch Behandeln mit Petroläther wurden dieser die festen Bestandteile entzogen. Der Verdunstungsrückstand der Petrolätherlösung wurde sodann aus Alkohol der fraktionierten Kristallisation unterzogen. Die einzelnen Abscheidungen wurden für sich untersucht. Als Hauptmenge wurde eine Substanz erhalten, die zwischen 145 und 155° schmolz. Sie konnte noch nicht weiter aufgetrennt werden. Aus der Fraktion II schieden sich an der Gefäßwand Kristalle aus, die sich aus Essig-

ester umlösen ließen. Sie bilden dann derbe Prismen vom Schmelzpunkt 228 bis 229°. Außerdem ergab die Fraktion II noch etwas Lupeol.

4.622 mg: 14.510 mg CO_2, 4.400 mg H_2O. — 4.527 mg: 14.215 mg CO_2, 4.410 mg H_2O.

$C_{30}H_{46}O$. Ber.: C 85.23. H 10.99.
Gef.: C 85.62, 85.64. H 10.65, 10.90.

Einwirkung von Quecksilberazetat auf Lupeolazetat.

Zur Durchführung dieser Reaktion wurde folgendes Gemisch angesetzt: Lupeolazetat 3.2 g, Quecksilberazetat 55 g, Chloroform 70 ccm und Eisessig 1100 ccm. Die Einwirkungsdauer betrug 20 Tage. Danach hatten sich 6 g Merkuroazetat abgeschieden, was der Aboxydation von 3.4 Atomen Wasserstoff pro Mol. entspricht.

Auch hier wurde die Änderung des Drehungsvermögens verfolgt:

1. Tag $\alpha_D^{20°}$ 0.2°	5. Tag $\alpha_D^{20°}$ 0.4°	8. Tag $\alpha_D^{20°}$ 0.3°
2. „ „ 0.45°	6. „ „ 0.35°	10. „ „ 0.3°
3. „ „ 0.6°	7. „ „ 0.35°	20. „ „ 0.3°
4. „ „ 0.5°		

(l = 1.894.)

Die Entmerkurierung erfolgte in Essigesterlösung durch Einleiten von Schwefelwasserstoff. Vom Filtrat wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand aus Essigester umgelöst. Es schied sich eine Kristallfraktion aus, während in der Mutterlauge beträchtliche Mengen von Schmieren verblieben. Die Kristalle wurden noch mehrmals aus Essigester umgelöst. Sie bilden Büschel von feinen seidigen Nadeln mit dem Schmelzpunkt 230 bis 231°.

4.663 mg: 14.120 mg CO_2, 4.420 mg H_2O. — 4.615 mg: 13.935 mg CO_2, 4.400 mg H_2O.

$C_{32}H_{48}O_2$. Ber.: C 82.69. H 10.42.
Gef.: C 82.58, 82.35. H 10.61, 10.67.

Einwirkung von Quecksilberazetat auf Lupeolbenzoat.

In Reaktion gebracht wurde folgendes Gemisch: Lupeolbenzoat 5.3 g, Quecksilberazetat 80 g, Chloroform 100 ccm und Eisessig 1600 ccm. Die Aufarbeitung erfolgte nach 20 Tagen. Während dieser Zeit waren 9.1 g Merkuroazetat auskristallisiert. Dies entspricht 3.5 Atomen Wasserstoff. Die Polarisation des Gemisches ergab folgende Werte:

1. Tag $\alpha_D^{20°}$ 0.35°	5. Tag $\alpha_D^{20°}$ 0.80°	9. Tag $\alpha_D^{20°}$ 0.70°
2. „ „ 0.55°	6. „ „ 0.75°	15. „ „ 0.70°
3. „ „ 0.65°	7. „ „ 0.75°	20. „ „ 0.70°
4. „ „ 0.75°	8. „ „ 0.75°	

(l = 1.894)

Zum Entmerkurieren wurde das Rohprodukt in Essigester gelöst und mittels Schwefelwasserstoff zersetzt. Das Filtrat wird vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand zur Entfernung von Verunreinigungen zweimal mit je 100 ccm Alkohol ausgekocht. Darauf wird er aus Essigester umgelöst. Das rohe Dehydrolupeolbenzoat kommt in Form von Warzen heraus. Zur weiteren Reinigung wird es in wenig Chloroform gelöst und diese Lösung mit dem vierfachen Volumen Eisessig versetzt. Nach einiger Zeit erfolgt Kristallisation in Form winziger Blättchen vom Schmelzpunkt 267 bis 269°.

