

SIEGFRIED HUNECK

Photochemische Umsetzungen, III¹⁾; Triterpene, XI²⁾

Die Darstellung von 3-Oxo-2-diazo-lupen-(20(29)) sowie 3-Oxo-2-diazo-oleanen-(12)-säure-(28)-methylester und deren photochemische Umwandlung in A-Nor-Verbindungen

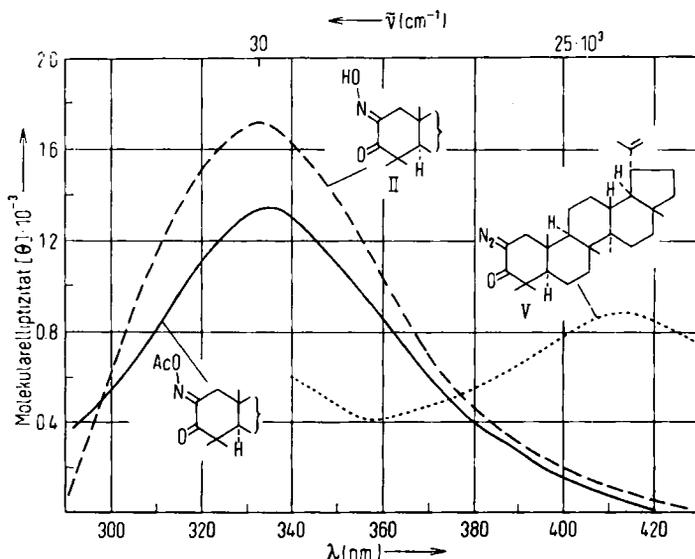
Aus dem Institut für Pflanzenchemie der Technischen Universität Dresden,
Tharandt bei Dresden

(Eingegangen am 13. Januar 1965)

Die im Titel genannten Verbindungen werden photochemisch in 2 β -Carboxy-A-nor-lupen-(20(29)) (VI) sowie die epimeren Ester XV und XVI umgelagert.

In Fortführung der Untersuchungen an Triterpendifazoketonen²⁾ wurden die 2-Diazo-3-ketone des Lupens-(20(29)) und des Oleanens-(12)-säure-(28)-methylesters hergestellt und photochemisch umgelagert. Beide Diazoketone sind auf dem bereits beim 3-Oxo-2-diazo-*allo*-betulan beschrifteten Wege zugänglich²⁾.

3-Oxo-lupen-(20(29)) (I), erhalten durch Oxydation von Lupeol mit Jones-Reagenz, wird in *tert.*-Butylalkohol mit Isoamylnitrit in Gegenwart von Kalium-*tert.*-butylat zum 3-Oxo-2-*anti*-oximino-lupen-(20(29)) (II) umgesetzt, das sich zum 2.3-Dioxim



Abbild. 1. Zirkulardichrogramme von 3-Oxo-2-*anti*-oximino- (II), 3-Oxo-2-*anti*-acetoximino- (IV) und 3-Oxo-2-diazo-lupen-(20(29)) (V)

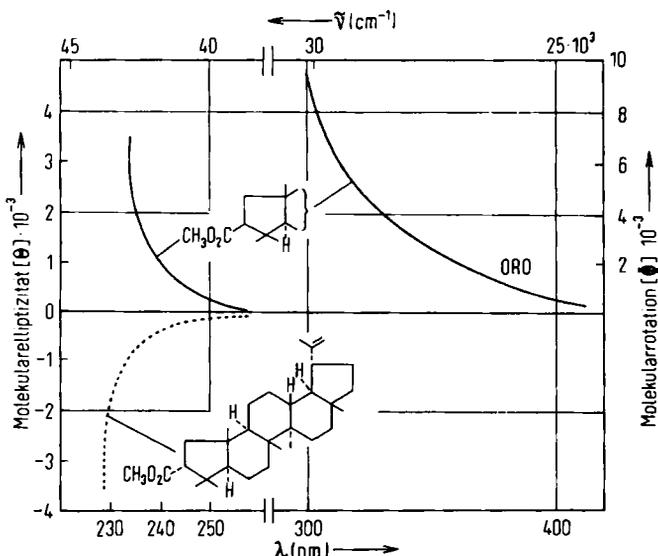
¹⁾ Teil der Habilitationsschrift S. HUNECK, Techn. Univ. Dresden 1964.

