

119. Rudolf Tschesche und Robert Fugmann: Crataegolsäure, ein neues Triterpenoid aus Crataegus oxyacantha. Ein Beitrag zur Konstitution der α -Amyrine

[Aus der Biochemischen Abteilung des Chemischen Staatsinstitutes
der Universität Hamburg]

(Eingegangen am 28. Juni 1951)

Als Hauptbestandteil der sog. „Crataegussäure“ bzw. des „Crataeguslactons“ wurde eine Triterpenoid-carbonsäure $C_{30}H_{48}O_4$ erkannt, die den Namen „Crataegolsäure“ erhielt und als eine 2,19-Dioxy- $\Delta^{12,18}$ -ursan-carbonsäure-(17) angesehen wird. Sie stellt ein durch Kristallisation nicht trennbares Gemisch der beiden in Bezug auf die Oxygruppe an C¹⁹ epimeren Säuren dar. Die Annahme einer sekundären Oxygruppe an C¹⁹ zwingt zu einer Änderung der bisherigen Formel für die α -Amyrine, die nunmehr mit einer geminalen Anordnung von 2 CH₃-Gruppen an C²⁰ wie in den β -Amyrinen und mit einer Doppelbindung $\Delta^{12,18}$ formuliert werden. Es werden die bisherigen Versuchsergebnisse an α -Amyrin-Derivaten in Bezug auf die neue Formel diskutiert.

L. Bächler¹⁾ isolierte 1927 aus dem Ätherextrakt der Blätter des Weißdorns (*Crataegus oxyacantha*) eine weiße, amorphe Substanz, die er „Crataegussäure“ nannte. Er gab ihr die Summenformel $C_{30}H_{48}O_4$ und stellte fest, daß es sich um eine Monocarbonsäure handelte. Diese Formel wurde von den späteren Bearbeitern H. Dieterle und O. Dornér²⁾ übernommen, die diese Verbindung jedoch als ein Lacton ansahen, da es ihnen nicht gelang, mit Methanol-Salzsäure einen Ester zu erhalten und die Säuretitration von Bächler zu wiederholen. Auf Grund von Farbreaktionen ordneten sie die Verbindung in die Gruppe der Steroidsapogenine ein, ohne weitere Aussagen über die Funktion der anderen Sauerstoffatome im Molekül machen zu können. Damit ging die Verbindung unter der Bezeichnung „Crataegualacton“ in die Literatur ein^{3,4,5,6)}.

Bei Arbeiten über die physiologisch aktiven Inhaltsstoffe des Weißdorns stießen wir wieder auf die gleiche Verbindung und beschlossen, das sog. „Crataeguslacton“ etwas eingehender zu untersuchen, da ihm verschiedene Bearbeiter^{1,4,6)} eine wichtige Rolle beim Zustandekommen der therapeutischen Aktivität von Extrakten aus dieser Pflanze zuschreiben, die aber von anderer Seite verneint wird³⁾. Es sei hier bemerkt, daß auch wir für eine therapeutische Wirksamkeit keinerlei Anzeichen haben finden können. Zur Isolierung benutzten wir eine Modifikation des schon von Bächler und später von M. Dau⁶⁾ angegebenen Verfahrens; auch eine kürzlich von H. Schindler⁵⁾ beschriebene Methode scheint zur Reinigung geeignet zu sein. Wir extrahierte die Verbindung mit Äther aus den vorher mit Wasser oder wäßrigem Alkohol erschöpfend ausgezogenen Blättern. Schwierigkeiten bietet nur die Befreiung des Rohmaterials von beigemengten Farbstoffen, die aber durch gründliches Auswaschen mit Aceton und Petroläther und unter Anwendung von Aktivkohle (Carboraffin) durchführbar ist.

¹⁾ Dissertat. Basel 1927.

²⁾ Arch. Pharmaz. 275, 428 [1937].

³⁾ H. Neugebauer, Pharmazie 4, 29 [1949].

⁴⁾ Willmar Schwabe, Arzt und Patient, Dez. 1949, Heft 9.

⁵⁾ H. Schindler, Arch. Pharmaz. 284, 35 [1951].

⁶⁾ M. Dau, Dissertat., Hamburg 1941.

Das so gewonnene „Crataeguslacton“ schmilzt bei 260–263°; es konnte in Übereinstimmung mit früheren Bearbeitern nicht in deutlichen Kristallen erhalten werden. Bei der weiteren Reinigung sinkt der Schmelzpunkt um etwa 10° ab und bleibt schließlich bei 252–254° konstant; dabei wird eine in Eisessig leichter lösliche, aber höher schmelzende Beimengung abgetrennt. Es muß daher die Bächlersche Crataegussäure als ein Gemisch von mindestens zwei Komponenten angesprochen werden, von denen wir aber bisher nur die schwerer lösliche und niedriger schmelzende Verbindung in reiner Form isoliert haben. Die höher schmelzende Komponente des Gemisches ist sehr wahrscheinlich eine nahe verwandte Verbindung, die sich chemisch sehr ähnlich verhält⁷⁾. Wir schlagen für die von uns rein erhaltene Substanz den Namen „Crataegolsäure“ vor, da es sich um eine Säure und kein Lacton handelt und in ihr Oxygruppen vorhanden sind. Zu ihrer Reindarstellung eignet sich das in langen Nadeln kristallisierende Kaliumsalz, das fraktionierte Ausziehen der Säure mit Kalilauge aus ätherischer Lösung (die Begleitsäure ist weniger sauer) und am besten mehrmaliges Umkristallisieren aus Eisessig⁸⁾.

Von R. Ullsperger⁹⁾ wurde kürzlich auch auf die Uneinheitlichkeit der Bächlerschen Crataegussäure hingewiesen. Als niedriger schmelzende Komponente isolierte er einen Stoff vom Schmp. 240–242°. Es kann dazu bemerkt werden, daß unsere Crataegolsäure zunächst bei 235–240° schmilzt, auf dem Kofler-Block aber bald wieder zu Nadeln erstarrt, die dann endgültig bei 252–254° schmelzen. Da man diese Feststellung nur beim Arbeiten unter dem Mikroskop machen kann, ist es durchaus möglich, daß unsere Verbindung mit der von Ullsperger beschriebenen Substanz C identisch ist.

Es sei aber hier schon mitgeteilt, daß auch die Crataegolsäure noch aus zwei Isomeren zusammengesetzt ist, die durch Kristallisation nicht voneinander getrennt werden konnten. Wie das Verhalten der Crataegolsäure bei chemischen Umsetzungen zeigt, handelt es sich um Stereoisomere, die sich in der Anordnung einer Oxygruppe an einem Asymmetriezentrum unterscheiden.

Die Analysen der sorgfältig gereinigten und getrockneten Crataegolsäure weichen etwas von den Werten ab, die Bächler¹⁾, Dieterle und Dorner²⁾ sowie R. Ullsperger³⁾ für ihre Substanzen angegeben haben. Aus unseren Analysen ergibt sich unter Berücksichtigung des gefundenen Molekulargewichtes die Formel $C_{30}H_{48}O_6$, womit sich die Verbindung nach der Zusammensetzung in die Gruppe der Triterpenoide einreih¹⁰⁾. Mit dieser Auffassung

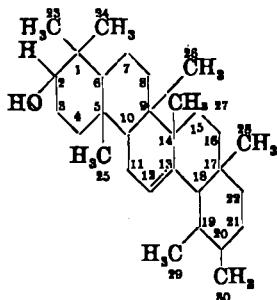
⁷⁾ Die höher schmelzende Verbindung ist vermutlich auch eine Oxytriterpenoidsäure, deren Ester ebenfalls sehr schwer versetbar ist. Bei der Oxydation mit Chromsäure entsteht im Gegensatz zur Crataegolsäure keine im UV-Licht typisch für α,β -ungesättigte Ketone absorbierende Substanz. Sie konnte auch nicht wie Siarezin säure mit Alkali in eine solche umgelagert werden. Diese Verbindung wird von R. Ullsperger (Pharmazie 6, 141 [1951]) mit „Körper A“ bezeichnet und soll bei 278° schmelzen.

⁸⁾ Dabei tritt allmählich teilweise Lactonbildung ein; das Lacton bleibt als leichter löslich in den Mutterläugen. ⁹⁾ Pharmazie 6, 141 [1951]; vergl. ¹⁰⁾.

