

COMPONENTES DE LABIADAS

X. Estructura del Nivadiol, un nuevo triterpeno de la *Salvia Broussonetii Benth*

POR

A. G. GONZÁLEZ, J. L. BRETÓN y B. M. FRAGA

*Universidad de La Laguna. Departamento de Química Orgánica
e Instituto de Investigaciones Químicas de Tenerife, C. S. I. C.*

Recibido el 10 de julio de 1971

SUMMARY

Chemical and spectral evidence show that nivadiol, a new triterpene isolated from *Salvia Broussonetii*, is 3β , 11α -dihydroxy-olean-18-ene. Its NMR, Mass and ORD spectra are studied and compared with those of steroids having an oxygen function at C-11.

Continuando con el estudio que se viene realizando en este Laboratorio sobre los componentes de las Labiadas (1), iniciamos, dentro de la familia, el examen de la *Salvia broussonetii Benth*, planta endémica de las Islas Canarias (2).

Esta especie crece en los lugares sombreados y húmedos de los acantilados de las zonas de Teno y Anaga, en la isla de Tenerife.

La parte aérea de la planta fue sometida a extracción con etanol; el extracto alcohólico obtenido fue tratado de la forma que se describe en la parte experimental, llegándose a un material pulverulento, de color verdoso, que dio una intensa coloración violeta a la reacción de Liebermann-Burchard.

El producto bruto fue cromatografiado en columna de la que se obtuvieron tres clases de sustancias: 1.^a Productos eluidos con mezclas de benceno-cloroformo, que están constituidos, en su mayor parte, por ceras, aceites esenciales, esteroides y triterpenos monohidroxilados. 2.^a Sustancias eluidas con cloroformo y mezclas de cloroformo-acetona. 3.^a Un material más polar, eluido con mezclas de acetona-metanol, el cual está formado por componentes polihidroxilados.

En este trabajo se expone el estudio de las sustancias descritas en el segundo apartado; las otras se han dejado para un estudio posterior.

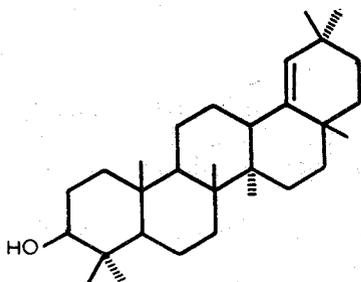
El espectro I. R. de las sustancias obtenidas en el apartado mencionado muestra las bandas características de grupos alcohólicos y carboxílicos. Por cromatografía en capa fina de esta fracción se puso de manifiesto que estaba formada, al menos, por tres componentes de R_f muy parecido. Para obtener una mejor separación se acetiló la mezcla de la manera usual. Por cromatografía en columna seca se lograron separar estos tres componentes, a los que llamaremos acetatos de A, B y C de acuerdo con el orden en que fueron eluidos.

El producto, que hemos llamado Acetato A, es un diacetato de P. F. 307-308 grados centígrados $[\alpha]_D + 3$, cuyo análisis elemental concuerda con la fórmula empírica $C_{34}H_{54}O_4$ ($M^+ 526$); por hidrólisis alcalina se transforma en un alcohol

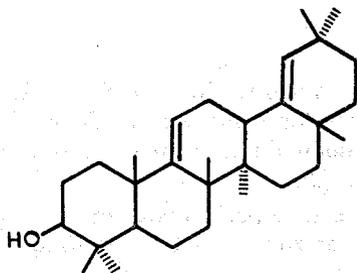
de P. F. 225-225'5 °C $[\alpha]_D - 1$. Su espectro de R. M. N. presenta señales correspondientes a un protón vinílico (5,13 τ , s), a dos hidrógenos geminales a dos grupos alcohólicos (6,05 τ , m, y 6,80 τ , t) y a ocho grupos metilo, característica esta última de un compuesto de tipo triterpenoide. Dentro de este campo la forma de resonar del protón vinílico (singulete) elimina la existencia de protones en posición contigua y, por consiguiente, sugiere que nuestra sustancia pertenece a la serie del $\Delta^{18(19)}$ oleaneno.

Este dialcohol no lo hemos encontrado descrito en la bibliografía; por consiguiente, debe tratarse de un nuevo triterpeno, para el que proponemos el nombre de *nivadiol*.

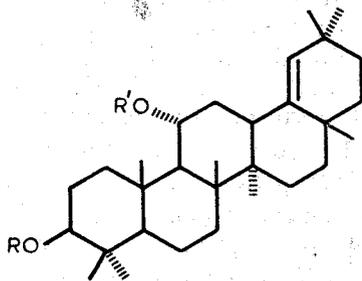
El nivadiol se acetiló selectivamente, tal como se expone en la parte experimental; se obtuvieron así dos monoacetatos: uno cristalino II (figura 1), de P. F. 300-301 °C, y otro amorfo III. El primero de ellos se comprobó que era el monoacetato en el C-3, como se desprende del estudio de la tabla I; en ella se observa que las posiciones de los metilos 4α y 4β y la del protón geminal al grupo acetato son las mismas en dicho monoacetato que en los acetatos de lupeol y β -amirina, los cuales tienen el mencionado grupo funcional en posición 3β .



VI



VII



I	$R = R' = H$
II	$R = Ac, R' = H$
III	$R = H, R' = Ac$
IV	$R = R' = Ac$
V	$R = Ac, R' = Ts$

TABLA I

	3 α H	11 α H	4 α Me	4 β Me
Nivadiol	6,80	6,05	9,03	9,25
Monoacetato II	5,50	6,05	9,13	9,15
Monoacetato III	6,80	4,75	9,01	9,25
Diacetato	5,50	4,75	9,16	9,16
Lupeol	6,80	—	9,02	9,23
Acetato de lupeol	5,50	—	9,15	9,15
β -amirina	6,80	—	9,02	9,24
Acetato β -amirina	5,50	—	9,15	9,13

Con objeto de relacionar el diol I con algún triterpeno de estructura conocida se trató el monoacetato en el C-3 (II) con el cloruro del ácido *p*-toluensulfónico en piridina, obteniéndose así el tosilato (V). Por reacción de este último con hidruro de aluminio y litio se llegó a un material cristalino puro en cromatografía en capa fina de SiO₂, con o sin impregnación de NO₃Ag, cuyo valor de R_f fue idéntico al del germanicol (VI). Sin embargo, el estudio de su espectro de R. M. N. puso de manifiesto que dicho producto estaba formado por dos componentes. Esta mezcla de sustancias se sometió a una cristalización fraccionada triangular, procedimiento que permitió aislar dos alcoholes, uno de P. F. 165-166 °C y otro de P. F. 157-158 °C. El espectro I. R. del primero de ellos es superponible con el del germanicol (VI).

