

SYNTHESE D'ANTIBIOTIQUES TRITERPENIQUES

A PARTIR D'ACIDES BILIAIRES

IV. ETUDE DE L'HYDROGENATION CATALYTIQUE DU

DIMETHYL-4,4 CHOLENE-5 ONE-3 OATE-24 DE METHYLE .

G. ARANDA, M. FETIZON et N. TAYEB

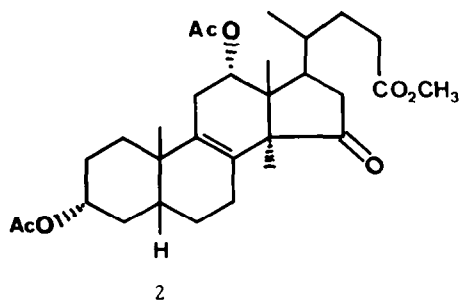
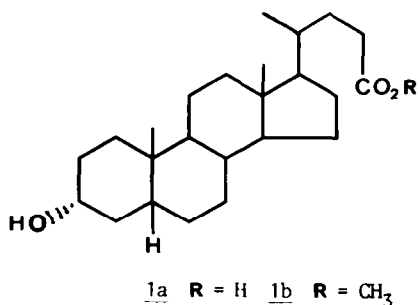
Laboratoire de Synthèse Organique, Ecole Polytechnique
91128 PALAISEAU Cedex, France .

(Received in Belgium 23 July 1987)

Abstract - Catalytic hydrogenation of methyl 4,4 dimethyl chol-5 en-3-one-24 oate, prepared from lithocholic acid has been carefully studied in a variety of conditions (solvent, temperature, pressure, nature and amount of catalyst) . Fairly mild conditions have been found, which lead to the 5 α dihydroderivative, and do not affect the $\Delta^{8(9)}$ double bond of lanosterol. Therefore, one of the major difficulties of the conversion of bile acids into tetracyclic triterpene antibiotics has been overcome .

Résumé - L'hydrogénation catalytique du diméthyl-4,4 cholène-5 one-3 oate-24 de méthyle obtenu à partir de l'acide lithocholique a été réalisée dans les conditions les plus diverses (solvent, température, pression, nature et quantité de catalyseur) . Des conditions particulièrement douces et sélectives ont été dégagées, lesquelles conduisent exclusivement aux dérivés 5 α sans affecter pour autant l'insaturation-8,9 du lanostérol . La condition sine qua non qui valide la voie d'accès choisie concernant la transformation des acides biliaires en acides triterpéniques antibiotiques est vérifiée .

La transformation d'acides biliaires en acides triterpéniques aux propriétés antibiotiques est caractérisée par des modifications structurales essentielles . L'une d'entre elles, précédemment décrite, correspond à l'introduction d'un méthyle 14 α associé à une insaturation-8,9 ^{1,2,3} . La seconde est relative à l'introduction d'un groupement gem-diméthyle en 4, accompagnée du transfert de la série 5 β à la série 5 α . Pour réaliser cette étude, nous avons porté notre choix, dans un premier temps, sur un modèle tel que l'acide lithocholique 1a, le méthyl 14 α , diacétoxy-3 α ,12 α ,oxo-15,5 β cholène-8,9 oate-24 de méthyle 2 précédemment décrit étant une matière première particulièrement précieuse et délicate à synthétiser ² .



Par ailleurs, la multiplicité des fonctions présentes sur cette molécule n'autorise pas, dans un premier temps, la réalisation aisée de cette transformation. Nous développerons au fur et à mesure de cet exposé, les arguments qui justifient le choix de l'acide lithocholique comme matière première.

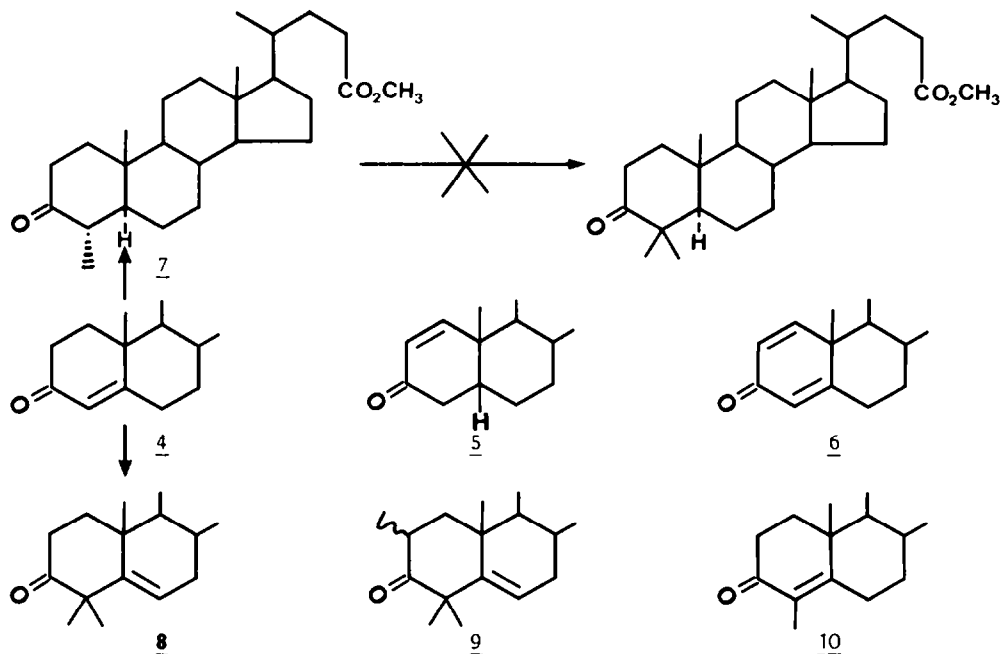
L'intérêt porté à la transformation de stéroïdes et plus particulièrement aux acides biliaires ne faiblit pas. Les derniers résultats concernent la transformation de la chaîne latérale, la synthèse de dérivés du platine à propriétés antitumorales, de dérivés de la vitamine D, de composés oxygénés en 15 inhibiteurs de la biosynthèse des stérols et la synthèse totale de la cortisone ⁴⁻⁹.

