

SIEGFRIED HUNECK

Triterpene, XV¹⁾

Die Darstellung und Forster-Reaktion von 19 β .28-Epoxy-3-oxo-2-anti-oximino-1 α -cyan-18 α H-oleanan sowie die Bromierung von 19 β .28-Epoxy-3-oxo-1 α -cyan-18 α H-oleanan

Aus dem Institut für Pflanzenchemie der Technischen Universität Dresden
in Tharandt bei Dresden
(Eingegangen am 7. April 1965)

Die Darstellung von 3-Oxo-2-anti-oximino-1 α -cyan-*allo*-betulan (4) und die Bromierung von 3-Oxo-1 α -cyan-*allo*-betulan (2) werden beschrieben. Die Forster-Reaktion mit 4 führt zu 3-Oxo-1-cyan-*allo*-betulen-(1) (7).

Nach *Julia, Linares* und *Simon*²⁾ sowie *Glen* und *McLean*³⁾ entsteht bei der Anlagerung von Blausäure an 3-Oxo-cholestens-(1) 3-Oxo-1 α -cyan-cholestan. Die Übertragung dieser Reaktion auf 3-Oxo-*allo*-betulen-(1) (1) führt glatt zum 3-Oxo-1 α -cyan-*allo*-betulan (2), das sich als Oxim 3 charakterisieren lässt.

Entsprechend der Wechselwirkung des 1 β -Protons mit den beiden Wasserstoffatomen am C-Atom 2 tritt im NMR-Spektrum des Ketonitrils 2 ein Triplet mit Zentrum bei τ = 6.9 und der Kopplungskonstante J = 7 Hz auf. Das Dublett bei τ = 7.13 und τ = 7.25 gehört zu den Protonen am C-Atom 2. Im 3-Oxo-1 α -cyan-cholestan liegt das Triplet ebenfalls bei τ = 6.9, während das Dublett nach höheren Frequenzen verschoben ist²⁾ (τ = 6.17 und τ = 6.05), ein Effekt, der offenbar auf die Einwirkung der beiden geminalen Methylgruppen am C-Atom 4 in 2 zurückzuführen ist.

Das Ketonitril 2 mit der Carbonylbande bei 1710/cm und der Nitrilbande bei 2235/cm zeigt den für Triterpen-3-ketone üblichen Zirkulardichroismus (CD) (Abbild. 1).

Die Umsetzung von 2 mit Isoamylnitrit unter den bereits wiederholt beschriebenen Bedingungen liefert 3-Oxo-2-anti-oximino-1 α -cyan-*allo*-betulan (4), das einen positiven CD hat, vergleichbar mit demjenigen von 3-Oxo-2-anti-oximino-lupen-(20(29))⁴⁾ (Abbild. 1), und im IR-Spektrum die den funktionellen Gruppen des Ringes A zugehörigen Banden zeigt: 1595 (C=NOH), 1700 (CO) und 2230/cm (CN). Das UV-Maximum von 4 erfährt auf Zusatz von Natronlauge eine für anti-Oximinoketone

¹⁾ Teil der Habilitationsschrift *S. Huneck*, Techn. Univ. Dresden 1964; Triterpene, XIV: *S. Huneck*, Chem. Ber. 98, 2837 (1965).

²⁾ *S. Julia, H. Linares und P. Simon*, Bull. Soc. chim. France 1963, 2471.

³⁾ *A. T. Glen und J. McLean*, Tetrahedron Letters [London] Nr. 22, S. 1387 (1964).

⁴⁾ Triterpene, XI: *S. Huneck*, Chem. Ber. 98, 2284 (1965).

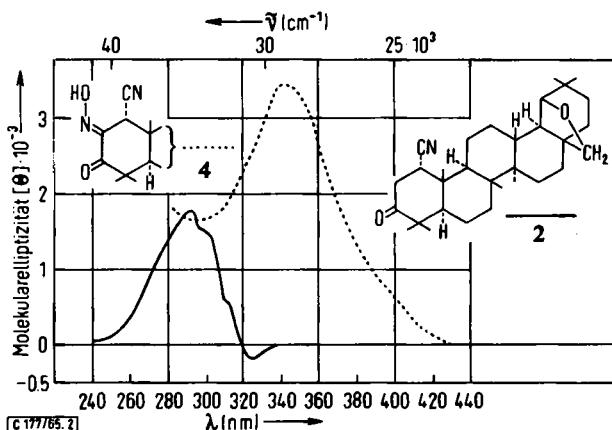


Abbildung 1. Zirkulardichrogramme des Ketols 2 und des Oximinoketons 4

charakteristische bathochrome Verschiebung von 240 nm (log ε 3.90) auf 298 nm (log ε 4.10) (in Methanol).

