

ETUDE DU MECANISME D'EPIMERISATION DE L'ACETAMIDO-3 FLAVANOL 2,3-TRANS 3,4-TRANS
 EN AMINO-3 FLAVANOL 2,3-TRANS 3,4-CIS PAR MARQUAGE
 DU GROUPEMENT ACETAMIDO AVEC L'OXYGENE 18.

Annie Grouiller et Henri Pacheco.

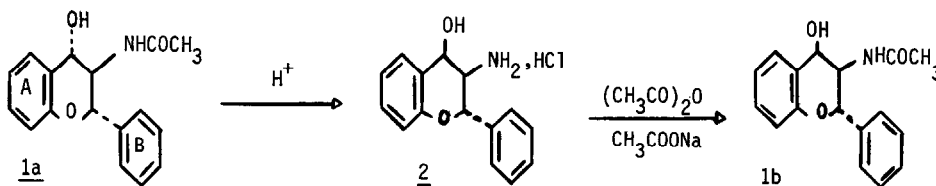
Service de Chimie Biologique de l'Institut National des Sciences Appliquées de
 Lyon, 20 Avenue A.Einstein, 69 -Villeurbanne.

J.Ulrich

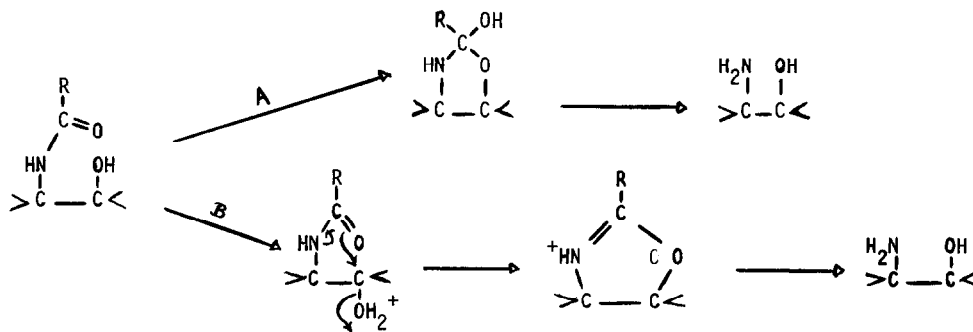
C.E.N.G. 38-Grenoble.

(Received in France 17 November 1971; received in UK for publication 19 November 1971)

Deux d'entre nous ont mis en évidence l'inversion de configuration qui se produit au cours de l'hydrolyse chlorhydrique de l'acétamido-3 flavanol 1a en amino-3 flavanol-4 2 (1). Le groupement acétamido s'est avéré indispensable à cette épimérisation puisque l'amino-3 flavanol 2,3-trans 3,4-trans, traité en milieu chlorhydrique dans les mêmes conditions que le dérivé acétamido, ne subit pas d'épimérisation.



Violland, Gaigé et Pacheco avaient déjà observé cette inversion de configuration dans le cas de l'acétamido-2 tétraol-1 (2), ainsi qu'antérieurement Winstein et Boschan pour des acylamido-2 cyclohexanols (3). Ces derniers auteurs avaient proposé pour l'hydrolyse chlorhydrique de ces composés, deux mécanismes en compétition, avec pour chacun la formation d'un intermédiaire cyclique. Dans le mécanisme A, cet intermédiaire se formerait avec participation de l'hydroxyle alcoolique : il y aurait rétention de configuration. Dans le mécanisme B, le cycle se formerait par attaque du carbonyle du côté opposé au départ de la molécule d'eau : il y aurait inversion de configuration.

