

GÜNTHER DREFAHL und SIEGFRIED HUNECK

Aminoalkohole, III¹⁾**Nor-olea-12-enol-17-amin und Olea-12-enol-28-amin**

Aus dem Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Jena
(Eingegangen am 19. Oktober 1957)

Durch Umsetzung der Oleanolsäure lassen sich Aminoalkohole der Triterpenreihe darstellen, deren Struktur durch Abbau zu bekannten Verbindungen festgelegt wird.

Zur Darstellung polycyclischer Aminoalkohole wurde im Bereich der Triterpene zunächst die Oleanolsäure (I) herangezogen, deren sterische Zuordnung in jeder Hinsicht gesichert erscheint²⁾. Versuche zur Überführung der Carboxylgruppe in das entsprechende Noramin über das Acetyl-oleanolsäure-amid bzw. Acetyl-oleanolsäure-hydrazid blieben ergebnislos. Dagegen gelang es, die Acetyl-oleanolsäure direkt durch einen SCHMIDTSchen Abbau in Benzol-Lösung in das Nor-olea-12-enol-17-amin (II)³⁾ überzuführen. Die niedrige Ausbeute von 20% ist bedingt durch die Zersetzung der Ausgangsverbindungen und des Endproduktes durch die für die Reaktion unerläßliche konz. Schwefelsäure⁴⁾. Aus der Gasentwicklung während der Reaktion errechnet sich ein 50-proz. Umsatz.

Das Nor-olea-12-enol-17-amin-hydrochlorid löst sich im Verhältnis 1:10 000 in Wasser und bildet hierbei eine stark schäumende saponinähnliche Lösung. Diese Ähnlichkeit zeigt sich weiterhin in der hämolysierenden Wirksamkeit. Der Aufenthalt in einer 1/600 000 mol. Lösung war im Goldfischtest für einen 10 g schweren Fisch in 4 Stdn. unter den üblichen Symptomen einer Saponinintoxikation tödlich.

Die wäßrige Lösung des Hydrochlorids liefert mit Pikrinsäure, Pikrolonsäure und Reineckesäure die entsprechenden Salze, von denen das Pikrat zur Charakterisierung des Amins hervorragend geeignet ist. Mit Metallsalzen bilden sich schwerlösliche Komplexverbindungen, die jedoch nicht untersucht wurden.

Unter der Annahme, daß beim SCHMIDTSchen Abbau die Axialstellung des Substituenten am C-17 sowie die *cis*-Verknüpfung der Ringe D und E erhalten bleibt, ist bei der Desaminierung durch salpetrige Säure mit Eliminierungsreaktionen⁵⁾ zu rechnen. Hierbei wären prinzipiell drei verschiedene Lagen für die neugebildete Doppelbindung möglich: 17(16), 17(22) und 17(18). Unter Berücksichtigung der in 12(13)-Stellung befindlichen Doppelbindung des Grundkörpers ist in den Ringen C und D eine gewisse Planarität vorgebildet, die durch das Auftreten des Carbeniumatoms in 17-Stellung bei der Spaltung der primär gebildeten Diazoniumverbindungen wesentlich gefördert wird. Die Abspaltung eines Protons am C-18 führt zur Aus-

¹⁾ II. Mittell.: G. DREFAHL und K. PONSOLD, Chem. Ber. **91**, 271 [1958], vorstehend.

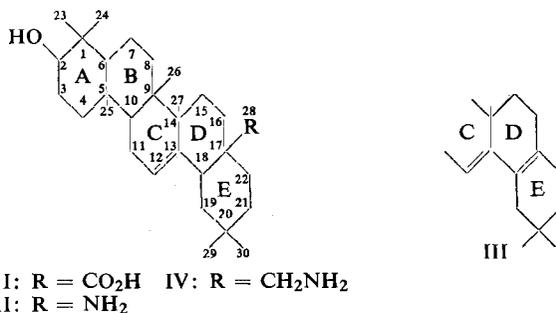
²⁾ D. H. R. BARTON, J. chem. Soc. [London] **1953**, 1027.

