

### TRITERPENOS DE LAS MICROMERIAS

#### IV.—Identidad de los ácidos dihidrotomentosólico y 20-epiursólico

P O R

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

*Universidad de La Laguna, Departamento de Química Orgánica  
Instituto de Investigaciones Químicas de Tenerife del Consejo Superior de Investigaciones Científicas*

*Recibido el 29 de abril de 1969*

#### S U M M R Y

Hydrogenation of micromeric acid benzoate methyl ester gives the correspondent esters of ursolic acid and 20 $\beta$ -epiursolic acids. The latter was identified with the dihidrotomentosolic benzoate methyl ester (m. p.  $[\alpha]_D$ , m. m. p., IR spectrum). Hence, the dihidrotomentosolic acid a 19 $\beta$ -Me, 20 $\beta$ -Me triterpenic acid. There were prepared also the free acid its methyl ester and acetate methyl ester.

D. H. R. Barton y col. (1) aislaron de la Vangueria tomentosa dos ácidos tripérmicos, el ácido vanguerólico y el ácido tomentosólico, a los cuales le asignaron las estructuras I y II, respectivamente.

En el estudio de la estructura del ácido tomentosólico, estos autores hidrogenan el acetil tomentosolato de metilo. La mezcla de acetatos metil éster obtenidos fue convertida, por saponificación y posterior benzoilación, en los correspondientes benzoatos, las que cristalizaron fraccionadamente. De este modo llegaron a las sustancias:

a) Benzoato metil éster del ácido ursólico (R=2 % IV<sub>b</sub>). b) Benzoato metil éster del ácido dihidrotomentosólico (R=26 %). P. F. 193,5-195,5° C;  $[\alpha] = +100$ , al cual le asignaron la estructura VI<sub>b</sub> y c) Benzoato metil éster del ácido tetrahidrotomentosólico (R=13 %).

La estereoquímica de los ácidos dihidrotomentosólico y vanguerólico, fue dada por estos autores, basándose en las consideraciones siguientes: la unión cis de los anillos D y E, en los triterpenos pentacíclicos, favorece el ataque de los reactivos sobre el anillo E a través de la cara  $\beta$  de la molécula. Por ello, el diol formado a partir del ácido tomentosólico debe tener los dos hidróxilos en la configuración  $\beta$ , lo que está de acuerdo con la obtención en condiciones bastante débiles (piridina y anhídrido acético a la temperatura ambiente, ácido clorhídrico en cloroformo durante dos minutos, etc.), de una lactona. Ahora bien, continúan dichos autores, en la hidrogenación catalítica debe esperarse la misma selectividad y, por consiguiente el ataque del H<sub>2</sub> debe efectuarse por la misma cara  $\beta$ , en consecuencia, los metilos del ácido dihidrotomentosólico deben estar en posición  $\alpha$ ".

(1) BARTON, D. H. R., CHEUNG, H. T., DANIELS, P. J. L., LEWIS, K. G. y MCGHEE, J. F.; *J. Chem. Soc.*, 5163 (1962).

Aunque este trabajo de Barton y col. es muy completo, falta una evidencia química directa. Con objeto de aclarar este problema, nosotros hemos estudiado los productos de hidrogenación del ácido micromérico (III), aislado de la Micromeria Benthami, y cuya estructura fue establecida como un 3 $\beta$ -hidroxi-ursa-12,20 (30)-dien-28-oico (2) (3). En efecto, la ozonólisis de III forma una nor-cetona que da positiva la reacción de Zimmermann y se condensa con formiato de etilo, reacciones características de  $-\text{CO}-\text{CH}-$ . El espectro UV,  $\lambda_{\text{max}} 282 \pm 75$ , de dicha cetona es el típico de un grupo cetónico aislado, y no de una cetona  $\beta-\gamma$  no saturada ( $\lambda_{\text{max}} 255 \pm 2,7$ ), lo cual excluye la posición 19 para el grupo oxo. Además, en el espectro de RMN de III no se observa la señal del 17H, situada entre 7, 7,5  $\tau$ , la cual debería de apreciarse en una estructura con un grupo metileno en C-19.

