

LA TRANSPOSITION SPINALE EUPHÉNOL-ISOEUPHÉNOL CATALYSÉE PAR D⁺

Y. NAKATANI, G. PONSINET, G. WOLFF, J. L. ZUNDEL et G. OURISSON

Laboratoire Associé au CNRS, Institut de Chimie, Université Louis Pasteur,
1 rue Blaise Pascal, 67-Strasbourg (France).

(Received in the UK 27 March 1972; Accepted for publication 27 April 1972)

Résumé—L'étude du marquage de l'acétate d'isoeuphényle obtenu par action de D⁺ sur l'acétate d'euphényle montre que 10% des molécules sont isomérisées *directement* en acétate d'isoeuphényle. Pour le reste (90%), des intermédiaires oléfiniques et probablement cyclopropaniques interviennent. Le pré-équilibre Δ^8 - Δ^7 est réalisé rapidement.

Abstracts—The rate of exchange and the localisation of deuterium in the molecules of isoeuphenyl acetate obtained by D⁺ treatment of euphenyl acetate have been examined. Ten per cent of the molecules undergo a non-stop backbone rearrangement while 90% go through olefinic and probably protonated cyclopropane intermediates. The pre-equilibrium Δ^8 - Δ^7 is attained faster than rearrangement.

LES TRANSPOSITIONS spinales de triterpènes et de stéroïdes sont caractérisées par un succession de migrations 1-2, le long d'une série de carbones faisant partie de jonctions de cycles, de radicaux (H ou Me) tous axiaux. Une des ces transpositions classiques est celle de l'acétate d'euphényle 1 en acétate d'isoeuphényle 2, connue depuis 1950.¹

Dans toutes ces transpositions se pose le même problème: S'agit-il d'isomérisations successives d'oléfines (par exemple dans la transposition 1 → 2, l'oléfine Δ^{14} est-elle un intermédiaire?) ou bien d'isomérisations successives d'ions carbénium (concertées ou multi-étapes, mais sans intermédiaires isolables)?

L'observation fortuite, faite à propos d'une autre étude, de l'obtention de produits contenant jusqu'à 5 atomes de deutérium dans l'isomérisation 1 → 2 conduite avec D⁺, suggère l'intervention de plusieurs intermédiaires dans la réaction. Nous avons donc cherché à définir, non seulement le *taux* d'incorporation du deutérium, mais aussi sa *localisation* dans l'acétate d'isoeuphényle isolé. Cette étude n'a pas conduit sur tous les points à des conclusions définitives, mais elle apporte des précisions sur la nature des étapes suivies. Nous ne comptons pas la poursuivre avec les moyens dont nous disposons actuellement, ayant le sentiment de leur inefficacité à préciser nos conclusions.

L'acétate d'isoeuphényle lui-même incorpore progressivement du deutérium par traitement dans les conditions de sa formation (*vide infra*). Nous avons donc réalisé l'isomérisation de l'acétate d'euphényle dans des conditions douces, et étudié la répartition du deutérium dans l'acétate d'isoeuphényle obtenu avec un taux de transformation faible, de 10% environ, malgré les problèmes techniques qui sont alors posés par les petites quantités de produit final disponibles.

Dans ces conditions, l'acétate d'isoeuphényle est le seul produit isolable. Il est hétérogène du point de vue de l'incorporation de deutérium (Tableau I). Environ 10% des molécules n'ont incorporé qu'un seul atome de deutérium, et la plus grande

TABLEAU 1

	d ₀	d ₁	d ₂	d ₃	d ₄	d ₅
Acétate d'isoeuphényle 2	—	8	39	36	12	3
Acétate d'euphényle récupéré 1	47	49	2			
Acétate d'isoeuphényle 2 (ex acétate d'euphényle d ₁ 5)	—	—	33	40	19	5
Diène 7	—	9	50	30	7	1
Céto-16 8 "lavé"	—	10	57	24	4	2

Toutes les valeurs sont considérées comme précises à ± 2 près. Elles indiquent le taux de marquage en % du total des molécules présentes. Elles ont été calculées par les méthodes classiques, à partir des valeurs lues sur les spectres de masse.

partie en contient de 2 à 5, les produits d₂ et d₃ étant de loin les plus abondants. Nous ne discuterons pas la nature des produits d₅, très peu abondants dans les conditions expérimentales utilisées.

