

SYNTHESE D'ANTIBIOTIQUES TRITERPENIQUES  
A PARTIR D'ACIDES BILIAIRES  
V. ETUDE DU DICHROISME CIRCULAIRE OPTIQUE ET DE LA MODELISATION  
MOLECULAIRE DE DIFFERENTS CETO-3 DERIVES DE L'ACIDE LITHOCHOLIQUE .

G. ARANDA, M. FETIZON et N. TAYEB  
Laboratoire de Synthèse Organique, Ecole Polytechnique  
91128 PALAISEAU Cedex, France .

(Received in Belgium 23 July 1987)

Abstract - In order to interpret the Cotton effect in circular dichroism of various derivatives of methyl 3-ketocholanate, in the 5 $\alpha$  and 5 $\beta$  series, a conformational study of 10 such compounds has been carried out by Allinger force-field method . The results of this theoretical analysis give a sound basis to the interpretation of the circular dichroism data, and show the limitation of this technique in structural investigation .

Résumé - Afin d'interpréter l'effet Cotton en dichroïsme circulaire de dérivés du céto-3 cholanate de méthyle en série 5 $\alpha$  et 5 $\beta$ , une étude conformationnelle de 10 de ces composés a été réalisée par la méthode du champ de force d'Allinger . Les résultats de cette analyse théorique donnent une base solide à l'interprétation des données du dichroïsme circulaire et montrent les limites de cette technique dans les recherches structurales .

I N T R O D U C T I O N

En dichroïsme circulaire optique (D.C.O.), le signe et la valeur de l'effet Cotton fournissent des informations sur l'environnement moléculaire du chromophore carbonyle asymétriquement perturbé . L'octant occupé par les éléments structuraux perturbateurs détermine le signe de leur contribution à la transition  $n \rightarrow \pi^*$  des cétones saturées ou  $\pi \rightarrow \pi^*$  des cétones  $\alpha, \beta$  éthyléniques <sup>1,2</sup> décrites précédemment dans la série de l'acide lithocholique <sup>3</sup> .

Il s'agit avant tout de présenter une méthode précise et efficace permettant de lever l'indétermination attachée en particulier à certains résultats anciens .

R E S U L T A T S e t D I S C U S S I O N

Calculs énergétiques conformationnels

Afin de discuter la relation entre les D.C.O. mesurés et la règle des octants avec une précision aussi grande que possible, la modélisation des molécules a été réalisée avec l'assistance de l'ordinateur, d'après les modèles de DREIDING correspondants . L'application de la méthode du champ de forces d'ALLINGER <sup>4</sup> aux précédentes conformations permet d'obtenir, par minimisation de l'énergie conformationnelle, une conformation optimisée qui est représentée ensuite suivant le plan de référence du carbonyle <sup>5</sup> . La conformation du cycle A des céto-3 stéroïdes est un problème qui retient toujours l'attention dans la mesure où des méthodes d'investigation nouvelles viennent corroborer le résultat d'analyses plus ou moins anciennes . Très récemment, la R.M.N. à deux dimensions du <sup>1</sup>H a confirmé la conformation chaise pour le cycle A de la diméthyl-4,4 cholestanone-3 <sup>6</sup> ,

conformation que l'on retrouve dans certaines structures cristallines déterminées par la diffraction des rayons X <sup>7</sup>. Les différents dérivés cétoniques rassemblés dans le tableau I présentent des accumulations croissantes d'interaction dues à l'introduction des méthyles en particulier. Il est admis en effet que la conformation du cycle A est sous une forme chaise qui se déforme plus ou moins à la suite de l'introduction des méthyles en 4 <sup>8</sup>. Ces nouvelles interactions peuvent modifier sensiblement l'énergie conformationnelle du cycle A qui peut adopter la forme chaise, bateau ou croisée, conformations caractérisant l'évolution géométrique de l'inversion du cycle A <sup>9,10</sup>.

