

neben Lysergsäure zunächst polypeptidartige Substanzen, die durch weitere Hydrolyse in Aminosäuren zerlegt werden. Als Spaltprodukte des Ergotamins und des Ergotoxins wurden l-Phenylalanin und d-Prolin erhalten. Der Unterschied zwischen beiden Alkaloiden wurde aufgeklärt, als es gelang, aus Ergotoxin durch Hydrolyse Isobutyrylameisensäure, aus Ergotamin Brenztraubensäure zu gewinnen. Beide Ketosäuren liegen aber nicht als solche im Alkaloidmolekül vor. Jacobs und Craig¹⁴⁾ nehmen an, daß die Isobutyrylameisensäure als α -Oxyvalin, die Brenztraubensäure als α -Oxyalanin in das Molekül der Alkaloide eingebaut ist. Valin ist nun aber als Bestandteil des gelagerten Mutterkorns schon seit langem bekannt. Auch andere basische Substanzen des gealterten Mutterkorns, wie z. B. Propylamin und Phenyläthylamin, lassen unschwer Beziehungen zu den Spaltprodukten der spezifischen Mutterkornalkaloide erkennen.

Wie die vorstehenden Ausführungen erkennen lassen, bleiben die Drogen während der Lagerung nicht unverändert, sie altern. Die durch enzymatische Spaltung, durch Oxydation und Kondensation und andere Vorgänge eintretenden Veränderungen in der chemischen Zusammensetzung der Drogen bedeutet nur in wenigen Fällen eine Wertsteigerung der Drogen, in den meisten Fällen ist das Altern gleichbedeutend mit einer Wertminderung. Ob bei einigen Drogen das Altern ohne Beeinträchtigung der therapeutisch wirksamen Substanzen vor sich geht, können wir zur Zeit nicht mit Sicherheit sagen, da die meisten der hierfür in Frage kommenden Drogen (Schleimdrogen, Alkaloiddrogen) nach dieser Richtung hin noch nicht untersucht worden sind.

982. F. Biedebach:

Über Lupeol,

V. Mitteilung (1).

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

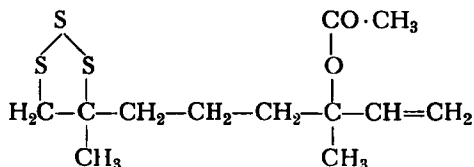
Eingegangen am 27. April 1942.

Die Dehydrierung des Lupeols mittels Selen wurde von Dietterle und Coester (2) sowie von Ruzicka und Mitarbeitern (3) durchgeführt. Sie ergab im wesentlichen nur Agathalin und Oxyagathalin. Da Selen offenbar sehr energisch auf Lupeol einwirkt, wurde versucht, es durch Schwefel zu ersetzen, welcher sich auf dem Gebiet der Triterpene bereits bewährt hat. In der Absicht, die

¹⁴⁾ J. biol. Chemistry 122, 419 bis 423 (1938).

Amyrine in milder Form zu dehydrieren, wurden sie von J a k o b s und F l e c k (4) mit Schwefel bei etwas über 200° zusammen erhitzt. Während das α -Amyrin ein schwefelfreies Reaktionsprodukt, nämlich Dehydro- α -Amyrin $C_{30}H_{48}O$ ergab, wurde aus β -Amyrin ein Körper $C_{30}H_{44}OS$ (5) in Form farbloser Nadeln gewonnen. Aus dem β -Amyrinbenzoat ließ sich in entsprechender Weise die Verbindung $C_{37}H_{50}O_2S$ herstellen, ein Körper, der auch beim Benzylieren der Substanz $C_{30}H_{44}OS$ resultierte. Die Alkoholgruppe war also erhalten geblieben. Die Darstellungsvorschriften für diese S-haltigen Produkte wurden später von S i m p s o n (6) verbessert, der sich ebenso wie J a k o b s mit dem weiteren Abbau der Verbindungen befaßt hat. Er schmolz die Substanzen nicht direkt zusammen, sondern erhitzte sie in einer Lösung von Benzylazetat. Die Übertragung der Methode von S i m p s o n auf Lupeol und dessen Benzoat führte nun ebenfalls zu schwefelhaltigen Verbindungen. Jedoch besitzen diese eine intensiv gelbe Farbe und enthalten drei Atome Schwefel. Nach den Analysen kommen ihnen die Formeln $C_{30}H_{46}OS_3$ bzw. $C_{37}H_{50}O_2S_3$ zu. Beide Substanzen stellen wohldefinierte Verbindungen vor. Die erstere wurde in goldgelben Nadeln gewonnen, welche bei 262° unter Zersetzung schmelzen, während der benzylierte Körper rotgelbe, flache Prismen bildet, deren Schmelzpunkt im Kupferblock zu 284° gefunden wird.

