
ATTI ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI
CLASSE SCIENZE FISICHE MATEMATICHE NATURALI

RENDICONTI

GIANFRANCO CAINELLI, SERGIO MORROCCHI

Reazione del tetracetato di piombo in presenza di cloruro rameico su alcuni alcoli monovalenti steroidici. Nota I

*Atti della Accademia Nazionale dei Lincei. Classe di Scienze Fisiche,
Matematiche e Naturali. Rendiconti, Serie 8, Vol. 40 (1966), n.3, p. 464–469.*
Accademia Nazionale dei Lincei

<http://www.bdim.eu/item?id=RLINA_1966_8_40_3_464_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. — *Reazione del tetracetato di piombo in presenza di cloruro rameico su alcuni alcoli monovalenti steroidici* (*).
Nota I di GIANFRANCO CAINELLI e SERGIO MORROCCHI, presentata (**) dal Socio A. QUILICO.

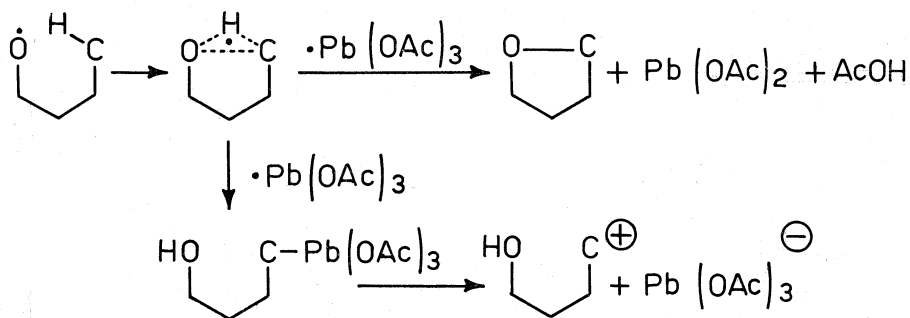
SUMMARY. — The reaction of the couple $\text{Pb}(\text{OAc})_4\text{-CuCl}_2$ in benzene on primary and secondary steroidal alcohols was investigated.

The reaction products were analyzed and the results were interpreted.

Nel quadro del lavoro svolto per la sintesi dell'ormone corticoide aldosterone e per risolvere il problema più generale, da questa sollevato, della funzionalizzazione di un metile angolare non attivato nella molecola degli steroidi, Jeger e coll. ⁽¹⁾ ed in seguito altri ricercatori ⁽²⁾ hanno condotto uno studio sistematico sulla reazione del tetracetato di piombo, in solventi apolari, con gli alcoli monovalenti primari, secondari e terziari.

Si è potuto così stabilire che l'azione del tetracetato di piombo sulla funzione alcoolica porta innanzitutto ai corrispondenti alcossiradicali. La reazione procede attraverso la formazione reversibile di un alcossiderivato del piombo tetravalente che subisce, in un secondo tempo, una scissione omolitica.

La stabilizzazione successiva dell'alcossiradicale formato è profondamente influenzata dalla struttura e dalla stereochimica della molecola che lo contiene. Se nella molecola esiste un atomo di idrogeno in posizione δ all'ossigeno e posto ad una distanza variante tra i 2,5 e i 2,7 Å (è la distanza che, per esempio, intercorre tra due sostituenti 1:3 diassiali in un anello esatomico nella conformazione a sedia) la reazione che generalmente viene osservata è la ciclizzazione a derivato tetraidrofuranico probabilmen'te secondo lo schema:



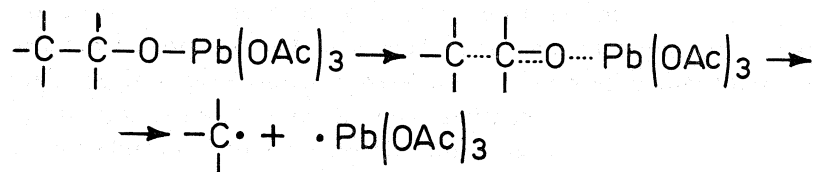
(*) Lavoro eseguito nell'Istituto di Chimica, Centro per lo Studio delle Sostanze Naturali del Politecnico di Milano.

(**) Nella seduta del 12 marzo 1966.