²⁾ II. bzw. X. Mittel.: S. HUNECK, Chem. Ber. **98**, 1837 [1965].

(III) oximieren und zum Acetoxim (IV) acetylieren läßt. Die *anti*-Konfiguration der Oximino-OH-Gruppe in bezug auf die 3-Keto-Gruppe folgt aus der bathochromen Verschiebung des UV-Maximums auf Zusatz von Natronlauge (vgl. Versuchsteil). Der Zirkulardichroismus (CD) von II ist positiv, in Analogie zum CD des 3-Oxo-2-*anti*-oximino-*allo*-betulans²⁾; der CD von IV nimmt etwa den gleichen Verlauf, lediglich mit kleinerem Maximum (Abbild. 1).

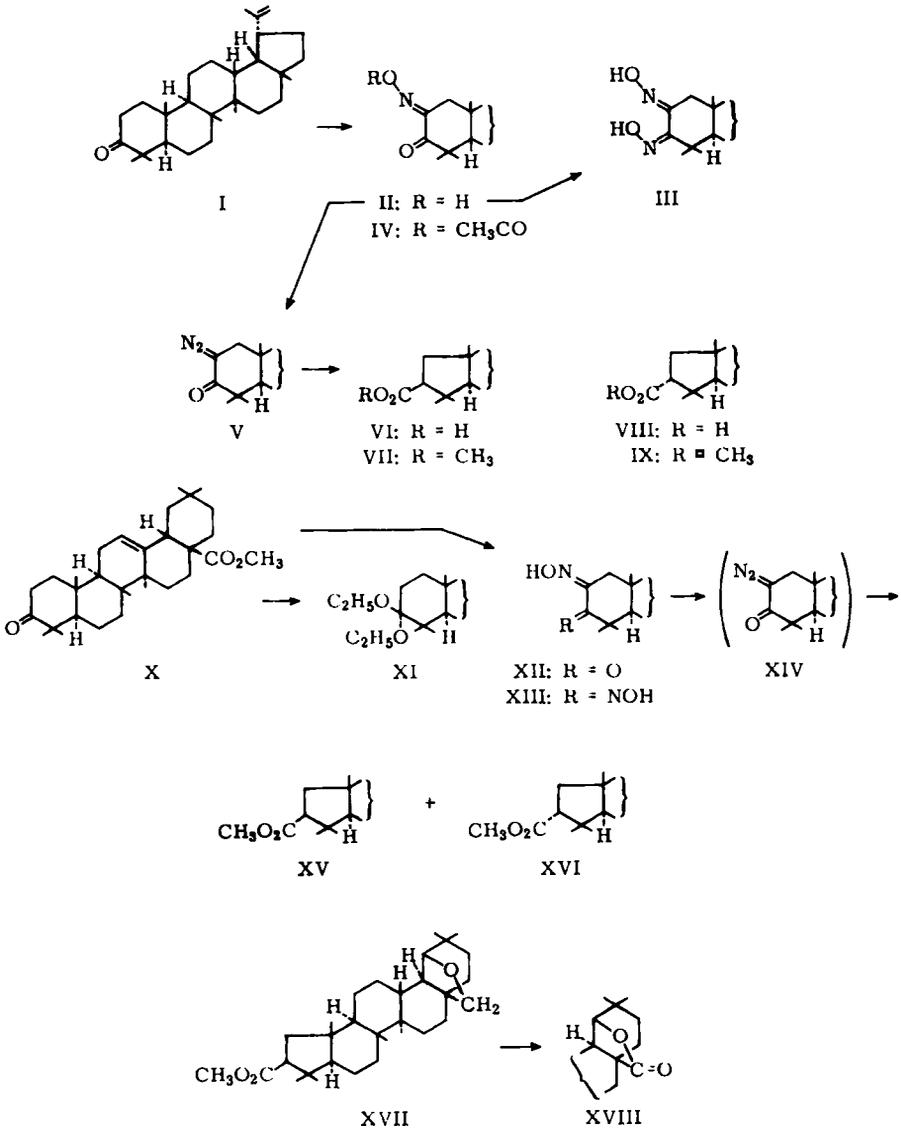
Die FORSTER-Reaktion mit II liefert 3-Oxo-2-diazo-lupen-(20(29)) (V), das den erwarteten CD zeigt.

