

GÜNTHER DREFAHL und SIEGFRIED HUNECK¹⁾

Über die epimeren 3-Amino-friedelane

Aus dem Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Jena

(Eingegangen am 24. März 1960)

Es wird die Darstellung der beiden epimeren 3-Amino-friedelane und einiger ihrer Derivate aus Friedelin beschrieben und ihre sterische Zuordnung durchgeführt.

Friedelin (Ia), das erst kürzlich strukturell völlig aufgeklärt wurde²⁾, besitzt in 3-Stellung eine leicht gehinderte Ketogruppe, es gibt einen negativen ZIMMERMANN-Test und bildet ein Oxim, das bereits von N. L. DRAKE und S. A. SHRADER³⁾ beschrieben wurde. Dort wird ein Schmelzpunkt von 290–294° für das Oxim angegeben, den man auch erhält, wenn man nur aus Chloroform/Aceton umkristallisiertes Friedelin zur Herstellung des Oxims verwendet. Reinigt man jedoch das Friedelin durch Chromatographie in Benzol an Aluminiumoxyd, so resultiert ein Produkt, dessen Oxim bei 308° schmilzt.

Da die Reduktion eines Ketons und die des entsprechenden Oxims analog verlaufen soll⁴⁾, war anzunehmen, daß Friedelin und Friedelinoxim (Ib) unter gleichen Reduktionsbedingungen im Hinblick auf die Konfiguration des Alkohols bzw. des Amins analoge Produkte liefern. Reduziert man Friedelin mit Natrium in n-Pentylalkohol, so erhält man bevorzugt das 3e-Hydroxy-friedelan (Ic)^{3,5)}.

Die Reduktion von Friedelinoxim mit Natrium in n-Pentylalkohol unter Stickstoff führt in hoher Ausbeute zu einem Amin vom Schmelzpunkt 283–284°. Der Entstehung und der eben erwähnten Analogie nach, sollte es sich bei dem Natrium-Reduktionsamin um das 3e-Amino-friedelan (Id) handeln. Das konnte einmal durch Desaminierung und zum anderen mit der Methode der Molekularrotationsdifferenz bewiesen werden. Zunächst jedoch führten die Desaminierungsversuche zu einem überraschenden Ergebnis.

Nach J. A. MILLS⁶⁾ liefern äquatoriale Amine bei der Desaminierung Alkohole der gleichen Konfiguration, während axiale Amine unter Eliminierung und teilweise unter Walden-Umkehrung zu äquatorialen Alkoholen reagieren. Diesen Befund konnten C. W. SHOPPEE, D. E. EVANS und G. H. R. SUMMERS⁷⁾ an Steroidaminen bestätigen.

1) Teil der Dissertat. S. HUNECK, Univ. Jena 1959.

2) E. J. COREY und J. J. URSPRUNG, J. Amer. chem. Soc. **77**, 3667 [1955]; **78**, 5041 [1956]; G. BROWNLEE, F. S. SPRING, R. STEVENSON und W. S. STRACHAN, J. chem. Soc. [London] **1956**, 2419.

3) J. Amer. chem. Soc. **57**, 1854 [1935].

4) D. H. R. BARTON, J. chem. Soc. [London] **1953**, 1027; D. H. R. BARTON und C. H. ROBINSON, ebenda **1954**, 3045.

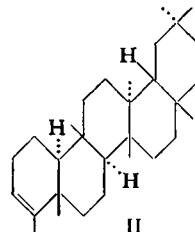
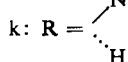
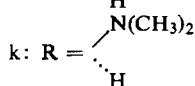
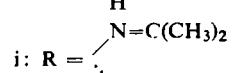
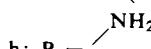
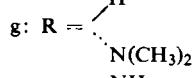
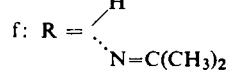
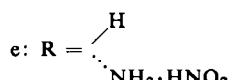
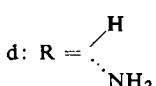
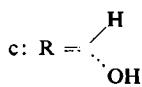
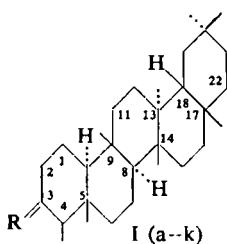
5) S. NONOMURA, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] **75**, 80, 1303 [1955].