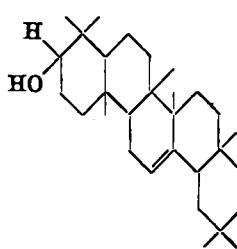
¹⁰⁾ Nach Fertigstellung des Manuskriptes erhielten wir Kenntnis von einer neuen Arbeit von H. Schindler (Arch. Pharmaz. 284, 132 [1951]) über das sog. „Crataeguslacton“, welcher es inzwischen ebenfalls als ein Gemisch verschiedener Triterpenoidsäuren erkannt hat. Sein „Crataegus- β -sapogenin“ dürfte wahrscheinlich weitgehend mit unserer Crataegolsäure übereinstimmen, wenn es ihm auch nicht gelang, die Verbindung in Kristallen zu erhalten, und er einen Schmelzpunkt fand, der etwa 20° unter dem von uns für Crataegolsäure festgestellten liegt.

steht auch das gesamte chemische Verhalten in bester Übereinstimmung. Die funktionellen Gruppen der Crataegolsäure zeichnen sich z.Tl. durch abnorme Reaktionsträgheit aus, wie es auch von anderen Triterpenoidsäuren bekannt ist. So ist zwar die in der Crataegolsäure anzunehmende Doppelbindung mit Tetranitromethan nachweisbar, sie ist aber nicht mit katalytisch erregtem Wasserstoff abzusättigen, auch wenn Eisessig-Salzsäure als Lösungsmittel verwendet wird, ein Verfahren, das in der Steranreihe bei schwer hydrierbaren Doppelbindungen häufig noch zum Erfolg geführt hat. Von den vier Sauerstoffatomen im Molekül entfallen zwei auf die Carboxygruppe, die sich, wie schon Dieterle und Dorner²⁾ fanden, nicht mit alkoholischer Salzsäure verestern läßt. Sie ist relativ wenig sauer, da sich — wie auch schon Dau³⁾ beobachtet hat — der alkalischen Lösung mit Äther eine geringe Menge Säure entziehen läßt. Das Salz ist also teilweise hydrolytisch gespalten, andererseits ist aber die Crataegolsäure aus der ätherischen Lösung mit Alkali ausziehbar. Der mit Diazomethan bereitete Methylester ist wiederum durch siedende alkoholische Lauge nicht zu verseifen, so daß das Vorliegen einer tertiären Carboxygruppe wahrscheinlich ist. Die beiden weiteren Sauerstoffatome liegen als Oxygruppen vor, von denen aber nur eine mit Pyridin-Essigsäureanhydrid acetylierbar ist, ihre Acetylgruppe aber beim Umkristallisieren mit wäßrigen oder alkoholischen Lösungsmitteln leicht wieder verloren. Dieses Verhalten ähnelt sehr dem der Acetylsaresinolsäure mit einer in Stellung 2 des Triterpenoid-Systems sitzenden acetylierten OH-Gruppe¹¹⁾. Die andere Oxygruppe konnte durch die Methode von Zerewitinoff nachgewiesen werden. Auch diese Oxygruppe ist sekundärer Natur und nicht tertiär gebunden, da sie, wie wir später zeigen werden, zu einer Ketogruppe oxydierbar ist. Sie muß daher im Molekül eine Stellung einnehmen, in der sie durch benachbarte Gruppen eine starke Behinderung erfährt.

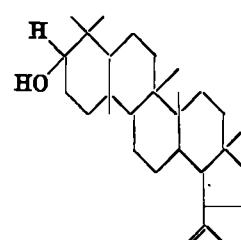
Um eine Festlegung der einzelnen funktionellen Gruppen in der Crataegolsäure an bestimmte Stellen des Triterpenoid-Gerüstes vornehmen zu können,



I α -Amyrin (nach Ruzicka)



II β -Amyrin



III Lupeol

erscheint zunächst eine Zuordnung dieser Verbindung zu einer der 3 Formen wichtig, in denen dieses pentacyclische Ringsystem bisher in der Natur beobachtet worden ist, dem α - und β -Amyrin- (I und II) sowie dem Lupeol-Typ (III). Der letztgenannte scheidet von vornherein aus, da in ihm die Doppel-

¹¹⁾ A. Winterstein u. R. Egli, Ztschr. physiol. Chem. 202, 207 [1931].

bindung leicht hydrierbar ist, während sie in der Crataegolsäure nicht mit Wasserstoff abzusättigen ist. Wir sind der Meinung, daß unsere Verbindung dem α -Amyrin-Typ (I) zugehört, und stützen uns dabei auf folgende Argumente:

Die in der Crataegolsäure nachgewiesene Carboxygruppe verlegen wir nach dem C-Atom 28, da die Verbindung beim Erhitzen über den Schmelzpunkt glatt decarboxyliert wird und daher die CO_2H -Gruppe in der Nähe einer Doppelbindung liegen muß. Da die UV-Absorption einer α,β -ungesättigten Säure nicht festzustellen war, ist die Doppelbindung wahrscheinlich in β,γ -Stellung anzunehmen. Nun gibt Crataegolsäure, wenn überhaupt, nur sehr träge ein Bromlacton im Gegensatz zu den Säuren vom Typ der Oleanolsäure^{12,13,14)} (β -Amyrin-Typ) und entspricht in ihrem Verhalten der Ursolsäure (α -Amyrin-Typ), die auch nur schwierig ein Bromlacton liefert¹⁴⁾. Wir verlegen die Doppelbindung nach $\Delta^{13,18}$; bei der Decarboxylierung würde sie wahrscheinlich nach $\Delta^{17,18}$ wandern¹⁵⁾ und so die Ablösung der CO_2H -Gruppe ermöglichen. In der Lage $\Delta^{13,18}$ wäre die Unmöglichkeit der Hydrierung leicht einzusehen, da es sich um eine ditertiäre Doppelbindung handeln würde. Weitere Hinweise für die Richtigkeit unserer Formulierung ergeben sich aus der Lactonbildung mit der nicht acetylierbaren OH-Gruppe und aus der Oxydation zu einem α,β -ungesättigten Keto-Derivat, auf die noch zurückzukommen sein wird.

Von den beiden OH-Gruppen verlegen wir die eine nach dem C-Atom 2, da eine solche in allen pentacyclischen Triterpenoiden bisher festgestellt werden konnte. Mit einer solchen Stellung stimmt die schwierige Veresterbarkeit und leichte Abspaltung der eingeführten Acetylgruppe gut überein. Das Verhalten ähnelt damit sehr dem der Siaresinolsäure¹¹⁾, in der auch eine OH-Gruppe in Stellung 2 angenommen wird. Die zweite Oxygruppe verlegen wir an das C-Atom 19 und stützen uns dabei auf folgende Befunde:

Wie schon ausgeführt, läßt sich die zweite Oxygruppe unter den üblichen Bedingungen nicht acetylieren. Eine solche Reaktionsträgheit ist in der Triterpenoid-Chemie vor allem von OH-Gruppen bekannt, die an den C-Atomen 7 und 19 sitzen^{16,17,18)}. Nun zeigt sich, daß die Crataegolsäure bei der Acetylierung, neben dem Acetyl-Derivat mit OH an C² und freier Carboxygruppe, auch noch ein acetyliertes Lacton liefert. Beide Verbindungen treten stets nebeneinander auf. Auch in dem Lacton dürfte die eingeführte Acetylgruppe an C-Atom 2 gebunden sein. Zur Erklärung nehmen wir an, daß die Crataegolsäure ein Gemisch der beiden stereoisomeren Säuren in Bezug auf die Stellung der OH-Gruppe an C¹⁹ ist und daß diejenige Säure, welche die Oxy- und die Carboxygruppe in cis-Stellung enthält, unter den Bedingungen der Acetylierung sofort ein Lacton ergibt, während die trans-Säure dazu nicht ohne weiteres in der Lage ist. Es tritt jedoch anscheinend unter dem Einfluß der acetyl-

¹²⁾ A. Winterstein u. W. Wiegand, Ztschr. physiol. Chem. 199, 46 [1931].

¹³⁾ A. Winterstein u. W. Hämmeler, Ztschr. physiol. Chem. 199, 56 [1931].

¹⁴⁾ A. Winterstein u. G. Stein, Ztschr. physiol. Chem. 202, 218 [1931].

¹⁵⁾ P. Bilham, G. A. R. Kon u. W. C. J. Ross, Journ. chem. Soc. London 1942, 535.

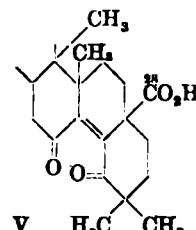
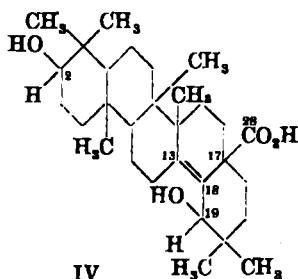
¹⁶⁾ L. Ruzicka, O. Jeger, A. Grob u. K. Hösli, Helv. chim. Acta 26, 2283 [1943].

¹⁷⁾ P. Bilham, G. A. R. Kon u. W. C. J. Ross, Journ. chem. Soc. London 1942, 540.

