

---

ATTI ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI  
CLASSE SCIENZE FISICHE MATEMATICHE NATURALI

# RENDICONTI

---

LUCIANO CAGLIOTTI, GIANFRANCO CAINELLI, PIERO  
GRASSELLI

## Una nuova via di accesso ai 2 cheto- $5\alpha$ e 4 cheto- $5\beta$ -steroidi

*Atti della Accademia Nazionale dei Lincei. Classe di Scienze Fisiche,  
Matematiche e Naturali. Rendiconti, Serie 8, Vol. 38 (1965), n.6, p. 874–879.*

Accademia Nazionale dei Lincei

<[http://www.bdim.eu/item?id=RLINA\\_1965\\_8\\_38\\_6\\_874\\_0](http://www.bdim.eu/item?id=RLINA_1965_8_38_6_874_0)>

L'utilizzo e la stampa di questo documento digitale è consentito liberamente per motivi di ricerca e studio. Non è consentito l'utilizzo dello stesso per motivi commerciali. Tutte le copie di questo documento devono riportare questo avvertimento.

---

*Articolo digitalizzato nel quadro del programma  
bdim (Biblioteca Digitale Italiana di Matematica)  
SIMAI & UMI*

<http://www.bdim.eu/>

**Chimica organica.** — *Una nuova via di accesso ai 2 cheto-5 $\alpha$  e 4 cheto-5 $\beta$ -steroidi.* Nota di LUCIANO CAGLIOTI, GIANFRANCO CAINELLI e PIERO GRASSELLI, presentata (\*) dal Socio A. QUILICO.

Nel corso delle ricerche sulla idroborazione di steroidi insaturi abbiamo potuto dimostrare che per idroborazione di enoleteri di chetoni saturi, e successiva ossidazione con acqua ossigenata alcalina, si possono ottenere con alta resa  $\alpha$  idrossi eteri. In particolare, l'enoletere del 5  $\alpha$ -colestano-3-one fornisce con ottima resa il 2  $\alpha$ -idrossi-3  $\beta$ -metossi colestano (1).

La relativamente semplice accessibilità degli enoleteri a partire dai corrispondenti prodotti carbonilici, e le alte rese della successiva reazione di idroborazione, ci hanno suggerito di mettere a punto un sistema per ottenere, a partire da un chetone saturo, un chetone avente la funzione carbonilica adiacente a quella del chetone di partenza, con spostamento della funzione nella direzione determinata dall'enolizzazione di quest'ultima. Da un punto di vista preparativo, un simile metodo potrebbe essere di ausilio, quando si tratti di operare trasformazioni selettive che da prodotti facilmente accessibili portino a prodotti che, allo stato attuale lo sono assai meno (2).

Il metodo da noi messo a punto è schematizzato in fig. 1: l'idrossi etere ottenuto per idroborazione dell'enoletere di partenza viene ossidato con acido cromico, e l' $\alpha$ -cheto etere così ottenuto viene sottoposto a riduzione con Ca in NH<sub>3</sub> liquida (3): si ottiene con alte rese il prodotto carbonilico desiderato.

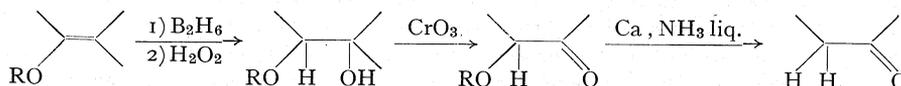


Fig. 1.

Come materiale di partenza per i nostri esperimenti abbiamo scelto il colestano-3-one e il coprostan-3-one, essendo la enolizzazione di questi chetoni molto ben definita. Per trattamento del colestano-3-one (1) con MeOH anidro in presenza di SeO<sub>2</sub> (4) si ottiene il dimetilchetale (2), dal quale per pirolisi si ottiene l'enoletere (3).

(\*) Nella seduta del 17 giugno 1965.

(1) L. CAGLIOTI, G. CAINELLI, G. MAINA, A. SELVA, « Gazz. Chim. Ital. », 92, 309. (1962).

