

# ETUDE COMPARATIVE DE LA DISPERSION ROTATOIRE OPTIQUE ET DU DICHROÏSME CIRCULAIRE EN CHIMIE ORGANIQUE

PIERRE CRABBÉ

Laboratoires de Recherches, Syntex, S.A., Mexico

(Received 27 November 1963; in revised form, 6 January 1964)

**Abstract**—Optical rotatory dispersion and circular dichroism techniques are compared from the viewpoint of the organic chemist.

Both methods are shown to present specific advantages and properties. For example, optical rotatory dispersion will be the method of choice for the study of the background effect and for optically active chromophores absorbing at low wave-lengths. Circular dichroism will be preferred when selectivity between two chromophores is sought, or for quantitative studies of the asymmetry around a chromophore. Also the detection of a weak Cotton effect or subtle conformational effects, masked by the background rotations of an optical rotatory dispersion curve, will be easier by circular dichroism.

**Résumé**—On donne une brève définition théorique de la dispersion rotatoire optique et du dichroïsme circulaire.

A l'aide d'exemples empruntés à la chimie organique, on compare ensuite les propriétés qui caractérisent ces méthodes. Enfin, on passe en revue les avantages respectifs et les limites actuelles que connaissent ces deux techniques, étroitement apparentées.

## I. Introduction

LA VARIATION de l'activité optique en fonction de la longueur d'onde de la lumière polarisée est un phénomène dont l'observation remonte au début du siècle dernier. Si bien que les travaux classiques de Biot, Fresnel et Pasteur sont aujourd'hui considérés comme les fondements de la stéréochimie moderne.<sup>1</sup> Dès 1817 Biot,<sup>2</sup> puis Fresnel<sup>3</sup> en 1825, ont montré que le pouvoir rotatoire spécifique d'une substance optiquement active varie en fonction inverse de la longueur d'onde de la lumière polarisée. Toutefois, à l'exception de quelques études théoriques, durant plus d'un siècle cette observation est restée dans l'oubli. C'est à Kuhn,<sup>4</sup> Lowry,<sup>5</sup> Mitchell,<sup>6</sup>

<sup>1</sup> L'historique de la stéréochimie des composés organiques est remarquablement résumé par E. L. Eliel dans *Stereochemistry of Carbon Compounds* McGraw-Hill, New York (1962).

<sup>2</sup> J. B. Biot, *Mém. Acad. Sci. Toulouse* **2**, 41 (1817).

<sup>3</sup> A. Fresnel, *Ann. Chim. Phys.* **28**, 147 (1825).

<sup>4</sup> W. Kuhn dans *Stereochemie* (Edited by Freudenberg) Deuticke, Leipzig (1933).

<sup>5</sup> T. M. Lowry, *Optical Rotatory Power* Longmans Green, London (1935).

<sup>6</sup> S. Mitchell, *The Cotton Effect* G. Bell, London (1933).

Levene et Rothen<sup>7</sup> que revient le mérite d'avoir ranimé l'intérêt du chimiste organicien pour ce phénomène optique.<sup>8</sup>

Depuis 1955, époque de l'introduction du spectropolarimètre photoélectrique,<sup>10</sup> le domaine d'application de la méthode de dispersion rotatoire à l'étude de problèmes de chimie organique (structure, configuration, conformation) s'est considérablement étendu. Grâce en particulier au dynamisme de l'Ecole de Djerassi,<sup>11</sup> on a assisté en quelques années à un développement tel qu'aujourd'hui la dispersion rotatoire, au même titre que la spectroscopie infrarouge et ultraviolette ou encore la résonance magnétique nucléaire, constitue un outil fondamental en chimie organique des substances douées d'activité optique.

Pour ne citer que quelques exemples qui illustrent la diversité que la dispersion rotatoire présente dans ses applications, cette technique a été utilisée avec succès pour l'étude de problèmes tels que: configuration et conformation de cyclohexanones substituées (Règle des Octants)<sup>12,13</sup> détection d'interactions transannulaires,<sup>14</sup> conformation de bromo-cétones cycliques,<sup>15</sup> distorsions conformationnelles existant dans certains systèmes cycliques,<sup>16</sup> configuration d'acides aminés,<sup>17</sup> de peptides et de

<sup>7</sup> P. A. Levene et A. Rothen, *Organic Chemistry* (Edited by H. Gilman) Vol. 2, Chap. 21. John Wiley, New York (1938).

<sup>8</sup> L'excellent chapitre de Klyne<sup>9</sup> dans *Advances in Organic Chemistry* donne une revue détaillée des références et travaux de la période classique.

<sup>9</sup> W. Klyne dans *Advances in Organic Chemistry* (Edited by T. A. Raphael, E. C. Taylor and H. Wynberg) Vol. 1; p. 239. Interscience, New York (1960).

<sup>10</sup> H. C. Rudolph, *J. Opt. Soc. Amer.* **45**, 50 (1955).

<sup>11</sup> C. Djerassi, *Optical Rotatory Dispersion: Applications to Organic Chemistry*. McGraw-Hill, New York (1960).

<sup>12a</sup> W. Moffitt, R. B. Woodward, A. Moscovitz, W. Klyne et C. Djerassi, *J. Amer. Chem. Soc.* **83**, 4013 (1961);

<sup>b</sup> A. Moscovitz, K. Mislow, M. A. W. Glass et C. Djerassi, *Ibid.* **84**, 1945 (1962);

<sup>c</sup> C. Djerassi et W. Klyne, *J. Chem. Soc.* 4929 (1962); *Ibid.* 2390 (1963).

<sup>13</sup> Des extensions de la Règle des Octants ont été proposées pour:

<sup>a</sup> des cétones aliphatiques: réf. 11 p. 106;

<sup>b</sup> les cyclopentanones: W. Klyne, *Tetrahedron* **13**, 29 (1961); C. Ouannès, C. Ouannès et J. Jacques, *C.R. Acad. Sci., Paris* **257**, 2118 (1963);

<sup>c</sup> des cyclohexanones sous forme croisée: C. Djerassi et W. Klyne, *Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.)* **48**, 1093 (1962);

<sup>d</sup> des cétones à plus grand cycle: réf. 11 p. 102 et G. Snatzke, B. Zeeh et E. Müller, *Tetrahedron Letters* No. 22, 1425 (1963).

<sup>14</sup> N. J. Leonard, J. A. Adamcik, C. Djerassi et O. Halpern, *J. Amer. Chem. Soc.* **80**, 4858 (1958).

<sup>15</sup> C. Djerassi, N. Finch et R. Mauli, *J. Amer. Chem. Soc.* **81**, 4997 (1959).

<sup>16a</sup> R. Hanna, J. Levisalles et G. Ourisson, *Bull. Soc. Chim.* 1938 (1960) et publications ultérieures de cette série;

<sup>b</sup> K. L. Williamson et W. S. Johnson, *J. Amer. Chem. Soc.* **83**, 4623 (1961);

<sup>c</sup> C. Djerassi, R. Records, E. Bunnenberg, K. Mislow et A. Moscovitz, *Ibid.* **84**, 870 (1962);

<sup>d</sup> C. Djerassi, E. Lund et A. A. Akhrem, *Ibid.* **84**, 1249 (1962);

<sup>e</sup> H. Kaneko, M. Hashimoto, Y. Mitta et K. Kawase, *Chem. Pharm. Bull. Japan* **11**, 264 (1963);

<sup>f</sup> K. Kuriyama, E. Kondo et K. Tori, *Tetrahedron Letters* No. 22, 1485 (1963);

<sup>g</sup> S. L. Patashnik, H. L. Kimball et Sh. Burstein, *Steroids* **2**, 19 (1963);

<sup>h</sup> C. Beard, C. Djerassi, J. Sicher, F. Šipoš et M. Tichý, *Tetrahedron* **19**, 919 (1963).

<sup>17</sup> Voir par exemple;

<sup>a</sup> C. Djerassi, E. Lund, E. Bunnenberg et J. C. Sheehan, *J. Org. Chem.* **26**, 4509 (1961);

<sup>b</sup> C. Djerassi, K. Undheim, R. C. Sheppard, W. G. Terry et B. Sjöberg, *Acta Chem. Scand.* **15**, 903 (1961);

<sup>c</sup> J. Strem, Y. S. R. Krishna-Prasad et J. A. Schellman, *Tetrahedron* **13**, 176 (1961);

<sup>d</sup> voir également réf. 9 p. 255 et réf. 11, Chap. 15.

protéines,<sup>18</sup> stéréochimie de roténoïdes,<sup>19</sup> d'alcaloïdes<sup>20</sup> et d'antibiotiques,<sup>21</sup> configuration absolue de biaryles,<sup>22</sup> etc.

Alors que la dispersion rotatoire est en plein essor, Djerassi écrit:<sup>23</sup> "... Du point de vue expérimental, des mesures directes du dichroïsme circulaire conduiraient à des renseignements précieux ...", si bien "... qu'une contribution primordiale serait la mise au point d'un instrument capable de mesurer aisément le dichroïsme circulaire, domaine non encore exploré par le chimiste organicien, du point de vue pratique."<sup>24</sup> C'est peu après que paraissent les premiers travaux de Grosjean, Legrand et Velluz<sup>25,26</sup> sur le dichroïsme circulaire.

Il convient de rappeler ici que dès les années 1928–1940 différents laboratoires s'étaient intéressés au dichroïsme circulaire. C'est ainsi que Mitchell,<sup>27</sup> Lowry<sup>28</sup> et

<sup>18</sup> Voir par exemple:

<sup>a</sup> E. Brand, E. Washburn, B. F. Erlanger, E. Ellenbogen, J. Daniel, F. Lippmann et M. Scheu, *J. Amer. Chem. Soc.* **76**, 5037 (1954);

<sup>b</sup> B. Jirgensons, *Arch. Bioch. Biophys.* **94**, 59 (1961) et autres publications de cette série;

<sup>c</sup> I. Tinoco, R. W. Woody et K. Yamaoka, *Tetrahedron* **13**, 134 (1961);

<sup>d</sup> Jen Tsi Yang, *Ibid.* **13**, 143 (1961);

<sup>e</sup> B. Jirgensons, *Ibid.* **13**, 166 (1961);

<sup>f</sup> C. M. Kay et M. M. Marsh, *Nature, Lond.* **189**, 307 (1961);

<sup>g</sup> voir réf. 11, Chap. 17;

<sup>h</sup> Jen Tsi Yang et T. Samejina, *J. Biol. Chem.* **238**, 3262 (1963).

<sup>19</sup> C. Djerassi, W. D. Ollis et R. C. Russell, *J. Chem. Soc.* 1448 (1961).

<sup>20</sup> Voir par exemple:

<sup>a</sup> J. A. D. Jeffreys, *J. Chem. Soc.* 3077 (1959);

<sup>b</sup> U. Weiss et H. Ziffer, *Experientia* **19**, 108 (1963);

<sup>c</sup> C. Djerassi, R. Riniker et B. Riniker, *J. Amer. Chem. Soc.* **78**, 6362 (1956).

<sup>21</sup> Voir par exemple:

<sup>a</sup> C. Djerassi et J. A. Zderic, *J. Amer. Chem. Soc.* **78**, 6390 (1956);

<sup>b</sup> C. Djerassi et O. Halpern, *Tetrahedron* **3**, 255 (1956);

<sup>c</sup> E. J. Eisenbraun, J. Osiecki et C. Djerassi, *J. Amer. Chem. Soc.* **80**, 1261 (1958);

<sup>d</sup> T. Okuda, *Chem. Pharm. Bull. Japan* **7**, 137 (1959).

<sup>22a</sup> K. Mislow, M. A. W. Glass, R. E. O'Brien, Ph. Rutkin, D. H. Steinberg et C. Djerassi, *J. Amer. Chem. Soc.* **82**, 4740 (1960);

<sup>b</sup> K. Mislow et C. Djerassi, *Ibid.* **82**, 5247 (1960);

<sup>c</sup> K. Mislow, M. A. W. Glass, R. E. O'Brien, Ph. Rutkin, D. H. Steinberg, J. Weiss et C. Djerassi, *Ibid.* **84**, 1455 (1962);

<sup>d</sup> E. Bunnenberg, C. Djerassi, K. Mislow et A. Moscovitz, *Ibid.* **84**, 2823 (1962);

<sup>e</sup> K. Mislow, E. Bunnenberg, R. Records, K. Wellman et C. Djerassi, *Ibid.* **85**, 1342 (1963);

<sup>f</sup> G. M. Badger, R. J. Drewet et G. E. Lewis, *J. Chem. Soc.* 4268 (1962).

<sup>23</sup> C. Djerassi, *Record Chem. Progr.* **20**, 101 (1959).

<sup>24</sup> Voir également: C. Djerassi, *Tetrahedron* **13**, 13 (1961).

<sup>25</sup> M. Grosjean et M. Legrand, *C.R. Acad. Sci., Paris* **251**, 2150 (1960).

<sup>26</sup> L. Velluz et M. Legrand, *Angew. Chem.* **73**, 603 (1961).

<sup>27a</sup> S. Mitchell, *J. Chem. Soc.* 3258 (1928);

<sup>b</sup> S. Mitchell et S. B. Cormack, *Ibid.* 415 (1932);

<sup>c</sup> S. Mitchell et R. R. Gordon, *Ibid.* 853 (1936);

<sup>d</sup> S. Mitchell et K. Schwarzwald, *Ibid.* 889 (1939);

<sup>e</sup> S. Mitchell et G. K. Simpson, *Ibid.* 784 (1940);

<sup>f</sup> voir également réf. 6.

<sup>28</sup> Voir par exemple: T. M. Lowry et H. S. French, *J. Chem. Soc.* 2654 (1932) et références citées; ainsi que réf. 5.

Kuhn<sup>29</sup> ont effectué des mesures de dichroïsme de composés organiques optiquement actifs. Malheureusement, le manque de souplesse qui caractérisait les appareils de cette époque a considérablement limité l'application de cette technique. C'est aux chercheurs des Laboratoires Roussel-UCLAF que revient le mérite de la mise au point d'un appareil permettant la mesure aisée du dichroïsme circulaire. Grâce à cette méthode, on peut non seulement "retrouver" l'effet Cotton observé en dispersion rotatoire (*vide infra*), mais encore le pouvoir de résolution propre au dichroïsme circulaire permet parfois d'accéder à des renseignements structuraux ou stériques que la dispersion rotatoire n'est pas toujours à même de fournir.

Le moment semble propice pour entreprendre l'étude comparative de ces deux méthodes optiques. Dans une première partie, on décrira brièvement les principes physiques sur lesquels sont basées les techniques de dispersion rotatoire (D.R.) et de dichroïsme circulaire (D.C.). Ensuite on passera en revue quelques exemples d'applications pour lesquelles l'une ou l'autre méthode pourra être utilisée indifféremment. Puis, toujours à l'aide d'exemples, on discutera les avantages respectifs de chacune de ces techniques. Enfin, une brève mention sera faite des limites actuelles que connaissent ces deux méthodes optiques, phénoménologiquement étroitement liées.