Bestrahlung des Diazoketons V in wäßrigem Äther mit einer Quecksilberdampflampe (Typ S 81 der Quarzlampengesellschaft Hanau) liefert ausschließlich 2 β -Carboxy-A-nor-lupen-(20(29)) (VI), das sich mit Diazomethan zum Methylester VII verestern läßt; letzterer resultiert ebenfalls bei der Belichtung von V in methanolischer Lösung. VII läßt sich zur 2 α -Säure VIII verseifen, die mit Diazomethan den 2 α -Methylester IX gibt. Die Konfigurationszuordnung beruht einmal auf der Epimerisierung des 2 β -Methylesters und zum anderen auf dem CD der epimeren Methylester: VII zeigt in Analogie zur A-Nor-*allo*-betulan-Verbindung²⁾ einen Anstieg zum positiven Maximum, IX einen Anstieg zum negativen Maximum. Die vergleichsweise aufgenommene optische Rotationsdispersion (ORD) von VII zeigt erwartungsgemäß eine einfache positive Kurve. Da der CD nur im engsten Bereich des optisch aktiven Chromophors anspricht, die ORD dagegen einen wesentlich breiteren optischen Bereich umfaßt, ist in diesem Falle die ORD dem CD überlegen (Abbild. 2).

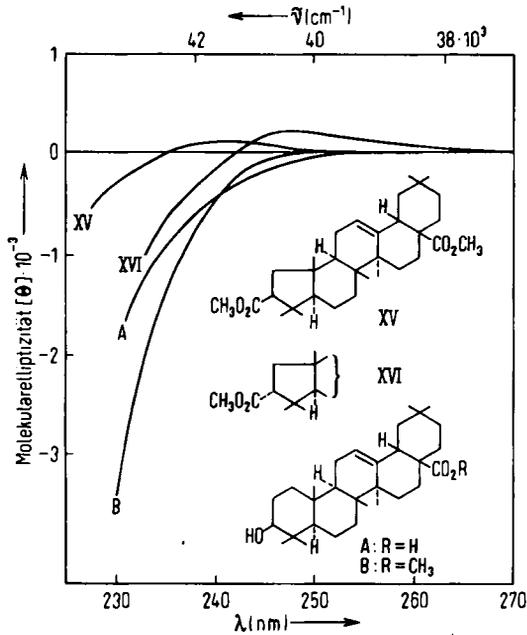


Abbild. 2. Zirkulardichroigramme von 2 α - (IX) und 2 β -Methoxycarbonyl-A-nor-lupen-(20(29)) (VII) und Rotationsdispersionskurve der 2 β -Verbindung

Als zweites Diazoketon wurde ausgehend vom Oleanonsäure-methylester (X), zu dessen weiterer Charakterisierung das Diäthylacetal (XI) hergestellt wurde, über das Oximinoketon XII, das mit Hydroxylamin das Dioxim XIII bildet, der 3-Oxo-

