
ATTI ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI
CLASSE SCIENZE FISICHE MATEMATICHE NATURALI
RENDICONTI

GIOVANNIE PIANCATELLI, STEFANO CORSANO

**La conformazione degli anelli B e C nei triterpeni
cicloartanici**

*Atti della Accademia Nazionale dei Lincei. Classe di Scienze Fisiche,
Matematiche e Naturali. Rendiconti, Serie 8, Vol. 47 (1969), n.5, p. 325–330.*

Accademia Nazionale dei Lincei

<http://www.bdim.eu/item?id=RLINA_1969_8_47_5_325_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.

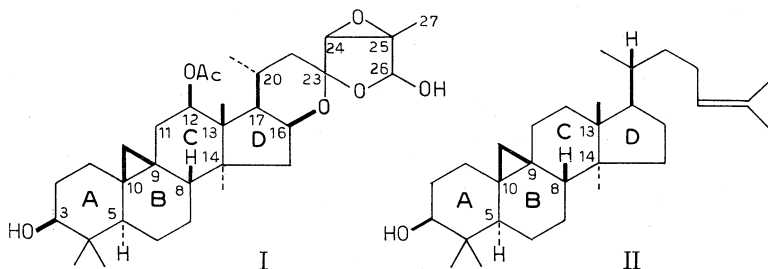
*Articolo digitalizzato nel quadro del programma
bdim (Biblioteca Digitale Italiana di Matematica)
SIMAI & UMI*

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

Chimica organica. — *La conformazione degli anelli B e C nei triterpeni cicloartanici* (*). Nota di GIOVANNI PIANCATELLI (**), e STEFANO CORSANO (***), presentata (****) dal Socio L. PANIZZI.

SUMMARY. — By the assignment of the absolute configuration at C₁₂, using the Mislow method, for the derivative (IV) of acetyl-acteol (I), a flexible form for ring B and a chair form for ring C in the cycloartane triterpenes has been assigned.

Di recente è stata attribuita all'acetil-acteolo, l'aglicone proveniente dall'idrolisi del glucoside acteina, la struttura (I), di derivato insolitamente ossigenato del cicloartenolo (II) [1].



Per quanto riguarda la stereochimica del gruppo acetato in C₁₂ sull'anello C, si era proposto che tale sostituente fosse equatoriale, sulla base dell'evidenza fornita dai segnali NMR dal protone in C₁₂ e da uno dei due protoni in C₁₁ [2].

Difatti, mentre il protone in C₁₂, accoppiandosi con i due protoni in C₁₁, dà luogo ad un quartetto centrato a 4,88 δ, con costanti di accoppiamento $J_1 = 4 \text{ c/s}$ e $J_2 = 9 \text{ c/s}$, in accordo con delle interazioni di tipo assiale-equatoriale ed assiale-assiale, uno dei due protoni in C₁₁ si presenta come un quartetto centrato a 2,67 δ ($J_1 = 16 \text{ c/s}$, $J_2 = 9 \text{ c/s}$), in cui la costante maggiore è dovuta all'accoppiamento geminale e quella minore indica un accoppiamento di tipo trans-diassiale con l'H in C₁₂.

Dalla stereochimica della giunzione dell'anello C con gli anelli B e D deriva una *configurazione* β per un sostituente 12-equatoriale, configurazione da noi in precedenza proposta, ammettendo per l'anello C una forma a sedia,

(*) Lavoro eseguito con il contributo del C.N.R.

(**) Istituto di Chimica Organica dell'Università di Roma - I Cattedra.

(***) Cattedra di Chimica delle Sostanze Naturali dell'Università di Perugia.

(****) Nella seduta del 15 novembre 1969.

preferita sia per motivi di minori impedimenti sterici, sia anche sulla base delle ipotesi avanzate per la biogenesi del cicloartenolo (II) [3] (fig. 1).

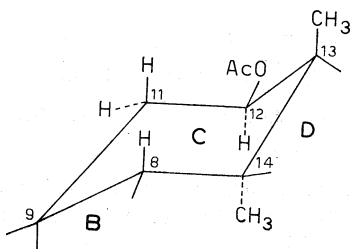


Fig. 1.

Tuttavia, una conformazione dell'anello C « flessibile » [4] non poteva essere esclusa, pur risultando meno stabile di quella a sedia: i dati NMR risultano in questo caso in accordo con una forma dell'anello C a treccia (twisted) (fig. 2).

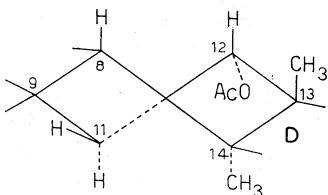


Fig. 2.