De aquí se deduce que el nivadiol es un derivado hidroxilado del germanicol; tiene, por consiguiente, un grupo hidróxilo ecuatorial en el C-3 de un esqueleto del $\Delta^{18(19)}$ oleano.

A la sustancia que acompaña al germanicol en la reacción anterior le hemos asignado la estructura (VII), por cuanto las reducciones de este tipo no son selectivas, obteniéndose también el producto de deshidratación. En apoyo de esta hipótesis está el hecho de que en el espectro de R. M. N. de la mezcla aparece un nuevo protón vinílico a 4,6 τ , en forma de triplete y con una anchura media de 9 c. p. s.

La posición y estereoisomería del otro grupo alcohólico, C-11 α OH, fueron establecidas de acuerdo con las consideraciones que exponemos a continuación:

La oxidación del nivadiol, por el método de Jones, condujo a la dicetona VIII (figura 2), de P. F. 219-220 °C [α]_D — 17, cuyo espectro U. V. presenta la absorción de dos grupos cetónicos aislados. La reducción de VIII por el método de Huang-Minlon formó una monocetona IX, de P. F. 224-228 °C [α]_D — 25; de aquí se deduce que uno de los grupos oxo de VIII se encuentra situado en una posición que tiene impedimento estérico.

Ahora bien: en un esqueleto normal del oleano, las únicas cetonas que poseen tal impedimento son las situadas sobre los átomos de carbono C-6, C-7, C-11 y C-19 (3), que quedan reducidas a las C-6, C-7 y C-11 en un esqueleto de $\Delta^{18(19)}$ oleano, que es el que posee el nivadiol.

La monocetona IX también se obtuvo de la siguiente forma: por oxidación del monoacetato III con el reactivo de Jones se obtuvo el ceto-acetato, que por reducción de Huang-Minlon condujo a un alcohol XI de P. F. 228-230 °C [α]_D — 8. Este último, por oxidación, dio la nombrada monocetona.

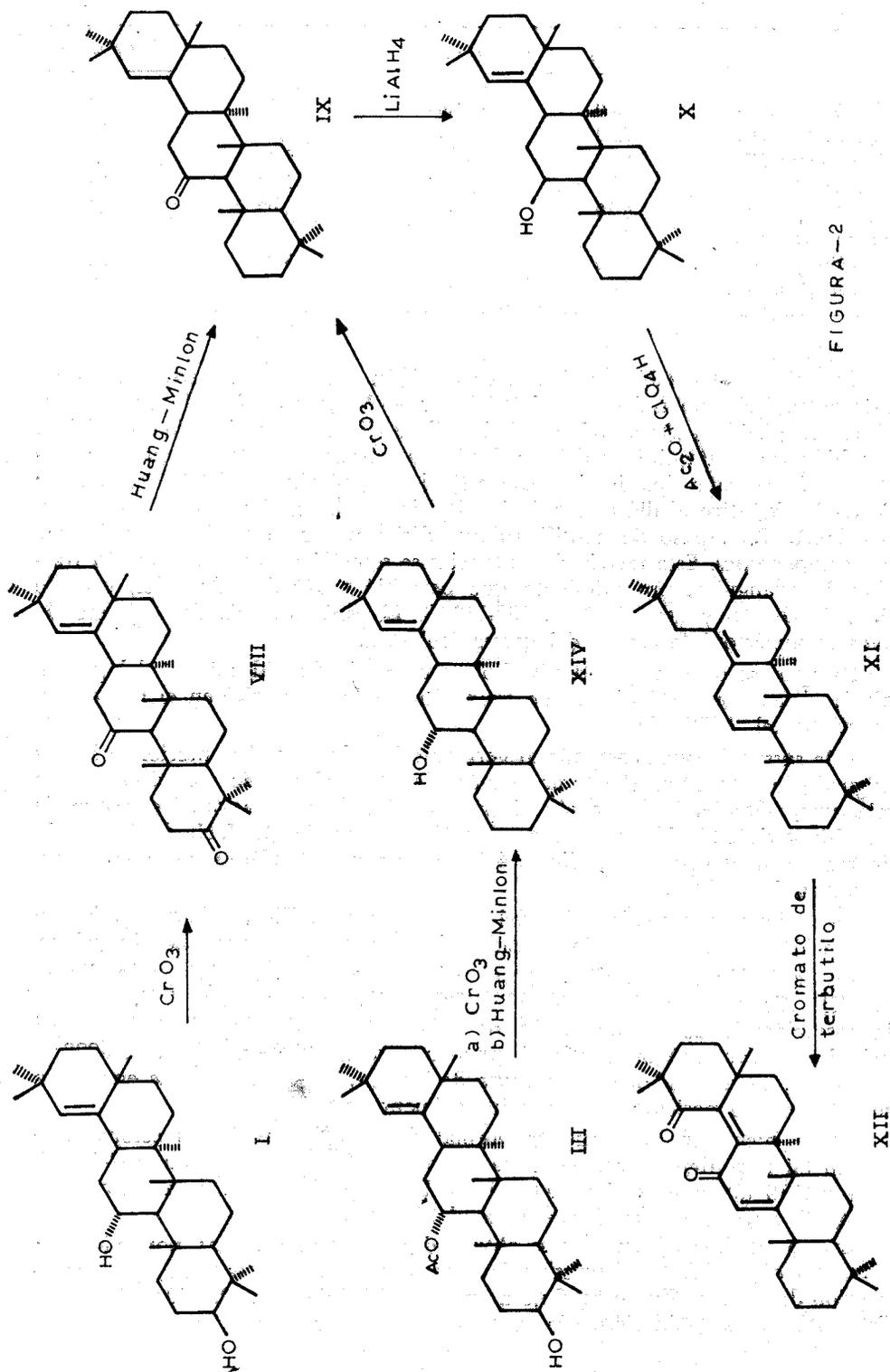


FIGURA-2

Por reducción de la monocetona IX con LiAlH_4 se obtuvo el alcohol X, de P. F. 196-200 °C. El espectro de R. M. N. mostró que el alcohol obtenido era el axial (5,50 τ , 1H, t, $W^{1/2} \approx 6$ c. p. s.).

La deshidratación del alcohol X con ácido perclórico en anhídrido acético condujo al hidrocarburo XI, de P. F. 176-178 °C, 195-197 °C (doble). El espectro de R. M. N. presenta un multiplete centrado a 4,65 τ que es característico de un protón vinílico. Se observa que la señal a 5,14 τ , que aparecía en el espectro del alcohol, originada por el hidrógeno vinílico en C-19, ha desaparecido, indicando la isomerización del doble enlace $\Delta^{18(19)}$ a la posición cuaternaria $\text{C}_{13}\text{-C}_{18}$.

