

# ZUR RÉTRO-DIELS-ALDÈR-REAKTION PENTA-CYCLISCHER TRITERPENE UNTER ELEKTRONENBESCHUSS

## PROTOÄSCIGENIN UND VERWANDTE VERBINDUNGEN

C. WÜNSCHE und I. LÖW

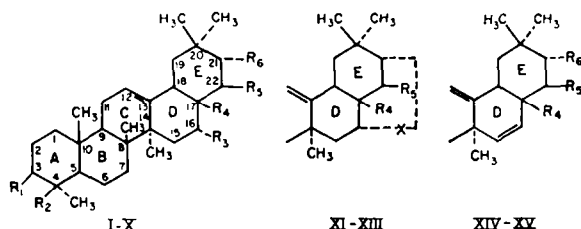
Organisch-Chemisches Institut der Universität und  
Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Institut für Chemie, Heidelberg

(Received 30 November 1965)

**Abstract**—If at least one of the hydroxyl groups attached to ring D or E of protoescigenins is substituted, then the moiety at C-16 will be eliminated in the form of water, acetic acid or acetone before the Retro-Diels-Alder-reaction takes place.

BEI der Strukturaufklärung pentacyclischer Triterpene erweist sich die Massenspektrometrie als äusserst nützlich, weil an dem relativ grossen cyclischen System das Fehlen oder Vorhandensein einzelner funktioneller Gruppen tiefgreifende Änderungen im Fragmentierungsweg bewirkt. Insbesondere erleichtert eine isolierte Doppelbindung die Lokalisierung von Substituenten durch Induktion einer Spaltung, die erstmals von Biemann am Beispiel des  $\alpha$ -Ionons als "Retro-Diels-Alder-Reaktion" (RDA) beschrieben wurde.<sup>1</sup>

Im Zusammenhang mit Untersuchungen der bei saurer Hydrolyse des Roßkastaniensaponins Äscin entstehenden zuckerfreien Spaltstücke haben wir die Massenspektren der folgenden  $\Delta^{12}$ -ungesättigten Oleanene aufgenommen.

