

# Methylgruppen-Umlagerung an Triterpenoiden, 1

## Aromatisierung des Ringes E

Carl Heinz Brieskorn\* und Gerhard Unger<sup>1)</sup>

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Würzburg,  
Am Hubland, D-8700 Würzburg

Eingegangen am 20. Juni 1977

---

Aus Oleanolsäure wird durch Methylgruppen-Umlagerung und Aromatisierung 3-*O*-Acetyl-28-nor-ursa-9(11),12,15,17,19,21-hexaen-3 $\beta$ -ol (**5**) erhalten, das auf gleichem Wege auch aus Ursolsäure hergestellt wird.

### Shift of Methyl Groups in Triterpenoids, I

#### Aromatization of Ring E

Oleanolic acid was transformed by methyl group shift and by aromatization into 3-*O*-acetyl-28-nor-ursa-9(11),12,15,17,19,21-hexaen-3 $\beta$ -ol (**5**), which was derived on the same way also from ursolic acid.

---

Wir versuchten, eine der geminalen Methylgruppen von C-20 des Ringes E von Oleanolsäure umzulagern, um den Ring E aromatisieren zu können. Ausgangssubstanz war der Essigsäureester des Oleanolsäurechlorids. Mittels *N*-Bromsuccinimid gelangten wir zu 3 $\beta$ -Acetoxyoleana-9(11),12-dien-28-säurechlorid (**1**)<sup>2,3</sup>. Durch Decarbonylierung der Säurechloridgruppe in Gegenwart von Rhodium(III)-chlorid (235°C) erhielten wir in guter Ausbeute 3-*O*-Acetyl-28-nor-oleana-9(11),12,17-trien-3 $\beta$ -ol (**3**)<sup>4,5,6</sup>. Dieses, in Benzol mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-*p*-benzochinon (DDQ) bei 80°C in Gegenwart von *p*-Nitrophenol als Katalysator erhitzt, liefert mit 30proz. Ausbeute Kristalle mit der Molmasse 444<sup>7</sup>. Dieser Wert entspricht einer Verbindung **5** mit sechs Doppelbindungen. Die hohe Intensität des Molekülpeaks und die relativ geringe Fragmentierung von **5** deuten auf einen Aromaten hin<sup>8</sup>). Im IR treten die C–H-Schwingungen eines substituierten Aromaten auf. Eine Aromatisierung kann aber nur abgelaufen sein, wenn zuvor eine

---

<sup>1)</sup> G. Unger, Teil der Dissertation, Univ. Würzburg 1976.

<sup>2)</sup> L. Horner und E. H. Winkelmann, *Angew. Chem.* **71**, 349 (1959).

<sup>3)</sup> R. Filler, *Chem. Rev.* **63**, 21 (1963).

<sup>4)</sup> J. Tsuji und K. Ohno, *Synthesis* **1969**, 157.

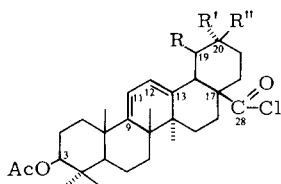
<sup>5)</sup> T. Kubota, F. Tonami und H. Hino, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 701.

<sup>6)</sup> Shionogi and Co. (Erf. T. Kubota), Japan.-Pat. 6824416 (22. Okt. 1968) [*Chem. Abstr.* **70**, 58070j (1969)].

<sup>7)</sup> D. Walker und J. D. Hiebert, *Chem. Rev.* **67**, 153 (1967).

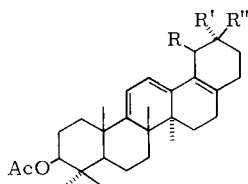
<sup>8)</sup> D. H. Williams und J. Fleming, *Spektroskopische Methoden zur Strukturaufklärung*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1975.

der beiden geminalen Methylgruppen von C-20 nach C-19 oder C-21 umgelagert worden ist. Im NMR-Spektrum werden die nun vicinalen Methylgruppen durch die Aromatisierung stark tieffeldverschoben als zwei Singulets bei  $\delta = 2.25$  und  $2.35$  beobachtet. Daß die Umlagerung von C-20 nach C-19 erfolgt ist, beweist ein AB-Signal ( $\delta_A = 6.81$ ,  $\delta_B = 6.60$ ,  $J = 7.1$  Hz), das den in *o*-Stellung stehenden aromatischen Protonen zuzuordnen ist. Eine derartige Anordnung kann in einem aromatisierten Ring E nur an C-21 und -22 vorhanden sein.