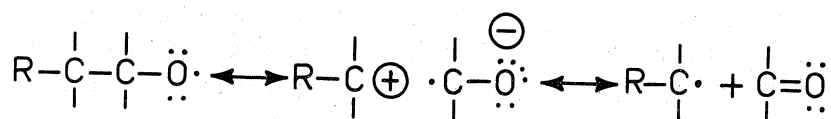
(1) G. CAINELLI, M. L.J. MIHAJLOVIC, D. ARIGONI e O. JEGER, « Helv. Chim. Acta », 42, 1124 (1959) e successive pubblicazioni della serie.

(2) Cfr. per un'ottima rassegna sull'argomento: K. HEUSLER e J. KALVODA, « Angew. Chem. », 76, 518 (1964); ibid. (Intern. Ed.) 3, 525 (1964).

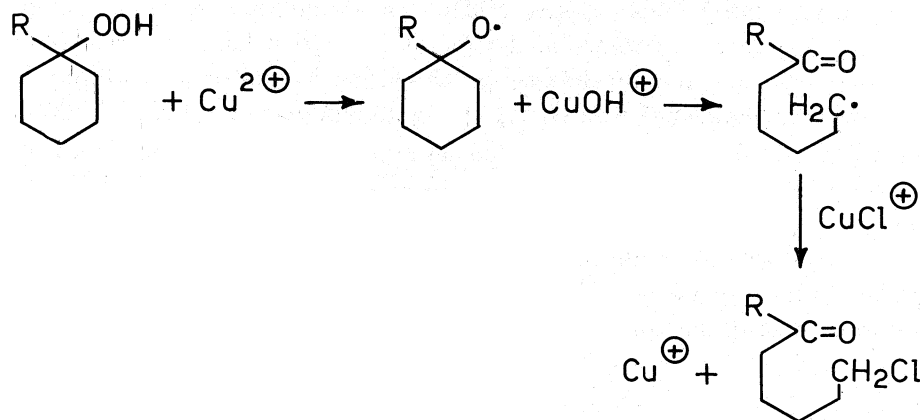
Se la distanza tra i due atomi oltrepassa i 2,8 Å, la velocità di formazione del derivato tetraidrofuranico diminuisce rapidamente. In questo caso l'alcoossiradicale tende a stabilizzarsi o mediante il distacco intermolecolare di un atomo di idrogeno (appartenente per esempio al solvente) od anche, e meglio, attraverso reazioni di frammentazione del tipo:



La velocità della reazione di frammentazione dipende in primo luogo dalla stabilità del radicale al carbonio che si viene a formare. Oltre a questo anche altri fattori esercitano una certa azione sulla velocità di reazione. Tra questi va ricordata la stabilità dei carbonili che si originano nella frammentazione, la riduzione di tensione che la reazione può portare con se ed inoltre la stabilizzazione, da parte di adatti gruppi polarizzanti R, di contributi polari allo stato di transizione.



La frammentazione degli alcoolati del piombo tetravalente di formula generale $\text{R}-\text{O}-\text{Pb}(\text{OAc})_3$ presenta notevoli analogie con la decomposizione degli idroperossidi e dei peracetati in presenza di sali di rame ⁽³⁾. Minisci e coll. ⁽⁴⁾ hanno potuto dimostrare, ad esempio, che la decomposizione dell'1-metil-cicloesilidroperossido con cloruro rameoso porta in buone rese al 7-cloro-eptan-2-one secondo lo schema:



(3) G. CAINELLI, B. KAMBER, J. KELLER, M. L.J. MIHAJLOVIC, D. ARIGONI e O. JEGER, «*Helv. Chim. Acta*», **37**, 518 (1961).

(4) M. AMOROSA, L. CAGLIOTI, G. CAINELLI, H. EMMER, J. KELLER, H. WEHRLI, M. L.J. MIHAJLOVIC, K. SCHAFFNER, D. ARIGONI e O. JEGER, «*Helv. Chim. Acta*», **45**, 2674 (1962).

Sfruttando la particolare reattività verso i sali di rame dei radicali alchilici siamo riusciti recentemente ad ossidare mediante trasferimento di gruppo ⁽⁵⁾ il radicale al carbonio che si origina nella frammentazione tra 1-metil-cicloesano e tetracetato di piombo, operando in benzene alla presenza contemporanea di acetato di piombo e cloruro rameico anidri. In queste condizioni è infatti possibile ottenere in una resa del 43 % il 7-cloro-eptan-2-one la cui formazione può venire agevolmente interpretata sulla base del precedente schema ⁽⁶⁾.