4.739 mg: 14.645 mg CO_2, 4.080 mg H_2O. — 5.006 mg: 15.445 mg CO_2, 4.320 mg H_2O.

$C_{37}H_{50}O_2$. Ber.: C 84.35. H 9.57.
Gef.: C 84.28, 84.15. H 9.63, 9.66.

Überführung des Dehydrolupeolbenzoates in das Azetat.

0.3 g des Benzoates wurden durch sechsstündiges Kochen mit 0,5 g KOH und 10 ccm Alkohol verseift. Die Lösung wurde in stark verdünnte Schwefelsäure gegossen und das ausgefallene Rohprodukt abgesaugt. Nach dem Trocknen erfolgte Umlösen der Substanz aus Alkohol. Es wurden derbe Prismen erhalten, die zur weiteren Reinigung noch mehrmals aus Essigester umgelöst wurden. Das Dehydrolupeol schmolz bei 228 bis 229° und erwies sich als identisch mit einem aus Lupeol und Quecksilberazetat gewonnenen Produkt.

100 mg des durch Verseifen erhaltenen Dehydrolupeols wurden in 2 ccm Pyridin gelöst und mit 5 Tropfen Essigsäureanhydrid versetzt. Nach dem Stehen über Nacht hatte sich ein Teil der Substanz in Form von langen dünnen Nadeln abgeschieden, Der Ansatz wurde in Wasser gegossen und das Ausgefallene abgesaugt. Es wurde mit verdünnter Schwefelsäure und sodann mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen löste man es aus Essigester um. Die so erhaltenen Nadelbüschel schmolzen bei 230 bis 231° und ergaben keine Depression des Mischschmelzpunktes mit dem Dehydrolupeolazetat, welches aus Lupeolazetat direkt gewonnen war.

Einwirkung von Quecksilber-Pyridin-Azetat auf Lupeol.

Eine Lösung von 0.85 g Lupeol in 20 ccm Chloroform wurde mit folgender Lösung versetzt: Quecksilberazetat 16 g, Pyridin 20 ccm und Eisessig zu 80 ccm. Die Mischung wurde 14 Tage bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Eine Gelbfärbung trat hierbei nicht ein; nach dieser Zeit hatten sich 0.15 g Merkuroazetat abgeschieden. Die Aufarbeitung der Lösung erfolgte in der schon beschriebenen Weise. Das Reaktionsprodukt ließ sich nicht, im Gegensatz zu reinem Lupeol, aus Essigester umlösen, ebensowenig aus Alkohol. Dagegen kam es beim Versetzen der Lösung in Essigester mit dem doppelten Volumen Methanol in kugeligen Drusen heraus. Diese wurden durch Wiederholung des Verfahrens gereinigt. Die erste Fraktion stellte dann reines Lupeol vom Schmelzpunkt 213° dar, während die zweite schon zwischen 185 und 200° schmolz. Im Rückstand fand sich ein amorphes Produkt, das die Kristallisation behindert hatte.

Thermische Spaltung des Ketobenzoates $C_{36}H_{52}O_3$.