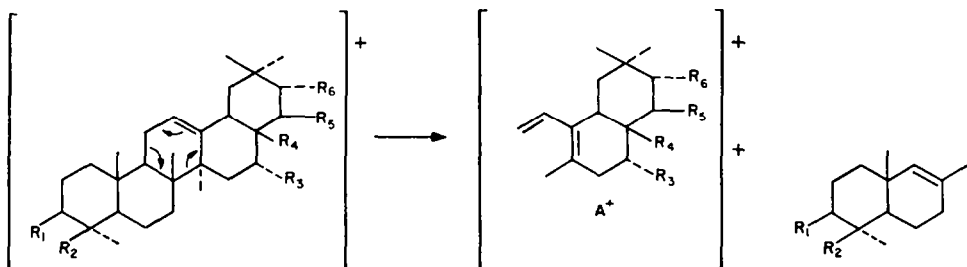


|      | $R_1$ | $R_2$                       | $R_3$ | $R_4$   | $R_5$ | $R_6$ | X                                  |
|------|-------|-----------------------------|-------|---|-------|-------|------------------------------------|
| I    | OH    | $\text{CH}_2\text{OH}$      | OH    | $\text{CH}_2\text{OH}$  | OH    | OH    | —                                  |
| II   | OH    | $\text{CH}_3$               | OH    | $\text{CH}_2\text{OH}$  | OH    | OH    | —                                  |
| III  | OH    | $\text{CH}_2\text{OH}$      | OAc   | $\text{CH}_2\text{OH}$  | OH    | OH    | —                                  |
| IV   | OH    | $\text{CH}_2\text{OH}$      | OH    | $\text{CH}_2\text{OH}$  | OH    | OAcyl | —                                  |
| V    | OH    | $\text{CH}_2\text{OH}$      | OH    | $\text{CH}_2\text{OAcyl}$                                     | OH    | OH    | —                                  |
| VI   | OH    | $\text{CH}_2\text{OH}$      | OAc   | $\text{CH}_2\text{OH}$  | OH    | OAcyl | —                                  |
| VII  | OAc   | $\text{CH}_2\text{OAc}$     | OH    | $\text{CH}_2\text{OAc}$                                       | OAc   | OAc   | —                                  |
| VIII | OAc   | $\text{CH}_3$               | OH    | $\text{CH}_2\text{OAc}$                                       | OAc   | OAc   | —                                  |
| IX   | OAc   | $\text{CH}_2\text{OAc}$     | OAc   | $\text{CH}_2\text{OAc}$                                       | OAc   | OAc   | —                                  |
| X    | OAc   | $\text{CH}_2\text{OAc}$     | OAc   | $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$               | O—    | OAc   | —                                  |
| XI   | OAc   | $\text{CH}_2\text{OAc}$     | —     | $\text{CH}_2\text{OAc}$                                       | OAc   | —     | O                                  |
| XII  | OAc   | $\text{CH}_3$               | —     | $\text{CH}_2\text{OAc}$                                       | OAc   | —     | O                                  |
| XIII | OAc   | $\text{CH}_2\text{OAc}$     | —     | $\text{CH}_2\text{OAc}$                                       | OAc   | —     | $\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ |
|      |       |                             |       |   |       |       | O                                  |
| XIV  | OH    | $\text{CH}_2\text{OH}$      | —     | $\text{CH}_2\text{OH}$  | OH    | OH    | —                                  |
| XV   | OAc   | $\text{CH}_3$               | —     | $\text{CH}_2\text{OAc}$                                       | OAc   | OAc   | —                                  |
|      |       | $\text{Ac} = \text{COCH}_3$ |       | $\text{Acyl} = \text{COC}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_3$ |       |       |                                    |

<sup>1</sup> K. Biemann, *Angew. Chem.* 74, 102 (1962).

I = Protoäscigenin;<sup>3</sup> II = Äscinidin<sup>3,4</sup> (Barringtonol C);<sup>4,5</sup> III, VII und IX = Acetyl-protoäscigenine;<sup>3,6</sup> IV und V = Protoäscigenin-tiglinsäure(angelicasäure)-ester;<sup>6</sup> VI = Acetyl-protoäscigenin-tiglinsäure(angelicasäure)-ester;<sup>6</sup> VIII = Tetraacetyl-äscinidin;<sup>3,4</sup> XI = Tetraacetyl-äscigenin;<sup>7</sup> XII = Triacetyl-anhydro-äscinidin (Triacetyl-barringtonol D);<sup>4,8</sup> X und XIII – acetylierte Monoacetonverbindungen des Protoäscigenins;<sup>6</sup> XIV = Isoäscigenin;<sup>9</sup> XV = Isoanhydro-äscinidin-tetraacetat (Isobarringtonol D-tetraacetat).<sup>10</sup>

Die RDA-Produkte dieser Verbindungen hängen in definierter Weise von der Substituentenstellung in den Ringen D und E ab. Es bildet sich nämlich nicht in allen Fällen das Ion A, wie es einer primären, normalen RDA entsprechen würde:



Vielmehr war bei den Verbindungen III bis X und XIII eine Verschiebung des RDA-Produkts zu niedrigeren Massenzahlen zu beobachten (Tabelle 1).

