

Synthetische Umwandlung des Abietinsäuregerüsts. Abbau der Carboxylfunktion

Ernst Haslinger* und Sabine Rudolph

Laboratorium für Organische Chemie I/NWII, Universität Bayreuth, D-8580 Bayreuth,
Bundesrepublik Deutschland

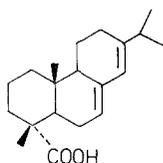
Synthetic Transformation of the Abietic Acid Skeleton. Degradation of the Carbonyl Function

Summary. Aluminiumoxide-induced rearrangement of the tosylate **7** (derived from abietic acid methyl ester by *LAH* reduction and Tosylation), leads under migration of CH_3 -4 to a mixture of exocyclic and endocyclic olefins **8–11**. Photochemical isomerisation of these olefins yields the endocyclic isomer **10** as single product.

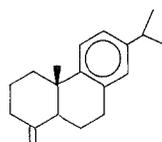
Keywords. Terpenes; Aluminiumoxide; Rearrangement; Photochemical isomerisation.

Einleitung

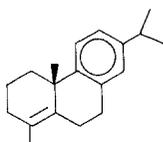
Tricyclische Diterpene, wie z. B. Abietinsäure (**1**) eignen sich, wegen ihrer leichten Zugänglichkeit als Synthone für den Umbau zu anderen Terpenoiden. Durch gezielten Abbau ist es auch möglich, chirale Synthone für den Aufbau von höheren Terpenen zu erhalten. Ein wichtiger Schritt bei diesen Synthesen ist der Abbau der Substituenten an C-4. Zur Entfernung der Carboxylgruppe sind im wesentlichen zwei klassische Verfahren bekannt: Der Hofmann-Abbau des entsprechenden Amins [1, 2] und der viel kürzere Abbau mit Blei(IV)-acetat [3]. Dieser liefert, ausgehend von Dehydroabietinsäure, Gemische der Olefine **2–4**, wobei das Produktverhältnis unabhängig von der Konfiguration an C-4 ist [4–9]. Der Abbau über ein Diphenylcarbinolderivat wurde ebenfalls beschrieben [10].



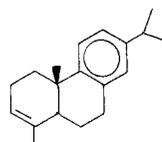
1



2



3

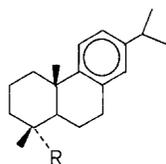


4

Ergebnisse und Diskussion

Unser Ziel war es, den Abbau der beiden Substituenten an C-4 mit Hilfe einer durch Al_2O_3 induzierten Umlagerung zu versuchen: Aluminiumoxid bewirkt an sek. Tosylaten Eliminierungsreaktionen, die oft mit guten Ausbeuten verlaufen [11, 12]. Wenn man das leicht zugängliche Tosylat **7** mit aktiviertem basischen Aluminiumoxid in einem unpolaren Lösungsmittel umsetzt, so sollten Umlagerungsreaktionen eintreten, die einen Abbau der Substituenten an C-4 ermöglichen könnten.

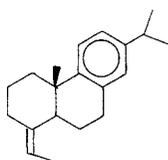
Dehydroabietinsäuremethylester **5** wurde in das Tosylat **7** umgewandelt, und dieses in Hexan mit Al_2O_3 unter Rückfluß gekocht. Man erhält dabei die Olefine **8–11** in einer Gesamtausbeute von 93%. Das Olefingemisch wurde durch Gaschromatographie quantitativ analysiert, durch mehrfache Säulenchromatographie getrennt und die Struktur der Produkte mit Hilfe der NMR-Spektroskopie bestimmt. Die Konzentration der Olefine im Produktgemisch war: **8** 5%; **9** 27%; **10** 19%; **11** 28%; 21% entfielen auf ein bisher nicht charakterisierbares Isomer.