In einem Kölbchen von etwa 25 ccm Inhalt, welches statt eines gewöhnlichen Halses mit einem 5 mm weiten gebogenen Glasrohr versehen ist, in das zwei Kugeln eingeblasen sind, wird 1 g des Ketobenzoates im Luftbade drei Stunden lang auf 260°, und zuletzt noch einige Zeit auf 280° erhitzt. Es erfolgt Abspaltung von Benzoesäure, welche in die Kugeln sublimiert. Das Kölbchen wird sodann abgesprengt und sein Inhalt in 20 ccm Benzol gelöst. Diese Lösung gibt man durch eine 10 cm hohe Säule von Aluminiumoyxd (standardisiert nach Brockmann), die sich in einem Jenaer Filterrohr 15a G 3 befindet, und wäscht mit etwa 100 ccm Benzol nach. Die durchgelaufene Flüssigkeit wird abdestilliert. Der Rückstand erstarrt beim Versetzen mit etwas Äther zum größten Teil kristallin. Er wird durch wiederholtes Umlösen aus Essigester gereinigt. Die Substanz kristallisiert in Prismen und ihr Schmelzpunkt liegt bei 256 bis 257°.

4.225 mg: 13.140 mg CO_2, 4.375 mg H_2O. — 4.830 mg: 15.005 mg CO_2, 4.895 mg H_2O.

$C_{29}H_{46}O$. Ber.: C 84.80. H 11.31.
Gef.: C 84.82, 84.73. H 11.59, 11.34.

Hydrierung der Verbindung $C_{29}H_{46}O$.

0.2 g der Substanz wurden mit 0.2 g Platinoxyd und 80 ccm Eisessig in eine Schüttelente gebracht. Die Mischung wurde wegen der Schwerlöslichkeit des Ketons auf 70° erhitzt und sodann sechs Stunden lang hydriert. Nachdem vom Platin abfiltriert war, wurde aus der Lösung der größte Teil des Eisessigs i. V. abdestilliert. Es trat alsbald Abscheidung flacher Prismen von wetzsteinartigem Aussehen ein, deren Schmelzpunkt bei 247° lag.

5.132 mg: 15.860 mg CO_2, 5.400 mg H_2O.

$C_{29}H_{48}O$. Ber.: C 84.38. H 11.74.
Gef.: C 84.28. H 11.77.

Abspaltung von Bromwasserstoff aus Monobromlupeolazetat.

Es werden 2.5 g Monobromlupeolazetat mit 50 ccm Essigsäureanhydrid übergossen und sodann in einem Azetylierungskölbchen 20 Stunden lang auf dem Baboblech zum mäßigen Sieden erhitzt. Das Essigsäureanhydrid wird durch Behandeln mit viel Wasser auf dem Wasserbade zerstört und das dabei ausgefallene Rohprodukt abgesaugt und getrocknet. Anschließend wird es aus Essigester umgelöst. Die ersten beiden Fraktionen mit der Hauptmenge des Reaktionsproduktes bestanden aus Ausgangsmaterial. Die dritte Fraktion dagegen enthielt einen hochschmelzenden Anteil. Dieser konnte durch wiederholtes Umlösen abwechselnd aus Alkohol und Essigester für sich erhalten werden. Die Substanz kommt aus Essigester in unregelmäßigen Tafeln heraus mit einem Fp. von 267°. Im Gemisch mit γ-Allolupeolazetat vom Fp. 270° zeigt sich eine deutliche Schmelzpunktdepression.

4.868 mg: 14.665 mg CO_2, 4.895 mg H_2O.

$C_{32}H_{50}O_2$. Ber.: C 82.33. H 10.81.
$C_{32}H_{52}O_2$. Ber.: C 81.98. H 11.19.
Gef.: C 82.16. H 11.25.

Darstellung von Lupeon durch Oxydation nach Wettstein.