## II. Aspect théorique

A tout faisceau lumineux sont associés des champs électriques et magnétiques vibrant à angle droit l'un par rapport à l'autre et perpendiculairement à la direction de propagation du rayon lumineux. De l'interaction de ces champs électromagnétiques avec le milieu, sont dérivés les différents phénomènes classés sous le nom de "spectroscopie".<sup>11</sup>

Après passage d'un faisceau lumineux monochromatique par un polariseur, au faisceau monochromatique polarisé rectilignement est associé un champ électrique  $E$  qui oscille sinusoidalement dans une direction déterminée de l'espace.<sup>30</sup> Ce vecteur variable  $E$  peut être considéré comme la résultante de deux vecteurs équidistants correspondant aux constituants de  $E$  polarisé circulairement à droite et à gauche, appelés  $E_D$  et  $E_G$ .

Si  $E_D$  tourne dans le sens des aiguilles d'une montre et  $E_G$  en sens inverse avec une fréquence  $\nu$ , telle que les deux vecteurs font un angle identique en valeur absolue, leur résultante  $E$  correspondra au mouvement de l'onde polarisée dans un plan.

Une onde polarisée circulairement est une onde dont le plan de polarisation tourne continuellement dans un même sens autour de l'axe de propagation du faisceau lumineux. Si bien que le champ électrique  $E_D$  d'une onde polarisée circulaire droite peut être comparé à une hélice se déroulant autour de la direction de propagation.

### A. Dispersion rotatoire

Si maintenant les ondes associées à  $E_D$  et  $E_G$  se déplacent avec des vitesses différentes, la résultante  $E$  est encore polarisée dans un plan, mais le vecteur électrique et

<sup>29a</sup> W. Kuhn et E. Braun, *Z. physiks. Chem.* **8**, 289 (1930) et travaux ultérieurs de ce laboratoire;

<sup>b</sup> W. Kuhn, *Tetrahedron* **13**, 1 (1961);

<sup>c</sup> voir également réf. 4.

<sup>30a</sup> A. Moscowitz, Chap. 12 de la réf. 11;

<sup>b</sup> voir réf. 1, Chap. 14;

<sup>c</sup> S. F. Mason, *Quart. Rev.* **17**, 20 (1963);

<sup>d</sup> voir également J. G. Foss, *J. Chem. Educat.* **40**, 592 (1963).

par voie de conséquence son plan de polarisation vont subir une *rotation*  $\alpha$ , comme l'indique la Fig. 1.<sup>30</sup>

Comme la *vitesse* d'une onde lumineuse qui se déplace dans un milieu solide est fonction de l'indice de réfraction du milieu, en ce qui concerne le pouvoir rotatoire, on peut dire que la propriété essentielle d'un milieu optiquement actif<sup>31</sup> est qu'il possède des indices de réfraction  $n_G$  et  $n_D$  différents pour la lumière polarisée circulaire gauche et droite. Autrement dit, il faut que le milieu soit *circulairement biréfringent*.

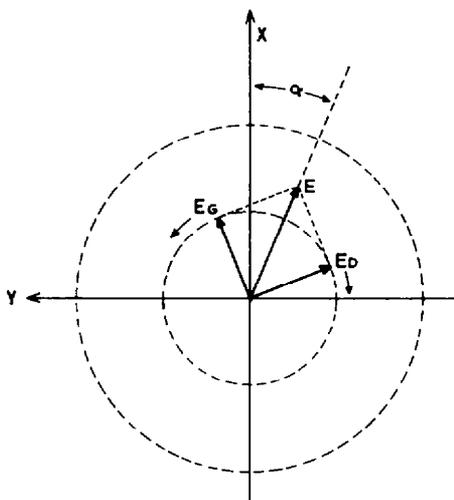


FIG. 1. Activité optique  $\alpha$  résultant de la biréfringence circulaire.

L'activité optique d'un milieu donné est donc liée aux indices de réfraction  $n_G$  et  $n_D$  de ce milieu. Comme ces indices ne sont pas constants, mais varient en fonction inverse de la longueur d'onde, on en déduit que le pouvoir rotatoire spécifique  $[\alpha]$  sera également dépendant de la longueur d'onde.<sup>2,3</sup>

Cette variation de l'activité optique en fonction de la longueur d'onde conduit à une *courbe de dispersion rotatoire*. Pour un composé dénué de chromophore (composé qui n'absorbe pas la lumière dans la région des longueurs d'onde étudiée), l'activité optique diminue progressivement au fur et à mesure que la longueur d'onde augmente. On observe dans ce cas une courbe de dispersion rotatoire continue (normale). Pour une substance possédant un ou plusieurs chromophores dans sa molécule, la courbe de dispersion rotatoire est discontinue (anormale) et présente un ou des "maxima" (sommet ou creux) dans la région du spectre où se manifestent ces chromophores. *En dehors* de la région où l'on observe une bande d'absorption optiquement active, l'équation de Drude<sup>33</sup> propose une relation mathématique (1) qui lie l'activité optique à la longueur d'onde de la lumière incidente. La relation (1) répond à l'équation de

<sup>31</sup> Une molécule sera douée d'activité optique si elle est dépourvue d'un centre d'inversion, d'un plan de symétrie et d'un axe de symétrie de rotation-réflexion d'ordre 4 p, ou tout simplement d'un axe de symétrie de rotation-réflexion d'ordre quelconque<sup>1,30 et 32</sup>.

<sup>32</sup> Voir également: J. H. Brewster, *J. Amer. Chem. Soc.* **81**, 5475, 5483 et 5493 (1959); J. H. Brewster, *Tetrahedron* **13**, 106 (1961); A. Julg, *Ibid.* **12**, 146 (1961).

<sup>33</sup> P. Drude, *Lehrbuch der Optik*, S. Hirzel Verlag, Leipzig (1906).

Drude sous sa forme élémentaire:

$$[\alpha] = \frac{A}{\lambda^2 - \lambda_0^2} \quad (1)$$

où  $A$  est une constante,

$\lambda$  est la longueur d'onde incidente,

$\lambda_0$  est la position du maximum d'absorption le plus proche.

Si  $\lambda \gg \lambda_0$ , l'expression (1) se réduit à (2):

$$[\alpha] = \frac{A}{\lambda^2} \quad (2)$$

qui indique bien la diminution de  $[\alpha]$  en fonction de  $\lambda$ .

### B. Dichroïsme circulaire

Après passage à travers une solution optiquement active, les deux constituants polarisés circulairement ( $E_G$  et  $E_D$ ) d'une longueur d'onde polarisée dans un plan sont non seulement doués de *vitesses différentes* (en fonction des différents indices de réfraction  $n_G$  et  $n_D$  que possède le milieu optiquement actif pour une onde polarisée circulaire gauche et droite), mais encore ces deux constituants *sont absorbés* de manière différente.

Une conséquence immédiate de la différence d'absorption existant entre  $E_G$  et  $E_D$  est que la longueur du vecteur  $E_G$  n'est pas égale à celle de  $E_D$  et leur résultante  $E$  ne décrit pas une circonférence (comme sur la Fig. 1), mais une ellipse représentée sur la Figure 2. Par conséquent, lorsque les corps optiquement actifs sont traversés

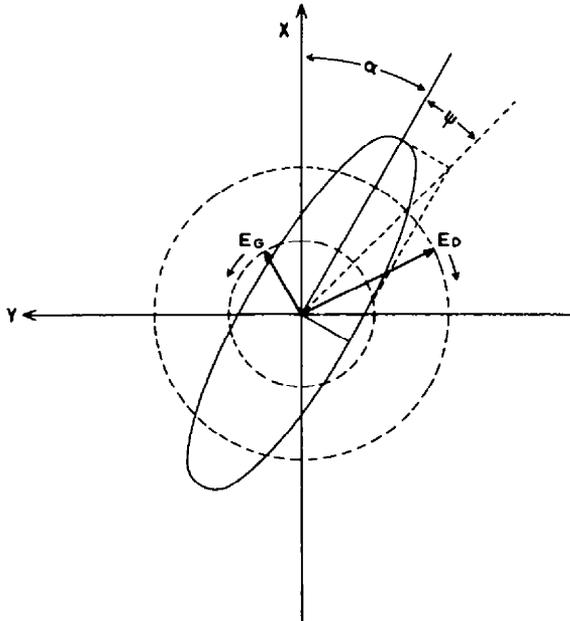


FIG. 2. Activité optique  $\alpha$  et ellipticité  $\psi$  de la lumière polarisée dans un plan, émergeant d'un milieu optiquement actif, dans la région des longueurs d'onde d'une bande d'absorption.

par une lumière polarisée plane, dans leur zone d'absorption, ils ne font pas seulement tourner le plan de polarisation mais encore elliptisent légèrement la lumière. L'onde lumineuse qui en résulte est *elliptiquement polarisée* et on dit que le milieu présente le phénomène de *dichroïsme circulaire*.<sup>34</sup> L'angle d'ellipticité  $\psi$  (Fig. 2) est directement proportionnel à la différence existant entre les coefficients d'absorption  $\varepsilon_G$  et  $\varepsilon_D$ .

### C. Effet Cotton

La combinaison des phénomènes de différence d'absorption (dichroïsme circulaire) et de différence de vitesse de transmission de la lumière polarisée circulaire droite et gauche (biréfringence circulaire), dans la région des longueurs d'onde où le composé optiquement actif présente une bande d'absorption, s'appelle *effet Cotton*. Cotton<sup>36</sup> avait observé qu'un composé doué d'activité optique présentait, dans cette région, un comportement anormal du pouvoir rotatoire.<sup>4-7,9,11,37</sup> C'est pourquoi, les renseignements fondamentaux que l'on peut déduire d'une courbe de dispersion rotatoire et d'une vague de dichroïsme circulaire sont obtenus dans le voisinage immédiat de la longueur d'onde d'absorption du chromophore.

Selon Moscovitz,<sup>38</sup> on peut diviser les chromophores optiquement actifs en deux groupes limites:

- (a) les chromophores intrinsèquement dissymétriques et
- (b) les chromophores intrinsèquement symétriques, mais asymétriquement perturbés.

L'activité optique des composés appartenant au premier groupe (dont font partie l'hexahélicène,<sup>38a</sup> les biphényles gauches,<sup>22</sup> etc . . .) est inhérente à la géométrie du chromophore.<sup>31</sup> L'amplitude moléculaire des courbes de dispersion rotatoire (*vide infra*) et la valeur du maximum des vagues de dichroïsme seront beaucoup plus élevées dans ce cas que pour les chromophores du second type. Un exemple caractéristique du second groupe est la fonction carbonyle. Pour une fonction  $\text{>C=O}$  isolée, il y a deux plans de symétrie de réflexion orthogonale; en première approximation, ce chromophore est optiquement inactif, comme dans le cas du formaldéhyde. Toutefois, si ce chromophore se trouve situé dans un environnement moléculaire dissymétrique (comme dans un terpène ou un stéroïde), ses transitions (saut d'un électron de l'orbital non lié 2 p de l'atome d'oxygène à un orbital lié  $\pi$  entre l'oxygène et le carbone) deviennent optiquement actives. Dans ce cas, l'activité optique se manifeste car la distribution électronique intrinsèquement symétrique du carbonyle est maintenant asymétriquement perturbée par le reste de la molécule, de telle manière que la symétrie de sa distribution électronique est suffisamment diminuée pour permettre l'activité optique. Toutefois, comme dans ce cas l'activité optique est *induite* dans le chromophore par son environnement, contrairement au premier type

<sup>34</sup> Le dichroïsme circulaire a été observé par Haidinger<sup>35</sup> dès 1847, pour des cristaux de quartz améthyste, puis par Cotton<sup>36</sup> pour des solutions de tartrate de cuivre et de chrome.

<sup>35</sup> Haidinger, *Ann. Phys.* 70, 531 (1847).

<sup>36</sup> A. Cotton, *C.R. Acad. Sci., Paris* 120, 989 et 1044 (1895); *Ann. chim. et phys.* 8, 347 (1896).

<sup>37</sup> S. S. Yufit et V. F. Kucherov, *Russian Chem. Rev.* 31, 235 (1962).

<sup>38</sup> Communication privée du Prof. A. Moscovitz, Université de Minnesota; voir également:

<sup>a</sup> A. Moscovitz, *Tetrahedron* 13, 48 (1961);

<sup>b</sup> A. Moscovitz, K. Mislow, M. A. W. Glass et C. Djerassi, *J. Amer. Chem. Soc.* 84, 1945 (1962);

<sup>c</sup> K. Mislow, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 93, 457 (1962);

<sup>d</sup> réf. 22c.

où l'activité lui est inhérente, l'intensité de l'effet Cotton qui caractérise ce second groupe sera souvent beaucoup plus faible que pour le premier groupe.

En résumé, l'effet Cotton associé à un chromophore optiquement actif se manifeste par deux phénomènes complémentaires: dichroïsme circulaire et dispersion rotatoire anormale.

#### D. Nomenclature

1-En dispersion rotatoire.<sup>9,11,39</sup>

On exprime les courbes de dispersion rotatoire en portant en abscisse les longueurs

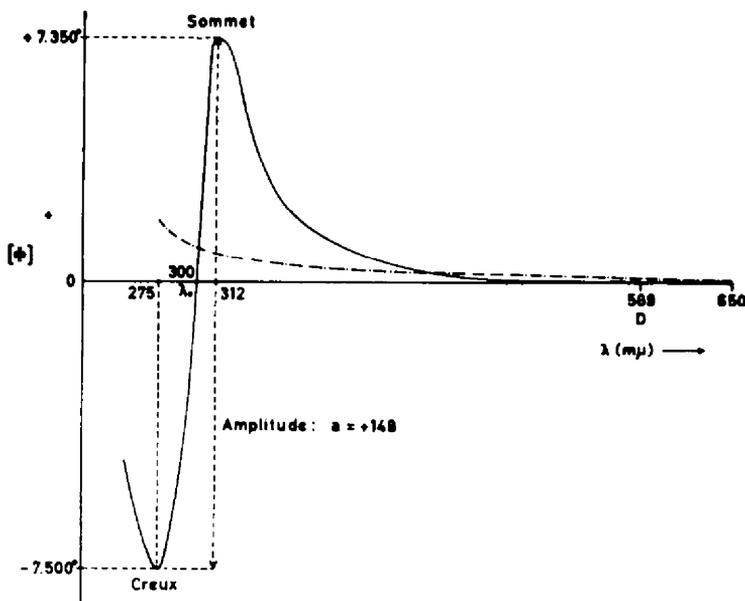


FIG. 3. Courbes de dispersion rotatoire: "normale" de l'acide (+)-hydratropique (I) (---) et "anormale" du  $3\beta$ -hydroxy 17-oxo ( $5\alpha$ ) androstane (II) (—).

d'onde en milli-microns ( $m\mu$ ) et en ordonnée les pouvoirs rotatoires moléculaires  $[\Phi]$ . Le pouvoir rotatoire moléculaire  $[\Phi]$  est relié au pouvoir rotatoire spécifique  $[\alpha]$  par la relation (3):

$$[\Phi] = \frac{[\alpha] \times M}{100} \quad (3)$$

où  $M$  est la masse moléculaire du composé examiné.