RESULTATS et DISCUSSION

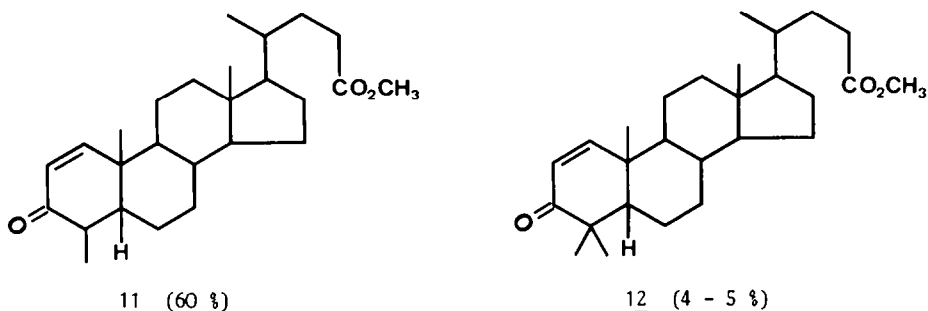
Synthèses diverses

Le cholène-4 one-3 oate-24 de méthyle 4 a été obtenu après action du bromure cuivrique dans le THF, sur le céto-3 cholanoate de méthyle 3. Ce réactif paraît préférable à l'emploi du brome ou du bromure d'iode dans l'acide acétique ¹⁰. Les trois dérivés principaux isolés après action de la tributylamine sur le mélange issu de la bromation, à l'ébullition du xylène correspondent aux dérivés céto-3 cholène-4, oate-24 de méthyle 4, céto-3 cholène-1 oate-24 de méthyle 5 et céto-3 choladiène-1,4 oate-24 de méthyle 6.

Les méthodes habituelles de synthèse qui permettent l'introduction du groupement gem-diméthyle en C-4 font état de dérivés monofonctionnels céto-3 Δ^4 ou Δ^5 et de céto-3 insaturés divers ¹¹⁻¹⁴. Les procédures expérimentales utilisées font principalement appel à l'emploi de tertioamylate de sodium ou de tertiobutyle de potassium dans des solvants appropriés. L'action de l'iodure de méthyle est consécutive à la formation de l'énolate alcalin. L'emploi du lithium dans l'ammoniac liquide ⁸ conduit selon la règle générale au dérivé monométhylé 7 susceptible de subir une seconde méthylation supplémentaire après réaction avec l'iodure de triméthylsilyle et l'iodure de méthyle. Cette dernière méthode n'a pas donné satisfaction et finalement la diméthylation du cholène-4 one-3 oate-24 de méthyle 4 est réalisée d'une façon satisfaisante par réaction avec le tertioamylate de sodium et l'iodure de méthyle, selon la méthode de CONIA ¹⁵. Après action du méthanol acide, les dérivés 8, 9 et 10 sont obtenus avec les rendements respectifs de 70, 8 et 15 % à la suite d'une chromatographie rapide sous pression d'azote. Par ailleurs, l'intermédiaire 10 peut être réemployé pour une seconde méthylation.



Le dérivé 5 de la série 5 β a été soumis aux conditions de la diméthylation précédente ; il fournit les deux dérivés suivants :



Quelles que soient les conditions, il n'a pas été possible de convertir totalement par les méthodes habituelles le dérivé 11 en 12. La jonction A/B cis de la molécule présente une conicité dont l'approche est interdite par les hydrogènes 7 α et 9 α ; la formation de l'éther d'énol précurseur de la seconde méthylation à partir de l'hydrogène 4 α devient très difficile.

Hydrogénation du diméthyl-4,4 cholène-5,6 one-3 oate-24 de méthyle 8

L'hydrogénation catalytique des stéroïdes recouvre un large éventail de conditions. Ces insaturations isolées ou non, présentent diverses réactivités qui permettent dans de nombreux cas, une hydrogénation régiospécifique ¹⁶, en présence ou non d'un acide fort tel que l'acide perchlorique, l'acide sulfurique ou l'acide bromhydrique ¹⁷⁻²¹. Les résultats les plus significatifs susceptibles de traduire la complexité de l'hydrogénation du motif structural diméthyl-4,4 one-3 Δ^5 sont ceux de CHAUDRY, HALSALL et JONES ¹⁸, qui décrivent les quatre alcools résultant de la réduction dans l'acide acétique, en présence ou non d'acide perchlorique. Dans ce cas, il est évident que la saturation de la double liaison-5,6 est accompagnée ou précédée de la réduction de la fonction cétone en alcool 3 α ou 3 β . Afin d'éviter l'emploi des acides forts, la présence d'une fonction alcool en 3 est donc souhaitable ²⁰⁻²², celle d'une fonction acétate paraît encore préférable ¹⁹.

Les principaux résultats obtenus lors de l'hydrogénation du diméthyl-4,4 cholène-5,6 one-3 oate-24 de méthyle 8 sont résumés dans le tableau I.