2 g Lupeol und 12 g Chinon (beide vorgetrocknet) wurden in 100 ccm wasserfreiem Toluol durch Erwärmen gelöst, alsdann mit 2 g Aluminium-tertiär-butylat versetzt und das Gemisch eine Stunde auf dem Baboblech im Sieden gehalten. Der Kühler wurde dabei mit einem Chlorkalziumrohr verschlossen. Es trat sofort eine grünschwarze Abscheidung auf, die von Chinhydron herrührte. Nach dem Erkalten wurde der Kolbeninhalt mehrere Stunden lang einer Wasserdampfdestillation unterzogen, der Rückstand mit 20 ccm 2-n-Schwefelsäure zersetzt und mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Die stark gefärbte Ätherlösung wurde dreimal mit Sodalösung und anschließend zweimal mit Natronlauge behandelt. Nach dem Trocknen mit $CaCl_2$ wurde der Äther abdestilliert, und man erhielt eine dunkle Schmiere, die keine Neigung zur Kristallisation zeigte. Zur Reinigung wurde sie in Benzol aufgenommen und diese Lösung durch eine Aluminiumoxydsäule (standardisiert nach Brockmann) gesaugt, wobei viel von der Verunreinigung in der Säule haften blieb. Es wurde wiederholt mit Benzol nachgewaschen und sodann das Filtrat durch Destillation stark eingeengt. Auf Zugabe von Äthylalkohol schieden sich Öltropfen ab, die alsbald kristallin erstarrten. Die Kristalle wurden aus Essigester umgelöst, wobei die Lösung mit Kohle gekocht wurde. Man erhielt so das Lupeon in großen, gut ausgebildeten Prismen vom Schmelzpunkt 168 bis 169° und der spezifischen Drehung $[\alpha]_D^{20°} = + 57.6°$.

3.830 mg: 11.860 mg CO_2, 4.030 mg H_2O.

$C_{30}H_{48}O$. Ber.: C 84.82. H 11.40.
Gef.: C 84.45. H 11.77.

Reduktion von Lupeon mittels Aluminium-isopropylat.

2 g trockenes Lupeon werden in einem Gemisch von 40 ccm getrocknetem Isopropylalkohol und 60 ccm absolutem Benzol in der Kälte gelöst. Man gibt 4.5 g Aluminium-isopropylat hinzu und erhitzt die Mischung sieben Stunden lang auf dem Wasserbade am Rückfluß, wobei der Kühler mit einem Chlorkalziumrohr verschlossen ist. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand mit verdünnter Schwefelsäure zersetzt. Sodann nimmt man ihn mit Äther auf, wäscht die Ätherlösung dreimal mit Wasser und destilliert nach dem Trocknen den Äther ab. Der Rückstand wurde sodann aus Alkohol umgelöst. Es wurden sechs Fraktionen erhalten, die sämtlich aus Lupeol bestanden.

Darstellung der Allolupeolazetate.

12 g Lupeol wurden mit 200 ccm konzentrierter Ameisensäure zwei Stunden lang am Rückfluß zum Sieden erhitzt; die Mischung färbte sich hierbei violett.

(Bei einem ersten Versuch war nach Nöjd nur die zehnfache Menge Ameisensäure genommen worden, wobei ziemlich viel Material ungelöst blieb. Das Ergebnis war im wesentlichen das gleiche.)

Nach dem Erkalten wurde der Ansatz in Wasser gegossen und das ausgefallene Rohprodukt scharf abgesaugt. Anschließend zog man es viermal mit je 150 ccm siedendem Alkohol aus. Das Filtrat ergab beim Abkühlen Kristalle, die im Schmelzpunkt dem ungelösten Anteil glichen und deshalb mit ihm vereinigt wurden (Teil A). Die Mutterlauge lieferte beim Einengen halbkugelige, fest an der Gefäßwand haftende Aggregate (Teil B).

Teil A wurde durch fünfstündiges Kochen mit 5%iger alkoholischer Kalilauge verseift. Darauf wurde in Wasser gegossen, mit verdünnter Schwefelsäure neutralisiert und abgesaugt. Den Nutscheninhalt löste man aus heißem Alkohol um. Es schied sich die Fraktion A I ab, während A II durch Eindampfen der Mutterlauge zur Trockne gewonnen wurde. Beide Teile wurden getrennt azetyliert (durch siedendes Essigsäureanhydrid in Gegenwart von Natriumazetat) und lieferten die Fraktionen A I ac und A II ac.

A I ac ließ sich aus Alkohol umlösen, wobei Blättchen erhalten wurden, die nach weiterem Umlösen bei 195 bis 196° schmolzen. Sie bestehen aus α-Allolupeolazetat. Aus der Mutterlauge wurden Gemische von Umwandlungsprodukten erhalten, die bis jetzt nicht aufgetrennt werden konnten.