³⁾ D. H. R. BARTON und C. J. W. BROOKS, J. chem. Soc. [London] **1951**, 257.

⁴⁾ C. H. BRIESKORN und L. CAPUANO, Chem. Ber. **86**, 866 [1953].

⁵⁾ J. A. MILLS, J. chem. Soc. [London] **1953**, 260.

bildung der Doppelbindung 17(18), die auf Grund der Planarität des Molekülteils unter Ausbildung eines konjugierten Systems energetisch begünstigt scheint. Die Ringe C und D werden durch die ebene Anordnung der C-Atome 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 22 völlig starr, für den Ring E ist vorzugsweise mit dem Übergang in die



Halbsesselform zu rechnen. Das bei der Reaktion isolierte Dienol ist identisch mit einer von BARTON und BROOKS³⁾ auf anderem Wege erhaltenen Verbindung, die als Nor-olea-12:18(17)-dienol (III) beschrieben wurde.

Durch Methylierung mit Methyljodid wurde das Amin in das quartäre Salz übergeführt, das mit Jod in alkoholischer Lösung ein prächtig kristallisierendes Addukt bildet.

Zur Darstellung eines weiterenamins wird zunächst über das Säurechlorid⁶⁾ das Acetyl-oleanolsäure-amid dargestellt, dessen Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid zum Olea-12-enol-28-amin (IV) führt. Bemerkenswert ist die Unlöslichkeit des Hydrochlorids in Wasser gegenüber der relativ guten Löslichkeit des Noraminhydrochlorids. Bei der Einwirkung von salpetriger Säure in essigsaurer Lösung erhält man das Erythrodiol⁷⁾, dessen Vorliegen durch Überführung in das Diacetat gesichert werden kann.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Nor-olea-12-enol-17-amin (II): Die Lösung von 3 g *Acetyl-oleanolsäure* in 75 ccm trockenem Benzol wird mit einer aus 0.5 g Natriumazid und 0.5 ccm konz. Schwefelsäure bereiteten Benzol-Lösung von *Stickstoffwasserstoffsäure* versetzt. Im Verlaufe von 30 Min. läßt man 6 ccm H₂SO₄ zu der Lösung bei 0° unter dauerndem Umschwenken zutropfen. Wenn die Gasentwicklung träger wird, läßt man das Reaktionsgemisch noch 15 Min. bei Zimmertemperatur stehen, verdünnt unter Kühlung und macht mit konz. Natronlauge alkalisch. Das Amin wird in Benzol aufgenommen und die Benzol-Lösung mit Wasser ausgeschüttelt, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in absol. Benzol mit trockenem Chlorwasserstoff in das Amin-hydrochlorid übergeführt. Es wird abgesaugt, das Amin erneut mit Natronlauge in Freiheit gesetzt und aus benzolischer Lösung als Hydrochlorid gefällt. Zur weiteren Reinigung wird das Hydrochlorid in wenig absol. Äthanol gelöst und mit einem großen Überschuß von absol. Äther ausgefällt. Die ausgeschiedenen feinen Flocken wandeln sich allmählich in große Kristalle um. Schmp. 300°. Ausb. 0.5 g.

C₂₉H₄₉NO · HCl (464.1) Ber. C 75.03 H 10.86 N 3.02 Gef. C 74.51 H 9.92 N 3.12

6) L. RUZICKA und H. SCHELLENBERG, *Helv. chim. Acta* **20**, 1553 [1937].

7) J. ZIMMERMANN, *Recueil Trav. chim. Pays-Bas* **51**, 1200 [1932].

Durch Umsetzung mit verd. Natronlauge und Ausschütteln mit Benzol erhält man das reine *Nor-olea-12-enol-17-amin* vom Schmp. 235–238° als weißes Kristallpulver.