Le produit d₁—marquage en 9

Le deutérium incorporé dans le produit d₁ est nécessairement en C₉. La réaction d'isomérisation peut donc procéder, au moins en partie, sans intervention de quelque intermédiaire éthylénique que ce soit; elle est donc, soit concertée, soit le résultat d'une suite de migrations 1-2 mettant en jeu seulement des ions carbénium ou des intermédiaires comme des acétates tertiaires.

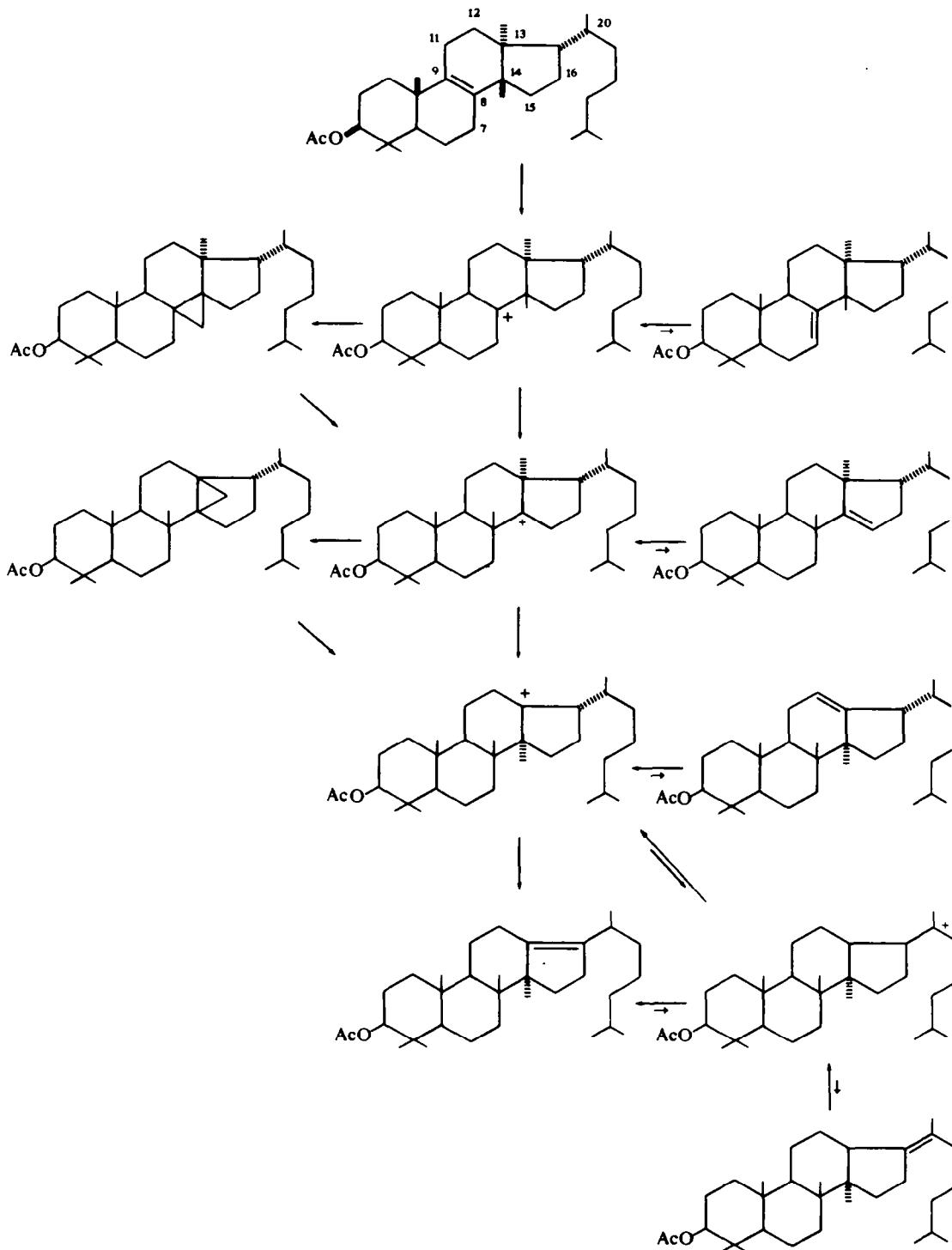
Ce résultat est à rapprocher de celui que Coates a décrit dans l'isomérisation du friedelène-3 en oléanène-12, qui a également lieu *en partie* sans l'intervention d'éthyléniques intermédiaires, bien que, dans ce cas, il soit possible d'isoler simultanément de tels intermédiaires, obtenus concurremment avec l'oléanène-12.²

