

100. Rudolf Tschesche, Annemarie Heesch u. Robert Fugmann: Über Triterpenoide, III. Mitteil.: Zur Kenntnis der Crataegolsäure*)

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

(Eingegangen am 9. Februar 1953)

Die früher von uns beschriebene Crataegolsäure $C_{30}H_{48}O_4$ findet sich zu etwa 25–30% in den Blättern von *Crataegus oxyacantha* L.; etwa 60–65% des Triterpenoid-Gemisches dieser Pflanze sind Ursolsäure, die schon von Bersin und Müller isoliert worden ist. Die Crataegolsäure konnte in Form des Methylesters auch aus der sogenannten „Crataegussäure“ dieser Autoren hergestellt werden. Der reine Methylester wird beschrieben.

In 2 Arbeiten haben sich Th. Bersin und A. Müller¹⁾ mit den Triterpencarbonsäuren der Blätter von *Crataegus oxyacantha* L. befaßt und nachgewiesen, daß das Gemisch dieser Säuren zu einem erheblichen Teil aus Ursolsäure²⁾, neben wenig Oleanolsäure besteht. Die früher von uns beschriebene Crataegolsäure³⁾, für die wir die Konstitution einer 2.19-Dioxy- $\Delta^{13,18}$ -ursancarbonsäure-(17) in Vorschlag gebracht hatten, konnten sie jedoch in ihrem Material nicht auffinden. Die Angaben der Autoren machten eine Neuuntersuchung der Triterpencarbonsäuren dieser Pflanze notwendig; vor allem sollte die Crataegolsäure, u. U. durch Derivate, genauer charakterisiert werden.

Um einen besseren Einblick in die Zusammensetzung des Triterpencarbonsäure-Gemisches der Blätter zu erhalten, schien es aussichtsreicher, die Methylester zu fraktionieren als die freien Säuren selbst. Wir wählten dazu die sorgfältige Chromatographie an Aluminiumoxyd nach dem Durchlaufverfahren und fanden, daß 60–65% des eingesetzten Materials aus Ursolsäureester besteht, der weiter durch sein Acetyl-Derivat charakterisiert wurde⁴⁾. Dieser Ester wurde zuerst aus der Säule abgelöst, anschließend wurde der Crataegolsäure-methylester eluiert; er machte etwa 25–30% aus. Er zeigte die erwartete Zusammensetzung $C_{31}H_{50}O_4$ und gab zunächst den früher beobachteten unscharfen Schmelzpunkt 135–150°. Nach dem Chromatographieren konnte jedoch nunmehr der Schmelzpunkt nach mehrmaligem Umkristallisieren auf 217–219° ($[\alpha]_D^{20}$: +18°) gebracht werden.

In den Mutterlaugen verblieb trotz der starken Erhöhung des Schmelzpunktes verhältnismäßig wenig Substanz mit niedrigem unscharfem Schmelzpunkt. Sie konnte wegen der geringen anfallenden Mengen bisher nicht weiter gereinigt werden. Etwa 10%

*) II. Mitteil.: Chem. Ber. 85, 1067 [1952].

1) Helv. chim. Acta 34, 1868 [1951], 35, 1891 [1952].

2) Auch wir hatten früher schon eine höher als Crataegolsäure schmelzende Säure in den Blättern festgestellt, die aber damals nicht näher untersucht wurde. Das von Bersin u. Müller¹⁾ später in ihrer „Crataegussäure“ beobachtete β -Sitosterin kann in unseren früheren Präparaten nicht anwesend gewesen sein, da unsere Triterpencarbonsäure über Salze gereinigt worden war.

3) R. Tschesche u. R. Fugmann, Chem. Ber. 84, 810 [1951].