L'analyse complète de cette évolution fait intervenir au moins cinq conformations flexibles en série 5 $\alpha$  ou 5 $\beta$ , certaines d'entre elles, les bateaux en particulier, étant énergétiquement défavorisées <sup>11</sup>. L'examen d'un modèle moléculaire indique que le cycle A des différents dérivés cétoniques saturés rassemblés dans le tableau I peut être représenté par une forme chaise et deux formes croisées bateaux. Ces deux conformations b<sub>1</sub> et b<sub>2</sub> sont caractérisées respectivement par la fonction cétone et par l'hydrogène 2 $\beta$  en proue <sup>9</sup>.

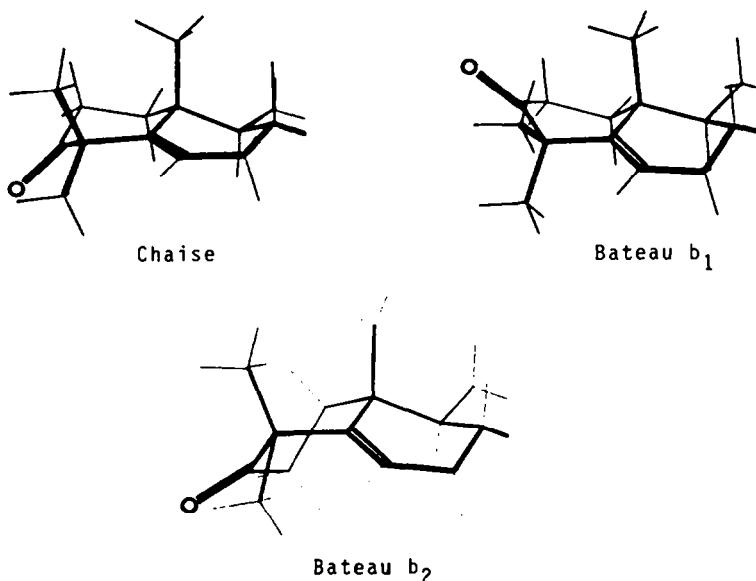
En ce qui concerne les dérivés 1 - 4, la seule conformation demi-chaise cyclohexénique a été considérée. Parmi toutes les conformations possibles, elle est la seule énergétiquement favorisée <sup>12,13</sup> bien que la forme 1,2 diplanaire ne soit pas négligeable dans le cas du cyclohexène <sup>14</sup>. Dans le cas particulier du cétro-3 androstène-5,6 1, les calculs énergétiques indiquent une différence de 2,3 kcal.mole<sup>-1</sup> entre les demi-chaises quasi-trans et quasi-cis ou 1,2 diplanaire, cette valeur est nettement supérieure à celle correspondant au cyclohexène, soit 1,20 kcal.mole<sup>-1</sup> <sup>14</sup> et inférieure à la valeur calculée pour la forme croisée symétrique de la cyclohexanone <sup>13</sup>. Les calculs énergétiques conformationnels (tableau I) ont été effectués en réduisant la chaîne latérale à un méthyle. La chaîne latérale correspondant au valérate de méthyle substitué donne lieu en effet à de multiples conformations permises par la libre rotation autour des différentes liaisons C-C. Il n'est pas nécessaire de les prendre en compte, la position 17 étant suffisamment éloignée pour ne pas influencer la conformation du cycle A.

T a b l e a u I

		Energies conformationnelles calculées (kcal.mole)						
		A demi- chaise	A ch.	A b <sub>1</sub>	A b <sub>2</sub>			
						A ch.	A b <sub>1</sub>	A b <sub>2</sub>
<u>1</u>		37,7						
						42,8	46,9	45,6
<u>2</u>		37,9						
						42,2	45,7	45,7
<u>3</u>		40,7						
						51,2	52,3	52,8
<u>4</u>		48,9						
						49,4	50,4	54,9
<u>5</u>		40,6	44,7	43,0				
						44,4	42,6	48,1

On peut se rendre compte immédiatement que l'énergie conformationnelle croît lorsque les insaturations disparaissent et que les méthyles en 4 apparaissent. Dans la majorité des cas 5 - 9, la conformation chaise est favorisée comparativement aux deux conformations "bateau". Les énergies de ces dernières sont variables. L'introduction du méthyle 4 $\beta$  entraîne une forte interaction avec le méthyle 19; elle disparaît en partie lorsque la conformation bateau présente la fonction cétone en proue. L'interaction de cette dernière avec le méthyle 19 est énergétiquement moindre que la précédente. Les différences énergétiques entre les conformations ch. et  $b_1$  s'amenuisent du fait des diverses congestions stériques imposées par les méthyles.