Le produit d₂—marquage en 7

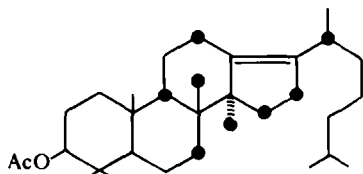
Dans le produit d₂, les atomes de deutérium sont pratiquement totalement situés en 9 et en 7. Ceci résulte de plusieurs observations.

Tout d'abord, l'acétate d'euphényle récupéré après isomérisation partielle est constitué par un mélange de produit de départ intact et de produit d₁ (Tableau 1). L'oxydation chromique donne l'acétate de céto-7 euphényle 3,³ qui ne contient plus de deutérium. L'acétate d'euphényle récupéré était donc partiellement deutérié en 7. L'isomérisation acétate d'euphényle 1 \rightleftharpoons acétate de dihydrobutyrospermyle 4 est donc une réaction plus rapide que l'isomérisation de l'un ou de l'autre en acétate d'isoeuphényle 2.

Ceci permet l'isomérisation douce d'acétate de dihydrobutyrospermyle 4 par D⁺ en acétate d'euphényle d₁-7 5⁴ (nous négligeons ici les quelques % de produit d₂). Le traitement de l'acétate 5 par D⁺ dans les conditions de l'isomérisation spinale donne un produit 2 ne contenant plus de molécules d₁ et ne comportant pas de molécules plus deutériées que dans l'isomérisation de l'acétate 1 (Tableau 1). Ceci prouve que dans le produit 2 dideutérioré *tout* le deuxième deutérium était bien localisé en C-7.



SCHEMA 1



Les carbones indiqués par le signe ● sont ceux qui pourraient avoir incorporé un ou plusieurs D au cours de l'isomérisation.

La similitude des proportions de produits d_3 , d_4 et d_5 dans **2** obtenus à partir de **1** et de **5** montre que ces produits sont également dideutériés en **7** et **9**.

Produits d_3 et d_4 —marquage en 12

L'oxydation de l'acétate d'isoeuphényle **2** par un peracide donne l'époxyde-13:17 **6**, dont le traitement doux par l'éthérate de BF_3 donne le diène 11,13(17) **7**.⁵ Le Tableau 1 montre que le diène a perdu une partie de ses molécules d_4 et d_3 au profit des molécules d_2 .