¹⁸⁾ L. Ruzicka, A. Grob, R. Egli u. O. Jeger, Helv. chim. Acta 26, 1218 [1943].

lierenden Agenzien eine allmähliche Epimerisierung der OH-Gruppe an C¹⁹ ein. Wir schließen dies aus der Feststellung, daß die *trans*-Säure bei erneuter Acetylierung wieder kleine Mengen Acetyllacton liefert, während die *cis*-Säure quantitativ nur Lacton ergibt. Das Verhältnis, in dem Acetylsäure und Acetyllacton entstehen, ist sehr von den Bedingungen abhängig, die bei der Acetylierung angewandt werden. Bei sehr lang ausgedehnter Versuchsdauer (7 Tage bei 37°) wurden nur noch etwa 5% Acetylsäure erhalten. Andererseits liefert die *trans*-Säure, unter den gleichen milden Bedingungen acetyliert wie die natürliche Crataegolsäure, wesentlich kleinere Mengen Acetyllacton, so daß unsere Annahme berechtigt erscheint, daß diese ein Gemisch von *cis*- und *trans*-Säure darstellt. Hält man daran fest, daß das C-Atom 28 das der Carboxygruppe ist, so kann man eine Lactonbildung mit der Oxygruppe an C¹⁹ leicht einsehen, während eine OH-Gruppe an C⁷ wenig wahrscheinlich wird. Auch ist eine Epimerisierung an C¹⁹ verständlich, da die Doppelbindung und die OH-Gruppe sich in unserer Formel in Allylstellung befinden, und es ist bekannt, daß unter diesen Umständen verhältnismäßig leicht an dem die OH-Gruppe tragenden C-Atom eine Umlagerung erfolgt¹⁹). Weiter sei auch erwähnt, daß die *trans*-Acetylcrataegolsäure und das Acetyllacton eine Molekülverbindung (1 : 1) geben, die durch Umkristallisieren nicht trennbar ist.

Eine Stütze unserer Anschauungen erbrachte weiter die Chromsäure-Oxydation der Crataegolsäure in Eisessig bei Zimmertemperatur. Zur Erklärung der hierbei gemachten Befunde sei zunächst die Konstitutionsformel angegeben, die wir zur Zeit als besten Ausdruck für das chemische Verhalten der Crataegolsäure ansehen (IV). Sie ist danach eine 2.19-Dioxy- $\Delta^{13,18}$ -ursan-carbonsäure-(17).

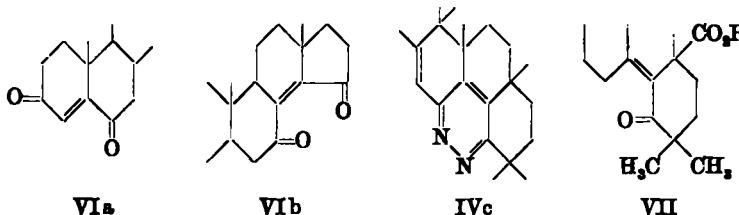


Bei der Chromsäure-Oxydation der Crataegolsäure entsteht neben kleinen Mengen eines Neutralstoffes, der keine charakteristische UV-Absorption hat, eine Säure, die wie ein α,β -ungesättigtes Keton absorbiert und 3 CO-Gruppen enthält. Wir geben ihr die Bezeichnung „Crataegotriionsäure“, da in sie durch die Chromsäure außer durch Oxydation der beiden OH-Gruppen noch eine dritte CO-Gruppe eingeführt worden ist, die einer Methylengruppe entstammt (V). Sie absorbiert bei 254–255 m μ und ihr log ε im Maximum beträgt 4.03²⁰).

¹⁹⁾ L. Ruzicka, K. Prelog u. E. Tagmann, Helv. chim. Acta 27, 1149 [1944].

²⁰⁾ Sämtliche λ_{max}-Werte beziehen sich auf Äthanol als Lösungsmittel, wenn ein anderes Lösungsmittel nicht ausdrücklich angegeben wurde.

Der etwas niedrige Wert für die Extinktion darf mit Vorsicht vielleicht auf die besondere Lage der Doppelbindung und der beiden CO-Gruppen zurückgeführt werden, die in *cis*-Stellung zueinander stehen²¹⁾). Normalerweise liegt der Wert bei 4.1—4.3 für α,β -ungesättigte Ketone. Aus der Sterinchemie sind einige α,β -ungesättigte Ketone mit zu niedrigen $\log \epsilon$ -Werten bekannt^{22,23)}, die eine ähnliche Konstitution aufweisen, so Cholestendion (VIa) mit λ_{\max} 252 m μ und $\log \epsilon = 4.03$ (in Chloroform). Ferner das Ergosten-dion-(7.15)-ol-(β)-acetat (VIb) mit λ_{\max} 253 m μ und $\log \epsilon = 3.7$, das mit seiner zwischen zwei Ringe eingebauten Doppelbindung noch mehr unserer Verbindung V ähnelt²⁴⁾. Aus der Chemie der Triterpenoide ist u. W. nur das β -Methyl-acetoxy-siarenolat (VII) bekannt, das im Aufbau an unsere Crataegotriionsäure erinnert. Es fehlt ihm aber die CO-Gruppe an C¹² ^{17,18)}. Die von zwei verschiedenen Arbeitskreisen für diesen Ester gemessenen Werte für $\log \epsilon$ betragen 3.95 und 3.85 und das Maximum der Absorption liegt bei 253 m μ . Eine zweite Ketogruppe in Konjugation ist oft nur von geringfügigem Einfluß auf die Lage des Absorptionsmaximums und verschiebt es nur wenig nach längeren Wellen hin. Der Unterschied von 253 m μ zu 254—255 m μ in der Crataegotriionsäure ist damit in guter Übereinstimmung (vergl. auch die Werte für Cholestendion).



VIa

VIb

IVc

VII

Für unsere Beweisführung wichtig ist auch noch die Feststellung, daß die Siarenolsäure bei der Oxydation mit Chromsäure kein α,β -ungesättigtes Keton ergibt; die Doppelbindung wandert erst bei der energischen Behandlung mit Alkali in Konjugation zur Carbonylgruppe ^{17,18)}. Damit ist die Möglichkeit ausgeschlossen, daß die Doppelbindung in der Crataegolsäure erst im Verlaufe der Oxydation in die Stellung $\Delta^{12,18}$ gewandert ist.

Während so hinsichtlich der optischen Eigenschaften von Crataegotriionsäure und β -Siarenonsäure (VII) keine wesentlichen Unterschiede festzustellen sind und eine Ähnlichkeit der Chromophore zu erwarten ist, zeigen sich im chemischen Verhalten beider Verbindungen charakteristische Unterschiede, die durch die zusätzliche CO-Gruppe der Crataegotriionsäure hervorgerufen werden. So liefert diese Säure mit Diazomethan keinen normalen Methylester wie die β -Siarenonsäure^{17,18)}, sondern unter Verlust der UV-Absorption tritt Anlagerung des Diazomethans an die Endiongruppierung ein. Erhitzt man mit Hydrazin, so entsteht durch Umsetzung mit den CO-Gruppen in 1.4-Stellung ein Pyridazin-Derivat unter Verlagerung der UV-Absorption von 255 m μ nach 295 m μ (vergl. das UV-Spektrum der Crataegotriionsäure und des Pyrazin-Derivats, Abbild. 1). Entsprechend verhält sich VIb; der gebildete Heterocyclus absorbiert bei 262 m μ , während das Ausgangsmaterial bei 253 m μ

²¹⁾ H. R. Barton u. C. J. W. Brooks, Journ. chem. Soc. London 1951, 257.

²²⁾ A. Windaus, H. H. Inhoffen u. S. v. Reichen, A. 510, 257 [1934].

²³⁾ A. Butenandt u. B. Riegel, B. 69, 1163 [1936].

²⁴⁾ H. E. Stavely u. G. N. Bollenback, Journ. Amer. chem. Soc. 65, 1285 [1943].

ein Maximum der Absorption aufweist²⁴⁾. Ebenso weist der Heterocyclus IVc ein Hauptmaximum bei $280 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4.05$) auf²⁵⁾. Siaresinonsäure wird erst beim Schmp. 281° decarboxyliert¹⁸⁾, Keto-acetyl-oleanol-säure (VIII) bei 247° in siedendem Cholin²⁵⁾, bei 207° tritt noch keine Kohlen-dioxyd - Abspaltung ein. Dagegen verliert die Ketosäure IX¹⁸⁾, die eine der Crataegotrionsäure ähnliche Verteilung von CO-Gruppen und Doppelbindung im Molekül zeigt, schon bei 140° Kohlendioxyd¹⁸⁾.

Übereinstimmend damit wird die Crataegotrionsäure (V) unterhalb 200° decarb-

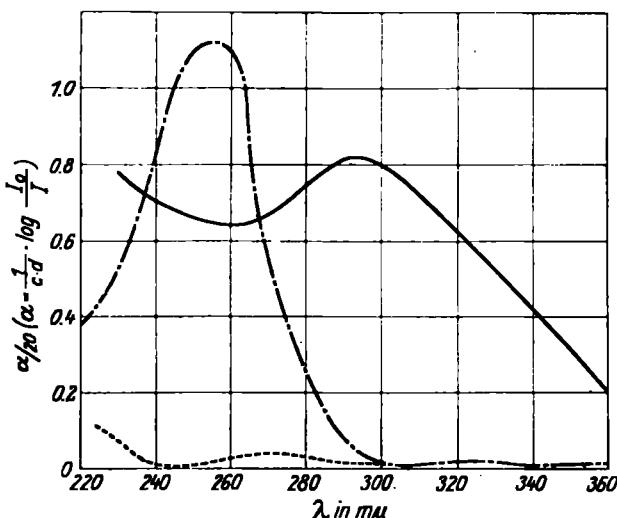
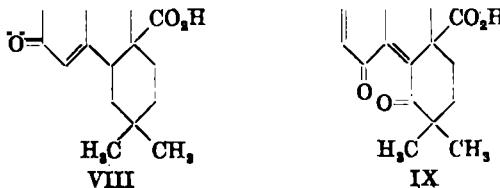


Abbildung 1. Lichtabsorption von Crataegolsäure-methyl-ester - - -, Crataegotrionsäure - - - - , Pyridazin-Derivat —, Lösungsmittel: Äthanol ($c = 0.05 \text{ g/l}$, $d = 1.0 \text{ cm}$)

oxyliert, so daß die Umsetzung mit Hydrazin nur zu einem Neutralstoff führt.