6) J. chem. Soc. [London] **1953**, 260.

7) J. chem. Soc. [London] **1957**, 97.

Bei der Umsetzung des 3e-Amino-friedelans mit Natriumnitrit in Eisessig bei Raumtemperatur bildete sich sofort ein farbloser kristalliner Niederschlag ohne sichtbare Gasentwicklung. Durch Reaktion des Amins mit Äthylnitrit in Eisessig bei 15° wurde eine größere Menge dieses Produktes hergestellt. Es schmilzt bei 255° unter Gasentwicklung und Zersetzung und läßt sich aus Äthanol umkristallisieren. Schüttelt man die Substanz mit Kalilauge und Äther, so läßt sich aus dem Äther unverändertes 3e-Amino-friedelan isolieren, während sich in der Kalilauge Nitrit nachweisen läßt. Daraus und aus der Elementaranalyse folgt, daß es sich wahrscheinlich um das Nitrit des 3e-Amino-friedelans (Ie) handelt. Das ist unseres Wissens das erste Amin, das bei Raumtemperatur in Eisessig ein stabiles salpetrigsaures Salz bildet.

Um beim 3e-Amino-friedelan trotzdem zu Desaminierungsprodukten zu gelangen, wurde eine essigsäure Lösung des Amins bei 100° mit Natriumnitrit umgesetzt. Nach lebhafter Stickstoffentwicklung konnte aus dem Reaktionsgemisch 3e-Hydroxy-friedelan (Ic) isoliert werden.



Zum Konfigurationsbeweis wurde weiter die Methode der Bestimmung der Molekularrotationsdifferenz herangezogen. W. KLYNE und W. M. STOKES⁸⁾ geben an, daß diese Methode auch auf andere Substituenten als OH, CH₃COO und C₆H₅COO anwendbar ist, konnten jedoch aus Mangel an Material den Beweis nicht führen. An 20 inzwischen beschriebenen Aminosteroiden wurde die Methode überprüft und führte in fast allen Fällen zu den richtigen Aussagen. Aus den Drehwerten des 3e-Amino-friedelans (Id) und des 3e-Acetamino-friedelans berechnet sich ein negativer Δ₁-Wert:

	Summenformel	Mol.-Gew.	[α] _D	[M] _D	Δ ₁
3e-Amino-friedelan	C ₃₀ H ₅₃ N	427.7	+19°	+81°	-67°
3e-Acetamino-friedelan	C ₃₂ H ₅₅ NO	469.8	+3°	+14°	

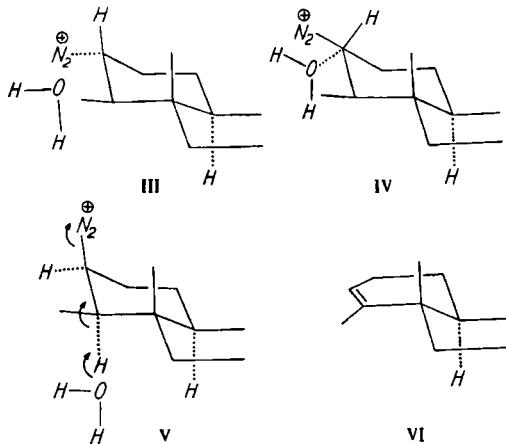
⁸⁾ J. chem. Soc. [London] 1954, 1979.

