

10 min., dans 50 cm³ d'eau saturée d'anhydride sulfureux, à la température ordinaire, en agitant énergiquement et en continuant à faire passer le gaz sulfureux; on maintient encore le courant gazeux pendant 15 min., ajoute 24 cm³ d'acide chlorhydrique concentré, chauffe à l'ébullition pendant 20 min.¹⁾ et essore après refroidissement. Rendement 0,35—0,40 g (62—71%). On cristallise dans l'alcool méthylique dilué.

Paillettes jaunes, F. 266—268° avec décomposition, insolubles dans l'éther et le benzène, peu solubles dans l'eau, solubles dans l'acide acétique glacial et l'alcool méthylique. Par cristallisation dans l'alcool méthylique pur, on obtient des aiguilles orangées contenant de l'alcool méthylique de cristallisation; celui-ci est éliminé lentement à la température ordinaire, rapidement à chaud, tandis que le produit devient jaune mat, sans modification de F. La substance donne avec une solution de potasse caustique à 40% une coloration bleu violacé, virant par dilution au rouge, puis à l'orangé; avec le chlorure ferrique, en milieu alcoolique, on obtient une coloration brun rouge.

3,269 mg subst. ont donné 0,570 cm³ N₂ (18°, 725 mm)

C₇H₄O₃N₃Cl (213,58) Calculé N 19,68% Trouvé N 19,51%

RÉSUMÉ.

La synthèse de l'acide dinitro-4,5-anthranilique est décrite. Dans ce composé, le groupe nitro situé en 4 est mobile et se laisse remplacer directement par un groupe amino, anilino ou méthoxyle; dans le diazoïque correspondant, au contraire, c'est le groupe nitro situé en 5 qui est mobile et est remplacé facilement par un groupe hydroxyle ou un atome de chlore.

Lausanne, Laboratoire de Chimie organique de l'Université.

223. Über Inhaltsstoffe von *Crataegus oxyacantha* L.

1. Mitteilung: Ursolsäure

von Theodor Bersin und A. Müller.

(27. VII. 51.)

Die als Herzmittel verwendeten Präparate des Weissdornes, *Crataegus oxyacantha* L., sind zwar klinisch²⁾ und pharmakologisch³⁾ untersucht worden, doch fehlen genaue Kenntnisse über die chemische Natur der Wirkstoffe. Seitdem *Baechler*⁴⁾ aus dem Weissdorn die von ihm als „Crataegussäure“ C₃₂H₅₂O₄ bezeichnete Substanz isoliert hatte, wurde verschiedentlich erfolglos versucht⁵⁾, die chemische Natur dieser Verbindung zu ermitteln.

¹⁾ Cette méthode de cyclisation est décrite, dans des cas analogues, par *Pfannstiel & Janecke*, B. **75**, 1104 (1942).

²⁾ *J. Silberstein*, Schweiz. Med. Wschr. **53**, 754 (1923); *F. Mattausch*, Fortschr. Therap. **14**, 315 (1938); *J. D. P. Graham*, Brit. Med. J. **1939**, 114; *G. Schimert*, Neue Med. Welt **1**, 487 (1950).

³⁾ Vgl. z. B. *J. D. P. Graham*, Quart. J. Pharmac. Pharmacol. **13**, 49 (1940).

⁴⁾ *L. Baechler*, Diss. Basel, 1927.

⁵⁾ *H. Dieterle & O. Dörner*, Arch. Pharm. **275**, 428 (1937); *R. Ullsperger*, Pharm. **6**, 141 (1951); *H. Schindler*, Arch. Pharm. **284**, 132 (1951).

Auf Grund einer modifizierten, von *Rosenthaler*¹⁾ angegebenen Farbreaktion auf Triterpensapogenine mit Vanillin-Eisessig und konzentrierter Schwefelsäure, die mit „Crataegussäure“ positiv ausfiel (rot-blaues Carbeniumsalz), vermuteten wir, dass hier eine Triterpensäure²⁾ vorliegen könnte. Wie wir mit der Farbreaktion fanden, ist die „Crataegussäure“ im wachsartigen Überzug der Weissdorn-Beeren und -Blätter lokalisiert. Aus den Produkten der Selendehydrierung der „Crataegussäure“ konnten wir das 1,8-Dimethyl-picen, Smp. 303—305°, isolieren³⁾. Ferner wurde durch die deutliche Gelbfärbung, welche die „Crataegussäure“ mit Tetranitromethan gab, ihr ungesättigter Charakter angezeigt. Die von *Dieterle & Dörner*⁴⁾ behauptete Lactonnatur der „Crataegussäure“ konnte durch Titration und Esterbildung mit Diazomethan eindeutig widerlegt werden.