Überraschenderweise führt die Forster-Reaktion mit dem Oximinoketon 4 nicht zum gewünschten Diazoketon, sondern zu einem gelben Produkt, das laut Elementaranalyse nur noch ein Stickstoffatom pro Molekül enthält, gemäß Molekülmassen-Spektrum das Molekulargewicht 463 hat und einen starken negativen CD ($\Delta\epsilon_{368} = -5.24$) von enormer Breite aufweist (Abbildung 2). Das Umsetzungsprodukt zeigt im IR-Spektrum Banden bei 1680 und 2210/cm und im UV-Spektrum ein Maximum bei

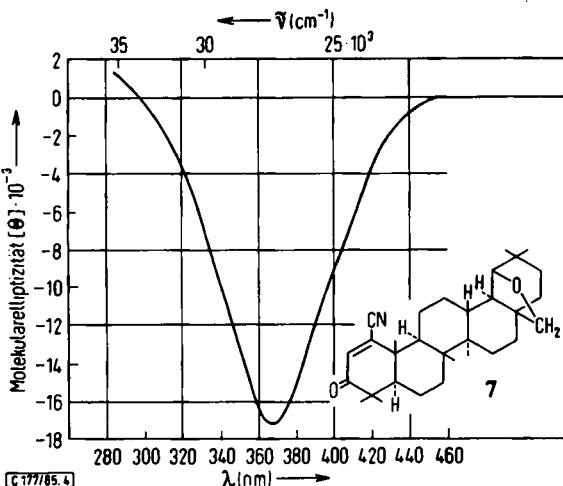


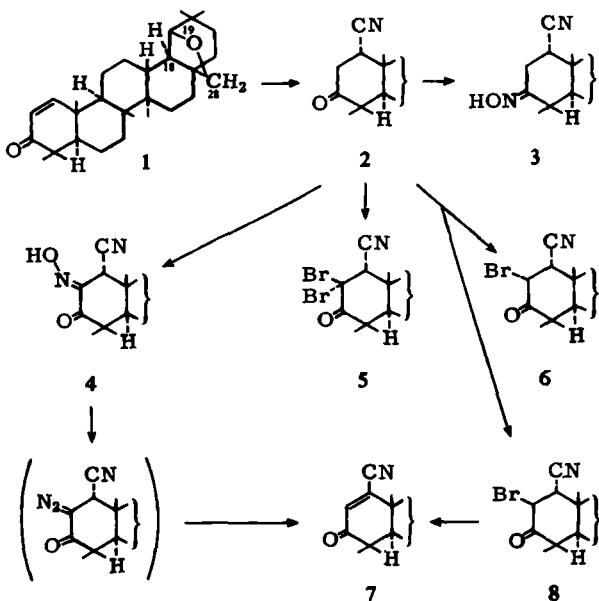
Abbildung 2. Zirkulardichrogramm von 3-Oxo-1-cyan-allo-buten-(1) (7)

238 nm (log ε 4.20) (in Methanol), was das Vorliegen eines α,β -ungesättigten Ketons wahrscheinlich macht. Die Vermutung, daß es sich um 3-Oxo-1-cyan-allo-buten-(1)

(7) handelt, wird durch einen Vergleich des Produkts mit auf anderem Wege erhaltenem 7 bestätigt.

Durch die Substitution des Ringes A mit der Cyangruppe am C-Atom 1 wird offenbar das intermediär gebildete Diazoketon so instabil, daß es bereits im statu nascendi Stickstoff abspaltet und sich das resultierende Ketocarben zum α,β -ungesättigten Keton 7 isomerisiert.