La cétone 10 représente un cas particulier dans la mesure où les carbones  $sp_2$  du cycle B et les interactions entre méthyles favorisent la forme bateau d'après LEVISALLES, GORODETSKY et MAZUR <sup>15,16</sup> d'une part, ALLINGER <sup>17</sup> d'autre part, alors que GOLFIER et FETIZON pensent qu'il est très difficile de faire un choix entre l'une des formes chaise aplatie, bateau aplati et qu'il existe peut-être un équilibre entre ces différentes formes <sup>18</sup>. Les trois conformations principales déduites de l'examen d'un modèle sont les suivantes :



Les calculs d'énergie conformationnelle sont en faveur de la première interprétation (tableau I); la différence énergétique de  $1,85 \text{ kcal.mole}^{-1}$  est représentative d'un pourcentage conformationnel de 96 % en faveur du bateau croisé  $b_1$ . En éliminant la conformation  $b_2$  d'énergie trop élevée du fait d'une forte interaction 1-3 diaxiale entre méthyles, il reste le bateau  $b_1$  en faveur duquel subsistent les indications supplémentaires suivantes. Le déplacement chimique vers les champs forts du méthyle 19, soit 0,85 ppm, est compatible avec la conformation  $b_1$  bien que les critiques formulées par GOLFIER à l'encontre du cône d'anisotropie du carbonyle soient judicieuses <sup>19</sup>. Il n'en demeure pas moins que les résultats traduisant l'hydrogénation de 10: formation unique de l'hydroxy 3 $\beta$ cholène-5 oate-24 de méthyle en premier lieu, suivie de l'addition  $\alpha$  de l'hydrogène à l'insaturation-5,6 ensuite, s'interprètent facilement en considérant le bateau  $b_1$  caractérisé par la fonction cétone en proue. Cette conformation est celle admise par différents auteurs <sup>15,16</sup>. Il en est de même pour des molécules apparentées <sup>20,21</sup> bien que le D.C.O. ne soit pas toujours en mesure d'étayer le choix de la conformation. Une telle indétermination pose le problème de la validité de la relation entre la mesure du D.C.O. et la conformation adoptée pour la représentation graphique.

## Mesure des dichroïsme circulaires

En adoptant finalement la conformation optimisée énergétiquement indiquée tableau I, nous avons rassemblé dans le tableau II, les mesures de l'ellipticité moléculaire  $[\Theta] = 3300 \Delta\epsilon$  et les visualisations graphiques correspondantes des molécules obtenues par un programme adjoint à la minimisation énergétique, traceur de graphes.