Neben der Crataegotrionsäure entsteht mit einem Überschuß von Chromsäure bei Zimmertemperatur noch mindestens ein weiterer saurer Anteil, mit dessen Konstitutionsermittlung wir noch beschäftigt sind. Über den Neutralstoff können wir vorerst nur so



viel sagen, daß er ein Lacton ist, das sich mit mäßiger Geschwindigkeit zu einer Säure verseifen läßt. Er zeigt keine UV-Absorption, erweist sich aber bei der Behandlung mit Tetranitromethan als ungesättigt. Wir vermuten, daß diese Verbindung aus der cis-Crataegolsäure durch Lactonisierung in Eisessig entsteht, bevor es zu einer Oxydation der OH-Gruppe an C¹ kommt. Die Verseifungsgeschwindigkeit entspricht der enigen des Lactons, das bei der Acetylierung der Crataegolsäure entsteht. Auch liefert die Oxydation des Methylesters dieser Säure keine entsprechende Verbindung, da die Extinktion des Rohoxydationsproduktes bei der UV-Messung sofort fast auf der Höhe der Crataegotrionsäure liegt. Die Verbindung bedarf noch weiterer Untersuchung.

Ein auffälliger Einfluß der Ketogruppen im Verein mit der Doppelbindung macht sich in der Verseifungsgeschwindigkeit des Crataegotrionsäureesters bemerkbar, den man bei der Chromsäureoxydation des Crataegolsäureesters bei

²⁴⁾ L. Ruzicka u. O. Jeger, Helv. chim. Acta **24**, 1236 [1941].

Zimmertemperatur erhält. Dieser Ester ist im Gegensatz zum Crataegolsäureester durch Kochen mit alkoholischer Lauge glatt verseifbar, während dies beim Ausgangsmaterial nicht der Fall ist. Ähnliche Verhältnisse sind schon bei der Siaresinonsäure^{17,18)}, wie überhaupt bei anderen Ketosäuren dieser Reihe beobachtet worden²⁰); eine Ketogruppe in γ -Stellung erleichtert die Verseifungsfähigkeit der Estergruppe sehr.

Diskussion der α -Amyrin-Formel

Wenn man die Zuordnung der Crataegolsäure zur Gruppe der α -Amyrine für richtig erachtet, so ergeben sich für die Aufstellung der Konstitutionsformel Schwierigkeiten, wenn man die α -Amyrin-Struktur zugrunde legt, wie sie von Ruzicka^{27,28)} und seinen Schülern in einer Reihe von Arbeiten entwickelt worden ist. Ein Blick auf die von uns vorgezogene Formel der Crataegolsäure (IV) und die bisher angenommene für α -Amyrin (I) lehrt, daß wir die Doppelbindung nach $\Delta^{12,18}$ anstatt nach $\Delta^{12,13}$ verlegt haben und unser Formelbild eine geminale Gruppierung von zwei Methylgruppen an C²⁰ wie im β -Amyrin aufweist. Ruzicka und Mitarbeiter ziehen hingegen je eine CH₃-Gruppe an C¹⁹ und C²⁰ vor. Wenn aber in der Crataegolsäure eine sekundäre Oxygruppe an C¹⁹ richtig formuliert ist, dann ist dort für eine CH₃-Gruppe kein Platz mehr. Außerdem unterscheiden sich die α - und die β -Amyrin-Gruppe der Triterpenoide auch noch sterisch am C-Atom 17, wie von O. Jeger vor kurzem in einem Vortrag in Bern berichtet worden ist²⁹⁾. Es ergab sich damit die Notwendigkeit, die experimentellen Tatsachen und die von dem Ruzickaschen Arbeitskreis aus ihnen gezogenen Schlüsse auf ihre Stichhaltigkeit zu untersuchen, ob und wie weit diese auch mit unserer Formulierung in Einklang zu bringen wären.

Charakteristisch für die α -Amyrin-Derivate und die Crataegolsäure ist die außerordentliche Reaktionsträgheit der Doppelbindung. Die Annahme einer ditertiären Doppelbindung, wie sie in unserer Formel vorkommt, wird dieser Feststellung besser gerecht als die bisherige, in der die Doppelbindung zwischen einem tertiären und einem sekundären C-Atom angeordnet ist. Ruzicka glaubt, daß durch die CH₃-Gruppe an C¹⁹ in seiner Formel eine starke Behinderung der Doppelbindung $\Delta^{12,13}$ entsteht, aber wir werden später zeigen, daß diese Annahme in dieser allgemeinen Form nicht gerechtfertigt ist. Auch A. S. Davy, T. A. Halsall und E. R. H. Jones³⁰⁾ sind der gleichen Ansicht, daß durch eine Methylgruppe an C¹⁹ die Reaktionsträgheit der Doppelbindung in der α -Amyrin-Reihe allein nicht erklärt werden kann, sondern in diesem Fall noch zusätzliche Annahmen notwendig werden.

Die Verlegung einer CH₃-Gruppe an C¹⁹ ergibt sich für Ruzicka und Mitarbeiter auf Grund von Abbaustudien^{27,28,31)}, in denen der Ring C geöffnet

²⁶⁾ L. Ruzicka, S. L. Cohen, M. Fuster u. F. Ch. v. d. Sluys-Veer, Helv. chim. Acta **21**, 1735 [1938].

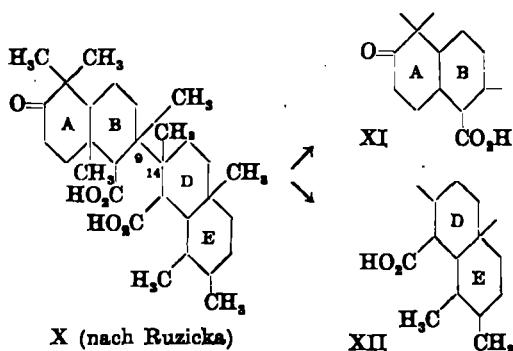
²⁷⁾ O. Jeger, Fortschr. d. Chem. Org. Naturstoffe Bd. VII, Springer-Verlag, Wien 1950, S. 1.

²⁸⁾ A. Meisels, O. Jeger u. L. Ruzicka, Helv. chim. Acta **32**, 1075 [1949].

²⁹⁾ O. Jeger, Angew. Chem. **63**, 196 [1951]. ³⁰⁾ Journ. chem. Soc. London 1951, 458.

³¹⁾ L. Ruzicka, O. Jeger, J. Redel u. E. Voll, Helv. chim. Acta **28**, 199 [1945].

worden ist (Formel X). Bei der Pyrolyse (290–300°) der entstandenen Dicarbonsäure zerfällt das Molekül in zwei Bruchstücke (XI und XII), indem die Bindung zwischen den C-Atomen 9 und 14 gesprengt wird. Die Konstitution des aus den Ringen D und E hervorgegangenen Teiles, der hier allein interessiert, wurde durch Selendehydrierung erschlossen, wobei 1.2.7-Trimethyl-naphthalin isoliert wurde. Es erscheint uns gewagt, unter den notwendigen energischen Bedingungen, eine Wanderung einer Methylgruppe von einem quartären C-Atom an das benachbarte sekundäre C-Atom völlig auszuschließen. Bei der Selendehydrierung (340–350°) bildet sich sowohl aus α - wie aus β -Amyrin-Verbindungen 1.2.5.6-Tetramethyl-naphthalin, das aus den Ringen A und B hervorgegangen sein soll, während die Ringe D und E 1.2.7-Trimethyl-naphthalin ergeben³²⁾. Die Bildung des 1.2.7-Trimethyl-naphthalins ist somit durchaus kein Charakteristikum der α -Amyrine. Auch geben diese keine höheren Ausbeuten an 1.2.7-Trimethyl-naphthalin als die β -Amyrin-Verbindungen, was zu erwarten wäre, wenn in ihnen die 1.2-Dimethyl-Gruppierung schon vorgebildet wäre (auf die Entstehung des zur Gewinnung von X notwendigen Ausgangsketons aus α -Amyrin gehen wir später noch ein).