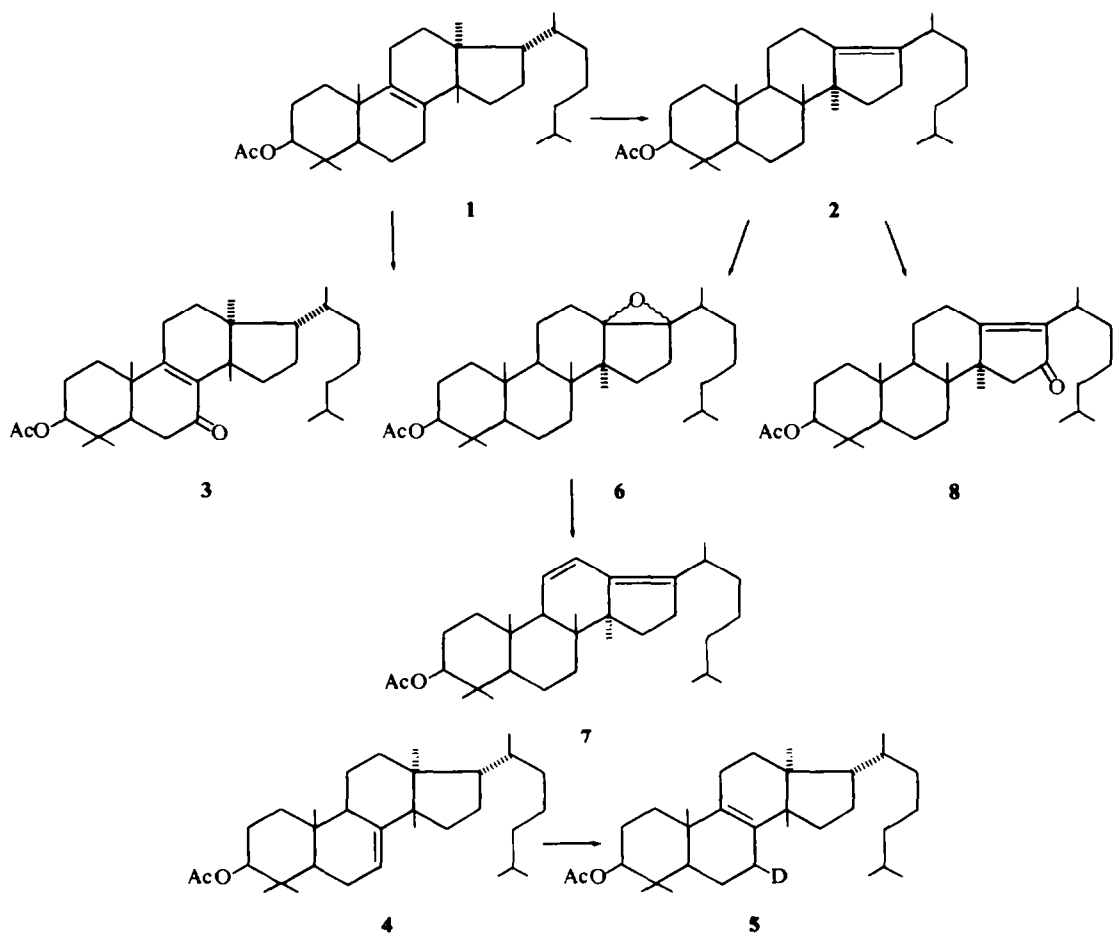


TABLEAU 2
 MARQUAGE DE L'ACÉTATE D'ISOEUPHÉNYLE (d'après le Tableau 1)

Nbre de D	Positions marquées	% Total (SM)	% de mol. de chaque espèce	% de l'ensemble calculé*
d ₁	9	8	a	
d ₂	9-7	39	b	
d ₃	9-7-15	} 36	c	10
	9-7-12		d	11
	9-7-X		e	15
d ₄	9-7-15-12	} 12	f	< 5
	9-7-15-X		g	7
	9-7-12-X		h	< 5
	9-7-X-X		i	-

X représente les positions autres que 9, 7, 12, 15, soit essentiellement les Me portés par C-8 et C-14.

MARQUAGE DU DIÈNE 7 ET DE LA CÉTO-16 (d'après le Tableau 1)

	% Diène	% Céto-16
d ₄	7	g 24 i
d ₃	{ d ₃ inchangé ex. d ₄ → d ₃	{ f + h 24 c + e
d ₂	(augm. sur iso)	57-37
	{ d ₄ → d ₂ d ₃ → d ₂	{ ↓ d 20
		f c + d

% Total des molécules marquées en:	7	= 90
(valeurs calculées*)	9	= 100
	12 d + f + h	= 16
	15 c + f + g	= 16
	X e + g + h	= 24

* Toutes les valeurs calculées *algébriquement* sont approximatives. Elles indiquent seulement un ordre de grandeur vraisemblable des différents marquages.

