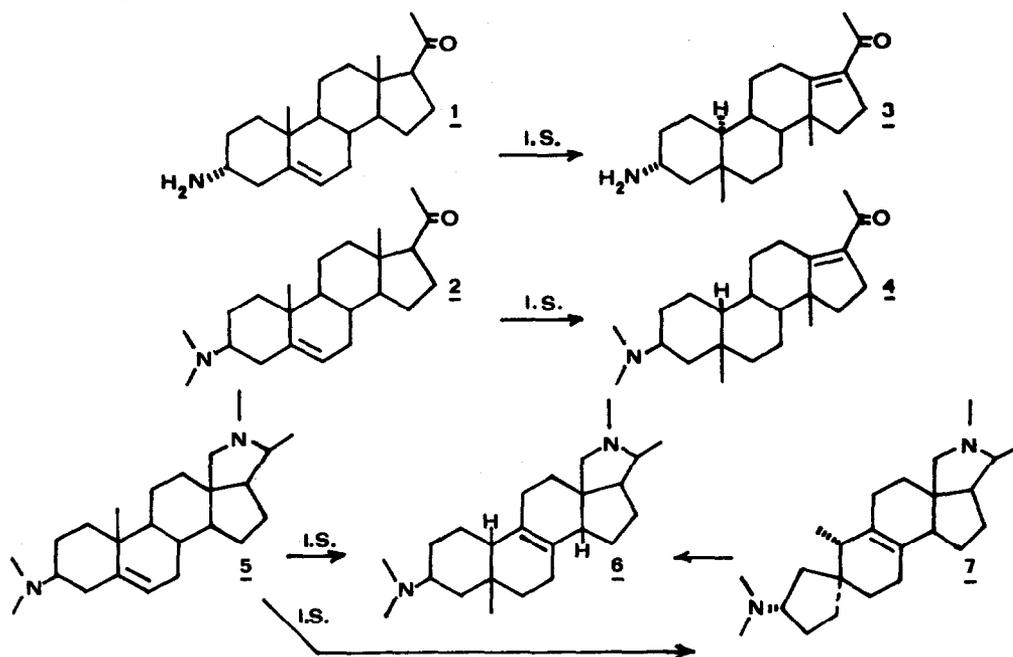


ALCALOIDES STEROIDIQUES CXLIII (1) - ISOMERISATION SPINALE XII (8) -
 DEUTERIATION DU METHYLE 19 AU COURS DE L'ISOMERISATION DES
 AMINO-3 β Δ^5 STEROIDES DANS SO₄D₂.

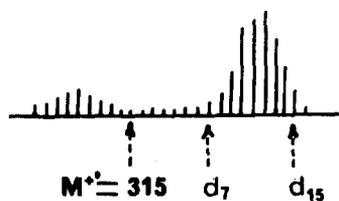
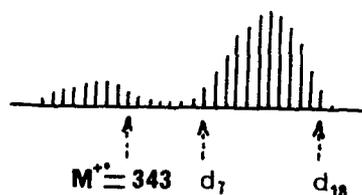
M.-M. Janot, F. Frappier, J. Thierry, G. Lukacs, F.X. Jarreau et R. Goutarel
 (Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S. - 91190 - Gif-sur-Yvette,
 France).

(Received in France 13 July 1972; received in UK for publication 17 July 1972)

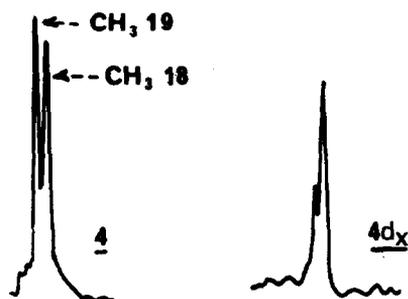
Afin de préciser le mécanisme de l'isomérisation spinale (I.S.) des amino-stéroïdes en milieu acide, l'holamine 1 et la méthylholaphylline 2 ont été soumises à l'action de SO₄D₂ et ont conduit, comme attendu (2), respectivement à l'isoholamine 3 et à l'isométhylholaphylline 4.



Le S.M. indique, dans le cas de 3, l'incorporation de 7 à 15 atomes de deutérium et de 7 à 18 atomes dans le cas de 4.

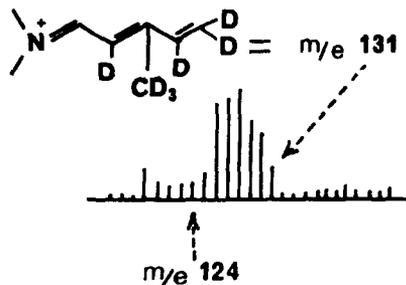
ions moléculaires de $3-d_x$ ions moléculaires de $4-d_x$

Ces résultats sont comparables à ceux obtenus indépendamment par Ourisson et coll. au cours de l'étude de l'isomérisation spinale euphénol-iseuphénol (3). Ils sont en accord avec un mécanisme faisant intervenir, dans l'acide sulfurique deutérié ou non, des protonations et déprotonations successives (4). La localisation précise des divers atomes de deutérium fera l'objet d'une publication ultérieure ; nous nous limiterons ici à examiner le cas des méthyles angulaires.

