

STRUCTURE DE L'ACIDE MACÉDONIQUE. TRITERPENE PENTACYCLIQUE

A.D. ZORINA, L.G. MATYUKHINA, A.G. CHAVVA et L.A. SALTIKOVA

Faculté de Chimie, Université de Leningrad, U.R.S.S.

(Received in France 22 March 1972; received in UK for publication 27 March 1972)

Résumé. L'acide macédonique est l'acide 3 β ,21 α -dihydroxy oléana-11,13(18)-diène 29-carboxylique.

Summary. Macedonic acid is 3 β ,21 α -dihydroxy oleana-11,13(18)-diene 29-carboxylic acid. A correlation has been achieved with glabric acid.

L'acide macédonique C₃₀H₄₆O₄, comprenant deux fonctions alcools, a été décrit en 1963¹⁾. On lui a attribué la structure de l'acide hydroxy-19 $\Delta^{11,13(18)}$ -oléanolique, mais cette structure ne semble pas en accord avec les renseignements déjà publiés sur la Chimie de cette substance²⁾. Son étude approfondie et l'analyse critique des données nous ont conduits à postuler pour l'acide macédonique la structure d'un acide 3 β ,21 α -dihydroxy oléana-11,13(18)-diène 1, que nous avons démontrée.

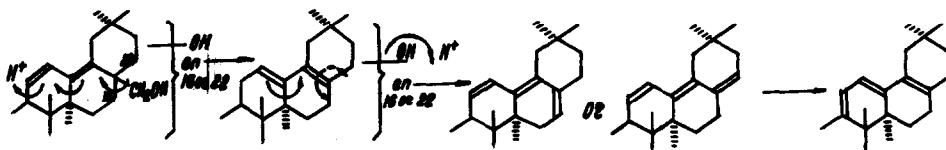
Le pouvoir rotatoire de l'acide et de ses dérivés est négatif et considérable. Une bande triple située à 242, 250, 260 nm (log ϵ 4.0) est observée dans les spectres U.V. de l'acide, de l'ester méthylique, de ses dérivés diacétylés et dicétoniques²⁾, ainsi que dans celui du triol 13 C₃₀H₄₈O₃, F 307-308°C obtenu à partir de l'ester méthylique 2 par réduction avec LiAlH₄, et de son dérivé triacétylé C₃₆H₅₄O₆, F 233.5-235°. Les spectres de RMN de tous ces dérivés présentent un total de 21 protons dans la région des méthyles, où l'on ne relève du reste aucun couplage de méthyles avec un hydrogène voisin. Un quadruplet AB centré à 5.62 et 4.46 δ (2H, J=10) est dû à deux protons oléfiniques de double-liaison disubstituée. Ces signaux coïncident avec ceux cités dans la littérature³⁾ et à ceux que nous avons obtenus pour le $\Delta^{11,13(18)}$ -échinocystate de méthyle et pour l'acétoxy-désoxo-méristotropate de méthyle. Ceci suggère l'appartenance vraisemblable de l'acide macédonique au groupe de l'oléana-11,13(18)-diène, dont un des huit groupes méthyles serait oxydé en acide carboxylique.

La diène-dione 2, C₃₅H₄₈O₈, F 292-294°, λ_{\max} 283 nm (log ϵ 4.08), obtenue par oxydation par l'anhydride sélénieux du diacétoxy-macédonate de méthyle, nous a permis de préciser l'existence de l'arrangement structural précédemment décrit.

L'acide et son ester méthylique sont acétylés facilement (par Ac₂O/Py). Les spectres de RMN des acétates indiquent que les deux fonctions alcools sont secondaires. Les quadruplets espacés de protons attenants aux atomes porteurs des groupes acétates (δ =4.35-5.20; 2H) et la facilité de l'acétylation, tout ceci nous porte à croire que les fonctions alcools sont équatoriales.

Le macédonate de méthyle est saponifié très facilement dans des conditions douces, ce qui témoigne du non-encombrement du carboxyle, qui ne peut donc se trouver qu'en C-4, C-17 ou C-20 du squelette de l'oléanène. Les pics des groupes méthyles en C-4, C-8 et C-14 dans les spectres de RMN de l'acide et ses dérivés ont des valeurs stables, ou se modifient en correspondance avec les déplacements prévus pour les transformations des alcools en acétates ou en cétones, en accord avec les observations déjà établies pour les dérivés portant une fonction oxygénée en C-3 dans la série de l'oléananane^{4,5)}. Leurs pics coïncident également bien avec ceux des spectres des dérivés de l'acide déoxoméristotropique 12⁸⁾. Ainsi, le groupe carboxylique ne peut se trouver qu'en C-17 et C-20. La position relative du carboxyle et de l'hydroxyle découle de la saponification (1% KOH/EtOH) du dicétomacédonate de méthyle 7, qui fournit la nor-dicétone 8, C₂₉H₄₂O₂, F 166-169°C, λ_{max} 242, 251, 260 nm (log ε 4.3, 4.4, 4.1); la réduction, selon Wolff-Kishner, de 7 conduit à un nor-hydrocarbure 9, C₂₉H₄₆, F 172-173°C, λ_{max} 242, 250, 260 nm (log ε 4.5, 4.6, 4.4). Ceci montre que 7, étant un β-céto-acide, se décarboxyle en nor-dicétone. La fraction alcool de 1 peut être localisée 1) en C-16 ou en C-22 si le groupe carboxylique est en C-17 et 2) seulement en C-21 si ce dernier se trouve en C-20.