(2) A risultati analoghi, mediante un procedimento completamente diverso, sono pervenuti i ricercatori W. REUSCH e R. LE MAHIEU (« J. Amer. Chem. Soc. », 86, 3068 (1964).

(3) Questo reattivo si è dimostrato molto efficace nel caso di chetoacetati: ved. ad esempio J. H. CHAPMAN, J. ELKS, G. H. PHILLIPS e L. J. WYNAN, « J. Chem. Soc. », 1956, 4344.

(4) E. P. OLIVETO, E. B. HERSHBERG, U. S. P. 2027921 (1960) cfr. « C. A. » 54, 11088<sup>b</sup>, 1960.

Il trattamento di (3), in soluzione di tetraidrofurano anidro, con un eccesso di diborano in atmosfera di azoto, seguito da ossidazione della miscela di idroborazione con acqua ossigenata alcalina, fornisce dopo le consuete operazioni di estrazione e purificazione, con una resa dell'80%, l'idrossietere (4) già precedentemente descritto.

L'ossidazione dell'idrossietere è stata da noi effettuata con successo mediante trattamento del prodotto (4), disciolto in acetone, con acido cromico/ $\text{H}_2\text{SO}_4$  dil. La resa è praticamente quantitativa in un prodotto (5) che fonde a  $102^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{20} = +30^\circ$ , e che presenta nell'IR una banda di carbonile a  $1725\text{ cm}^{-1}$ .

Il successivo passaggio è stato effettuato mediante trattamento del chetone (5) con Ca in  $\text{NH}_3$  liquida.

La riduzione avviene con rese quantitative, e fornisce il 2-cheto-5  $\alpha$ -colestano (6), p. f.  $126\text{--}128^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{20} = +47^\circ$  identificato per confronto diretto con un autentico campione.

La serie di reazioni qui riportata è stata ripetuta nella serie del coprostan-3-one (7). Dato che la direzione di enolizzazione della funzione è in questo caso ben definita verso la posizione 4 del sistema steroidico, l'intera operazione dovrebbe portare al coprostan-4-one. L'enoletere metilico di (7) è stato ottenuto anche in questo caso per trattamento del chetone con  $\text{SeO}_2$  in MeOH anidro, e successiva pirolisi. Sia il dimetilchetale (8) che l'enoletere metilico (9), benché puri ad un accurato esame mediante cromatografia su strato sottile, non sono stati finora ottenuti allo stato cristallino.

L'idroborazione del prodotto (9) ha un andamento particolare: pur effettuando la reazione con diborano e l'ossidazione con acqua ossigenata alcalina nel modo consueto si ottiene dopo lavorazione e purificazione un prodotto (10) che contiene ancora boro. L'ossidazione di questo composto organoborico (10) al corrispondente idrossi etere (11) avviene in condizioni piuttosto drastiche, fatto questo piuttosto singolare, in quanto l'ossidazione di un legame C—B a C—OH avviene generalmente in condizioni assai blande.

È notevole che anche in questo caso dei due trans- $\alpha$ -metossi alcoli prevedibili (rispettivamente 3  $\alpha$ -metossi-4  $\beta$ -idrossi e 3  $\beta$ -metossi-4  $\alpha$ -idrossi) se ne ottiene uno solo. Un accurato esame dei modelli sterici di (9) fa ritenere che l'attacco del diborano avvenga preferenzialmente dalla parte  $\beta$  della molecola, il che suggerisce come più probabile per l'alcool (II) la struttura di 3  $\alpha$ -metossi-4  $\beta$ -idrossi-coprostano.

Per ossidazione dell'idrossi etere (11) con acido cromico in  $\text{H}_2\text{SO}_4$ /acetone si ottiene il cheto-etere (12) dal quale, per trattamento con Ca in ammoniaca liquida si ottiene il coprostan-4-one (13), identificato con un autentico campione.