4) Wir möchten auch an dieser Stelle Hrn. Dr. O. Jeger, Zürich, sehr für die Überlassung eines Vergleichspräparates von Acetyl-ursolsäureester danken.

des eingesetzten Triterpencarbonsäureester-Gemisches konnten unter den üblichen Bedingungen nicht wieder aus der Säule eluiert werden⁵⁾. Bei der Oxydation mit Chromsäure in Eisessig gab der Crataegolsäure-methylester ein bisher nicht kristallisierendes Oxydationsprodukt, das im UV die früher beschriebene Absorption der Crataegotriensäure aufwies⁶⁾.

Daraus ergibt sich, daß die früher beschriebene Crataegolsäure in der Zusammensetzung richtig bestimmt war, aber noch eine kleine, hartnäckig anhaftende, ähnlich zusammengesetzte Verunreinigung (weniger als 10%) enthielt, die nach der Veresterung einen zu niedrig schmelzenden Methylester bildete. Die Annahme, daß die Säure in den Blättern als ein Gemisch von *cis*- und *trans*-Form in bezug auf die OH-Gruppe an C¹⁹ vorkommt, scheint sich nicht zu bestätigen⁷⁾.

In der gleichen Weise haben wir auch die „Crataegussäure“ von Bersin und Müller^{1, 8)} untersucht und daraus ebenfalls Ursolsäure- und Crataegolsäureester isoliert⁹⁾.

Die nach diesen Autoren in den Blättern auch noch in kleiner Menge vorhandene Oleanolsäure haben wir bisher nicht beobachtet und auch nicht weiter nach ihr gesucht; sie mag sich aber in einer der Mutterlaugen noch als Ester vorfinden. Bersin und Müller erhielten aus 100 g „Crataegussäure“ 30.2 g Ursolsäure und 2.12 g Oleanolsäure sowie 39.96 g nicht getrennte Mischfraktionen. Ihr Schmelzpunkt lag bei 267–269°. Wenn die Autoren Ursolsäure und Oleanolsäure im Verhältnis 4 : 1 mischten, ergab sich ein Schmp. 260–262°. Wurde ein solches Präparat mit einem von uns hergestellten Crataegolsäure-Präparat gemischt, trat keine Schmelzpunkts-Erniedrigung auf. Es zeigt sich somit wieder, daß Misch-Schmelzpunkte im Gebiet der Triterpenoide bei den freien Säuren wenig Beweiskraft haben. Wir vermuten, daß unsere Crataegolsäure sich in den nicht getrennten Mischfraktionen von Bersin und Müller befunden hat.

Wir möchten auch an dieser Stelle der Pharmazeutisch-Chemischen Fabrik Promonta G.m.b.H., Hamburg, sehr für die Überlassung des Ausgangsmaterials für unsere Versuche danken.

⁵⁾ Kocht man das Ester-Gemisch einige Stunden mit alkohol. Kalilauge unter Rückfluß, so bilden sich steigende Mengen Ursolsäure-methylester vom Schmp. 190–194° ($[\alpha]_D^{25}$: +84°, in Pyridin); Ursolsäure kommt in den Blättern jedoch nicht vor.

⁶⁾ Durch Umsetzung von Crataegolsäureester mit Essigsäureanhydrid und Pyridin konnte kein krist. Acetyl-methylester erhalten werden. Neben Umlagerungen an der Allylgruppierung wäre dabei an eine teilweise Lactonisierung zu denken.

⁷⁾ Die in der vorangehenden Arbeit³⁾ beschriebene, mit Essigsäureanhydrid erhaltene und mit *trans*-Crataegolsäure bezeichnete Säure (Schmp. 263–265°, Methylester: Schmp. 233–234°) dürfte vermutlich ein Umlagerungsprodukt sein; sie ist daher besser als Isocrataegolsäure zu bezeichnen.

⁸⁾ Hrn. Prof. Dr. Th. Bersin, St. Gallen, sei hiermit vielmals für die Überlassung von 3 g seiner „Crataegussäure“ gedankt.