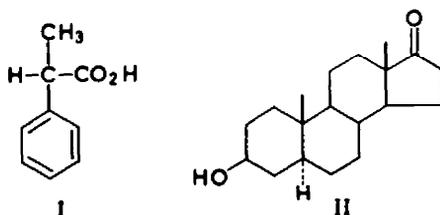
Le point d'activité optique maximum s'appelle *sommet* et le minimum *creux*. Ceci afin d'éviter toute confusion avec la nomenclature utilisée pour les extrema en ultraviolet. On définit l'*amplitude moléculaire*,  $a$ , comme la différence entre le pouvoir rotatoire moléculaire de l'extremum (sommet ou creux) à la plus grande longueur d'onde  $[\Phi]_1$  moins le pouvoir rotatoire moléculaire de l'extremum à la plus courte longueur d'onde  $[\Phi]_2$ , divisée par 100, comme indique la relation (4)<sup>12c</sup>:

$$a = \frac{[\Phi]_1 - [\Phi]_2}{100} \quad (4)$$

<sup>39</sup> C. Djerassi et W. Klyne, *Proc. Chem. Soc.* 55 (1957).

L'amplitude moléculaire,  $a$ , constitue une caractéristique d'un composé donné.<sup>12c</sup> Une courbe présentant plusieurs sommets ou creux est dite à effet Cotton multiple (cas des cétones conjuguées, par exemple).

La Fig. 3 montre la *courbe normale*<sup>40</sup> positive de l'acide (+)-hydratropique (I),<sup>42a</sup> qui ne présente ni sommet ni creux dans la région spectrale étudiée, ainsi que la *courbe anormale* du 3 $\beta$ -hydroxy 17-oxo (5 $\alpha$ )androstane (II),<sup>42b</sup> présentant un *effet Cotton positif*. Le premier extremum observé en venant des grandes longueurs d'onde est le *sommet* à 312 m $\mu$ . Il est suivi, à une plus courte longueur d'onde (275 m $\mu$ ), d'un *creux*, donnant ainsi une allure symétrique—en forme de S—caractéristique des courbes de dispersion rotatoire des cétones saturées. Le point  $\lambda_0$ , de rotation  $[\Phi] = 0^\circ$ , où la courbe de dispersion rotatoire change de signe, correspond approximativement à la longueur d'onde de la bande d'absorption en ultraviolet. Dans le cas du 3 $\beta$ -hydroxy 17-oxo (5 $\alpha$ )androstane (II), cette bande à 300 m $\mu$  correspond à la transition  $n-\pi^*$  de la fonction carbonyle.<sup>43</sup> Enfin, dans l'exemple traité (II), l'*amplitude moléculaire*:  $a = +148$ .



## 2-En dichroïsme circulaire.<sup>28,44,45</sup>

Les courbes de dichroïsme circulaire s'expriment en plaçant les longueurs d'onde en abscisse (en m $\mu$ ) et en ordonnée soit l'absorption différentielle dichroïque  $\varepsilon_G - \varepsilon_D$ <sup>28</sup> ou absorption dichroïque  $\Delta\varepsilon$ <sup>44</sup>, soit encore l'ellipticité moléculaire  $[\theta]$ <sup>45</sup>. L'absorption dichroïque  $\Delta\varepsilon$  est donnée par la relation (5):

$$\Delta\varepsilon = \varepsilon_G - \varepsilon_D = \frac{d \times s \times M \times 10^{-4}}{c \times l} \quad (5)$$

où  $d$  est la déflexion en millimètre,

$s$  est la sensibilité,

$M$  est la masse moléculaire du composé étudié,

$c$  est la concentration en gramme par litre,

$l$  est la dimension de la cellule en centimètre.

L'ellipticité moléculaire  $[\theta]$  est liée à l'absorption dichroïque  $\Delta\varepsilon$  par la relation (6):

$$\begin{aligned} [\theta] &\simeq 2.303 \times \left[ \frac{4.500}{\pi} \right] \times (\varepsilon_G - \varepsilon_D) \\ &= 3.300 \times \Delta\varepsilon \end{aligned} \quad (6)$$

<sup>40</sup> Encore appelée *courbe continue*, *courbe simple* ou *courbe monotone*.<sup>41</sup>

<sup>41</sup> Voir par exemple: L. Mamlok, A. M. Giroud et J. Jacques, *Bull. Soc. Chem.* 1806 (1961).

<sup>42b</sup> Réf. 11, p. 2340

<sup>b</sup> Résultats non publiés de Klyne cités par Djerassi dans réf. 11, p. 47.

<sup>43</sup> E. C. Olson et C. D. Alway (*Analyt. Chem.* 32, 370 (1960)) ont attiré l'attention sur le fait qu'il existe une relation directe entre la courbe de dispersion rotatoire d'une substance cétonique, par exemple, et la dérivée première de son spectre ultraviolet.

<sup>44</sup> L. Velluz, M. Legrand et M. Grosjean, *C.R. Acad. Sci., Paris* 256, 1878 (1963).

<sup>45</sup> C. Djerassi et E. Bunnenberg, *Proc. Chem. Soc.* 299 (1963).

Les courbes rapportant l'ellipticité moléculaire  $[\theta]$  présentent parfois l'avantage, sur celles exprimées en absorption dichroïque  $\Delta\varepsilon$ , de permettre une comparaison rapide de l'intensité de l'effet Cotton avec les valeurs des rotations moléculaires  $[\Phi]$  observées en dispersion rotatoire.<sup>45</sup> Une solution de compromis consiste évidemment à mentionner les deux unités  $\Delta\varepsilon$  et  $[\theta]$ .<sup>46,47</sup>

Par souci d'objectivité, signalons que Kuhn<sup>48</sup> et Lowry<sup>28</sup> ont proposé le rapport (7):

$$\frac{\Delta\varepsilon}{\varepsilon} = g \quad (7)$$

appelé anisotropie optique ou facteur de dissymétrie, qui peut présenter certains avantages.

Sur la Figure 4 on a représenté le dichrogramme du  $3\beta$ -hydroxy 17-oxo ( $5\alpha$ )androstane (II) et son spectre ultraviolet.<sup>49</sup> On constate d'une part que, comme en

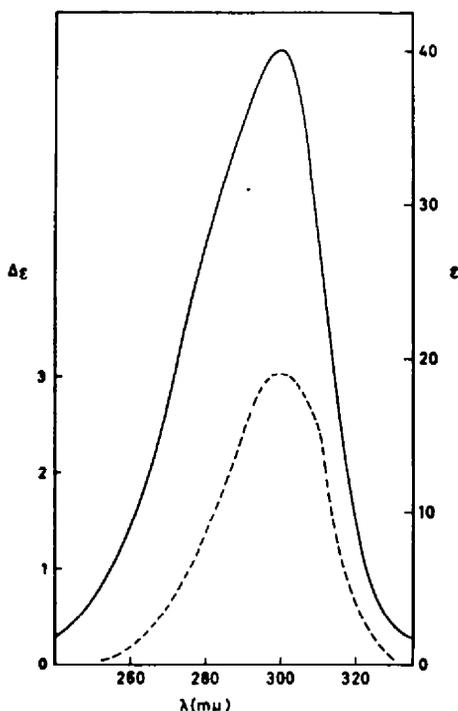


FIG. 4. Spectre d'absorption en ultra-violet (—) et courbe de dichroïsme circulaire (---) du  $3\beta$ -hydroxy 17-oxo ( $5\alpha$ )androstane (II).

dispersion rotatoire, le signe de l'effet Cotton est positif. D'autre part, la position du *maximum positif*, encore appelé *vague positive*,<sup>47</sup> correspond exactement à la longueur d'onde de la bande d'absorption du chromophore en ultraviolet.

<sup>46</sup> R. H. van den Bosch, M. S. de Winter, S. A. Szpilfogel, H. Herrmann, P. Witz et G. Ourisson, *Bull. Soc. Chim.* 1090 (1963).

<sup>47</sup> P. Witz, H. Herrmann, J. M. Lehn et G. Ourisson, *Bull. Soc. Chim.* 1101 (1963).

<sup>48</sup> W. Kuhn, *Trans. Faraday Soc.* 46, 293 (1930).

<sup>49</sup> R. E. Ballard et S. F. Mason, *J. Chem. Soc.* 1624 (1963).

Outre la fonction carbonyle (cétone et aldéhyde), le chromophore pourra être un diène conjugué,<sup>50</sup> un dérivé soufré tel que xanthate,<sup>51</sup> dithiocarbamate,<sup>52</sup> thiourée,<sup>53</sup> thione,<sup>54</sup> ou un dérivé azoté tel que: amine,<sup>55</sup> nitrite,<sup>56</sup> nitro,<sup>57</sup> azide,<sup>58</sup> phtalimide et acides  $\alpha$ -aminés,<sup>55b</sup> soit encore un composé halogéné,<sup>59</sup> un biaryle gauche,<sup>22</sup> un dérivé disélénié,<sup>60</sup> osmique,<sup>61</sup> ou d'autres complexes organométalliques,<sup>62</sup> etc . . .

Enfin, toujours du point de vue de la nomenclature, on utilisera l'expression *minimum négatif* pour une vague négative qui traduit en dichroïsme circulaire l'effet Cotton négatif associé à un *minimum* d'absorption en ultraviolet.<sup>44,45</sup>

### III. Applications

Il n'entre pas dans le cadre de cette étude de passer en revue toutes les applications de la dispersion rotatoire<sup>63</sup> et du dichroïsme circulaire.<sup>64</sup> De nombreux articles

<sup>50</sup> Voir par exemple:

<sup>a</sup> R. Deen et H. J. C. Jacobs, *Koninkl. Ned. Akad. Wetensch. Proc.* **B64**, 313 (1961);

<sup>b</sup> A. W. Burgstahler, H. Ziffer et U. Weiss, *J. Amer. Chem. Soc.* **83**, 4660 (1961);

<sup>c</sup> A. Moscovitz, E. Charney, U. Weiss et H. Ziffer, *Ibid.* **83**, 4661 (1961);

<sup>d</sup> R. van Moorselaar, Thèse de Doctorat, Université de Leiden (Hollande) (1961);

<sup>e</sup> B. Berkoz, A. D. Cross, M. E. Adame, H. Carpio et A. Bowers, *J. Org. Chem.* **28**, 1976 (1963).

<sup>51</sup> *Inter alia*:

<sup>a</sup> C. Djerassi, H. Wolf et E. Bunnenberg, *J. Amer. Chem. Soc.* **84**, 4552 (1962);

<sup>b</sup> C. Djerassi, I. T. Harrison, O. Zagneetko et A. L. Nussbaum, *J. Org. Chem.* **27**, 1173 (1962);

<sup>c</sup> B. S. Sjöberg, D. J. Cram, L. Wolf et C. Djerassi, *Acta Chem. Scand.* **16**, 1079 (1962).

<sup>52</sup> B. Sjöberg, A. Fredga et C. Djerassi, *J. Amer. Chem. Soc.* **81**, 5002 (1959); voir également réf. 51a.

<sup>53</sup> C. Djerassi et K. Undheim, *J. Amer. Chem. Soc.* **82**, 5755 (1960); C. Djerassi, K. Undheim et A. M. Weidler, *Acta Chem. Scand.* **16**, 1147 (1962).

<sup>54</sup> Voir par exemple:

<sup>a</sup> C. Djerassi et A. Lüttringhaus, *Chem. Ber.* **94**, 2305 (1961);

<sup>b</sup> C. Djerassi et D. Herbst, *J. Org. Chem.* **26**, 4675 (1961);

<sup>c</sup> K. Takeda, T. Komeno et Sh. Ishihara, *Chem. Pharm. Bull., Japan* **11**, 500 (1963), publient les courbes de D.C. de certains dérivés thioacétylés de la série stéroïde;

<sup>d</sup> pour une référence récente sur des thiostéroïdes, voir: C. Djerassi, H. Wolf, D. A. Lightner, E. Bunnenberg, K. Takeda, T. Komeno et K. Kuriyama, *Tetrahedron* **19**, 1547 (1963);

<sup>e</sup> voir réf. 49.

<sup>55</sup> Voir:

<sup>a</sup> D. Bertin et M. Legrand, *C.R. Acad. Sci., Paris* **256**, 960 (1963);

<sup>b</sup> H. Wolf, E. Bunnenberg et C. Djerassi, *Chem. Ber.* sous presse;

<sup>c</sup> G. G. Lyle, *J. Org. Chem.* **25**, 1779 (1960).

<sup>56</sup> Voir par exemple:

<sup>a</sup> W. Kuhn et H. Biller, *Z. Phys. Chem.* **28**, 1 (1935);

<sup>b</sup> M. Legrand et R. Viennet, *C.R. Acad. Sci., Paris* **255**, 2985 (1962);

<sup>c</sup> réf. 51b.

<sup>57</sup> C. Djerassi, H. Wolf et E. Bunnenberg, *J. Amer. Chem. Soc.* **85**, 2835 (1963); cfr. également réf. 84.

<sup>58</sup> Cfr. réf. 9 et 29b.

<sup>59</sup> Voir:

<sup>a</sup> J. Jacquesy et J. Levisalles, *Chem. & Ind.* 1310 (1961) et *Bull. Soc. Chim.* 1866 (1962);

<sup>b</sup> C. S. Barnes et C. Djerassi, *Chem. & Ind.* 177 (1962) et *J. Amer. Chem. Soc.* **84**, 1962 (1962).

<sup>60</sup> C. Djerassi, A. Fredga et B. Sjöberg, *Acta Chem. Scand.* **15**, 417 (1961).

<sup>61</sup> E. Bunnenberg et C. Djerassi, *J. Amer. Chem. Soc.* **82**, 5953 (1960).

<sup>62a</sup> L. Velluz, M. Legrand et R. Viennet, *C.R. Acad. Sci. Paris* **255**, 15 (1962) et réf. 66f;

<sup>b</sup> A. J. McCaffery et S. F. Mason, *Proc. Chem. Soc.* 211 (1963).

<sup>63</sup> Pour une description de l'appareillage utilisé en D.R. on consultera les références 9, 10 et 11. De nouveaux appareils sont aujourd'hui sur le marché, ce sont: le Spectro Polarimètre Automatique JASCO, Modèle ORD-UV-5 (Japan Spectroscopic Co., Ltd.), le Applied Physics, Cary

généraux et revues ont été consacrés à l'utilisation de la dispersion rotatoire<sup>65</sup> et du dichroïsme circulaire<sup>66</sup> pour l'étude de problèmes de structure, de configuration (relative et absolue) et de conformation.