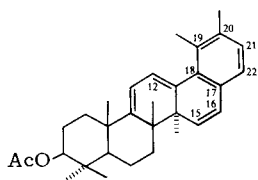
1: R = H, R' = R'' = CH<sub>3</sub>

2: R = R' = CH<sub>3</sub>, R'' = H

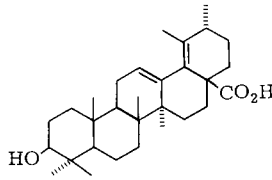


3: R = H, R' = R'' = CH<sub>3</sub>

4: R = R' = CH<sub>3</sub>, R'' = H



5



6

Einen zusätzlichen Beweis für die Struktur von **5** erbrachten wir, indem wir von 3 $\beta$ -Acetoxyursa-9(11),12-dien-28-säurechlorid (**2**) ausgingen. **2** wurde wie oben zu **4** decarbonyliert und dieses mit DDQ dehydriert. Bei Ursolsäure befinden sich in Ring E bereits vicinale Methylgruppen an C-19 und -20. Die Aromatisierung setzt hier keine Methylgruppenwanderung voraus. Die Umsetzung verlief unter ähnlichen Ausbeuten wie bei der Umwandlung von **3** in **5**. Das erhaltene Produkt ist mit **5** identisch.

Das zweite AB-System ( $\delta_A = 5.96$ ,  $\delta_B = 5.78$ ,  $J = 6$  Hz) ist den Protonen an C-11 und -12 zuzuordnen. Neben der Aromatisierung des Ringes E oxidiert DDQ noch eine Methylengruppe, die sich in Allyl- oder Benzylstellung zu einer bereits vorhandenen Doppelbindung befindet. Hierfür kommt nur Position 16 in Frage. Die dadurch auftretende Doppelbindung 15(16) ergibt eine Styrolstruktur. In **5** ist ein drittes AB-System mit Resonanzen bei  $\delta_{AB} = 5.6$  und  $6.1$  zu erkennen. Die Differenz ihrer chemischen Verschiebungen von  $0.5$  ppm entspricht den vinylicischen Protonen eines Styrols. Die Kopplungskonstante von  $10$  Hz deutet auf eine *cis*-Stellung dieser Protonen hin<sup>9)</sup>.

Nach den vorliegenden Ergebnissen ist sowohl aus Oleanolsäure als auch aus Ursolsäure 3-*O*-Acetyl-28-nor-ursa-9(11),12,15,17,19,21-hexaen-3 $\beta$ -ol (**5**) entstanden. Damit ist ein Übergang aus dem Oleanen- in das Ursensystem gelungen. **5** gibt keine Liebermann-Burchard-Reaktion<sup>9, 10)</sup>. Barton und Mitarbb.<sup>11)</sup> erhielten aus 3-*O*-Acetyl-28-nor-ursa-

<sup>9)</sup> H. Burchard, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **23**, R 752 (1890).

<sup>10)</sup> C. Liebermann, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **18**, 1803 (1885).

<sup>11)</sup> D. H. R. Barton, J. H. T. Cheung, P. J. L. Daniels, K. G. Lewis und J. F. McGhie, J. Chem. Soc. **1962**, 5163.

11,13(18),17(22)-trien-3 $\beta$ -ol mit Palladium/Kohle in geschmolzenem Naphthalin 3-*O*-Acetyl-28-nor-ursa-12,17,19,21-tetraen-3 $\beta$ -ol. Die gleiche Verbindung erhielten sie auch aus Vanguerolsäure (6), wodurch diese der Ursan-Reihe zugeordnet werden konnte.

Wir haben zu danken: Der Firma *Degussa* für die kostenlose Überlassung von Rhodiumchlorid und Herrn Senator *G. Klinge*, München, für die Anschaffung des IR 10 der Firma Beckman.

## Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Heitzschmikroskop der Firma Reichert. – IR-Spektren: Gerät IR 10 der Firma Beckman. – Elektronenspektren: Photometer DMR 21 (Firma Carl Zeiss), 1-cm-QI-Küvetten. – NMR-Spektren: 60-MHz-Gerät Jeol JNM-C-60 HL (Firma Japan Electron Optics), 90-MHz-Gerät HFX-90 (Firma Bruker-Physik), Tetramethylsilan interner Standard,  $\delta$ -Skala. – Die Elementaranalysen führte die Firma Robert Glier, Röhlein bei Schweinfurt, durch.

3 $\beta$ -Acetoxyoleana-9(11),12-dien-28-säurechlorid (1): 5.00 g (10.96 mmol) Oleanolsäure werden mit 50 ml Acetylchlorid bis zur Klärung unter Rückfluß gekocht. Das Acetylchlorid wird abdestilliert und der Rückstand aus Ether umkristallisiert. 5.53 g (98%) 3-*O*-Acetyloleanolsäurechlorid, bestehend aus kleinen, farblosen Würfeln. Schmp. 226–227°C (Lit.<sup>12)</sup> 228°C).