Un certain nombre de molécules d₃ et plus deutériées contiennent donc un deutérium soit en 11, ce qui est peu probable, soit en 12, ce qui s'explique aisément par une déprotonation vers 12 du cation en C-13, suivie d'une isomérisation (avec incorporation de D⁺) de l'oléfine Δ¹² en oléfine Δ¹³⁽¹⁷⁾ (Schéma 1).

Le spectre de RMN du diène 7 permet de distinguer aisément les hydrogènes en 11 et en 12. Le spectre de ce produit *deutéié* présente dans cette région une particularité; le doublet donné par le proton en 11 ($\delta = 6.25$; $J_{11,12} = 12$ Hz) n'est pas, en plus, dédoublé ($J = 2$ Hz) par H₉, qui est remplacé par un deutérium. Mais c'est là la seule différence notable. Les positions 11 et 12 ne renferment donc pas de deutérium dans des proportions importantes (10% semble une limite). Les molécules d₃ contiennent donc une partie importante de produit deutérié *ailleurs* qu'en 7, 9 et 12.

Marquages éventuels en 15 et 16

L'oxydation de l'acétate d'isoéphényle 2 par le chromate de sodium donne le dérivé céto-16 8,⁵ qui a la même composition en deutérium que son précurseur 2.

Aucun deutérium n'est donc présent en C-16. Cette conclusion est justifiée même si un effet isotopique intervient au cours de l'oxydation allylique; en effet, l'acétate d'isoeuphényle récupéré après l'oxydation aurait alors une composition en deutérium différente de celle du produit de départ, ce qui n'est pas le cas.

L'énolisation alcaline de la cétone-16 **8** devrait permettre d'échanger les hydrogènes portés par C-12 et C-15. Effectivement, le traitement de la cétone-16 **8** non marquée, par NaOMe dans MeOD, donne le produit d_3 (l'hydrogène équatorial en 12 est sans doute celui qui ne s'échange pas). La cétone **8** marquée a été "lavée" dans les mêmes conditions par NaOMe dans MeOH. Là aussi la proportion des molécules d_2 augmente aux dépens des molécules d_3 et d_4 (Tableau 1).

Les valeurs portées par le Tableau 1 ne prouvent pas définitivement l'incorporation de deutérium en C-15, bien qu'elles constituent un bon argument en sa faveur; par contre il est clair que près de 25% des molécules d'acétate d'isoeuphényle d_3 et d_4 sont marquées ailleurs qu'en 7, 9, 12 et 15 (Tableau 2).

Un marquage en C-20 est exclu, bien que ce soit, dans des conditions acides plus brutales, une position échangeable;⁶ on obtient alors, à partir d'acétate d'isoeuphényle, un mélange 1/1 d'acétate d'isoeuphényle et de l'épimère en 20, l'acétate d'isotirucallényle, qui sont séparables en chromatographie gazeuse. Nous n'avons pas pu déceler la présence de ce dernier dans nos mélanges réactionnels.

Il est donc probable qu'une certaine proportion de deutérium est incorporée ailleurs que dans les cycles B, C et D, c'est-à-dire dans les méthyles angulaires C-8 et C-14. Nous n'avons pas pu obtenir de preuve directe de cette localisation, qui serait cependant en accord avec des résultats obtenus dans un système bicyclique permettant une analyse plus aisée.⁷