On divisera plutôt ce chapitre en quatre parties distinctes. Dans un premier paragraphe, on examinera quelques exemples pour lesquels soit la dispersion rotatoire soit le dichroïsme circulaire conduit aux mêmes renseignements stéréochimiques. Dans les deux paragraphes suivants on étudiera des exemples où la dispersion rotatoire présente certains avantages sur le dichroïsme circulaire et inversément. Enfin, dans un dernier paragraphe, on examinera certaines limites actuelles des deux techniques, ainsi que les problèmes que l'appareillage, dont on dispose, ne permet pas encore de résoudre.

#### A. Exemples d'utilisation indifférente de la dispersion rotatoire ou du dichroïsme circulaire

D'une manière générale, on peut dire que les mêmes renseignements stéréochimiques pourront se déduire soit de la courbe de dispersion rotatoire, soit du dichrogramme. Sur la Fig. 5 on a reproduit les courbes de dispersion rotatoire et de dichroïsme circulaire, ainsi que le spectre ultraviolet du 20 $\beta$ -méthylxanthate (5 $\alpha$ )pregnane (III).<sup>51a</sup> A la bande d'absorption ultraviolette de 354 m $\mu$  se trouve associé un effet Cotton positif, traduit par une courbe de dispersion rotatoire positive et par une vague de dichroïsme présentant un maximum positif. Par contre, le dérivé correspondant à l'épimère 20 $\alpha$  présente un effet Cotton négatif;<sup>51b</sup> si bien que, pour l'exemple cité, soit la D.R. soit le D.C. permettra d'assigner la configuration correcte à ce centre d'asymétrie. On est conduit à une conclusion analogue par l'étude de la D.R.<sup>51b,57</sup> et du D.C.<sup>56b,57</sup> des dérivés nitrés correspondant aux alcools épimères en positions 3, 6, 11, 17 et 20.

Recording Spectropolarimeter, Model 60 et le polarimètre Bellingham and Stanley (London N.19)-Bendix-Ericsson U.K., Ltd. (New Basford, Nottingham). Des études critiques de certains de ces instruments ont été publiées: J. P. Jennings, *Biochem. J.* **86**, 16P (1963); W. Klyne, *Polarimatic 62-Spectropolarimeter* Octobre 1963; H. Wolf, E. Bunnenberg, C. Djerassi, A. Lüttringhaus et A. Stockhausen, *Annalen* sous presse; voir également la description du spectropolarimètre enregistreur de Roussel-UCLAF: M. Grosjean, A. Lacam et M. Legrand, *Bull. Soc. Chim.* 1495 (1959).

<sup>64</sup> L'appareil de D.C. est décrit par Grosjean et Legrand dans les réf. 25 et 26, ainsi que dans: M. Legrand et J. Mathieu, *Bull. Soc. Chim.* 1679 (1961).

<sup>65a</sup> Voir réf. 1,9,10,11,23,24,30c,37;

<sup>b</sup> C. Djerassi, *Bull. Soc. Chim.* 741 (1957);

<sup>c</sup> W. Klyne, *Phot. Spectr. Gr. Bull.* (Cambridge) **12**, 307 (1959).

<sup>d</sup> W. Klyne, *J. Roy. Inst. Chem.* 50 (1960);

<sup>e</sup> C. Djerassi, *Endeavour* **20**, 138 (1961); *Pure Appl. Chem.* **2**, 475 (1961), *Science* **134**, 649 (1961);

<sup>f</sup> *Symposium on Rotatory Dispersion: Related Theory and Application* (Edited by B. H. Levedahl and T. W. James) *Tetrahedron* **13**, 1-240 (1961).

<sup>66a</sup> Voir réf. 26, 30c:

<sup>b</sup> M. Legrand et J. Mathieu, *Bull. Soc. Chim.* 1679 (1961);

<sup>c</sup> M. Legrand, R. Viennet et J. Caumartin, *C.R. Acad. Sci., Paris.* **253**, 2378 (1961);

<sup>d</sup> A. Lacam et R. Viennet, *Bull. Soc. Chim.* 1974 (1961);

<sup>e</sup> M. Legrand et R. Viennet, *C.R. Acad. Sci., Paris.* **254**, 322 (1962);

<sup>f</sup> M. Legrand et R. Viennet, *Bull. Soc. Chim.* 1435 (1962);

<sup>g</sup> L. Velluz, *C.R. Acad. Sci., Paris.* **254**, 969 (1962);

<sup>h</sup> D. Bertin et L. Nedelec, *Bull. Soc. Chim.* 406 (1963);

<sup>i</sup> D. Bertin et M. Legrand, *C.R. Acad. Sci. Paris.* **256**, 960 (1963).

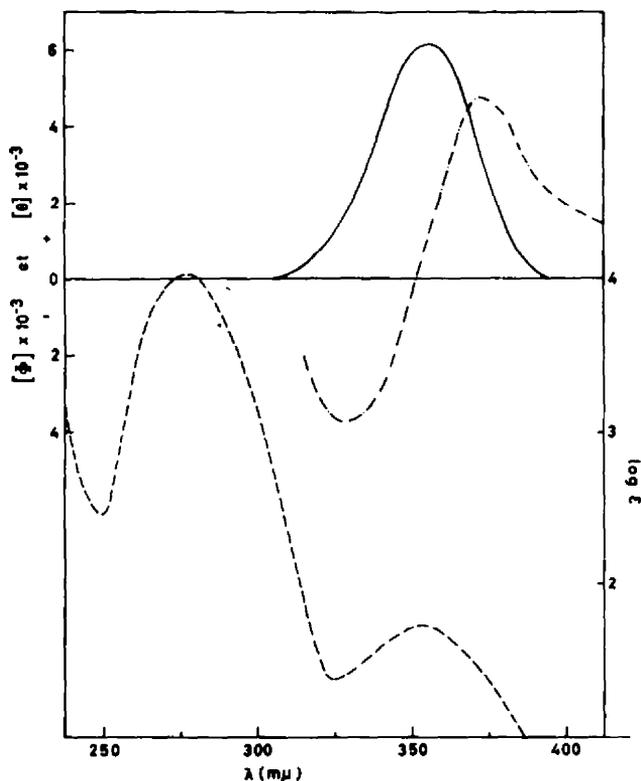
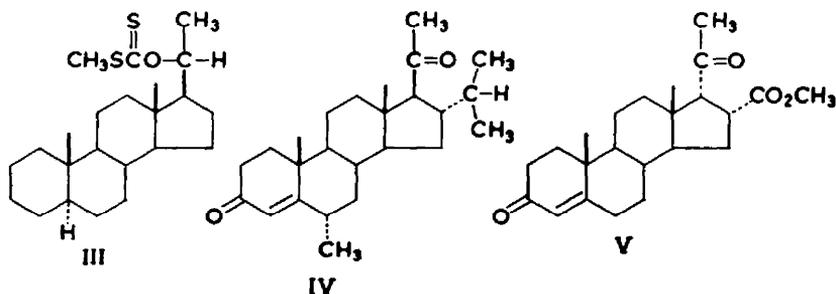


FIG. 5. Courbe de dichroïsme circulaire (—), de dispersion rotatoire (---) et spectre ultra-violet (· · ·) du 20 $\beta$ -méthylxanthate (5 $\alpha$ )pregnane (III).

Ourisson et ses collaborateurs<sup>47</sup> ont examiné par dichroïsme circulaire les conformations du cycle A et occasionnellement du cycle B d'un certain nombre de cétones stéroïdes et triterpéniques. Si les conclusions auxquelles ces auteurs ont été conduits sont en accord avec les déductions antérieures, faites à partir des courbes de dispersion rotatoire,<sup>11,67</sup> il n'en reste pas moins que le dichroïsme a parfois permis certaines observations qui n'avaient pas été décelées par dispersion.

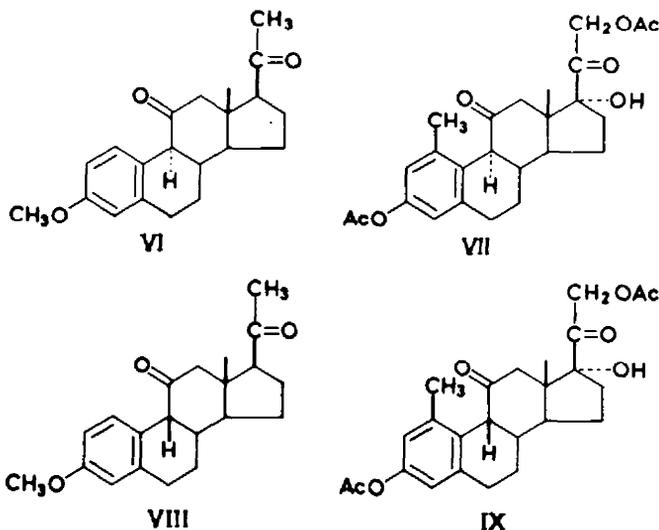


Les exemples qui suivent traitent de composés possédant *deux* chromophores dans leur molécule. Sur les Fig. 6 et 7 on a représenté respectivement la courbe de

<sup>67</sup> Voir en particulier: J. M. Lehn, J. Levisalles et G. Ourisson, *Bull. Soc. Chim.* 1096 (1963), et références citées dans ce travail.

dispersion rotatoire et la courbe de dichroïsme circulaire de la 6 $\alpha$ -méthyl 16 $\alpha$ -isopropyl progestérone (IV).<sup>68</sup> Les deux chromophores présents dans cette molécule (IV), la fonction cétone conjuguée du cycle A et le groupement carbonyle de la chaîne 17 $\beta$ -acétyle, sont identifiés tant par dispersion rotatoire (Fig. 6) que par dichroïsme (Fig. 7). Néanmoins, la résolution des deux chromophores est nettement supérieure par D.C. (Fig. 7). La même remarque est valable pour la 16 $\alpha$ -méthoxycarbonyl isoprogesterone (V).<sup>69</sup> Tout en confirmant les observations faites par dispersion rotatoire<sup>70</sup> (Fig. 6), le dichroïsme (Fig. 7) offre une meilleure différenciation de l'effet Cotton multiple associé au groupe cétone conjugué à 346 m $\mu$  et du maximum négatif à 292 m $\mu$ , attribué à la chaîne 17 $\alpha$ -acétyle de ce composé (V).

Lors d'une synthèse de 19-nor (9 $\beta$ , 10 $\alpha$ )-stéroïdes,<sup>71</sup> le dichroïsme circulaire et la dispersion rotatoire ont permis l'étude détaillée de la conformation des intermédiaires VIII et IX, correspondant à l'inversion de la configuration de l'hydrogène en C-9<sup>72</sup> des dicétones VI et VII. Tandis que l'épimérisation de VI en VIII est accompagnée d'un *incrément considérable* de l'effet Cotton positif, tant en D.R.<sup>73</sup> qu'en D.C. (Fig. 8), l'inversion de VII en IX est traduite en D.R.<sup>74</sup> comme en D.C. (Fig. 8) par une *faible augmentation* de l'effet Cotton positif. Une interprétation de ces observations, qui s'est trouvé confirmée par les spectres de résonance magnétique nucléaire,<sup>75</sup>



<sup>68</sup> Nous remercions vivement le Dr. F. von Werder, E. Merck, Darmstadt, de nous avoir envoyé un échantillon de ce composé. Cfr. F. von Werder, *Chem. Ber.* **95**, 773 (1962).

<sup>69</sup> P. Crabbé, L. M. Guerrero, J. Romo et F. Sánchez-Viesca, *Tetrahedron* **19**, 25 (1963).

<sup>70</sup> P. Crabbé, *Tetrahedron* **19**, 51 (1963).

<sup>71</sup> J. A. Edwards, P. Crabbé et A. Bowers, *J. Amer. Chem. Soc.* **85**, 3313 (1963).

<sup>72</sup> Voir:

<sup>a</sup> E. J. Bailey, J. Elks, J. F. Oughton et L. S. Stephenson, *J. Chem. Soc.* 4535 (1961);

<sup>b</sup> E. Capsi, E. Cullen et P. K. Grover, *Ibid.* 212 (1963).

<sup>73</sup> Le sommet de la courbe de D.R. de VI:  $[\Phi]_{312.5} + 12.110^\circ$ , alors que son isomère VIII présente:  $[\Phi]_{312.5} + 24.330^\circ$ .

<sup>74</sup> Le sommet de la courbe de D.R. de VII:  $[\Phi]_{311} + 15.116^\circ$ , alors que son isomère IX présente:  $[\Phi]_{312.5} + 18.390^\circ$ .

<sup>75</sup> Communication privée du Dr. A. D. Cross.

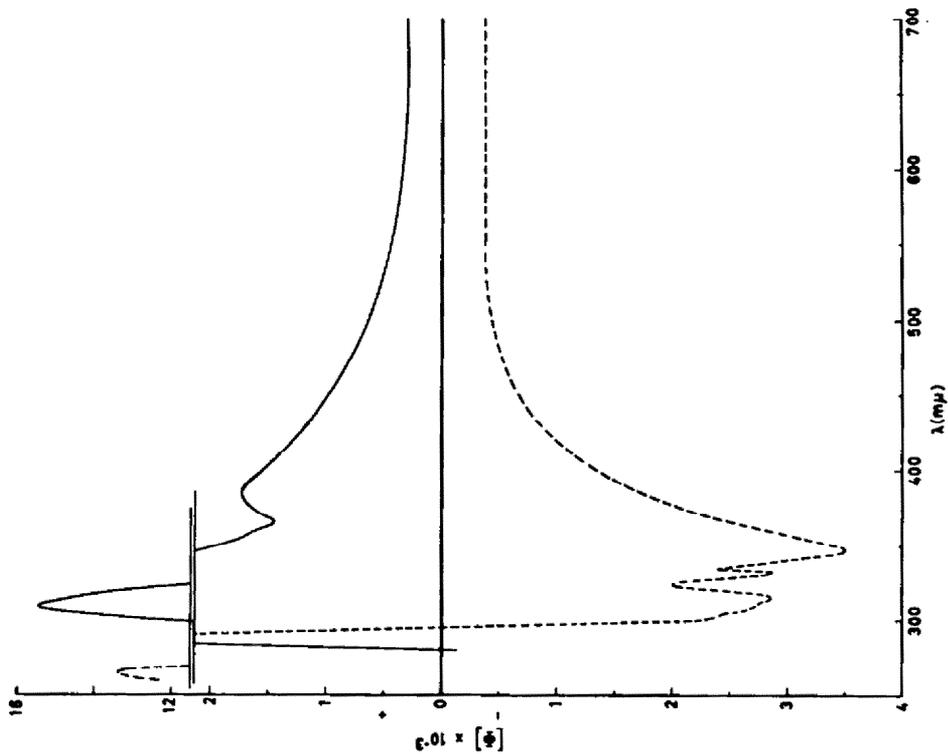


FIG. 6. Courbes de dispersion rotatoire de la 6 $\alpha$ -méthyl 16 $\alpha$ -isopropyl progesterone (IV) (—) et de la 16 $\alpha$ -méthoxycarbonyl isoprogesterone (V) (- - -).