Tableau II

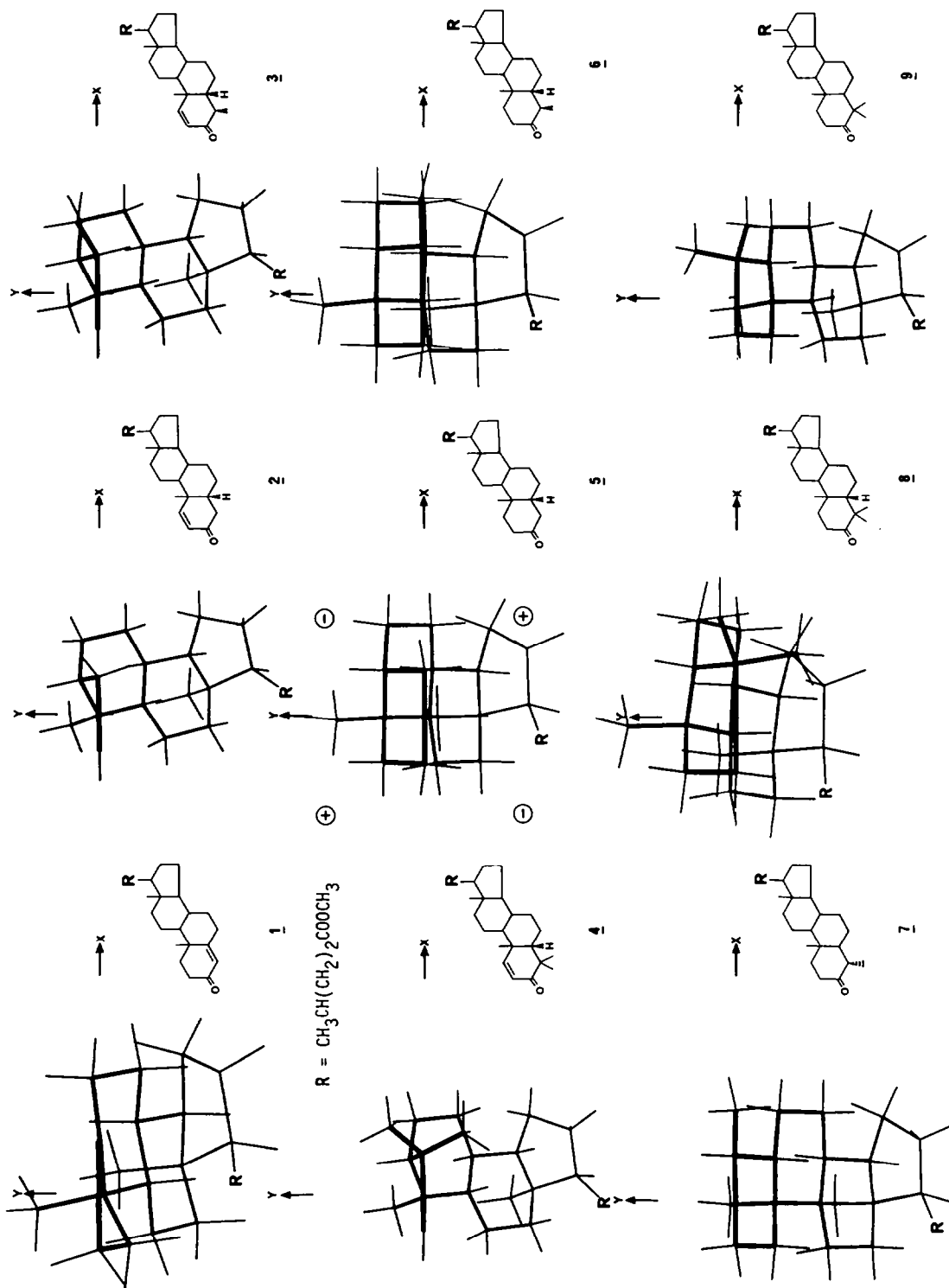
Dichroïsme circulaire optique ( $R = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO}_2\text{CH}_3$ )

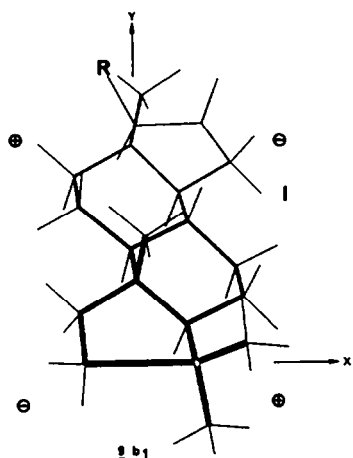
	$\lambda_{\text{max}}$ (nm)	$\Delta\epsilon$	$[\Theta]$	C(mg/ml)		$\lambda_{\text{max}}$ (nm)	$\Delta\epsilon$	$[\Theta]$	C(mg/ml)		
<u>1</u>		223,5	+ 8,7	+ 28900	0,2	<u>6</u>		285	- 0,4	- 1300	1
<u>2</u>		231	+ 18,5	+ 60900	0,2	<u>7</u>		288,5	+ 1,3	+ 4200	0,95
<u>3</u>		235,5	+ 17,4	+ 57500	0,2	<u>8</u>		299	- 0,9	- 3100	0,2
<u>4</u>		232	+ 13,1	+ 43100	0,2	<u>9</u>		309	- 0,3	- 900	1,25
<u>5</u>		292	- 0,82	- 2700	0,2	<u>10</u>		299	+ 1,0	+ 3200	0,2