Ähnliche Körper, die durch Eintritt von drei Atomen Schwefel in ein organisches Molekül entstehen, sind seinerzeit von E r d m a n n (7) hergestellt worden. Durch Erhitzen von Linalylazetat mit Schwefel auf 160° gewann er ein schwarzbraunes dickes Öl, dem er die Zusammensetzung $C_{12}H_{20}O_2S_3$ zuschreibt. Es soll durch Addition von S_3 , also „Thiozon“, an die eine Doppelbindung des Linalylazetates entstanden sein und es wird ihm dementsprechend die folgende Konstitution zuerteilt:



Bei der Reaktion zwischen Linalool selbst und Schwefel werden zwei Moleküle „Thiozon“ addiert, gleichzeitig wird aber ein Mol Schwefelwasserstoff herausgespalten, so daß eine Verbindung $C_{10}H_{16}OS_3$ entsteht, die ebenfalls als zähes, braunes Öl anfällt. Über diese Verbindungen selbst ist meines Wissens später nicht mehr gearbeitet worden. Ihre äußere Beschaffenheit war ja zu weiteren Untersuchungen wenig einladend. Es ist auch kaum anzunehmen, daß E r d m a n n in seinen Thiozoniden reine und einheitliche Substanzen in Händen hatte.

Über die Einwirkung von Schwefel auf Terpene berichten ferner Budnikoff und Schilow (8). Sie benutzten für ihre Ver-

suche Pinen, Limonen und Silvestren und erhielten ebenfalls zähe, braune Öle.

Ohne Zweifel gehören nun die schwefelhaltigen Lupeolderivate zu derselben Verbindungsklasse und es ist damit gelungen, zum ersten Male solche Körper in wohldefinierter, analysenreiner Form zu gewinnen und damit dieses Gebiet einer exakten Bearbeitung zugänglich zu machen. Die Verbindungen sind indessen keine einfachen Anlagerungsprodukte von Schwefel an Lupeol, denn sie zeigen einen geringeren Wasserstoffgehalt, wie sich für „Thiozonide“ berechnen würde. Es treten bei der Darstellung auch flüchtige Produkte auf. Schwefelwasserstoff ist durch Schwärzung von Bleiazetat nachzuweisen sowie durch die Rotfärbung von alkalischer Nitroprussidnatriumlösung. Die Verbindungen sollen darum vorläufig Trithiolupeol bzw. -benzoat benannt werden.

Von den drei Schwefelatomen ist eines leicht abspaltbar. Läßt man die Benzoylverbindung einige Tage mit Quecksilberazetat stehen, so gewinnt man eine Verbindung $C_{37}H_{50}O_2S_2$, die in langen, seidigen Nadeln kristallisiert und bei 264° schmilzt. Der Schwefel wird nicht etwa in Form von Schwefelwasserstoff abgespalten, denn es ist keine Abscheidung von HgS festzustellen.

Bemerkenswert verläuft auch die Verseifung des Trithiolupeolbenzoates. Das Verseifungsprodukt kann in einen neutralen und einen sauren Anteil zerlegt werden. Während der Neutralteil eine gelbe, amorphe Masse darstellt, bei welcher alle Kristallisationsversuche scheiterten, läßt sich die Säure aus Azeton in schönen Kristallen gewinnen, die bei 275 bis 276° schmelzen. Die Analyse führt zu der Formel $C_{29}H_{46}O_8$.

Die weitere Untersuchung dieser interessanten Körperklasse, vor allem der oxydative Abbau, ist bereits in Angriff genommen.

Etwas anders sind die Versuche verlaufen, ähnliche Schwefel-derivate vom Betulin zu gewinnen. Es wurde hierfür das Diazetat verwandt und der erste Ansatz genau so gehandhabt, wie beim Lupeol beschrieben. Ein kristallines Produkt ließ sich jedoch nicht erzielen. In der Annahme, daß die Reaktionsbedingungen vielleicht zu energisch gewählt waren, wurde bei den weiteren Versuchen die Schwefelmenge herabgesetzt und auch das Erhitzen von 4 Stunden auf 2 reduziert. Am Ergebnis änderte sich jedoch nichts. Das Reaktionsprodukt bildete eine dunkelbraune, amorphe Masse, die allen Versuchen trotzte, aus ihr eine Kristallfraktion abzuscheiden. Bemerkenswert ist die ziemlich beträchtliche Löslichkeit der Substanz in Methanol. Auch in Benzol löst sie sich sehr reichlich. Letztere Lösung wurde durch eine Säule von Aluminiumoxyd filtriert, in der Erwartung, daß sich Verunreinigungen abtrennen ließen. Das war auch der Fall. Die durchlaufende Benzollösung zeigte dieselbe rein gelbe Farbe wie bei den Lupeolderivaten. Da aber auch jetzt nur eine amorphe Masse als Rückstand erhalten wurde, muß man annehmen, daß das Trithiobetulinazetat nicht kristallisationsfähig ist. Daß es sich dennoch um diese Substanz handelt, ist neben der Farbe aus dem Schwefelgehalt zu schließen, der ziemlich in der Nähe des berechneten liegt. (Ber.: 15.55%, gef.: 16.13%).