Il metodo da noi messo a punto appare abbastanza efficiente, in quanto fornisce gli attesi prodotti con una resa complessiva soddisfacente, e mediante operazioni non troppo complesse. Nei casi esaminati l'applicazione di tale serie di reazioni apre una via di accesso ai 2 cheto-5  $\alpha$  e 4 cheto-5  $\beta$ -steroidi dai ben più facilmente accessibili 3 cheto-5  $\alpha$  e 3 cheto-5  $\beta$ . Questa nuova

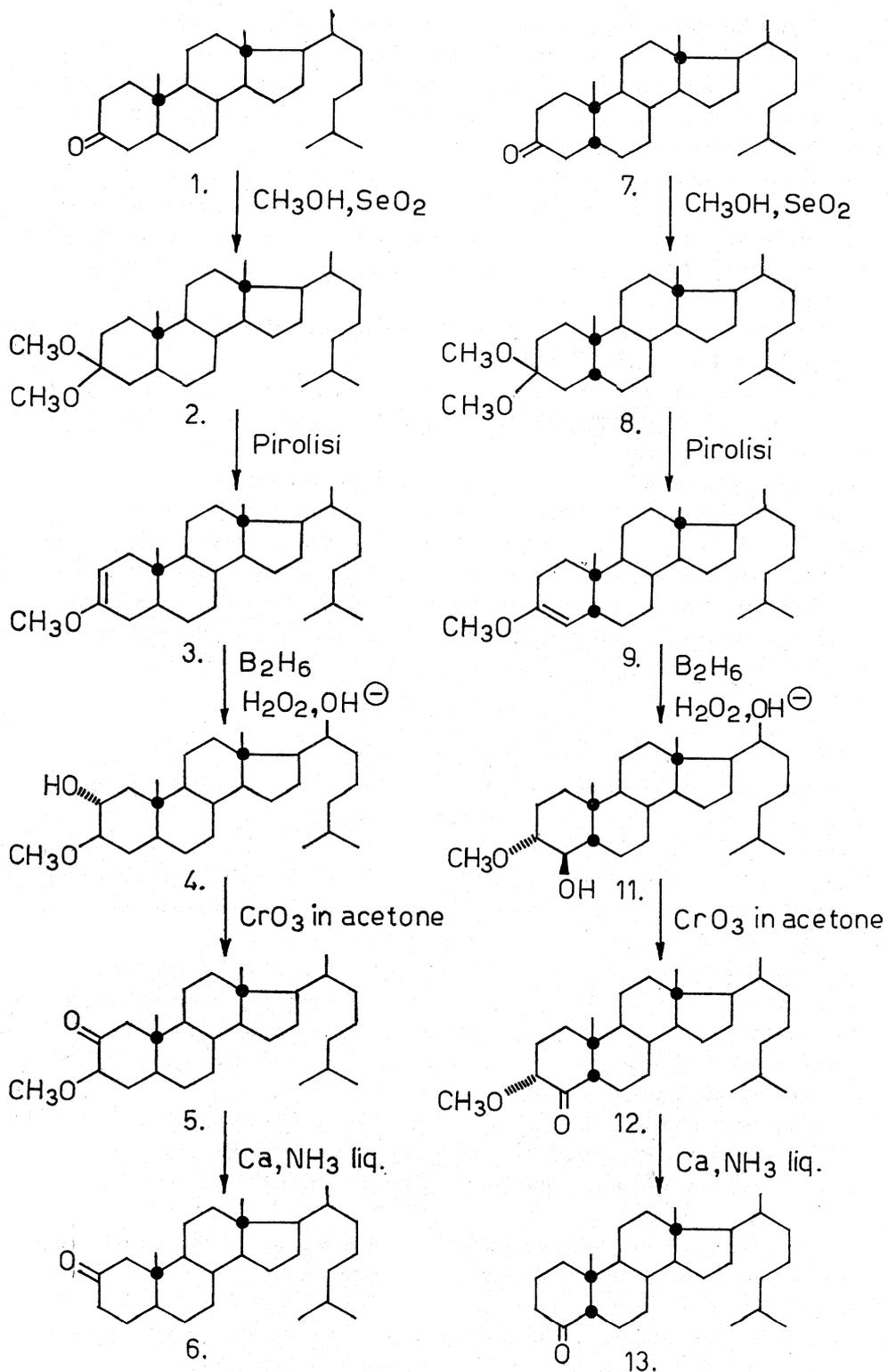


Fig. 2.

via può essere favorevolmente paragonata alle più recenti sintesi di questi prodotti.