Die Reinigung der „Crataegussäure“ gelang durch Acetylierung des Rohproduktes (Smp. 264—266,5°), da sich die „Acetyl-crataegussäure“ durch Umkristallisieren leichter von Begleitkörpern abtrennen lässt, als das nicht acetylierte Sapogenin. Verseifung des analysenreinen Monoacetylderivates, C₃₂H₅₀O₄, Smp. 293—294°, lieferte Ursolsäure, C₃₀H₄₈O₃, Smp. 283—284°. Der daraus durch Veresterung mit Diazomethan erhaltene Ursolsäure-methylester, C₃₁H₅₀O₃ zeigte den Schmelzpunkt 169°⁵⁾. Abschliessend führten wir das obige Monoacetylderivat durch Methylierung mit Diazomethan in den bekannten Acetyl-ursolsäure-methylester (Smp. 245°) über.

Die pharmakologische Wirkung der Ursolsäure tritt nur in ihren wasserlöslichen Verbindungen zu Tage⁶⁾. Sie stellt mit Sicherheit nicht den Hauptwirkstoff der therapeutisch benutzten Weissdorn-Präparate dar. Über diesen wird später berichtet werden.

Wir sind Herrn Dr. H. Schwarz für seine Mitwirkung an den Vorversuchen zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil⁷⁾.

Isolierung der „Crataegussäure“. 1850 g getrockneter alkoholischer Extrakt aus frischen Blättern von *Crataegus oxyacantha* L. wurden in vier Ansätzen von je ca. 450 g im Soxhlet-Apparat mit jeweils 1,5 l absolutem Äther erschöpfend (25—30 Std.) extrahiert. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels verblieb ein harziger, tiefgrüner Rückstand, welcher mit Petroläther (30—60°) während ½ Stunde am Rückfluss gekocht wurde.

¹⁾ L. Rosenthaler, Z. analyt. Ch. **44**, 292 (1905); Pharm. acta Helv. **14**, 221 (1939).

²⁾ J. Zimmermann, Helv. **27**, 332 (1944), hatte aus der Frucht einer amerikanischen Crataegusvarietät eine Verbindung isoliert, die er auf Grund des Schmelzpunktes (Smp. 276°) als Ursolsäure bezeichnete. – Vgl. die zusammenfassende Darstellung von O. Jeger, Über die Konstitution der Triterpene, in Zechmeister, Fortschr. Chem. org. Naturstoffe **7**, 1 (1950).

³⁾ N. L. Drake & H. M. Duvall, Am. Soc. **58**, 1687 (1936).

⁴⁾ H. Dieterle & O. Dörner, Arch. Pharm. **275**, 428 (1937).

⁵⁾ Vgl. z. B. N. M. King, A. Chatterfee & L. M. Parks, J. Am. Pharmac. Assoc. **39**, 595 (1950).

⁶⁾ A. Winterstein & G. Stein, Z. physiol. Ch. **202**, 217, 222 (1931); J. D. P. Graham, Quart. J. Pharmac. Pharmacol. **13**, 49 (1940).

⁷⁾ Sämtliche Smp.-Bestimmungen wurden im evakuierten Röhrchen ausgeführt. Die Smp. sind korrigiert.

Nach der Filtration¹⁾ lag eine grüne, körnige Substanz vor, welche in 1,5 l siedendem Essigester gelöst und mit Aktiv-Kohle vom restlichen Chlorophyll befreit wurde. Beim Abkühlen des gelben Filtrates schied sich gelblich-weiße „Crataegussäure“²⁾ aus, welche nach Umlösen aus Essigester farblos anfiel. Diese Substanz zeigte sämtliche von *Baechler*³⁾ beschriebenen Eigenschaften. Die Mischprobe mit der entsprechenden aus Beeren von *Crataegus oxyacantha* L. isolierten Säure ergab keine Schmelzpunktsdepression. Ausbeute nach mehrmaligem Umlösen aus Essigester: 21 g rohe „Crataegussäure“, Smp. 264—266,5°.