Auch die Verseifungsprodukte dieser Schwefelverbindung waren zwar in fester Form zu erhalten, aber nicht deutlich kristallin. Der stark schwefelhaltige Neutralkörper, anfänglich in Benzol leicht löslich, zersetzte sich beim Stehen an der Luft unter Bildung saurer Produkte. Er war dadurch in Benzol schwer löslich geworden. Auf eine Analyse mußte verzichtet werden. Die Säurefraktion von der Verseifung wurde in geeigneter Weise gereinigt. Sie enthielt Spuren von Schwefel, die nur mit Mühe zu entfernen waren. Das weiße, mikrokristalline Pulver schmilzt bei 256 bis 258°, seine Analysenergebnisse stehen in Einklang mit der Formel $C_{29}H_{48}O_4$.

Ein anderes mildes Dehydrierungsmittel für manche organischen Substanzen stellt das Quecksilberazetat dar. Es hat vor allem den Vorteil, daß man aus der Menge des abgeschiedenen Merkuroazetates sich jederzeit in einfacher Weise über den Stand der Reaktion orientieren kann. Ebenso ist der Grad der eventuell eingetretenen Merkurierung leicht zu bestimmen. (Nichtumgesetztes Azetat wird mit einer gewissen Menge Quecksilber quantitativ in Merkuroazetat übergeführt.) Auf dem Gebiete der Naturstoffe wurde das Merkuroazetat zuerst von G a d a m e r (9) verwendet, bei dessen Alkaloidarbeiten es eine beträchtliche Rolle spielt. Andere Forscher haben es gleichfalls erfolgreich benutzt, zum Beispiel D i e t e r l e und D i c k e n s (10) beim Kodein.

Für gewisse Zwecke hat es sich auch in der Sterinreihe als brauchbar erwiesen, so zur Darstellung des Dehydroergosterins (11) und der Dehydropyrovitamine (12). In diesen letzteren Fällen liegen ungesättigte Systeme mit konjugierten Doppelbindungen vor, zu denen durch die Dehydrierung noch eine neue Doppelbindung hinzukommt.

Es schien nun von Interesse, auch einmal das Lupeol mit Merkuriazetat zusammenzubringen, und tatsächlich reagieren beide Substanzen schon bei Zimmertemperatur miteinander. Gibt man eine Lupeollösung in Chloroform zu einer Lösung von Merkuriazetat in Eisessig, so beobachtet man eine sofort eintretende Gelbfärbung und nach einigen Stunden beginnen sich große Blättchen von Merkuroazetat abzuscheiden. Das gleiche Verhalten zeigen die Ester des Lupeols, wie Versuche mit dem Azetat und Benzoat ergaben.

Ohne zunächst den Verlauf der Reaktion näher zu untersuchen, schien es von Wichtigkeit, festzustellen, ob auch andere Triterpene mit Merkuriazetat reagieren. Von den zur Verfügung stehenden Substanzen wurde zunächst das Betulin geprüft, das ja als Oxy-lupeol (13) erkannt worden ist. Es verhält sich genau so wie Lupeol. Ebenso reagieren Arnidendiol und Iso-Arnidendiol, die Inhaltsstoffe der Arnikablüten darstellen, mit dem Salz. Es tritt auch hier eine momentane Gelbfärbung auf und nach einiger Zeit beginnt die Abscheidung von Merkuroazetat. Dieses Verhalten stützt die Auffassung von D i e t e r l e und S c h r e i b e r (14), daß im Aufbau der Arnika-Triterpene und des Lupeols Ähnlichkeiten bestehen. Alle Triterpene wurden mit der $2\frac{1}{2}$ -fachen Menge Merkuriazetat angesetzt und die Lösung bei Zimmertemperatur 14 Tage lang bis einen Monat aufbewahrt.

Nicht beeinflusst durch Merkuriazetat werden dagegen die Amyrine. Es standen mir vorläufig nur Präparate fremder Herkunft zur Verfügung, und zwar ein α -Amyrin vom Fp. 182° und ein β -Amyrin mit einem solchen von 190°. Die Substanzen waren also nicht ganz rein, sondern enthielten jeweils etwas von dem β - bzw. α -Isomeren. Irgendeine Veränderung des Ansatzes war bei beiden Körpern nicht zu bemerken und es ließen sich beim Aufarbeiten die völlig unveränderten Ausgangsmaterialien zurückgewinnen. Diese Versuche an den Amyrinen sollen alsbald mit völlig reinem Material wiederholt werden.

Wieder ein anderes Verhalten zeigt die Chinovasäure*). Dieses Triterpen kommt als Glykosid in der Chinarinde (15) vor. Trotz seiner Schwerlöslichkeit in den gebräuchlichen Lösungsmitteln wurde es mit dem Merkuriazetat in einem Eisessig-Chloroform-Gemisch angesetzt und das Ganze zwei Monate sich selbst überlassen. Eine Gelbfärbung war in diesem Falle nicht eingetreten, wohl aber sah man eine reichliche Abscheidung von Merkuroazetat. Wie sich beim Aufarbeiten herausstellte, befand sich das Reaktionsprodukt der Chinovasäure in Form eines Quecksilberkomplexes in der Lösung. Dieser konnte mittels Schwefelwasserstoff leicht entmerkuriiert werden. Dabei ließ es sich allerdings nicht vermeiden, daß die Substanz kleine Mengen von Schwefel aufnahm (0.08%). Sie bildet ein weißes Pulver, das unter dem Mikroskop winzige Kristalle erkennen läßt. Es hat keinen scharfen Schmelzpunkt, sondern zersetzt sich ab 147° unter Braunfärbung. Die Reaktion nach Salkowski, die auch bei der Chinovasäure und ihrem Methylester kein ausgeprägtes Farbenspiel liefert, ergibt einen rostroten Ring; ebenso ließ sich bei der Liebermann-Burckartschen Reaktion nichts Charakteristisches feststellen. Die Analysen stehen mit den Formeln $C_{30}H_{42}O_5$ und $C_{30}H_{44}O_5$ in Einklang, so daß nicht klar entschieden werden kann, ob 1 oder 2 Mol Wasserstoff aboxydiert worden sind.