T a b l e a u I

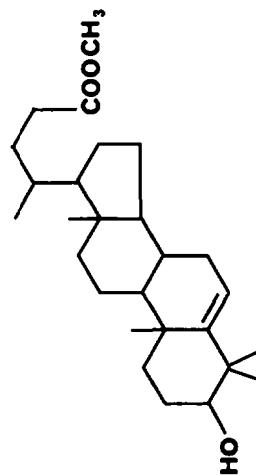
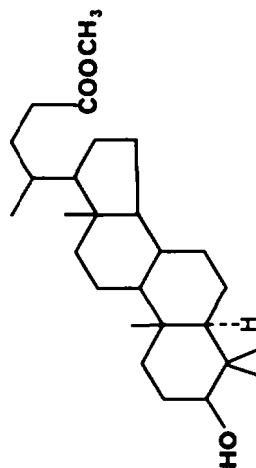
En présence de palladium déposé sur charbon ou d'oxyde de platine, quelles que soient les conditions opératoires aucune réduction n'est observée en milieu neutre. Les résultats obtenus plus particulièrement avec l'oxyde de platine, en présence d'un acide fort, sont surprenants comparativement à ceux décrits antérieurement : le fait le plus significatif correspond à l'extrême inactivité de l'insaturation-5,6 quelle que soit la fonction en 3, cétone ou alcool 3 β . La solubilité et la dilution du dérivé insaturé dans le solvant choisi jouent également un grand rôle ²⁰, l'hydrogénation complète du dérivé 8 et de l'hydroxy-3 β diméthyl-4,4 cholène-5 oate-24 de méthyle 13 précurseur de l'hydroxy-3 β diméthyl-4,4 5 α cholanoate de méthyle 14 est finalement obtenue pour une dilution élevée, en présence d'une quantité exagérée de catalyseur, sous une pression et une température inhabituelles (entrées n° 3 et 4).

Les conditions nécessaires à l'hydrogénation de l'insaturation-5,6 dans le méthanol acide, sont sans commune mesure avec celles décrites auparavant. Bien que particulièrement brutales, elles conduisent toutefois après oxydation par le chlorochromate de pyridinium (PCC) aux seuls dérivés 5 α 15, 16 et 17 ce qui représente un avantage indéniable comparativement à certains résultats antérieurs ¹⁸.

Tableau I - Hydrogénations diverses

Entrée	Produit de départ	Quantité de produit (mg)	Catalyseur	Quantité de catalyseur (mg)	Milieu	Solvant	Quantité de solvant (ml)	Température	Pression (bars)	Temps	Résultats
1	<u>8</u>	185	PtO ₂	20	acide	CH ₃ OH	10	t. a.	p. atm.	15 min.	<u>13</u> (100 %)
2	<u>13</u>	180	PtO ₂	100	acide	CH ₃ OH	15	100°C	100	23 h.	<u>13</u> (30 %) et <u>14</u> (70 %)
3	<u>13</u>	177	PtO ₂	177	acide	CH ₃ OH	15	120°C	100	23 h.	<u>13</u> (20 %) et <u>14</u> (80 %)
4	<u>8</u>	368	PtO ₂	1100	acide	CH ₃ OH	75	120°C	100	40 h.	<u>14</u>
5	<u>8</u>	160	PtO ₂	100	neutre	CH ₃ CO ₂ H	20	t. a.	p. atm.	6 h.	<u>14</u>
6	<u>8</u>	160	PtO ₂	100	acide	CH ₃ CO ₂ H	20	t. a.	p. atm.	2 h.	<u>14</u>
7	<u>8</u>	100	PtO ₂	20	acide	CH ₃ CO ₂ H	4	60°C	p. atm.	3 h.	<u>14</u> acétylé

t. a. = température ambiante.

1314

L'exceptionnelle inertie de l'insaturation-5,6 vis-à-vis de l'hydrogène dans le méthanol acide, tient à d'autres raisons indépendantes de la conformation du motif structural ceto-3 diméthyl-4,4 Δ^5 . Les comparaisons les plus judicieuses correspondent aux hydrogénations effectuées en l'absence d'acide fort, de la diméthyl-1,4 cholestène-5 one-3 ¹⁸ dans l'acide acétique, de la diméthyl-4,4 hydroxy-17 β androstène-5 one-3 ²¹ et du méthoxy-13 dehydro-5,6 podocarpatriéno-3 ²² dans le méthanol. Les conditions requises pour ces hydrogénations sont sans commune mesure avec celles décrites pour le composé 8, les deux premières hydrogénations étant réalisées à pression ordinaire. Le premier exemple indique, par ailleurs, que la réduction de l'insaturation est partiellement effectuée avant celle de la fonction cétone ¹⁸, alors que la troisième est conduite à 50°C sous une pression d'hydrogène égale à 50 kg/cm². Il est clair que la réactivité de la double liaison-5,6 n'est pas une propriété intrinsèque du motif structural étudié. En conséquence, les modifications de structure aussi éloignées soient elles de la double liaison-5,6, seraient déterminantes. La présence de l'acide fort étant indispensable, on peut supposer que l'activation de l'insaturation-5,6, dans notre cas, est provoquée par une espèce protonée électrophile relevant de l'acide employé. Il n'en demeure pas moins que la substitution de la chaîne latérale saturée C₈H₁₇ ^{18,20} ou de l'hydroxyle 17 β ²¹ par le maillon CH₃CHCH₂CH₂COOCH₃ dérivant du valérate de méthyle est apparemment responsable de la surprenante inactivité de l'insaturation-5,6 dans le méthanol.

Discussion de la stéréochimie des produits obtenus

Nous indiquerons brièvement les arguments qui permettent d'identifier les différents produits isolés ; ils font appel principalement aux données de la R.M.N. du ¹H et du ¹³C. Les relations entre les mesures du dichroïsme circulaire et les énergies conformationnelles seront discutées ultérieurement.

— Composé 7 - Le méthyle en 4 étant caractérisé par un doublet en R.M.N. du ¹H, J = 6,5 Hz, la constante de couplage J H₄-H₅ = 13 Hz correspond à une constante trans diaxiale. La configuration 5 α du proton est habituellement attribuée aux différents composés obtenus par la méthode de BIRCH. Dans le cas du dérivé 11 où le méthyle introduit est β , la constante de couplage J H₄-H₅ est aussi égale à 13 Hz. L'hydrogénation de ce dernier fournit le dérivé 18 stéréoisomère en 4 et en 5 du composé 7 précédent. 7 et 18 diffèrent principalement par leurs spectres de R.M.N. du ¹³C et par la valeur de leur dichroïsme circulaire.