Δ_1 bedeutet hier die Differenz: $[M]_D$ Acetylamin — $[M]_D$ Amin. Der negative Δ_1 -Wert entspricht einer äquatorialen Stellung der Aminogruppe, in Übereinstimmung mit der Desaminierung.

Das 3e-Amino-friedelan bildet mit Pikrinsäure ein Pikrat und mit Acetanhydrid ein Acetylderivat, das sich mit alkoholischer Salzsäure nicht spalten läßt. Beim Erhitzen des Amins mit Aceton erhält man glatt das Ketimin If, dessen saure Hydrolyse wieder zu den Komponenten führt. Das Ketimin hat im IR-Spektrum bei $1720/\text{cm}$ eine starke Bande, die der C=N-Gruppe zuzuordnen ist. Bei der ESCHWEILER-CLARKE-Methylierung resultiert das 3e-Dimethylamino-friedelan (Ig), dessen Acetat in Wasser löslich ist.

Die epimere Verbindung, das 3a-Amino-friedelan (Ih), wurde durch katalytische Hydrierung des Friedelinoxims mit Platin in Eisessig bei 60° erhalten. Selbst dann geht die Wasserstoffaufnahme langsam vor sich. Bei der Aufarbeitung der essigsauren Aminlösung wurde ein Verfahren angewandt, das sich später auch für andere Tri-terpenamine als sehr vorteilhaft erwies und auf der Tatsache beruht, daß die Acetate der Aminotriterpene in Benzol löslich sind. Nach dem Abdampfen des Eisessigs i. Vak. wird das zurückbleibende Acetat in absol. Benzol gelöst und die Lösung mit trockenem Ammoniak behandelt. Dabei fällt Ammoniumacetat aus, während das freie Amin in Lösung bleibt. Beide Amine lassen sich nur durch Kristallisation aus Benzol reinigen.

Bei der Umsetzung des 3a-Amino-friedelans (Ih) mit Natriumnitrit wurde zwar ebenfalls ein Niederschlag beobachtet, aber gleichzeitig trat unter lebhafter Gasentwicklung Desaminierung ein. Durch Chromatographie des Reaktionsproduktes an



Aluminiumoxyd konnte außer unumgesetztem 3a-Amino-friedelan nur Friedel-en-(3) (II) isoliert werden, d. h. die Desaminierung verläuft unter vollständiger SAYTZEFF-Eliminierung. Überträgt man die Vorstellungen über den Desaminierungsmechanismus von C. W. SHOPPEE und Mitarbb.⁷⁾ auf das Friedelansystem und betrachtet die Modelle der beiden Amine, so erkennt man, daß

a) im Falle des diazotierten e-Amins (III) die pyramidale Zwischenstufe IV sowohl durch eine 1,2-Wechselwirkung zwischen der Diazoniumgruppe am C-Atom 3

und der Methylgruppe am C-Atom 4 als auch durch eine verstärkte 1,3-Wechselwirkung des vorher axialen Wasserstoffatoms am C-Atom 3 mit der axialen Methylgruppe am C-Atom 5 sterisch gehindert ist und

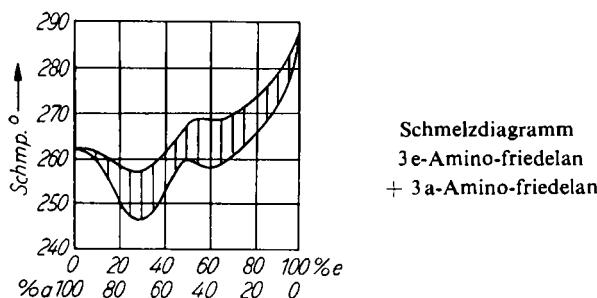
b) im Falle des diazotierten *a*-Amins (V) auf Grund des andersartigen Reaktionsmechanismus die Annäherung des Wassermoleküls und die Abspaltung der Diazoniumgruppe zum Friedel-en-(3) (VI) sterisch ungehindert vor sich gehen kann.

