

" SUR LES EFFETS DIRECTEURS DES TRANSPOSITIONS SPINALES "

par J.BASCOUL, B. COCTON et A. CRASTES DE PAULET

Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale  
Groupe de Recherches sur la Biochimie des Stéroïdes-U.58-Institut de Biologie-MONTPELLIER.

(Received in France 11 April 1969; received in UK for publication 19 May 1969)

La transposition spinale partielle ou totale des composés polycycliques a généralement lieu quand la jonction des cycles est de type trans-anti-trans (1)(2)(3)(4)(5)(6)(7)

Cette condition n'est pas suffisante, comme le montre par exemple la réaction des époxydes 1 et 2 avec l'éthérate de trifluorure de bore : l'époxyde 1 donne lieu à une transposition spinale totale (6)(7) alors que les modifications de 2 restent limitées au noyau cyclopentanique et conduisent de façon prédominante à la lumi-19 Nor-androstanolone (2 est obtenu par époxydation de l'un des pseudo-stéroïdes d'une 19-nor Androstanolone).

Nous avons essayé de déterminer, dans le cas où cette condition est respectée (stéroïdes, triterpènes tétra et pentacycliques) la nature de l'effet directeur prédisposant ces composés polycycliques à la transposition spinale totale ou partielle.



Dans l'exemple précédent les structures antipodales des cycles A, B et C dans 1 et 2 permettaient, à priori, de prévoir un comportement analogue vis à vis d'un même réactif: l'éthérate de trifluorure de bore, dans les mêmes conditions de réaction.

La nette différence de comportement de 1 et de 2 suggère que c'est l'ensemble de l'édifice moléculaire qui conditionne la transposition spinale, et en particulier que les effets à longue distance sont prédominants. L'effet directeur dans 1 doit se localiser au niveau du noyau D.

Cette observation et l'analyse des caractères structuraux communs aux stéroïdes et aux polyterpènes donnant in vitro une inversion spinale totale ou partielle, permettent d'élaborer une hypothèse sur la nature de l'effet directeur responsable de ce type de transposition. Cette hypothèse est la suivante : pour qu'une inversion spinale ait lieu dans un système polycyclique carboné (stéroïde par exemple) trois conditions doivent être réalisées simultanément :

- 1. La molécule doit être le siège d'une tension intracyclique : tension angulaire de BAYER ou tension de PFITZER ou interaction entre substituants encombrants.

Cette tension doit être différente de celle éventuellement imposée à la molécule par la fonction jouant le rôle de facteur déclenchant. Dans le composé 1, par exemple, l'époxyde (fonction déclenchante) donne lieu à une tension qui ne peut jouer le rôle d'effet directeur : elle disparaît lors de l'amorçage de la transposition spinale qui se fait par clivage acido catalysé.

- 2. Cette molécule doit porter une fonction déclenchante.

La transposition spinale peut alors se développer à partir d'un carbonium ou d'un atome de carbone déficient en électrons formé par clivage de la fonction déclenchante. Le mécanisme de l'inversion est tel que la charge positive ainsi créée ait tendance à se rapprocher du centre de la tension (nous dirons dans la suite que la transposition spinale va de la fonction déclenchante vers le site de la tension).

- 3. La tension intracyclique et la fonction déclenchante doivent être localisées en deux sites éloignés de la molécule. Dans le cas où ces deux sites sont proches la réaction conduit à un réarrangement localisé au niveau du siège de la tension.

Dans cette hypothèse, le rôle de la tension intracyclique comme élément directeur de la transposition spinale se justifie par les considérations suivantes : la tension intracyclique se manifeste par une déformation des cycles affectant la valeur des angles dièdre (8). L'effet directeur de la tension résulte de la propagation de cette déformation par des modifications successives des angles dièdres (transmission conformationnelle (8)(9)(10)) aboutissant à une décompression stérique : l'inversion spinale correspond ainsi à l'évolution du système polycyclique, dans l'état de transition, vers l'arrangement présentant la moindre tension.

Dans notre hypothèse les effets électrostatiques (comme l'effet inductif) peuvent être favorisants mais toujours incapables à eux seuls de déterminer la transposition spinale comme le montre les résultats expérimentaux (Cf. Tableau). Par contre, ils peuvent se manifester quand elle se développe, si le carbonium ou le carbone déficient en électrons (dans l'état de transition) se trouve à une distance suffisamment faible d'une fonction possédant un effet inductif.

Cette hypothèse constitue un moyen de prévision des conditions dans lesquelles peuvent avoir lieu les transpositions spinales pour une molécule polycyclique donnée. Pour vérifier sa validité, nous avons éprouvé l'exactitude de ces prévisions en série androstane ou gonane, en série D-homo-androstane ou D-homo-gonane et en série A-nor androstane ou A-nor gonane.