Por hidrogenación del acetato metil éster del ácido micromérico III<sub>a</sub>, con platino de Adams en acetato de etilo, se obtiene una mezcla de dos sustancias. La cristalización fraccionada de esta mezcla en metanol suministra, en la parte menos soluble, un producto IV<sub>a</sub> de P. F. 236-240° C  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +61$ , cuyo espectro IR y de RMN son superponibles con los del acetil ursolato de metilo y, en la parte más soluble, un acetato metil éster de P. F. 173-175° C  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +75$  no descrito en la literatura.

Con objeto de relacionar esta segunda sustancia con los derivados obtenidos por Barton y col., el acetato metil éster del ácido micromérico fue hidrogenado, y a continuación saponificado y benzoilado; se obtuvo así la mezcla de benzoatos epímeros en el Me sobre C-20; esta sustancia se sometió a una cristalización fraccionada en metanol-cloroformo, llegándose en la parte menos soluble, al *benzoato metil éster del ácido 20-epiursólico* (V<sub>b</sub>) P. F. 197-199° C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +106$  constantes que concuerdan con las dadas por Barton y col. para el *benzoato metil éster del ácido dihidrotomentosólico* P. F. 193,5-195,5° C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +100$ , lo que sugiere su identidad. Un P. F. mixto no mostró depresión. Los IR de ambos productos son superponibles (5).

Por saponificación del benzoato metil éster del ácido 20-epiursólico con KOH<sup>1</sup> alcohólica, obtuvimos el metil éster del ácido 20-epiursólico (V<sub>c</sub>) P. F. 114-115° C; 174-176° C (doble);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +94$ . Este producto fue tratado con potasa en etilenglicol, lo que condujo al ácido 20-epiursólico (V) P. F. 270-282° C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +92$ . Las constantes correspondientes para el ácido dihidrotomentosólico son: P. F. 286-289° C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +97$ .

Estos resultados confirman la identidad de los ácidos dihidrotomentosólico y 20-epiursólico (V).