Die Drehwerte des 3*a*-Amino-friedelan (Ih) und seines Acetyl derivats ergeben einen positiven Δ_1 -Wert, wie es ein axialer Substituent am C-Atom 3 des Friedelans verlangt:

	Summenformel	Mol.-Gew.	$[\alpha]_D$	$[M]_D$	Δ_1
3 <i>a</i> -Amino-friedelan	C ₃₀ H ₅₃ N	427.7	-19°	-81°	+255°
3 <i>a</i> -Acetamino-friedelan	C ₃₂ H ₅₅ NO	469.8	+37°	+174°	

Das 3*a*-Amin liefert ebenfalls ein Acetyl derivat, ein Ketimin (Ii) und eine Dimethylamino-Verbindung (Ik). Zum Unterschied vom 3*e*-Dimethylamino-friedelan-acetat schäumt eine wäßrige Lösung des 3*a*-Dimethylamino-friedelan-acetates gleicher Konzentration nur etwa halb so stark. Die Ketimine beider Amine lassen sich mit Acetanhydrid in die entsprechenden Acetylamine überführen und zeigen mit Tetrinitromethan in Chloroform eine Gelbfärbung.

Die Zusammensetzung der Roh-Reduktionsgemische wurde einem Schmelzdiagramm der Mischungen beider Amine entnommen.



Reduktion von Friedeloxim mit verschiedenen Reduktionsmitteln

Reduktionsmittel	H	H	H	Na	Na	Na	Na	Na	LiAlH ₄
a-Amin (%)	70	90	80	8	6	4	4	2	70
e-Amin (%)	30	10	20	92	94	96	96	98	30

Wie man sieht, verläuft beim Friedeloxim die Natrium-Reduktion wesentlich stereoselektiver als die Hydrierung. Reduziert man mit Lithiumaluminiumhydrid, so erhält man in einer noch weniger stereoselektiven Reaktion ein schwer zu trennendes Gemisch der Epimeren mit Schmp. 248–253°, entsprechend einer Zusammensetzung von etwa 70% 3*a*-Amino-friedelan (Ih) und 30% 3*e*-Amino-friedelan (Id).

Die Reduktion mit Zink und Eisessig lieferte außer unumgesetztem Oxim keine definierte Verbindung.

In den IR-Spektren der 3-Acetamino-friedelane ist die CO- und NH-Bande bei der 3a-Verbindung etwas nach höheren Wellenzahlen hin verschoben:

	3e-Acetamino-Verb.	3a-Acetamino-Verb.
NH-Valenzschwingung	3442, 3475/cm	3475/cm
CO-Schwingung	1689/cm	1691/cm
NH-Deformationsschwingung	1530 /cm	1540/cm

Außerdem tritt bei der 3e-Acetamino-Verbindung eine neue Bande bei 3442/cm auf. Ob diese Erscheinung der Bandenverschiebung und des Auftretens einer neuen Bande auch bei anderen epimeren Acetamino-Verbindungen auftritt und zur Konstellationsanalyse herangezogen werden kann, müssen weitere Untersuchungen zeigen.

Herrn Dipl.-Phys. H. FISCHER aus dem Institut für Physikalische Chemie der Universität Jena danken wir für die Aufnahme der IR-Spektren.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Friedelin (Ia): Durch Extraktion von Korkmehl mit Essigester und Chromatographie des Rohproduktes an Al_2O_3 in Benzol. Schmp. 258–260°.

Friedelinoxim (Ib): Aus 13 g *Friedelin* wurden nach N. L. DRAKE und S. A. SHRADER³⁾ 13 g Rohoxim vom Schmp. 293–295° erhalten. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Benzol/Essigester (2:1) 11 g *Oxim* vom Schmp. 308°.