Infatti, gli angoli diedri che l'H in C₁₂ forma rispettivamente con l'H_α e l'H_β in C₁₁ risultano, sulla base delle costanti di accoppiamento osservate, utilizzando l'equazione di Karplus [5], di circa 35° e 150°.

L'esame dei modelli molecolari di Dreiding permette, inoltre, di osservare che la giunzione fra gli anelli A—B—C, trans sin cis, caratteristica dei triterpeni cicloartanici, impone che uno dei due anelli B o C assuma una conformazione flessibile, mentre l'altro risulta a sedia [6].

Pertanto per l'acetil-acteolo (I) si avranno le seguenti due possibilità:

- a) Anello B in forma flessibile ed anello C in forma a sedia.
- b) Anello B in forma a sedia ed anello C flessibile.

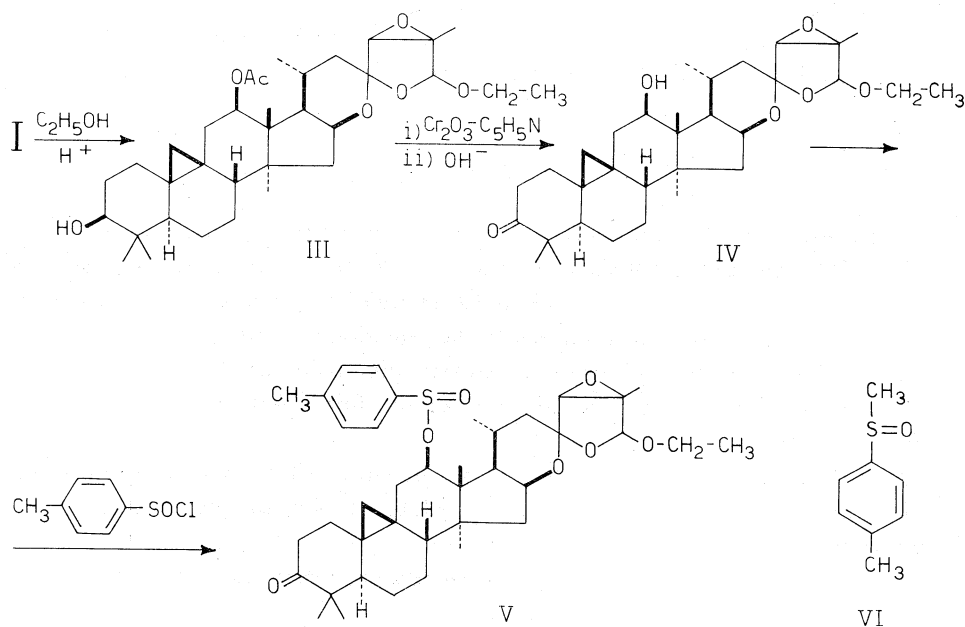
La definizione della conformazione dei due anelli B e C in un derivato cicloartanico quale l'acetil-acteolo (I) sarebbe risultata indubbiamente interessante, in quanto il cicloartenolo (II), con molta probabilità, risulta nelle piante il precursore dei fitosteroli [7]. Inoltre sarebbe stato possibile eliminare ogni ambiguità sulla stereochimica del gruppo acetato in C₁₂ di (I).

La determinazione della configurazione assoluta dell'atomo di carbonio 12 in un adatto derivato dell'acetil-acteolo (I) avrebbe permesso di risalire alla conformazione dell'anello C e quindi anche a quella dell'anello B:

infatti nel caso *a*) (anello C in forma a sedia) C₁₂ possiede una *configurazione assoluta R*, secondo la convenzione di Cahn, Ingold e Prelog [8], mentre nel caso *b*) (anello C flessibile), C₁₂ possiede una *configurazione S*.

Sul 12-ossi derivato (IV), ottenuto secondo il metodo riportato nello schema I, è stato applicato il metodo di sintesi asimmetrica di Mislow, che permette la determinazione della configurazione assoluta di alcoli secondari otticamente attivi [9] e che è stato applicato di recente con successo da autori italiani [10].

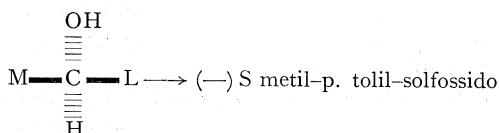
SCHEMA I.



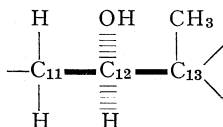
Seguendo tale metodo, (IV) è stato fatto reagire con un eccesso del cloruro dell'acido p. toluen-solfonico racemico.

L'estere solfinico (V), mediante reazione con ioduro di metil magnesio, ha fornito un metil-p. toli-solfossido (VI), contenente un eccesso del 34 % dell'enantiomero (—) S.