Eine solche Verschiebung um 18 bzw. 60 Masseneinheiten (ME) wurde bereits an

TABELLE 1

|      | M <sup>+</sup> (m/e) | A <sup>+</sup> (m/e) |       | Diff. (ME) |        |
|------|----------------------|----------------------|-------|------------|--------|
|      |                      | theor.               | beob. |            |        |
| I    | 506                  | 282                  | 282   | —          | Abb. 1 |
| II   | 490                  | 282                  | 282   | —          |        |
| III  | 548                  | 324                  | 264   | 60         |        |
| IV   | 588                  | 364                  | 346   | 18         | Abb. 2 |
| V    | 588                  | 364                  | 346   | 18         |        |
| VI   | 630                  | 406                  | 346   | 60         |        |
| VII  | 716                  | 408                  | 390   | 18         |        |
| VIII | 658                  | 408                  | 390   | 18         |        |
| IX   | 758                  | 450                  | 390   | 60         | Abb. 3 |
| X    | 714                  | 406                  | 346   | 60         |        |
| XI   | 656                  | 348                  | 348   | —          |        |
| XII  | 598                  | 348                  | 348   | —          |        |
| XIII | 714                  | 406                  | 348   | 58         |        |
| XIV  | 488                  | 264                  | 264   | —          |        |
| XV   | 640                  | 390                  | 390   | —          |        |

<sup>3</sup> R. Kuhn und I. Löw, *Liebigs Ann.* **669**, 183 (1963).

<sup>4</sup> R. Kuhn und I. Löw, *Tetrahedron Letters* 891 (1964).

<sup>5</sup> R. Tschesche und G. Wulff, *Tetrahedron Letters* 1569 (1965).

<sup>6</sup> A. K. Barua und P. Chakrabarti, *Tetrahedron* **21**, 381 (1965).

<sup>7</sup> R. Kuhn und I. Löw, *Tetrahedron* **22**, 1899 (1966).

<sup>8</sup> C. Cainelli, A. Melera, D. Arigoni und O. Jeger, *Helv. Chim. Acta* **40**, 2390 (1957).

<sup>9</sup> S. K. Chakraborti und A. K. Barua, *Tetrahedron* **19**, 1727 (1963).

<sup>10</sup> J. B. Thomson, *Tetrahedron Letters* 2229 (1965).

<sup>11</sup> S. K. Chakraborti und A. K. Barua, *Experientia* **18**, 66 (1962).

$\Delta^{12}$ -ungesättigten Oleanenen beobachtet,<sup>11</sup> wenn die Ringe D oder E Hydroxy- oder Acetoxygruppen enthalten. Jedoch konnte eine primäre, thermische Wasser- oder Essigsäure-abspaltung im geheizten Einlasssystem als Erklärung dienen. Auch Grützmaker<sup>12</sup> fand beim "Desglykoäscin" ein Ion A, das 60 ME niedriger liegt, als es eine RDA von dem angenommenen Molekül-ion aus fordert. Bei dieser Verbindung handelt es sich aber nicht um einen Acetoxy- $\alpha$ -methylbuttersäure-ester des Äscigenins<sup>12</sup> sondern um Protoäscigenin-tiglin(angelica)säure-ester<sup>6</sup> (IV), wie ein direkter Vergleich ergeben hat. Das (M-42)-Fragment-ion ( $m/e$  588) ist also in Wirklichkeit das Molekül-ion; das RDA-Produkt ist somit um nur 18 ME (von  $m/e$  364 nach 346) verschoben.

Da wir bei jeder Verbindung mit Ausnahme von VI einen dem Molekül-ion entsprechenden Peak registrieren konnten, aber auch bei den Substanzen III bis X und XIII stets nur ein RDA-Ion (nämlich das zu tieferen Massen verschobene) fanden, ist eine Thermolyse vor der Ionisierung auszuschliessen. Als Erklärung bleibt gemäss den allgemeinen Prinzipien der RDA<sup>13</sup> nur die Konkurrenz mit einer anderen Spaltungsreaktion. Es zeigte sich, dass diese Konkurrenzreaktion die Eliminierung des an C-16 befindlichen Substituenten ( $R_3$ ) als Neutralteil darstellt. Sie ist in all den Fällen der RDA vorgelagert, in denen die Ringe D oder E mindestens eine Estergruppe besitzen und sich an C-16 eine freie oder veresterte Hydroxylgruppe befindet. Die Stellungsspezifität ist anhand des untersuchten Materials eindeutig, da die Struktur sämtlicher Verbindungen (mit Ausnahme von Substanz III, deren Struktur unter Mithilfe der Massenspektren geklärt wurde) durch andere physikalische und chemische Befunde als gesichert gelten darf.<sup>6</sup> So zeigt beispielsweise das Pentaacetat VII eine Verschiebung des RDA-Ions um lediglich 18 ME: die einzige freie Hydroxylgruppe sitzt an C-16. Das Tetraacetat XV besitzt ein unverschobenes RDA-Produkt, da es keinen C-16-Substituenten hat. Demgegenüber verliert das Monoacetat III vor der RDA bereits Essigsäure, die sich als Estergruppe an C-16 befindet.