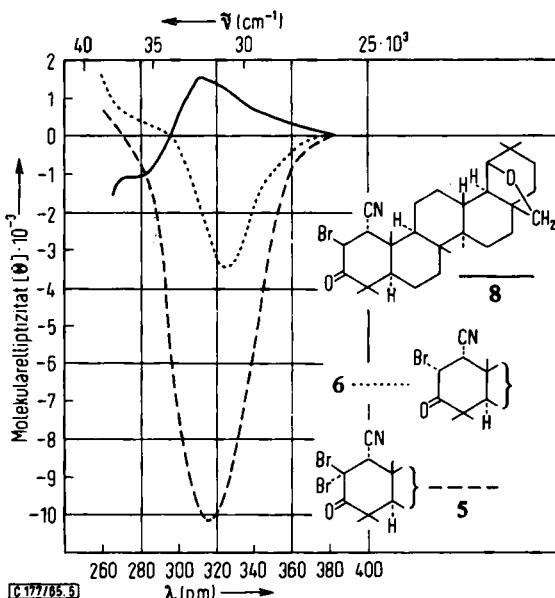
Der zweite Weg zur Darstellung des Ketons 7 geht vom Keton 2 aus, das bei der Bromierung mit 1 Moläquiv. Brom in Eisessig ein Gemisch der beiden 2-Bromketone 6 und 8 liefert, auf trennbar durch fraktionierte Kristallisation. Dem vorwiegend entstandenen Produkt vom Schmp. 259–260° wird auf Grund des CD und des IR-Spektrums die 2β -Brom-, dem in geringerer Ausbeute gebildeten Produkt vom Schmp.



236° die 2α -Brom-Konfiguration zuerteilt. Nach *Barton, Lewis* und *McGhie*⁵⁾ liegt bei 2β -Brom-3-oxo-triterpenen der Ring A infolge 1:3-diaxialer Wechselwirkungen in der Wannenform vor und damit das Bromatom in äquatorialer Stellung. Ein äquatoriales Halogenatom liefert zwar keinen Beitrag zum CD, verschiebt aber die Carbonylfrequenz von α -Halogenketonen nach höheren Werten. Tatsächlich hat das 2β -Bromketon 8 analog 2 einen positiven CD (Abbildung 3) und im IR-Spektrum eine Carbonylbande bei 1730/cm, die gegenüber 1710/cm von 2 die geforderte Verschiebung von 20/cm zeigt.

⁵⁾ D. H. R. Barton, D. A. Lewis und J. F. McGhie, J. chem. Soc. [London] 1957, 2907. Vgl. auch: J. Klinot und A. Vystrčil, Chem. and Ind. 1960, 1360; J. Levisalles, Bull. Soc. chim. France 1960, 551, und A. Lablache-Combier, J. Levisalles, J.-P. Pete und H. Rudler, ebenda 1963, 1689.

Das 1β -H- und das 2α -H-Atom in **8** entsprechen einem AB-System; demzufolge zeigt das NMR-Spektrum zwei Doublets bei $\tau = 6.4$ (1β -H) und $\tau = 4.6$ (2α -H) mit der Kopplungskonstante $J = 5$ Hz.



Abbild. 3. Zirkulardichrogramme von 2β - und 2α -Bromketon **8** und **6** sowie 2,2-Dibromketon **5**

Nach *Abraham* und *Holker*⁶⁾ gelten für die Kopplungskonstante J der beiden benachbarten Wasserstoffatome des Systems $-\text{CO}-\text{CHBr}-\text{CH}_2-$ die Beziehungen

- $J = 12.4 \cos^2 \Phi \quad 0^\circ \leq \Phi \leq 90^\circ$
- $J = 14.3 \cos^2 \Phi \quad 90^\circ \leq \Phi \leq 180^\circ$.

Diese Gleichungen können umgekehrt zur Berechnung von Φ und damit zur Aussage über die Konformation herangezogen werden. Für das 2β -Bromketon **8** folgt nach b) für Φ der Wert von 127° , entsprechend einer gering deformierten Wannenform für den Ring A; allerdings bleibt hier die Einwirkung der Cyangruppe unberücksichtigt. *Lehn* und *Ourisson*⁷⁾ finden aus NMR-Daten für den Bindungswinkel zwischen dem 2α - und dem 1β -Wasserstoffatom im 2β -Brom-3-oxo-*allo*-betulan den Wert $\Phi = 144^\circ$ und damit ebenfalls eine deformierte Wannenform des Ringes A.

Das 2α -Bromketon **6** hat einen negativen CD, der außerdem noch bathochrom verschoben ist (Abbild. 3). Dies kann nur so erklärt werden, daß der Ring A in einer Wannen- oder wannenähnlichen Form vorliegt, was axiales Brom zur Folge hat; die Carbonylbande liegt bei $1720/\text{cm}$ und damit zwischen der des Ausgangsketons und der des 2β -Bromketons.

