

[(DL-erythro-2-Amino-1.2-diphenyl-äthanol-H)₂Cu₂Cl₂): 2.13 g DL-erythro-2-Amino-1.2-diphenyl-äthanol¹³⁾ werden in 200 ccm Methanol gelöst und mit 50 ccm 0.1 m methanol. CuCl₂-Lösung versetzt. Aus der Reaktionslösung kristallisiert im Laufe mehrerer Tage die dunkelgrüne Komplexverbindung aus, die nach dem Absaugen mit Methanol gewaschen und i. Vak. über Calciumchlorid getrocknet wird.

C₂₈H₂₈Cl₂Cu₂N₂O₂ (622.6) Ber. Cl 11.39 Cu 20.42 N 4.50
Gef. Cl 11.27 Cu 20.62 N 4.56

[(DL-erythro-2-Amino-1.2-diphenyl-äthanol-H)₂Cu]CH₃OH: 4.26 g DL-erythro-2-Amino-1.2-diphenyl-äthanol werden in 100 ccm Methanol gelöst und 50 ccm 0.1 m methanol. CuCl₂-Lösung zugegeben. Die blaue Reaktionslösung wird nach 24 Stdn. mit 500 ccm Wasser versetzt. Der dabei ausgefallene graugelbe Niederschlag wird nach mehreren Stdn. abgesaugt, getrocknet und mit Äther gewaschen. Nach der Umkristallisation aus Methanol werden die grau-violetten Nadeln i. Vak. über Calciumchlorid getrocknet.

C₂₉H₃₂CuN₂O₃ (520.1) Ber. Cu 12.22 N 5.39 Gef. Cu 12.36 N 5.41

¹³⁾ J. WEIJLARD, K. PFISTER, E. F. SWANEZY, C. A. ROBINSON und M. TISHLER, J. Amer. chem. Soc. 73, 1216 [1951].

GÜNTHER DREFAHL und SIEGFRIED HUNECK

Über die Herstellung von Acetylglycyrrhetinsäure und deren Curtius-Abbau

Aus dem Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Jena
(Eingegangen am 16. Januar 1961)

Es wird die Acetolyse von Glycyrrhizinsäure zur Acetylglycyrrhetinsäure sowie deren Curtius-Abbau zum 3β-Acetoxy-11-oxo-20β-amino-noroleanen-(12) beschrieben.

Für die Darstellung der Glycyrrhetinsäure (I) sind folgende Verfahren beschrieben:

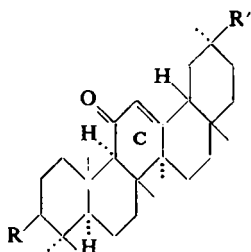
- a) Hydrolyse des Rohglykosides aus *Glycyrrhiza glabra* mit verdünnter wäßriger Salzsäure oder Schwefelsäure bei Normaldruck¹⁻⁴⁾,
- b) Hydrolyse des Glykosides in Methanol mit Salzsäure^{3,5-8)} und
- c) Hydrolyse der gereinigten Glycyrrhizinsäure bzw. des Kalium- oder Ammoniumsalzes mit Schwefelsäure unter Druck^{5,9-13)}.

- 1) A. TSCHIRCH und H. CEDERBERG, Arch. Pharmaz. 245, 97 [1907].
- 2) L. RUZICKA und H. LEUENBERGER, Helv. chim. Acta 19, 1402 [1936].
- 3) L. RUZICKA, M. FURTER und H. LEUENBERGER, Helv. chim. Acta 20, 312 [1937].
- 4) J. M. BEATON und F. S. SPRING, J. chem. Soc. [London] 1956, 2417.
- 5) W. VOSS, P. KLEIN und H. SAUER, Ber. dtsh. chem. Ges. 70, 122 [1937].
- 6) W. VOSS und J. PFIRSCHKE, Ber. dtsh. chem. Ges. 70, 132 [1937].
- 7) W. VOSS und G. BUTTER, Ber. dtsh. chem. Ges. 70, 1212 [1937].
- 8) P. BILHAM, G. A. R. KON und W. C. J. ROSS, J. chem. Soc. [London] 1942, 535.
- 9) A. TSCHIRCH und S. GAUCHMANN, Arch. Pharmaz. 246, 545 [1908].
- 10) P. KARRER, W. KARRER und J. C. CHAO, Helv. chim. Acta 4, 100 [1921].
- 11) F. BERGMANN, Biochem. Z. 267, 296 [1933].
- 12) E. BERGMANN und F. BERGMANN, Helv. chim. Acta 20, 207 [1937].
- 13) E. J. COREY und E. W. CANTRALL, J. Amer. chem. Soc. 81, 1745 [1959].