3e-Amino-friedelan (Id): 3 g *Friedelinoxim (Ib)* werden in einem 500-ccm-Dreihalskolben, der mit einem Gaseinleitungsrohr und einem Luftkühler versehen ist, unter Rückfluß in 300 ccm frisch über Natrium dest. n-Pentanol gelöst. Nun wird ein langsamer Strom von reinem Stickstoff durch den Kolben geleitet, und innerhalb von 2½ Stdn. werden 12 g feingeschnittenes Natrium in die Lösung eingetragen. Sobald sich das letzte Natrium gelöst hat, läßt man auf Raumtemperatur abkühlen, versetzt mit 100 ccm ausgekochtem Wasser und destilliert sofort mit Wasserdampf das n-Pentanol ab. Das Amin hinterbleibt als krümelige Masse, die abgesaugt, mit Wasser alkalifrei gewaschen und bei Raumtemperatur getrocknet wird. Nach einmaligem Umkristallisieren aus absol. Benzol erhält man 2.1 g *3e-Amino-friedelan* in farblosen Blättchen vom Schmp. 280–281°. Zur Analyse wird noch dreimal aus Benzol umkristallisiert, wobei der Schmp. auf 283–284° steigt. $[\alpha]_D^{20}$: +19° ($c = 0.468$, in Chlf.).



Pikrat: Schmp. 290° (Zers.).

3e-Amino-friedelan-nitrit (Ie): 1 g *3e-Amino-friedelan (Id)* wird in 50 ccm Eisessig gelöst und bei 15° tropfenweise mit 2 ccm Äthylnitrit versetzt. Nach 10 Min. wird der feinkristalline Niederschlag abgesaugt, mit Methanol gewaschen, aus Äthanol umkristallisiert und bei Raumtemperatur i. Vak. über KOH getrocknet. Ausb. quantitat., Schmp. 255° (Zers.).



Desaminierung: 0.5 g *3e-Amino-friedelan (Id)* werden in 60 ccm Eisessig gelöst und bei 100° im Verlaufe von 5 Min. mit einer konz. wäßrigen Lösung von 1.5 g *Natriumnitrit* versetzt. Unter lebhafter Gasentwicklung scheiden sich nach einiger Zeit Kristalle aus, die abgesaugt und getrocknet werden. Nach viermaligem Umkristallisieren aus Benzol erhält man *3e-Hydroxy-friedelan (Ic)* in farblosen, hexagonalen Blättchen vom Schmp. und Misch-Schmp. 305–307°.

3e-Acetamino-friedelan: 0.5 g *3e-Amino-friedelan (Id)* übergießt man mit 3 ccm *Acetanhydrid* und fügt unter Rückfluß so viel absol. Benzol zu, daß Lösung eintritt. Man hält 2 Stdn. auf

100°, dampft i. Vak. ein und kristallisiert den Rückstand zweimal aus Benzol um. Seidenfadendünne Kristalle vom Schmp. 316—317°. Ausb. 0.2 g. $[\alpha]_D^{20}: +3^\circ$ ($c = 0.544$, in Chlf.).

$C_{32}H_{55}NO$ (469.8) Ber. C 81.81 H 11.80 N 2.98 Gef. C 81.71 H 11.94 N 3.22

3e-Isopropylidenamino-friedelan (If): 0.1 g *3e-Amino-friedelan (Id)* werden in einem Gemisch von 300 ccm *Aceton* und 60 ccm absol. Benzol 20 Min. unter Rückfluß erhitzt, sodann wird ein Viertel des Lösungsmittelvolumens abdestilliert. Beim Abkühlen kristallisiert das *Ketimin* aus. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzol Schmp. 325—327°. $[\alpha]_D^{20}: -25^\circ$ ($c = 0.416$, in Chlf.).