L'examen des diverses représentations graphiques 1 - 9 laisse entendre que la contribution de la chaîne latérale au D.C.O. est négative. En effet, la comparaison du D.C.O. de 5 avec celui de la cholestanone-3,  $[\Theta] = +4400$ <sup>22</sup> et avec celui de la coprostanone-3,  $[\Theta] = -2300$ <sup>2</sup> mesurés dans le méthanol, sont en faveur d'une contribution négative. Il y a lieu d'en tenir compte pour justifier les D.C.O. négatifs de 6, 8 et 9. Par ailleurs, les variations structurales de la chaîne latérale telles que  $R = \text{CH}_3\text{CH CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{CH CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$  et  $\text{CH}_3\text{CH CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$  n'entraînent aucune variation du D.C.O. de la structure diméthyl-4,4 androstanone-3 9 : il demeure faiblement négatif.

Remarquons également que les composés de la série 5 $\alpha$ , 7 et 9 caractérisés respectivement par un méthyle et deux méthyles en 4 présentent des D.C.O. de signe différent, conformément à la règle établie<sup>23</sup>. Par contre, en série 5 $\beta$ , les D.C.O. des composés 5, 6 et 8 demeurent négatifs, quelle que soit la substitution en 4. Comparativement à 9, la présence de l'insaturation-5,6 dans 10 provoque l'inversion du signe correspondant, en accord également avec une remarque de DJERASSI<sup>24</sup>. L'indétermination la plus flagrante dans l'évaluation a priori du D.C.O. correspond à la représentation 8 pour laquelle les éléments structuraux se répartissent dans les quatre quadrants. Celui de 9 est faiblement négatif de par l'addition des contributions du méthyle 4 $\beta$  et de la chaîne latérale situés dans des octants négatifs.

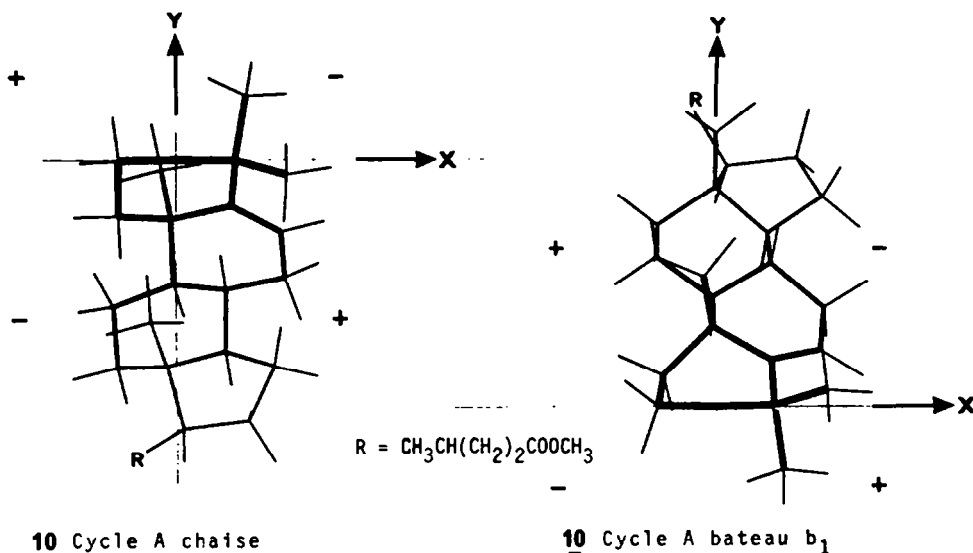
Dans le cas des composés 8 et 9, la différence énergétique entre les conformations ch. et b<sub>1</sub> étant voisine de 1 kcal.mole<sup>-1</sup>, la contribution de b<sub>1</sub> au D.C.O. n'est plus négligeable étant donné que cette conformation est présente pour 15 à 16 % environ. Sachant que le D.C.O.