On a utilisé comme fonction déclenchante la liaison éthylénique (sauf dans la série A-nor gonane (7) où c'est un époxyde).

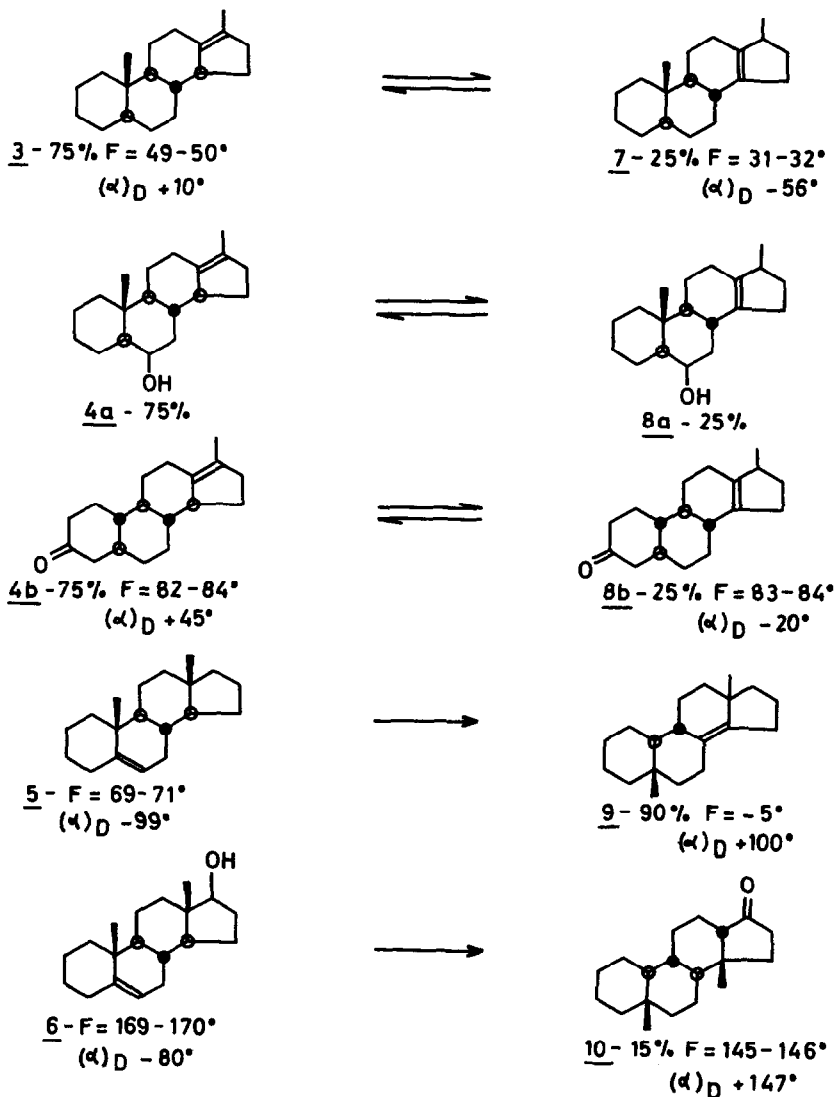
La protonation est effectuée au moyen de ClH dans divers solvants anhydres. Les pourcentages rapportés concernent le système ClH/éthanol à la température du reflux. La réaction est arrêtée quand la proportion des produits formés ne varie plus (72 heures en moyenne). Ce système permet de suivre l'évolution de la réaction et d'isoler dans chaque cas des produits intermédiaires qui seront décrits ultérieurement.

I. - SERIE GONANE OU ANDROSTANE

Les molécules de ces deux séries sont le siège d'une tension au niveau du dièdre 12,13,14,8 (cycles C et D). L'hypothèse formulée permet les prévisions suivantes :

- a) si la fonction déclenchante se situe au niveau des cycles C et D, son clivage conduira à un réarrangement intéressant seulement ces cycles.
- b) si la fonction déclenchante se situe au niveau du cycle A, on pourra observer une inversion spinale totale ou partielle. Elle aura lieu de A vers D, entraînant le déplacement des substituants des carbones asymétriques de D vers A.