Der Mechanismus der Eliminierungsreaktion bleibt ohne Deuterierungsversuche fraglich. Möglicherweise besteht eine Abhängigkeit von der Art des Substituenten; denn während für die Essigsäureabspaltung aus Cholestan-3 $\beta$ -ol-acetat eine 1,2-Eliminierung nachgewiesen wurde,<sup>14</sup> konnte für die Wasserabspaltung beim Norbornol als cyclischem Alkohol eine 1,2-Eliminierung ausgeschlossen werden.<sup>15</sup>

Das Ion A spaltet im weiteren Verlauf die freien oder veresterten Hydroxylgruppen als Wasser, Essigsäure oder Tiglin-(Angelica)-säure ab. Für diese Schritte existieren jeweils metastabile Peaks. Für den C-17-Substituenten ( $R_4$ ) gilt teilweise, was für  $\Delta^{12}$ -ungesättigte Oleanene gefunden wurde<sup>11,16,17</sup>: metastabile Peaks belegen, dass er in toto abgespalten werden kann. Jedoch ist bei  $R_4 = \text{CH}_2\text{OAc}$  das Ausmass der Essigsäure-abspaltung grösser, bei  $R_4 = \text{CH}_2\text{OH}$  werden neben 31 mit vergleichbarer Intensität auch 30 ME verloren, und bei  $R_4 = \text{CH}_2\text{OAcyl}$  wird der Substituent ausschliesslich schrittweise fragmentiert (Abb. 1-3).

<sup>11</sup> H. Budzikiewicz, J. M. Wilson und C. Djerassi, *J. Amer. Chem. Soc.* **85**, 3688 (1963).

<sup>12</sup> R. Tschesche, U. Axen und G. Snatzke, *Liebigs Ann.* **669**, 171 (1963).