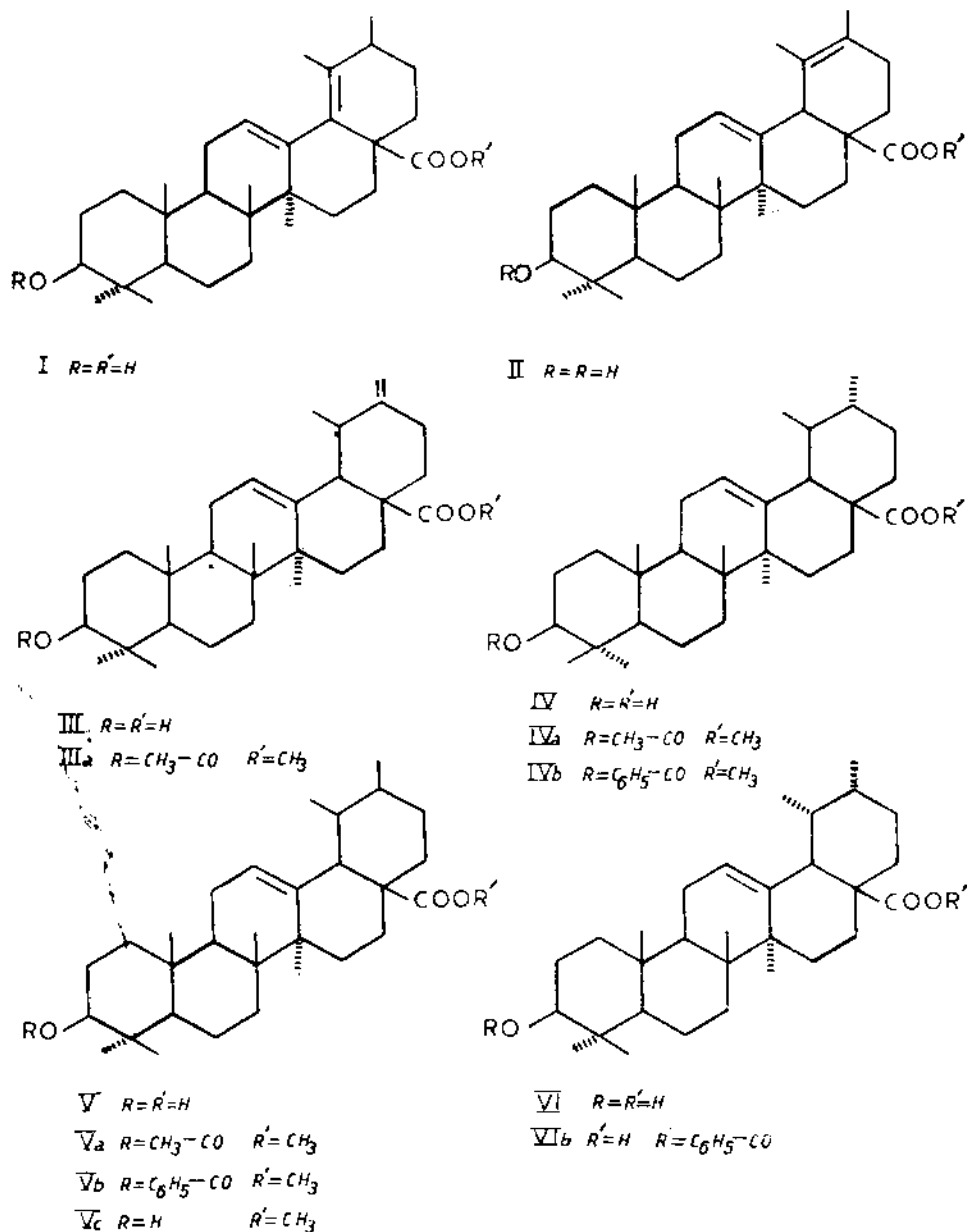
La estructura propuesta por nosotros para este último ácido (V) está basada en las consideraciones siguientes: la hidrogenación del acetato metil éster del ácido micromérico III<sub>a</sub> daría, lógicamente, un par de epímeros en C-20, uno de ellos es el acetato metil éster del ácido ursólico, que tiene el C<sub>15</sub>-Me en posición  $\beta$  y el C<sub>20</sub>-Me orientado en  $\alpha$ ; el otro epímero (V<sub>a</sub>) tendría el correspondiente metilo en posición  $\beta$  (C<sub>20</sub>- $\beta$ Me), y será, por consiguiente, el 20-epiacetilursolato de metilo. Estas conclusiones llevan consigo la inversión de la estereoquímica del ácido dihidrotomentosólico, el

(2) BERMEJO, J., BRETÓN, J. L. DE LA FUENTE, G. y GONZÁLEZ GONZÁLEZ, A.; Estos ANALES, **64-B**, 175 (1968).

(3) BERMEJO, J., BRETÓN, J. L., DE LA FUENTE, G. y GONZÁLEZ, A. G.; *Tetrahedron Letters*, 4649 (1968).

cual debe de tener los dos grupos metilo en C-19 y C-20 orientados en  $\beta$ , y no en  $\alpha$ , como hasta ahora se había señalado.

Lo anteriormente expuesto introduce una nueva posibilidad para la estereoquímica del C-20-Me del ácido vanguardico (I). La estereoquímica del



anillo E de dicho ácido, según el estudio de Barton y col., antes citado, está relacionada con la disposición  $19\alpha Me$ ,  $20\alpha Me$ , dada por dichos autores para el dihidrotomentosólico, la cual conduce *necesariamente* a la asigna-

ción de la configuración  $\beta$  para  $C_{20}$ -Me en el ácido vanguardico. Si el dihidrotomentosólico tiene la configuración  $C_{19}\beta$ Me,  $C_{20}\beta$ Me, según se concluye de nuestro trabajo, entonces es posible para el vanguardico, además de la estructura dada por Barton, la de un  $C_{20}\alpha$ -Me, de acuerdo con la sugerida por Brieskorn y col. (4) y por nosotros (2). Es de señalar que la orientación  $C_{20}\alpha$ Me es la comúnmente observada en los triterpenos naturales.