Pikrat: 100 mg des Hydrochlorids werden in 100 ccm siedendem Wasser gelöst, filtriert und mit einer wäßr. Lösung von Pikrinsäure versetzt. Beim Abkühlen erscheint das Pikrat in gelben Nadelchen vom Schmp. 290–292° (Zers.).

O,N-Diacetyl-nor-olea-12-enol-17-amin: 50 mg *II* werden mit 3 ccm *Acetanhydrid* und 1 ccm Pyridin 10 Stdn. bei Zimmertemperatur stengelassen. Dann wird mit Wasser verdünnt, der Rückstand abgesaugt und mehrmals aus 96-proz. Äthanol umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 295–298°.

Nor-olea-12:18(17)-dienol (III): Die Lösung von 50 mg *II* in 10 ccm Eisessig wird bei 0° innerhalb von 15 Min. mit einer Lösung von 1 g NaNO₂ in 2 ccm Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch läßt man über Nacht bei Zimmertemperatur stehen, verdünnt dann mit Wasser und kristallisiert die ausgeschiedenen Flocken mehrmals aus Methanol um. Farblose Kristalle vom Schmp. 189–193° (Zers.) (Lit.⁵⁾: 189–191°.

Acetylverbindung: Schmp. 183–188° (Lit.⁵⁾: 187–188°.

Nor-olea-12-enol-17-trimethylammoniumjodid: Aus 100 mg *II* in 10 ccm absol. Methanol und 10 ccm *Methyljodid* in Gegenwart von 3 g Natriummethylat. Durch Umkristallisieren aus Äthanol erhält man farblose Nadeln vom Schmp. 385–390°.

Durch Zusatz einer gesätt. Jodlösung zur Lösung des Jodids in Äthanol wird ein in langen Nadeln kristallisierendes Trijodid erhalten.

Nor-olea-12-enol-17-trimethylammoniumhydroxyd: 20 mg des quartären Salzes werden in wenig Äthanol gelöst und mit alkoholfuchtem Silberoxyd geschüttelt. Nach kurzem Erhitzen wird vom Rückstand abfiltriert, mit wenig Äthanol gewaschen und die alkohol. Lösung eingedampft. Der harzige Rückstand, in Äther aufgenommen, hinterläßt beim erneuten Abdampfen farblose Kristalle vom Schmp. 211–215°.

Acetyl-oleanolsäure-hydrazid: Man versetzt 1 g *Acetyl-oleanolsäure-chlorid* in 50 ccm absol. Äther mit 1 ccm wasserfreiem Hydrazin, saugt die allmählich sich ausscheidenden Kristalle ab und kristallisiert aus verd. Äthanol um. Schmp. unscharf bei 140–160°. Nach zweimaliger Sublimation bei 200°/0.05 Torr liegt der Schmelzpunkt bei 138–144°.

C₃₂H₅₂N₂O₃ (512.7) Ber. C 74.96 H 10.22 N 5.46 Gef. C 75.29 H 9.87 N 5.35

Acetyl-oleanolsäure-amid: In eine Lösung von 1.5 g *Acetyl-oleanolsäure-chlorid* in 50 ccm absol. Benzol wird während 1/2 Stde. ein lebhafter Strom von trockenem Ammoniak-Gas eingeleitet. Das ausgeschiedene Ammoniumchlorid wird durch Schütteln mit Wasser entfernt, das Amid in Äther aufgenommen und nach dem Abdampfen der Rückstand aus verd. Äthanol umkristallisiert. Ausb. 1.2 g farblose Blättchen vom Schmp. 266–270°.

C₃₂H₅₁NO₃ (497.7) Ber. C 77.22 H 10.32 N 2.81 Gef. C 77.29 H 10.28 N 2.86

Oleanolsäure-amid: Durch 4stdg. Verseifen der Acetylverbindung mit 30-proz. methanol. Kalilauge erhält man farblose Kristalle vom Schmp. 264–268°.

