

*An. Quím.*, 73, 105 (1977)

**OBTENCION DE LA GLOCHIDONA Y DEL  $1\beta,3\beta$ -DIHIDROXI-LUP-20(29)-ENO  
A PARTIR DE LUPEOL**

POR

A. G. GONZALEZ, B. M. FRAGA, P. GONZALEZ y A. G. RAVELO

## OBTENCION DE LA GLOCHIDONA Y DEL 1 $\beta$ ,3 $\beta$ -DIHIDROXI-LUP-20(29)-ENO A PARTIR DE LUPEOL

POR

A. G. GONZALEZ, B. M. FRAGA, P. GONZALEZ y A. G. RAVELO

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

Recibido el 10 de octubre de 1975

**RESUMEN.**—La glochidona y el 1 $\beta$ ,3 $\beta$ -dihidroxi-lup-20(29)-eno han sido sintetizados a partir del lupeol.

**SUMMARY.**—Glochidone and 1 $\beta$ ,3 $\beta$ -dihydroxy-lup-20(29)-ene has been synthesized from lupeol.

En 1966, Ganguly y col. (1) aislaron del *Glochidion hohénackeri* (Euforbiáceas) dos nuevos triterpenos, que denominaron glochidona y glochidiol, determinando sus estructuras como la lup-1(2), 20(29)-dien-3-ona y el lup-20(29)-en-1 $\beta$ ,3 $\alpha$ -diol. Más tarde, Hui y col. aíslan del *Glochidion wringhtii* (2) el glochidiolol (lup-20(29)-en-1 $\beta$ -ol-3-ona) y del *G. macrophyllum* (3) el lup-20(29)-en-1 $\beta$ ,3 $\beta$ -diol.

Ahora damos cuenta aquí cómo a partir del lupeol se pueden sintetizar estos componentes. Ya anteriormente el lupeol fue convertido en glochidona, por oxidación, bromación con N-bromosuccinimida y dehidrobromación (4), y recientemente también por tratamiento de la lupenona con DDO (5). Vystreyl y col., asimismo, han realizado un estudio para la síntesis del glochidiol (6).

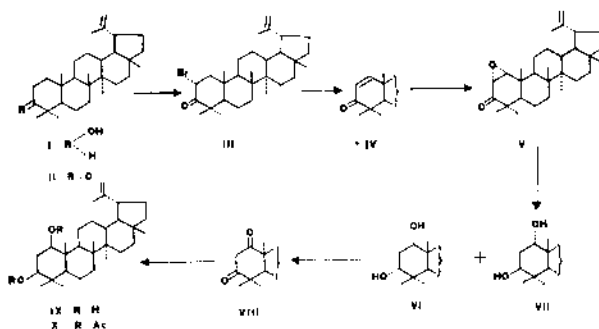
El procedimiento seguido por nosotros es similar al que hemos utilizado anteriormente en la síntesis del anagadiol (olean-18-en-1 $\beta$ ,3 $\beta$ -diol) a partir del germanicol (7).

La lupenona (II), obtenida por oxidación del lupeol (I), se bromó en posición 2 $\alpha$  con el tribromuro de fenil-trimetil-amonio. De esta forma se obtuvo el bromo-derivado III, el cual se deshidrohalogenó con carbonato de litio y bromuro de litio en DMF, llegándose de esta manera a una cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada IV. Este producto en su espectro de RMN presenta dos dobletes centrados a 2,88 y 4,20  $\tau$ , con una constante de acoplamiento de 10 cps, que se deben a los protones en C-1 y C-2 de la cetona conjugada. Sus constantes y datos espectrales están de acuerdo con los dados para la glochidona.

La glochidona se epoxidó por tratamiento con

peróxido de hidrógeno en medio alcalino (8) (9), dando el epóxido V, en cuyo espectro de IR se observan absorciones a 1700, grupo carbonilo, y a 888  $\text{cm}^{-1}$ , debida al puente epóxido (10). Su espectro de RMN presenta dos dobletes centrados a 6,45 y 6,68  $\tau$ , con una constante de acoplamiento 4 cps, que se deben a los protones geminales al oxirano. Un doblete centrado a 5,35  $\tau$  de intensidad dos hidrógenos se debe a los protones del grupo metileno exocíclico en 20(29). Su espectro de masas está de acuerdo con la fórmula  $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_2$ , y el ion molecular y el pico base son coincidentes.