Ad un metil-p. toli-solfossido della serie S, secondo i dati forniti da Mislow, deve corrispondere un alcol che possiede la configurazione qui sotto riportata:



Nel caso dell'alcol (IV), la configurazione assoluta sarà pertanto la seguente:



alla quale corrisponde una configurazione assoluta R per l'atomo di carbonio 12.

Pertanto, oltre a confermare la stereochimica dell'acetossile in 12, si possono, fondandosi sulla ragionevole ipotesi che la catena laterale dell'acetil-acteolo (I) non influenzi la conformazione degli anelli B e C, estendere i risultati ottenuti al cicloartenolo (II), che pertanto deve possedere l'anello B in forma flessibile e l'anello C in forma a sedia.

PARTE SPERIMENTALE (1).

3 cheto-12 ossi-26 etossi acteolo (IV): 0,2 g di 3 cheto, 12 acetato, 26 etossi acteolo (III), ottenuto secondo le modalità descritte da L. Panizzi e S. Corsano [11], sono idrolizzati in 20 cm³ di KOH metil alcolica al 5 %, a ricadere per quattro ore. Dopo raffreddamento la soluzione viene gettata in molta acqua, ed il prodotto precipitato è estratto più volte con etere etilico. Gli estratti eterici, riuniti, sono lavati con acqua fino neutralità. Si secca su Na₂SO₄ anidro.

Evaporato il solvente, si ottiene un prodotto (IV) bianco schiumoso, che, esaminato su strato sottile di silice (eluente: benzolo-etero etilico 2 : 1) risulta unitario (180 mg).

(IV), cristallizzato da esano, si presenta in prismi a p. f. 206-208° C; $[\alpha]_D^{25} = -31^\circ$ (C = 1,0). All'analisi:

	trv. %:	C 72,36;	H 9,13
per C ₃₂ H ₄₈ O ₆	calc. %:	72,69;	9,15.

Spettro I. R. (CS₂ al 2 %): bande a 3560 cm⁻¹ (—OH), a 1710 cm⁻¹ (C = O chetone in 3).

(1) I punti di fusione sono stati eseguiti al blocco di Kofler e non sono corretti. I poteri rotatori sono stati misurati in CHCl₃ a temperatura ambiente. Gli spettri NMR sono stati registrati nel nostro Istituto con un apparecchio Varian A. 60 in soluzione di CDCl₃, usando come standard interno il tetrametil silano ($\delta = 0$). Gli spettri I.R. sono stati eseguiti con un apparecchio Perkin-Elmer 257 Infracord. Le lastrine su strato sottile sono state preparate secondo E. Stahl con Kieselgel G. Merck.

Quando non specificato altrimenti, i cromatogrammi su strato sottile sono stati rivelati con una soluzione di H₂SO₄ al 25 % e successivo riscaldamento a 110° C per 10 minuti.

Spettro NMR: tra 0,63 e 1,29 δ segnali dovuti a 18 H (6-CH₃), singoletto a 1,5 δ (—CH₃ in C₂₇), singoletto a 3,3 δ (H in C₂₄), quartetto centrato a 3,60 δ (—CH₂— sull' —O—CH₂—CH₃), multipletto centrato a 4,48 δ (H in C₁₆), singoletto a 4,96 δ (H in C₂₆).

P. totil-solfinato del 3-cheto-12-ossi-26-etossi-acteolo (V).

Una soluzione, in 10 cm³ di etere etilico anidro, di 0,8 cm³ di piridina e mg 150 di alcol (IV) viene aggiunta in 30 minuti ad una soluzione di c 8 g di cloruro p. toluen solfinile in 10 cm³ di etere etilico anidro, sotto agitazione a — 80° C.

Nel giro di 4 ore si porta a temperatura ambiente, la soluzione eterea viene travasata in imbuto separatore e lavata prima con HCl 0,1N, poi con NaOH 5 % ed infine con acqua fino a neutralità.

Si secca su Na₂SO₄ anidro.

Evaporato il solvente, si ottiene un residuo bianco solido (450 mg), che, esaminato su strato sottile di silice (eluente: benzolo-etero etilico 9 : 1) risulta essere costituito prevalentemente da un unico prodotto.

Si scioglie in benzene e si cromatografa su SiO₂: eluendo con benzolo-etero etilico 9 : 1, si ottiene (V) cromatograficamente unitario (resa: 180 mg.).

Spettro I.R.: bande a 1710 cm⁻¹ (C=O chetone in C₃), a 1110 cm⁻¹ (S=O, estere solfinico).