Bei der Dehydrierung entsteht aus dem pentacyclischen Triterpenoid-Gerüst neben den Naphthalin-Verbindungen auch noch ein Picen-Derivat, in dem alle 5 Ringe noch enthalten sind. Auf Grund der Formel von Ruzicka sollte man aus den α -Amyrinen ein 1.7.8-Trimethyl-picen erwarten, es konnte aber immer nur 1.8-Dimethyl-picen gefunden werden²⁷⁾.

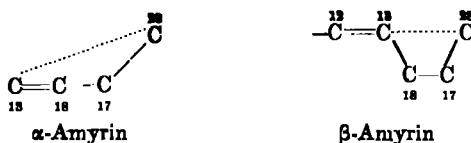
Um zu prüfen, inwieweit eine CH_3 -Gruppe an C-Atom 19 die Reaktionsfähigkeit einer Doppelbindung $\Delta^{12,13}$ sowohl mit der Carboxygruppe, als auch hinsichtlich der Anlagerungsfähigkeit von Wasserstoffperoxyd oder Benzopersäure, behindern kann, haben wir das α -Amyrin-Molekül nach Ruzicka mit Stuartkalotten aufgebaut. Dabei ergibt sich folgendes Bild:

Die Methylgruppe vermag zwei verschiedene Stellungen am C-Atom 19 einzunehmen; sie kann, wenn man die Ringe C, D und E in eine Ebene projiziert, einmal über der Papierebene oder aber in derselben liegen. Damit die CH_3 -Gruppe die Reaktionsfähigkeit der Doppelbindung mit der Carboxygruppe

³²⁾ L. Ruzicka u. A. G. van Veen, Ztschr. physiol. Chem. 184, 69 [1929].

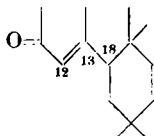
zu stören vermag, muß auch diese oberhalb der Papierebene angeordnet werden. Man sieht dann sofort, daß auch ohne Anwesenheit der Methylgruppe an C¹⁹ der Angriff von Oxydationsmitteln nur von der anderen Seite, also von hinten in Bezug auf die Papierebene erfolgen kann. Die Carboxygruppe „verdeckt“ ein C-Atom der Doppelbindung (C¹³) und der Ring E verhindert die Annäherung von „links oben“. Da die Methylgruppe aber über der Ebene liegt, kann sie die Annäherung von unten nicht beeinträchtigen, so daß die schwere Reaktionsfähigkeit der Doppelbindung durch die Gegenwart der CH₃-Gruppe nicht erklärt werden kann. Nimmt man umgekehrt die Lage der CH₃-Gruppe in der Papierebene an, so zeigt sich zwar eine Hinderung gegen Doppelbindungsreagenzien, aber die in α -Amyrincarbonsäuren mit Carboxyl an C¹⁷ erhöhte Reaktionsträgkeit dieser Gruppe mit der Doppelbindung kann nicht erklärt werden. Es ergibt sich somit, daß die Bromlactonbildung und die Additionsreaktionen an die Doppelbindung zwei verschiedene Reaktionsweisen darstellen, und die Methylgruppe an C¹⁹, wenn man eine solche annehmen will, kann nicht zur Begründung der Beeinträchtigung beider Reaktionsfolgen herangezogen werden.

Nimmt man jedoch an, daß die Doppelbindung, wie in unserer α -Amyrin-Formel die Stellung Δ^{13,18} einnimmt, so ergibt sich folgendes Bild: Von vornherein ist zu erwarten, daß eine ditertiäre Doppelbindung weniger zu Additionsreaktionen neigen wird als eine tertiär-sekundäre Doppelbindung. Die Trägheit der Ursolsäure und Crataegolsäure bei der Bromlactonbildung würde so eine Erklärung finden. Am Modell läßt sich aber weiter noch ablesen, daß die Entfernung der Carboxygruppe an C¹⁷ nach dem C-Atom 13 bei der Annahme einer Doppelbindung Δ^{13,18} größer ist als bei den β -Amyrin-Derivaten mit der Doppelbindung Δ^{12,13}. Durch die Doppelbindung Δ^{13,18} werden die C-Atome 13, 17, 18 und 19 praktisch in eine Ebene gezwungen; aus dieser ragt die Carboxygruppe C²⁸ entweder nach oben oder unten heraus.

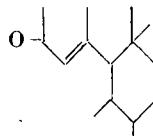


Anders liegen die Verhältnisse in der β -Amyrin-Oleanolsäure-Reihe. Hier kann die Bindung C^{13,18} nach derselben Seite wie die Carboxygruppe aus der Ebene herausragen und ihr so entgegenkommen. Die Entfernungen C¹³-C²⁸ lassen sich für beide Lagen der Doppelbindung nach dem Cosinussatz berechnen und betragen für Ursolsäure (Δ^{13,18}) etwa 3.7 Å, für Oleanolsäure (Δ^{12,13}) etwa 2.6 Å. Am Kalottenmodell lassen sich diese Entfernungen auch unmittelbar mit dem Zirkel abgreifen. Die größere Entfernung der Carboxygruppe von dem reagierenden C-Atom der Doppelbindung in der α -Amyrin-Reihe macht so die schwierigere Bildung von Bromlactonen verständlich. In Übereinstimmung damit bildet übrigens auch die gleichfalls β,γ -ungesättigte Morolsäure, nach Barton und Brooks²¹⁾ eine Δ^{18,19}-C¹⁷-Monocarbonsäure, unter denselben Bedingungen wie bei der Oleanolsäure-Lactonisierung kein Lacton.

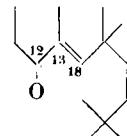
Durch energische Oxydation von α - und β -Amyrin läßt sich in jede dieser Verbindungen ein Sauerstoffatom als Ketogruppe einführen, die nach dem UV-Spektrum in Konjugation zur Doppelbindung stehen muß. Beide „Ketoamyrine“ unterscheiden sich deutlich in der Lage des Absorptionsmaximums^{33).} „ α -Amyrenon“ absorbiert maximal bei 250 m μ , während „ β -Amyrenon“ seine Hauptabsorption bei 243-245 m μ hat. Die beiden Verbindungen werden nach Ruzicka durch die Formelbilder XIV a und XIII wiedergegeben. Es erscheint uns wenig wahrscheinlich, daß eine CH₃-Gruppe, die erst am 4. C-Atom von der CO-Gruppe aus gerechnet steht, sich im UV-Spektrum derartig bemerkbar machen sollte. Dagegen läßt sich nach den bekannten Regeln für UV-Absorption und Substitution abschätzen, daß bei der Lage der Doppelbindung $\Delta^{12,13}$ und einer Ketogruppe an C¹² im „ α -Amyrenon“ (XIV b) nach unserer Formel die UV-Absorption etwas nach dem langwelligeren Ende des Spektrums verschoben werden muß, da das absorbierende System einen Substituenten mehr als im „ β -Amyrenon“ trägt, was Anlaß zu einer Rotverschiebung im Absorptionsmaximum gibt.



XIII



XIV a



XIV b

Bei der Behandlung mit Bromsuccinimid lassen sich in β -Amyrin 2 zusätzliche konjugierte Doppelbindungen einführen, in α -Amyrin nur eine³⁴⁾. Dies ist nach der Formel von Ruzicka für β -Amyrin auch zu erwarten, während in der Ruzickaschen Formel für α -Amyrin Platz für 2 Doppelbindungen wäre, wenn man das Nichteintreten einer 2. Doppelbindung nicht auf das Vorliegen einer CH₃-Gruppe an C¹⁰ zurückführen will. In unserer α -Amyrin-Formel ist jedoch überhaupt nur für eine Doppelbindung in Konjugation zu der vorhandenen Platz. Allerdings zeigt die Lage des UV-Absorptionsmaximums, daß die beiden Doppelbindungen im Dien aus α -Amyrin in einem Ring liegen müssen. Das führt zu der Notwendigkeit, eine Wanderung beider Doppelbindungen in einen Ring (C) anzunehmen. Eine solche Verlagerung von Doppelbindungen im Triterpenoid-System ist jedoch durchaus nicht ungewöhnlich^{31,35,36,37)}.

Unter den Bedingungen der Clemmensen-Reduktion erleiden die Derivate des β -Amyrins eine Umlagerung dahingehend, daß sich die Doppelbindung von $\Delta^{12,13}$ nach $\Delta^{13,18}$ verschiebt^{38,39)}. In dieser Lage widersteht sie dann erwartungsgemäß isomerisierenden Einflüssen. Eine solche Umlagerung unter den gleichen Bedingungen zeigen Derivate des α -Amyrins nicht, offenbar weil

³³⁾ L. Ruzicka, G. Müller u. H. Schellenberg, Helv. chim. Acta 22, 758 [1939].

³⁴⁾ L. Ruzicka, O. Jeger u. J. Redel, Helv. chim. Acta 26, 1235 [1943].

³⁵⁾ C. W. Picard u. F. S. Spring, Journ. chem. Soc. London 1941, 35.

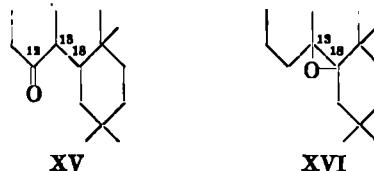
³⁶⁾ A. Winterstein u. G. Stein, A. 502, 223 [1935].