Außerdem wurde noch kurz das Verhalten des Chinovasäuredimethylesters (16), welcher den Vorzug guter Löslichkeit hat, gegenüber Merkuriazetat untersucht. Bei diesem trat ebenfalls keine Gelbfärbung auf, es erfolgte aber trotzdem nach mehreren Tagen eine kristalline Abscheidung. Auch hier stellte es sich heraus, daß gleichzeitig Merkurierung eingetreten war. Das Reaktionsprodukt wurde nicht näher untersucht.

Man hat also im Merkuriazetat ein Mittel in der Hand, um eine gewisse Klassifizierung der Triterpene vorzunehmen. Es gibt nämlich erstens solche, die nicht reagieren, zweitens solche, die unter Gelbfärbung dehydriert werden, und drittens Substanzen, bei welchen die Abscheidung von Merkuroazetat ohne Verfärbung eintritt. Hinzu kommen noch, wie im folgenden dargelegt wird, Verbindungen, die lediglich substituiert werden und infolgedessen nach dem Entmerkurieren unverändertes Ausgangsmaterial zurückliefern. Es

*) Eine Probe der Säure wurde mir von Herrn Geheimrat Wieland, München, überlassen, dem ich auch an dieser Stelle dafür bestens danke.

wird an einem größeren Material nachzuprüfen sein, inwieweit sich aus dieser Einteilung Rückschlüsse in bezug auf Ähnlichkeit im Molekülbau der Triterpene ergeben.

Die nächste Aufgabe war, zu prüfen, an welcher Stelle des Lupeolmoleküls das Quecksilberazetat einwirkt. An funktionellen Gruppen sind darin ja nur eine OH-Gruppe und eine Doppelbindung vorhanden. Die Alkoholgruppe war von vornherein als Angriffspunkt unwahrscheinlich, da auch die Ester des Lupeols in Reaktion treten. Daß die Doppelbindung tatsächlich eine entscheidende Rolle spielt, ergab ein Ansatz mit Dihydrolupeol. Dieses reagierte überhaupt nicht mit Merkuriazetat, es ließ sich vielmehr unverändert aus dem Ansatz zurückgewinnen. Seine Darstellung erfolgte nach Ruzicka (17) durch Hydrieren mit Platinoxid in der Wärme. Die Wasserstoffaufnahme war jedoch nicht ganz vollständig, resp. ging zum Schluß nur äußerst langsam vor sich. Noch vorhandenes Ausgangsmaterial ließ sich dadurch entfernen, daß das in wenig Chloroform gelöste Dihydrolupeol mit Eisessig versetzt wurde, worauf nach einiger Zeit reines Material in langen Nadeln auskristallisierte.

Weiterhin wurde die Einwirkung von Quecksilberazetat auf die Oxolupeansäuren (18) untersucht. Bei diesen isomeren Säuren von der Zusammensetzung $C_{30}H_{48}O_3$ ist die Gruppe $=CH_2$ in die Karboxylgruppe umgewandelt, während die Alkoholgruppe zum Keton oxydiert wurde. Die Säuren unterscheiden sich wahrscheinlich dadurch, daß sich das Karboxyl einmal in cis-, das andere Mal aber in trans-Stellung befindet. Sie wurden in Form ihrer Methyl ester verwandt, weil diese leichter löslich sind. Rein äußerlich war eine Einwirkung des Quecksilberazetats auf die Ester nicht zu erkennen, denn es trat weder eine Verfärbung noch eine Abscheidung auf. Beim Aufarbeiten der Ansätze zeigte es sich aber, daß eine Merkurierung eingetreten war. Die Produkte stellten weiße, amorphe Pulver dar, ohne einen definierten Schmelzpunkt. Beide Verbindungen wurden anschließend mit Schwefelwasserstoff zersetzt, womit nach mehrstündigem Einleiten in Essigesterlösung völlige Entmerkurierung erreicht wurde. Beim Aufarbeiten der Lösung konnten jeweils die unveränderten Oxoester zurückgewonnen werden.