Ringraziamo il prof. A. Quilico, che ci ha seguito e consigliato nel corso del presente lavoro.

#### PARTE SPERIMENTALE.

*Trattamento con acido cromico del 2  $\alpha$ -idrossi-3  $\beta$ -metossi-5  $\alpha$ -colestano (4):  
2 cheto-3  $\beta$ -metossi-5  $\alpha$ -colestano (5).*

Gr 2,5 di (4) in 100 cc di acetone vengono addizionati a temp. ambiente di 10 cm<sup>3</sup> di soluzione di Kiliani. Dopo 4 minuti a temp. ambiente si distrugge con pochi cubici di metanolo l'eccesso di reattivo, si evapora nel vuoto a 40° il solvente, si estrae fra etere ed acqua. Il residuo viene ricristallizzato più volte da MeOH diluito, fino a punto di fusione costante 102-104°. La resa si aggira sull'80%.

$$[\alpha]_D^{20} = + 30^{\circ}.$$

Analisi:

	trov. % :	C 81,02	H 11,69
	per C <sub>28</sub> H <sub>48</sub> O <sub>2</sub>	calc. % :	C 80,71    H 11,61

Lo spettro infrarosso in olio di paraffina mostra una banda di carbonile a 1725 cm<sup>-1</sup>.

Si tratta del cheto estere (5).

*Trattamento con Ca in NH<sub>3</sub> liquida del 2 cheto-3  $\beta$ -metossi-5  $\alpha$ -colestano (5):  
2 cheto-5  $\alpha$ -colestano (6).*

Gr 1 di Ca in trucioli vengono disciolti in 100 cm<sup>3</sup> di NH<sub>3</sub> liq. a -70° in un pallone a due colli da 250 cm<sup>3</sup>, munito di agitatore e valvola a KOH, raffreddato con un bagno di acetone-ghiaccio secco. Si aggiungono quindi mg 500 di (5) in 15 cm<sup>3</sup> di tetraidrofurano anidro. Si mantiene per tre ore fra -70 e -40° agitando, si aggiungono alcuni cubici di MeOH e si estrae fra etere ed acqua. Il residuo senza ulteriori purificazioni, risulta costituito da circa 300 mg di 2 cheto-5  $\alpha$ -colestano, p.f. 126-128°.

$$[\alpha]_D^{20} = + 47^{\circ}.$$

Analisi:

	trov. % :	C 84,25	H 11,95
	calc. % :	C 83,87	H 11,99

*Trattamento del coprostanone con SeO<sub>2</sub> in MeOH : dimetilchetale (8).*

Gr 15 di coprostanone vengono disciolti in 350 cm<sup>3</sup> di MeOH e addizionati di gr 15 di SeO<sub>2</sub>. Dopo due ore di ebollizione si alcalinizza con KOH/MeOH 5%, si evapora il solvente a 40° sotto vuoto, si estrae fra acqua ed

etere. Si ottengono gr 14,5 di un prodotto oleoso, puro alla cromatografia su strato sottile, il cui spettro infrarosso non presenta bande di carbonile. Si tratta del dimetilchetale (8).

*Pirolisi del coprostanone dimetilchetale (8): enoletere (9).*

Gr 10 di (8) vengono pirolizzati, in atmosfera di azoto, a 200° per sei ore. Si ottiene un prodotto oleoso, che viene disciolto in esano-benzolo 1 : 1 e filtrato attraverso una colonna di 50 gr di allumina di attività 11. Si ottiene un prodotto oleoso, puro alla cromatografia su strato sottile, che dà reazione positiva con tetranitrometano, il cui spettro infrarosso presenta una banda di enoletere a 1670 cm<sup>-1</sup>. Si tratta dell'enoletere (9).