100 mg Subst. in 30 cm³ Methanol verbrauchten direkt 1,94 cm³ 0,1-n. alkohol. KOH (Phenolphthalein).

C₃₃H₅₂O₄³⁾ Äquiv.-Gew. Ber. 500,74 C₃₀H₄₈O₃ Äquiv.-Gew. Ber. 456,68 Gef. 515

Dehydrierung der „Crataegussäure“. Ein Gemisch von 20 g „Crataegussäure“ (Smp. 264—266,5°) mit 22 g metallischem Selen wurde 69 Std. im Metallbad auf 320—345° erhitzt. Das rohe Dehydrierungsprodukt wurde mit Äther mehrmals ausgekocht und der Rückstand im *Soxhlet* mit Benzol erschöpfend extrahiert. Die vereinigten Extrakte (13,84 g) wurden aus einem *Hickman*-Kolben destilliert. Fr. 1: –175° (Bad-Temp.), 0,1—0,05 mm, 3,0 g gelb-braunes, leicht bewegliches Öl; Fr. 2: 175—270° (Bad-Temp.), 0,05 mm, 1,48 g, halbkristalline, braunrote Masse; die Fraktion besteht zur Hauptsache aus 2 Substanzen mit den Siedepunkten 125° bzw. 155° (0,05 mm); Fr. 3: über 270° (Bad-Temp.), 0,05 mm, 8,2 g, gelb-grüne, kristalline Substanz.

Fraktion 3 wurde zweimal je 20 Stunden zur Abtrennung der phenolischen Anteile mit 10-proz. methanolischer Kalilauge geschüttelt. Der ungelöste Teil wurde im Hochvakuum (2·10⁻⁶ mm) bei 260° Badtemperatur sublimiert und anschliessend aus reinstem Pyridin mehrmals umkristallisiert. Dabei resultierten zwei verschiedene Produkte:

1. In Pyridin schwerer lösliche, blau fluoreszierende Blättchen (Smp. 298°). Es handelt sich bei dieser Substanz wahrscheinlich um ein Gemisch von 1,8-Dimethyl-picen (Smp. 306°) mit 1,2,8-Trimethyl-picen (Smp. 310°), das bei 298° schmilzt⁴⁾.

2. 1,8-Dimethyl-picen. Dieser Kohlenwasserstoff ist in Pyridin etwas leichter löslich und kristallisiert in farblosen Blättchen, welche im UV.-Licht eine stark blaue Fluoreszenz zeigen. Smp. 303—305°. Misch-Smp. mit synthetischem 1,8-Dimethyl-picen: keine Depression^{5) 6)}.

Zur Analyse wurde bei 260° im Hochvakuum sublimiert.

3,774 mg Subst. gaben 2,025 mg H₂O und 12,980 mg CO₂

C₂₄H₁₈ Ber. C 94,08 H 5,92% Gef. C 93,86 H 6,00%

Acetyl-ursolsäure („Acetyl-crataegussäure“). 5,2 g rohe „Crataegussäure“ (Smp. 270—272°) wurden durch kurzes Erwärmen in 60 cm³ reinem Pyridin gelöst und mit 60 cm³ Acetanhydrid versetzt. Nach üblicher Aufarbeitung resultierten 5,4 g einer schwach gelblichen, glasartigen Masse. Dieses Rohacetat wurde in 100 cm³ heissem Methanol gelöst. Beim Erkalten der Lösung fiel ein flockiger Niederschlag aus, der abfiltriert wurde. Der Filtrationsrückstand (185 mg) bestand aus weissen Flocken (Smp.

¹⁾ Das zur Hauptsache Chlorophyll enthaltende Filtrat wurde nicht näher untersucht.

²⁾ Der der „Crataegussäure“ anhaftende Gelb-Körper wurde noch nicht näher untersucht.

³⁾ *L. Baechler*, Diss. Basel 1927, vgl. S. 78 ff.

⁴⁾ Vgl. *L. Ruzicka & K. Hofmann*, *Helv.* **22**, 127 (1939).