mesuré correspond à la superposition pondérée des dichroïsmes relatifs aux différentes conformations en présence, la conformation minoritaire peut, à l'extrême limite, imposer le signe de son dichroïsme. Dans le cas de 9, la représentation  $b_1$  est en faveur d'une contribution négative, alors que le signe correspondant à la représentation  $ch.$  n'est pas du tout évident.

Les deux graphes relatifs à la molécule 10 sont représentatifs d'une double ambiguïté dans la mesure où ils ne permettent pas l'évaluation a priori du D.C.O. et, par suite, la conformation adoptée par le cycle A. Il ne nous paraît pas nécessaire de réaliser une étude des effets de solvants à ce propos. JACQUESY et LEVISALLES ont montré, dans une étude approfondie, que les variations de la constante diélectrique ne doivent pas être reliées à la conformation bateau du cycle A<sup>22</sup>. Il en est de même pour l'analyse proposée par MOSCOWITZ, MISLOW, GLASS et DJERASSI à propos des cétones  $\beta,\gamma$  insaturées<sup>25</sup>: en effet quelle que soit la conformation adoptée pour 10, l'homoconjugaison entre la fonction cétone et l'insaturation-5,6 paraît négligeable.



Finalement, la forte interaction diaxiale 1,3 entre les méthyles 4 $\beta$  et 19 présente dans 10 serait responsable de l'inversion de conformation, alors que le dérivé saturé correspondant 9 abandonne la conformation  $b_1$  pour revenir à  $ch.$ <sup>6,20</sup>.

### C O N C L U S I O N

La modélisation moléculaire énergétique est un outil particulièrement efficace pour la discussion du dichroïsme circulaire optique dans la mesure où elle permet d'établir sans ambiguïté les conformations des molécules étudiées. C'est ainsi que la conformation du cycle A de la diméthyl-4,4 cholène-5 one-3 oate-24 de méthyle est définitivement fixée. Le programme traceur de graphes permet ensuite la discussion rigoureuse du D.C.O., les imprécisions graphiques étant éliminées. Les différents exemples présentés illustrent finalement les limites de l'utilisation du D.C.O. à la détermination structurale.

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

La synthèse des composés 1 - 10 a été décrite précédemment (Partie IV).

Les mesures de D.C.O. ont été effectuées à l'Institut des Substances Naturelles de GIF-sur-YVETTE sur un appareil JOBIN YVON auto-dichrograph Mark V, dans le méthanol redistillé sur

Zn puis sur Na .

Les calculs ont été réalisés sur un ordinateur NAS 9080, au Centre Inter-régional de Calcul Electronique d'ORSAY (C.I.R.C.E.) du Centre National de la Recherche Scientifique .

### Remerciements

Nous remercions très vivement J. M. BERNASSAU qui nous a permis l'accès à ses différents programmes et Mesdames J. BASTARD et M. BERTRANNE pour leur amicale assistance .