A II ac wurde aus heißem Essigsäureanhydrid umgelöst. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt und noch auf der Nutsche mit kaltem Essigester behandelt, wobei sie zum großen Teil in Lösung gingen. Der Rückstand lieferte das γ-Allolupeolazetat (siehe unten), während aus dem Filtrat der Essigester abdestilliert und der Kolbeninhalt anschließend aus Alkohol umgelöst wurde. Man erhielt eine weitere Menge von α-Allolupeolazetat.

Die Mutterlauge der Kristallisation aus Essigsäureanhydrid wurde mit heißem Wasser zersetzt, die abgeschiedene Substanz darauf abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Sie ließ sich anschließend aus Essigester umlösen und lieferte dabei neben Gemischen auch eine Fraktion, die im wesentlichen aus Lupeolazetat bestand.

Teil B wurde mit alkoholischer Kalilauge wie Teil A verseift. Dem Rohprodukt, das direkt nicht zur Kristallisation zu bringen war, ließen sich durch Behandeln mit Petroläther amorphe Substanzen entziehen. Danach erhielt man es aus heißem Alkohol in schönen Nadeln, die sich nach weiterem Umlösen als α-Allolupeol erwiesen. Ein β-Allolupeol war in nennenswerter Menge jedenfalls nicht vorhanden.

α-Allolupeol.

0.5 g α-Allolupeolazetat wurden fünf Stunden lang mit 1 g KOH und 15 ccm Alkohol am Rückfluß erhitzt. Danach goß man in verdünnte Schwefelsäure und trocknete das abgesaugte und gewaschene Rohprodukt auf Ton. Wiederholtes Umlösen aus Alkohol lieferte das α-Allolupeol in schönen langen Nadeln vom Schmelzpunkt 190 bis 191°.

4.693 mg: 14.555 mg CO_2, 4.970 mg H_2O.
$C_{30}H_{50}O$. Ber.: C 84.43. H 11.82.
Gef.: C 84.58. H 11.85.

γ-Allolupeolazetat.

Das in kaltem Essigester schwer lösliche γ-Allolupeolazetat (siehe oben) wird einige Male aus heißem Essigester umgelöst. Es kristallisiert in schönen, großen Blättchen vom Schmelzpunkt 268 bis 269°.

5.173 mg: 15.565 mg CO_2, 5.170 mg H_2O.
$C_{32}H_{52}O_2$. Ber.: C 81.98. H 11.19.
Gef.: C 82.06. H 11.18.

Polarisation: 0.257 g in 10 ccm Chloroform (l = 1 dm) $\alpha_D^{20°} = +0.5°$; $[\alpha]_D^{20°} = +19.4°$.

γ-Allolupeol.

0. 5 g des Azetates werden durch fünfstündiges Kochen mit 1.5 g Kaliumhydroxyd und 20 ccm Alkohol verseift. Die klare Lösung wird in Wasser gegossen und mit Schwefelsäure neutralisiert. Das abgeschiedene Rohprodukt wird abgesaugt und getrocknet. Versucht man es aus 95%igem Alkohol umzulösen, so erstarrt die Lösung zu einer festen, seifenartigen Gallerte. Nach dem Anspritzen der heißen Lösung mit Wasser bis zur Trübung kristallisiert die Substanz jedoch in Blättchen aus, welche zu Drusen vereinigt sind. Ihr Schmelzpunkt liegt bei 176 bis 177°.

4.850 mg: 14.950 mg CO_2, 5.010 mg H_2O.
$C_{30}H_{50}O$. Ber.: C 84.43. H 11.82.
Gef.: C 84.07. H 11.55.

Polarisation: 0.255 g in 10 ccm Chloroform (l = 1 dm) $\alpha_D^{20°} = +0.25°$; $[\alpha]_D^{20°} = +9.8°$.

γ-Allolupeolbenzoat.