⁵⁾ Synthetisches 1,8-Dimethyl-picen (Smp. 305—306°) wurde uns von Herrn P.-D. Dr. *O. Jeger*, Organ.-chem. Institut der ETH. zur Verfügung gestellt. Wir möchten an dieser Stelle Herrn *Jeger* unseren besten Dank aussprechen.

⁶⁾ Da inzwischen die Identität der „Crataegussäure“ mit Ursolsäure erkannt wurde, verzichteten wir auf die Isolierung der weiteren Dehydrierungsprodukte. Vgl. *K. Fujii & S. Oosumi*, *J. Pharm. Soc. Japan* **59**, 264 (1939); *C.* **1940**, II, 629.

ca. 60°) und einer gelben, klebrigen Substanz (Smp. ca. 160°)¹⁾. Das Filtrat wurde bis zur Hälfte seines ursprünglichen Volumens eingengt. Dabei schied sich beim Abkühlen der Lösung nur noch eine geringe Menge Niederschlag aus. Aus dem von diesem Niederschlag befreiten Filtrat erhielt man Kristalle, welche von den Mutterlaugen durch Dekantieren getrennt wurden. „Acetyl-crataegussäure“ kristallisiert in glänzenden, verfilzten Nadeln; nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol Smp.²⁾ konstant bei 293–294°; $[\alpha]_D^{20} = +68^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 1,00$ in Chloroform). Ausbeute: 3,54 g Acetyl-Derivat. Aus den Mutterlaugen können noch weitere Mengen gewonnen werden.

Zur Analyse wurde während 5 Stunden bei 120° im Hochvakuum getrocknet.

3,992 mg Subst. gaben 11,290 mg CO₂ und 3,638 mg H₂O

C₃₂H₅₀O₄ Ber. C 77,06 H 10,11% Gef. C 77,18 H 10,20%

Der Mischschmelzpunkt mit einem entsprechenden Acetyl-Derivat aus authentischer Ursolsäure (Smp. 291°) zeigte keine Depression.

Acetyl-ursolsäure-methylester³⁾ („Acetyl-crataegussäure-methylester“). Zu einer mit Eis gekühlten Lösung von 250 mg „Acetyl-crataegussäure“ (Smp. 293–294°) in 10 cm³ absolutem Äther wurden 1,8 Mol. Diazomethan in ätherischer Lösung gegeben. Nach Stehenlassen über Nacht wurde die Reaktionslösung ohne Erwärmen eingedampft und der Rückstand direkt aus Methanol kristallisiert. Schön ausgebildete, glänzende, weisse Nadeln; nach dreimaligem Umlösen Smp. konstant 245°; $[\alpha]_D^{15} = +66^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 1,00$ in Chloroform).

Zur Analyse wurde bei 120° im Hochvakuum 4 Std. getrocknet.

3,732 mg Subst. gaben 10,552 mg CO₂ und 3,440 mg H₂O

5,558 mg Subst. verbrauchten 3,100 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃

C₃₃H₅₂O₄ Ber. C 77,29 H 10,22 OCH₃ 6,05%

Gef. „ 77,16 „ 10,31 „ 5,77%

Ursolsäure. 250 mg „Acetyl-crataegussäure“ (Smp. 292–293°) wurden in 20 cm³ einer 5-proz. methanolischen Kalilauge 6 Std. am Rückfluss gekocht. Beim Abkühlen kristallisierte das Kaliumsalz der Ursolsäure in feinen Nadelchen aus. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man 210 mg rohe Säure, welche nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol bei 283–284° schmolz; $[\alpha]_D^{19} = +67,2^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,419$ in abs. Alkohol)⁴⁾. Die Ursolsäure – glänzende Nadeln – kristallisiert mit 1 Mol Äthylalkohol, was für richtige Analysenwerte ein scharfes Trocknen bedingt.

Zur Analyse wurde bei 160–165° im Hochvakuum (10^{–5} mm) 5 Std. getrocknet.

3,992 mg Subst. gaben 11,512 mg CO₂ und 3,690 mg H₂O

C₃₀H₄₈O₃ Ber. C 78,89 H 10,59% Gef. C 78,70 H 10,34%

Der Misch-Smp. der durch Verseifen der „Acetyl-crataegussäure“ erhaltenen kristallisierten Säure mit authentischer Ursolsäure (Smp. 282°) ergab keine Depression.