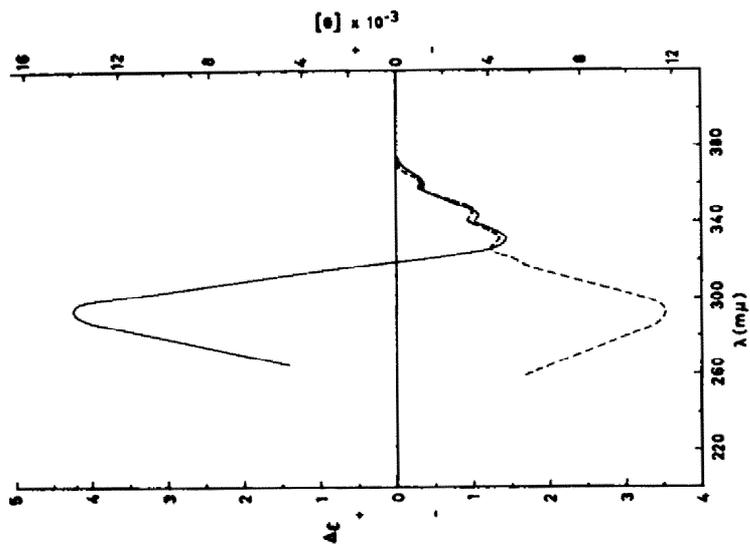


FIG. 7. Courbes de dichroïsme circulaire de la 6 $\alpha$ -méthyl 16 $\alpha$ -isopropyl progesterone (IV) (—) et de la 16 $\alpha$ -méthoxycarbonyl isoprogesterone (V) (- - -).

réside dans une conformation différente adoptée par le cycle C des composés VIII, et IX. Tout en conservant une conformation chaise pour le cycle C du composé VIII, l'inversion de VI en VIII conduit à projeter le cycle A dans un Octant positif;<sup>12</sup> ce qui se traduit tant en D.R. qu'en D.C. par une augmentation importante de l'effet Cotton positif. Par contre, l'inversion de configuration en C-9, durant la conversion de VII en IX, crée une violente interaction stérique entre le groupe méthyle en C-1 et le carbonyle en C-11. Il s'en suit que le cycle C du composé IX est conduit à

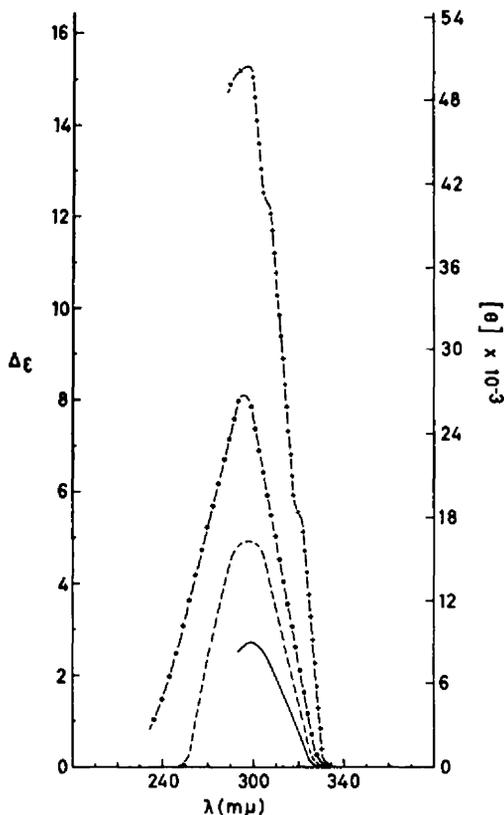


FIG. 8. Dichrogrammes du 3-méthoxy 11,20-dioxo (9 $\alpha$ )pregna-1,3,5(10)-triène (VI) (—); 1-méthyl 3,21-diacétoxy 17 $\alpha$ -hydroxy 11,20-dioxo (9 $\alpha$ )pregna-1,3,5(10)-triène (VII) (---); 3 méthoxy 11,20-dioxo (9 $\beta$ )pregna-1,3,5(10) triène (VIII) (-+-+--+); et 1-méthyl 3,21-diacétoxy 17 $\alpha$ -hydroxy 11,20-dioxo (9 $\beta$ )pregna-1,3,5(10)-triène (IX) (-o-o-o-o-o).

adopter une conformation bateau, afin de minimiser cette interaction. C'est précisément cette différence de stéréochimie du cycle C que traduit l'effet Cotton de ces substances.

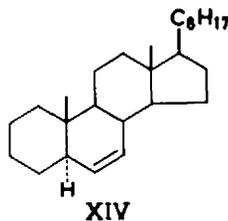
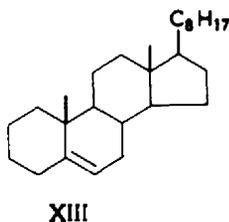
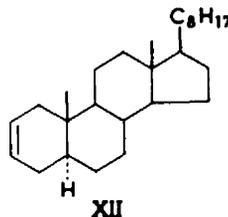
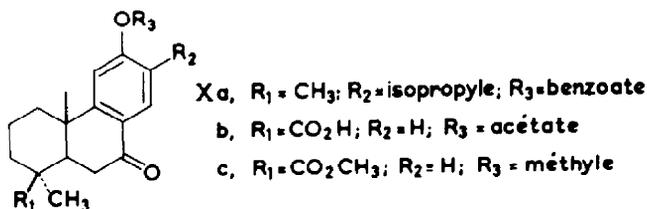
Un autre exemple intéressant, démontrant l'utilité des méthodes de D.R. et D.C., est proposé par l'étude de la bande d'absorption  $n-\pi^*$ , vers 290 m $\mu$ , du 2 $\alpha$ -iodo 3-oxo (5 $\alpha$ )cholestane:<sup>76</sup> Cette bande n'est pas décelable par spectroscopie ultraviolette,

<sup>76</sup> A. K. Bose, M. S. Manhas, R. C. Cambie et L. N. Mander, *J. Amer. Chem. Soc.* **84**, 3201 (1962);

<sup>b</sup> C. Djerassi, H. Wolf et E. Bunnenberg, *Ibid.* **85**, 324 (1963).

parce que la forte absorption, attribuée à l'atome d'iode à  $255\text{ m}\mu$ , masque la faible transition  $n-\pi^*$  du carbonyle vers  $290\text{ m}\mu$ . Toutefois, cette dernière bande, douée d'une forte activité optique, est nettement révélée tant par la courbe de D.R. que par la faites avec de D.C. Des observations analogues ont été faites avec d'autres iodocétone.<sup>76b</sup>

L'exemple suivant est emprunté à la série des diterpènes. Par un choix judicieux tant du dérivé que du solvant, la structure fine associée au groupe carbonyle en conjugaison avec le noyau aromatique du benzoate de sugiol (Xa), de l'acide 7-oxo 0-acétyl podocarpique (Xb) et du 7-oxo 0-méthyl podocarpiate de méthyle (Xc)<sup>76a</sup> a pu être mise en évidence par spectroscopie ultraviolette, comme par D.R. et D.C., grâce à l'effet Cotton multiple associé à cette bande.



Le dichroïsme a été utilisé récemment avec succès<sup>77</sup> pour établir des corrélations de configuration entre différentes pyrromycinones, rhodomycinones et isorhodomycinones. De l'effet Cotton observé, Brockmann et Legrand<sup>77</sup> ont déduit la configuration relative de ces pigments dont l'étude, à l'époque, n'avait pas été possible par dispersion rotatoire, par suite des coefficients d'absorption très élevés qui caractérisent ces composés. Une telle étude serait aujourd'hui réalisable par D.R. à l'aide d'un appareil du type Applied Physics, Cary Recording Spectropolarimeter, Model 60.<sup>63,78</sup>

Dans une série de travaux publiés en commun par l'Université de New York (K. Mislow) et l'Université de Stanford (C. Djerassi),<sup>22</sup> les auteurs ont examiné les avantages respectifs de la D.R. et du D.C. pour l'étude conformationnelle de biaryles. Ces chercheurs sont arrivés à la conclusion que les deux méthodes doivent s'utiliser conjointement pour aborder de tels problèmes.

<sup>77</sup> H. Brockmann et M. Legrand, *Tetrahedron* **19**, 395 (1963).

<sup>78</sup> Communication privée du Prof. C. Djerassi, Université de Stanford.

Djerassi et ses collaborateurs<sup>79</sup> ont montré par D.R. que la conformation de certaines cétones cycliques peut être partiellement ou entièrement affectée par la polarité du solvant dans lequel ces composés sont examinés. Plus récemment, l'Ecole de Stanford a publié trois études intéressantes<sup>80</sup> au cours desquelles les auteurs ont observé, par D.C. cette fois, soit des changements de conformation, soit de solvation prenant naissance à différentes températures, dans des composés cétoniques cycliques. Ces résultats conduisent à plusieurs conclusions importantes dont on ne retiendra ici que les suivantes: (a) la conformation d'un composé, même polycyclique, n'est probablement pas aussi rigide qu'on ne serait tenté de croire *a priori*; (b) dans l'interprétation des propriétés spectroscopiques d'un composé déterminé, il convient de tenir compte de l'état solvato dans lequel il est susceptible d'exister; (c) les produits cinétiques obtenus à partir d'une substance donnée seront fonction non seulement du solvant, mais encore de la température à laquelle s'effectue une réaction déterminée. C'est ainsi que Moscowitz, Wellman et Djerassi<sup>80b</sup> attribuent à un phénomène de solvation la modification, voir parfois l'inversion des courbes de D.R.<sup>81</sup> et de D.C.<sup>47</sup> de certains composés en fonction de la polarité des solvants dans lesquels on les examine. Toujours selon les mêmes auteurs,<sup>80b</sup> la présence d'une vague de faible intensité et de signe opposé à celui de la vague principale, observée dans le dichroïsme de certaines cétones stéroïdes<sup>26,30c</sup> et terpéniques<sup>47,107</sup> pourrait s'interpréter par la solvation de leur groupe carbonyle.<sup>81bis</sup>

Les exemples qui précèdent ont montré que, d'une manière générale et pour un problème stéréochimique déterminé, la courbe de dispersion rotatoire et la vague de dichroïsme circulaire, *présentant un effet Cotton de signe identique*, conduisent au même résultat. L'une ou l'autre méthode pourra être utilisée indistinctement pour aborder l'étude d'un tel problème, dans la mesure où l'effet Cotton observé sera suffisamment intense, rendant ainsi négligeable l'"effet de squelette" qui caractérise les courbes de dispersion rotatoire.

### B. Avantages présentés par la dispersion rotatoire

La différence essentielle entre une courbe de dispersion rotatoire anormale et une vague de dichroïsme circulaire est que la première se caractérise par un "fond continu" ou "effet de squelette", attribué aux "rotations de base" déduites de l'équation de Drude (expression (I)). Ces rotations de base résultent des bandes d'absorption éloignées d'un chromophore éventuellement présent dans la molécule et/ou tout simplement des centres d'asymétrie de la molécule étudiée.

Sur la Fig. 9 on a représenté les courbes de D.R. qui caractérisent<sup>82</sup> une double liaison isolée dans le squelette stéroïde. On notera en particulier que la courbe normale positive du ( $5\alpha$ )cholesta-1-ène (XI) est très différente de celle du ( $5\alpha$ )

<sup>79a</sup> C. Djerassi et L. E. Geller, *Tetrahedron* **3**, 319 (1958);

<sup>b</sup> C. Djerassi, L. E. Geller et E. J. Eisenbraun, *J. Org. Chem.* **25**, 1 (1960);

<sup>c</sup> J. Allinger, N. L. Allinger, L. E. Geller et C. Djerassi, *J. Org. Chem.* **26**, 3521 (1961).

<sup>80a</sup> K. M. Wellman, E. Bunnenberg et C. Djerassi, *J. Amer. Chem. Soc.* **85**, 1870 (1963);

<sup>b</sup> A. Moscowitz, K. M. Wellman et C. Djerassi, *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.* **50**, 799 (1963);

<sup>c</sup> A. Moscowitz, K. Wellman et C. Djerassi, *J. Amer. Chem. Soc.* **85**, 3515 (1963).

<sup>81</sup> H. P. Gervais et A. Rassat, *Bull. Soc. Chim.* **743** (1961).

<sup>81bis</sup> Dans une Note récente de Ch. Coulombeau et A. Rassat (*Bull. Soc. Chim.* **2763** (1963)), les auteurs français ont atteint des conclusions semblables.

<sup>82</sup> C. Djerassi, W. Closson et A. E. Lippman, *J. Amer. Chem. Soc.* **78**, 3163 (1956).

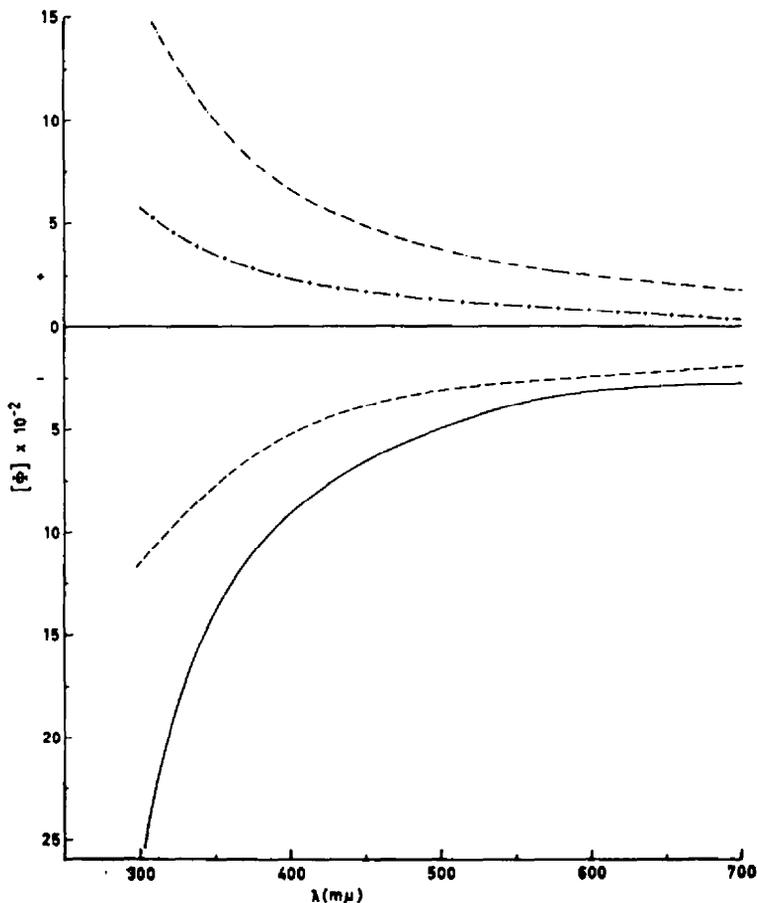


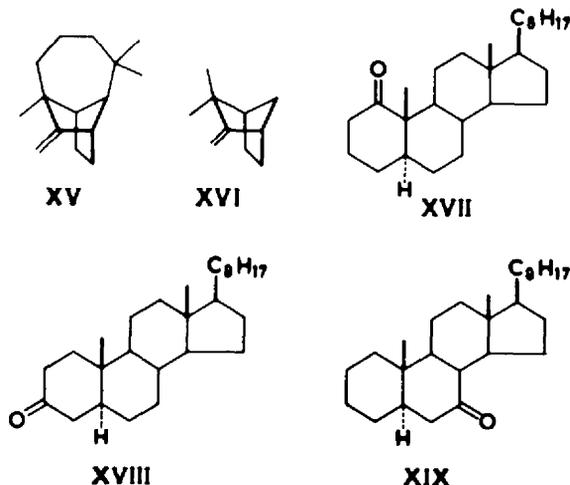
FIG. 9. Courbes de dispersion rotatoire du ( $5\alpha$ )cholesta-1-ène (XI) (-+-+--+); ( $5\alpha$ )cholesta-2-ène (XII) (-·-·-·-); cholesta-5-ène (XIII) (-----) et ( $5\alpha$ )cholesta-6-ène (XIV) (—————).

cholesta-2-ène (XII). En outre, les courbes normales négatives du cholesta-5-ène (XIII) et du ( $5\alpha$ )cholesta-6-ène (XIV) sont également bien différenciées (Fig. 9).