³⁷⁾ L. Ruzicka, O. Jeger u. J. Norymberski, Helv. chim. Acta 25, 457 [1942].

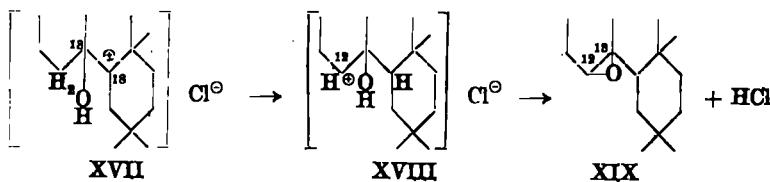
³⁸⁾ T. R. Ames, T. G. Halsall u. E. R. H. Jones, Journ. chem. Soc. London 1951, 450.

die Doppelbindung schon in der gegen Salzsäure stabilen Lage sich befindet. Diese Beobachtungen lassen sich am einfachsten so deuten, daß die Doppelbindung im α -Amyrin eine Lage einnimmt, wie sie in den β -Amyrin-Derivaten erst nach der Umlagerung erreicht wird. In den umgelagerten β -Amyrinen zeigt sie dann auch die gleiche Reaktionsträgheit wie in den α -Amyrinen²⁷⁾. Daß trotzdem keine Identität der entstehenden Verbindungen auftritt, ergibt sich aus der von Jeger²⁸⁾ kürzlich bewiesenen Stereoisomerie beider Verbindungsgruppen an C¹⁷. Der besondere Charakter der Doppelbindung in den umgelagerten β -Amyrin-Derivaten zeigt sich in der langsameren Reaktion mit Oxydationsmitteln; mit Ozon entsteht eine dem α -Amyrin-epoxyd entsprechende Verbindung.

Bei der Oxydation von β -Amyrin-Derivaten konnte bisher nie ein Epoxyd gefaßt werden, es lagert sich auch unter milden Bedingungen sofort in ein gesättigtes Keton um²⁹⁾. Im Gegensatz hierzu weist das Epoxyd aus α -Amyrin wenig Neigung zur Umlagerung³¹⁾. Eine Isomerisierung zum gesättigten Keton erfolgt erst bei der Behandlung mit Eisessig-Salzsäure in der Wärme, d. h. unter Bedingungen, bei denen auch die Doppelbindung im β -Amyrin wandert. Durch den Abbau dieses Ketons aus α -Amyrin ist der Beweis erbracht worden, daß sich seine Ketogruppe im Ring C befindet (Formel XV) (in unserer Formulierung²⁷).



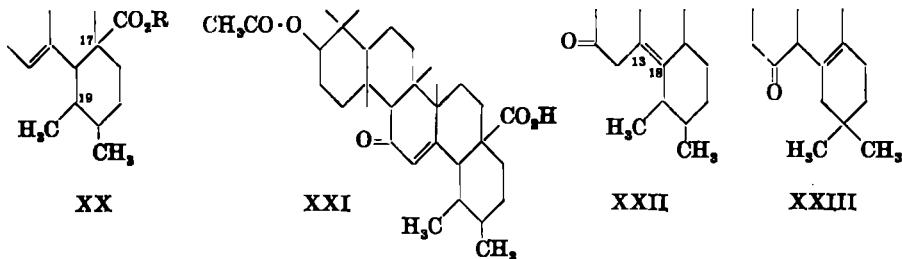
Offensichtlich kann sich das Epoxyd aus α -Amyrin (XVI) nicht leicht zu einem gesättigten Keton umlagern, da beide C-Atome der Oxydbrücke tertiär sind. Unter dem Einfluß von Salzsäure würde dann durch Anlagerung eines Protons an die Oxydbrücke an C¹⁸ eine OH-Gruppe entstehen, während C¹⁸ eine positive Ladung erhalten würde. Wenn man nun eine Wanderung dieser



Ladung nach C¹² für gegeben hält, so kann sich nunmehr ein neuer Oxydring zwischen C¹² und C¹³ ausbilden unter Abwanderung des Protons vom Sauerstoff. Damit aber haben wir eine Anordnung wie im Epoxyd aus β -Amyrin-Derivaten, die sich schnell zum gesättigten Keton umlagern (XVII-XIX)^{27,28)}.

²⁸⁾ C. W. Picard, K. S. Sharples u. F.S. Spring, Journ. chem. Soc. London 1939, 1045.

Auch die Verseifungsgeschwindigkeit der Triterpenoidcarbonsäureester mit der Carboxygruppe an C¹⁷ ist mit der Ruzickaschen Formel für die α -Amyrin-Derivate schwer zu vereinbaren. Wenn man eine CH₃-Gruppe an C¹⁹ in der Ursolsäure (XX) annimmt (Formel nach Ruzicka), so sollte man erwarten, daß bei *cis*-Stellung der Ursolsäureester noch schwerer zu verseifen wäre, als der Oleanolsäureester mit gleicher struktureller Stellung der Carboxygruppe. Dies ist jedoch sicher nicht der Fall. Der Ursolsäureester läßt sich bei 120° in 3 Stdn. verseifen, Crataegolsäureester zu 35%. Man könnte noch annehmen, daß CH₃ an C¹⁹ und CO₂H an C¹⁷ in *trans*-Stellung gegenüber der Ringebene stehen; damit ist aber die Verseifbarkeit des Ursolsäureesters an sich noch nicht erklärt. Unsere Formel macht durch die β,γ -Stellung der Doppelbindung die bei dem α -Amyrinhörper Ursolsäure erleichterte Verseifung der Estergruppe verständlich⁴⁰).



Bei der Decarboxylierung der Acetoxy-keto-ursolsäure (XXI nach Ruzicka) in siedendem Chinolin bildet sich unter Kohlendioxyd-Verlust ein Neutralstoff, in dem nach der UV-Absorption die Doppelbindung sich nicht mehr in Konjugation zur Ketogruppe befindet^{41,42}). Für das Reaktionsprodukt wurde die Formel XXII als wahrscheinlich erachtet. Danach ist die Doppelbindung aus der Konjugation mit der CO-Gruppe herausgewandert, wofür eigentlich ein triftiger Grund nicht einzusehen ist. Nimmt man jedoch in der Keto-ursolsäure die Doppelbindung $\Delta^{13,18}$ an und die CO-Gruppe an C¹², so würden bei der Decarboxylierung Ketogruppe und Carboxygruppe um die Konjugation konkurrieren. Bei der Abspaltung der CO₂H-Gruppe rückt häufig die Doppelbindung an das C-Atom heran, welches die CO₂H-Gruppe getragen hat. Wir möchten daher dem Decarboxylierungsprodukt die Formel XXIII erteilen. In gleicher Weise wird nach Ruzicka und Jeger bei der Decarboxylierung der Acetyl-dehydro-glycyrrhetinsäure eine Doppelbindung aus der Konjugation mit einer zweiten herausgezogen, wenn die Carboxygruppe an C²⁰ in dieser Säure abgelöst wird⁴³.

α - und β -Amyrin-Derivate unterscheiden sich endlich in ihrer spezifischen Drehung⁴⁴). Die β -Amyrine zeigen in der Regel einen höheren Drehwert als die α -Amyrine. Die Formel von Ruzicka erklärt dies durch ein zusätzliches

⁴⁰) J. Day u. C. Ingold, Transactions of the Faraday Soc. 37, 656 [1941].

⁴¹) R. Borth, Dissertat., Techn. Hochschule Zürich 1945.

⁴²) J. Redel, Dissertat., Techn. Hochschule Zürich 1945.

⁴³) L. Ruzicka u. O. Jeger, Helv. chim. Acta 25, 775 [1942].

⁴⁴) D. H. R. Barton u. E. R. H. Jones, Journ. chem. Soc. London 1944, 659.

Asymmetriezentrum in den α -Amyrinen an C¹⁸, wohingegen unsere Formulierung durch die Verschiebung der Doppelbindung nach $\Delta^{13,18}$ ein Asymmetriezentrum zum Verschwinden bringt. Zugunsten der letztgenannten Annahme spricht, daß im allgemeinen mit der Umlagerung der Doppelbindung von $\Delta^{13,18}$ nach $\Delta^{18,18}$ eine Abnahme der spezifischen Drehung erfolgt^{26,19}). Allerdings reicht das vorhandene Tatsachenmaterial noch nicht aus, um auf dieser Basis eine Entscheidung zwischen den diskutierten Formeln für die α -Amyrin-Derivate zu erbringen.