— L'alcool 14 présente une configuration 3 β pour l'hydroxyle obtenu par hydrogénation qui s'effectue tant pour la fonction cétone que pour l'insaturation 5,6 par la face α de la molécule. En R.M.N. du ¹H, le proton 3 α est représenté par un doublet de doublet caractérisé par une constante trans diaxiale de 10 Hz et une constante cis axiale, équatoriale de 5,0 Hz.

— Les dérivés 15 et 19 appartiennent respectivement à la série 5 α et la série 5 β . Ils présentent des points de fusion différents et des migrations sur plaque de gel de silice distinctives, 0,53 pour le premier et 0,66 pour le second, avec un mélange en parties égales d'éther éthylique et de pentane pour éluant. Les différences dans le dichroïsme circulaire de ces deux composés ne sont pas clairement significatives. Par contre, la R.M.N. du ¹³C permet de les distinguer très nettement ²³. Sachant que 19 appartient sans ambiguïté possible à la série 5 β , l'identification de 15 en découle.

— Le dérivé 16 est obtenu par étherification dans le méthanol chlorhydrique de l'alcool précurseur de l'aldéhyde 17 ; ce dernier est caractérisé en R.M.N. du ¹H par une résonance à 9,80 ppm et une absorption en I.R. située à 2720 cm⁻¹.

— L'hydrogénation du 5 β -cholène-1 one-3 oate-24 de méthyle 5 fournit la cétone correspondante au lithocholate de méthyle 1b et deux alcools stéréoisomères en 3. La chromatographie sur gel de silice HF 254 avec un mélange d'éther éthylique et de pentane en parties égales pour éluant, indique les R_f respectivement égaux à 0,51, 0,31 et 0,22. Le lithocholate de méthyle correspond à ce dernier.

C O N C L U S I O N

L'acide lithocholique est un modèle particulièrement bien approprié à l'étude de l'hydrogénation projetée. Avec l'acide acétique pour solvant, l'hydrogénation quantitative du dérivé 8 est en effet obtenue pour des conditions réactionnelles sélectives. Leur extension à une molécule aussi élaborée que 2 paraît tout à fait possible sans difficultés particulières. Bien que le méthanol soit un solvant couramment employé, pour des hydrogénations diverses de stéroïdes céto-3 insaturés, nos résultats indiquent qu'il est le moins approprié a priori pour cette réaction. Les conditions exceptionnellement brutales dans lesquelles la double liaison 5-6 est réduite dans le méthanol, sont absolument dénuées d'intérêt pratique. Elles ne sont évidemment pas applicables à une molécule telle que 2. Toutefois, ces résultats mettent en évidence un effet de solvant surprenant.

La validation de la voie d'accès choisie et suivie jusqu'à présent paraît tout à fait assurée dans la mesure où l'insaturation 8,9 du lanostérol est préservée dans les conditions exactes où l'insaturation 5,6 a été réduite dans l'acide acétique. La condition *sine qua non* qui valide la voie d'accès choisie est vérifiée.

P A R T I E E X P E R I M E N T A L E

Les points de fusion sont mesurés sur platine chauffante sous microscope et ne sont pas corrigés. Les analyses chromatographiques réalisées sur gel de silice HF 254 ont été conduites selon la méthode des éluions successives. Les microanalyses ont été effectuées au Laboratoire Central de Microanalyses du C.N.R.S. à GIF-sur-YVETTE. Les différentes synthèses et l'ensemble des données spectroscopiques sont présentées respectivement ci-après. Les spectres infra-rouges ont été enregistrés sur un appareil PERKIN ELMER 257 en solution dans le tétrachlorure de carbone ou le chloroforme. Les pouvoirs rotatoires sont mesurés en solution dans l'éthanol à 95° à l'aide d'un polarimètre PERKIN ELMER 241 (tableau II). Les spectres dans l'ultra-violet ont été enregistrés sur un appareil VARIAN CARY 118.

Tableau II - Pouvoirs rotatoires des dérivés de l'acide lithocholique dans l'éthanol à 95°

Composé	Conc.	Na 589	Hg 578	Hg 546	Hg 436	Hg 365
<u>1b</u>	0,994	823°	824°	829°	855°	888°
<u>3</u>	0,990	413°	414°	419°	443°	463°
<u>4</u>	1,005	103°	106°	117°	174°	88°
<u>5</u>	0,995	483°	490°	512°	671°	1048°
<u>7</u>	1,000	118°	119°	121°	139°	183°
<u>8</u>	1,056	167°	167°	169°	182°	237°
<u>11</u>	0,976	440°	446°	468°	618°	908°
<u>12</u>	0,560	108°	114°	132°	264°	561°
<u>15</u>	1,050	91°	92°	92°	94°	87°
<u>14</u> *	0,980	64°	65°	66°	72°	80°
<u>18</u>	0,960	294°	296°	300°	320°	335°
<u>19</u>	1,057	161°	161°	162°	168°	166°

* dans le dioxanne

Les spectres de R.M.N. du ^{13}C ont été enregistrés en solution dans le chloroforme deutérié sur un appareil VARIAN CFT 20 opérant selon le mode de la transformée de FOURIER à 20 MHz ou sur un BRUKER 200 opérant selon le mode de la transformée de FOURIER à 50 MHz. Les déplacements chimiques sont exprimés en p.p.m. par rapport au TMS pour référence interne avec une incertitude de $\pm 0,15$ p.p.m. $\delta(\text{CH}_3)_4\text{Si} - \delta(\text{CDCl}_3) = 77,1$ p.p.m. (tableau III).

Les spectres de R.M.N. du ^1H ont été enregistrés sur un appareil VARIAN T 60 ou sur un JEOL opérant à 60 MHz ou bien sur un BRUKER 200 opérant à 200 MHz, dans le chloroforme deutérié. Les déplacements chimiques sont exprimés en p.p.m. par rapport au TMS pour référence interne (tableau IV).

Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil ZAB.2F. La valeur des pics moléculaires obtenus par impact électronique ou par ionisation chimique avec NH_3 ainsi que les fragmentations habituelles vérifient les différentes structures proposées.

L'acide lithocholique commercial a été purifié à partir du lithocholate de méthyle, par cristallisations successives du méthanol, $F = 124 - 126^\circ\text{C}$.

Tableau III - R.M.N. du ^{13}C des dérivés de l'acide lithocholique

	1b	3	4	5	6	7	8	11	12	15	14	18	19
1	35,5	37,4	35,7	161,4	155,9	39,2	33,7	160,0	158,0	36,1	37,5	37,4	35,1
2	30,5	37,4	33,9	126,9	127,5	38,0	31,7	126,4	124,7	34,9	27,7	37,1	34,4
3	71,7	213,3	199,4	200,4	186,3	213,5	216,4	202,4	204,7	217,5	79,1	214,6	217,7
4	36,5	42,3	123,8	38,5	123,8	45,0	48,6	46,9	46,8	47,6	39,0	42,1	48,6
5	42,1	44,3	171,4	46,2	169,3	54,1	149,7	47,7	47,8	55,4	54,9	52,0	50,0
6	27,2	25,7	32,9	26,4	33,6	25,6	119,9	22,9	22,3	22,2	21,4	23,2	22,3
7	26,4	26,6	32,0	25,9	32,9	32,0	32,1	25,4	25,8	32,2	33,0	25,2	29,2
8	35,8	35,5	35,7	35,2	35,5	35,0	31,2	35,5	35,5	34,5	35,2	35,2	34,8
9	40,4	40,7	53,7	40,9	52,3	53,6	48,9	39,3	40,0	55,2	56,7	41,8	45,3
10	34,6	35,3	38,6	39,0	43,5	36,3	37,0	39,1	39,1	37,9	36,6	35,6	36,0
11	20,8	21,2	21,0	22,3	22,8	21,4	21,3	22,5	21,9	20,7	20,8	21,2	21,8
12	40,2	40,0	39,6	39,8	39,4	40,0	39,7	39,9	40,0	39,4	40,0	39,9	40,1
13	42,7	42,8	42,5	42,6	42,7	42,6	42,4	42,7	42,7	42,3	42,6	42,6	42,6
14	56,5	56,4	55,9	55,7	55,4	56,0	56,7	55,7	56,0	56,1	56,5	56,3	56,0
15	24,2	24,1	24,1	24,1	24,3	24,1	24,1	24,1	24,3	23,9	24,3	24,0	24,1
16	28,2	28,1	28,0	27,9	27,9	28,1	28,1	27,9	28,1	27,9	28,2	28,1	28,2
17	55,9	55,9	55,9	55,9	55,7	56,3	55,8	55,9	56,1	55,5	56,0	56,3	56,8
18	12,0	12,0	11,9	12,0	12,0	12,0	11,9	12,1	12,2	11,8	12,1	12,0	12,1
19	23,4	22,6	17,4	20,8	18,7	12,7	19,3	21,5	22,8	13,8	14,5	23,1	23,6
20	35,4	35,3	35,3	35,2	35,2	35,4	35,6	35,3	35,0	35,1	35,5	35,5	35,3
21	18,3	18,2	18,2	18,2	18,2	18,3	18,3	18,2	18,4	18,0	18,4	18,1	18,3
22	31,0	31,0	31,0	30,9	30,9	31,0	31,0	31,0	31,0	30,8	31,1	30,8	31,0
23	31,0	31,0	31,0	30,9	30,9	31,0	31,0	31,0	31,0	30,8	31,1	30,8	31,0
24	174,5	174,6	174,6	174,4	174,5	174,6	174,6	174,6	174,7	174,6	174,8	174,6	174,6
CH ₃ -4 α	-	-	-	-	-	11,5	30,1	-	26,5	26,1	28,2	-	27,5
CH ₃ -4 β	-	-	-	-	-	-	27,2	11,7	25,8	21,8	15,6	11,7	25,2
Ester	51,4	51,4	51,4	51,3	51,4	51,4	51,4	51,4	51,4	51,4	51,5	51,4	51,4

— 5 β cholane-3 oate-24 de méthyle 3

780 mg de lithocholate de méthyle 1b (2 mmole) sont dissous dans 15 ml de dichlorométhane anhydre. Sous agitation vigoureuse, à température ambiante, 647 mg de chlorochromate de pyridinium (P.C.C.) (3 mmole) sont ajoutés à la solution. Après une nuit, le mélange réactionnel est noyé dans l'éther éthylique anhydre et filtré sur gel de silice, le produit recristallise du méthanol aqueux, le rendement est quantitatif.

F = 113 - 116°C ; I.R. (cm^{-1}) (CCl_4) : 1745 et 1720.

Analyse : $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_3$: Calculé : C (77,27) - H (10,38) - O (12,35)
 Trouvé : C (77,48) - H (10,48) - O (12,04).

Masse : M/Z (%) : $[\text{M}]^+$ = 388 (70) - 318 (35) - 273 (100) - 231 (62).

— Cholène-4, one-3, oate-24 de méthyle 4

3,35 g de 3 (8,6 mmole) sont dissous dans 25 ml de diméthoxyéthane redistillé sur sodium-benzophénone. Après addition de 3,38 g de CuBr_2 (15,1 mmole), la solution est agitée une nuit à température ambiante. Après filtration sur gel de silice, le solvant est évacué et le résidu cristallin obtenu est dissous dans 20 ml de xylène anhydre, en présence de 4,92 ml de tributylamine (20,6 mmole). La solution est portée à reflux pendant 12 h, puis filtrée sur gel de silice avec du cyclohexane. Une chromatographie rapide sous pression d'azote permet d'isoler le céto-3 Δ^4 4 qui est recristallisé deux fois du méthanol. Rendement : 63 %.