⁹⁾ Crataegolsäure-methylester (Schmp. 217–219°) schmilzt wesentlich höher als Oleanolsäure-methylester (198–199°) und Ursolsäure-methylester (169°), sowie auch β -Sitosterin (139–140°); diese Verbindung haben Bersin und Müller auch aus ihrer „Crataegussäure“ isoliert. Crataegolsäure muß 4 Sauerstoffatome in der Molekel enthalten; dafür sprechen nicht nur die Analysen der Crataegolsäure selbst und ihres Methylesters, sondern auch die der Isocrataegolsäure, der Acetyl-isocrataegolsäure und des Acetyl-isocrataegolsäure-methylesters. Der Unterschied im C-Gehalt bei Crataegolsäure-methylester und Oleanolsäure- bzw. Ursolsäure-methylester liegt weit außerhalb der Fehlergrenze der Analysen (C = 76.5 gegen 79.10).

Beschreibung der Versuche

Isolierung der Crataegolsäure in Form des Mylesters aus den Blättern von *Crataegus oxyacantha* L.: Der wie früher beschrieben³⁾ gewonnene Ätherextrakt wurde in Methanol gelöst (5 g in 2000 ccm) und mit 3 g Carboraffin 15 Min. unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde die Kohle heiß abfiltriert und das Filtrat noch 3mal mit je 1 g Aktivkohle aufgekocht; das Filtrat war jetzt fast farblos. Beim Abkühlen schieden sich weiße, lange Nadeln ab. Die Kohle wurde noch einige Male mit Methanol extrahiert und alle Filtrate zur Trockne eingedampft. Es wurden 3 g eines blaßgelben Trockenrückstandes erhalten.

Dieser wurde in üblicher Weise mit Diazomethan umgesetzt und das überschüss. Methylierungsmittel mit verd. Salzsäure zerstört. Die äther. Lösung ergab nach Waschen mit 2 n NaOH und Wasser nach dem Eindampfen 1.187 g eines farblosen Schaums. Er wurde in 250 ccm Benzol gelöst und die Lösung an einer Säule aus 100 g Aluminiumoxyd (alkalifrei, Woelm) chromatographiert. Die nachfolgende Tafel 1 gibt die Größe der einzelnen Fraktionen wieder, die von der Säule mit verschiedenen Lösungsmitteln bzw. Gemischen von diesen erhalten wurden.

Tafel 1. Triterpencarbonsäure-methylester-Fraktionen von Tschesche und Mitarbb. (jede Fraktion = 150 ccm Lösungsmittel)

Fraktion	Lösungsmittel	Ausbeute
Fraktion 1—5	Benzol	—
„ 6—8	Benzol + Chloroform (9:1)	—
„ 9	„ + „ (9:1)	171 mg
„ 10	„ + „ (9:1)	458 „
„ 11	„ + „ (9:1)	70 „
„ 12	„ + „ (9:1)	31 „
„ 13—14	„ + „ (9:1)	24 „
„ 15—19	„ + „ (4:1)	—
„ 20—23	„ + „ (3:1)	—
„ 24—27	„ + „ (2:1)	—
„ 28—32	„ + „ (1:1)	—
„ 33	Chloroform	—
„ 34	„	113 mg
„ 35	„	35 „
„ 36	„	26 „
„ 37	„	—
„ 38	Chloroform + 1% Methanol	—
„ 39	„ + 1% „	65 mg
„ 40	„ + 1% „	73 „
„ 41	„ + 1% „	22 „
„ 42	—	—

Die einzelnen Fraktionen wurden für sich umkristallisiert und die Anteile mit gleichem Schmelzpunkt vereinigt. Die Fraktionen 9—14 gaben Ursolsäure-methylester, die Fraktionen 34—41 einen Ester, der zunächst bei 130—150° schmolz, nach mehrmaligem Umkristallisieren jedoch konstant den Schmp. 217—219° aufwies (Crataegolsäure-methylester).