0.25 g γ-Allolupeol werden in 5 ccm trockenem Pyridin gelöst. Die Lösung wird in Eis gestellt und mit 0.5 ccm Benzoylchlorid versetzt. Man läßt das Gemisch 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen und fällt danach das Rohprodukt durch Eingießen in Wasser aus. Es wird abgesaugt und in Äther-Chloroform aufgenommen. Die Lösung wird mit verdünnter Lauge, anschließend mit verdünnter Schwefelsäure und zuletzt mehrmals mit Wasser geschüttelt. Nach dem Trocknen der Ätherschicht wird sie abdestilliert und der Rückstand aus Essigester umgelöst. Man erhält das γ-Allolupeolbenzoat in schönen Blättchen vom Fp. 269 bis 271°.

5.286 mg: 16.210 mg CO_2, 4.840 mg H_2O.
$C_{37}H_{54}O_2$. Ber.: C 83.71. H 10.26.
Gef.: C 83.63. H 10.24.

Polarisation: 0.215 g in 10 ccm Chloroform (l = 1 dm) $\alpha_D^{20°} = +0.85°$. $[\alpha]_D^{20°} = +39.5°$.

Oxydation von α-Allolupeolazetat.

1 g des Azetates wurde auf dem Wasserbade in 20 ccm Essigsäure gelöst. Im Laufe einer halben Stunde ließ man ein Gemisch

von 0.5 g Chromsäure in 12 Tropfen Wasser und 5 ccm Eisessig hinzutropfen. Zum Nachspülen für diese Lösung wurden weitere 3 ccm Eisessig benutzt. Danach ließ man auf dem Wasserbad erkalten und arbeitete den Ansatz nach insgesamt 24stündiger Einwirkung der Chromsäure in der üblichen Weise auf.

Die entstandene Säure bildete ein schwer lösliches Kaliumsalz, doch trat es in verhältnismäßig geringer Menge auf. Die daraus isolierte Säure war nicht zur Kristallisation zu bringen. Ihr mittels Azomethylen hergestellter Methylester kristallisierte ebensowenig, auch nicht, nachdem er durch Destillation im Hochvakuum gereinigt worden war.

Der Neutralteil der Oxydationsprodukte ließ sich am besten aus Alkohol umlösen. Es schieden sich dabei schöne Blättchen ab, deren Schmelzpunkt durch weiteres Umlösen auf 233 bis 234° anstieg. In der Mutterlauge war mindestens noch eine weitere Substanz vorhanden. Sie konnte aber nicht in reinem Zustande erhalten werden, wie ihr großes Schmelzpunktintervall anzeigte.

4.113 mg: 11.880 mg CO_2, 3.895 mg H_2O. — 4.064 mg: 11.765 mg CO_2, 3.900 mg H_2O.

$C_{30}H_{48}O_3$. Ber.: C 78.88. H 10.60.
Gef.: C 78.78, 78.96. H 10.60, 10.74.

1002. Theodor Boehm und Wolfgang Stöcker:

Über die Bildung von γ-Piperidonderivaten aus Azetessigester, aromatischen Aldehyden und Aminen, eine Modifikation der Hantzschschen Pyridinsynthese.

(Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin.)

Eingegangen am 12. Juli 1942.

Die drei Substanzen Azetessigester, Benzaldehyd und Anilin können in verschiedener Weise miteinander reagieren. Im einfachsten Falle, bei der unmittelbaren Einwirkung der Stoffe aufeinander, bildet sich α-(α-Anilino-benzyl-)azetessigester[1]),

$$CH_3{-}CO{-}CH(C_6H_5{-}CH{-}NH{\cdot}C_6H_5){-}COOC_2H_5$$

Beim Erhitzen in alkoholischer Lösung kondensieren sich 2 Mol. Azetessigester mit je 1 Mol. Benzaldehyd und Anilin gemäß der bekannten „Pyridinsynthese" von Hantzsch zum 1,4-Diphenyl-dihydrolutidin-dikarbonsäure-diäthylester (I)[2]). Ein drittes Produkt

[1]) Schiff und Bertini, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **30**, 601 (1897).
[2]) Lachowicz, Mh. Chem. **17**, 351 (1896).