En résumé, l'isomérisation de l'acétate d'euphényle est en partie directe. Une autre partie est précédée du pré-équilibre rapide $\Delta^8 \rightleftharpoons \Delta^7$. Une partie du réarrangement est accompagnée du post-équilibre $\Delta^{12} \rightleftharpoons \Delta^{13(17)}$, tandis que le dérivé Δ^{14} intervient probablement pour une part à peu près équivalente. Enfin, des intermédiaires cyclopropaniques ou spiraniques, présentant des groupes CH_2 au lieu de CH_3 , interviennent probablement.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion sont mesurés au microscope chauffant Reichert et ne sont pas corrigés. Les spectres UV ont été enregistrés avec un spectromètre Beckmann DK2 en solution dans EtOH. Les spectres IR ont été obtenus avec un spectrophotomètre Beckman IR-8, sur des échantillons en solution dans CHCl_3 ou CCl_4 (10%). Les spectres de RMN ont été enregistrés à 60 MHz sur un appareil Varian A-60 (CDCl_3). Les pouvoirs rotatoires (CHCl_3) ont été mesurés sur un polarimètre automatique Perkin-Elmer. Les spectres de masse ont été enregistrés sur un spectromètre Thomson Houston THN 208. L'homogénéité des produits a été vérifiée par chromatographie en couche mince sur plaques d'acide silicique Merck et par chromatographie en phase gazeuse sur Aerograph 1740 avec une colonne SE 30 à 3% de 2 m, à 265°.

Isomérisation de l'acétate d'euphényle par D^+ . On chauffe à reflux sous azote pendant 3 hr une solution de 2 g d'acétate d'euphényle dans 10 ml d'acide acétique d_4 contenant 25 mg d'acide *p*-toluène sulfonique. Après refroidissement on ajoute 100 ml d'eau et on extrait 3 fois à l'éther de pétrole. La solution étherée est lavée à l'eau, séchée, et évaporée sous pression réduite. On obtient 1.9 g d'huile incolore qui sont chromatographiés sur 60 g d'acide silicique imprégné de AgNO_3 (10%). On élue par le mélange éther de pétrole-benzène 85/15 d'abord 1.6 g d'acétate d'euphényle **1**, puis 150 mg d'acétate d'isoeuphényle **2** qui sont l'un et l'autre cristallisés d'un mélange $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. L'acétate d'euphényle F 124-125° et l'acétate d'isoeuphényle F = 110-111° sont chimiquement identiques à des échantillons authentiques non marqués (IR, α_D).

Isomérisation de l'acétate de dihydrobutyrospermyle 4 en acétate d'euphényle d₁-7 5. On chauffe sous azote, à 70°, pendant 90 min une solution de 500 mg d'acétate de dihydrobutyrospermyle dans 5 ml d'acide acétique d₄ contenant 25 mg d'acide *p*-toluène sulfonique. On isole de la façon habituelle 463 mg d'huile qui sont chromatographiés sur 23 g d'acide silicique imprégné de AgNO₃ (10%). On élue par le même mélange que ci-dessus 220 mg d'acétate d'euphényle d₁-7 F = 124–125°, identique à un échantillon quthenique non marqué. M calculé 471, M⁺ 471 (avec quelques % de m/e = 472).

Oxydation de l'acétate d'euphényle deutérié. On dissout 452 mg d'acétate d'euphényle (récupérés de l'isomérisation par D⁺) dans 3 ml de benzène et on ajoute une solution de 465 mg de chromate de sodium et 345 mg de NaOAc dans 4.7 ml d'AcOH et 1.5 ml de Ac₂O. On abandonne 48 hr à température ambiante, on ajoute 3 ml de méthanol et extrait à l'éther de pétrole. La solution éthéro-pétrolique est lavée, séchée (Na₂SO₄) et évaporée sous pression réduite. On obtient 482 mg d'huile jaune qui sont chromatographiés sur 15 g d'acide silicique. 120 ml de benzène élue 180 mg d'huile qui cristallise d'un mélange MeOH/H₂O. Après la cristallisation on isole la cétone 3. F = 167–168°, identique à un échantillon authentique. (IR, UV, [α]_D). RMN: 1H, δ = 4.5, t, J = 6 Hz (CH-OAc); 3H, δ = 2.05 (OCOMe); 24H, (8 C-Me) δ = 0.71 à 1.08.