6) *R. J. Abraham* und *J. S. E. Holker*, *J. chem. Soc. [London]* 1963, 806.

7) *J.-M. Lehn* und *G. Ourisson*, *Bull. Soc. chim. France* 1963, 1113.

Durch Abspaltung von Bromwasserstoff mittels Lithiumchlorid in Dimethylformamid wird schließlich **8** in das α,β -ungesättigte Keton **7** umgewandelt.

Die Bromierung von **2** mit 2 Moläquiv. Brom führt zum 2,2-Dibrom-3-oxo- α -cyan-*allo*-betulan (**5**) mit einem noch größeren negativen CD (Abbild. 3). Das NMR-Spektrum von **5** zeigt neben den Signalen der Protonen an den C-Atomen 19 und 28 ein Signal bei $\tau = 5.55$, entsprechend dem β -Wasserstoffatom.

Herrn Dr. G. Snatzke, Organisch-Chemisches Institut der Universität Bonn, danke ich wiederum herzlich für die Aufnahme von zahlreichen IR- und NMR-Spektren und Zirkulardichrogrammen, Herrn Dr. R. Tümmler, Forschungsinstitut Manfred von Ardenne, Dresden-Weißer Hirsch, für die Aufnahme des Molekülmassenspektrums und Herrn Prof. Dr. C. Djerrassi, Department of Chemistry, Stanford University, für die liebenswürdige Überlassung des *Bhacca-Williams*, Application of NMR-Spectroscopy in Organic Chemistry.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die IR-Spektren wurden mit dem Perkin-Elmer Spektralphotometer 221, die UV-Spektren mit dem Zeiss Spektralphotometer VSU 1, die Zirkulardichrogramme mit dem Dichrographen von Roussel-Jouan und die NMR-Spektren mit dem Varian A 60 mit TMS als innerem Standard aufgenommen. Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

19 β .28-Epoxy-3-oxo-1 α -cyan-18 α H-oleanan (2): 5.0 g *3-Oxo-allo-betulen-(1)* werden in 600 ccm Methanol mit 10 ccm *Acetoncyanhydrin*, 10 ccm Tetrahydrofuran und 10 ccm 10-proz. wäbr. Natriumcarbonatlösung 26 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Eindampfen der Lösung i. Vak. wird der Rückstand mit Wasser versetzt, das ausgeschiedene Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und 2mal aus Methanol/Methylenchlorid umkristallisiert: 3.7 g (74%) Prismen vom Schmp. 270–271°, $[\alpha]_D^{20} = +97^\circ$ ($c = 1.40$, in Chlf.). R_F 0.39 (Al_2O_3 , Akt. I, Chlf.).

$\text{C}_{31}\text{H}_{47}\text{NO}_2$ (465.7) Ber. C 79.95 H 10.17 N 3.01 Gef. C 79.81 H 9.92 N 3.35

19 β .28-Epoxy-3-oximino-1 α -cyan-18 α H-oleanan (3): Aus 0.25 g *Keton 2* in 10 ccm Pyridin mit 0.60 g *Hydroxylamin-hydrochlorid* in 3 Stdn. bei 70°. Nach üblicher Aufarbeitung und Kristallisation aus Äthanol/Chloroform 0.20 g (80%) sechseckige Blättchen vom Schmp. 325–326° (Zers.).

$\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_2$ (480.7) Ber. C 77.45 H 10.07 N 5.83 Gef. C 78.00 H 10.42 N 5.76

19 β .28-Epoxy-3-oxo-2-anti-oximino-1 α -cyan-18 α H-oleanan (4): Zu einer Lösung von 3.0 g Kalium in 300 ccm tert.-Butylalkohol gibt man 3.0 g *Ketonitril 2*, röhrt 10 Min. unter Stickstoff und lässt dann innerhalb von 15 Min. unter Röhren eine Lösung von 1 ccm *Isoamylnitrit* in 20 ccm tert.-Butylalkohol zutropfen, wobei sich das Reaktionsgemisch gelbbräun färbt. 24 Stdn. später wird mit 1500 ccm Wasser verdünnt, mit Sälsäure angesäuert, der Niederschlag nach einiger Zeit abgesaugt, mit Wasser gewaschen und i. Vak. über Calciumchlorid und Kaliumhydroxyd getrocknet. Nach Kristallisation aus Methanol/Methylenchlorid 2.5 g (83%) gelbe prismatische Nadeln vom Schmp. 254–255° (Zers.), $[\alpha]_D^{20} = +46^\circ$ ($c = 1.40$, in Chlf.).