Dans le premier cas, la nor-dicétone énolisable devrait avoir une double-liaison conjuguée avec le diène-11,13(18) et un déplacement d'absorption dans l'UV devrait être observé en milieu alcalin. Le spectre UV de la nor-dicétone 8 en solution alcaline (1N KOH/EtOH) a la même bande triple. D'autre part, l'acide chlorhydrique devrait déshydrater le triol en un triène³⁾, ce qui devrait s'accompagner d'un changement d'absorption dans l'ultra-violet.



Dans des conditions énergiques (acide chlorhydrique à reflux dans le glycol 4 h., sous N₂) le triol 13 est récupéré inchangé, avec la même bande triple en UV. Ces deux expériences nous permettent de rejeter pour la fonction carboxylique la position C-17 et donc, pour la seconde fonction alcool, les positions C-16 et C-22.

Il ne reste donc que C-20 pour la fonction carboxylique.

La bande triple située à 242 et 260 nm ($\log \epsilon$ 4.0) de la dicétone 7²⁾ exclut une fonction oxygénée en C-19. Par action de SOCl_2 , l'ester méthylique de l'acide 21-hydroxy, 3-oxo, 7a, ne se déshydrate pas; la configuration en C-21 est donc équatoriale et α .

En vue d'évaluer l'hypothèse structurale 1, le dérivé 5 a été saponifié par une solution alcoolique de potasse à 1% (sous N_2) en un produit 6, F 245-248°C, λ_{max} 250, 259, 290 nm ($\log \epsilon$ 4.0). Un signal à 1.78 δ dans le spectre de RMN de 6, est dû aux protons du groupe méthyle sur double liaison ⁶⁾, et les signaux à 5.83 δ et 6.40 δ - aux protons H-11 et H-21. La décarboxylation et la déshydratation réalisées dans ces conditions très douces prouvent que la fonction carboxyle se trouve en C-20 et la fonction alcool en C-21.

La structure 1 de l'acide macédonique a été prouvée par oxydation chromique de l'acide macédonique : le produit obtenu, $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{O}_5$, F 278-280°C, λ_{max} 235 nm ($\log \epsilon$ 3.4) a été identifié avec 10⁷⁾. La même oxydation du diacétoxy-macédonate de méthyle 3 a fourni un produit F 335-338°C, λ_{max} 237 nm ($\log \epsilon$ 3.9), identifié comme étant le diacétoxy-3 β ,21 α isoglabrolide 11 par comparaison directe avec l'échantillon que Monsieur le Professeur G. Russo nous avait envoyé.

Ce résultat démontre que l'acide macédonique est l'acide 3 β ,21 α -dihydroxy-oléana-11,13(18)-diène-29-oïque.

Cette recherche a été grandement facilitée par l'amabilité de Monsieur le Professeur G. Ourisson (Strasbourg), le Dr. Y. Tanahashi (Tokyo) et le Dr. B.C. Das (Gif-sur-Yvette) qui ont bien voulu nous fournir des spectres de masse et des spectres de RMN de nos substances. Nous les en remercions vivement, ainsi que Monsieur le Professeur G. Russo pour un don généreux de diacétoxy-3 β ,21 α isoglabrolide; Monsieur Y.K. Sawa (Shionogi Research Lab., Osaka, Japan) pour les saikogénines C et D et le Dr. Y. Tanahashi pour des fructueuses discussions durant un séjour à Strasbourg.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) N.P. Kir'yalov et T.N. Naugol'naya, Zh. Obshch. Khim., 33, 697 (1963)
- 2) N.P. Kir'yalov, Khim. Prir. Soed., 448 (1969)
- 3) T. Kubota, F. Tonami et H. Hinoh, Tetrahedron, 23, 3333 (1967)
- 4) R. Savoir, R. Ottinger, B. Tursch et G. Chiurdoglu, Bull. Soc. Chim. Belges, 75, 107 (1966); 76, 335 (1967)
- 5) S. Ito, T. Ogino, H. Sugiyama et M. Kodama, Tetrahedron Letters, 2289 et 3989 (1967)
- 6) T. Kikuchi, M. Tokayama, T. Toyoda, M. Arimoto et M. Niva, Tetrahedron Letters, 1535 et 3807 (1971)
- 7) L. Canonica, B. Danieli, P. Manito, G. Russo et R. Bombardelli, Gazz. Chim. Ital., 97, 1347 (1967)
- 8) A.D. Zorina, L.G. Matyukhina et A.A. Ryabinin, IUPAC, Abstr. Book 4th Intern. Symposium, 77 (1966, Stockholm).