*Trattamento con diborano dell'enoletere (9): 3 α-metossi-4 β-idrossi-coprostano (11).*

Gr 5,7 di enoletere (9) vengono disciolti in 100 cm<sup>3</sup> di tetraidrofurano e trattati a 0° per tre ore con un eccesso di diborano in corrente di azoto. La soluzione viene trattata con cm<sup>3</sup> 20 di KOH al 10% e cm<sup>3</sup> 15 di H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30%.

Si agita per 5 minuti, si estrae con etere, si dibatte la fase eterea con una soluzione diluita di FeSO<sub>4</sub>, si ricristallizza il residuo da metanolo diluito. Si ottengono circa 4 gr di un prodotto contenente boro, il cui punto di fusione si aggira sui 135-137°.

In un analogo esperimento, il prodotto di boronazione di gr 2 di enoletere (9) viene trattato 20 minuti a 20° con 10 cm<sup>3</sup> di H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30% e 10 cm<sup>3</sup> di KOH-MeOH 5%.

Si estrae con etere, si lava l'etere con una soluzione acquosa diluita di FeSO<sub>4</sub>, si evapora la fase eterea. Si ottengono dopo cristallizzazione da metanolo diluito gr 1,5 di un composto a p.f. costante 125°.

$$[\alpha]_D^{20} = + 6,2.$$

Analisi:

trov. % :	C 80,58	H 12,21
per C <sub>28</sub> H <sub>50</sub> O <sub>2</sub> calc. % :	C 80,32	H 12,04.

Si tratta dell'idrossi-etere (11).

*Ossidazione con acido cromatico dell'idrossi-etere (11): 3 α-metossi-4-cheto-coprostano (12).*

Gr 1 di idrossi etere (11) vengono disciolti in 50 cm<sup>3</sup> di acetone. Si aggiungono a 20° 8 cm<sup>3</sup> di soluzione di Kiliani e si agita per 5' raffreddando con acqua corrente. Si distrugge con MeOH l'eccesso di reattivo, si evapora nel vuoto l'eccesso di solvente, si estrae fra acqua ed etere e si ricristallizza

il residuo da metanolo diluito. Si ottengono mg 780 di un prodotto di p. f. 110°.

$$[\alpha]_D^{20} = + 88,6.$$

Analisi:

	trov. % :	C 80,71	H 11,73
per C <sub>28</sub> H <sub>48</sub> O <sub>2</sub>	calc. % :	C 80,71	H 11,61.

Lo spettro infrarosso in olio di paraffina mostra una banda di carbonile a 1725 cm<sup>-1</sup>.

Si tratta del cheto etere (12).

*Trattamento con Ca in NH<sub>3</sub> liq. del 4-cheto 3 α-metossi-5 β-colestano (12): coprostan-4-one (13).*

Gr 1 di Ca in trucioli vengono disciolti in 100 cm<sup>3</sup> di NH<sub>3</sub> liquida a -70° in un pallone a due colli da 250 cm<sup>3</sup>, munito di agitatore e valvola a KOH, raffreddato con un bagno di acetone e ghiaccio secco. Si aggiungono quindi 400 mg di (12) in 15 cm<sup>3</sup> di tetraidrofurano anidro. Si mantiene per tre ore tra -70° e -40° agitando, si aggiungono alcuni cubici di metanolo, e si estrae fra etere ed acqua. Il residuo, filtrato rapidamente attraverso una colonna di 4 gr di Alox II, risulta costituito da 215 mg di coprostan-4-one, p.f. 110°.

$$[\alpha]_D^{20} = + 31°.$$

Analisi:

	trov. % :	C 83,60	H 11,65
per C <sub>27</sub> H <sub>46</sub> O	calc. % :	C 83,87	H 11,99.