$\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_3$ (494.7) Ber. C 75.26 H 9.37 N 5.66 Gef. C 76.10 H 9.27 N 4.89

19 β .28-Epoxy-3-oxo-1 α -cyan-18 α H-oleanen-(1) (7)

a) Durch Umsetzung des Oximinoketons **4** mit Chloramin: 2.3 g *Oximinoketon 4* werden in 80 ccm Methanol unter Zusatz von 1.0 g Natriumhydroxyd gelöst und die Lösung nach Zu-

gabe von 10 ccm konz. wäsr. *Ammoniaklösung* auf 0° abgekühlt. Anschließend wird unter Röhren eine Lösung von 5 ccm 15-proz. *Natriumhypochlorit* in 5 ccm Wasser innerhalb von 15 Min. zugetropft. Nach etwa 10 Min. bildet sich ein kristalliner gelblicher Niederschlag, der nach 4 stdg. Aufbewahren bei 20° abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und wiederholt aus Aceton umkristallisiert wird: 1.2 g (52%) gelbe Prismen vom Schmp. 249 bis 250°, $[\alpha]_D^{20}$: +40° (c = 1.13, in Chlf.), nach Misch-Schmp., IR- und UV-Spektrum sowie CD identisch mit dem nachstehend beschriebenen Produkt.

b) 0.75 g *2β-Bromketon 8* werden in 30 ccm Dimethylformamid mit 2.0 g wasserfreiem *Lithiumchlorid* 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt; nach dem Abkühlen auf 100° wird bis zur Kristallisation mit Wasser versetzt, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Methanol/Methylenchlorid umkristallisiert: 0.5 g (67%) gelbe Prismen vom Schmp. 249--250°, $[\alpha]_D^{20}$: +47° (c = 1.07, in Chlf.).

$C_{31}H_{45}NO_2$ (463.7) Ber. C 80.29 H 9.78 N 3.02 Gef. C 81.37 H 9.39 N 3.56

2β- und 2a-Brom-19β.28-epoxy-3-oxo-1a-cyan-18aH-oleanan (8) und (6): 1.0 g *Keton 2* wird in 50 ccm Eisessig unter Erwärmung gelöst und nach Zugabe von 0.71 g *Pyridinium-perbromid-hydrobromid* 24 Stdn. im diffusen Tageslicht bei Raumtemp. aufbewahrt. Dann wird tropfenweise mit Wasser verdünnt, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Methanol/Methylenchlorid umkristallisiert: 0.64 g (64%) *2β-Bromketon 8* in prismatischen Blättchen vom Schmp. 259--260° (Zers.), $[\alpha]_D^{20}$: +47° (c = 1.37, in Chlf.).

Das nach dem Einengen der Mutterlauge resultierende Produkt liefert nach wiederholter Kristallisation zunächst aus Methanol/Methylenchlorid und dann aus Methanol/Wasser 50 mg (5%) *2a-Bromketon 6* in Nadeln vom Schmp. 235--236° (Zers.), $[\alpha]_D^{20}$: +47° (c = 0.86, in Chlf.).

$C_{31}H_{46}BrNO_2$ (544.6) Ber. C 68.36 H 8.51 Br 14.76 N 2.57

β: Gef. C 67.77 H 8.52 Br 14.42 N 3.29

α: Gef. C 68.10 H 8.50 Br 15.89 N 3.00

2.2-Dibrom-19β.28-epoxy-3-oxo-1a-cyan-18aH-oleanan (5): 0.5 g *Ketonitril 2* werden in 25 ccm Eisessig unter Erwärmung gelöst und mit 0.71 g *Pyridiniumperbromid-hydrobromid* 24 Stdn. im diffusen Tageslicht bei Raumtemp. aufbewahrt. Nach dem Verdünnen mit Wasser wird der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und 3 mal aus Methanol/Methylenchlorid umkristallisiert: 0.4 g (80%) Nadeln vom Schmp. 220° (Zers.), $[\alpha]_D^{20}$: +5° (c = 1.36, in Chlf.).

$C_{31}H_{45}Br_2NO_2$ (623.5) Ber. C 59.71 H 7.27 Br 25.63 N 2.24

Gef. C 59.63 H 7.51 Br 25.11 N 2.64

[177/65]