Las únicas posibilidades de formación de un doble enlace trisustituido provienen de la presencia del grupo hidróxilo en estudio sobre los C_6 ó C_{11} , y dentro de éstas, el hecho de que el nivadiol sea fácilmente acetilable nos indica que las únicas orientaciones posibles del grupo alcohólico son las 6 α o la 11 α , pues tanto la 6 β como la 11 β están estéricamente impedidas por los metilos 24, 25, 26, y 25, 26, respectivamente (4, 5).

Ambas posiciones, la 6 α o la 11 α , se pueden diferenciar mediante el estudio de las rotaciones moleculares.

Según Klyne y Stokes (6), las contribuciones al poder rotatorio molecular de los sustituyentes en las posiciones 3, 7, 11 y 16 son positivas para el alcohol en posición β y negativas para los orientados en α . Lo inverso ocurre en las posiciones 1, 6, 12 y 15. En nuestro caso, el poder rotatorio molecular es negativo ($\Delta = M_{IV} - M_{II} = +16 - 58 = -37$); es decir, que los únicos estereoisómeros posibles son 11 α ó 6 β . La facilidad con que se obtiene un diacetato y la forma de resonar el protón geminal al grupo alcohólico en II ($W^{1/2} \approx 24$ c. p. s.) elimina la 6 β y nos fija la posición 11 α para el segundo grupo alcohólico.

Esta asignación se confirmó por vía química al oxidar con cromato de terbutilo el hidrocarburo XI. Se llegó de esta forma a la endiona XII, de P. F. 194-197 °C, que presentaba absorciones en el ultravioleta a 220 mm (7). La formación de esta cetona fija, sin lugar a dudas, la posición C_{11} para el segundo grupo alcohólico.

El nivadiol es el único triterpeno pentacíclico encontrado en la Naturaleza que posee un grupo alcohólico en posición 11, sin tener un enlace $\Delta^{12(13)}$. De ahí que un estudio de los espectros de masa y de R. M. N., así como de la curva de dispersión rotatoria, sea interesante. Se llegó a las conclusiones que exponemos a continuación.

Espectros de R. M. N.—El estudio de la posición de resonancia de los grupos metilo en la serie del $\Delta^{18(19)}$ oleaneno ha sido objeto de una publicación reciente (8). Aquí expondremos los puntos de interés que contribuyeron a la determinación de la estructura del nivadiol.

En el espectro de la monocetona IX aparecen señales de resonancia correspondientes a cinco protones en la región comprendida entre 7 y 8 τ . Así la resonancia del 1 β H se observa como un par señales centradas en 7,42 τ y separadas 10 Hz. Un singulete (1H) en 7,69 τ es asignado al 9H, mientras que un multiplete a 7,85 τ (2H) procede de los hidrógenos sobre el C-12. La señal correspondiente al 13H se halla diluida en esta región. El aspecto general del espectro en la zona mencionada es muy parecido al de los 11-ceto esteroides (9).

La dicetona VIII muestra, en esta misma región del espectro, las señales correspondientes a dos átomos de hidrógeno más que en IX, las cuales son originadas por los hidrógenos sobre C-2.

Si el espectro de la sustancia IX se realiza en benceno, se puede observar un desplazamiento paramagnético del 25-Me (tabla II). Este resultado exige la presencia de un grupo cetónico sobre C-11, siendo el valor observado $-0,14 \tau$, similar al obtenido en los 11-cetoesteroides (10).

TABLA II

	Me	23	24	25	26	27	28	29	30
Monocetona IX	CDCl ₃	9,18	9,18	8,74	8,96	9,01	9,01	9,07	9,07
	Be	9,17	9,17	8,60	9,12	9,17	9,05	9,07	9,07
		—	—	-0,14	+0,14	+0,16	+0,04	—	—

Estudio de los espectros de masas.—En la figura 5 se observa el espectro de masas del nivadiol; el ion molecular aparece a m/e 442, de acuerdo con la fórmula empírica $C_{30}H_{50}O_2$. La fragmentación observada es similar a la indicada para los compuestos triterpénicos que poseen el esqueleto del $\Delta^{18(19)}$ oleano (11).

La ruptura del enlace 11-12, con o sin reagrupamiento de hidrógeno, nos da los fragmentos *a* y *b*, los cuales, por pérdida del metilo sobre C-17, originan los iones *a'* (m/e 189) y *b'* (m/e 190), respectivamente. El pico base a m/e 177, según Djerassi y colaboradores, se produce a partir del fragmento *a* por un mecanismo de tipo retro-Diels-Alder, aplicado sobre el anillo E. Cuando la ruptura se verifica en el enlace 12-13 se obtienen los fragmentos *c* y *c'*.

Un pico, *e*, de más baja intensidad que los anteriores, aparece en el espectro del nivadiol, y puede ser explicado también como una ruptura del enlace 11-12, con reagrupamiento de hidrógeno del 26-Me o del 9H al C-12. La pérdida de una o dos moléculas de agua nos daría los fragmentos *e'* (219 m/e) y *e''* (201 m/e); en el diacetato, como era de esperar, no aparecen los fragmentos *e* y *e'*, pero sí el *e''* (formado en este caso por pérdida de dos moléculas de ácido acético).

También en el alcohol un fragmento a 288 u. a. m. puede ser debido a la ruptura del ciclo B (figura 4). La pérdida de una molécula de agua nos da el fragmento a 270 u. a. m. Este último, por pérdida de un metilo, nos origina un nuevo ion a 255 u. a. m.

En los E. M. de la dicetona VIII y de la monocetona IX se observan los mismos fragmentos *a*, *a'*, *a''*, *b* y *b'* que hemos visto en el alcohol, pero con mayor intensidad, puesto que el grupo carbonilo favorece más la ruptura alílica. Además aparecen los iones originados por la ruptura del ciclo B, los cuales son análogos a los que se presentan en el espectro de los 11-ceto-esteroides (12). Así, por ruptura de los enlaces 9-10 y 6-7 se obtiene un fragmento a m/e 286. Otros dos iones, m/e 286 ± 13 , son debidos, según Djerassi y colaboradores (12), a la ruptura y reagrupamiento de un hidrógeno entre los C-5 y C-6 (m/e 299) y los C-7 y C-8 (m/e 273).

