

SYNTHÈSE D'ANTIBIOTIQUES TRITERPÉNIQUES À PARTIR D'ACIDES BILIAIRES—I

FONCTIONNALISATION EN 15 DE L'ACIDE APOCHOLIQUE†

G. ARANDA et M. FETIZON*

Laboratoire de Synthèse Organique, Ecole Polytechnique, 91128 Palaiseau Cedex, France

(Received in France 23 November 1979)

Abstract—Allylic oxidation of apocholic acid and some of its derivatives by *N*-bromosuccinimide in the presence of water and a base is regiospecific leading to 15-keto or 15-hydroxy compounds, depending upon the experimental conditions and the nature of the substrate.

Résumé—L'oxydation allylique de l'acide apocholique et de quelques-uns de ses dérivés par la *N*-bromosuccinimide en présence d'eau et d'une base est régiospécifique et conduit à des composés 15-cétoniques ou 15-hydroxylés, selon les conditions expérimentales et la nature du substrat.

La réactivité des différents *N*-haloamides donne lieu à de nombreuses possibilités d'oxydation dont les divers mécanismes ont été pour la plupart discutés.¹ Certains résultats de Finucane et Thomson d'une part,² et de Friedman, Gorodetsky et Mazur d'autre part,³ sont relatifs à l'oxydation de méthylènes allyliques par la *N*-bromosuccinimide en différents milieux, aqueux ou non, sous irradiation ultra-violette ou visible. L'oxydation photochimique de méthylènes benzyliques par le brome en solution benzénique est également signalée.⁴ Cette méthode d'oxydation est susceptible d'application aux dérivés de l'acide apocholique 1, obtenu à partir de l'acide cholique, matière première aisément disponible (Fig. 1).

L'acide apocholique est en effet un précurseur intéressant de synthèses d'acides triterpéniques en particulier de ceux possédant des propriétés antibiotiques.⁵ Ces derniers acides peuvent être isolés, laborieusement d'ailleurs, de différentes souches de basidiomycètes (*Polyporus betulinus* Fr., *Polyporus benzoinus* Fr., *Lenzites trabea*, etc.).

La méthode envisagée implique une fonctionnalisation appropriée en 15, par exemple en cétone, qui doit permettre la méthylation en 14 α , et la migration de l'insaturation en 8.9. Ce problème a été résolu en série 5 α par Woodward, Patchett, Barton, Ives et Kelly⁶ lors de la synthèse du lanostérol à partir du cholestérol.

En série 5 β , la migration de la double liaison en 8.9 est *a priori* plus facile⁷ mais il faut s'attendre à en encombrement stérique de la face α , source d'éventuelles difficultés supplémentaires.

RESULTATS GÉNÉRAUX

L'ensemble des résultats obtenus par irradiation en lumière visible de dérivés d'acide apocholique en présence de *N*-bromosuccinimide (NBS) dans un solvant aqueux contenant un carbonate alcalin ou une base organique faible, est schématisé Fig. 2.

Le Tableau 1 regroupe les diverses combinaisons entre solvants et bases qui ont été étudiées. Le dioxanne conduit très sensiblement aux mêmes résultats que le tétrahydrofurane (THF). Le pourcentage d'eau entre les limites choisies (de 7.5–25%) a peu d'influence sur le cours de la réaction.

L'irradiation en lumière visible du mélange NBS/dérivé biliaire fait apparaître immédiatement une coloration jaune vif intense, qui disparaît plus ou moins rapidement selon la nature du couple solvant/base utilisé. Le mesure du temps nécessaire à la décoloration permet ainsi de dresser une échelle qualitative de la réactivité de l'agent d'oxydation sur un substrat donné: autrement dit, la réactivité est d'autant plus grande que le temps de décoloration est court.

Aucune réaction n'est observée avec le couple acétone aqueuse/ Na_2CO_3 . Les temps de décoloration augmentent dans l'ordre suivant: THF, $\text{H}_2\text{O}/\text{CaCO}_3$ < acétone, $\text{H}_2\text{O}/\text{CaCO}_3$ < THF, $\text{H}_2\text{O}/\text{pyridine}$ < acétone, $\text{H}_2\text{O}/\text{pyridine}$ < THF, $\text{H}_2\text{O}/\text{Na}_2\text{CO}_3$.

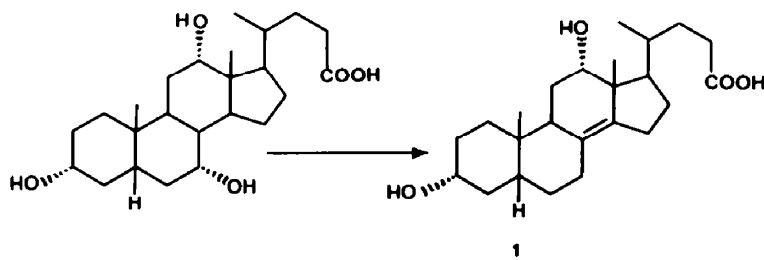


Fig. 1.

†Ces résultats ont fait l'objet d'une communication préliminaire au Colloque International consacré aux Substances Naturelles, Bruxelles 20 et 21 Avril 1978.