La reducción del ceto-epóxido V con hidruro de aluminio y litio produjo una mezcla de dioles, que una vez separados se reconocieron como 1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -dihidroxi-lup-20(29)-eno (VI) y 1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -dihidroxi-lup-20(29)-eno (VII). Sus espectros de RMN muestran los protones geminales a los grupos alcohólicos a 6,38 y 6,52 en forma de señales solapadas en el caso del 1 $\alpha$ ,3 $\alpha$  y en forma de un triplete deformado a 6,34 en el caso del 1 $\alpha$ ,3 $\beta$ .



Por oxidación de cada uno de los dioles VI y VII con el reactivo de Jones se obtuvo la misma 1,3-dicetona VIII. En su espectro de RMN presenta un doblete a 6,64  $\tau$  que es debido a los dos hidrógenos sobre el C-2.

La reducción de la dicetona con sodio en *n*-propanol condujo al 1 $\beta$ ,3 $\beta$ -dihidroxi-lup-20(29)-eno (3-epi-glochidiol), producto que no cristalizó bien. Por acetilación en las condiciones usuales se obtuvo el diacetato correspondiente, producto que resultó ser idéntico, constantes y datos espectrales, al diacetato del obtenido del *Glochidion macrophyllum*.

## PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión se determinaron en un bloque de Kofler, y están sin corregir. Las cristalizaciones se realizaron en metanol mientras no se indique lo contrario. Las actividades ópticas se midieron en CHCl<sub>3</sub> en un polarímetro Perkin-Elmer 141. Los espectros se realizaron en los siguientes aparatos: IR en un 237 y en un 257, los UV en un 402 y los de RMN en un R-12B, todos ellos de Perkin-Elmer; los de masas, en un Hewlett Packard 5930-A, dotado de inyección directa. Todos los absorbentes cromatográficos utilizados fueron productos Merck. El revelador para la cromatografía en capa fina fue una mezcla de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-AcOH-H<sub>2</sub>O (4-80-16). Para la cromatografía preparativa en columna se utilizó gel de sílice 0,2-0,5 mm, y para aquéllas en columna seca, 0,05-0,2 mm.

*Lup-20(29)-en-3-ona* (lupenona) (II).—1,62 g de lupeol (I) de PF 242-214 °C se disolvieron en la mínima cantidad de acetona y se le añadió reactivo de Jones hasta un ligero exceso. Se dejó a la temperatura ambiente durante 15 minutos y a continuación se le añadieron unas gotas de metanol para destruir el exceso de reactivo. Se obtuvo así la cetona II (1,6 g), después de extraer de la forma usual. IR (Cl<sub>2</sub>CH)  $\nu_{\max}$  2940, 1700, 1460, 1895, 1143, 1110 y 890 cm<sup>-1</sup>. RMN (Cl<sub>2</sub>CD)  $\tau$  5,35 (2H, d), 7,62 (2H, dd), 8,32 (3H, s), 8,94 (6H, s), 8,98 (3H, s), 9,05 (3H, s), 9,06 (3H, s), 9,21 (3H, s).

*2 $\alpha$ -Bromo-lup-20(29)-en-3-ona* (III).—Se preparó una disolución de tribromuro de fenil-trimetil-amonio (1,9 g) en THF seco (16 ml) y se le añadió gota a gota, y con agitación, a otra disolución que contenía 1,6 g de lupenona en THF seco (20 ml) hasta que la disolución adquirió el color del reactivo. Se continuó la agitación durante 5 minutos. Al cabo de este tiempo se vertió la solución sobre una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con cloruro de metileno de la forma usual. El producto así obtenido (1,2 g) no se pudo cristalizar. RMN (Cl<sub>2</sub>CD)  $\tau$  4,83 (1H, dd, -CHBr).