Comme l'indiquent nettement les courbes normales reportées sur la Figure 9, les pouvoirs rotatoires moléculaires  $[\Phi]$  sont beaucoup plus importants aux environs de  $300\text{ m}\mu$  que pour la raie D du sodium ( $589\text{ m}\mu$ ). Il s'en suit que les différences de structure seront traduites d'une manière non ambiguë par la courbe de D.R., alors que les déductions structurales du pouvoir rotatoire à  $589\text{ m}\mu$  peuvent conduire à des erreurs d'interprétation. C'est ainsi qu'une configuration absolue erronée, basée sur la méthode de différence de rotations moléculaires (à  $589\text{ m}\mu$ ) avait été attribuée au sesquiterpène éremophilone. Une étude ultérieure des courbes de D.R. a permis de corriger cette erreur et d'assigner la configuration correcte à ce composé bicyclique.<sup>83</sup> En outre, du point de vue technique, les pouvoirs rotatoires moléculaires étant beaucoup plus élevés aux courtes longueurs d'onde qu'à  $589\text{ m}\mu$  [équation de Drude (1)],

<sup>83</sup> L. H. Zalkow, F. X. Markley et C. Djerassi, *J. Amer. Chem. Soc.* **82**, 6354 (1960); voir également réf. 65b.

avec moins de substance il est possible d'obtenir des renseignements plus précis de la courbe de D.R.



Une autre application intéressante de la D.R. est proposée par l'étude du longifolène (XV), composé tricyclique de la série des sesquiterpènes.<sup>84</sup> L'identité qui caractérise les courbes normales de D.R. du longifolène (XV) et du (+)-camphène (XVI) a aidé à déterminer la configuration absolue de ce sesquiterpène (XV) (Fig. 10).<sup>84</sup>

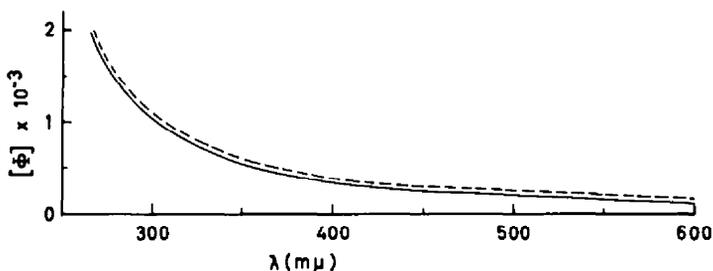


FIG. 10. Courbes de dispersion rotatoire du longifolène (XV) (—) et du (+)-camphène (XVI) (-----).

Le dichroïsme circulaire n'est actuellement d'aucun secours pour l'étude de problèmes de ce genre, car les appareils dont on dispose<sup>84</sup> ne permettent pas d'atteindre les régions où absorbent les doubles liaisons isolées (160–200 m $\mu$ ).

Le nouveau spectropolarimètre Bellingham and Stanley-Bendix-Ericsson<sup>63</sup> permet maintenant la mesure (partielle) des effets Cotton associés aux acides carboxyliques et leurs dérivés vers 225 m $\mu$ . Le premier extremum (sommet ou creux) qui apparaît à cette longueur d'onde est lié à l'absorption carbonyle du type n- $\pi^*$  aux alentours de 210 m $\mu$  (*vide supra*). Une étude préliminaire de Jennings et Klyne<sup>65</sup> a permis aux auteurs d'obtenir des résultats intéressants avec des acides aminés, des peptides, des acides-alcools, des acides ramifiés, des acides stéroïdes et terpéniques et leurs esters,

<sup>84</sup> G. Jacob, G. Ourisson et A. Rassat, *Bull. Soc. Chim.* 1374 (1959).

<sup>65</sup> J. P. Jennings et W. Klyne, *Biochem. J.* 86, 12P (1963). Notons ici que la détermination par D.R. de la stéréochimie d'un centre d'asymétrie en position  $\alpha$  d'une fonction carboxyle a déjà fait l'objet de plusieurs travaux. Voir par exemple la Note 13 de la réf. 70.

ainsi que différents types de lactones.<sup>86,87</sup> Ce dernier groupe de composés est particulièrement important, car il s'agit d'une fonction carbonyle du type ester de conformation figée. En attendant le jour où les appareils de D.C. pourront accéder aux régions situées vers 220 m $\mu$ , la D.R. restera la méthode de choix pour l'étude de tels problèmes.<sup>87</sup>

Klyne et ses collaborateurs<sup>88</sup> ont également examiné les courbes de D.R. normales de nombreux alcools appartenant à la série stéroïde. D'importantes observations d'ordre stéréochimique ont pu être déduites de ces courbes. Ce qui constitue une autre démonstration de l'importance et de l'utilité de l'effet de squelette qui caractérise la dispersion rotatoire.

Les Figures 11 et 12 reproduisent les courbes de D.R. et de D.C. des trois isomères de la série du cholestane présentant une fonction cétone en position 1 (XVII), 3 (XVIII) et 7 (XIX) respectivement.<sup>51a</sup> Il est immédiatement apparent que l'allure de ces courbes de D.R. (Fig. 11) est très différente. Le 1-oxo (5 $\alpha$ )cholestane (XVII) et le 7-oxo (5 $\alpha$ )cholestane (XIX) présentent l'un et l'autre un effet Cotton négatif, alors que le 3-oxo (5 $\alpha$ )cholestane (XVIII) est doué d'un effet Cotton positif. Dans le cas du composé XVII l'effet Cotton est faible et l'allure générale de la courbe est sérieusement affectée par les rotations de base. Si l'on examine maintenant les vagues de D.C. de ces composés (Fig. 12), on constate que les dichrogrammes reflètent quantitativement l'effet Cotton positif ou négatif associé au groupe cétonique. Mais, mis à part cet aspect quantitatif, il n'existe pas ou peu de différence entre l'allure des vagues de D.C. des cétones XVII et XIX. Si bien que l'allure générale des courbes de D.R. sera plus utile que la D.C. pour aider à localiser une fonction carbonyle dans le squelette stéroïde.

Pour choisir une comparaison qui ne peut être que symbolique, on dira que le dichroïsme circulaire est au problème de stéréochimie ce que la spectroscopie ultraviolette est à l'étude structurale: le dichroïsme ne renseigne que sur l'asymétrie qui environne le chromophore. Par contre, tout comme le spectre infra-rouge est caractérisé par sa région d'empreintes digitales, la courbe de dispersion rotatoire, par l'effet de squelette, fournit davantage de renseignements sur la stéréochimie générale du composé examiné. C'est la raison pour laquelle la dispersion rotatoire sera particulièrement indiquée pour aborder l'étude de problèmes tels que: (a) structure et/ou stéréochimie d'un composé doué d'activité optique, mais dénué de chromophore ou dépourvu d'un chromophore accessible aux appareils actuels de dichroïsme; (b) localisation d'une fonction déterminée dans un squelette connu; (c) identification d'une substance donnée.

### C. Avantages présentés par le dichroïsme circulaire

On a vu que l'effet de squelette peut parfois affecter sérieusement l'allure des courbes de dispersion rotatoire. Ceci est particulièrement apparent dans le cas de la courbe de D.R. du 1-oxo (5 $\alpha$ )cholestane (XVII) (Fig. 11). Lorsque l'effet Cotton est simple, cas des cétones saturées, il est possible de déduire le fond continu de la courbe

<sup>86</sup> Voir également: P. M. Scopes et W. Klyne, *Biochem. J.* **86**, 13P (1963).

<sup>87</sup> Communication privée du Prof. W. Klyne, Université de Londres.

<sup>88a</sup> P. M. Jones et W. Klyne, *J. Chem. Soc.* 871 (1960);

<sup>b</sup> W. Klyne et P. Marshall-Jones, *J. Chem. Soc.* 5415 (1961);

<sup>c</sup> J. C. Danilewicz et W. Klyne, *J. Chem. Soc.* 4950 (1962).

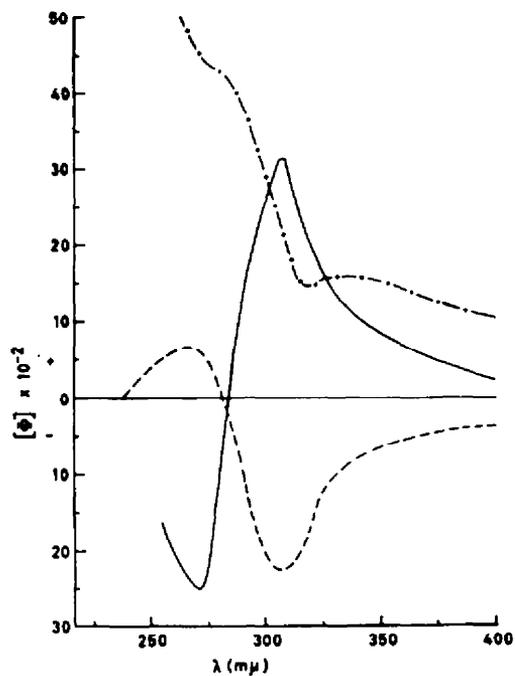


FIG. 11. Courbes de dispersion rotatoire du 1-oxo (5 $\alpha$ )cholestane (XVII) (-+--+--+--+); 3-oxo (5 $\alpha$ )cholestane (XVIII) (—) et 7-oxo (5 $\alpha$ )cholestane (XIX) (- - - - -).

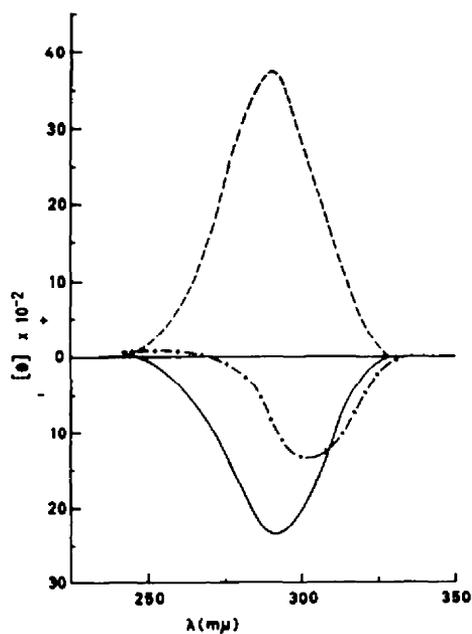
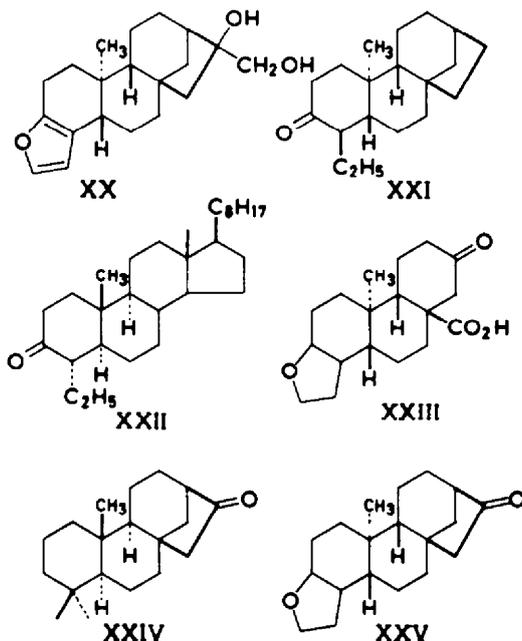


FIG. 12. Courbes de dichroïsme circulaire du 1-oxo (5 $\alpha$ )cholestane (XVII) (-+--+--+--+); 3-oxo (5 $\alpha$ )cholestane (XVIII) (- - - - -) et 7-oxo (5 $\alpha$ )cholestane (XIX) (—).

de D.R. pour obtenir la contribution unique du chromophore étudié. Un tel traitement, pour laborieux qu'il soit, a conduit Klyne<sup>9</sup> et Legrand et al.,<sup>89</sup> par exemple à des résultats satisfaisants. Néanmoins, l'étude de l'asymétrie qui environne un chromophore déterminé se trouve plus indiquée par dichroïsme. En effet, grâce à son pouvoir de résolution, le dichroïsme circulaire, qui ne présente une valeur caractéristique qu'au voisinage immédiat de la longueur d'onde du maximum d'absorption d'un chromophore,<sup>66b</sup> conduit souvent à une précision supérieure à celle que l'on peut obtenir par dispersion.



Le problème de la stéréochimie du cafestol (XX) a pu être résolu grâce à l'utilisation de la D.R. et du D.C. La comparaison de la courbe de D.R. du composé XXI, obtenu par dégradation du cafestol,<sup>90</sup> avec celle du 4 $\alpha$ -éthyl 3-oxo (5 $\alpha$ )cholestane (XXII) (Fig. 13) a permis d'assigner une configuration énantiomère à celle de XXII, pour la jonction des cycles A et B du cafestol (XX). Toutefois, la stéréochimie du centre d'asymétrie en C-9 de ce diterpène (XX) restait indéterminée. L'examen de la courbe de D.R. d'un autre dérivé (XXIII) du cafestol n'a pas permis de trancher cette question de manière non ambiguë. Si la stéréochimie relative de ce composé a été établie de façon rigoureuse par rayons X,<sup>91</sup> il n'en reste pas moins que la comparaison des courbes de D.C. du composé XXIV, dérivé du phyllocladène, et de la cétone XXV, dérivée du cafestol (XX), a permis d'assigner la configuration  $\beta$  à l'atome d'hydrogène en position 9 de ce dérivé XXV. Comme l'indiquent les dichrogrammes reproduits sur la Figure 14, on observe pour le composé XXV un

<sup>89</sup> M. Legrand, A. Lacam et R. Viennet, *Bull. Soc. Chim.* 792 (1961).

<sup>90a</sup> C. Djerassi, M. Cais et L. A. Mitscher, *J. Amer. Chem. Soc.* 80, 247 (1958), *Ibid.* 81, 2386 (1959);

<sup>b</sup> R. A. Finnegan et C. Djerassi, *J. Amer. Chem. Soc.* 82, 4342 (1960).