Wir danken der Pharmazeutisch-Chemischen Fabrik Promonta G.m.b.H., Hamburg, sehr für die Überlassung des Ausgangsmaterials für unsere Versuche und die Unterstützung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche⁴⁸⁾

(Teilweise mitbearbeitet von Frau Dr. I. von Uslar)

Crataegolsäure (Gemisch von *cis*- und *trans*-Säure): 1 kg frischer Blätter von *Crataegus oxyacantha* wurden 3 mal mit 5000 ccm Leitungswasser von 70° ausgezogen. Danach wurden die Blätter getrocknet und 10 g davon im Soxhlet-Apparat 3 Stdn. mit Äther extrahiert. Der Extrakt wurde eingedampft und der Rückstand (800 mg) in 80 ccm Methanol heiß gelöst. Die Lösung wurde mit 300 mg Carboraffin kräftig geschüttelt und die Kohle heiß abfiltriert. Es hinterließ eine gelbe Lösung, die i. Vak. eingedampft wurde. Der gelbe Rückstand (250 mg) wurde zunächst mit Petroläther wiederholt ausgezogen und dann mit kaltem Aceton gewaschen, bis er annähernd farblos geworden war; Ausb. 180 bis 200 mg Rohsäure vom Schmp. 254–258°. Größere Mengen Carboraffin ergeben sofort ein farbloses Produkt, doch vermindert sich dabei die Ausbeute beträchtlich.

Zur Gewinnung der reinen Crataegolsäure wurde das Rohprodukt mit 150 ccm Äther auf der Maschine bis zur Lösung geschüttelt. Der äther. Lösung wurden die sauren Anteile durch mehrmaliges Ausschütteln mit 2*n* NaOH entzogen. Das schwer lösliche Natriumsalz schied sich dabei in Flocken aus der alkal. Lösung aus. Längeres Stehen der Suspension, besonders i. Ggw. von 10% Äthanol begünstigte die Filtrierbarkeit des Salzes sehr. Das Natriumsalz wurde nach Abtrennung der Mutterlauge mit verd. Salzsäure zerlegt. Die so erhaltene rohe Crataegolsäure wurde noch 5 mal aus Eisessig umkristallisiert; Ausb. 35 mg. Sie schmilzt nunmehr bei 235–240°, erstarrt dann wieder in Nadeln, um bei 252–254° endgültig zu schmelzen. Sie ist in allen Lösungsmitteln außer Dioxan und Pyridin schwer löslich, unlöslich in Petroläther und Wasser; $[\alpha]_D^20$: +73.2°, $c = 1.27$ (Dioxan).

$C_{30}H_{48}O_4$ (472.7) Ber. C 76.22 H 10.24 Gef. C 76.03 H 10.50

Bei 275–300° verlor die Säure Kohlendioxyd, das in Barytwasser aufgefangen wurde. Es wurden 68% d.Th. an Kohlendioxyd erhalten. Wahrscheinlich spaltet vornehmlich die *trans*-Säure Kohlendioxyd ab. Bei 12stdg. Sieden der Lösung von 2.8 g Crataegolsäure (*cis*- und *trans*) in Eisessig wurden 0.7 g lactonisiert.

Bestimmung des Natriumgehaltes des Salzes der Crataegolsäure: Die Lösung von 2 g Crataegolsäure in 1 l Äther wurde mit 100 ccm 2*n* NaOH ausgeschüttelt. Die alkal. Schicht wurde abgetrennt und zu der Suspension des Natriumsalzes Äthanol bis zum Gehalt von 10% hinzugegeben. Diese Mischung wurde 1 Tag stehen gelassen. Danach wurde die Fällung abfiltriert und 3 mal mit destilliertem Wasser ausgewaschen. Anschließend wurde über Dipho-phorpentooxyd bei 100° i. Vak. getrocknet und das Salz unter Feuchtigkeitsabschluß im Soxhlet-Apparat mit wasserfreiem Äther extrahiert, um beigemengte, durch Hydrolyse gebildete freie Säure zu entfernen. 94.4 mg des nachher nochmals getrockneten Präparates wurden im Platintiegel verascht. Die Asche wurde in dest. Wasser aufgenommen und gegen Methylorange titriert.

$C_{30}H_{48}O_4$ Ber. Mol.-Gew. 472.7 Gef. Mol.-Gew. 503

⁴⁸⁾ Sämtliche Schmelzpunkte dieser Arbeit wurden mit dem Koflerschen Mikro-Schmelzpunktsapparat ermittelt.

78.4 mg desselben Natriumsalzes wurden durch wiederholtes Abrauchen mit Salpeter-Schwefelsäure und Glühen des Rückstandes von organ. Substanz befreit. Es wurden 11.5 mg Natriumsulfat erhalten, aus denen sich ein Mol.-Gew. 476 ergibt.

Crataegolsäure-methylester (Gemisch von *cis*- und *trans*-Ester): 500 mg Crataegolsäure wurden mit 30 ccm einer äther. Diazomethan-Lösung übergossen; dabei ging die Säure unter stürmischer Stickstoff-Entwicklung in Lösung. Nach 12stdg. Stehenlassen wurde aufgearbeitet und der Ester aus Leichtbenzin und aus Petroläther umkristallisiert: Fraktionen von Nadeln, die jeweils zwischen 120° und 146° scharf schmelzen. Die Drehung der Ebene des polarisierten Lichtes sank entgegengesetzt dem Schmp. von + 67° auf + 55° (Chloroform) ab. Zur Analyse wurde ein Präparat mit dem Schmp. 134–136° verwendet.



Der Ester war bei 27stdg. Kochen mit *n* methylalkohol. KOH nicht verseifbar. Bei 3stdg. Erhitzen mit 10-proz. alkohol. Kalilauge im Bombenrohr auf 120–130° wurden 35% freie Säure erhalten.

7.2 mg Sbst. vom Schmp. 132–134° in 122 mg Campher: $\Delta = 4.7^\circ$.



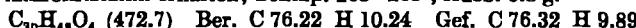
Bestimmung des aktiven Wasserstoffs: Lösungsmittel Pyridin, Methylmagnesiumjodid in Anisol.

95.4, 107.3 mg Crataegolsäure: 14.05, 14.9 ccm CH_4 (korrig.) = 3.1, 2.92 akt. H.

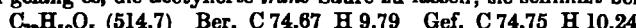
87.5 mg Crataegolsäure-methylester: 7.25 ccm CH_4 = 1.8 akt. H.

Acetylierung der Crataegolsäure (Gemisch *cis*- und *trans*-Säure): 1.5 g Crataegolsäure vom Schmp. 255–258° wurden in 20 ccm wasserfreiem Pyridin gelöst und 20 ccm Essigsäureanhydrid hinzugefügt. Die Mischung blieb über Nacht bei Zimmertemperatur stehen und wurde dann in Eiswasser gegossen. Das ausgefallene Acetylierungsprodukt wurde in Äther aufgenommen und mit 2*n* NaOH in saure und neutrale Anteile getrennt.

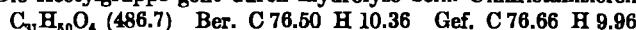
trans-Crataegolsäure: Die alkal. Lösung, gewonnen durch Ausschütteln der äther. Lösung des Acetylierungsansatzes mit Natronlauge, wurde mit verd. Salzsäure angesäuert und die in Freiheit gesetzte Säure mit Äther aufgenommen. Der nach dem Abdampfen des Äthers verbliebene Rückstand wurde mehrere Male aus Eisessig umkristallisiert und so die Säure mikrokristallin erhalten; Schmp. 263–265°, Ausb. 0.8 g.



Acetyl-trans-crataegolsäure: Bei echnellem Aufarbeiten der alkal. Lösung in der Kälte und Vermeidung der Umkristallisation aus wasserhaltigen oder alkohol. Lösungsmitteln gelang es, die acetylierte *trans*-Säure zu fassen; sie schmilzt bei 248–255°.



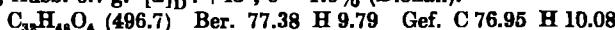
trans-Crataegolsäure-methylester: a) 600 mg des rohen Acetylierungsansatzes wurden in 20 ccm Äther gelöst und mit einem Überschuß von äther. Diazomethan-Lösung versetzt. Nach Stehenlassen über Nacht wurde in saure und neutrale Anteile getrennt und letztere aus 85-proz. Methanol oder Aceton + Wasser umkristallisiert. Es wurden glänzende Nadeln erhalten, die nach mehrmaligem Umkristallisieren bei 232–234° schmolzen; Ausb. 200 mg *trans*-Crataegolsäure-methylester. Das nicht umgesetzte Acetyl-lacton (s. unten) verbleibt bei dieser Reinigung als wesentlich leichter löslich in den Mutterlaugen. Die Acetylgruppe geht durch Hydrolyse beim Umkristallisieren verloren.



b) 500 mg des Gemisches von *cis*- und *trans*-Crataegolsäure-methylester (s.o.ben) wurden mit 10 ccm Pyridin und 10 ccm Essigsäureanhydrid $2\frac{1}{4}$ Stdn. auf 130° erhitzt. Dann wurde das Acetylierungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand aus Aceton + Wasser und Eisessig + Wasser umkristallisiert. Es wurde die gleiche Verbindung wie nach a) erhalten.