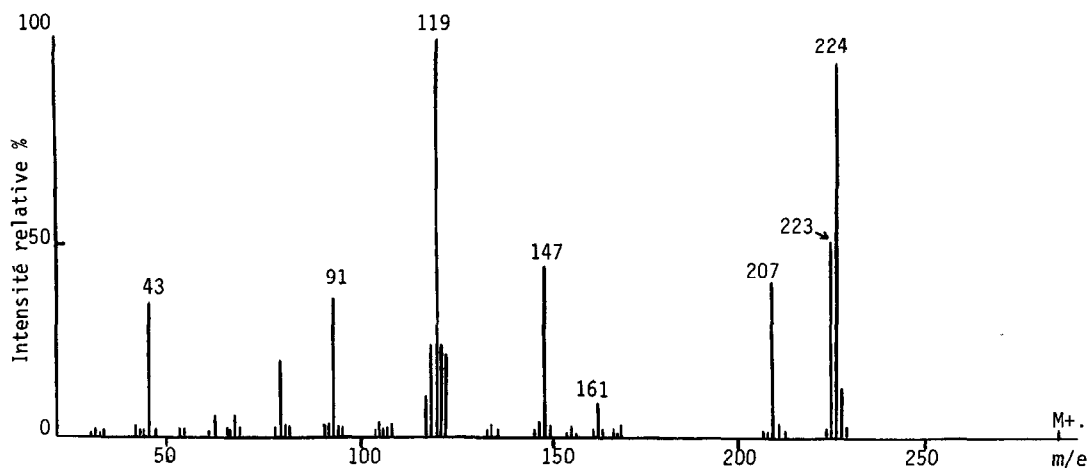


Nous nous sommes proposés de vérifier l'existence de ce dernier mécanisme, seul plausible dans notre réaction, par marquage isotopique avec l'oxygène 18 du groupement acétamido de l'acétamido-3 flavanol 1a et de suivre le taux de marquage par spectrographie de masse. Si c'est réellement le mécanisme B qui entre en jeu, l'amino-3 flavanol, produit d'hydrolyse de l'acétamido-3 flavanol marqué, doit lui aussi être marqué puisque l'oxygène du groupement hydroxyle provient de la fonction carbonyle du groupement acétyl. Nous avons répété les différentes étapes de synthèse décrites précédemment (1) en acétylant cependant le chlorhydrate d'amino-3 flavanone non pas avec de l'anhydride acétique en présence d'acétate de sodium mais avec du chlorure d'acétyl dont la fonction carbonyle est marquée avec l'oxygène 18 selon un taux de 73 atomes %. Nous avons suivi le marquage des différents composés obtenus par spectrographie de masse, en mesurant le taux d' ^{18}O dans chaque molécule sur le pic moléculaire. Ces taux ont été confirmés pour les dérivés acétamido à partir des pics des fragments CH_3CO . Les résultats sont les suivants : l'acétamido-3 flavanone et l'acétamido-3 flavanol sont marqués à 73 atomes % ; par contre l'amino-3 flavanol n'est plus marqué qu'à 57 atomes % : il y a une perte de marquage de l'ordre de 25 % par rapport à l'acétamido-flavanol. Ceci signifie que si le mécanisme B est bien le mécanisme intervenant dans l'épimérisation considérée, néanmoins une fraction de l'oxygène de l'hydroxyle de l'amino-3 flavanol provient non pas de la fonction carbonyle du groupement acétyl, mais probablement de l'eau du milieu réactionnel. Le départ de la molécule d'eau envisagé dans le mécanisme B ne serait peut être pas entièrement concerté avec l'attaque du carbonyle : une molécule d'eau du milieu réactionnel pourrait alors attaquer du côté opposé à OH_2^+ avant que celui-ci ne soit éliminé. L'intervention de l'eau sera vérifiée en hydrolysant de l'acétamido-3 flavanol en présence d' H_2O^{18} : l'amino-3 flavanol obtenu devrait être marqué selon un pourcentage égal à 25 %.