Das in entsprechender Weise mit Diazomethan aus „Crataegussäure“ von Bersin und Müller gewonnene Methylester-Gemisch (1.768 g) wurde an 170 g Aluminiumoxyd chromatographiert (Tafel 2).

Weitere Substanz ließ sich auch nach Zusatz von 10% Methanol zum Chloroform nicht von der Säule eluieren. Die Fraktionen 11—31 gaben bei entsprechender Aufarbeitung wie vorher beschrieben Ursolsäure-methylester, die Fraktionen 52—61 Crataegolsäure-methylester vom Schmp. 217—219°.

Tafel 2. Fraktionen des Methyl ester-Gemischs aus „Crataegussäure“ von Bersin und Müller

Fraktion	Lösungsmittel	Ausbeute
Fraktion 1-5	Benzol	—
„ 6-10	Benzol + Chloroform (9:1)	—
„ 11	„ + „ (9:1)	270 mg
„ 12	„ + „ (9:1)	472 „
„ 13	„ + „ (9:1)	374 „
„ 14	„ + „ (9:1)	Spuren
„ 15-17	„ + „ (9:1)	—
„ 18-26	„ + „ (4:1)	140 mg
„ 27-31	„ + „ (3:1)	30 „
„ 32-37	„ + „ (2:1)	—
„ 38-48	„ + „ (1:1)	—
„ 49-51	Chloroform	—
„ 52	„	50 mg
„ 53	„	26 „
„ 54-59	„	192 „
„ 60	Chloroform + 1% Methanol	—
„ 61	„ + 1% „	32 mg

Der Crataegolsäure-methylester kristallisierte aus Aceton + Wasser in Nadeln und war in den meisten organ. Lösungsmitteln verhältnismäßig leicht löslich, außer in Petroläther und Ligroin. $[\alpha]_D^{25}$: +18° (c = 0.667, in Chloroform).

$C_{31}H_{50}O_4$ (486.7) Ber. C 76.50 H 10.36 Gef. C 76.29 H 10.55

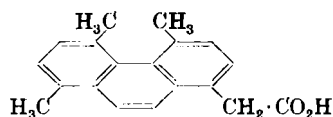
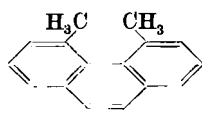
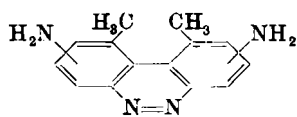
Identifizierung des Ursolsäure-methylesters: Dieser Ester wurde in der üblichen Weise mit Essigsäureanhydrid und Pyridin acetyliert. Der erhaltene Acetylursolsäure-methylester wurde aus Aceton umkristallisiert und schmolz dann bei 237 bis 240°. Er gab mit einem authentischen Präparat von O. Jeger keine Schmelzpunkts-Erniedrigung.

101. Georg Wittig und Hans Zimmermann: Zur Molekülasymmetrie des 4.5-Dimethyl-phenanthrens; gleichzeitig ein Beitrag zur metallorganisch geleiteten Synthese von Phenanthren-Derivaten

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Tübingen]
(Eingegangen am 20. Januar 1953)

Ringschlußoperationen bei optisch aktiven Diphenyl-Derivaten führten zu optisch inaktivem 4.5-Dimethyl-phenanthrenchinon und 4.5-Dimethyl-phenanthren.

Während alle Bemühungen, 4.5-Dimethyl-phenazon in seine optischen Antipoden zu zerlegen¹⁾, scheiterten, gelang es W. Theilacker und F. Baxmann²⁾, die allerdings leicht racemisierbaren Enantiomeren des 1.8 (bzw. 3.6)-Diamino-4.5-dimethyl-phenazons (I) zu isolieren:



¹⁾ G. Wittig u. O. Stichnoth, Ber. dtsh. chem. Ges. 68, 928 [1935]; H. Zimmermann, Diplomarbeit Tübingen, 1951. ²⁾ Naturwissenschaften 38, 156 [1951].