$C_{33}H_{57}N$ (467.8) Ber. C 84.73 H 12.28 N 2.99 Gef. C 84.75 H 12.26 N 3.12

3e-Dimethylamino-friedelan (Ig): 1 g *3e-Amino-friedelan (Id)* wird mit 40 ccm 96-proz. *Ameisensäure* und 30 ccm 35-proz. *Formalin* 3 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser verdünnt, mit konz. Natronlauge unter Kühlung alkalisch gemacht und mit viel Benzol erschöpfend extrahiert. Die benzolischen Extrakte werden gewaschen, getrocknet und eingeengt. Der farblose Rückstand wird zweimal aus Benzol umkristallisiert. Ausb. 0.52 g. Schmp. 295—296°. $[\alpha]_D^{20}: -12^\circ$ ($c = 0.484$, in Chlf.).

$C_{32}H_{57}N$ (455.8) Ber. C 84.32 H 12.61 N 3.07 Gef. C 84.15 H 12.45 N 3.22

3a-Amino-friedelan (Ih): 0.9 g hellbraunes Platinoxyd werden in 100 ccm Eisessig bei Raumtemperatur vorhydriert. Danach wird eine Suspension von 3 g feinst gepulvertem *Friedelinoxim (Ib)* in 1 l Eisessig zum Katalysator hinzugefügt und die Hydrierung unter lebhaftem Schütteln bei 60° unter Normaldruck in Gang gesetzt. Nach jeweils 2 Stdn. wird der Katalysator mit Luft reaktiviert. Nach etwa 10 Stdn. ist die berechnete Menge *Wasserstoff* verbraucht und das Oxim vollständig in Lösung gegangen. Der Katalysator wird abgesaugt, mit Eisessig gewaschen und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird in 600 ccm absol. Benzol aufgenommen und in die Lösung während 10 Min. ein lebhafter Strom trockenen Ammoniaks eingeleitet, wobei sich Ammoniumacetat ausscheidet, das abfiltriert wird. Das Filtrat wird i. Vak. verdampft und der Rückstand dreimal aus Benzol umkristallisiert. Schmp. 263—265°. Ausb. 2.2 g. $[\alpha]_D^{20}: -19^\circ$ ($c = 0.262$, in Chlf.).

$C_{30}H_{55}N$ (427.8) Ber. C 84.24 H 12.49 N 3.27 Gef. C 84.27 H 12.03 N 3.67

Desaminierung: 0.7 g *3a-Amino-friedelan (Ih)* vom Schmp. 259—260° werden in 150 ccm Eisessig gelöst und bei Raumtemperatur tropfenweise mit einer Lösung von 2.1 g *Natriumnitrit* in 6 ccm Wasser versetzt. Tags darauf wird mit konz. Natronlauge unter Kühlung alkalisch gemacht und ausgeäthert. Der Ätherrückstand wird in Petroläther (Siedebereich 60—80°) chromatographiert. Petroläther eluiert in 2 Fraktionen zu je 200 ccm zusammen 0.04 g feste Substanz vom Schmp. 255—258°, nach Umkristallisation aus Essigester und Benzol farblose Blättchen vom Schmp. 259—260°. Schmp. und Misch-Schmp. stimmen mit den Werten von *Friedel-en-(3)*⁹⁾ überein.

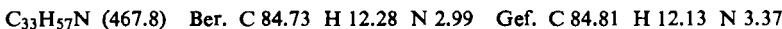
3a-Acetamino-friedelan: 0.5 g *3a-Amino-friedelan (Ih)* werden mit 5 ccm *Acetanhydrid* und 5 ccm Pyridin in 200 ccm absol. Benzol bei 20° während 12 Stdn. acetyliert. Das *Acetyl-derivat* kristallisiert in sechseckigen Blättchen vom Schmp. 280—282°. $[\alpha]_D^{20}: +37^\circ$ ($c = 0.262$, in Chlf.).