<sup>91</sup> A. I. Scott, G. A. Sim, G. Ferguson, D. W. Young et F. McCapra, *J. Amer. Chem. Soc.* 84, 3197 (1962).

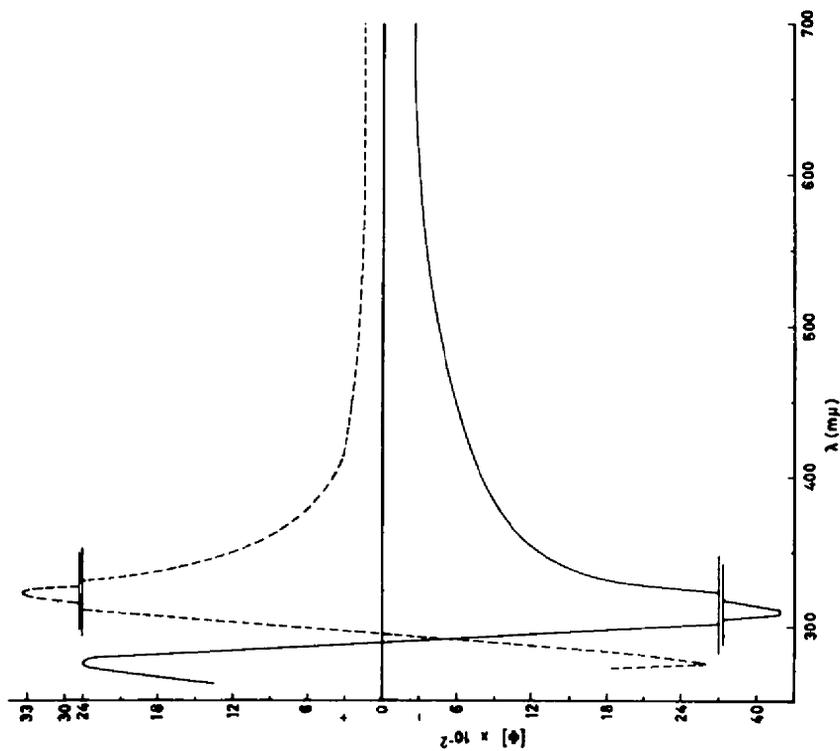


FIG. 13. Courbes de dispersion rotatoire de la cétone XXI (—) et de la 4 $\alpha$ -éthyl 3-oxo (5 $\alpha$ )cholestane (XXII) (---).

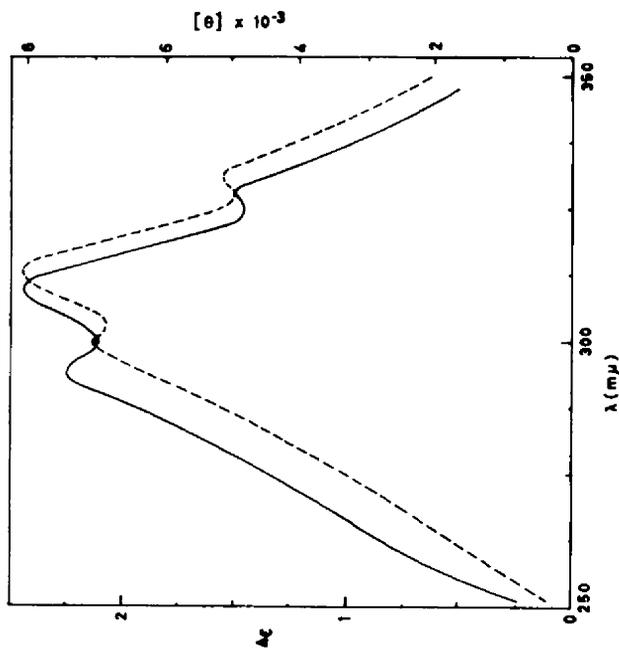


FIG. 14. Courbes de dichroïsme circulaire de la cétone XXV (---) et de la cétone XXIV (—), dérivée du phyllocladène.

déplacement bathochromique des maxima positifs par rapport aux maxima correspondants de la cétone tétracyclique XXIV.

Comme on a mentionné précédemment pour les composés IV et V (Fig. 7), grâce au pouvoir de résolution qui caractérise cette technique, lorsque deux chromophores affectent une même structure, le dichroïsme circulaire peut se montrer nettement supérieur à la dispersion rotatoire. On a montré ailleurs<sup>70</sup> qu'en D.R. l'effet Cotton multiple, vers 340 m $\mu$ , associé à la fonction cétone conjuguée du cycle A d'une

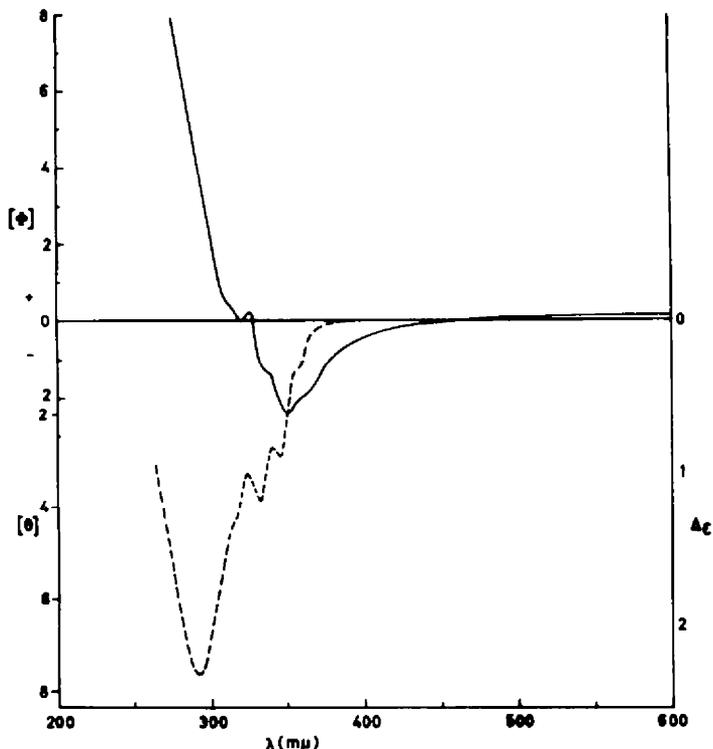


FIG. 15. Courbes de dispersion rotatoire (—) et de dichroïsme circulaire (-----) de la 16 $\beta$ -hydroxyméthyl isoprogestérone (XXVI).

isoprogestérone, masque considérablement l'effet Cotton négatif que présente la chaîne 17 $\alpha$ -acétyle vers 305 m $\mu$  (Fig. 15). C'est pourquoi, lors de l'étude de la configuration de la 16 $\beta$ -hydroxyméthyl isoprogestérone (XXVI) on a fait appel au D.C.<sup>92</sup> Cette méthode a permis d'obtenir une résolution satisfaisante non seulement de la structure fine du maximum négatif du groupe cétone conjuguée, mais encore de l'intense maximum négatif, à 292 m $\mu$ , attribué à la chaîne 17 $\alpha$ -acétyle<sup>93</sup> de cette molécule (XXVI) (Figure 15).

Une autre exemple intéressant est celui de la détermination de la configuration des substituants en position 5 des composés dicétoniques XXVIIIa et XXVIIIb obtenus, avec la cétone conjuguée XXIX, lors de la solvolysse du dérivé tosylé du

<sup>92</sup> P. Crabbé et J. Romo, *Bull. Soc. Chim. belg.* 72, 208 (1963).

<sup>93</sup> Lors d'une étude sur les 18-nor stéroïdes, les chercheurs des laboratoires Roussel-UCLAF ont discuté le D.C. des chaînes 17 $\alpha$ - et 17 $\beta$ -acétyle dans les séries normales et 18-nor: G. Amiard, M. Legrand, J. Mathieu, R. Heymès et T. van Thuong, *Bull. Soc. Chim.* 2417 (1961).

19-hydroxy 3,17-dioxo androsta-5-ène (XXVII).<sup>94</sup> L'effet Cotton positif intense, qui caractérise en D.R. la fonction carbonyle en C-17,<sup>11</sup> n'a pas permis de déterminer avec certitude la configuration des substituants en C-5 des composés XXVIIIa et b. Du point de vue du cours stérique de la réaction, l'addition de la fonction méthoxyle,

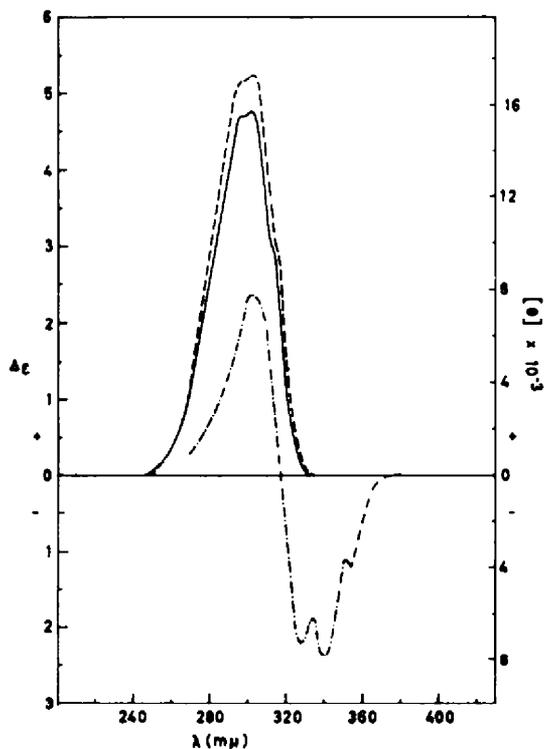


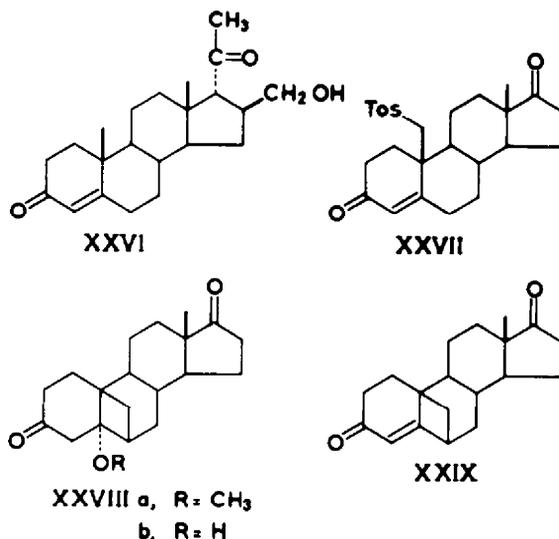
FIG. 16. Courbes de dichroïsme circulaire du  $6\beta$ , 19-cyclo  $5\alpha$ -méthoxy 3,17-dioxo androstane (XXVIIIa) (—);  $6\beta$ , 19-cyclo  $5\alpha$ -hydroxy 3,17-dioxo androstane (XXVIIIb) (- - - - -) et  $6\beta$ , 19-cyclo 3,17-dioxo androsta-4-ène (XXIX) (- · - · -).

dans le cas de XXVIIIa et hydroxyle dans le cas de XXVIIIb, doit vraisemblablement s'opérer par la face  $\alpha$  de la molécule, le pont joignant les positions 6 et 19 gênant considérablement l'approche d'un réactif par la face  $\beta$ . Ceci s'est trouvé vérifié par le D.C. des composés XXVIIIa et b (Fig. 16), qui présente, vers 298  $m\mu$ , un maximum positif notablement plus intense que celui qui caractérise la cyclopentanone du composé XXIX. Les dichrographes des dicétones XXVIIIa et b indiquent ainsi une jonction *trans* probable des cycles A et B dans ces composés. On se rappellera que les 3-céto-stéroïdes de la série  $5\beta H$  (jonction A-B *cis*) sont caractérisés en D.R.,<sup>11</sup> comme en D.C.<sup>51a</sup> par un effet Cotton négatif. On notera sur le dichrogramme du composé XXIX (Fig. 16) l'excellente résolution obtenue pour les maxima négatifs de la fonction cétone conjuguée (à 354, 340 et 328  $m\mu$ ) et le maximum positif du groupe carbonyle en position 17 (à 296  $m\mu$ ).

<sup>94a</sup> A. Bowers, Research Gordon Conf., New Hampton, N. H., juillet 1962;

<sup>b</sup> A. Bowers, L. Cervantes, P. Crabbé, et A. D. Cross, résultats non publiés;

<sup>c</sup> voir également: J. J. Bonet, H. Wehrlé et K. Schaffner, *Helv. Chim. Acta* **45**, 2615 (1962).



En résumé, le dichroïsme circulaire s'impose lorsqu'on veut éviter le fond continu qui caractérise la dispersion rotatoire. C'est le cas pour certains problèmes de structure et de stéréochimie. Ceci sera particulièrement important lors de l'étude de composés caractérisés par un faible effet Cotton. Ainsi, dans certains dérivés de la série du 19-nor 3-oxo (5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ )androstane,<sup>95,11,12c</sup> l'effet Cotton très faible, associé à la transition  $n-\pi^*$  du carbonyle en C-3, est entièrement masqué, en dispersion rotatoire, par l'effet de squelette. En revanche, le dichroïsme circulaire de ces produits est mesurable; il est d'ailleurs anormal, présentant une courbe à deux vagues, dont l'intensité, très faible, dépend du solvant utilisé.<sup>96</sup> En outre, la précision et le pouvoir de résolution qui caractérisent le dichroïsme en feront la méthode de choix pour aborder l'étude quantitative<sup>26,51a</sup> d'un chromophore accessible aux appareils actuels.<sup>94</sup> Enfin, l'examen de la stéréochimie qui environne les différents chromophores d'une molécule polyfonctionnelle se fera de préférence par dichroïsme circulaire qui, non seulement présente une sélectivité supérieure à celle de la dispersion, mais encore permet parfois de déceler des effets conformationnels subtils,<sup>47</sup> que la dispersion rotatoire n'est pas toujours à même de révéler.

#### D. Limites actuelles des techniques de dispersion rotatoire et de dichroïsme circulaire

Un premier handicap que l'on rencontre tant en D.R. qu'en D.C. est dû au fait que la "règle d'additivité des chromophores" n'est pas toujours respectée pour des substances di- et tri-cétoniques. Ceci est attribuable à des interactions entre les différents groupes mis en cause.<sup>9,11,97</sup> Comme on pouvait s'y attendre, l'ensemble 11,12-dicétonique est un chromophore entièrement nouveau dont la courbe de D.R. est sans rapport avec celles des mono-cétones correspondantes. La Fig. 17 reproduit les courbes de D.R. des dérivés 11-oxo (XXX) et 12-oxo (XXXI) et 11,12-dioxo

<sup>95</sup> R. T. Rapala et E. Farkas, *J. Org. Chem.* **23**, 1404 (1958).

<sup>96</sup> Communication personnelle du Dr. R. T. Rapala, The Lilly Research Laboratories, et du Prof. G. Ourisson, Université de Strasbourg.