Un ion en la dicetona VIII a 233 u. a. m. y otro en la monocetona IX a 219 u. a. m. puede ser originado por ruptura alílica al grupo carbonilo, emigra-

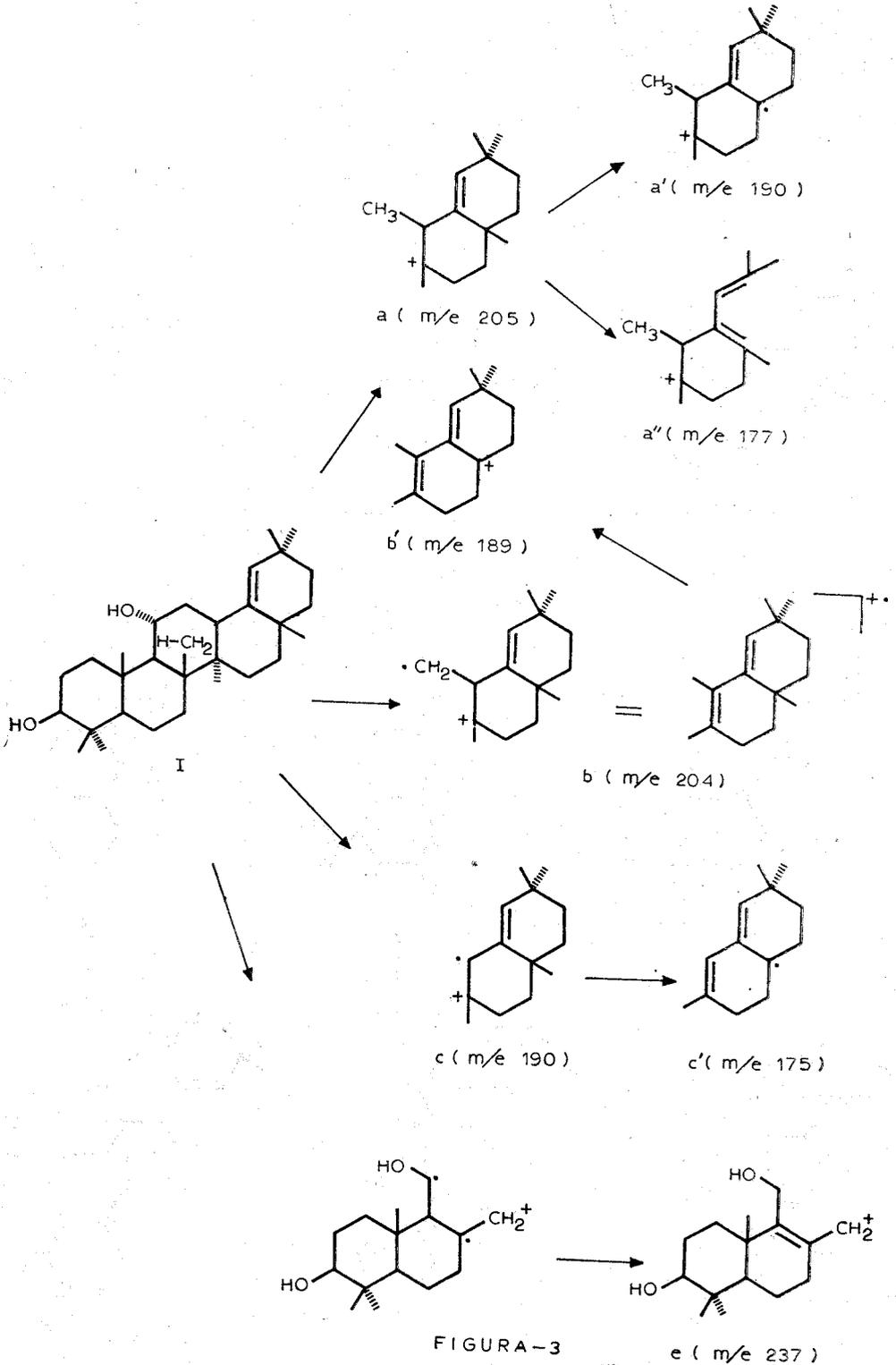


FIGURA-3

e (m/e 237)

