

ALCALOIDES STEROIDIQUES CXXIV (¹¹) - ISOMERISATION SPINALE DES AMINO-STEROIDES VIII. ISOMERISATION DE LA METHYLAMINO-3 α ANDROSTENE-5 ONE-17 ET DU METHYLAMINO-3 α CONANENE-5 DANS L'ACIDE SULFURIQUE

par François Frappier, Josiane Thierry et François-Xavier Jarreau

(Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S. - 91 - Gif-sur-Yvette, France)

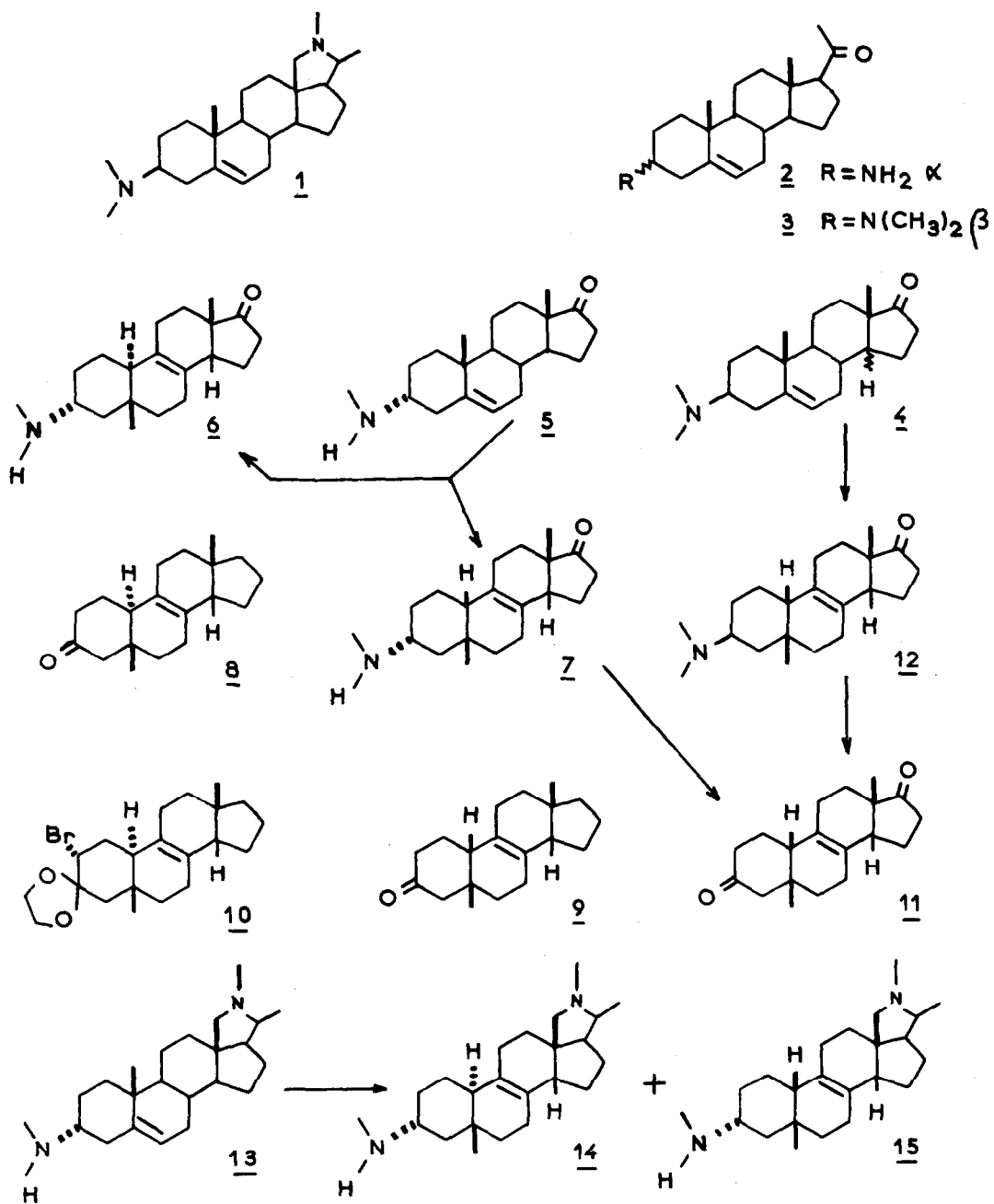
(Received in France 19 April 1971; received in UK for publication 21 April 1971)