*Lup-1(2),20(29)-dien-3-ona* (glochidona) (IV).—El bromoderivado III (1,85 g) obtenido anteriormente se disolvió en DMF (15 ml). Por otro lado, se calentó a ebullición una mezcla de Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,6 g), LiBr (0,9 g), DMF (15 ml) y benceno (6 ml) hasta que se subió eliminado toda el agua por azeotropía. La disolución del producto bromado se vertió sobre la mezcla anterior y se refluó bajo atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. Se vertió sobre agua y se extrajo con Cl<sub>2</sub>CH de la forma usual. El extracto se lavó con ácido acético al 10 % y con una disolución saturada de bicarbonato. El producto bruto de reacción (1,5 g) se cromatografió en columna seca, utilizando Be/AcOEt (5 % como eluyente. PF 161-164° (lit. 165-166°). RMN (Cl<sub>2</sub>CD)  $\tau$  2,88 (1H, d, J=10 cps), 4,20 (1H, d,

J=10 cps), 5,34 (2H, d), 8,32, 9,06 y 9,21 (3H cada uno, s), 8,90 y 8,95 (6H cada uno, s).

*1(2) $\alpha$ -Epoxi-lup-20(29)-en-3-ona* (V).—1,3 g de la cetona IV, disueltos en cloroformo (5,9 ml) y metanol (11,8 ml) se trataron con una disolución acuosa de NaOH al 30 % (1 ml) y otra de peróxido de hidrógeno al 30 % (3 ml), gota a gota, dejándose en reposo durante 24 horas. A continuación se vertió sobre agua y se extrajo con cloroformo de la forma usual. De esta manera se obtuvieron 1,2 g de 1(2) $\alpha$ -epoxi-lup-20(29)-en-3-ona (V). PF 155-165°. IR (BrK)  $\nu_{\max}$  3070, 2940, 1700, 1644, 1454, 1384, 1285, 1166, 1034, 930, 888, 875 cm<sup>-1</sup>. RMN (Cl<sub>2</sub>CD)  $\tau$  5,35 (2H, d), 8,32, 9,01, 9,05, 9,14 y 9,21 (3H cada uno, s), 8,95 (6H, s). EM: m/e 438 (M<sup>+</sup>) (75 %), 423 (35), 395 (13), 382 (19), 369 (11), 356 (7), 327 (68), 313 (8), 299 (7), 285 (8), 271 (5), 259 (31), 246 (37), 229 (16), 218 (34), 205 (100), 204 (80), 189 (73), 178 (61), 161 (41).

*Reducción de la 1(2) $\alpha$ -epoxi-lup-20(29)-en-3-ona*.—1,2 g del epóxido V se disolvieron en éter sulfúrico y se trataron a reflujo con 1 g de LiAlH<sub>4</sub>, durante 24 horas. Transcurrido este tiempo se destruyó el exceso de hidruro mediante adición cuidadosa de agua. La mezcla de reacción se neutralizó con ClH 6N y se extrajo con éter de la forma usual. De esta manera se obtuvieron una mezcla de productos que se cromatografiaron en columna seca empleando Be/AcOEt al 10 % como eluyente. Se consiguieron así aislar e identificar el 1 $\alpha$ -3 $\alpha$ -dihidroxi-lup-20(30)-eno, el 1 $\alpha$ -3 $\beta$ -dihidroxi-lup-20(29)-eno y una mezcla de dioles en 2 y 3 de muy difícil separación; 1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -dihidroxi-lup-20(29)-eno (VI) (190 mg), IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\max}$  3620, 3485, 3060, 2920, 1720, 1640, 1450, 1380, 1070, 975, 890 cm<sup>-1</sup>. RMN (CCl<sub>4</sub>D)  $\tau$  5,36 (2H, d), una señal ancha con dos máximos a 6,38 y 6,52 (2H), 8,32 (3H, s) y seis metilos entre 8,95 y 9,21; EM: m/e 442 (M<sup>+</sup>) (24 %), 424 (85), 409 (12), 406 (61), 391 (11), 295 (16), 272 (11), 257 (15), 231 (37), 213 (43), 203 (100 %), 189 (73), 187 (62), 175 (43), 173 (32), 161 (49), 159 (42), 149 (73), 147 (59), 145 (41); 1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -dihidroxi-lup-20(29)-eno (VII) (330 mg), PF 226-230°,  $[\alpha]_D^{25}$  22° (c, 0,79). IR (CCl<sub>4</sub>H)  $\nu_{\max}$  3610, 2945, 1750, 1637, 1600, 1450, 1380, 1045, 990 y 890 cm<sup>-1</sup>; RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\tau$  5,35 (2H, d), 6,34 (2H, t deformado), 8,32 (3H, s) y seis metilos entre 8,96 y 9,22. EM: m/e 442 (M<sup>+</sup>) (40 %), 424 (100 %), 409 (15), 399 (13), 391 (8), 331 (24), 313 (16), 295 (11), 257 (17), 245 (24), 231 (28), 229 (17), 218 (31), 203 (51), 189 (68), 175 (42), 161 (49).