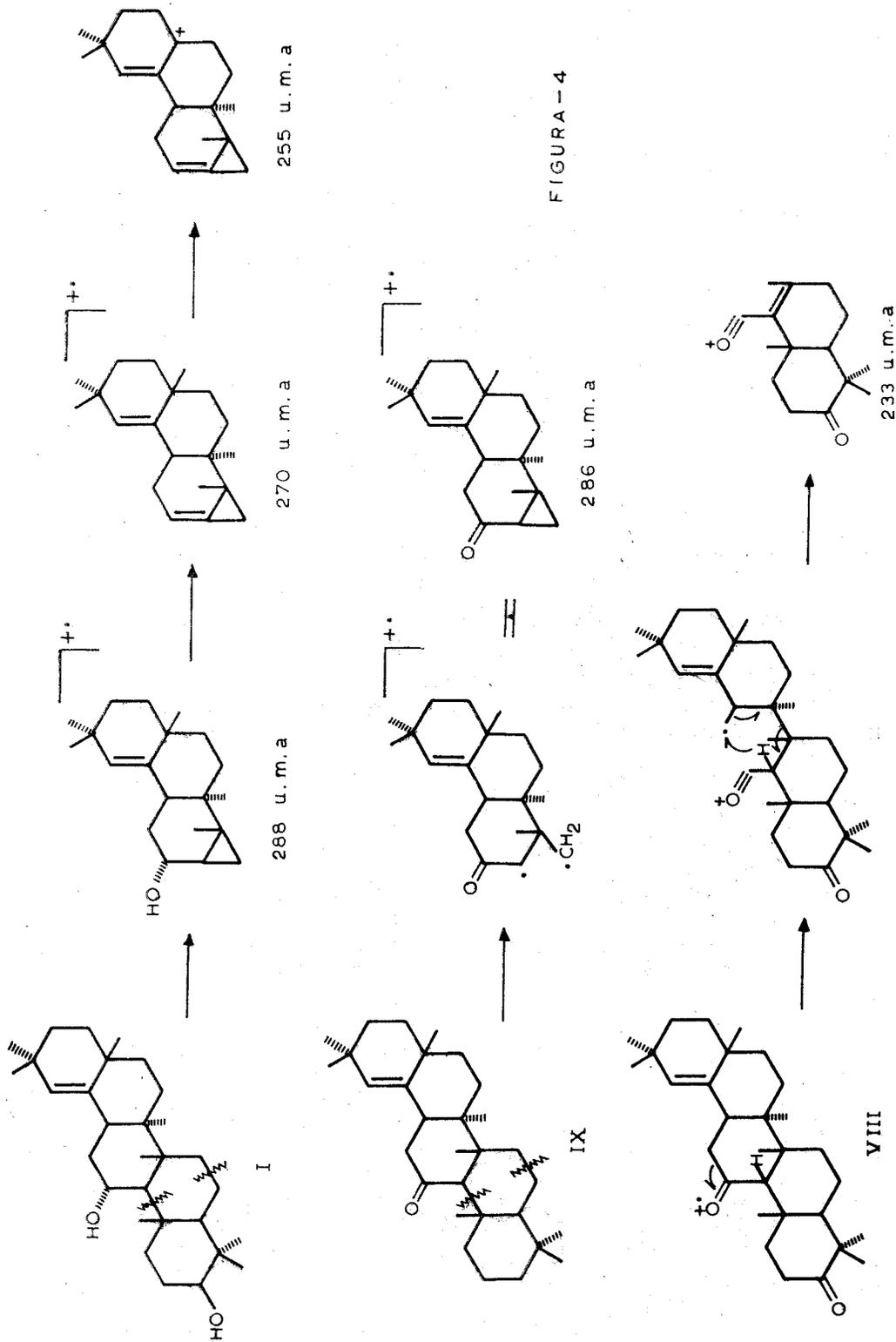


FIGURA-4

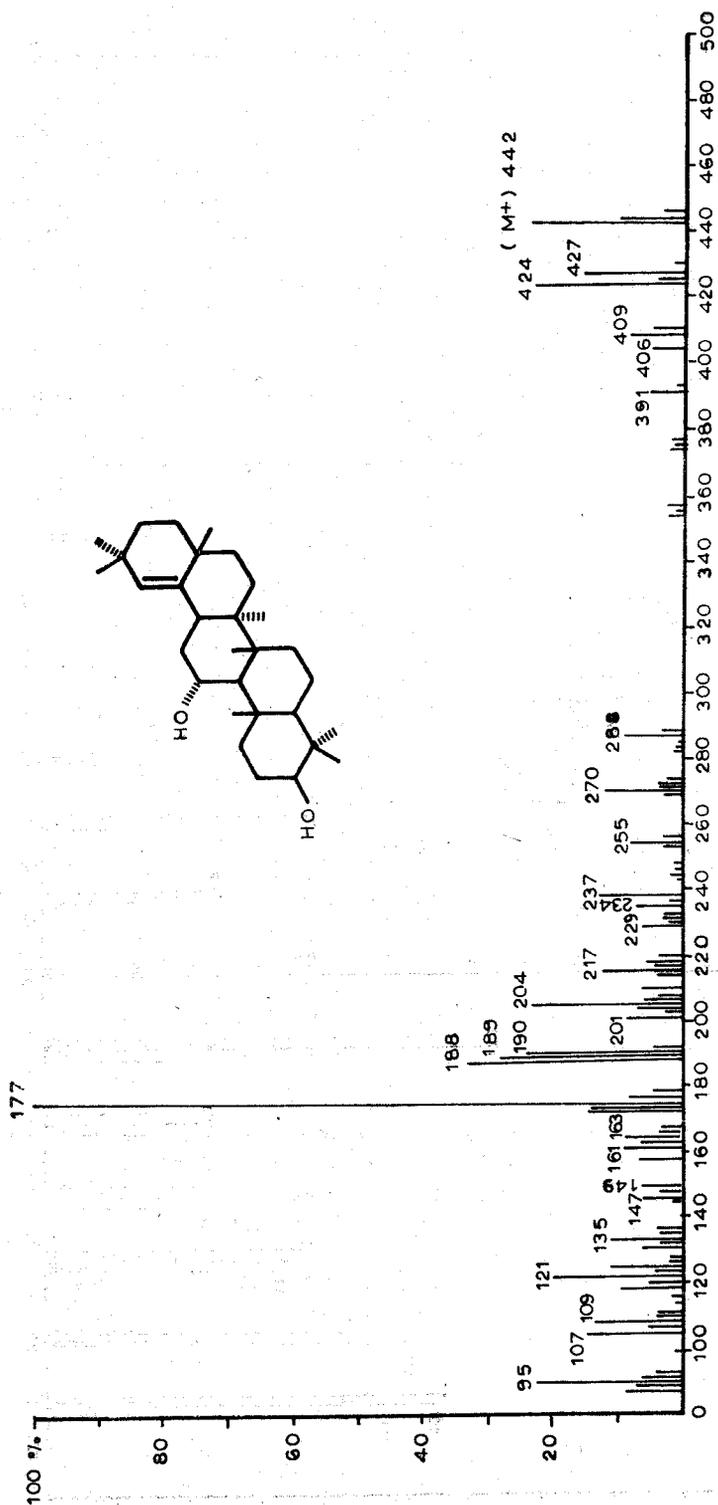
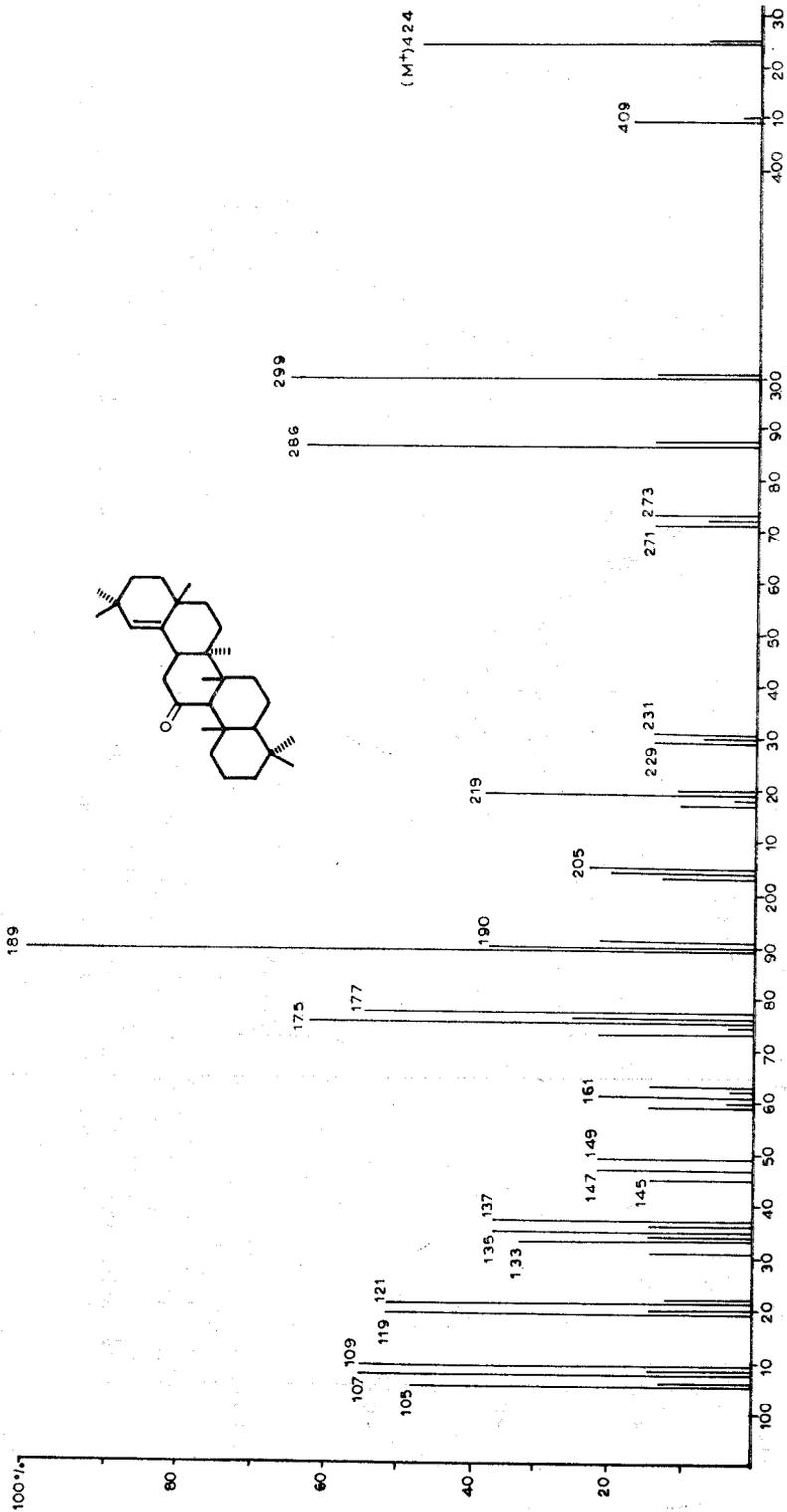