RMN 1H (220 MHz)

Le spectre de RMN (220 MHz) des protons de l'isoholamine $3-d_x$ ne révèle aucune modification des signaux des méthyles 18 et 19. Au contraire, dans le cas de l'isométhyloholaphylline $4-d_x$, l'intégration du signal du méthyle 19 ($\delta = 1,0$ ppm), correspondant au maximum à 2H, alors que les intégrations du méthyle 18 ($\delta = 0,98$ ppm), du méthyle 21 et des deux méthyles portés par l'atome d'azote sont normales.

Le spectre de RMN du ^{13}C de $4-d_x$ montre que l'intensité du signal attribuable au C-19 ($\delta = 27,5$ ppm, TMS=0) est nettement affaiblie, surtout si l'on considère l'intensité des carbones n'ayant pas participé à la réaction (*vide supra*) et en particulier le signal du C-18 ($\delta = 18,3$ ppm) qui est normal. On sait que le signal d'un carbone entièrement marqué au deutérium n'est pas observé dans les conditions expérimentales habituelles (5). L'affaiblissement relatif du signal du C-19 indique donc que celui-ci est partiellement deutérié. L'étude détaillée en RMN du ^{13}C des produits de transposition spinale des amino-stéroïdes dans SO_4D_2 fera l'objet d'un autre article.



Une confirmation supplémentaire de l'incorporation de deutérium en C-19 est fournie par le S.M. de $4-d_x$. La fragmentation donne, dans le cas du produit non deutérié (2), un ion caractéristique à $m/e = 124$. Celui-ci est pratiquement absent dans le spectre de $4-d_x$ et remplacé par les ions compris entre $m/e = 125$ et 132.

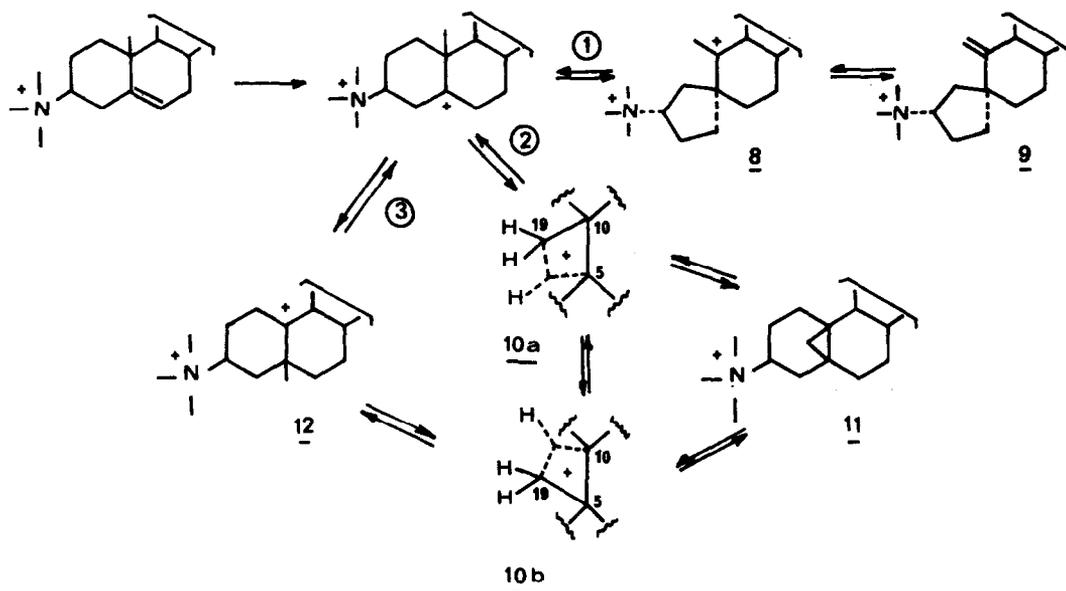
Les mêmes constatations ont été faites dans le cas de l'isomérisation de la conessine 5 conduisant dans SO_4D_2 à l'isoconessine- d_x , 6.

Deux problèmes distincts se trouvent ainsi posés :

- Par quel mécanisme l'introduction de deutérium sur le méthyle angulaire est-elle possible ?
- Pour quelles raisons cette incorporation ne concerne-t-elle que le CH_3 -19 de stéroïdes substitués en 3β par une fonction amine ?

Deux hypothèses permettent d'expliquer l'introduction du deutérium.