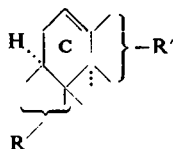
Beim Verfahren a) erhält man I als dunkelrotbraunes Harz, das erst nach Acetylierung und vielen Umkristallisationen reine kristalline Acetylglycyrrhetinsäure (II) liefert. Außerdem tritt infolge der langen Reaktionsdauer Isomerisierung zur 18α -Glycyrrhetinsäure¹⁴⁾ ein. Das Verfahren b) liefert den Glycyrrhetinsäure-methylester, der schwierig zu verseifen ist; auch hier ist die Möglichkeit der 18α -Isomerisierung gegeben. Beim Verfahren c) schließlich liegen die Nachteile in der schwierigen Reinigung von I bzw. ihrer Salze, während die Hydrolyse sofort kristallines Material liefert.

Es sollte nun eine Darstellung der Glycyrrhetinsäure bzw. ihres Acetates aus Süßholz gefunden werden, die diese Nachteile vermeidet. Nach vielen unbefriedigenden Versuchen über eine rationelle Reinigung des Rohglykosides und die Hydrolyse in verschiedenen Lösungsmitteln wurde folgendes Verfahren entwickelt, das in kurzer Zeit kristalline Acetylglycyrrhetinsäure in relativ hoher Ausbeute liefert. Das aus dem wäßrigen Süßholzextrakt mit Schwefelsäure gefällte Rohglykosid wird in einer vorher wasserfrei destillierten *n*-butanolischen Lösung als Kaliumsalz gefällt und erneut mit Schwefelsäure in die Glycyrrhizinsäure umgewandelt. Das so gereinigte Glykosid wird in verdünnter essigsaurer Lösung mit 0.5- bis 1-proz. Salzsäure bereits durch halbstündiges Kochen hydrolysiert, wobei II kristallin erhalten wird. Da II in verd. Essigsäure schwer löslich ist, kristallisiert es sofort aus und wird so der 18α -Isomerisierung entzogen. Nach einigen Umkristallisationen aus Essigsäure liefert das Rohprodukt reines II, das zu I verseift werden kann. Letztere Verbindung gibt mit Diazomethan den Methylester. Die Ausbeute an II beträgt 0.21 % (auf Süßholz berechnet).

E. J. COREY und E. W. CANTRALL¹³⁾ synthetisierten bei der von ihnen durchgeführten Umwandlung von Glycyrrhetinsäure in α -Amyrin über Acetyldesoxyglycyrrhetinsäure (V), das Säurechlorid, Säureazid und Isocyanat (VI). Durch LiAlH_4 -Reduktion von VI erhielten sie VII. In einer analogen Reaktionsfolge sollte II in IV übergeführt werden.



- I: R = OH, R' = CO₂H
 II: R = OCOCH₃, R' = CO₂H
 III: R = OCOCH₃, R' = NCO
 IV: R = OCOCH₃, R' = NH₂



- V: R = OCOCH₃, R' = CO₂H
 VI: R = OCOCH₃, R' = NCO
 VII: R = OH, R' = NHCH₃

Aus II wurde nach W. LOGEMANN, F. LAURIA und G. TOSOLINI¹⁵⁾ das Säurechlorid dargestellt und dieses in Aceton bei 20° mit aktiviertem Natriumazid umgesetzt. Die Aufarbeitung bei Temperaturen unter 30° lieferte in guter Ausbeute eine Substanz vom Schmp. 293–294° und $[\alpha]_D^{20}$: +164.0°, die beim Erhitzen mit verdünnter Essig-

¹⁴⁾ J. M. BEATON und F. S. SPRING, J. chem. Soc. [London] 1955, 3126.