L'étude de l'isomérisation dans l'acide sulfurique pur de la conessine, 1, (^{1,2}) des amino-3 α et 3 β prégnène-5 one-20, 2 et 3 (^{3,4}) et de la diméthylamino-3 β androstène-5 one-17, 4 (⁵) avait montré que la stéréochimie de l'amine en 3 induit celle de l'hydrogène en 10 dans le produit transposé et que le développement de l'isomérisation spinale dépend, entre autres facteurs, de l'aptitude à la migration du carbone 18. Pour compléter ces résultats, il était intéressant d'examiner le comportement de la méthylamino-3 α androstène-5 one-17, 5, et du méthylamino-3 α conanène-5, 13 (⁶) dans SO₄H₂ à 0°.

5, soumis pendant une heure à l'action de l'acide sulfurique à 0°, conduit à un mélange de deux produits, 6 et 7. L'examen des données spectrales de ces deux composés, complété par la détermination de la position de la double liaison par la méthode de CASTELLS et MEAKINS (⁷), indique que 6 et 7 possèdent la même structure plane et sont isomères de 5.

La détermination de la stéréochimie en 10 de 6 et 7 a été effectuée par mesure de l'absorption dichroïque circulaire des cétones 8 et 9 obtenues par réduction selon WOLFF-KISHNER de 6 et 7, suivie de désamination oxydative en 3 (⁸). L'absorption dichroïque circulaire de 9 est positive (λ_{\max} 294nm, $\Delta\epsilon$ + 0,53), ce qui permet d'attribuer à 9 une stéréochimie 10 β -H (^{2,4}). La jonction des cycles A/B est donc cis de type "non stéroïde", c'est-à-dire que le méthyle 19 est β axial par rapport au cycle B.

L'absorption dichroïque circulaire de 8 est négative (λ_{\max} 294nm, $\Delta\epsilon$ - 1,09); le méthyle 19 étant obligatoirement β en 5, l'hydrogène en 10 peut être soit α , soit β , l'enchaînement des cycles A et B étant, dans ce deuxième cas, du type coprostane. Cette incertitude est levée en préparant le dérivé monobromé, 10. Le spectre de RMN de celui-ci indique clairement (multiplet à 4,31ppm) que l'atome de brome est fixé en 2 α ;



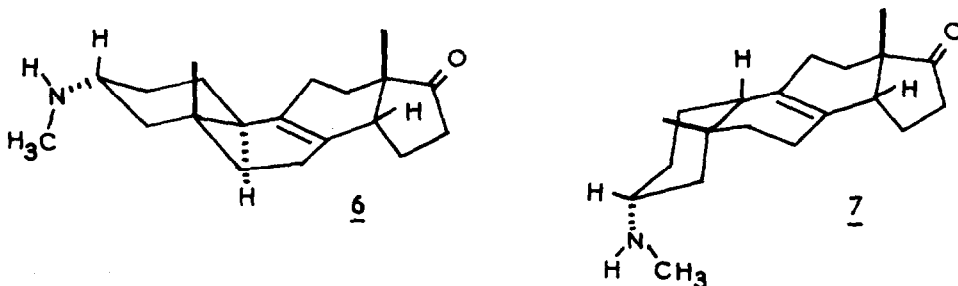
en conséquence, et par analogie avec la bromation des céto-2 stéroïdes, la jonction A/B est trans. L'hydrogène en 10 est nécessairement α . Il a, par ailleurs, été démontré que la bromation d'une cétone "non stéroïde" telle que 9 conduit à un bromo-4 stéroïde (²).

La stéréochimie en 14 de 6 a été établie par mesure du dichroïsme circulaire du chromophore cétonique en 17. La faible valeur observée (λ_{\max} 287nm, $\Delta\epsilon$ + 0,38) est compatible avec une stéréochimie 14 β -H (^{9,10}).

La détermination de la stéréochimie en 14 de 7 a été abordée de la même façon. Cependant, la valeur mesurée (λ_{\max} 298nm, $\Delta\epsilon$ + 1,75) ne permet pas de conclure. Il en est de même de la valeur du déplacement chimique en RMN des méthyles 18 et 19. La stéréochimie 14 β -H de 7 a été définitivement établie en identifiant la dicétone 11, obtenue par désamination oxydative de 7, à la dicétone préparée de façon identique à partir de 12 et dont la structure a été, par ailleurs, établie (⁵).