Es wurde fernerhin der Quecksilbergehalt bei den beiden merkuriierten Verbindungen bestimmt. Dabei erwies sich, daß er verschieden war. Von den Ausgangsestern schmilzt der eine bei 267° und trägt die Bezeichnung I. In dem daraus gewonnenen quecksilberhaltigen Produkt wurde das Vorhandensein von 25.3% Hg festgestellt. Es dürfte in das Molekül ein Rest $-Hg.CO_2.CH_3$ eingetreten sein, da sich hierfür 27.56% Hg berechnen. Der Oxoester II (Fp. 201°) liefert ein Merkurierungsprodukt mit einem Quecksilbergehalt von 43.2%. Hier sind offenbar in der Hauptsache zwei Reste des Quecksilbersalzes eingetreten, da sich für ein solches Derivat 40.6% Hg berechnen. Ob die Merkurierung in der Nähe der Keto- oder der Karboxylgruppe stattgefunden hat, läßt sich nicht ohne weiteres sagen.

Über weitere Versuche auf diesem Gebiet wird alsbald berichtet.

Zu größtem Dank bin ich Herrn Prof. Dr. Dieterle, Frankfurt a. M., für die vollständige Überlassung des Arbeitsgebietes verpflichtet. Auch der Deutschen Forschungsgemeinschaft danke ich für die teilweise Unterstützung der Arbeit.

Praktischer Teil.

Darstellung von Trithiolupeol.

Ein Gemisch von 6 g Lupeol und 2.5 g gefälltem Schwefel wird mit 18 ccm Benzylazetat unter Durchleiten von Stickstoff 5 Stunden lang in einem mit Steigrohr versehenen Kolben auf dem Babblech erhitzt. Erst beim Sieden der Flüssigkeit tritt die Reaktion ein. Schwefelwasserstoff entweicht nur in geringem Maße, dagegen treten andere flüchtige Schwefelverbindungen auf. Die beim Erkalten halb erstarrte Masse wird mit viel Methanol verrieben und die abgeschiedene Substanz, die nach einigem Stehen fest wird, abgesaugt. Das stark verunreinigte Rohprodukt wird nun mit wenig Essigester ausgekocht, wodurch es von der Hauptmenge der Zersetzungsprodukte befreit wird. Man löst die Substanz sodann in der eben hinreichenden Menge Chloroform und versetzt mit dem dreifachen Volumen Methanol. Nach einiger Zeit scheidet sie sich in großen Nadelbüscheln an der Gefäßwand ab. Diese Operation wird noch zweimal wiederholt. Der Körper bildet dann goldgelbe Nadeln, die bei 262° unter Zersetzung schmelzen.

4.768 mg: 12.160 mg CO₂, 3.820 mg H₂O. — 6.000 mg: 7.840 mg BaSO₄.

C₃₀H₄₆OS₃. Ber.: C 69.42. H 8.94. S 18.55.

Gef.: C 69.55. H 8.96. S 17.95.

Darstellung von Trithiolupeol-Benzozat.

In derselben Weise, wie vorstehend beschrieben, wird ein Gemisch von 3 g Lupeolbenzoat, 1.5 g Schwefel und 10 ccm Benzylazetat 5 Stunden lang in einer Stickstoffatmosphäre zum Sieden erhitzt. Es ist dann eine klare, dunkelbraune Lösung entstanden, aus welcher das Rohprodukt nach dem Erkalten durch Versetzen mit viel Methanol ausgefällt wird. Das zunächst erhaltene Öl erstarrt alsbald. Es wird abgesaugt und sodann wiederholt aus Essigester umgelöst. Es bildet rotgelbe, flache Prismen, die im Kupferblock bei 284° schmelzen.

4.782 mg: 12.515 mg CO₂, 3.450 mg H₂O. — 4.652 mg: 12.170 mg CO₂, 3.330 mg H₂O. — 11.915 mg: 13.665 mg BaSO₄. — 13.419 mg: 15.300 mg BaSO₄.

C₃₇H₅₀O₂S₃. Ber.: C 71.31. H 8.09. S 15.45.

Gef.: C 71.42, 71.38. H 8.07, 8.01. S 15.36, 15.66.

Einwirkung von Quecksilberazetat auf Trithiolupeol-Benzozat.

Man löst 0.4 g Trithiolupeol-Benzozat in 6 ccm Chloroform und fügt eine Lösung von 1 g Quecksilberazetat in 20 ccm Eisessig hinzu.

Die Mischung überläßt man bei Zimmertemperatur 14 Tage lang sich selbst. Es tritt alsbald eine kristalline Abscheidung auf und die ursprünglich gelbe Lösung wird heller. Nach dem angegebenen Zeitraum werden die Kristalle abgesaugt; das Filtrat wird für sich verarbeitet. Man löst sie in Schwefelkohlenstoff, filtriert von dem geringen Rückstand ab und verdampft zur Trockene. Durch mehrmaliges Umlösen der hinterbliebenen Substanz aus Essigester erhält man sie in Form von schönen langen Nadeln, die eine schwach gelbliche Färbung zeigen. Schmelzpunkt bei 264° .

Das oben erwähnte Filtrat wird mit etwas Chloroform versetzt und die Essigsäure durch mehrfaches Ausschütteln mit Wasser entfernt. Nach dem Trocknen über Chlorkalzium wird das Chloroform verdampft und der Rückstand aus Essigester umgelöst. Man erhält so noch eine weitere Menge der beschriebenen Substanz.