¹⁵⁾ Chem. Ber. 90, 601 [1957].

säure kein Amin lieferte. Aus diesem Verhalten, dem hohen Schmelzpunkt, der ohne Zersetzung eintritt, und dem IR-Spektrum wurde diese Verbindung als 3 β -Acetoxy-11-oxo-noroleanen-(12)-20 β -isocyanat (III) identifiziert. IR-Banden: 1670/cm (s) (11-CO-Gruppe), 1740/cm (s) (3 β -Acetoxy-Gruppe) und 2260/cm (s) (20 β -NCO-Gruppe). Trotz wiederholter Versuche gelang es nicht, das gewünschte Säureazid zu fassen, da es sich bereits bei Raumtemperatur in das entsprechende Isocyanat umlagert. Die Hydrolyse des Isocyanates mit konz. Salzsäure in Benzol liefert, wenn auch mit schlechter Ausbeute (etwa 10%), das gesuchte 3 β -Acetoxy-11-oxo-20 β -amino-noroleanen-(12) (IV). Das Amin ist als Acetat in Wasser glatt löslich.

Versuche, sowohl das Acetylglycyrrhetinsäure-amid als auch das Acetyldesoxyglycyrrhetinsäure-amid im Sinne einer Hofmannschen Reaktion zu den entsprechenden Aminen abzubauen, führten nicht zum Erfolg. Auch beim Schmidtschen Abbau der Acetylglycyrrhetinsäure konnte kein kristallines Amin gefaßt werden. Die oben erwähnten Amide wurden aus den Säurechloriden mit Ammoniak in Benzol dargestellt.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Alle Drehwerte wurden in Chloroform gemessen. Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Acetylglycyrrhetinsäure (II): 1 kg gehacktes Süßholz wird zweimal mit je 5 l dest. Wasser 5 Stdn. ausgekocht, der Extrakt durch ein Tuch abgeseiht, auf 800 ccm eingedampft und nach dem Erkalten unter Rühren mit 50 ccm konz. Schwefelsäure versetzt, wobei das rohe Glykosid als braune Masse ausfällt, die in der Kälte zusammenballt und zäh wird. Dieses Produkt wird mit viel kaltem Wasser durchgeknetet, vom Wasser abgepreßt und in 750 ccm n-Butanol in der Hitze gelöst. Die Lösung wird vom eventuell Ungelösten abgesaugt und das n-Butanol soweit unter Normaldruck abdestilliert, bis kein Wasser mehr mit übergeht und der Siedepunkt über 100° liegt. Nach dem Abkühlen wird mit einer konz. Lösung von KOH in n-Butanol das Kaliumsalz der Glycyrrhizinsäure gefällt, scharf abgesaugt und im Trockenschrank bei 80° getrocknet. Es resultiert als gelbes Pulver. Ausb. 50 g.

700 g Kaliumsalz werden in 1.5 l Wasser gelöst und unter Rühren und Kühlen mit soviel konz. Schwefelsäure versetzt, bis alle Glycyrrhizinsäure gefällt ist. Diese wird wie oben mit Wasser gewaschen, möglichst weit vom Wasser befreit und in einem 4-l-Kolben mit 1.5 l Eisessig, 500 ccm Wasser und 200 ccm konz. Salzsäure 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Bereits nach wenigen Minuten scheiden sich Kristalle aus. Nach dem Abkühlen wird durch eine Fritte abgesaugt, mit Essigsäure, Essigsäure/Wasser und Wasser gewaschen, wobei ein braunes Produkt zurückbleibt, das bei 80° getrocknet wird. Ausb. 75 g. Nach dem Pulverisieren wird diese rohe Acetylglycyrrhetinsäure zweimal mit Chloroform ausgekocht, der Chloroform-Extrakt eingedampft und der Rückstand unter Zusatz von Aktivkohle aus einem Gemisch von 800 ccm Methanol und 200 ccm Methylenechlorid durch Abdestillieren des Methylenechlorids bis zur Trübung zur Kristallisation gebracht. Nach erneutem Umkristallisieren aus Eisessig resultiert II in farbl. perlmuttgänzenden Blättchen vom Schmp. 304–307° und $[\alpha]_D^{20}$: +163.6° ($c = 1.10$). Ausb. 23 g. Eine Probe lieferte nach zwei weiteren Kristallisationen aus Eisessig Blättchen vom Schmp. 310–313° und $[\alpha]_D^{20}$: +163.8° ($c = 0.992$). Aus den Mutterlaugen durch Einengen weitere 7 g schwach gelbliches Produkt vom Schmp. 301–306°.