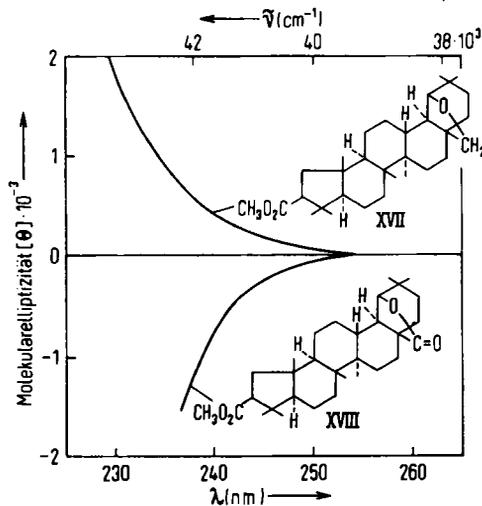


2-diazo-oleanen-(12)-säure-(28)-methylester (XIV) hergestellt und in methanolischer Lösung belichtet. Nach Chromatographie werden zwei Methylester (XV und XVI) isoliert; der in höherer Ausbeute anfallende Ester hat den niedrigeren R_F -Wert und dürfte die 2 β -Konfiguration (XV) besitzen. Der CD kann hier nicht zur Konfigurationsbestimmung herangezogen werden, da die Einführung einer C-28-Carboxylfunktion zu einem starken Anstieg des CD nach negativen Werten hin führt. Sowohl Oleanolsäure, Oleanolsäure-methylester als auch die beiden epimeren Methylester XV und XVI haben einen CD, der zu einem negativen Maximum ansteigt (Abbild. 3).



Abbild. 3. Zirkulardichrogramme der beiden epimeren Methylester XV und XVI sowie von Oleanolsäure und Oleanolsäure-methylester

Den starken Einfluß der C-28-Carboxylfunktion zeigt der Vergleich des CD von 19 β -28-Epoxy-2 β -methoxycarbonyl-A-nor-18 α H-oleanan (XVII) und 2 β -Methoxycarbonyl-A-nor-18 α H-olean-28.19 β -olid (XVIII). Das Lacton XVIII resultiert aus XVII durch Oxydation mit Chromtrioxyd und hat einen CD, der nach einem negativen Maximum zustrebt, während XVII einen positiven CD hat (Abbild. 4).



Abbild. 4. Zirkulardichrogramme von 2 β -Methoxycarbonyl-A-nor-18 α H-olean-28.19 β -olid (XVIII) und 19 β -28-Epoxy-2 β -methoxycarbonyl-A-nor-18 α H-oleanan (XVII)

Herrn Dr. G. SNATZKE vom Organisch-Chemischen Institut der Universität Bonn danke ich wiederum sehr herzlich für die Aufnahme der Zirkulardichrogramme und zahlreicher IR-Spektren. Herrn Dr. J.-M. LEHN, Institute de Chimie, Université Strasbourg, danke ich für die Aufnahme der ORD-Kurve.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Betreffs der allgemeinen Methoden siehe l. c.²⁾

3-Oxo-lupen-(20/29) (I): 5.0 g *Lupeol* (Schmp. 211–212°) werden in 300 ccm Aceton bei 20° mit 6 ccm JONES-Reagenz oxydiert; anschließend wird langsam mit konz. wäbr. Oxalsäurelösung verdünnt, wobei das Keton ausfällt. Aus Methanol/Methylenchlorid 4.2 g Prismen vom Schmp. 170–171°.

3-Oxo-2-anti-oximino-lupen-(20/29) (II): Zu einer Lösung von 3 g *Kalium* in 200 ccm *tert.-Butylalkohol* werden 4.0 g I gegeben und 30 Min. unter Stickstoff gerührt. Zu der klaren Lösung wird innerhalb von 15 Min. bei Raumtemperatur eine Lösung von 1.5 ccm *Isoamylnitrit* in 15 ccm *tert.-Butylalkohol* unter Rühren getropft, wobei sich das Reaktionsgemisch rotbraun färbt. Nach 24 Stdn. bei 20° wird mit 1000 ccm Wasser verdünnt und mit Salzsäure angesäuert, wobei ein gelbliches Harz ausfällt, das sich beim Schütteln zusammenballt. Das Harz wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen und i. Vak. über Natriumhydroxyd getrocknet. Das blaßgelbe Pulver kristallisiert beim Behandeln mit Methanol sofort. Nach zweimaliger Kristallisation aus Methanol/Methylenchlorid 2.5 g farblose prismatische Blättchen vom Schmp. 260–261° (Zers.), $[\alpha]_D^{20}$: +139° ($c = 1.50$; Chlf.). IR: 1635 (CN), 1710 (CO), 3260/cm (N–OH). UV (Methanol): λ_{\max} 240 nm ($\log \epsilon 4.0$); in NaOH λ_{\max} 292 nm ($\log \epsilon 4.2$).