4.693 mg: 12.840 mg CO_2 , 3.520 mg H_2O . — 6.898 mg: 5.480 mg BaSO_4 .

$\text{C}_{37}\text{H}_{50}\text{O}_2\text{S}_2$. Ber.: C 75.19. H 8.53. S 10.86.

Gef.: C 74.62. H 8.39. S 10.91.

Verseifung von Trithiolupeol-Benzoeat.

0.4 g des Benzoates wurden zusammen mit 1 g Kaliumhydroxyd in 20 ccm Alkohol 7 Stunden lang auf dem siedenden Wasserbade erhitzt. Die Lösung wurde in Wasser gegossen, mit verd. Schwefelsäure neutralisiert, und das abgeschiedene Rohprodukt abgesaugt und getrocknet. Dieses wird in Äther aufgenommen, welcher mit starker Kalilauge ausgeschüttelt wird. Die ätherische Lösung bleibt stark gelb gefärbt. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers hinterbleibt eine amorphe Masse, die aus Alkohol umzulösen versucht wurde. Sie war jedoch nicht zur Kristallisation zu bringen und wurde deshalb nicht analysiert.

Die Säure schied sich beim Ausschütteln als festes Kalisalz gallertartig zwischen Laugen- und Ätherschicht ab. Es hinterblieb nach dem Ablassen der Lauge und Abgießen des Äthers im Scheidetrichter. Da es durch adsorbierten Neutralteil noch stark gefärbt war, wurde das Salz mit verd. Schwefelsäure unter Äther zersetzt, und anschließend die Ätherschicht nochmals mit Kalilauge ausgeschüttelt. Das Kaliumsalz wurde wiederum für sich gewonnen, nochmals mit Schwefelsäure zerlegt, und die freie Säure in Äther übergeführt. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers wurde sie mit heißem Azeton aufgenommen. Nach dem Verdampfen von etwa $\frac{2}{3}$ des Lösungsmittels kristallisierte sie in schönen quadratischen Prismen. Zur Analyse wurde die Substanz aus Benzol umgelöst, sie kommt daraus in kleinen derben Prismen heraus. Der Schmelzpunkt wurde im Kupferblock zu 275 bis 276° gefunden.

4.527 mg: 12.970 mg CO_2 , 4.340 mg H_2O . — 5.099 mg: 14.595 mg CO_2 , 4.910 mg H_2O .

$\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}_3$. Ber.: C 78.31. H 10.89.

Gef.: C 78.24, 78.24. H 10.74, 10.79.

Darstellung von Trithiobetulin-Diazetat.

Es wurden zunächst 6 g Betulindiazetat und 3 g Schwefel mit 20 ccm Benzylazetat 4 Stunden auf dem Babobloch unter Durchleiten von Stickstoff unter Rückfluß erhitzt. Bei späteren Versuchen wurde dieselbe Menge Diazetat mit 2 g Schwefel nur 2 Stunden lang gekocht. Das Ergebnis war in beiden Fällen das gleiche. Das stark dunkel gefärbte Rohprodukt wurde in Methanol gegossen, wobei sich eine schmierige Masse ausschied, die nach geraumer Zeit fest wurde. Ihre Lösung in Benzol wurde zur Reinigung durch eine Säule von Aluminiumoxyd (standardisiert nach Brockmann) filtriert. Beträchtliche Mengen von Zersetzungsprodukten blieben am obersten Teil der Oxydschicht hängen. Die Benzollösung lief mit rein gelber Farbe durch und wurde im Exsikkator über Paraffinschnitzeln zur Trockene gebracht. Die Substanz hinterbleibt als ein amorpher Lack. Dieser wird herausgenommen und zerrieben, wobei ein rotbraunes Pulver erzielt wird. Es löst sich leicht in Benzol und Azeton, weniger gut in Alkohol und Methanol. Ein definierter Schmelzpunkt ist nicht festzustellen.

12.510 mg: 14.783 mg BaSO₄.

C₃₄H₈₀O₄S₃. Ber.: S 15.55. Gef.: S 16.23.

Verseifung von Trithiobetulin-Diazetat.

3.5 g der Betulinverbindung werden mit 100 ccm Alkohol erhitzt; sie lösten sich darin nur teilweise. Nach Zugabe von 8 g festem KOH tritt jedoch sofort unter Farbvertiefung Lösung ein. Nach sechsständigem Erhitzen wird das Gemisch in Wasser gegossen und die Flüssigkeit mit verd. Schwefelsäure neutralisiert. Hierbei macht sich ein starker Geruch von Schwefelwasserstoff bemerkbar. Das ausgefallene Reaktionsprodukt wird in Äther übergeführt. Dieser wird zweimal mit Wasser gewaschen und anschließend durch Ausschütteln mit starker Kalilauge vom sauren Anteil befreit. Nach dem Verdampfen der getrockneten Ätherschicht hinterbleibt der Neutralteil als braungelber Lack. Schon nach ziemlich kurzer Zeit haben sich jedoch durch die Einwirkung des Luftsauerstoffs Zersetzungsprodukte gebildet.