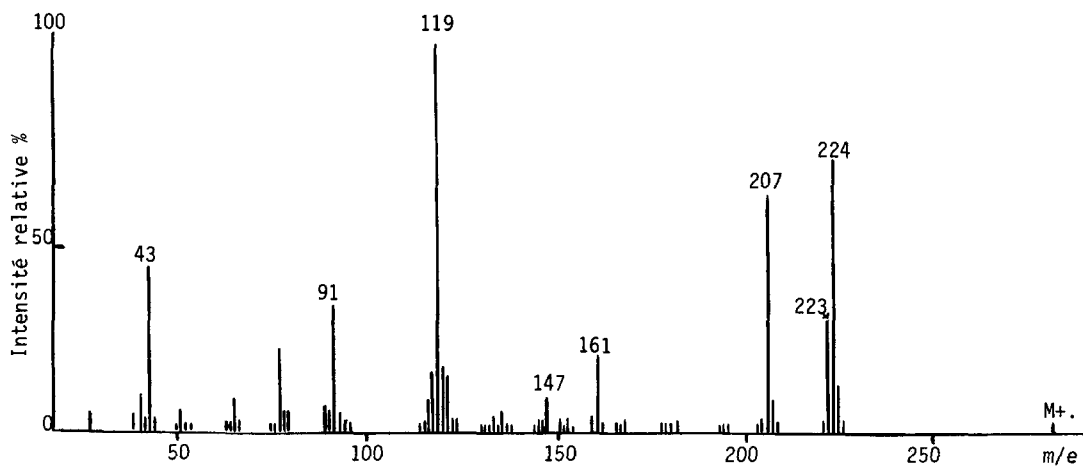
Comme l'élucidation de ce mécanisme d'épimérisation nous a conduit à étudier les spectres de masse des composés 1a et 2, il nous a semblé intéressant de déterminer l'influence de la stéréochimie sur la fragmentation des deux isomères 3,4-trans et 3,4-cis de ces composés. Leurs spectres de masse (spectromètre type MS.9) ont été effectués par introduction directe dans la source d'ions à 110° ; ils ont été numérisés par enregistrement sur bande magnétique et traitement au calculateur. Les deux isomères du chlorhydrate de l'amino-3 flavanol 2 n'ont pas pu être discernés. Par contre leurs dérivés acétylés 1a et 1b ont présentés des intensités de fragmentation différentes, comme le montre le schéma 2. Les pics observés sont essentiellement :

- le pic de l'ion moléculaire, M^+283 , faible
- le pic de base, m/e 119, provenant d'une fragmentation du type "rétro Diels-Alder" et représentant le fragment obtenu à partir du noyau B de l'acétamido-flavanol.
- des pics importants, m/e : 224, 223, 207 et 147, provenant de l'élimination d'une molécule d'acétamide. Cette élimination doit se faire selon le réarrangement classique de "Mc Lafferty". L'ion de masse 224 peut avoir les deux structures a et b indiquées selon que l'élimination se fait en 2,3 ou 3,4. Les modèles moléculaires de Dreiding montrent que la disposition 3,4-trans favorise l'élimination en 3,4 par effet stérique. La structure b doit donc être prépondérante dans l'isomère 3,4-trans, structure qui favorise la formation des ions de masse 223 et 147 : rupture par rapport à l'oxygène et création d'un ion oxonium à forte conjugaison. Les résultats obtenus concordent effectivement avec cette hypothèse ; ils montrent qu'une corrélation existe

entre la stéréochimie de l'acétamido-3 flavanol et son intensité de fragmentation en spectrométrie de masse. Cette conclusion est à rapprocher de celle émise récemment par S.E.Drewes (4) pour les diacétates de quelques flavanes-3,4 diols : la stéréochimie de ces composés conditionne aussi l'intensité des pics de fragmentation résultant de la perte d'une molécule d'acide acétique en 3,4 favorisée elle-aussi par une structure 3,4-trans, identique à la perte de la molécule d'acétamide considérée dans le cas de l'acétamido-3 flavanol.