$C_{30}H_{47}NO_2$ (453.7) Ber. C 79.42 H 10.44 N 3.09 Gef. C 79.12 H 10.25 N 3.20

2.3-amphi-Dioximino-lupen-(20/29) (III): 0.20 g *Oximinoketon II* werden in 5 ccm Pyridin mit 0.25 g *Hydroxylaminhydrochlorid* 24 Stdn. bei Raumtemperatur aufbewahrt. Nach dem Verdünnen mit Wasser wird der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und i. Vak. getrocknet. Das schwach rosafarbene Produkt kristallisiert aus wenig Methanol nach mehrstdg. Aufbewahren im Eisschrank. Aus Methanol und dann aus Methanol/Methylenchlorid tetraedrische Prismen vom Schmp. 244–245° (Zers.).

$C_{30}H_{48}N_2O_2$ (468.7) Ber. C 76.87 H 10.32 N 5.98 Gef. C 77.63 H 10.15 N 5.71

3-Oxo-2-anti-acetoximino-lupen-(20/29) (IV): Aus 0.20 g *Oximinoketon II* in 3 ccm Pyridin und 3 ccm *Acetanhydrid* innerhalb von 24 Stdn. bei 20°. Aus Methanol 0.11 g Nadeln vom Schmp. 138–140°. IR: 1635 (CN), 1700 (3-CO), 1780/cm (CH_3CO_2N-).

$C_{32}H_{49}NO_3$ (495.7) Ber. C 77.53 H 9.96 N 2.83 Gef. C 77.62 H 9.73 N 2.42

3-Oxo-2-diazo-lupen-(20/29) (V): 1.0 g *Oximinoketon II* wird in 80 ccm Methanol unter Zusatz von 0.6 g Natriumhydroxyd gelöst und nach Versetzen mit 10 ccm konz. wäbr. Ammoniak im Eisbad auf 0° gekühlt. Dann wird unter Rühren innerhalb von 10 Min. eine mit 3 ccm Wasser verdünnte Lösung von 3 ccm frisch bereiteter *Natriumhypochlorit*-Lösung zugegeben und 6 Stdn. unter Lichtausschluß bei Raumtemperatur aufbewahrt. Bereits nach 30 Min. scheiden sich gelbe Nadeln ab, die abgesaugt, mit Methanol gewaschen, bei 20° getrocknet und aus Methylenchlorid/Aceton umkristallisiert werden. 0.8 g zitronengelbe Prismen vom Schmp. 150–151° (Zers.), $[\alpha]_D^{20}$: +104° ($c = 1.35$; Chlf.). UV (Methanol): λ_{\max} 292 nm ($\log \epsilon 4.0$).

$C_{30}H_{46}N_2O$ (450.7) Ber. C 79.95 H 10.29 N 6.22 Gef. C 80.09 H 9.81 N 5.66

2 β -Carboxy-A-nor-lupen-(20/29) (VI): 0.50 g *Diazoketon V* werden in 100 ccm mit Wasser gesätt. Äther unter Wasserkühlung und Durchleiten von Stickstoff 10 Min. mit einer

Tauchlampe S 81 bestrahlt. Die nunmehr farblose Lösung wird mit konz. Kalilauge geschüttelt, wobei sich das schwerlösliche Kaliumsalz der A-Nor-Säure in der Zwischenphase abscheidet, das abgetrennt, zweimal mit Äther gewaschen und durch Schütteln mit 10-proz. Schwefelsäure zersetzt wird. Die freie Säure wird ausgeäthert, die äther. Lösung mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der farblose Rückstand liefert nach zweimaliger Kristallisation aus Methylenchlorid/Aceton 0.15 g Blättchen vom Schmp. 273–275°, $[\alpha]_D^{20}$: +12° ($c = 1.25$; Chlf.).

$C_{30}H_{48}O_2$ (440.7) Ber. C 81.76 H 10.98 Gef. C 82.06 H 10.25

2β-Methoxycarbonyl-A-nor-lupen-(20(29)) (VII)

a) *Durch Veresterung von VI*: 60 mg *2β-Säure VI* werden in 5 ccm Äther mit überschüss. äther. *Diazomethan*-Lösung 24 Stdn. bei 20° aufbewahrt. Nach üblicher Aufarbeitung wird der Rückstand in 5 ccm Hexan über 3 g Al_2O_3 chromatographiert. 100 ccm Hexan eluieren 50 mg farbloses Produkt, aus Methanol/Methylenchlorid prismatische Blättchen vom Schmp. 227–228°, $[\alpha]_D^{20}$: +30° ($c = 1.34$; Chlf.). R_F 0.13 (Al_2O_3 , Akt.-St. II, Hexan).