Oxydation de l'acétate d'iseuphényle deutérié 2 en dérivé céto-16 8. On dissout 333 mg d'acétate d'iseuphényle dans 2.5 ml de benzène et ajoute une solution de 334 mg de chromate de sodium et 1.5 g NaOAc dans 3 ml AcOH et 1 ml Ac₂O. Après 24 hr on isole dans les conditions habituelles 312 mg d'huile qui est chromatographiée sur 10 g d'acide silicique. On élue au benzène 160 mg de produit qui est cristallisé d'un mélange CH₂CO₂/MeOH. F = 96–98°, identique à un échantillon authentique non marqué (IR, UV).

Epoxydation de l'acétate d'iseuphényle 2 deutérié. Epoxide 13(17) 6. 115 mg d'acétate d'iseuphényle 2 en solution CH₂Cl₂ sont traités par 122 mg d'acide *p*-nitro-perbenzoïque pendant 24 hr à température ambiante, avec agitation. L'extraction dans les conditions habituelles fournit 129 mg d'huile qui est cristallisée d'un mélange CH₂Cl₂/MeOH. F = 137–138°. L'époxyde est identique à un échantillon quthenique non marqué (IR).

Ouverture de l'époxyde 6—Diène 7 deutérié. On traite 100 mg de l'époxyde 6 en solution dans 1 ml de C₆H₆ anhydre par 0.2 ml d'étherate de trifluorure de bore fraîchement distillé. Après 30 min à température ambiante, on ajoute 5 ml d'une solution saturée de Na₂CO₃ et on extrait dans les conditions habituelles. On obtient 80 mg d'huile qui est chromatographiée sur 10 g d'acide silicique. Une mélange éther de pétrole—benzène 1/1 élue 70 mg de diène 7 qui cristallise dans un mélange CH₂Cl₂/MeOH. F = 88–90° identique à un échantillon authentique (IR, UV). RMN: 1H, δ = 6.3, d, J = 10 Hz (C₁₁); 1H, δ = 5.58, d, J = 10 Hz (C₁₂); 1H, δ = 4.55, t, J = 7 Hz (C₃); 3H, δ = 2.05 (OCOCH₃); 24H, (8 C-Me) δ = 0.95 à 0.78. 3H, δ = 2.05 (OCOCH₃); 24H, (8 C-Me) δ = 0.95 à 0.78.

Remerciements—Nous remercions le Professeur T. G. Halsall de nous avoir aimablement fourni un échantillon d'acétate d'isotirucallényle.

Nous remercions M. G. Teller pour l'enregistrement des spectres de masse et pour la mise au point d'un programme qui nous a permis d'obtenir sur calculatrice Programma (Olivetti) les taux de marquage en % à partir des valeurs lues sur le spectre de masse.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 M. Vilkas, G. Dupont et R. Dulou, *Bull. Soc. Chim. France*, 813 (1949); M. Vilkas, *Bull. Soc. Chim. France*, 582 (1950); M. Vilkas, *Ann. Chim.* 6, 325 (1951)
- 2 R. M. Coates, *Tetrahedron Letters*, 4143 (1967)
- 3 ^a A. D. McDonald, F. L. Warren et J. M. Williams, *J. Chem. Soc.* S 155 (1949); ^b K. Christen, M. Dunnenberger, C. B. Roth, H. Heusser et O. Jeger, *Helv. Chim. Acta* 35, 1756 (1952); ^c D. H. R. Barton, J. F. McGhie, M. K. Pradhan et S. A. Knight, *J. Chem. Soc.* 876 (1955)
- 4 T. G. Halsall, *J. Chem. Soc.* 586 (1953); *Ibid.* 3172 (1956)
- 5 D. Arigoni, R. Viterbo, M. Dünnenberger, O. Jeger et L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* 37, 2306 (1954)
- 6 D. N. Kirk et M. P. Shaw, *Chem. Comm.* 806 (1970)
- 7 Q. Branca, *Thèse ETH Zürich*, p. 66–70 (1970)