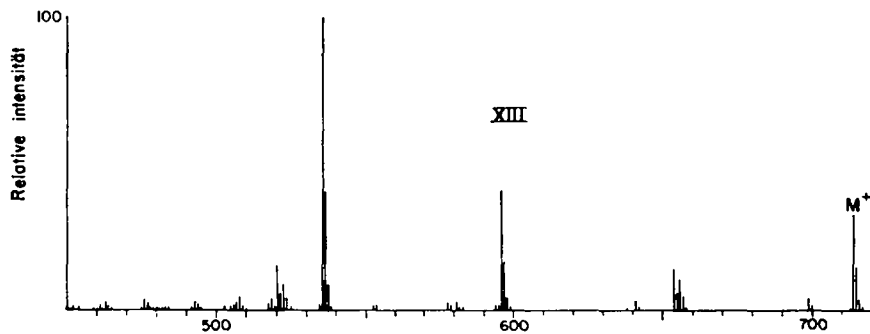
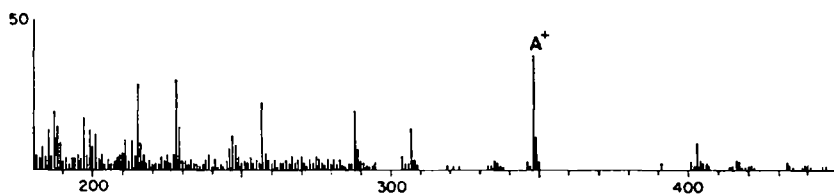
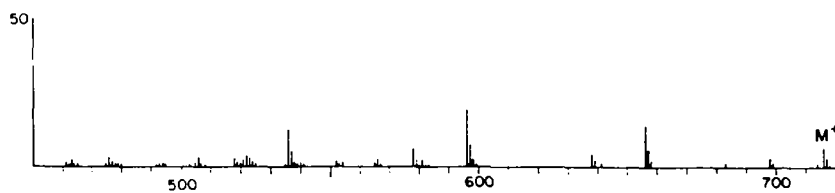
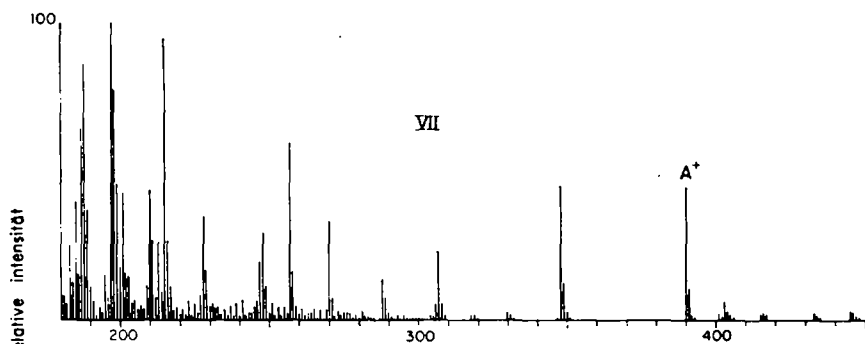
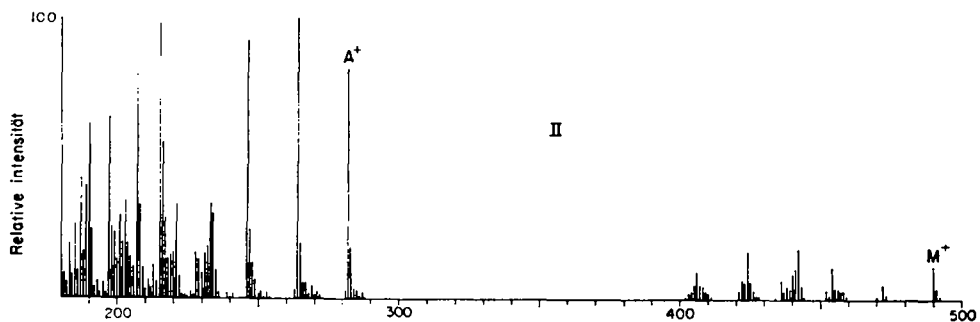
<sup>13</sup> H. Budzikiewicz, J. I. Brauman und C. Djerassi, *Tetrahedron* **21**, 1855 (1965).

<sup>14</sup> H. Budzikiewicz, C. Djerassi und D. Williams, *Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry* Vol. 2: *Steroids, Terpenoids, Sugars and Miscellaneous Classes* S. 98. Holden-Day, San Francisco (1964).

<sup>15</sup> W. Benz und K. Biemann, *J. Amer. Chem. Soc.* **86**, 2375 (1964).

<sup>16</sup> C. Djerassi, H. Budzikiewicz und J. M. Wilson, *Tetrahedron Letters* 263 (1962).

<sup>17</sup> Ref. 12, S. 122 ff.



Auch das Molekül- on selbst eliminiert nacheinander die sauerstoff, altigen Substituenten in Form von Wasser, Essigsäure, Tiglin(Angelica)-säure oder Aceton (vgl. die Abbildungen).

Alle Massenspektren wurden mit einem Atlas CH 4-Gerät aufgenommen. Die Proben wurden direkt in die Ionenquelle TO 4 eingeführt und bis zur Erreichung eines ausreichenden Dampfdrucks geheizt. Die Elektronenenergie betrug 70 eV, der Emissionsstrom 20  $\mu$ A.

Der eine von uns (C.W.) dankt der Deutschen Forschungsgemeinschaft, die das Gerät zur Verfügung gestellt hat.