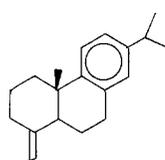
5: R = COOCH_3

6: R = CH_2OH

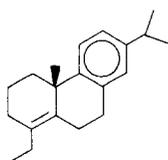
7: R = CH_2OTos



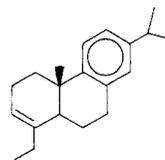
8



9



10



11

Aus den Olefinen **8** und **9** könnte durch Ozonolyse das entsprechende Keton erhalten werden. Dieses wäre ein brauchbares Synthone für den Aufbau von terpenoiden Naturstoffen. Allerdings gelingt es nicht, die Zusammensetzung des Produktgemisches zugunsten von **8** oder **9** zu verschieben. Wir haben deshalb versucht, durch photochemische Isomerisierung den Anteil an Olefinen mit exocyclischer

Doppelbindung zu erhöhen. Dies ist vor kurzem im Zusammenhang mit der Synthese von Ambrox® beschrieben worden [13]. Sie führt dort in guter Ausbeute zu einem Olefin mit exocyclischer Doppelbindung. In unserem Fall ergab aber photochemische Isomerisierung nicht **8** oder **9**, sondern ausschließlich **10**. Letzteres ist damit – ausgehend von **Z** – in einer Gesamtausbeute von **68%** erhältlich.

Dank

Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Proj. Nr. Ha-1495/1-1) im Rahmen des Forschungsschwerpunktprogrammes „Neuartige Synthesen zur Veredlung nachwachsender Rohstoffe“ unterstützt. Wir danken der Fa. Krems-Chemie GmbH (Krems/Donau, Österreich) für die Überlassung von Sacotan 90 als Ausgangsmaterial.

Experimenteller Teil

Zur Dünnschichtchromatographie wurden Kieselgel-Fertigplatten mit Schichtdicke 0.25 mm der Fa. Machery-Nagel, Düren verwendet. Für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (Art 7734) von Merck, Korngröße 0.063 – 0.200 mm (70 – 230 mesh ASTM) verwendet.

Die Aufnahme der NMR-Spektren erfolgte auf einem Bruker-AC-300-Spektrometer und das Lösungsmittelsignal (C_6D_6) wurde als Referenz für die Bestimmung der chemischen Verschiebung verwendet. Alle Messungen wurden in 5-mm-Röhrchen durchgeführt. Für die NOE-Messungen wurde die Lösung ca. 10 min mit Ar gespült um gelösten Sauerstoff zu entfernen.

Die gaschromatographischen Untersuchungen wurden auf Geräten der Firma Packard Modell 4385 durchgeführt. Säulen: WCOT-Glaskapillarsäule: Länge 30 m, Innendurchmesser 0.3 mm, Belegmaterial OV 101 (belegt nach statischer Methode¹⁴); Trägergas: Wasserstoff (ca. 2ml/min); Splitverhältnis: 1/10; Injektortemperatur: 270°C; Detektor: Flammenionisationsdetektor (FID) 270°C; Temperaturprogramm: 3 min isotherm bei 140°C, bis 280°C mit Aufheizrate 3°C/min dann 10 min isotherm bei 280°C; Integrator und Plotter: Shimadzu Chromatopac C-R3A; zur Berechnung der Kovats-Indizes wurden gesättigte, geradkettige Kohlenwasserstoffe zugesetzt: C_{10} , C_{12} , C_{14} , C_{16} , C_{18} , C_{20} , C_{22} , C_{24} , C_{26} .

Die Massenspektren wurden auf einem Varian-MAT-312-Spektrometer aufgenommen.

GC-MS-Kopplung: Datensystem: MAT SS 300 mit einer kombinierten EI/CI-Ionenquelle; Ionisationsenergie: 70 eV, Gaschromatograph: Varian 3700; WCOT-Glaskapillarsäule: Länge 25 m, Innendurchmesser 0.3 mm, Belegmaterial OV 101 (belegt nach statischer Methode¹⁴); Trägergas: Helium; Temperaturprogramm 2°C/min; Injektortemperatur: 270°C; Ofentemperatur: 100°C – 280°C.

Die IR-Spektren wurden auf einem Gerät der Firma PYE Unicam SP3-300 aufgenommen. Als Lösungsmittel wurde in allen Fällen CCl_4 verwendet.