$C_{31}H_{50}O_2$ (454.7) Ber. C 81.88 H 11.08 Gef. C 81.97 H 11.16

b) *Durch Belichtung von V*: 0.50 g *Diazoketon V* werden in einem Gemisch aus 80 ccm absol. Äther und 100 ccm absol. Methanol gelöst und 20 Min. mit einer Tauchlampe S 81 bestrahlt. Die nunmehr farblose Lösung wird i. Vak. eingedampft und der Rückstand in 50 ccm Hexan über 15 g Al_2O_3 chromatographiert. 200 ccm Hexan eluieren 0.3 g farbloses Produkt, aus Äthanol/Chloroform Blättchen vom Schmp. 227–228°. Im Misch-Schmp. mit dem unter a) beschriebenen Produkt keine Depression.

2α-Carboxy-A-nor-lupen-(20(29)) (VIII): 0.25 g *2β-Methylester VII* werden in 20 ccm Benzol und 80 ccm Methanol mit 20 g *Kaliumhydroxyd* 18 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittelgemisch i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt, das ausgeschiedene Kaliumsalz abgetrennt, zweimal mit Äther gewaschen und mit 10-proz. Schwefelsäure zersetzt. Die freie Säure wird ausgeäthert, die äther. Lösung mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Das resultierende Öl kristallisiert beim Anspritzen mit Pentan sofort. Nach zweimaliger Kristallisation aus Methanol/Methylenchlorid 0.17 g Nadelchen vom Schmp. 236–237°, $[\alpha]_D^{20}$: +39° ($c = 1.66$; Chlf.).

$C_{30}H_{48}O_2$ (440.7) Ber. C 81.76 H 10.98 Gef. C 81.60 H 10.90

2α-Methoxycarbonyl-A-nor-lupen-(20(29)) (IX): 0.10 g *2α-Säure VIII* werden in 10 ccm Äther mit überschüss. äther. *Diazomethan*-Lösung 24 Stdn. bei 20° aufbewahrt. Nach üblicher Aufarbeitung wird der Rückstand in 5 ccm Hexan über 3 g Al_2O_3 chromatographiert. 150 ccm Hexan eluieren ein farbloses Öl, das beim Anspritzen mit Methanol sofort kristallisiert. Aus Äthanol/Chloroform farblose Blättchen vom Schmp. 150–151°.

$C_{31}H_{50}O_2$ (454.7) Ber. C 81.88 H 11.08 Gef. C 82.04 H 10.01

3.3-Diäthoxy-oleanen-(12)-säure-(28)-methylester (XI): 1.0 g *Oleanonsäure-methylester* wird in 2 ccm Benzol mit 1 ccm Äthanol und 1 ccm *Orthoameisensäure-äthylester* und 3 Tropfen 30-proz. Lösung von Chlorwasserstoff in Äthanol einige Min. auf 60–70° erwärmt und dann 5 Stdn. bei 20° aufbewahrt. Nach etwa 15 Min. scheiden sich Kristalle aus, die abgesaugt, mit Methanol gewaschen und aus Äthanol/Chloroform/wenig Pyridin umkristallisiert werden: 0.45 g prismatische Nadeln vom Schmp. 201–202°, $[\alpha]_D^{20}$: +99° ($c = 1.52$; Chlf.).

$C_{35}H_{58}O_4$ (542.8) Ber. C 77.44 H 10.77 Gef. C 78.20 H 10.40

3-Oxo-2-oximino-oleanen-(12)-säure-(28)-methylester (XII): Zu einer Lösung von 0.5 g *Kalium* in 50 ccm absol. *tert.-Butylalkohol* wird 1 g *Oleanonsäure-methylester* gegeben und

das Gemisch 1 Stde. bei 20° unter Stickstoff aufbewahrt. Dann wird unter Rühren innerhalb von 10 Min. eine Lösung von 0.26 g *Isoamylnitrit* in 10 ccm tert.-Butylalkohol zugetropft, das Gemisch über Nacht bei 20° aufbewahrt, dann mit Wasser verdünnt, mit Salzsäure angesäuert, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und i. Vak. getrocknet. Das *Oximinoketon* resultiert als gelbliches Pulver vom Schmp. 192–196°, das aus keinem geräuchlichen Lösungsmittel kristallisiert.