*Lup-20(29)-en-1,3-diona* (VIII).—La oxidación con el reactivo de Jones de los dioles VI y VII, como se describe para I, condujo a una misma dicetona, lup-20(29)-en-1,3-diona (VIII). RMN 5,38 (2H, d), 6,64 (2H, d, W  $\frac{1}{2}$  6 cps), 8,32 (3H, s) y seis metilos entre 8,85 y 9,22  $\tau$ .

*Reducción de la lup-20(29)-en-1,3-diona*.—A 275 mg de la dicetona VIII disueltos en *n*-propanol se le añadieron en pequeñas porciones 2,5 g de sodio durante media hora y se calentó a reflujo durante otra media hora más. Se vertió sobre agua, se neutralizó el exceso de álcali con ClH al 5 % y se extrajo de la manera usual. Se cromatografió en gel de sílice, eluyente Be:AcOEt (10 %). Se obtuvo de esta forma una mezcla de dioles y el 1 $\beta$ ,3 $\beta$ -dihidroxi-lup-20(29)-eno (IX) (90 mg). RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\tau$  5,35 (2H, d), 6,70 (2H, m), 8,34 (3H, s) y seis metilos entre 8,98 y 9,26.

*1 $\beta$ ,3 $\beta$ -Diacetoxi-lup-20(29)-eno* (X).—El diol IX (70 mg) se acetiló de la forma usual, obteniéndose el diacetato X, PF 238-240°,  $[\alpha]_D^{25}$  31,8° (c, 0,18); IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\max}$  3060, 1735, 1640, 1040, 890 cm<sup>-1</sup>. RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\tau$  5,35 (2H, d), 8,00 (3H, s), 8,05 (3H, s), 8,32 (3H, s), 8,99 (6H, s), 9,08 (3H, s), 9,18 (6H, s) y 9,23 (3H, s). EM 526 (M<sup>+</sup>) (21 %), 511 (5), 466 (100 %), 406 (65), 391 (14), 257 (30), 229 (21), 215 (22), 205 (37), 204 (34), 189 (42), 175 (26). (

## AGRADECIMIENTOS

Uno de nosotros (P. G.) agradece al Excmo. Cabildo Insular de Tenerife la ayuda recibida durante la realización de este trabajo.

## BIBLIOGRAFIA

1. GANGULY, A. K., GOVINDACHARI, T. R., MOHAMED, P. A., RAHIMTULLA, A. D. y VISWANATHAN, N.; *Tetrahedron*, **22**, 1513 (1966).
2. HUI, W. H. y FUNG, M. L.; *J. Chem. Soc. (C)*, 1710 (1969).
3. HUI, W. H., LEE, W. K., NG, K. K. y CHAN, C. K.; *Phytochemistry*, **9**, 1099 (1970).
4. SAMSON, S. J. y STEVENSON, R.; *Chem. Ind.*, 1142 (1969).
5. CHATTERJEE, A. y BANERJEE, A.; *Indian J. Chem.*, **12**, 994 (1974); *C. A.* **82**, 125491 (1975).
6. WAISSER, K., HILDARD, S., ZELENKA, A. y VYSTRCIL, A.; *Collect. Czech. Chem. Comm.*, **38**, 3521 (1973).
7. GONZÁLEZ, A. G., FRAGA, B. M. y RAVELO, A. G.; *Rev. Latinoam. Quím.*, **5**, 220 (1974).
8. HOCHN, W. M.; *J. Org. Chem.*, **23**, 929 (1958).
9. PELE, B. y KODICEK, E.; *J. Chem. Soc. (C)*, 1568 (1971).
10. BARTON, D. H. R., DANIELS, P. Y. L., MCGHIE, Y. F. y PALMER, P. Y.; *J. Chem. Soc. (C)*, 3675 (1963).