FIGURA-5



ción de un hidrógeno del C-9 al C-12 y posterior ruptura del enlace 8-14, de acuerdo con el mecanismo que se expone en la figura 4.

Dispersión rotatoria del 11-ceto-olean-18-eno (IX).—La curva de D. R. O. de esta cetona presenta un efecto Cotton negativo. Esto está de acuerdo con la aplicación de la *regla del octante* a un modelo conformacional Dreiding, en el que se observa que el metilo sobre el C-8 cae en el octante superior derecho, el cual tiene una contribución negativa al efecto Cotton. Como el hidrocarburo correspondiente (olean-18-eno) tiene una curva de dispersión rotatoria "plana", ligeramente positiva (13), se deduce que la curva de D. R. O. asociada a un grupo carbonilo en C-11, en el $\Delta^{18(19)}$ oleano, es negativa.

Conviene hacer notar que los 11-ceto-esteroides presentan un efecto Cotton positivo (14). Esta diferencia en el signo entre los 11-ceto-triterpenos y los 11-ceto-esteroides la atribuimos nosotros a la presencia de un metilo en el C-8, en los triterpenos con esqueleto normal del oleano.

Diferencias de este tipo se presentan también entre los 12-ceto-triterpenos, que lo tienen negativo (15), caso de la *thurberindiona* (16), y los 12-ceto-esteroides, en los que es positivo. Esta variación se puede atribuir, como en el ejemplo anterior, a la introducción de sustituyentes en el ciclo C, metilos en C-8 y C-14, los cuales modifican el signo y la intensidad del efecto Cotton, asociado a un cromóforo en C-11 y en C-12.

Un estudio con estereomodelos Dreiding nos indica que, para una conformación normal de triterpeno pentacíclico, el efecto Cotton asociado a un cromóforo en C-11 debe ser de igual signo y de parecida intensidad que uno en C-12. Se puede apreciar, al aplicar la *regla del octante*, que el metilo en C-14 en el 12-ceto-olean-18-eno es equivalente al metilo en C-14 en el 12-ceto-18 α -oleano o en el 12-ceto-18 β -oleano en cuanto a la contribución al efecto Cotton se refiere. Por consiguiente, de aquí se deduce que estas sustancias deben de tener una curva de dispersión rotatoria con un efecto Cotton negativo, similar a la obtenida por nosotros para el 11-ceto-olean-18-eno. En efecto, el 12-ceto-18 β -oleano presenta un efecto Cotton negativo (13).

Otros productos aislados.—Se estableció la estructura de la sustancia B, como el 1 β , 3 β -dihidroxi-olean-18-eno, denominándola *anagadiol*, habiéndose comunicado estos resultados anteriormente (17). La sustancia C resultó ser una mezcla de los ácidos *ursólico* y *oleanólico*, componentes muy comunes en las Labiadas.

Agradecemos al Prof. D. H. R. Barton la muestra de germanicol que nos envió, y al Dr. Wiedpret, de esta Universidad, la clasificación botánica de la planta. Uno de nosotros, B. M. F., agradece al Ministerio de Educación y Ciencia la beca para personal investigador que ha disfrutado durante la realización de este trabajo.

Este trabajo se ha realizado dentro del "Programa de Investigación" suscrito con el Ministerio de Educación y Ciencia.

PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión están sin corregir. Los espectros I. R. se realizaron en un espectrofotómetro 237. Los U. V. se determinaron en etanol, en un espectrofotómetro modelo 137. Las actividades ópticas, en un polarímetro modelo 141, y los espectros R. M. N., en un R-10. Todos de la firma Perkin-Elmer.

9,2 kg de planta recogidos en el mes de noviembre, en la zona de Anaga (Tenerife), se extrajeron en un soxhlet con etanol hasta su total agotamiento; los extractos alcohólicos fríos se filtraron, y el precipitado, formado en su mayoría por ceras y tierra, fue desechado. El filtrado fue concentrado a vacío hasta una décima parte de su volumen y el precipitado obtenido fue separado por filtración.

150 gr de este precipitado se percloraron a través de una columna de gel de sílice (15 kg 0,2-0,5 mm). Se recogieron fracciones de un litro y el desarrollo de la cromatografía se indica en la Tabla III.

TABLA III

Fracción	Eluyente	Observaciones
1-3	Be-Cl ₃ CH 1 : 3	Extracto 1
4-6	Be-Cl ₃ CH 1 : 3	
7-8	Cl ₃ CH	
9-16	Cl ₃ CH	Extracto 2
17-27	Cl ₃ CH : Acet. (5 %)	
28-35	Cl ₃ CH : Acet. (10 %)	
36-53	Cl ₃ CH : Acet. (20 %)	
54-64	Acetona	Extracto 3
65-68	Acet.-Me 1 : 1	
69-72	Metanol	

Se reunieron las fracciones 9-53 obtenidas de la cromatografía anterior y se acetilaron con anhídrido acético en piridina. El producto acetilado mostró estar formado (cromatografía en capa fina) al menos por tres componentes, a los que hemos llamado acetatos de A, B y C.

La mezcla bruta de acetatos se cromatografió en columna seca, utilizando benceno como eluyente. Se recogieron fracciones de 250 cc y el desarrollo de la cromatografía se indica en la Tabla IV.