$C_{32}H_{55}NO$ (469.8) Ber. C 81.81 H 11.80 N 2.98 Gef. C 81.20 H 10.30 N 3.43

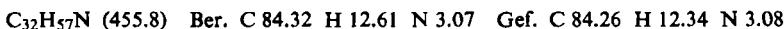
3a-Isopropylidenamino-friedelan (II): 1.6 g *3a-Amino-friedelan (Ih)* übergießt man mit 100 ccm *Aceton* und gibt unter Rückfluß so viel absol. Benzol zu, daß Lösung eintritt. Nach

⁹⁾ J. L. COURTNEY, R. M. GASCOIGNE und A. Z. SZUMER, J. chem. Soc. [London] 1958, 881.

15 Min. langem Erhitzen wird bis zur Kristallabscheidung eingeengt. Ausb. nach dreimaligem Umkristallisieren aus Benzol/Aceton 0.5 g. Schmp. 291—294°. $[\alpha]_D^{20}: +81^\circ$ ($c = 0.32$, in Chlf.).



3a-Dimethylamino-friedelan (Ik): 0.7 g *3a-Amino-friedelan (Ih)* werden mit 30 ccm 96-proz. Ameisensäure und 20 ccm 35-proz. Formalin 3 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Anschließend wird wie beim *3e-Dimethylamino-friedelan* aufgearbeitet und der Rückstand zweimal aus Essigester umkristallisiert. Farblose, flache Nadeln vom Schmp. 255—257°. $[\alpha]_D^{20}: +25^\circ$ ($c = 0.616$, in Chlf.).



Reduktion von Friedelinoxim mit Lithiumaluminiumhydrid: 0.5 g Friedelinoxim (Ib), in 400 ccm absol. Äther gelöst, läßt man innerhalb von 15 Min. einer Suspension von 1 g LiAlH₄ in 100 ccm Äther unter Rühren zutropfen. Anschließend wird 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und das überschüssige LiAlH₄ unter Rühren nacheinander mit 1 ccm Wasser, 1 ccm 15-proz. Natronlauge und 3 ccm Wasser zersetzt. Es wird noch 30 Min. gerührt, wobei sich das anorganische Material in gut filtrierbarer Form abscheidet. Das äther. Filtrat liefert beim Eindampfen eine farblose Masse vom Schmp. 248—252°, dem Schmelzdiagramm nach ein Gemisch von 70% *3a-Amino-friedelan (Ih)* und 30% *3e-Amino-friedelan (Id)*. Nach zweimaligem Umkristallisieren schmilzt das Reduktionsprodukt bei 255—257°.

GÜNTHER DREFAHL und SIEGFRIED HUNECK¹⁾

Über Reduktionsprodukte verschiedener Triterpenoxime und Triterpensäureamide

Aus dem Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Jena

(Eingegangen am 24. März 1960)

Der Verlauf der katalytischen bzw. Lithiumalanat-Reduktion von Oleanonsäure-methylester-oxim, Oleanonsäure-oxim, Dihydrobetulonsäure-oxim, Betulon-aldehyd-dioxim und Acetyl dihydrobetulinsäure-amid werden beschrieben und die Ergebnisse diskutiert.

Oleanolsäure-methylester lässt sich nach der Methode von A. BOWERS, T. G. HAL-SALL, E. R. H. JONES und A. J. LEMIN²⁾ in guter Ausbeute in den Oleanonsäure-methylester (Ia) überführen, von dem zur weiteren Charakterisierung nach dem Verfahren von L. F. FIESER³⁾ das bisher unbekannte Äthylendithiospiroketal Ib dargestellt wurde. Dieses Thioketal konnte mit Raney-Nickel W 2 zum Olean-12-en-28-säure-methylester (Ic) reduziert werden. Behandelt man den Oleanonsäure-methylester mit Äthandithiol in Gegenwart von Perchlorsäure nach dem Verfahren von

¹⁾ Teil der Dissertation. S. HUNECK, Univ. Jena 1959. ²⁾ J. chem. Soc. [London] 1953, 2548.

³⁾ J. Amer. chem. Soc. 76, 1945 [1954].