Dehydroabietinsäure wurde aus Tallharz nach einer in der Literatur [15] beschriebenen Methode hergestellt und mit Diazomethan nach Standardverfahren verestert. Die Reduktion mit $LiAlH_4$ erfolgte nach üblichem Verfahren [16]. Die Herstellung des Tosylates **7** wurde, wie in Lit. [17] angegeben, durchgeführt.

Chromatographische Trennung

1.09 g Isomergemisch (5% **8**, 27% **9**, 19% **10**, 28% **11** und 21% eines noch unbekanntes Isomeren) werden an 120 g Kieselgel (Säulendimension 3 cm × 60 cm) mit Hexan chromatographiert (1.35 ml/min). Nach 610 ml Vorlauf wurden Fraktionen von je 18 ml in ca. 25 min gesammelt. Die Fraktionen 34 – 39 enthielten 36 mg **10**. Die Eindampfrückstände der Mischfraktionen (Nr. 40 – 70: 433 mg und Nr. 71 – 78: 63 mg), die über 60% **9** enthalten werden an 80 g Kieselgel rechromatographiert. Fließmittel: Hexan; Fraktionen: 12 ml. Ausbeute: 23 mg **9**.

Aus den Fraktionen Nr. 79–138 der ersten Chromatographie werden 202 mg Eindampfrückstand gewonnen. Rechromatographie an Kieselgel (34 g) mit Hexan (Fraktionen: 8 ml) liefert aus den Fraktionen 26–32 15 mg **11**.

Die Verbindung **8** kann nur in Mischfraktionen mit **9** erhalten werden.

Photochemische Isomerisierung [14, 15]:

200 mg (0.74 mmol) Isomerengemisch werden in 360 ml Xylol/Isopropanol (1 : 1) gelöst und 3 h unter Rühren bei 0 °C mit einer Hg-Dampfniederdrucklampe bestrahlt. Nach der Bestrahlung wurde die Reaktionslösung im Vak. eingedampft und mittels GC analysiert: 68% **10**.

Z-4aS-(4aβ), (10aa)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-1-ethyliden-4 a-methyl-7-(1-methylethyl)-phenanthren (8)

RI: 2057; R_f (Hexan): 0.45. NMR: ^1H : $\delta = 5.38$ q (1 H) H-19.

E-4aS-(4aβ), (10aa)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-1-ethyliden-4 a-methyl-7-(1-methylethyl)-phenanthren (9)

RI: 2060; R_f (Hexan): 0.45. IR: 2950, 2920, 2860, 1490, 1450, 1370, 1180 cm^{-1} . MS: 268 (M^+ , 5), 253 (100), 211 (20), 200 (12). NMR: ^1H : $\delta = 1.0$ s (3 H), 1.63 d (3 H), CH_3 -20, 1.20 d (6 H) CH_3 -17 und 16, 2.01 dd (1 H), 5.08 q (1 H), 6.91 d (1 H), 7.02 dd (1 H), 7.22 d (1 H). ^{13}C : $\delta = 13.0$ (CH_3), 21.8 (CH_2), 23.0 (CH_3), 23.6 (CH_2) 24.3 ($2 \times \text{CH}_3$), 29.1 (CH_2) 30.8 (CH_2), 34.0 (CH) 39.2 (CH_2), 39.7 (C), 49.1 (CH), 114.6 (CH), 124.3 (CH), 125.9 (CH), 127.4 (CH), 135.0 (C), 140.8 (C), 145.2 (C), 145.8 (C).