Beim Ausschütteln der ätherischen Lösung des Verseifungsproduktes mit Lauge hat sich die Säurefraktion in fester Form als Zwischenschicht abgeschieden. Sie wird mit verd. Schwefelsäure unter Äther zersetzt. Zur Beseitigung von hartnäckig mitgerissenem Neutralteil wird die Operation des Ausfällens als Kaliumsalz noch zweimal wiederholt. Durch Abdampfen der ätherischen Lösung wird dann die rohe Säure gewonnen und zunächst aus Azeton umkristallisiert. In reiner Form erhält man sie durch Umlösen aus der Hülse mittels Benzol. Sie stellt ein mikrokristallines Pulver dar, dessen Schmelzpunkt bei 256 bis 258° liegt.

4.536 mg: 12.590 mg CO₂, 4.290 mg H₂O. — 4.882 mg: 13.510 mg CO₂, 4.560 mg H₂O.

C₂₉H₄₈O₄. Ber.: C 75.59.

H 10.51.

Gef.: C 75.70, 75.47. H 10.58, 10.45.

Prüfung verschiedener Triterpen-Verbindungen auf ihre Reaktionsfähigkeit gegenüber Quecksilberazetat.

Von den nachfolgend genannten Substanzen wurden je 0.2 g in 2.5 ccm Chloroform gelöst und mit einer Lösung von 0.5 g Quecksilberazetat in 10 ccm Eisessig versetzt:

- | | |
|-------------------------------|---------------------|
| 1. Lupeol. | 5. Betulin. |
| 2. Lupeolazetat. | 6. Betulindiazetat. |
| 3. Lupeolbenzoat. | 7. Arnidendiol. |
| 4. α -Allolupeolazetat | 8. Iso-Arnidendiol. |

Bis auf die Verbindung 4 trat bei allen sofortige Gelbfärbung auf und nach einigen Stunden zeigten sich Kristallblättchen von abgeschiedenem Merkuroazetat, dessen Menge sich in den nächsten Tagen stark vermehrte.

Versuche über die Einwirkung von Quecksilberazetat auf α - und β -Amyrin.

Je 1 g der beiden Triterpene wurde in 12 ccm Chloroform gelöst und eine Lösung von 2.5 g Quecksilberazetat in 50 ccm Eisessig hinzugegeben. Nach dreiwöchigem Stehen war weder eine Gelbfärbung noch eine Abscheidung zu bemerken. Die Ansätze wurden nach Zugabe von 30 ccm Chloroform im Scheidetrichter wiederholt mit Wasser gewaschen. Nach dem Abdestillieren der getrockneten Chlorformschicht resultierten Kristalle, die beim α -Amyrin aus Essigester und bei der β -Verbindung aus Alkohol umgelöst wurden. Sie erwiesen sich in beiden Fällen als Ausgangsmaterial.

Einwirkung von Quecksilberazetat auf Chinovasäure.

0.4 g Chinovasäure werden fein gepulvert und mit 10 ccm Chloroform übergossen. Alsdann wird eine Lösung von 1.2 g Quecksilberazetat in 24 ccm Eisessig hinzugefügt, worauf man das Ganze unter gelegentlichem Durchschütteln 2 Monate sich selbst überläßt. Die Lösungsmittel werden hierauf mit Wasserdampf abgeblasen, der im Destillationskolben befindliche Rückstand wird abgesaugt, getrocknet und in 15 ccm Essigester gelöst. Diese Lösung wird filtriert und durch 5stündiges Einleiten von Schwefelwasserstoff entquecksilbert, wobei der verdunstete Essigester des öfteren wieder ergänzt wird. Man gibt etwas Eisessig hinzu und erwärmt einige Zeit auf dem Wasserbade, worauf sich das ausgefallene Quecksilbersulfid leicht abfiltrieren läßt. Die Lösung wird nochmals mit Wasserdampf

destilliert und das ausgeschiedene Rohprodukt abgesaugt und getrocknet. Das so gewonnene amorphe weiße Pulver erweist sich als quecksilberfrei. Er zersetzt sich ab 147° unter Braunfärbung.

4.694 mg: 12.835 mg CO₂, 3.870 mg H₂O. — 4.539 mg: 12.410 mg CO₂, 3.790 mg H₂O.

C ₃₀ H ₄₂ O ₅ .	Ber.: C 74.63.	H 8.79.
C ₃₀ H ₄₄ O ₅ .	Ber.: C 74.32.	H 9.17.
	Gef.: C 74.60, 74.62.	H 9.23, 9.34.

Chinovasäure-Dimethylester und Quecksilberazetat.

Eine Lösung von 0.1 g des Esters wurde nach Hinzugeben einer solchen von 0.3 g Quecksilberazetat in 6 ccm Eisessig drei Monate lang aufbewahrt. Die Mischung blieb während der ganzen Zeit farblos. Nach etwa 10 Tagen begann die Abscheidung von Kristallen, die schließlich 25 mg betrug. Das Reaktionsprodukt war mercuriert worden, denn beim Einleiten von Schwefelwasserstoff in seine Essigesterlösung schied sich reichlich HgS ab. Die entquecksilberte Substanz konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden.