2.3-Dioximino-oleanen-(12)-säure-(28)-methylester (XIII): Aus 0.20 g *Oximinoketon XII* in 5 ccm Pyridin und 0.20 g *Hydroxylaminhydrochlorid* innerhalb von 24 Stdn. bei 20°. Nach üblicher Aufarbeitung und Kristallisation aus Methanol/Wasser Nadeln vom Schmp. 185 bis 188°.

$C_{31}H_{48}N_2O_4$ (511.7) Ber. C 72.77 H 9.45 N 5.27 Gef. C 72.58 H 9.73 N 5.89

2β- und 2α-Methoxycarbonyl-A-nor-oleanen-(12)-säure-(28)-methylester (XV und XVI): Zu einer Lösung von 0.65 g *Oximinoketon XII* und 0.1 g Natriumhydroxyd in 25 ccm Methanol werden 2 ccm konz. wäbr. Ammoniak gefügt und innerhalb von 10 Min. bei 0° 2 ccm 16-proz. *Natriumhypochlorit*-Lösung in 2 ccm Wasser zugetropft. Nach 24 Stdn. Aufbewahren unter Lichtausschluß bei 20° wird mit Wasser verdünnt, ausgeäthert, die äther. Lösung mit 10-proz. Natronlauge und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Das hinterbleibende Harz wird in 10 ccm Methanol gelöst, unter Stickstoff in eine Glasampulle eingeschmolzen und 3 Tage dem Sonnenlicht ausgesetzt. Die nunmehr nur noch schwach gelbe Lösung wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand in 50 ccm Hexan gelöst und über 15 g Al_2O_3 chromatographiert:

Nr.	Eluens	Schmp. (CH_3OH/CH_2Cl_2)
1	100 ccm Hexan	Spur Öl
2	200 ccm Hexan	—
3	100 ccm Hexan/Benzol (9 : 1)	211–213°
4	100 ccm Hexan/Benzol (8 : 2)	170–182°
5	100 ccm Hexan/Benzol (8 : 2)	192–194°
6	500 ccm Hexan/Benzol (8 : 2)	192–194°
7	100 ccm Hexan/Benzol (1 : 1)	—

Die Frakt. 3 liefert aus Methanol/Methylenchlorid den *2α-Methylester XVI* in Nadeln vom Schmp. 214–215°, $[\alpha]_D^{20}$: +43° ($c = 1.03$; Chlf.). R_F 0.54 (Al_2O_3 , Akt.-St. II, Benzol).

Die beiden Frakt. 5 und 6 liefern aus Methanol/Methylenchlorid den *2β-Methylester XV* in Nadeln vom Schmp. 194–195°, $[\alpha]_D^{20}$: +56° ($c = 2.04$; Chlf.). R_F 0.41 (Al_2O_3 , Akt.-St. II, Benzol).

$C_{32}H_{50}O_4$ (498.7) Ber. C 77.06 H 10.11 α : Gef. C 77.30 H 9.74
 β : Gef. C 77.06 H 9.76

2β-Methoxycarbonyl-A-nor-18αH-olean-28.19β-olid (XVIII): 100 mg *19β.28-Epoxy-2β-methoxycarbonyl-A-nor-18αH-oleanan (XVII)*²⁾ werden in 5 ccm siedendem Eisessig mit 200 mg *Chromtrioxyd* versetzt und 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Dann wird bis zur Kristallabscheidung mit Wasser verdünnt, das ausgefallene Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Äthanol/Chloroform umkristallisiert: 50 mg rhombische Blättchen vom Schmp. 333–334°, $[\alpha]_D^{20}$: +96° ($c = 0.94$; Chlf.).

$C_{31}H_{48}O_4$ (484.7) Ber. C 76.81 H 9.98 Gef. C 76.20 H 10.08