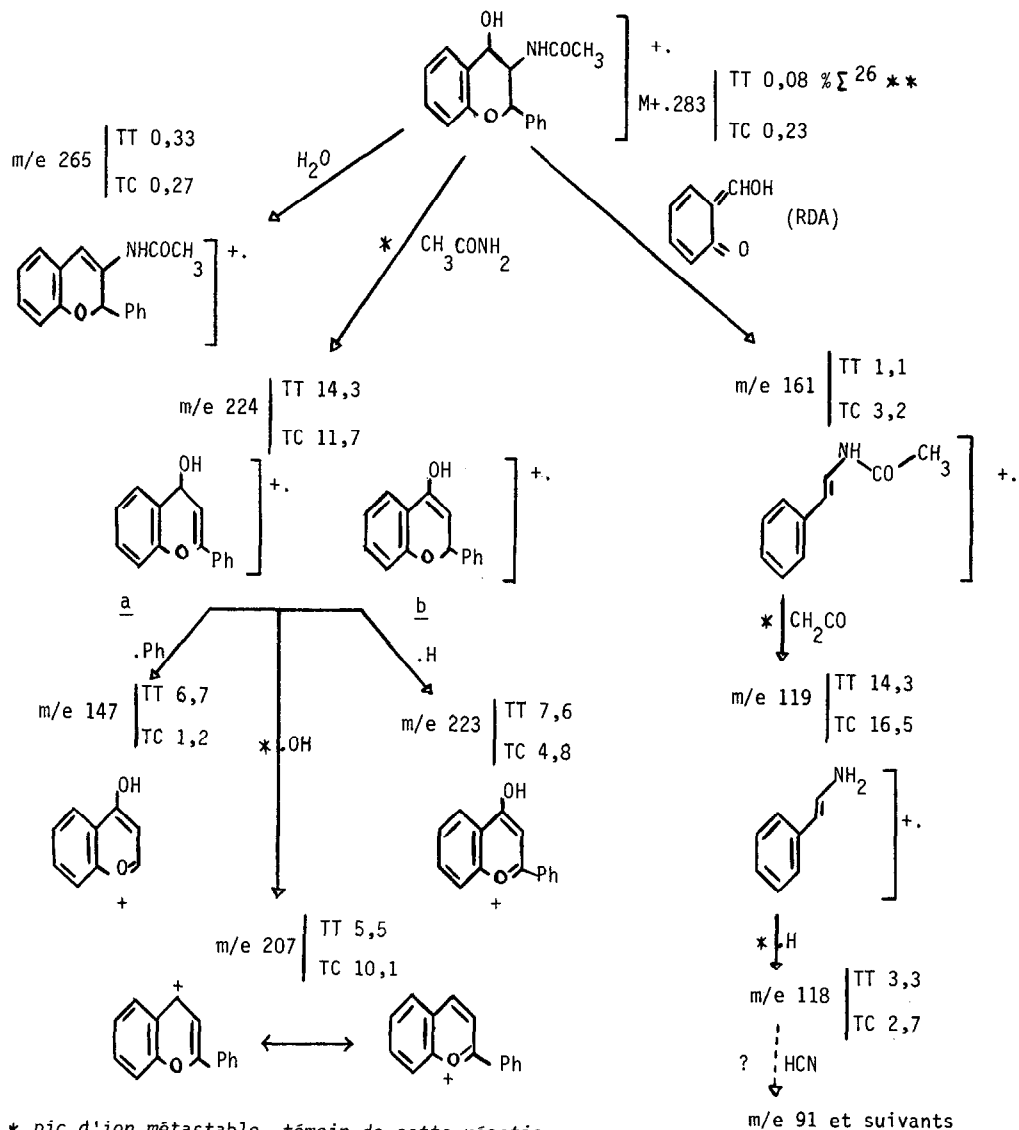


isomère 2,3-trans 3,4-trans (TT)



isomère 2,3-trans 3,4-cis (TC)

Spectres de masse de l'acétamido-3 flavanol.



Références

- 1) A.Grouiller et H.Pacheco, C.R.Acad.Sci. Paris, 1971, 272 C, 2085.
- 2) R.Violland, R.Gaigé et H.Pacheco, Bull.Soc.Chim.Fr., 1967, p. 2105.
- 3) S.Winstein et R.Boschan, J.Am.Chem.Soc. 1950, 72, 4669.
- 4) S.E.Drewes, J.Chem.Soc. (C), 1968, p. 1140.