TABLA IV

Fracción	Eluyente	Peso	Características
1-2	Be	—	—
3-5	Be	0,445	Acetato A
6-8	Be	0,315	Acetato A + Acetato B
9-11	Be	0,10	Acetato B
12-14	Be	—	Aceite
15-16	Be	—	Acetato C
17-20	Cl ₃ CH	—	Acetato C

Diacetato de nivadiol (diacetato A) IV.—Se obtuvo de la cromatografía de los acetatos. Cristaliza en metanol como prismas P. F. 307-308 °C [α]_D + 3 (c = 1,51 % Cl₃CH). I. R. ν máx. 1724 y 1240 cm⁻¹ (acetato), 860 cm⁻¹ (doble enlace). N. M. R. τ (Cl₃CD) 4,80 (1H, m, W 1/2 = 24 cps), 5,17 (1H, s, C=CH—), 5,50 (1H, t, J = 10 y 4 cps), 7,98 y 8,00 (2 CH₃—COO—) y grupos metilo a 8,84, 8,99 (2), 9,05 (2), 9,12 (2) y 9,21. E. M. m/e 135, 137, 145, 147, 149, 159, 161, 175, 177 (100 %), 190, 203, 215, 217, 229, 255, 270, 406, 466, 511 y 526 (M⁺).

Análisis

Calculado para C₃₀H₅₄O₄: C, 77,52; H, 10,33 %.

Encontrado: C, 77,92; H, 10,37 %.

Nivadiol I.—0,855 gr del diacetato de nivadiol se disolvieron en 100 ml de KOH metanólica al 5 % y se reflujo durante 3 horas. Se vertió sobre agua y se extrajo de la forma usual. Se obtuvieron así prismas de P. F. 225-225,5 °C [α]_D - 1 (c = 1,56 % Cl₃CH). I. R. ν máx. 3600 y 1035 (OH), 855 (doble enlace). R. M. N. τ (Cl₃CD), 5,13 (1H, s, =CH—), 6,05 (1H, m, W 1/2 = 24 cps), 6,80 (1H, t, J = 10 cps) y 8,91 (2), 9,00, 9,03, 9,07 (2), 9,21 y 9,25 (CH₃—C). E. M. (véase figura 5).

Análisis

Calculado para C₃₀H₅₀O₃: C, 81,39; H, 11,38 %.

Encontrado: C, 81,83; H, 11,28 %.

Acetilación parcial del nivadjol.—720 mg del diol se disolvieron en 12 ml de piridina y se le añadieron 3,5 ml de anhídrido acético. La temperatura fue de 0°C y el tiempo de reacción 50 min. El producto así obtenido estaba formado por cuatro componentes, el diacetato, los dos monoacetatos y diol sin reaccionar. Estas sustancias fueron separadas por cromatografía en columna seca de gel de sílice 0,2-0,5 (50 gr), empleando como eluyente Be : AcCOEt (5 %).

Monoacetato en C-11 (III).—Este producto tiene un aspecto aceitoso; fueron infructuosos los intentos de cristalizarlo. I. R. y máx. 3610, 1030, 1720, 1240 y 860 cm^{-1} . R. M. N. τ (Cl_3CD) 4,80 (1H, m, $W_{1/2} = 24$ cps), 5,18 (1H, s), 6,80 (1H, t, $J = 10$ cps), 7,98 (3H, s, $\text{CH}_3\text{—CO—}$) y 8,86 (3H), 9,01 (9H), 9,08 (3H), 9,24 (3H).

Monoacetato en C-3 (II).—Cristaliza en metanol como prismas de P. F. 300-301°C $[\alpha]_D^{25} + 11$ ($c = 1,41$ % Cl_3CH). I. R. y máx. 3600, 1035, 1720, 1240 y 860 cm^{-1} . R. M. N. τ (Cl_3CD) 5,18 (1H, s), 5,50 (1H, t, $J = 10$ cps), 6,05 (1H, m, $W_{1/2} = 24$ cps), 8,00 (3H, s) y 8,91 (6H), 9,01 (3H), 9,08 (6H), 9,15 (6H) y 9,27 (3H).

11 α OH-olean-18-eno XIV.—El monoacetato III fue oxidado con CrO_3 en acetona según el método Jones, obteniéndose el cetoacetato XIII. Por reducción de Huang-Minlon de este último se obtuvo el 11 α OH-olean-18-eno (XIV) P. F. 228-230°C $[\alpha]_D^{25} - 8$.

R. M. N. τ (CDCl_3) 5,10 (1H, s), 8,90 (6H), 8,98 (3H), 9,06 (6H), 9,14 (6H) y 9,24 (3H).

Análisis

Calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}$: C, 84,44; H, 11,81 %.

Encontrado: C, 84,69; H, 11,94 %.

Tosilación del monoacetato en C-3 (V).—90 mg de II se disolvieron en 2 ml de piridina seca que contenía 40 mg de cloruro de ácido *p*-toluensulfónico. Se dejó a la temperatura ambiente 48 horas. Al cabo de ese tiempo se vertió sobre agua fría un producto bruto de peso 110 mg.

Reducción del tosiloato.—El tosiloato bruto (110 mg) se disolvió en éter seco (10 ml) y se le añadió una suspensión de LiAlH_4 (40 mg) en éter seco (10 ml). Se reflujo durante una hora. El exceso de hidruro de aluminio y litio se destruyó añadiéndole cuidadosamente agua. Se vertió el producto sobre $\text{Cl}_3\text{H}-6\text{N}$ y se extrajo de la manera usual. Se obtuvo así un producto de idéntico R_f en cromatografía en capa fina que el germanicol (SiO_2 y $\text{SiO}_2 + \text{NO}_3\text{Ag}$ 20 %). Eluyentes Cl_3CH , Be : Cl_3CH 1 : 1. Por cristalización fraccionada se llegó a una sustancia de P. F. 165-166°C. I. R. superponible con el del germanicol.

Nivadiona VIII.—Se disolvieron 0,33 gr de nivadjol en la mínima cantidad de acetona y se le añadió, a la temperatura ambiente, gota a gota, el reactivo de Jones hasta un ligero exceso. Se dejó un minuto en reposo y a continuación se destruyó el exceso de óxido de cromo (VI) con metanol. Se vertió la disolución sobre 500 cc de agua-hielo y se extrajo con cloroformo. Se obtuvieron 0,31 gr de la dicetona. Se cristalizó en metanol P. F. 219-220°C $[\alpha]_D^{25} - 17$ ($c = 1,39$ % Cl_3CH). I. R. y máx. 1710, 1700 y 860 cm^{-1} . U. V. λ máx. 290 μ ($\epsilon = 35$, etanol). R. M. N. τ (Cl_3CD) 5,20 (1H, s), 8,60 (3H), 8,92 (3H), 8,94 (6H), 8,99 (3H), 9,03 (3H) y 9,06 (6H).