4aS-(4aβ)-2,3,4,4a,9,10-Hexahydro-1-ethyl-4 a-methyl-7-(1-methylethyl)-phenanthren (10)

RI: 2000; R_f (Hexan) = 0.5. IR: 2970, 2930, 2870, 1605, 1490, 1450, 1365 cm^{-1} . MS: 268 (M^+ , 3), 253 (100), 239 (6), 225 (6), 211 (4). NMR: ^1H : $\delta = 0.95$ t (3 H), 1.26 d (6 H), 1.42 s (3 H), 1.98 q (2 H), 6.92 dd (1 H), 7.08 dd (1 H), 7.23 dd (1 H). ^{13}C : $\delta = 13.7$ (CH_3), 19.8 (CH_2), 24.3 (CH_2), 24.3 $2 \times$ (CH_3), 26.9 (CH_2), 29.8 (CH_2), 30.1 (C), 30.5 (CH_3), 32.7 (CH_2), 34.0 (CH), 38.2 (C), 38.3 (CH_2), 124.7 (CH), 126.6 (CH), 126.7 (CH), 134.6 (C), 136.1 (C), 145.45 (C), 145.51 (C).

4aS-(4aβ,10aa)-3,4,4a,9,10,10a-Hexahydro-1-ethyl-4 a-methyl-7-(1-methylethyl)-phenanthren (11)

RI: 2046; R_f (Hexan): 0.45. MS: 268 (M^+ , 32), 253 (100), 239 (8), 225 (4), 199 (24). NMR: ^1H : $\delta = 0.9$ t (3 H) CH_3 -20, 1.20 d (3 H) CH_3 -16/17, 1.22 d (3 H) CH_3 -17/16, 1.95 q (2 H) CH_2 -19, 5.43 m (br) (1 H) H-3, 6.95 d (1 H) H-14, 7.02 dd (1 H) H-12, 7.25 d (1 H) H-11. ^{13}C : $\delta = 13.9$ (CH_3), 20.8 (CH_2), 22.5 (CH_3), 23.5 (CH_2), 24.2 $2 \times$ (CH_3), 26.8 (CH_2), 28.0 (CH_2), 29.8 (CH_2), 34.0 (C), 34.1 (CH), 44.5 (CH), 119.9 (CH), 123.8 (CH), 124.8 (CH), 127.6 (CH), 135.0 (C), 139.8 (C), 144.0 (C), 145.2 (C).

Literatur

- [1] Zeiss H. H., Martin W. B. (1953) J. Am. Chem. Soc. **75**: 3935
- [2] Huffmann J. W., Arpakos P. G. (1965) J. Org. Chem. **30**: 1604
- [3] Burgstahler A. W., Marx J. N. (1969) J. Org. Chem. **34**: 1562
- [4] Huffmann J. W. (1972) J. Org. Chem. **37**: 17
- [5] Cambie R. C., Denny W. A. (1969) Aust. J. Chem. **22**: 1699
- [6] Bennett C. R., Cambie R. C. (1967) Tetrahedron **23**: 927

- [7] Zalkow L. H., Brannon D. R. (1964) J. Chem. Soc.: 5497
- [8] Jensen N. P., Johnson W. S. (1967) J. Org. Chem. **32**: 2045
- [9] Canonica L., Danieli B., Marnitto P., Russo G. (1968) Gazz. Chim. Ital. **98**: 696
- [10] Brossi A., Gutmann H., Jeger O. (1950) Helv. Chim. Acta **33**: 1730
- [11] Posner G. H., Gurria G. M. (1976) J. Org. Chem. **41**: 578
- [12] Posner G. H., Gurria G. M., Babiak K. A. (1977) J. Org. Chem. **42**: 3173
- [13] Koyama H., Kaku Y., Ohno M. (1987) Tetrah. Lett. **28**: 2863
- [14] Gossauer A., Rößler F., Zilch H. (1979) Liebigs Ann. Chem. **594**: 1309
- [15] Blade'-Fout A., de Mas Rocabayera T. (1971) Afinidad: 1301
- [16] Organikum, 15. Aufl. (1981) VEB Deutscher Verlag d. Wissensch., Berlin, S. 612
- [17] Schmidt U., Gombos J., Haslinger E., Zak H. (1976) Chem. Ber. **109**: 2628
- [18] Padwa A. (1979) Organic Photochemistry, Vol. 4. Marcel Dekker, New York, S. 37
- [19] Meier H. (1975) In: Houben-Weyl (Hrsg.) Photochemie I. Thieme, Stuttgart, S. 213

Eingegangen 23. November 1988. Angenommen 12. Dezember 1988