El Dr. Cheung (5) nos ha manifestado amablemente que la esteoquímica de este último ácido está siendo actualmente objeto de revisión.

### PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión están sin corregir. Los espectros IR se hicieron en  $S_2C$  y  $Cl_2CH$ , utilizando un espectrofotómetro mod. 237. Los espectros UV se determinaron en metanol, en un espectrofotómetro mod. 137. Las actividades ópticas en un polarímetro mod. 141 y los espectros RMN en un espectrofotómetro R-10. Todos de la firma Perkin-Elmer.

*Hidrogenación del micromérico.*—0,5 g de acetato metil éster del ácido micromérico se disolvieron en acetato de etilo (25 cc). Se añadieron 0,23 g de óxido de platino y se hidrogenó con agitación durante media hora a la presión ordinaria. La mezcla obtenida fue cristalizada fraccionadamente en etanol, separándose de la parte más soluble el acetil ursolato de metilo P. F. 236-240° C,  $[\alpha]_D = +61^\circ$ . IR idéntico con el de una muestra pura de dicho derivado.

De la parte menos soluble se separa el acetato metil éster del ácido 20-epiursólico. P. F. 173-175° C,  $[\alpha]_D = +75^\circ$ .

*Obtención de la mezcla de benzoatos epimeros.*—2,5 g del acetato metil éster del ácido micromérico se hidrogenaron de la forma descrita anteriormente. Luego se saponificó con KOH metanólica al 2 % durante dos horas. El metil éster se recuperó de la manera usual, se disolvió en la cantidad mínima de piridina y se le añadió cloruro de benzoilo (3 cc). A las cinco horas el producto se había benzoilado totalmente. El benzoato se recuperó de la manera usual y se sometió a una cristalización fraccionada triangular con metanol-cloroformo, obteniéndose de la parte menos soluble, el *benzoato metil éster del ácido 20-epiursólico*. P. F. 196-199° C,  $[\alpha]_D = +106^\circ$ .

*Análisis.*—Calculado para  $C_{39}H_{54}O_4$ : C, 79,40; H, 9,47. Encontrado: C, 79,39; H, 9,51.

*Metil éster del ácido 20-epiursólico.*—0,285 g de benzoato metil éster del producto anterior se saponificaron con KOH metanólica al 5 % durante tres horas. Se obtuvo el metil éster del ácido 20-epiursólico P. F. 114-115° C, 174-176° C (doble),  $[\alpha]_D = +94^\circ$  (c, 1,41 %  $CHCl_3$ ).

*Análisis.*—Calculado para  $C_{31}H_{46}O_3$ : C, 79,10; H, 10,71. Encontrado: C, 79,37; H, 10,81.

*Acido 20-epiursólico.*—0,14 g de metil éster se disolvieron en etilenglicol (40 cc), conteniendo 5 g de hidróxido potásico. La mezcla reaccionante se refluó durante diecisiete horas. Se recuperó el producto de la forma usual, el cual cristalizó en etanol (agujas). P. F. 270-282° C,  $[\alpha]_D = +92^\circ$  (c, 0,12 %  $CHCl_3$ ).

Agradecemos al Prof. Barton la muestra de benzoato metil éster del ácido dihidrotomentosólico que nos envió.

Este trabajo ha sido realizado con la ayuda que la Fundación «Manuel Aguilar» nos concedió a uno de nosotros (A. G. González).

(4) BRIESKORN, C. H. y WUNDERER, H.; *Chem. Ber.*, **100**, 1232 (1967).

(5) CHEUNG, H. T.; *Comunicación privada*.