1.20 g (2.32 mmol) 3-*O*-Acetyloleanolsäurechlorid in 50 ml trockenem Tetrachlorkohlenstoff (über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> destilliert) werden mit 0.414 g (2.32 mmol) *N*-Bromsuccinimid unter Rückfluß erhitzt. Nach Siedebeginn werden einige mg Azoisobutyronitril als Startreagenz zugegeben. Die Reaktion ist beendet, sobald alles Succinimid auf dem Tetrachlorkohlenstoff schwimmt. Nach dem Erkalten wird vom Succinimid getrennt und das Lösungsmittel abdestilliert. Aus dem Rückstand kristallisieren aus Ether 1.10 g 1 (91%) in groben, farblosen Würfeln, Schmp. 239–242°C.

UV (Cyclohexan):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 283 (3.95) nm. – IR (KBr): 3040 (=C–H), 1790 (C=O, Säurechlorid), 1740 (C=O, Ac), 1250 (C–O–C), 690 (=C–H) cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.58 (s, 2H, 11-, 12-H), 4.5 (m, 1H, 3-H), 3.0 (m, 1H, 18-H), 2.1 (s, 3H, Ac), 1.2, 1.0, 0.93 (2), 0.88 (2), 0.87 (7CH<sub>3</sub>). – MS (70 eV):  $m/e$  = 514 (28%, M<sup>+</sup>), 450 (76%), 230 (100%).

C<sub>32</sub>H<sub>47</sub>ClO<sub>3</sub> (515.17) Ber. C 74.60 H 9.19 Cl 6.88 Gef. C 74.15 H 8.90 Cl 6.21

3-*O*-Acetyl-28-nor-oleana-9(11),12,17-trien-3 $\beta$ -ol (3): 2.00 g (3.88 mmol) 1 werden mit 0.10 g (0.44 mmol) RhCl<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O verrieben und auf dem Metallbad unter Stickstoff bei 235°C 10 min trocken erhitzt. Nach Beendigung der HCl-Entwicklung wird der Rückstand säulenchromatographisch (30.0 g SiO<sub>2</sub>, Petrolether/Benzol 3 + 2) aufgetrennt. Aus der Fraktion mit dem R<sub>F</sub>-Wert 0.47 (Detektion mit Vanillin/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 2%, blau) kristallisieren aus Ether 0.518 g (30%) farblose Nadeln von 3, Schmp. 169°C.

UV (Cyclohexan):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 302–309 (sh), 319 (4.32), 330–336 (sh) nm. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_A$  = 5.75 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 11-, 12-H), 5.64 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 11-, 12-H), 4.5 (m, 1H, 3-H), 2.04 (s, 3H, Ac), 1.24, 1.06, 0.93, 0.88 (2) 0.86 (2) (7CH<sub>3</sub>). – MS (70 eV):  $m/e$  = 450 (95%, M<sup>+</sup>), 239 (100%).

C<sub>31</sub>H<sub>46</sub>O<sub>2</sub> (450.70) Ber. C 82.61 H 10.28 Gef. C 82.20 H 10.34

3-*O*-Acetyl-28-nor-ursa-9(11),12,15,17,19,21-hexaen-3 $\beta$ -ol (5)

a) 0.50 g (1.11 mmol) 3, in 40 ml trockenem Benzol und mit 0.754 g (3.33 mmol) DDQ versetzt, werden nach Zugabe katalytischer Mengen *p*-Nitrophenol 2 h unter Rückfluß im Stickstoffstrom erhitzt (DC-Kontrolle). Nach dem Erkalten wird vom ausgefallenen Hydrochinon abfiltriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub> 20.0 g

<sup>12)</sup> L. Ruzicka und H. Schellenberg, Helv. Chim. Acta **20**, 1553 (1937).

Petrolether/Benzol 3 + 2) aufgetrennt. Aus der Fraktion mit dem  $R_F$ -Wert 0.44 (Detektion mit Vanillin/ $H_2SO_4$  2%, rot, dann blaugrau) kristallisieren aus Ether 0.182 g (37%) schwach gelbe Plättchen von **5**, Schmp. 250 °C.

b) 1.50 g (2.91 mmol) **2** werden mit 0.07 g (0.3 mmol)  $RhCl_3 \cdot H_2O$  verrieben und auf dem Metallbad unter Stickstoff bei 245 °C 15 min trocken erhitzt. Nach Beendigung der HCl-Entwicklung wird der Rückstand säulenchromatographisch (30.0 g  $SiO_2$ , Petrolether/Benzol 1 + 1) aufgetrennt. Aus der Fraktion mit dem  $R_F$ -Wert 0.46 (Detektion mit Vanillin/ $H_2SO_4$ , 2%, blau) werden 0.112 g (8.5%) 3-O-Acetyl-28-nor-ursa-9(11),12,17-trien-3 $\beta$ -ol (**4**) erhalten. Aus Ether farblose Nadeln, Schmp. 162 °C.