E. M. m/e 95, 175, 177, 189, 205, 207, 217, 219, 233, 273, 286, 299, 423 y 438 (M^+ , 100 %).

Análisis

Calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_2$: C, 82,14; H, 10,57 %.

Encontrado: C, 82,38; H, 10,75 %.

11-ceto-olean-18-eno IX.—190 mg de VIII se disolvieron en 15 ml de dietilenglicol y se les añadieron 4 ml de hidracina del 95 %. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Al cabo de ese tiempo se añadió 0,5 gr de KOH en pastillas y se reflujo durante 45 minutos más. Se eliminó a continuación el agua y el exceso de hidracina por destilación hasta 200°C. Luego se continuó el reflujo durante dos horas más. El producto de reacción se vertió sobre agua-hielo, se aciduló a pH 3-4 y se extrajo el producto de la forma usual. P. F. 224-228°C $[\alpha]_D^{25} - 25$ ($c = 1,30$ % Cl_3CH). I. R. y máx. 1700 y 860 cm^{-1} . R. M. N. τ (Cl_3CD) 5,27 (1H, s, $\text{C}=\text{CH—}$), 7,42 (1H, d, $J = 10$ cps), 7,6 (1H, s, H—C_9), 7,89 (2H, c, $\text{H—C}_{12}\text{—H}$) y 8,75 (3H), 8,96 (3H), 9,01 (6H), 9,07 (6H) y 9,18 (6H). D. O. R. ($c = 0,1$; dioxano) $[\Phi]_{519} - 80$; $[\Phi]_{300} - 195$; $[\Phi]_{333} - 1190$; $[\Phi]_{303} - 1580$; $[\Phi]_{294} - 396$; $[\Phi]_{274} + 790$. E. M. (véase figura 5).

Análisis

Calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}$: C, 84,84; H, 11,39 %.

Encontrado: C, 85,10; H, 11,55 %.

11 β-hidroxi-olean-18eno X.—200 mg de la monocetona IX se disolvieron en éter sulfúrico seco; se le añadieron 400 mg de LiAlH_4 se mantuvo la reacción a la temperatura ambiente con agitación durante 1 ½ hora. Al cabo de este tiempo se destruyó el exceso de LiAlH_4 con agua, se le añadió ClH 5N y se extrajo de la manera usual. P. F. 196-200 °C (metanol/cloroformo).

R. M. N. τ (Cl_3CD) 5,15 (1H, s), 5,50 (1H, t, J = 6 cps), 8,60 (3H), 8,64 (3H), 8,95 (3H), 9,04 (6H), 9,15 (6H) y 9,39 (3H).

Análisis

Calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}$: C, 84,44; H, 11,81 %.

Encontrado: C, 84,72; H, 11,92 %.

Olean 9-11,13-18 dieno (XI).—110 mg de 11 β-hidroxigermaniceno se disolvieron en 5 ml de anhídrido acético y se le añadió una gota de ácido perclórico. La mezcla se mantuvo en agitación durante 20 minutos. Se vertió sobre una disolución de CO_2HNa y se extrajo de la manera usual. Cristalizado en metanol-cloroformo P. F. 176-178 °C (doble). M^+ 408 m/e.

R. M. N. τ (Cl_3CD) 4,65 (1H, t), 7,20 (2H, m) y 8,75 (3H), 8,89 (3H), 9,00 (3H), 9,06 (6H), 9,12 (3H), 9,18 (3H) y 9,24 (3H).

Endiona XII.—55 mg del hidrocarburo XI se disolvieron en una mezcla de 2 ml de Cl_4C , 0,5 ml de acético glacial y 0,15 ml de Ac_2O , a los que se le añadió gota a gota y con agitación una disolución de 0,5 ml de ácido acético, 0,15 ml de Ac_2O y 2 ml de una disolución de terbutilcromato en tetracloruro de carbono; preparada disolviendo óxido de cromo (1,36 gr) en alcohol terbutílico (4 ml), diluyendo con 12 ml de tetracloruro de carbono, lavando bien con agua y secando sobre sulfato sódico. La mezcla fue agitada a 65° durante 7 horas, se dejó enfriar y se destruyó el exceso de terbutilcromato lavando con una disolución de ácido oxálico al 10 % en agua.

U. V. λ máx. 280 nm.

R. M. N. τ (Cl_4C) 4,12 (1H, s), 8,72 (6H), 8,88 (6H), 9,02 (3H), 9,08 (6H) y 9,12 (3H).

BIBLIOGRAFIA

- (1) Parte IX de esta serie: GONZÁLEZ, A. G., BRETÓN, J. L., FRAGA, B. M. y LUIS, J. G.; *Tetrahedron Lett.*, 3097 (1971).
- (2) PITARD, J. L. y PROUST, L.; *Les Iles Canaries. Flore de L'Archipe.* Ed. Paul Klincksiek, París (1909), pág. 307.
- (3) RUZICKA, L., JEGER, D., GROB, A. y HOSLI, H.; *Helv. Chim. Acta*, 26, 2283 (1943).
- BARTON, D. H. R. y HOLMES, N. J.; *J. Chem. Soc.*, 78 (1952).
- (4) PINHAS, H.; *Bull. Soc. Chim. France*, 3592 (1969).
- (5) GAUGULY, S. W.; *Chem. & Ind.*, 869 (1970).
- (6) SIMONSEN, J. y ROSS, W. C. J.; *The Terpenes*, Cambridge, University Press (1957), V, pág. 504.
- (7) BRETÓN, J. L. y GONZÁLEZ, A. G.; *J. Chem. Soc.*, 1401 (1963).
- (8) GONZÁLEZ, A. G., BRETÓN, J. L. y FRAGA, B. M.; *Rev. Latinoamericana de Química* (en prensa).
- (9) BHACCA, N. S. y WILLIAMS, D. H.; *Application of N. M. R. Spectroscopy in Organic Chemistry*. Holden Day, San Francisco (1964), pág. 66.
- (10) *Ibid.*, pág. 164.
- (11) BUDZIKIEWICZ, H., WILSON, J. M. y DJERASSI, C.; *J. Am. Chem. Soc.*, 3688 (1963).
- (12) BUDZIKIEWICZ, M. y DJERASSI, C.; *J. Am. Chem. Soc.*, 84, 1430 (1962).
- (13) DJERASSI, C., OSIECKI, J. y CLOSSON, W.; *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 4587 (1959).
- (14) CRABBÉ, P.; *Applications de la D. R. O. et du D. C. en Chemie Organique*, Gauthier-Villar, París (1968), pág. 223.
- (15) *Ibid.*, pág. 227.
- (16) JOLAD, S. D. y STEELINK, C.; *J. Org. Chem.*, 1367 (1969).
- (17) GONZÁLEZ, A. G., BRETÓN, J. L. y FRAGA, B. M.; *Chem. Comm.*, 567 (1971).