Glycyrrhetinsäure (I): Aus II durch 2stdg. Verseifen mit 10-proz. methanol. KOH. Aus Methanol Nadeln, Schmp. 292–294°, $[\alpha]_D^{20}$: +171.2° ($c = 0.66$).

Glycyrrhetinsäure-methylester: Aus *I* mit *Diazomethan* in einem Äther/Methanol-Gemisch. Nadelchen aus Methanol/Methylenchlorid vom Schmp. 252° und $[\alpha]_D^{20}$: + 161.6° ($c = 1.12$).

Acetylglycyrrhetinsäure-chlorid: Aus 4 g *I* in 5 ccm Pyridin und 300 ccm Äther mit 18 ccm *Thionylchlorid* in 4 Stdn. bei 20°. Aus Hexan/Methylenchlorid Prismen vom Schmp. 290–292° und $[\alpha]_D^{20}$: + 123.4° ($c = 1.07$). Ausb. 1 g.

ββ-Acetoxy-11-oxo-noroleanen-(12)-20β-isocyanat (III): Eine Lösung von 1 g *Acetylglycyrrhetinsäure-chlorid* in 200 ccm wasserfreiem Aceton wird während 2 Stdn. mit 2 g feingepulvertem, kurz zuvor mit Aceton aufgekochem *Natriumazid* bei 20° gerührt; anschließend wird vom überschüss. Azid und Natriumchlorid abfiltriert und die Aceton-Lösung i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird zweimal aus Methanol umkristallisiert und liefert *III* in Blättchen vom Schmp. 293–294° und $[\alpha]_D^{20}$: + 164.0° ($c = 0.86$). Ausb. 0.7 g.

$C_{32}H_{47}NO_4$ (509.7) Ber. C 75.40 H 9.29 N 2.74 Gef. C 75.44 H 9.08 N 3.19

ββ-Acetoxy-11-oxo-20β-amino-noroleanen-(12) (IV): Eine Lösung von 0.4 g *III* in 40 ccm Benzol wird mit 8 ccm konz. Salzsäure 1.5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt, mit Ammoniak alkalisch gemacht und ausgeäthert. Die äther. Lösung wird mit Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand zweimal aus absol. Äther umkristallisiert. Nadelchen vom Schmp. 235–237° und $[\alpha]_D^{20}$: + 104.8° ($c = 0.62$). Ausb. 0.035 g.

$C_{31}H_{49}NO_3$ (483.7) Ber. N 2.89 Gef. N 2.88

*Acetylglycyrrhetinsäure-amid*¹⁶⁾: In eine Lösung von 0.2 g *Acetylglycyrrhetinsäure-chlorid* in 40 ccm absol. Benzol wird 30 Min. lang bei 20° getrocknetes *Ammoniak* eingeleitet, anschließend unter Rückfluß erhitzt, bis das ausgeschiedene Amid in Lösung gegangen ist, vom Ammoniumchlorid abfiltriert und die benzolische Lösung i. Vak. eingedampft. Der Rückstand, zweimal aus Methanol/Wasser umkristallisiert, liefert das Amid in Blättchen vom Schmp. 309–311° und $[\alpha]_D^{20}$: + 133.1° ($c = 1.21$). Ausb. 0.15 g.

$C_{32}H_{49}NO_4$ (511.7) Ber. C 75.10 H 9.65 N 2.74 Gef. C 74.88 H 9.64 N 2.85

*Acetyldesoxyglycyrrhetinsäure-amid*¹⁶⁾: Aus 0.5 g *Acetyldesoxyglycyrrhetinsäure-chlorid*¹⁷⁾ in 100 ccm absol. Benzol mit *Ammoniak* wie oben beschrieben. Aus wäßr. Äthanol Blättchen vom Schmp. 282–283°. Ausb. 0.45 g.

$C_{32}H_{51}NO_3$ (497.7) Ber. C 77.23 H 10.31 N 2.81 Gef. C 76.75 H 9.91 N 2.60

¹⁶⁾ Die beiden Amide wurden von Dipl.-Chem. J. HEINZE dargestellt.

¹⁷⁾ L. RUZICKA und A. MARXER, *Helv. chim. Acta* **22**, 197 [1939].