Spettro NMR: doppietto a 0,6 δ ($J = 4,5$ c/s, H ciclopropanico); tra 0,85 e 1,25 δ segnali dovuti a 18 H (6-CH₃), singoletto a 1,55 δ (CH₃ in C₂₇), singoletto a 2,38 δ (CH₃ sull'anello aromatico), singoletto a 3,38 δ (H in C₂₄), quartetto centrato a 3,72 δ (—CH₂ sull'O—CH₂—CH₃), tra 4,3 e 4,7 δ sovrapposizione dei segnali relativi ai protoni in C₁₆ e C₁₂, singoletto a 4,87 δ (H in C₂₆), tra 7,2 e 7,7 δ multipletto dovuto a 4 protoni aromatici.

Scissione con ioduro di metil magnesio dell'estere solfinico.

180 mg di estere solfinico (V), sciolti in 10 cm³ di etere etilico anidro, si aggiungono tutti in una volta ad una soluzione eterea (10 cm³) di ioduro di metil magnesio, preparato da 40 mg di magnesio e 0,15 cm³ di metil-ioduro.

Si tiene a ricadere per quattro ore. Dopo raffreddamento, si aggiunge una soluzione satura di cloruro d'ammonio (10 cm³) e si separa la fase eterea. La fase acquosa viene estratta altre due volte con etere etilico. Gli estratti eterei, riuniti, si lavano a lungo con acqua. Si secca su Na₂SO₄ anidro.

Evaporato il solvente, si ottiene un residuo giallo solido che, sciolto in benzene-etero etilico 2 : 1, viene cromatografato su silice: eluendo con benzene-etero etilico 1 : 1 si recupera inizialmente la parte triterpenica (110 mg), insistendo ad eluire con tale miscela si ottiene il metil-p. totil-solfossido (21 mg.), cromatograficamente unitario su strato sottile di silice (eluente: benzene-etile acetato 70 : 30; rivelatore: vapori di iodio).

Spettro NMR: singoletto a 2,3 δ (CH_3 sull'anello aromatico), singoletto a 2,47 δ (CH_3 su $-\text{S}=\text{O}$), tra 7,0 e 7,5 δ multipletto dovuto a 4 protoni aromatici.

L'attività ottica del metil-p. toliil-solfossido così ottenuto risulta:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -53^{\circ} \text{ (in etanolo).}$$

Poiché per il metil-p. toliil-solfossido è riportato [10] $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = \pm 156^{\circ}$ (in etanolo), si può calcolare che l'esterificazione asimmetrica ha dato una purezza ottica del 34 %.

BIBLIOGRAFIA.

- [1] S. CORSANO, G. PIANCATELLI e L. PANIZZI, «Gazzetta Chim. Ital.», 99, 915 (1969).
- [2] S. CORSANO e G. PIANCATELLI, «Ric. Scient.», 37, 360 (1967).
- [3] Cfr. J. H. RICHARDS e J. B. HENDRICKSON, *The Biosynthesis of steroids, terpenes and acetogenins*; W. A. Benjamin, Inc., New York, p. 273 e sgg. (1964).
- [4] Per conformazione flessibile s'intende una delle forme derivanti da rotazione degli atomi di carbonio del cicloesano disposto a barca (la meno favorita da un punto di vista energetico), per diminuire interazioni steriche e tensioni torsionali. Cfr. M. HANACK, *Conformation Theory*, Accademic Press, London e New York, p. 44 e sgg. (1965).
- [5] M. KARPLUS, «J. Am. Chem. Soc.», 85, 2870 (1963).
- [6] Nei 11-cheto steroidi a giunzione A/B trans ($10\beta-5\alpha$) e B/C cis ($8\beta-9\beta$) (ottenuti per isomerizzazione di $9\alpha-11\alpha$ epossidi con trifloruro di boro eterato), la presenza dell'idrogeno in 9β -orientato costringe uno dei due anelli B o C ad assumere una conformazione flessibile. Cfr. E. L. ELIEL, N. L. ALLINGER, S. J. ANGJAL e G. A. MORRISON, *Conformational Analysis* (Interscience Publishers, New York), pp. 298 e 299 (1965).
- [7] M. J. E. HEWLINS, J. D. EHRHARDT, L. HIRTH e G. OURISSON, «European J. Biochem», 8, 184 (1969).
- [8] R. S. CAHN, C. K. INGOLD e V. PRELOG, «Experientia», 12, 81 (1956).
- [9] M. M. GREEN, M. ALEXANDER e K. MISLOW, «J. Am. Chem. Soc.», 88, 861 (1966).
- [10] C. CARDANI, C. FUGANTI e D. GHIRINGHELLI, «Gazzetta Chimica Ital.», 98, 474 (1968); C. FUGANTI e D. GHIRINGHELLI, «Gazzetta Chimica Ital.», 99, 316 (1969).
- [11] S. CORSANO e L. PANIZZI, «Rend. Acc. Lincei», [8], 38, 600 (1965).