<sup>97</sup> Voir par exemple: C. Djerassi, E. W. Foltz et A. E. Lippman, *J. Amer. Chem. Soc.* **77**, 4354 (1955); C. Djerassi et W. Closson, *Ibid.* **78**, 3761 (1956).

(XXXII).<sup>89</sup> Cet effet, amplement constaté dans la série des stéroïdes pour des composés  $\alpha$ -dicétoniques, a été observé pour des poly-cétones où l'effet vicinal n'était pas à redouter. Ainsi, les couples 2,11-dicéto ( $5\beta$ )<sup>88</sup> et 11,17-dicéto<sup>89</sup> de la série stéroïde montrent également une très forte interaction. Il existe, pour les cas cités, une divergence notable entre les courbes de D.R. calculées et les courbes expérimentales. La même constatation a été faite en D.C. Velluz et Legrand<sup>26</sup>

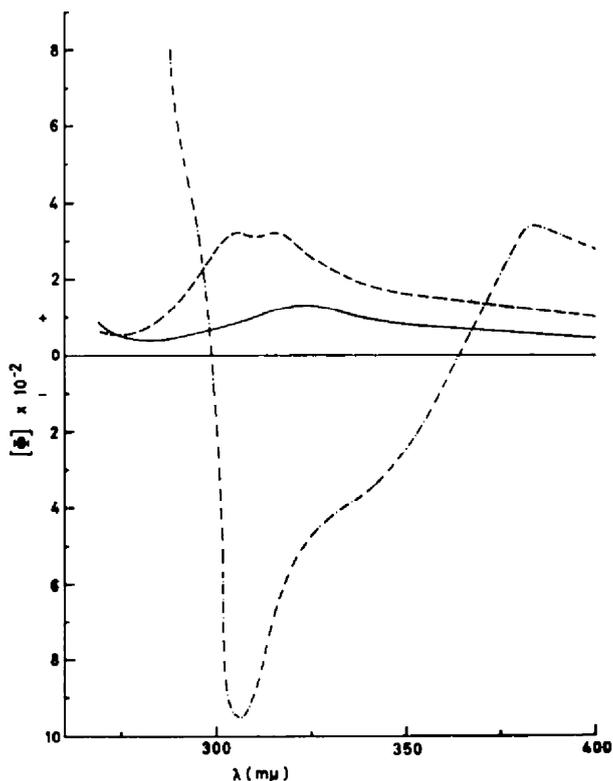


FIG. 17. Courbes de dispersion rotatoire de la 11-cétone XXX (—); 12-cétone XXXI (-----) et de la 11,12-dicétone XXXII (-·-·-·-).

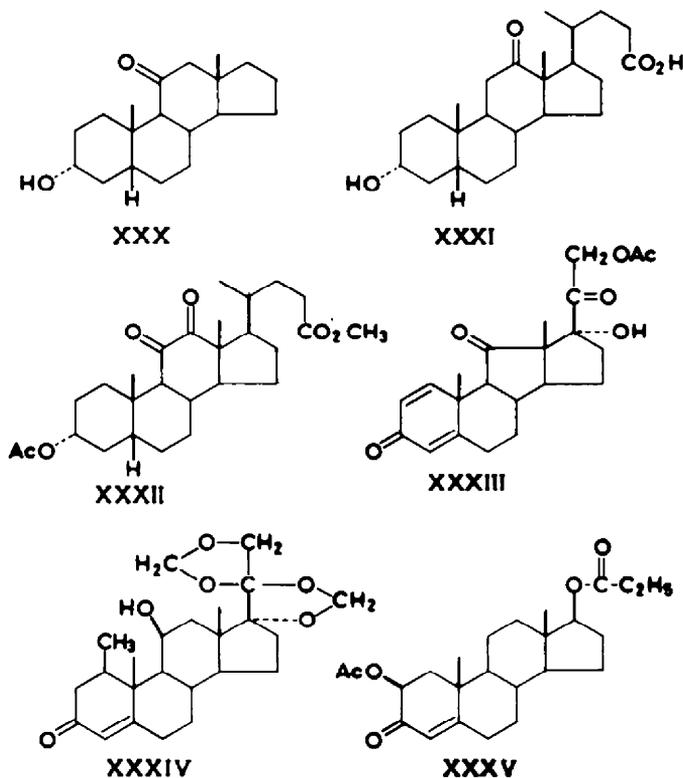
signalent, entre autre, que le principe d'additivité des chromophores n'est pas applicable aux 3,6-dioxo, 11,12-dioxo,  $\Delta^4$ -3,11-dioxo et 11,17-dioxo stéroïdes. En outre, les courbes de dichroïsme de 3,11,17-trioxo, ainsi que de  $\Delta^4$ -3,11,17-trioxo stéroïdes ne sont pas la somme algébrique des courbes des di- et mono-cétones.<sup>98b,c</sup> Enfin, le D.C. de l'acétate de C-nor prednisonne (XXXIII) ne correspond pas à la superposition des dichroïsmes des chromophores simples dans lesquels on peut disséquer sa formule.<sup>46</sup>

Lors d'une étude par D.C. d'époxy-stéroïdes  $\alpha$ -cétoniques, Legrand et al.<sup>86c</sup> ont observé que dans ces cas le signe de l'effet Cotton n'obéit pas à la Règle des Octants.<sup>12</sup> Plus précisément, selon ces auteurs, l'oxygène de l'époxyde se trouve dans des octants qui devraient normalement conduire à des signes de l'effet Cotton opposés à ceux trouvés. Ils proposent de considérer, dans ces cas particuliers, non l'atome d'oxygène,

<sup>88</sup> K. Takeda et H. Minato, *Steroids* 1, 345 (1963).

<sup>88b,c</sup> A. M. Giroud, A. Rassat et Th. Rüll, *Bull. Soc. Chim.* 2563 (1963).

mais les électrons peu liés, au-dessus de la liaison C—C de l'époxyde, comme responsables de l'activité optique. Dans un même ordre d'idées, Norin<sup>99</sup> attire l'attention sur le fait que, du point de vue de la Règle des Octants,<sup>12</sup> l'anneau cyclopentanique ne peut pas être considéré comme un groupe alkyle ordinaire. Des résultats récents, tant théoriques qu'expérimentaux,<sup>100</sup> conduisent à envisager une Règle des Octants "inversée" pour les- $\alpha$ -cyclopropyl et  $\alpha$ -époxy-cétones.<sup>101</sup>



En outre, il a été montré que la Règle des Octants<sup>12</sup> n'est pas applicable aux cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées,<sup>16c</sup> pas plus d'ailleurs qu'aux dérivés salicylidéniminés.<sup>68i</sup> S'il n'est pas possible de prédire l'effet Cotton lié à l'excitation  $n-\pi^*$  d'une cétone conjuguée, on peut cependant appliquer la Règle d'Hélicité des diènes cisoïdes<sup>50c</sup> à la transition  $\pi-\pi^*$ , du groupe C=C—C=O,<sup>16c</sup> à plus courte longueur d'onde.

Toujours du point de vue des cétones insaturées, il est intéressant de noter que l'introduction d'un groupe méthyle  $\beta$  en position 1 du squelette hydrocortisone, s'accompagne de l'inversion de l'effet Cotton multiple associé au groupe

<sup>99</sup> T. Norin, *Acta Chem. Scand.* 17, 738 (1963).

<sup>100a</sup> Communication privée du Prof. C. Djerassi, Université de Stanford;

<sup>b</sup> C. Djerassi, W. Klyne, K. Mislow, A. Moscovitz, T. Norin, G. Ohloff et E. Klein, observations non publiées, citées dans réf. 99.

<sup>101</sup> Notons que W. Reusch et C. K. Johnson (*J. Org. Chem.* 28, 2557 (1963)), lors d'une étude par D.R. des oxydes de pulégone diastéréoisomères, appliquent sans restriction la Règle des Octants pour assigner la stéréochimie à leurs composés. Dans les exemples étudiés par ces auteurs, la fonction époxyde est exo-cyclique.

$\Delta^4$ -3-cétonique.<sup>102</sup> L'examen de la géométrie de ce système (XXXIV), à l'aide de modèles moléculaires de Dreiding,<sup>103</sup> indique de fortes interactions stériques entre les groupes  $1\beta$ -méthyle,  $10\beta$ -méthyle et  $11\beta$ -hydroxyle. C'est pourquoi, il semble que, du point de vue stéréochimique, on puisse établir un parallélisme entre ce composé 1-méthylé (XXXIV) et le  $2\beta$ -acétoxy,  $17\beta$ -propionoxy 3-oxo androsta-4-ène (XXXV),<sup>100</sup> par exemple, où les interactions entre les groupes  $2\beta$ -acétoxy et  $10\beta$ -méthyle conduisent vraisemblablement le cycle A à adopter une conformation demi-bateau. Ces deux stéroïdes présentant un effet Cotton positif, le premier (XXXIV) en D.C.,<sup>102</sup> le second (XXXV) en D.R.,<sup>100</sup> il paraît raisonnable d'envisager une conformation demi-bateau identique pour leur cycle A. Cependant, tant que l'on ne disposera pas, pour les cétones conjuguées, d'une Règle analogue à celle des Octants,<sup>12</sup> on devra se limiter aux hypothèses ou avoir recours à d'autres méthodes physiques.

D'après Bertin et Legrand,<sup>66i</sup> la bande d'absorption à  $400\text{ m}\mu$  du groupe salicylidéniminé serait totalement dépourvue d'activité optique en dichroïsme. Ce point soulève une question importante: sur quelles bases théoriques peut-on prévoir que, dans un composé doué d'activité optique, une bande d'absorption sera ou non optiquement active? La réponse probable à cette question se trouve dans la classification des chromophores optiquement actifs proposée par Moscovitz.<sup>38</sup> En d'autres termes, la groupe salicylidéniminé présente un "chromophore intrinsèquement symétrique, asymétriquement perturbé". Par conséquent, étant donnée l'activité optique présentée par la bande d'absorption de cette fonction à  $314\text{ m}\mu$ , il est extrêmement peu probable, mais possible, que la bande d'absorption à  $400\text{ m}\mu$  soit inactive.<sup>104</sup> Cette faible éventualité impliquerait une très improbable distribution statistique des rotomères. Moscovitz<sup>104</sup> suggère plutôt que cette bande, en fait optiquement active mais de dichroïsme extrêmement faible ( $\epsilon_G - \epsilon_D$  de l'ordre de 0.45), rend son identification malaisée aux environs de  $400\text{ m}\mu$ . Pour l'exemple cité, la dispersion rotatoire est peut-être susceptible de révéler cette bande d'absorption, "cachée" en dichroïsme.<sup>105</sup> Si ce devait être le cas, on trouvera ici une nouvelle application importante de la dispersion.

Une conséquence implicite de l'étude de certains exemples discutés précédemment est qu'un grand progrès technique sera réalisé lorsqu'on pourra disposer communément d'appareils de dispersion rotatoire et de dichroïsme circulaire qui permettront facilement l'examen des bandes d'absorption de doubles-liaisons isolées.

#### IV. Conclusions

La différence de vitesse de propagation des vibrations polarisées circulairement à droite et à gauche, dans un milieu optiquement actif, se manifeste par une activité optique, dont la variation en fonction de la longueur d'onde constitue le phénomène de *dispersion rotatoire*. Dans le domaine d'absorption sélective d'un chromophore doué d'activité optique, la dispersion rotatoire devient anormale et la courbe présente un effet Cotton. Lorsqu'il y a effet Cotton, le *dichroïsme circulaire* traduit l'importante propriété qu'offre une structure non superposable à son image d'absorber différemment les constituants droit et gauche du faisceau de lumière polarisée. S'il y a effet Cotton

<sup>102</sup> D. Bertin et J. Perronnet, *C.R. Acad. Sci., Paris*, **257**, 1946 (1963).

<sup>103</sup> A. Dreiding, *Helv. Chim. Acta*, **42**, 1339 (1959).

<sup>104</sup> Communication privée du Prof. A. Moscovitz, Université de Minnesota.

<sup>105</sup> Moscovitz<sup>104</sup> fait remarquer que, sur la courbe de D.C. du composé IIa de la réf. 66i, on observe effectivement un très faible maximum positif vers  $400\text{ m}\mu$ .

on sera *généralement* conduit aux mêmes conclusions quelle que soit la méthode utilisée.

Toutefois, ce qui caractérise les courbes de dispersion rotatoire c'est leur fond continu. Cet effet de squelette peut constituer un avantage car, en rendant compte de l'asymétrie totale de la molécule, il est susceptible de révéler certaines données inaccessibles en dichroïsme. On peut comparer cet effet de squelette à la région des empreintes digitales d'un spectre infra-rouge. La dispersion rotatoire sera donc particulièrement indiquée pour l'étude de composés dénués de chromophore, ou qui possèdent dans leur molécule un chromophore isolé dont l'absorption se situe au-dessous de  $240 \text{ m}\mu$ .<sup>106</sup>

En échange, l'effet de squelette masque parfois l'asymétrie réelle d'un chromophore absorbant dans le visible ou le proche ultraviolet. C'est pourquoi, pour les chromophores situés dans la région accessible du spectre, le dichroïsme circulaire fournit souvent des renseignements plus précis et plus faciles à interpréter<sup>107</sup> que ceux obtenus par dispersion rotatoire. Les mesures sont, dans ce cas, indépendantes de la valeur absolue de la rotation de base du produit examiné. Ce double aspect sélectif et quantitatif du dichroïsme permet de le comparer à la spectroscopie ultraviolette, avec ses avantages et ses limites.

On pourra, dans les conditions actuelles, se référer indifféremment aux deux procédés pour étudier la stéréochimie de la plupart des molécules optiquement actives, dotées d'un chromophore. Et outre, la dispersion rotatoire comme le dichroïsme circulaire présentent des qualités intrinsèques qui font que, loin de s'exclure, ces deux méthodes se complètent au contraire harmonieusement.

*Remerciements*—Nous exprimons notre vive reconnaissance au Professeur A. Moscowitz, Université de Minnesota, pour un très intéressant échange de correspondance sur l'aspect théorique de ces questions. Nous remercions le Professeur G. Ourisson, Université de Strasbourg pour d'utiles suggestions. Enfin, nous tenons à exprimer notre profonde gratitude aux Professeurs C. Djerassi, Université de Stanford, et W. Klyne, Université de Londres, qui non seulement ont accepté de lire et commenter ce manuscrit sous forme préliminaire, mais encore ont largement contribué à l'élaboration de cette étude par la communication de nombreux résultats non publiés et de travaux en cours d'impression.

<sup>106</sup> C'est le cas par exemple, des composés éthyléniques<sup>88</sup> ou des acides, esters et lactones étudiés par Klyne.<sup>85-87</sup>

<sup>107</sup> Une application récente, soulignant ces propriétés est proposée par une étude stéréochimique en série diterpénique: S. Bory, M. Fétizon et P. Laszlo, *Bull. Soc. Chim.* 2310 (1963).