Ci è sembrato utile riferire nel presente lavoro i risultati più significativi di esperimenti esplorativi effettuati con la coppia tetracetato di piombo-cloruro rameico in benzene su alcuni alcoli steroidici secondari e terziari il comportamento dei quali verso il solo tetracetato di piombo era già stato in precedenza descritto ^(3,4). Lo studio è stato condotto allo scopo di accertare le differenze nell'andamento della reazione dovute alla presenza del sale rameico. Si voleva inoltre esaminare le eventuali possibilità preparative offerte da questo reagente nella sintesi di derivati clorurati steroidici altrimenti di più laborioso ottenimento. Come prodotti di partenza abbiamo scelto il 3 β -acetossi-20 R-idrossi-5 α -pregnano(I) ⁽⁷⁾, e il 3 β -acetossi-20-metil-20-idrossi-5 α -pregnano(II) ⁽⁸⁾.

Il trattamento dell'acetossi-alcool (I) con una miscela di tetracetato di piombo e cloruro rameico anidro in benzene alla ebollizione per un'ora ha fornito, dopo aggiunta di acqua ed estrazione della miscela di reazione con etere, oltre a piccole quantità dell'alcool di partenze, due prodotti cristallini (IV) e (V) separabili per cromatografia su allumina in una resa rispettiva del 27,5% e 32%.

Il prodotto (IV), meno polare, P.F. 116°-7° C, $[\alpha]_D^{20} = -40^\circ$ (CHCl₃), contiene cloro e fornisce all'analisi elementare valori percentuali che si accordano bene con la formula bruta C₂₁H₃₃O₂Cl. La presenza nella molecola di un gruppo acetile è messa in evidenza dallo spettro IR, che contiene bande a 1725 e 1250 cm⁻¹. Nello spettro NMR sono visibili due segnali singoletti a 0,83 e 0,78 ppm da attribuire ai due metili angolari della molecola steroidica e un singoletto a 1,91 ppm del gruppo OCOCH₃. È inoltre presente un doppietto di 6 cps (ogni linea è larga 2,5 cps) a 3,96 ppm da attribuirsi ad un protone legato ad un atomo di carbonio portante un atomo di cloro di formula parziale R-CH₂-CHCl. Questo protone è infatti accoppiato con costanti di accoppiamento J = 6 e 1-1,5 cps con i due idrogeni dell'adiacente gruppo metilenico.

Da tutto questo e sulla base delle considerazioni d'ordine generale sopra esposte risulta provata per (IV) la struttura del 3 β -acetossi-5 α -17 cloro-androstano. Quanto alla configurazione dell'atomo di cloro i dati in nostro pos-

(5) G. CAINELLI e F. MINISCI, « La Chimica e l'Industria ».

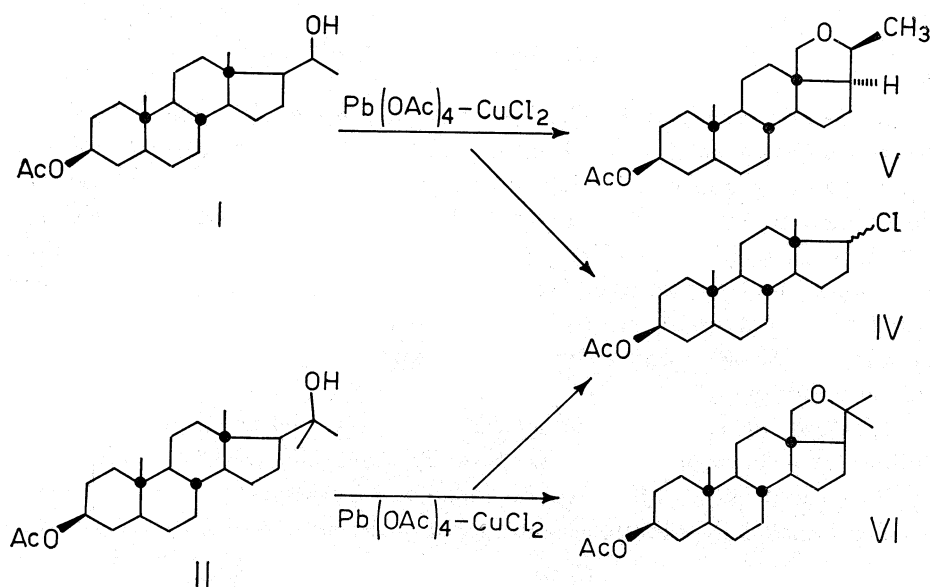
(6) Non è escluso che il meccanismo della reazione possa essere più complesso in conseguenza di equilibri che si possono stabilire in benzene tra i sali di piombo e quelli di rame. Cfr. CAINELLI e F. MINISCI, « La Chimica e l'Industria » e letteratura ivi citata.