F = 125 - 127°C ; I.R. (cm^{-1}) (CCl_4) : 3030, 1745, 1680 et 1620.

Analyse : $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_3$: Calculé : C (77,67) - H (9,91) - O (12,42)
 Trouvé : C (77,88) - H (9,89) - O (12,23).

Masse : M/Z (%) : $[\text{M}]^+$ = 386 (17) - 271 (3) - 263 (6) - 244 (3) - 229 (26) - 124 (100).

U.V. (CH_3OH) : λ_{max} = 240 nm (ϵ = 16500). Le cholestène-4 one-3 présente les valeurs : λ = 232 et ϵ = 16600.

Tableau IV - R.M.N. du ^1H des dérivés de l'acide lithocholique

<u>1b</u>	0,63 (s, 3H, Me-18) - 0,92 (s, 3H, Me-19) - 0,92 (d, 3H, Me-21) - 1,82 (s, 1H, OH-3) - 3,62 (s, 3H - CO_2CH_3) .
<u>3</u>	0,68 (s, 3H, Me-18) - 0,92 (d, 3H, Me-21) - 1,01 (s, 3H, Me-19) - 3,62 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$) .
<u>4</u>	0,72 (s, 3H, Me-18) - 0,92 (d, 3H, Me-21) - 1,17 (s, 3H, Me-19) - 3,62 (s, 3H, CO_2CH_3) - 5,66 (s, 1H, H-4) .
<u>5</u>	0,7 (s, 3H, Me-18) - 0,92 (d, 3H, Me-21) - 1,20 (s, 3H, Me-19) - 3,65 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$) - 5,85 (d, J = 10 Hz, 1H, H-2) - 6,80 (d, J = 10 Hz, 1H, H-1) .
<u>6</u>	0,75 (s, 3H, Me-18) - 0,93 (d, 3H, Me-21) - 1,23 (s, 3H, Me-19) - 3,65 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$) - 6,20 (doublet de doublet, J = 12 Hz et 2 Hz, 2H, H-2 et H-4) - 7,07 (d, J = 12 Hz, 1H, H-1) .
<u>7</u>	0,68 (s, 3H, Me-18) - 0,91 (d, 3H, Me-21) - 0,97 (d, 3H, Me-4 α) - 1,07 (s, 3H, Me-19) - 3,67 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$) - 2,45 (sextuplet, J = 6,5 Hz et 13 Hz, 1H, H-4 β) .
<u>8</u>	0,68 (s, 3H, Me-18) - 0,85 (s, 3H, Me-19) - 0,92 (d, 3H, Me-21) - 1,22 (s, 6H, Me-4 α et β) - 3,63 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$) - 5,50 (m, 1H, H-6) .
<u>11</u>	0,78 (s, 3H, Me-18) - 0,91 (d, 3H, Me-21) - 1,10 (d, 3H, Me-4 β) - 1,20 (s, 3H, Me-19) - 3,66 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$) - 2,68 (sextuplet, J = 6,5 Hz et 13 Hz, 1H, H-4 α) - 5,88 (d, J = 10 Hz, 1H, H-2) - 6,77 (d, J = 10 Hz, 1H, H-1) .
<u>12</u>	0,71 (s, 3H, Me-18) - 0,93 (d, 3H, Me-21) - 1,19 et 1,20 (2s, 3H et 3H, Me-4 α et β) - 1,25 (s, 3H, Me-19) - 3,67 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$) - 5,89 (d, J = 10 Hz, 1H, H-2) - 6,86 (d, J = 10 Hz, 1H, H-1) .
<u>15</u>	0,67 (s, 3H, Me-18) - 0,90 (d, 3H, Me-21) - 1,03 (s, 9H, Me-19 et Me-4 α et β) - 3,64 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$) .
<u>16</u>	0,67 (s, 3H, Me-18) - 0,90 (d, 3H, Me-21) - 1,03 (s, 9H, Me-19 et Me-4 α et β) - 3,03 (s, 3H, $-\text{O}-\text{CH}_3$) .
<u>17</u>	0,65 (s, 3H, Me-18) - 0,90 (d, 3H, Me-21) - 1,03 (s, 9H, Me-19 et Me-4 α et β) - 9,80 (t, 1H, $-\text{CHO}$) .
<u>14</u>	0,62 (s, 3H, Me-18) - 0,89 (d, 3H, Me-21) - 0,77, 0,83 et 0,94 (3s, 3H chacun, Me-19 et Me-4 α et β) - 3,64 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$) - 3,20 (doublet de doublet, 1H, H-3 α) .
<u>18</u>	0,68 (s, 3H, Me-18) - 0,92 (d, 3H, Me-21) - 0,99 (d, 3H, Me-4 β) - 1,00 (s, 3H, Me-19) - 3,67 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$) - 2,7 (sextuplet, J = 6,25 et 12,5 Hz, 1H, H-1 α) .
<u>19</u>	0,68 (s, 3H, Me-18) - 0,92 (d, 3H, Me-21) - 1,03 (s, 3H, Me-19) - 1,10 et 1,19 (2s, 3H et 3H, Me-4 α et β) - 3,66 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$) .

— 5 β cholène-1, one-3, oate-24 de méthyle 5

Il est obtenu en poursuivant la chromatographie précédente . Il est recristallisé deux fois du méthanol . Rendement : 31 % .

F = 137 - 139°C ; I.R. (cm^{-1}) (CCl_4) : 3030, 1745, 1690 et 1615 .

Analyse : $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_3$: Calculé : C (77,67) - H (9,91) - O (12,42)
 Trouvé : C (77,45) - H (9,88) - O (12,67) .