### BIBLIOGRAPHIE

- 1 . P. CRABBE, Applications de la dispersion rotatoire optique et du dichroïsme circulaire optique en chimie organique, Gauthier-Villars, Paris (1968) .
- 2 . W. MOFFITT, R. B. WOODWARD, A. MOSCOWITZ, W. KLYNE et C. DJERASSI, J. Am. Chem. Soc., 83, 4013 (1961)
- 3 . G. ARANDA, M. FETIZON et N. TAYEB, Part. IV .
- 4 . a) N. L. ALLINGER et Y. YUH, Q. C. P. E., 12, 395 (1980)  
b) N. L. ALLINGER, J. Am. Chem. Soc., 99, 8127 (1977) .
- 5 . a) G. ARANDA, J. M. BERNASSAU et M. FETIZON, J. Org. Chem., 42, 4256 (1977)  
b) J. M. BERNASSAU, M. FETIZON et I. HANNA, Tetrahedron, 35, 1649 (1979)  
c) J. M. BERNASSAU, M. FETIZON et I. HANNA, Tetrahedron, 35, 1653 (1979)  
d) J. M. BERNASSAU, M. FETIZON, I. HANNA, J. RENS et C. VIGER, Tetrahedron, 35, 1657 (1979)  
e) J. M. BERNASSAU, M. FETIZON et E. R. MAIA, J. Chem. Phys., sous presse .
- 6 . D. LOGANATHAN et G. K. TRIVEDI, J. Org. Chem., 51, 3366 (1986) .
- 7 . a) G. FERGUSON, E. W. Mc CAULEY, J. M. MIDGLEY, J. M. ROBERTSON et W. B. WHALLEY, Chem. Comm., p. 954 (1970)  
b) N. L. ALLINGER, U. BURKERT, W. H. DECAMP, Tetrahedron, 33, 1891 (1977) .
- 8 . E. L. ELIEL, N. L. ALLINGER, S. J. ANGYAL et G. A. MORRISON, Conformational Analysis, Intersc. publi., New York (1965) .
- 9 . J. LEVISALLES et J. C. N. MA, Bull. Soc. Chim., p. 1597 (1962) .
- 10 . a) R. BUCOURT, Bull. Soc. Chim., p. 1262 (1963)  
b) R. BUCOURT et D. HAINAUT, Bull. Soc. Chim., p. 1366 (1965) ; p. 501 (1966) .
- 11 . R. BUCOURT, Bull. Soc. Chim., p. 2080 (1964) .
- 12 . E. L. ELIEL, N. L. ALLINGER, S. J. ANGYAL et G. A. MORRISON, Conformational Analysis, Intersc. publi., New York, p. 109 (1965) .
- 13 . R. BUCOURT et D. HAINAUT, Bull. Soc. Chim., p. 4562 (1967) .
- 14 . R. BUCOURT et D. HAINAUT, C. R. Acad. Sci., 258, 3305 (1964) .
- 15 . B. B. DEWHURST, J. S. E. HOLKER, A. LABLACHE-COMBIER, M. R. G. LEEMING, J. LEVISALLES et J. P. PETE, Bull. Soc. Chim., p. 3259 (1964) .
- 16 . M. GORODETSKY et Y. MAZUR, Tetrah. Letters, p. 227 (1964) .
- 17 . U. BURKERT et N. L. ALLINGER, Tetrahedron, 34, 807 (1978) .
- 18 . M. FETIZON et M. GOLFIER, Bull. Soc. Chim., p. 850 (1966) .
- 19 . M. GOLFIER, Thèse ès-sc. phys., Paris, p. 35 (1964) .
- 20 . D. T. CROPP, B. B. DEWURST et J. S. E. HOLKER, Chem. and Ind., p. 209 (1961) .
- 21 . D. T. CROPP, B. B. DEWURST, A. LABLACHE-COMBIER et J. LEVISALLES, Chem. and Ind., p. 1667 (1961) .
- 22 . J. C. JACQUESY et J. LEVISALLES, Bull. Soc. Chim., p. 1538 (1965) .
- 23 . P. CRABBE, Applications de la dispersion rotatoire optique et du dichroïsme circulaire optique en chimie organique, p. 96, Gauthier-Villars, Paris (1968) .
- 24 . C. DJERASSI, O. HALPERN, V. HALPERN et B. RINIKER, J. Am. Chem. Soc., 80, 4001 (1958) .
- 25 . A. MOSCOWITZ, K. MISLOW, M. A. W. GLASS et C. DJERASSI, J. Am. Chem. Soc., 84, 1945 (1962) .