Dihydrolupeol und Quecksilberazetat.

Um reines Dihydrolupeol herzustellen, wurde folgendermaßen verfahren: 1 g Lupeol wurde warm in 60 ccm Eisessig gelöst und nach Zugabe von 0.3 g Platinoxid in einer heizbaren Schüttelente bei etwa 60° aushydriert. Nach einer Stunde wurde kein Wasserstoff mehr aufgenommen. Die heiße Lösung wurde vom Katalysator abfiltriert und in Wasser gegossen. Danach wurde das ausgefallene Rohprodukt gut getrocknet, in 40 ccm Chloroform gelöst und alsdann mit 60 ccm Eisessig versetzt. Nach einiger Zeit kristallisierte reines Dihydrolupeol in langen Nadeln aus. Lupeol bleibt unter diesen Bedingungen in Lösung. Der Schmelzpunkt des Dihydrolupeols lag bei 206°.

0.5 g davon wurden zusammen mit 1.5 g Quecksilberazetat in einer Mischung von 20 ccm Chloroform und 30 ccm Eisessig gelöst und 14 Tage lang stehengelassen. Danach wurde der Eisessig durch Ausschütteln mit Wasser entfernt und die getrocknete Chloroformlösung abdestilliert. Der Rückstand kristallisierte aus Essigester in schönen Nadeln, die sich als unverändertes Ausgangsmaterial erwiesen.

Einwirkung von Quecksilberazetat auf die Oxolupeansäuremethylester I und II.

1. Zu einer Lösung von 1 g Quecksilberazetat in 20 ccm Eisessig wurde eine solche von 0.4 g der Verbindung I in 5 ccm Chloroform hinzugegeben. Das Gemisch wurde 14 Tage lang sich selbst überlassen. Es war weder eine Abscheidung noch eine Gelbfärbung aufgetreten. Das überschüssige Quecksilberazetat sowie der Eisessig

wurden durch wiederholtes Ausschütteln mit Wasser entfernt. Nach dem Vertreiben des Chloroforms hinterblieb ein weißer amorpher Rückstand, welcher sich aus Essigester umlösen ließ. Er wurde abfiltriert, getrocknet und anschließend auf seinen Quecksilbergehalt untersucht. Zu diesem Zwecke wurde die Substanz mit konz. Schwefelsäure bis zur klaren Lösung erhitzt, die Lösung mit Wasser verdünnt und das vorhandene Hg mit Schwefelwasserstoff gefällt.

0.1860 g: 0.0546 g HgS. — 0.1830 g: 0.0536 g HgS.

$C_{31}H_{47}(-Hg \cdot CO_2 \cdot CH_3)_O_8$. Ber.: Hg 27.56.
Gef.: Hg 25.31, 25.25.

Der mercurierte Ester wurde in warmem Essigester suspendiert und durch zweistündiges Einleiten von Schwefelwasserstoff zersetzt. Die heiß filtrierte Lösung wurde eingengt, worauf sich Kristalle ausschieden. Nach nochmaligem Umlösen aus Essigester wurden schöne Nadeln vom Fp. 265° erhalten. Der Mischschmelzpunkt mit reinem Oxolupeansäuremethylester I zeigte keine Depression.

2. In derselben Weise, wie oben beschrieben, wurde mit der Verbindung II verfahren. Das mercurierte Produkt erstarrte aus einer Essigesterlösung als Gallerte, ließ sich jedoch gut absaugen. Die Quecksilberbestimmung ergab folgenden Wert:

0.1160 g: 0.0581 g HgS.

$C_{31}H_{46}(-Hg \cdot CO_2 \cdot CH_3)_2O_8$. Ber.: Hg 40.6. Gef.: Hg 43.2.

Auch in diesem Falle konnte nach Behandeln mit Schwefelwasserstoff ein Kristallinat erhalten werden, das nach dem Umlösen aus Essigester-Dioxan sich als Ausgangsmaterial erwies.

Literaturverzeichnis.

1. IV. Mitteilung s. Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 277, 163 (1939).
2. Ebenda 270, 497 (1932).
3. Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 184, 80 (1929); Helv. chim. Acta 20, 1564 (1937).
4. J. biol. Chemistry 88, 137 (1930).
5. Helv. chim. Acta 24, 1242 (1941).
6. J. chem. Soc. London 1939, 755.
7. Liebigs Ann. Chem. 362, 137 (1908).
8. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 55, 3848 (1922).
9. Arch. Pharmaz. 253, 274 (1915); 256, 123 (1918); 261, 117 (1923).
10. Ebenda 264, 257 (1926).
11. Liebigs Ann. Chem. 465, 157 (1928).
12. Liebigs Ann. Chem. 537, 7 (1939).
13. Helv. chim. Acta 22, 1523 (1939).
14. Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 279, 312 (1941).
15. Liebigs Ann. Chem. 79, 145 (1851); 111, 182 (1859).
16. Darstellung siehe Liebigs Ann. Chem. 453, 89 (1927).
17. Liebigs Ann. Chem. 471, 27 (1929).
18. Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 277, 168 (1939).