UV (Cyclohexan):  $\lambda_{max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 290–295 (sh), 308 (3.93), 321 (4.12), 335–340 (sh) nm. – MS (70 eV):  $m/e$  = 450 (100%,  $M^+$ ), 435 (11%), 239 (68%).

$C_{31}H_{46}O_2$  (450.70) Ber. C 82.61 H 10.28 Gef. C 82.08 H 10.41

0.110 g (0.24 mmol) **4** in 20 ml trockenem Benzol und mit 0.164 g (0.72 mmol) DDQ versetzt, werden wie unter a) umgesetzt und aufgearbeitet. Aus Ether kristallisieren 0.034 g (31%) gelbliche Plättchen, Schmp. 247 °C. Misch.-Schmp. mit **5** keine Depression.

UV (Cyclohexan):  $\lambda_{max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 209 (4.22), 236 (4.35), 265 (sh), 274 (4.19), 285 (4.20) nm. – IR (KBr): 3040 (=C–H), 1730 (C=O, Ac), 1580 (C=C), 1250 (C–O–C), 840, 820, 770 (=C–H)  $cm^{-1}$ . –  $^1H$ -NMR ( $CCl_4$ ):  $\delta$  = 6.81 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 21-, 22-H), 6.60 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 21-, 22-H), 6.10 (d,  $J$  = 10 Hz, 15-, 16-H), 5.96 (d,  $J$  = 6 Hz, 11-, 12-H), 5.78 (d,  $J$  = 6 Hz, 11-, 12-H), 5.60 (d,  $J$  = 10 Hz, 15-, 16-H), 4.50 (m, 1H, 3-H), 2.35 (s, 3H,  $CH_3$ ), 2.25 (s, 3H,  $CH_3$ ), 2.0 (s, 3H, Ac), 1.28, 1.08, 0.9, 0.86 (2) (5 $CH_3$ ). – MS (70 eV):  $m/e$  = 444 (100%,  $M^+$ ), 223 (53%), 181 (40%).

$C_{31}H_{40}O_2$  (444.66) Ber. C 83.73 H 9.06 Gef. C 83.35 H 9.19

3 $\beta$ -Acetoxyursa-9(11),12-dien-28-säurechlorid (**2**): 2.50 g (5.48 mmol) Ursolsäure werden mit 25 ml Acetylchlorid bis zur Klärung unter Rückfluß erhitzt. Acetylchlorid wird abdestilliert und der Rückstand aus Ether umkristallisiert (Ausb. 2.70 g, 95%). 3-O-Acetylsäurechlorid kristallisiert in farblosen Nadeln, Schmp. 221 °C (Lit.<sup>13</sup>) 225 °C).

2.10 g (4.06 mmol) Acetylsäurechlorid in 50 ml trockenem Tetrachlorkohlenstoff werden mit 0.725 g (4.07 mmol) *N*-Bromsuccinimid und Azoisobutyronitril 2 h unter Rückfluß erhitzt<sup>14</sup>). Nach dem Erkalten wird vom Succinimid abfiltriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Nach Umkristallisieren aus Ether 1.93 g (92%) farblose Nadeln von **2**, Schmp. 240 °C.

IR (KBr): 3040 (=C–H), 1790 (C=O, Säurechlorid), 1730 (C=O, Ac), 1250 (C–O–C), 770 (C–Cl), 690 (=C–H)  $cm^{-1}$ . –  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 5.65 (s, 2H, 11-, 12-H), 4.57 (m, 1H, 3-H), 3.54 (m, 1H, 18-H), 2.08 (s, 3H, Ac), 1.23, 1.03, 0.95 (2), 0.9 (3) (7 $CH_3$ ). – UV (Cyclohexan):  $\lambda_{max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 282 (3.99) nm.

$C_{32}H_{47}ClO_3$  (515.17) Ber. C 74.60 H 9.19 Cl 6.88 Gef. C 74.21 H 9.32 Cl 6.37

<sup>13</sup>) K. Huzii und S. Osumi, J. Pharm. Soc. Japan **59**, 660 (1939) [Chem. Abstr. **34**, 1673 (1940)], und **60**, 291 (1940) [Chem. Abstr. **34**, 7293<sup>3</sup> (1940)].

<sup>14</sup>) L. Ruzicka, O. Jeger und J. Redel, Helv. Chim. Acta **26**, 1235 (1943).