Masse : M/Z (%) : $[\text{M}]^+$ = 386 (16) - 271 (14) - 244 (3) - 134 (31) - 122 (100) - 109 (69) .

U.V. (CH_2OH) : λ_{max} = 233 nm (ϵ = 8500) .

La poursuite de la chromatographie fournit le composé doublement insaturé : choladiène-1,4 one-3 oate-24 de méthyle 6 . Rendement : 6 % .

— Diméthyl-4, 4 cholène-5, one-3, oate-24 de méthyle 8

646 mg de 4 sont dissous sous N_2 dans 10 ml de toluène anhydre à temp. ambiante . Sous agitation magnétique, 3,37 ml d'une solution 1N de tertioamylate de sodium sont introduits goutte à goutte à l'aide d'une seringue . La solution prend la coloration rose groseille . 15 min. plus tard, 1,04 ml de CH_3I (16,7 mmole) est additionné avec une seringue . Après agitation

pendant une nuit, la solution s'est décolorée. Après addition de 50 ml de chlorure de méthylène et 5 ml d'eau, le mélange est acidifié (PH = 3), lavé avec 5 ml de NaCl saturé et 2 x 5 ml d'eau, séché sur Na_2SO_4 , filtré, évaporé. Le résidu cristallin est redissous dans du méthanol chlorhydrique à 5 %. Cette solution est portée à l'ébullition pendant 3 h. Après départ du méthanol sous vide, neutralisation avec une solution à 5 % de NaHCO_3 , l'huile obtenue est lavée avec 2 x 5 ml d'eau, séchée sur K_2CO_3 , filtrée. La chromatographie rapide sous pression d'azote permet de séparer les composés 8, 9 et 10 du produit initial 4. Le composé diméthylé 8 est recristallisé du méthanol aqueux. Rendement : 70 %.

F = 130 - 135°C ; I.R. (cm^{-1}) (CCl_4) : 3030, 1745, 1715 et 1610.

Analyse : $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_3$: Calculé : C (78,21) - H (10,21) - O (11,58)
 Trouvé : C (78,10) - H (10,08) - O (11,82).

Masse : M/Z (%) : $[\text{M}]^+$ = 414 (18) - 399 (3) - 299 (2) - 291 (5) - 124 (100).

Les composés monométhylé 10 et triméthylé 9 sont isolés respectivement avec les rendements de 15 % et 8 %.

— Diméthyl-4,4 5 β -cholène-1, one-3, oate-24 de méthyle 12 et Méthyl-4 β , 5 β -cholène-1, one-3, oate-24 de méthyle 11

Ils sont obtenus selon la méthode précédente appliquée au 5 β -cholène-1 one-3 oate-24 de méthyle 5. Après de laborieuses chromatographies, le dérivé monométhylé représente 60 % et le diméthylé 4,5 %. Ils recristallisent du méthanol aqueux.

— 11 : F = 131-133°C ; I.R. (cm^{-1}) (CCl_4) : 3030, 1745, 1685 et 1625.

Analyse : $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_3$: Calculé : C (77,95) - H (10,07) - O (11,98)
 Trouvé : C (78,19) - H (10,02) - O (11,79).

Masse : M/Z (%) : $[\text{M}]^+$ = 400 (51) - 386 (8) - 369 (5) - 285 (22) - 123 (100).

U.V. (CH_3OH) : λ max = 231 nm (ϵ = 8500).

— 12 : F = 105 - 110°C ; I.R. (cm^{-1}) (CCl_4) : 3030, 1745, 1710 et 1680.

Analyse : $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_3$: Calculé : C (78,21) - H (10,21) - O (11,58)
 Trouvé : C (77,95) - H (10,29) - O (11,76).

U.V. (CH_3OH) : λ max = 231 nm (ϵ = 9300).

— Diméthyl-4,4 5 β -cholanone-3 oate-24 de méthyle 19 et Méthyl-4 β 5 β -cholanone-3 oate-24 de méthyle 18

150 mg de 11 ou 150 mg d'un mélange de 11 et 12 sont dissous dans 8 ml d'acétate d'éthyle et agités à température ambiante pendant 15 min sous 1 atm. d'hydrogène, en présence de 15 mg de PtO_2 . Le mélange hétérogène est filtré sur célite, le solvant est évacué sous vide. Le dérivé diméthylé 19 cristallise facilement du méthanol aqueux. Rendement : 61 %.

F = 89 - 91°C ; I.R. (cm^{-1}) (CCl_4) : 1745 et 1715.

Analyse : $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_3$: Calculé : C (77,83) - H (10,65) - O (11,52)
 Trouvé : C (77,88) - H (10,71) - O (11,41).

Masse : M/Z (%) : $[\text{M}]^+$ = 416 (100) - 401 (18) - 398 (18) - 383 (11) - 342 (25) - 329 (13) - 316 (13)
 300 (19) - 282 (17) - 273 (15) - 258 (18).

Lorsque l'on utilise initialement un mélange de 11 et 12, la chromatographie rapide sous pression d'azote des eaux mères ayant livré le composé 18, permet d'isoler une nouvelle fraction de 18 et le composé 19 pur. Le dérivé monométhylé 18 recristallise de l'éthanol.

F = 86 - 89°C ; I.R. (cm^{-1}) (CCl_4) : 1742 et 1715.

Analyse : $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_3$: Calculé : C (77,56) - H (10,52) - O (11,92)
 Trouvé : C (77,60) - H (10,34) - O (12,06).

Masse : M/Z (%) : $[\text{M}]^+$ = 402 (100) - 389 (16) - 273 (22) - 332 (40) - 321 (24) - 290 (60) -
 263 (44) - 249 (28) - 248 (54) - 230 (20).

