

CATALYSE BIFONCTIONNELLE IV
RECONJUGAISON DE LA Δ^5 CHOLESTENONE

Alain Kergomard et Michel F. Renard

Faculté des Sciences - 17ter Rue Paul Caillois - 63 - Clermont-Ferrand

(Received in France 6 May 1970; received in UK for publication 11 May 1970)

La reconjugaison de la Δ^5 cholesténone est catalysée en milieu aqueux par les acides, les bases et certaines enzymes telle celle extraite de *Pseudomonas testosteroni* (1) ou celle extraite du placenta humain (2).

Dans leur étude sur le mécanisme de la réaction enzymatique JONES et WIGFIELD (3)(4) proposaient un processus bifonctionnel par attaque simultanée sur le carbonyle en 3 et sur la double liaison en 6. Il nous a paru intéressant d'étudier cette réaction en milieu aprotique non polaire (solution benzénique) et avec des catalyseurs bifonctionnels que nous avions déjà étudiés pour la mutarotation du tétraméthylglucoside (TMG) (5)(6)(7). Nous avons ainsi étudié deux sortes de catalyseurs : les complexes formés dans le benzène par les mélanges phénols-amine et les acides carboxyliques. Ils catalysent effectivement la reconjugaison de la Δ^5 cholesténone.

La réaction est suivie par polarimétrie, les deux cholesténones ayant des pouvoirs rotatoires très différents (8). La loi cinétique est identique à celle donnée dans (6).

En solution benzénique les mélanges phénols-amine se trouvent sous forme de paires d'ions ou de complexes par liaison hydrogène suivant l'acidité du phénol (on détermine les constantes d'association par spectrométrie dans l'ultra-violet).

Nous avons étudié la reconjugaison de la Δ^5 cholesténone par des mélanges de nitro-4 phénol et de triéthylamine. La constante d'association dans le benzène est de l'ordre de 2500 l.mole^{-1} . Pour ce mélange, la vitesse de reconjugaison est directement proportionnelle à la concentration en complexe (tableau I).

TABLEAU I
Vitesse de reconjugaison en fonction de la concentration
en catalyseur à 40° C

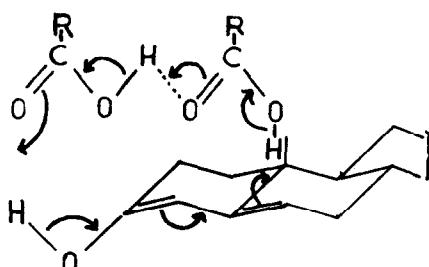
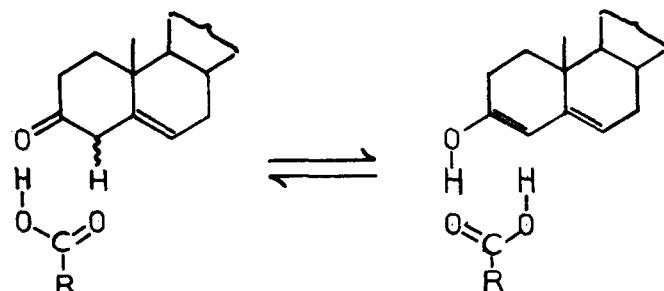
:	$10^2 (\text{pNO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH})$	=	:	0,5	1	2	4	5	:
:	$[\text{NEt}_3] \text{ mole.l}^{-1}$:	:						:
<hr/>									
:	$10^6 k \text{ sec}^{-1}$:	0,8	1,6	3,5	8,7	10,5	:	:
:		:							:

Les acides carboxyliques catalysent la reconjugaison de la Δ^5 cholesténone, les résultats montrent que la vitesse est proportionnelle au carré de la concentration en acide (tableau 2).

TABLEAU 2
Vitesse de reconjugaison en fonction de la concentration
en acide trichloracétique à 40° C

$10^3 \text{ (CCl}_3\text{COOH) mole.l}^{-1}$	1	5	10	15	20	25	31
$10^5 k \text{ sec}^{-1}$	3,7	9,4	19,5	35	61	94	150

Nous proposons l'hypothèse d'un mécanisme en deux stades assez analogue à celui présenté par JONES et WIGFIELD (4) le premier stade serait celui de l'énolisation de la cétone, nous donnons le schéma dans le cas d'un acide carboxylique.



Le deuxième stade comporterait la fixation du proton en 6 et la migration de la double liaison. La proportionnalité de la vitesse au carré de la concentration en acide carboxylique pourrait s'expliquer par l'intervention d'un dimère ouvert qui respecterait les distances entre les sites actifs (5\AA au lieu de $2,5\text{\AA}$ pour la mutarotation du TMG).

Ce mécanisme expliquerait pourquoi les vraies paires d'ions dinitro-2,4 phénol-triéthylamine ne catalysent pas la réaction contrairement au complexe nitro-4 phénol-triéthylamine. Dans la paire d'ions, la liaison étant plus forte, la distance est trop faible, elle convient pour la mutarotation du TMG mais pas pour la reconjugaison.

Un certain nombre de vérifications de ce mécanisme sont en cours, faisant appel notamment à des diacides à stéréochimie fixée. Ainsi, l'acide maléique pourrait jouer le rôle du

dimère ouvert, les distances entre les sites actifs étant bien de l'ordre de 5 Å. Malheureusement cet acide est très peu soluble dans le benzène, on l'a utilisé pour une seule concentration, de 10^{-3} mole/l. Dans ces conditions à 40° C la constante de vitesse est

$$k = 1,2 \cdot 10^{-6} \text{ sec}^{-1}$$

Rappelons que le pK_a de cet acide est égal à 2 (9).

Les acides dibromo-2,3 propionique et trichloracétique, dont les pK_a sont respectivement égaux à 2,18 et à 0,66 (9), donnent, à la même concentration et à la même température, des constantes de vitesse égales à $1,4 \cdot 10^{-7}$ et $3,7 \cdot 10^{-5} \text{ sec}^{-1}$. Ces valeurs indiquent donc pour l'acide maléique, une activité catalytique beaucoup plus forte que celle attendue simplement d'après les valeurs des pK_a .

Au cours de ce travail, nous avons bénéficié d'utiles discussions avec M. H. Felkin et Melle B. Tchoubar. Nous les en remercions très vivement.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) S.K. Malhotra et H.J. Ringold, J. Amer. chem. Soc., 87, 3228, (1965)
- 2) I.V. Torgov, 5ème International Symposium of the chemistry of natural products Londres, 8-13 Juillet 1969
- 3) J.B. Jones et D.C. Wigfield, J. Amer. chem. Soc., 89, 5294, (1967)
- 4) J.B. Jones et D.C. Wigfield, Canadian Journal of chemistry, 47, 4459, (1969)
- 5) A. Kergomard et M. Renard, Tetrahedron Letters, p. 769, (1968)
- 6) A. Kergomard et M. Renard, Tetrahedron, 24, 6643, (1968)
- 7) A. Kergomard et M. Renard, Tetrahedron Letters, p. 3041, (1969)
- 8) J. Jacques, H. Kagan et G. Ourisson, Constantes sélectionnées, vol. 14, la Stéroïdes, Pergamon Press, 1965, p. 455
- 9) G. Kortum, W. Vogel et K. Andrussow, Dissociation of Organic Acids in Aqueous Solutions, Butterworths, London, (1961)