- 1) - La migration de la liaison C_1/C_{10} en 5 conduit au cation 8, puis à l'oléfine 9 ; la deutérioration peut avoir lieu au niveau de l'équilibre 8 \rightleftharpoons 9.
- 2) - La protonation de l'oléfine 5, 6 conduit à l'ion cycloproponium 10a ; celui-ci, conformément aux conceptions de Olah (6) peut s'isomériser en 10b ou donner, par perte d'un proton, le cyclopropane 11. L'entrée du deutérium peut avoir lieu au niveau de l'équilibre 10a, 10b \rightleftharpoons 11.



Il est impossible de faire le choix entre l'un ou l'autre mécanisme. En effet, l'isomérisation de la conessine 5 par le mélange $\text{AcOD}/\text{SO}_4\text{D}_2$ a conduit à une néoconessine- d_x , 7, dont le groupement méthyle 19 est totalement deutérié (disparition complète du signal en RMN ^1H) ; ce résultat tendrait à prouver la validité théorique du mécanisme 1, dans les conditions opératoires, mais on ne peut en conclure pour autant que celui-ci intervienne dans SO_4D_2 pur, bien qu'il ait été établi que la néoconessine 7 peut être un intermédiaire de la formation de l'isoconessine 6 (7).

Pour expliquer la deutériation sélective du méthyle angulaire 19 en série amino-3 β , il est nécessaire de considérer les divers chemins réactionnels que peut suivre a priori l'isomérisation acidocatalysée.

Isomérisation par les voies 1 + 3 : La deutériation ne pouvant s'effectuer dans ce cas que par l'intermédiaire d'un dérivé spiranique, il faut penser que la formation de celui-ci est impossible en série amino-3 α . Une telle observation a été rapportée par nous précédemment (8).

Isomérisation par la voie 2 : Dans ce cas, une des conditions requises (9) pour que la deutériation soit possible, est que l'étape d'ouverture de l'ion cycloproponium conduisant à l'ion 12 soit lente ; ceci doit être le cas pour les amino-3 β stéroïdes. Cette supposition est raisonnable si l'on considère la stabilité respective des cations C⁺-10 et C⁺-5 ; il apparaît en effet que C⁺-10 est le siège d'une forte interaction métadiaxiale entre le CH₃-19 et l'amine protonée en 3, interaction qui n'existe ni pour C⁺-5 ni dans le cas des stéroïdes substitués en 3 α (7).

Isomérisation par les voies 1 + 2 : Les raisonnements précédents sont valables ; en série amino-3 α les intermédiaires spiraniques ne se forment pas, l'ouverture d'un éventuel ion cycloproponium est rapide : la deutériation du méthyle angulaire ne peut avoir lieu. L'inverse est vrai en série amino-3 β , les deux mécanismes possibles de deutériation intervenant conjointement.

Ces résultats mettent en évidence en série stéroïdique la réactivité d'un groupement méthyle angulaire lorsque celui-ci subit une transposition de Wagner-Meerwein, mais n'apportent pas d'argument définitif en ce qui concerne le mécanisme intime de la transposition. Il faut cependant remarquer que la démonstration de l'intervention d'intermédiaires cyclopropaniques dans l'isomérisation de cations aliphatiques a été effectuée dans plusieurs cas (9, 10).

Références

- 1 - Alcaloïdes stéroïdiques CXLII - G. Lukacs, G. Roblot, P. Milliet et X. Lusinchi, Bull. Soc. Chim. Fr., sous presse.
- 2 - F. Frappier, Q. Khuong-Huu et F. X. Jarreau, Bull. Soc. Chim. Fr., 1969, p. 3265.
- 3 - Y. Nakatani, G. Ponsinet, G. Wolff, J. L. Zundel et G. Ourisson, Tetrahedron, à paraître (communication particulière du Professeur Ourisson).
- 4 - C. O. Nenitzescu dans "Carbonium ions", édité par G. A. Olah et P. von R. Schleyer, Wiley Interscience, New York 1970, tome II, p. 494.
- 5 - A. S. Perlin, B. Casu et H. J. Koch, Canad. J. Chem., 1970, 48, 2596.
- 6 - G. A. Olah, J. Amer. Chem. Soc., 1972, 94, 808.
- 7 - M.-M. Janot, Ph. Devissaguet, M. Pais, Q. Khuong-Huu, F. X. Jarreau et R. Goutarel, Bull. Soc. Chim. Fr., 1967, p. 4567.
- 8 - F. Frappier et F. X. Jarreau, Bull. Soc. Chim. Fr., 1972, p. 625.
- 9 - G. M. Kramer, J. Amer. Chem. Soc., 1970, 92, 4344.
- 10 - C. J. Collins, Chem. Rev., 1969, 69, 543 ; M. Saunders, E. L. Hagen et J. Rosenfeld, J. Amer. Chem. Soc., 1968, 90, 6882 ; G. A. Olah, A. M. White, J. R. de Member, A. Commeyras, C. Y. Lui, J. Amer. Chem. Soc., 1970, 92, 4627.