— Diméthyl-4,4 5 α -cholanone-3 oate-24 de méthyle 15

(a) Hydrogénation dans l'acide acétique

160 mg de 8 sont dissous dans 20 ml d'acide acétique en présence de 100 mg de PtO_2 . Le mélange hétérogène est agité pendant 6 h à température ambiante sous 1 atm. d'hydrogène. Après filtration sur célite, l'acide acétique est évacué sous vide. Le solide résiduel est dissout dans le dichlorométhane et filtré de nouveau sur célite. La récupération du diméthyle-4,4 hydroxy-3 β 5 α -cholanone-24 de méthyle 14 est quantitative. Par contre, dans 20 ml d'acide acétique à 2 gouttes de ClO_4H pour 100 ml, la réaction est totale en 2 h et quantitative. Il est recristallisé du méthanol aqueux.

F = 154 - 158°C ; I.R. (cm^{-1}) (CCl_4) : 3625 et 1745.

Analyse : $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_3$: Calculé : C (77,46) - H (11,08) - O (11,47)
 Trouvé : C (77,39) - H (11,12) - O (11,49).

Masse : M/Z (%) : $[M]^+$ = 418 (100) - 400 (37) - 385 (15) - 369 (9) - 318 (4) - 276 (24) - 267 (26)
 243 (30) - 193 (26) - 135 (63) .

L'alcool 14 oxydé dans les mêmes conditions que le lithocholate de méthyle 1b fournit la cétone 15 .

(b) Hydrogénation dans le méthanol

368 mg de 8 sont dissous dans 75 ml de méthanol anhydre redistillé sur PtO_2 en présence de 4 gouttes d'acide sulfurique et 1,1 g de PtO_2 . Cette solution est agitée dans un autoclave à hydrogénation, pendant 40 h à 120°C sous une pression d'hydrogène égale à 100 bars . Après filtration sur célite, évaporation du méthanol, le résidu est dissout dans 100 ml de chlorure de méthylène, que l'on lave avec 15 ml d'une solution NaOH à 7 % et 3 x 15 ml d'eau, et sèche sur Na_2SO_4 . Après filtration, départ du solvant sous vide, 333 mg d'un solide blanc sont récupérés et oxydés comme précédemment . La cétone 15 est isolée par chromatographie rapide sous pression d'azote et recristallisée du méthanol aqueux . Rendement global : 42 % .

F = 116 - 119°C ; I.R. (cm^{-1}) (CCl_4) : 1745 et 1715 .

Analyse : $C_{27}H_{44}O_3$: Calculé : C (77,83) - H (10,65) - O (11,52)
 Trouvé : C (77,67) - H (10,64) - O (11,69) .

Masse : M/Z (%) : $[M]^+$ = 416 (100) - 401 (8) - 398 (1) - 383 (1) - 330 (10) - 317 (5) - 300 (3) -
 288 (16) - 273 (16) - 264 (6) - 258 (20) .

B I B L I O G R A P H I E

- 1 . G. ARANDA et M. FETIZON, *Tetrahedron*, **37**, 1503 (1981) .
- 2 . G. ARANDA, M. FETIZON et N. TAYEB, *Tetrahedron*, **41**, 5661 (1985) .
- 3 . G. ARANDA, M. FETIZON et N. TAYEB, *Tetrahedron*, **42**, 329 (1986) .
- 4 . D. H. R. BARTON, W. B. MOTHERWELL, J. MOZNIAK et S. Z. ZARD, *J. Chem. Soc. I*, p. 1865 (1985) .
- 5 . D. H. R. BARTON, H. TOGO et S. Z. ZARD, *Tetrahedron*, **41**, 5507 (1985) .
- 6 . O. GANDOLFI et J. BLUM, *Inorg. Chim. Acta*, **91**, 257 (1984) .
- 7 . K. MIYAMOTO, N. KUBODERA, E. MURAYAMA; K. OCHI, T. MORI et I. MATSUNAGA, *Synth. Comm.*, **16**, 513 (1986) .
- 8 . R. E. DOLLE et L. I. KRUSE, *J. Org. Chem.*, **51**, 4047 (1986) .
- 9 . Y. HORIGUCHI, E. NAKAMURA et I. KUWAJIMA, *J. Org. Chem.*, **51**, 4323 (1986) .
- 10 . Y. YANUKA et G. HALPERIN, *J. Org. Chem.*, **39**, 3047 (1974) .
- 11 . M. FETIZON et M. GOLPIER, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 850 (1966) .
- 12 . R. A. LEE, C. McANDREWS, K. M. PATEL et W. REUSCH, *Tetrah. Lett.*, 965 (1973) .
- 13 . R. B. WOODWARD, A. A. PATCHETT, D. H. R. BARTON, D. A. J. IVES et R. B. KELLY, *J. Chem. Soc.*, 1131 (1957) .
- 14 . R. E. SCHAUB et M. J. WEISS, *Chem. and Indust.*, 2003 (1961) .
- 15 . J. M. CONIA, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 690 (1954) .
- 16 . R. L. AUGUSTINE, "Catalytic Hydrogenation", p. 64 et 65, Marcel Dekker, INC New York (1965) .
- 17 . E. B. HERSCHBERG, E. OLIVETO, R. RJBIN, H. STAEUDLE et L. KUHLEN, *J. A. C. S.*, **73**, 1144 (1951) .
- 18 . G. R. CHAUDRY, T. G. HALSALL et E. R. H. JONES, *J. Chem. Soc.*, 2725 (1961) .
- 19 . J. R. LEWIS et C. W. SHOPPEE, *J. Chem. Soc.*, 1365 (1955) .
- 20 . H. E. NACE, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 2379 (1951) .
- 21 . H. J. RINGOLD et G. ROSENKRANZ, *J. Org. Chem.*, **22**, 602 (1957) .
- 22 . M. FETIZON et G. MOREAU, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 3479 (1965) .
- 23 . T. TAMURA et T. MATSUMOTO, *Org. Magn. Res.*, **19**, 228 (1982) .
- 24 . J. GAWRONSKI, T. LILJEFORS et B. NORDEN, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 5515 (1979) .