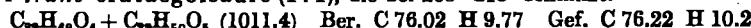
Acetyl-lacton: Der in der äther. Lösung verbliebene, nicht in Alkali lösliche Anteil der Acetylierung wurde durch Abdampfen des Äthers kristallisiert erhalten. Zur Reinigung wurde er aus der Hülse mit Benzin extrahiert. Die aus dem Extrakt kristallisierende

Substanz schmolz bei 270–273° unter Gelbfärbung. Schon vorher begann sie sich bei 208–21° in Nadeln umzuwandeln, die bei 250° verwitterten, um endgültig erst gegen 270° zu schmelzen; Ausb. 0.7 g. $[\alpha]_D^{\text{B}} : +45^\circ$, c = 1.0% (Dioxan).



Das Acetylacton wurde mit 4-proz. methylalkohol. Kalilauge in 1 Stde. zu 65% verseift. Die erhaltene Säure lieferte bei der Reacytlierung quantitativ Acetylacton zurück.

Molekülverbindung aus dem Acetylacton und Acetyl-trans-crataegolsäure: Kristallisiert man das mit Äther aufgenommene rohe Acetylierungsprodukt aus Leichtbenzin um, so erhält man eine Molekülverbindung aus Acetylacton und Acetyl-trans-crataegolsäure (1:1), die bei 205–215° schmilzt.



Die Molekülverbindung nimmt mit Platinoxyd als Katalysator in Eisessig auch i. Ggw. von etwas Salzsäure keinen Wasserstoff auf. Bei der Verseifung mit methylalkohol. Lauge wird Crataegolsäure (Gemisch von cis- und trans-Säure) zurückgebildet.

Acetylierung der trans-Crataegolsäure: 42 mg reine trans-Crataegolsäure wurden unter den gleichen Bedingungen, wie bei der natürlichen Crataegolsäure beschrieben, acetyliert. Bei der Auf trennung des Acetylierungsproduktes wurden erneut 19 mg Neutralkörper erhalten.

Chromsäureoxydation der Crataegolsäure (cis- und trans): 2 g Crataegolsäure wurden in 350 ccm reinem Eisessig heiß gelöst. Nach dem Abkühlen wurden 7 ccm einer Lösung von 2 g Chromsäureanhydrid in 2 ccm Wasser und 98 ccm Eisessig langsam unter Rühren hinzugegeben. Das Gemisch wurde 1 Tag bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Diese Behandlung wurde 10 mal wiederholt. Vor jedem weiteren Zusatz wurde in einer Probe die überschüss. Chromsäure mit Methanol beseitigt und die Lösung i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde mit Wasser und Äther aufgenommen, der Ätherextrakt mehrere Male mit Wasser gewaschen und die äther. Lösung nach dem Trocknen mit Natriumsulfat eingedampft. Von dem jeweiligen Rückstand wurde das UV-Spektrum aufgenommen.

Schon nach dem ersten Chromsäurezusatz entsprechend etwa $\frac{1}{2}$ Mol. Sauerstoff zeigte sich im UV ein schwaches Maximum bei 254 m μ , das sich bei weiterem Chromsäure-Zusatz laufend verstärkte, bis $\log \epsilon$ von 3.84 im Maximum der Absorption erreicht war (Abbildung. 2). Ein 6. Mol. Sauerstoff wurde nicht mehr vollständig verbraucht. Nach dem Zerstören des überschüss. Chromsäureanhydrids mit Methanol wurde in der oben angegebenen Weise ein Ätherextrakt bereitet, der nach dem Abdampfen des Lösungsmittels ein gelbes Harz hinterließ.

Isolierung der Crataegotriionsäure: 0.88 g Oxydationsprodukt wurden in 5 ccm Chloroform gelöst und die Lösung über eine Säule von Aluminiumoxyd nach

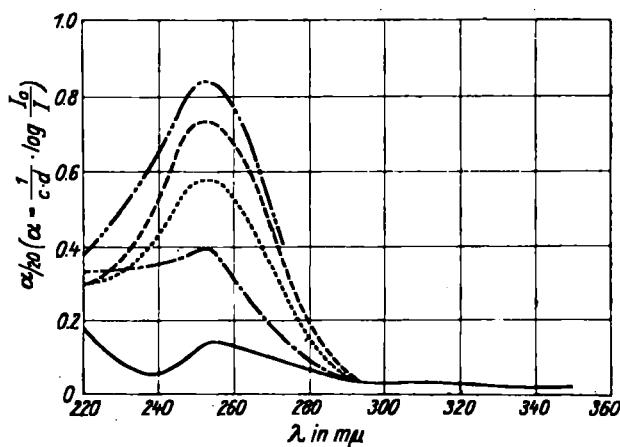


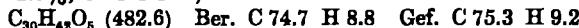
Abbildung. 2. Veränderungen des UV-Spektrums im Verlaufe der Oxydation

Crataegolsäure + 1 Mol. O —, Crataegolsäure + Überschub Chromsäure —, Crataegolsäure + 2 Mol. O -·-, Crataegolsäure-methylester + Überschub Chromsäure -·-, Crataegolsäure + 3 Moll. O
Lösungsmittel: Äthanol (c = 0.05 g/l, d = 1 cm)

Brockmann geschickt, das ebenfalls mit Chloroform eingeschlämmt worden war. Anschließend wurde mit Chloroform, dann mit Chloroform-Methanol eluiert, wobei der Methanolgehalt im Verhältnis 9:1, 4:1, 2:1 und 1:1 gesteigert wurde; zuletzt wurde mit reinem Methanol nachgewaschen.

Zuerst erschien im Durchlauf mit reinem Chloroform eine blaßgelb gefärbte Fraktion (etwa 120 mg), die keine bemerkenswerte UV-Absorption zeigte. Sie wurde nicht nennenswert von Aluminiumoxyd festgehalten, reagierte neutral und wurde von 4-proz. methanol. Kalilauge in 1 Stde. zu etwa 70% verseift.

Allmählich, besonders auf Zusatz von 10% Methanol zum Chloroform, fand sich die Crataegotrionsäure im Durchlauf, was sich in der Ausbildung einer Absorption bei 254 m μ zu erkennen gab. Die Fraktionen mit nennen werter UV-Absorption in diesem Gebiet wurden vereinigt, das Chloroform weitgehend abgetrieben, und die Crataegotrionsäure aus der stark konzentrierten Lösung mit Petroläther gefällt. Es fielen weiße Flocken aus, die durch mehrmalige Wiederholung dieser Behandlung gereinigt wurden. Nach zweimaliger Umfällung ergab sich ein log ε von 4.03, das sich nicht mehr weiter änderte. Die Säure fiel zunächst amorph an, verwandelte sich aber auf dem Koflerblock bei 190° in Nadeln, die dann scharf bei 248–250° schmolzen; Ausb. an reiner Säure etwa 100 mg. [α]_D²⁵: +93° (c = 1.0%, Chloroform).



Bei der Umsetzung mit äther. Diazomethan-Lösung verschwindet die UV-Absorption vollkommen.

Pyridazin-Derivat aus Crataegotrionsäure: 70 mg Crataegotrionsäure wurden mit 10 ccm Äthanol und 5.5 ccm Hydrazinhydrat im Bombenrohr 8 Stdn. auf 200° erhitzt. Danach wurde der Rohr-Inhalt eingedampft und der Rückstand mit Äther aufgenommen. Die äther. Lösung gab keine saure Substanz an Alkali ab. Der Ätherrückstand wurde aus verd. Äthanol umkristallisiert. Es wurde eine hellgelbe Substanz erhalten, die nach Sintern (142°) bei 160° schmolz.



Oxydation des Crataegolsäure-methylesters mit Chromsäure: 215 mg Crataegolsäure(*cis*- und *trans*)-methylester wurden mit 200 mg Chromsäureanhydrid in gleicher Weise, wie bei der Crataegolsäure beschrieben, oxydiert. Es wurden 39 mg saure und 180 mg neutrale Anteile erhalten. Die letzteren zeigten eine UV-Absorption bei 254 m μ und log ε von 3.92. Beim Erhitzen mit 4-proz. methanol. Kalilauge trat in 3 Stdn. zu 80% Verseifung zu einer Säure ein.

120. Otto Kruber und Rudolf Oberkobusch: Zur Kenntnis der Dimethylnaphthaline des Steinkohlenteers

[Aus dem wissenschaftlichen Laboratorium der Gesellschaft für Teerverwertung m. b. H., Duisburg-Meiderich]

(Eingegangen am 4. Juni 1951)

Im Steinkohlenteer wurden 1.3- und 1.4-Dimethyl-naphthalin nachgewiesen. Es wird eine zusammenfassende Darstellung der Gewinnung der einzelnen Isomeren gegeben.

Von den 10 möglichen isomeren Dimethylnaphthalinen wurden bisher 7 im Steinkohlenteer nachgewiesen¹⁾. Es konnte kaum einen Zweifel geben, daß darin auch noch weitere Homologe der Reihe zu finden sein würden. In der

¹⁾ O. Kruber u. A. Marx, B. 72, 1970 [1939]; O. Kruber u. W. Schade, B. 69, 1722 [1938], 68, 11 [1935]; O. Kruber, B. 62, 3044 [1929]; R. Weißgerber, B. 52, 370 [1919]; R. Weißgerber u. O. Kruber, B. 52, 348 [1919].