C₃₀H₄₉NO₂ (455.7) Ber. C 79.06 H 10.84 N 3.07 Gef. C 78.42 H 9.91 N 3.11

Acetyl-oleanolsäure-nitril: 1 g *Acetyl-oleanolsäure-amid* wird mit 8 ccm Thionylchlorid versetzt und 10 Min. unter Rückfluß erhitzt. Das überschüss. Thionylchlorid wird i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mehrmals aus Äthanol umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 295–297°. Die Substanz schmilzt nach dem Sublimieren bei 0.05 Torr bei 290–293°. Ausb. 0.5 g.

C₃₂H₄₉NO₂ (479.7) Ber. C 80.12 H 10.30 N 2.92 Gef. C 80.53 H 10.71 N 3.14

Olea-12-enol-28-amin (IV): Zu einer Aufschwemmung von 4 g fein gepulvertem Lithiumaluminiumhydrid in 50 ccm absol. Äther läßt man eine Lösung von 0.7 g *Acetyl-oleanolsäure-amid* in 100 ccm Äther langsam zutropfen, erhitzt nach 1 stdg. Aufbewahren bei Zimmertemperatur 2 Stdn. unter Rückfluß und zerstört überschüss. Lithiumaluminiumhydrid mit etwa 12 ccm Essigsäure-äthylester. Die Salze werden durch Zusatz von gesätt. Natriumsulfatlösung ausgeflockt. Der nach dem Verdampfen des Äthers verbleibende Rückstand wird in 10 ccm absol. Benzol gelöst und mit trockenem Chlorwasserstoff behandelt. Das *Hydrochlorid* läßt sich aus Äthanol mit Äther umfällen. Farblose Kristalle vom Schmp. 325–335°. Ausb. 0.6 g.

Durch Zersetzen mit Kalilauge wird das freie Amin erhalten. Farblose Kristalle vom Schmp. 225–227°.

$C_{30}H_{51}NO$ (441.7) Ber. C 81.57 H 11.64 N 3.17 Gef. C 81.47 H 11.82 N 3.44

Pikrat: Aus dem Amin in verd. Essigsäure mit Pikrinsäure: gelbe Nadeln vom Schmp. 265° (Zers.).

O,N-Diacetyl-olea-12-enol-28-amin: Aus *IV*, *Acetanhydrid* und Pyridin bei Zimmertemperatur. Schmp. 247–250°.

$C_{33}H_{55}NO_3$ (513.8) Ber. N 2.73 Gef. N 3.06

Olea-12-enol-28-trimethylammoniumjodid: Analog dem Nor-olea-12-enol-17-trimethylammoniumjodid. Lange seidenglänzende Nadelchen, die sich ab 260° zersetzen und bei 335–338° schmelzen.

Desaminierung von IV zum Erythrodiol: Analog der Desaminierung von II. Schmp. 230 bis 235° (Lit.⁷⁾: 232°).

Bei der Acetylierung wurden farblose Kristalle des Diacetats vom Schmp. 185–190° erhalten. (Lit.⁷⁾: 188°).

Acetyl-oleanol-äthylketon: Eine Lösung von 750 mg *Acetyl-oleanolsäure-chlorid* in 100 ccm absol. Äther wird mit einer Grignard-Lösung aus 60 mg Mg, 350 mg *Äthylbromid* und 30 ccm Äther 15 Min. unter Rückfluß erhitzt, nach dem Abkühlen mit verd. Schwefelsäure zersetzt und die äther. Lösung abgetrennt. Der nach dem Eindampfen verbleibende Rückstand wird 1 Stde. mit 20 ccm *Acetanhydrid* unter Rückfluß erhitzt. Durch Umkristallisieren aus verd. Äthanol erhält man das *Acetyl-oleanol-äthylketon* als farblose Blättchen vom Schmp. 196 bis 200°.

$C_{34}H_{54}O_3$ (510.8) Ber. C 79.95 H 10.66 Gef. C 80.05 H 10.68