Ursolsäure-methylester³⁾. 217 mg „Acetyl-crataegussäure“ (Smp. 293–294°) wurden mit 10 cm³ 5-proz. methanolischer KOH 5 Std. am Rückfluss verseift. Die erhaltene Ursolsäure wurde sodann in abs. Äther mit 1,8 Mol. Diazomethan über Nacht verestert. Aus Cyclohexan oder Petroläther farblose Nadeln, Smp. 169°.

Die Mikroanalysen wurden in der Mikroanalytischen Abteilung der Organ.-chem. Anstalt der Universität Basel (Leitung Herrn E. Thommen) ausgeführt.

¹⁾ Die beiden Produkte wurden nicht näher untersucht. Vgl. C. E. Sando, J. biol. Chem. **56**, 457 (1923).

²⁾ Vgl. K. Fujii & S. Oosumi, J. Pharm. Soc. Japan **60**, 71 (1940); C. **1940**, II, 1723.

³⁾ Vgl. K. Fujii, H. Shimada & T. Sasaki, J. pharmac. Soc. Japan, **55**, 106 (1935); C. **1936**, I, 77.

Zusammenfassung.

Die von *Baechler* aus *Crataegus oxyacantha* L. gewonnene „Crataegussäure“ ist ein Gemisch. Die Hauptmenge dieses Gemisches wurde als Ursolsäure, eine pentacyclische ungesättigte Monoxytriterpensäure der α -Amyrin-Gruppe identifiziert. Auf Grund dieses Befundes schlagen wir vor, die Bezeichnungen „Crataegussäure“ und „Crataeguslacton“, $C_{32}H_{52}O_4$, aus der Literatur zu streichen.

Forschungslaboratorium der *Hausmann AG.*, St. Gallen.

224. Ausnützung der Quellungsenergie zur Beschleunigung der durch Sulfinsäure angeregten Polymerisation von Methacrylester bei Raumtemperatur

von **Oskar Hagger.**

(2. V. 51.)

In der Praxis des Zahntechnikers wird zur Herstellung von Prothesen flüssiger Methacrylester mit Peroxyd-haltigem Plexiglas-Pulver zu einem Teig gemischt und in Gipsformen durch Erwärmen in kochendem Wasser zur Polymerisation gebracht. Es war naheliegend, dieses Verfahren auch zur Herstellung von Kunstharzfüllungen für Zahnkavitäten auszunützen, unter Verwendung von „Katalysatoren“, welche die Polymerisation schon bei Raumtemperatur bewirken¹⁾.

Die Beschleunigung der durch Sulfinsäure angeregten Polymerisation des Methacrylesters durch Zusatz eines im Monomeren quellbaren Polymeren unter Ausnützung der frei werdenden Adsorptionswärme, ermöglicht nun die Aushärtung einer spachtelbaren Masse zu polierharten und sich nachträglich nicht verfärbenden Zahnersatzteilen im Mund des Patienten in wenigen Minuten²⁾.

Die Beschleunigung durch Ausnützung der Adsorptionswärme ist auch in der durch Peroxyd und tertiäre Amine³⁾ angeregten Polymerisation verwendbar, die uns indessen im Dentalgebiet infolge befürchteter Pulpareizung und Verfärbung weniger nahe steht.

Sie erklärt die Tendenz, in diesem speziellen Anwendungsgebiet, immer feinere Plexiglaspulver zu verwenden, die in der Herstellung und Anwendung ihre Vor- und Nachteile haben.

¹⁾ Die Anwendung von Monomer-Polymer-Mischungen ist überraschenderweise schon andererseits patentiert⁴⁾, und wurde uns nur auf Grund des technischen Fortschrittes erlaubt, der in der Ausnützung der Adsorptionsenergie in der Polymerisation bei Raumtemperatur liegt²⁾.

²⁾ *Hagger & Castan*, c/o *De Trey AG.*, Schweiz. Patent Prior Nr. 255978 (1947) und ausländische Patente mit Unteranspruch zur Verwendung von Monomer-Polymer-Mischungen.

³⁾ *Degussa*, Franz. Patent 876279 (1941).

⁴⁾ *Kulzer GmbH.*, Schweiz. Patent 208847 (1936); *Kulzer GmbH.*, DRP. 737058 (1936); *Vernon*, USP. 2234993 (1937); *Miles*, USP. 2116318 (1938).