(7) W. KLYNE e P. H. R. BARTON, « J. Am. Chem. Soc. », 71 1500.

(8) KOEHLIN e REICHSTEIN, « Helv. Chim. Acta », 27, 549 (1944).

nesso non ci permettono di giungere ad una sicura attribuzione. Noi proponiamo tuttavia per una configurazione α dell'atomo di alogeno, sulla base della stretta analogia che intercorre tra questo prodotto ed il corrispondente 17 α -acetossi-derivato, che si ottiene dall'ossidazione per trasferimento di gruppo del radicale alchilico proveniente dalla frammentazione di (I) ad opera del solo tetracetato di piombo in benzene (3).

Il prodotto (V), meno polare, P. F. 137° $[\alpha]_D^{20} = -6,0^{\circ}$ (CHCl_3), di formula bruta $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_3$, è invece risultato identico per P. F., P. F. in miscela, potere rotatorio specifico e spettri IR ad un campione autentico di 3 β -acetossi-5 α -18,20 ossido-5 α -pregnano ottenuto per azione del solo tetracetato di piombo in benzene su (I).



SCHEMA I.

A risultati praticamente identici siamo giunti operando sul 3 β -acetossi-5 α -20-metil-20-idrossi-pregnano (II), nel quale lo idrossile è terziario. In questo caso la coppia $\text{Pb}(\text{OAc})_4\text{-CuCl}_2$ in benzene, nelle condizioni già descritte, porta alla formazione di due prodotti cristallini agevolmente isolabili, accanto a circa il 35 % di prodotto di partenza, per cromatografia su allumina.

Per primo si eluisce, in una resa del 38 % un prodotto clorurato a formula bruta $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{Cl}$ che è risultato identico al 3 β -acetossi-5 α -17-cloro-androstano (IV) precedentemente descritto.

Il prodotto meno polare (VI), P.F. $141\text{-}143^{\circ}$, $[\alpha]_D^{20} = +14^{\circ}$, fornisce all'analisi elementare valori che bene si accordano con la formula bruta $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_3$. Nel suo spettro IR sono presenti le bande a 1725 e 1250 cm^{-1} di

un gruppo acetile, mentre lo spettro NMR mostra un solo metile angolare a 0,77 ppm ed un singoletto di 6 protoni a 1,14 ppm $\left(\begin{array}{c} | \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array} \right)$. È pure visi-

bile un singoletto di due protoni a 3,4 ppm attribuibile ad un gruppo metilénico adiacente ad un atomo di ossigeno in un anello pentatomico di struttura tale che i due atomi di idrogeno del metilene vengono a trovarsi in una posizione perfettamente simmetrica rispetto al piano dell'anello e ai suoi sostituenti. Da tutto ciò risulta evidente che la struttura di (V) è quella del 3 β -acetossi-5 α -18, 20-ossido-20-metil-pregnano che è possibile ottenere da (II) anche per azione del solo tetracetato di piombo in benzene (3).

PARTE SPERIMENTALE (10).

1. *Trattamento con Pb(OAc)₄-CuCl₂ in benzene del 3 β -acetossi-20 R-idrossi-5 α -pregnano (I).* - Grammi 2 (5,5 mMoli) di 3 β -acetossi-20 R-idrossi-5 α -pregnano (I) si sciolgono in 50 cm³ di benzene anidro quindi si aggiungono di 0,74 g di CuCl₂ (5,5 mMoli) anidro e di 4,84 g (11 mMoli) di Pb(OAc)₄. Si scalda a ricadere per due ore. Dopo raffreddamento la miscela di reazione viene versata in acqua ed estratta con etere. L'estratto eterico viene lavato con acqua fino a neutralità, seccato con Na₂SO₄ ed infine evaporato del solvente. Si ottengono 1,8 g di un residuo oleoso che è stato cromatografato su allumina di attività II.

Eluendo con esano puro si separa in una resa del 27 % un prodotto cristallino (IV) che, dopo cristallizzazione da metanolo diluito, fonde a 116°, $[\alpha]_D^{20} = -40$ (CHCl₃). La prova di Beilstein è positiva.

Per l'analisi il prodotto è stato seccato alcune ore in alto vuoto a 50°C

trov. %: C 72,16 ; H 9,74 ; O 8,84;

per C₂₁H₃₃O₂Cl calc. : 71,6 ; 9,36 ; 9,08.