Donc, pour un tel système, ne présentant pas d'autre centre de tension, ce qui est généralement le cas pour les stéroïdes naturels, les transpositions spinales n'ont lieu que de A vers D et jamais de D vers A. Les résultats de l'expérimentation destinée à vérifier ces prévisions sont exposés dans les séquences suivantes :



L'analyse de ces résultats appelle les commentaires suivants :

1. Ces résultats sont en accord avec notre hypothèse : seuls 5 et 6, où la fonction déclenchante ( $\Delta_5$ ) et la zone de tension sont éloignées, donnent lieu à une transposition spinale partielle (5  $\rightarrow$  9), ou totale (inversion spinale : 6  $\rightarrow$  10)
2. Ces résultats, comparés à ceux de KIRK (1), suggèrent que la chaîne latérale en C<sub>8</sub> du cholestane introduit une tension supplémentaire importante dans le noyau cyclopentanoperhydrophénantrène. Cela a pour effet d'accroître considérablement la proportion du produit formé par transposition spinale totale (80% dans le cas du  $\Delta_5$  cholestène, contre 15% de 10). Cette proportion n'est pas modifiée en utilisant le réactif utilisé par KIRK et Coll. (1).
3. Ces résultats montrent aussi que l'effet inductif d'une fonction oxygénée n'est pas à lui seul capable de jouer le rôle d'effet directeur (4a  $\rightarrow$  8a et 4b  $\rightarrow$  8b) mais qu'il peut modifier le développement d'une transposition spinale après qu'elle ait été mise en oeuvre. Ainsi la transposition spinale 5  $\rightarrow$  9 devient une inversion spinale 6  $\rightarrow$  10 si le substrat possède une fonction oxygénée en I7.

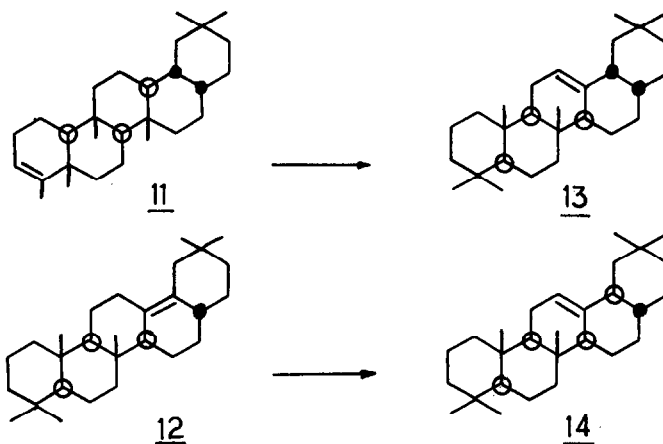
## II - D-HOMO GONANE OU ANDROSTANE

Ces molécules ne présentent pas de tension intracyclique importante. Une transposition spinale ne peut avoir lieu que si l'on introduit une tension sur un cycle (le cycle D par exemple). Ceci est réalisé par une chaîne latérale en position axiale ou une jonction cis avec un cycle substitué (Cf. 11).

Dans ces conditions l'inversion spinale ne peut se développer, d'après notre hypothèse, que si la fonction déclenchante est éloignée du siège de la tension, et dans le sens (celui du déplacement du carbonium ou du carbone déficient en électrons) de A vers D : elle ne peut avoir lieu de D vers A.

Si la fonction déclenchante se situe au niveau du siège de la tension on observe un réarrangement local.

Les réarrangements du friedel 3-ène (11) et de l'oléan-13(18)ène 12 observés par SUMER et Coll. (5) vérifient pleinement ces déductions.



### III. A-NOR GONANE-A-NOR ANDROSTANE

Ces structures sont le siège de deux tensions analogues au niveau des dièdres 1,10,5,4 et 12,13,14,8. Par conséquent si un tel système possède une "fonction déclenchante" elle sera forcément proche de l'un des centres de tension intracyclique. Selon notre hypothèse ces structures ne pourront donc donner que des réarrangements localisés au niveau des cycles A ou D : la proportion de composés ayant subi l'inversion spinale doit être faible. Tel est effectivement le cas : l'expérimentation effectuée sur les époxy-3 $\xi$ -5 $\xi$  A-nor stéroïdes (7) est en accord avec ces prévisions.

---

### B I B L I O G R A P H I E

1. J.W. BLUNT, M.P. HARTSHORN, D.N. KIRK - Tetrahedron 1969, p. 149
  2. M. FETIZON, P. FOY - Chem. Comm., 1967, p. 1005
  3. J.C. JACQUESY, J. LEVISALLES, J. WAGNON - Chem. Comm., 1967, p. 25.
  4. M.M. JANOT, C. MONNERET, QUI KHUONG-HUU, R. GOUTAREL - C.R. Acad. Sci.(C), 1967, p. 1468
  5. J.L. COURTNEY, R.M. GACOIGNE, A.Z. SUMER - J. Chem. Soc., 1958, p. 881
  6. J. BASCOUL, A. CRASTES DE PAULET - Chem. Comm., 1968, p. 256
  7. J. BASCOUL et A. CRASTES DE PAULET - Bull. Soc. Chim., 1969, p. 189
  8. R. BUCOURT et D. HAINAUT - Bull. Soc. Chim., 1967, p. 4562 et mémoires précédents.
  9. D.H.R. BARTON - Experientia, Supl. II, 1955, p. 121
  10. L. MAMLOK - Bull. Soc. Chim., 1967, p. 3827.
-