D'autre part, la composition du mélange résultant de l'isomérisation spinale de 5 est constante quel que soit le temps de la réaction (45% de 6 ; 55% de 7). De plus, 6 ou 7, soumis séparément à l'action de SO_4H_2 fournissent à nouveau le même mélange, ce qui signifie que 6 et 7 peuvent se transformer réciproquement l'un dans l'autre et qu'ils sont en équilibre.

La stabilité de 6 et 7 étant voisine, il était logique de penser que la fonction aminée 3 α devait être équatoriale dans les deux composés, puisqu'alors le gain d'énergie par rapport au produit de départ serait de ce fait (passage NH_3^+ axial à NH_3^+ équatorial) dans les deux cas, voisin de 1,8 kcal/mole. La stéréochimie 10 α -H dans 6 impose cette orientation à la fonction amine en 3. Pour qu'il en soit de même dans son épimère, il faut que 7 adopte une conformation analogue à celle du coprostane.



L'examen du spectre de RMN du chlorhydrate de 7 confirme cette hypothèse ; l'hydrogène en 3 β apparaît sous forme d'un multiplet élargi, ce qui indique son caractère axial.

L'isomérisation acido-catalysée du méthylamino-3 α conanène-5, 13, conduit à un résultat rigoureusement semblable, 14 et 15 sont également en équilibre (50% de 14, 50% de 15).

L'isomérisation par SO₄H₂ de 5 et 13 constitue un nouvel exemple d'isomérisation spinale partielle en série stéroïdique qui se distingue des précédents, et plus généralement des divers exemples d'isomérisation spinale connus par l'obtention d'un équilibre de deux produits transposés isomères. Comme pour l'isomérisation de la diméthylamino-3 β androstène-5 one-17, 4, la double liaison migre de 5,6 en 8,14 pour se stabiliser en 8,9, la stéréochimie en 14 étant β , mais aucun des produits formés n'est du type "non stéroïde" 10 β (H), bien que ce système soit l'édifice polycyclique le plus stable. Ces résultats confirment le rôle, dans le développement d'une isomérisation spinale des substituants portés par le squelette, et en particulier d'une fonction aminée en 3, puisque de la stéréochimie de cette dernière dépend l'obtention, ou non, d'un équilibre, la configuration en 10 du produit transposé et, éventuellement, sa conformation.

Nous remercions Monsieur le Professeur M.-M. JANOT et Monsieur R. GOUTAREL pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail.

Bibliographie

- (1) P. Devissaguet, M. Pafs, F.-X. Jarreau, Q. Khuong-Huu et R. Goutarel, Tetrahedron Letters, 1966, p. 1073.
- (2) M.-M. Janot, P. Devissaguet, M. Pafs, Q. Khuong-Huu et R. Goutarel, Bull. Soc. chim. Fr., 1967, p. 4323.
- (3) F. Frappier, Q. Khuong-Huu, F.-X. Jarreau, J. Hannart et R. Goutarel, C. R. Acad. Sci. (Paris), 1967, 264 C, 1707.
- (4) F. Frappier, Q. Khuong-Huu et F.-X. Jarreau, Bull. Soc. chim. Fr., 1969, p. 3265.
- (5) F. Frappier, M. Pafs et F.-X. Jarreau, Communication Journées Chimie Organique, Orsay, 1969 ; Bull. Soc. chim. Fr., à paraître.
- (6) F. Frappier, J. Thierry et F.-X. Jarreau, Bull. Soc. chim. Fr., à paraître.
- (7) J. Castells et G.D. Meakins, Chem. & Ind., 1956, p. 248.
- (8) H. Ruschig, W. Fritsh, J. Schmidt-Thome et W. Haede, Chem. Ber., 1955, 88, 883.
- (9) P. Crabbé, A. Cruz et J. Iriarte, canad. J. Chem., 1968, 46, 349.
- (10) L. Velluz, M. Legrand et M. Grosjean, Optical Circular Dichroism, Acad. Press Inc., 1965.
- (11) Alcaloïdes stéroïdiques CXXIII - Q. Khuong-Huu, C. Monneret, I. Kaboré et R. Goutarel, Tetrahedron Letters, à paraître.