IR : (CH₃COO) 1725, 1250, 1250 cm⁻¹ (Nujol).

NMR: $2 \left(\begin{array}{c} \text{C} \\ | \\ \text{CH}_3-\text{C}-\text{C} \\ | \\ \text{C} \end{array} \right)$: S a 0,83 e 0,78 ppm; (CH₃COO) S a 1,91 ppm;

$\left(\begin{array}{c} -\text{CH}_2-\text{CH}-\text{Cl} \\ | \\ \text{C} \end{array} \right)$: D a 3,96 ppm (J = 6 e 1-1,5 cps).

Si tratta del 3 β -acetossi-17-cloro-5 α -androstando (IV).

(9) L. RUZICKA, P. MEISTER e V. PRELOG, « Helv. Chim. Acta », 30, 867, 875, 876 (1947).

(10) I punti di fusione non sono stati corretti. Gli spettri NMR sono stati registrati in CDCl₃ con tetrametilsilano come riferimento interno, in uno spettrografo Varian A 60.

Per ulteriore eluizione con esano è possibile separare in una resa del 32 % un prodotto cristallino (V) che, dopo cristallizzazione da metanolo diluito fonde a 137-40° $[\alpha]^{20} = -6^\circ$ (CHCl_3).

trov. %: C 76,38 ; H 10,14 ; O 13,19

per $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_3$ calc. : 76,62 ; 10,07 ; 13,31

IR: (CH_3COO) : 1725 e 1250 cm^{-1} (Nujol)

Il prodotto è risultato identico per P.F., P.F. in miscela, potere rotatorio specifico e spettro infrarosso con un campione autentico di 3 β -acetossi-18, 20-ossido-5 α -pregnano (V).

2. *Trattamento con $\text{Pb}(\text{OAc})_4\text{-CuCl}_2$ in benzene del 3 β -acetossi-20-metil-20-idrossi-5 α -pregnano (II).* - Su 1,1 g (3 mMoli) di 3 β -acetossi-20-metil-20-idrossi-5 α -pregnano (II) sciolti in 50 cm^3 di benzene anidro si opera esattamente come descritto in 1. impiegando 2,65 g (6 mMoli) di $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ e 0,420 g (3 mMoli) di CuCl_2 anidro.

Il residuo oleoso ottenuto (circa 1,05 g) viene cromatografato su allumina di attività (II).

Per eluizione con esano è stato separato in una resa del 35-36 % un prodotto che, cristallizzato da metanolo diluito, fonde a 116°, $[\alpha]^{20}_D = -39,6^\circ$.

La reazione di Beilstein è positiva.

trov. %: C 71,99 ; H 9,23 ; O 8,80

per $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{Cl}$ calc. : 71,6 ; 9,36 ; 9,08

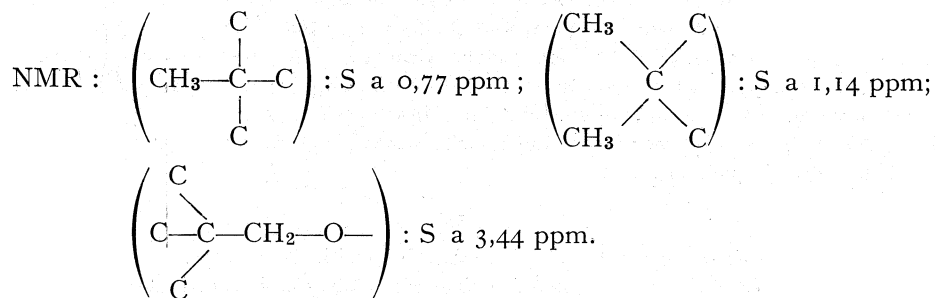
Il prodotto è risultato identico per P.F., P.F. in miscela, potere rotatorio specifico e spettro infrarosso con il 3 β -acetossi-17-cloro-5 α -androstano (IV) precedentemente descritto.

Per ulteriore eluizione con esano è stato ottenuto un altro prodotto cristallino (VI) che, cristallizzato da acetone diluito fonde a 141-43°, $[\alpha]^{20} = +15^\circ$ (CHCl_3):

trov. %: C 76,74 ; H 10,37 ; O 12,59

per $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_3$ calc. : 76,96 ; 10,23 ; 12,82

IR : (CH_3COO) : 1728 e 1250 cm^{-1} (Nujol).



Trattasi del 3 β -acetossi-18,20-ossido-20-metil-5 α -pregnano (VI).