Tableau 1.

D E R I V E S (Série 58, Figure 2)	SOLVANT	BASE	% H ₂ O	Temps d'irradiation	Produit isolé	RENDMENT
I) R ₁ = R ₂ = OH R ₃ = COOH R ₁ = R ₂ = OH R ₃ = COOH	<u>1</u> dioxanne THF	pyridine CaCO ₃	15 10	15 min. 9 à 15 min.	céto-15 céto-15	<u>2</u> <u>2</u> 45 à 50 % 61 %
II) R ₁ = R ₂ = OH R ₃ = COOCH ₃ R ₁ = R ₂ = OH R ₃ = COOCH ₃ R ₁ = R ₂ = OH R ₃ = COOCH ₃ R ₁ = R ₂ = OH R ₃ = COOCH ₃	<u>3</u> dioxanne THF THF THF	pyridine CaCO ₃ pyridine CaCO ₃	15 15 15 15	30 min. 30 min. 30 min. 15 min.	céto-15 céto-15 céto-15 alcools-OH (15α + 15β)	<u>4</u> <u>4</u> <u>4</u> <u>5</u> 50 à 60 % 60 % 38 %
R ₁ = R ₂ = OH R ₃ = COOCH ₃	acétone	CaCO ₃	20	15 min.	alcools-OH (15α + 15β)	<u>5</u> 35 %
III) R ₁ = R ₂ = OH R ₃ = CON(CH ₂) ₄ O R ₁ = R ₂ = OH R ₃ = CON(CH ₂) ₄ O R ₁ = R ₂ = OH R ₃ = CON(CH ₂) ₄ O	<u>6</u> THF THF	CaCO ₃ pyridine	15 15	40 min. 15 min.	céto-15 alcools-OH (15α + 15β)	<u>7</u> <u>8</u> 60 % 54 %
R ₁ = R ₂ = OH R ₃ = CON(CH ₂) ₄ O	acétone	CaCO ₃	15	15 min.	alcools-OH (15α + 15β)	<u>8</u> 50 %
IV) R ₁ = C ₆ H ₅ COO R ₂ = OH R ₃ = CON(CH ₂) ₄ O	<u>9</u> THF	CaCO ₃	15	40 min.	céto-15	<u>10</u> 60 %
V) R ₁ = C ₂ H ₅ COO R ₂ = O R ₃ = COOCH ₃	<u>12</u> THF	CaCO ₃	25	25 min.	alcools-OH (15α + 15β)	<u>13</u> 75 %
VI) R ₁ = AcO R ₂ = H R ₃ = COOCH ₃	<u>15</u> THF	CaCO ₃	10	15 min.	céto-15	<u>16</u> 48 %
VII) R ₁ = R ₂ = AcO R ₃ = COOH R ₁ = R ₂ = AcO R ₃ = COOH	<u>17</u> THF dioxanne	pyridine CaCO ₃	15 7,5	1 h. 30 1 h. 30	céto-15 céto-15	<u>18</u> <u>18</u> 70 % 60 %

VIII) $R_1 = R_2 = \text{AcO}$ $R_3 = \text{COOCH}_3$	19	THF	CaCO_3	7,5	35 min.	céto-15	20	70 à 80 %
$R_1 = R_2 = \text{AcO}$ $R_3 = \text{COOCH}_3$		THF	CaCO_3	20	30 min.	céto-15	20	70 à 80 %
$R_1 = R_2 = \text{AcO}$ $R_3 = \text{COOCH}_3$		acétone	pyridine	20	15 min.	alcools-OH (15a + 15b)	21	50 à 55 %
$R_1 = R_2 = \text{AcO}$ $R_3 = \text{COOCH}_3$		acétone	CaCO_3	20	15 min.	alcools-OH (15a + 15b)	24	50 à 55 %
Diacétoxy-3a,12a,5b cholène-8,14, hydroxy- 15b, oate-24 de méthyle								
IX) $R_1 = R_2 = \text{AcO}$ $R_3 = \text{CON}(\text{CH}_2)_4\text{O}$	22	THF	Na_2CO_3	7,5	15 min.	céto-15	20	95 à 100 %
$R_1 = R_2 = \text{AcO}$ $R_3 = \text{CON}(\text{CH}_2)_4\text{O}$	23	THF	CaCO_3	7,5	1 h.	céto-15	24	70 %
X) $R_1 = R_2 = \text{C}_6\text{H}_5\text{COO}$ $R_3 = \text{CON}(\text{CH}_2)_4\text{O}$	25	THF	CaCO_3	7,5	45 min.	céto-15	26	60 %
XI) $R_1 = R_2 = \text{O}$ $R_3 = \text{COOH}$	27	THF	CaCO_3	15	1 h. 30	alcools-OH (15a + 15b)	28	70 à 80 %
XII) $R_1 = R_2 = \text{O}$ $R_3 = \text{COOCH}_3$	29	THF	CaCO_3	7,5	1 h. 15	alcools-OH (15a + 15b)	30	70 %
$R_1 = R_2 = \text{O}$ $R_3 = \text{COOCH}_3$		THF	CaCO_3	15	1 h.	alcools-OH (15a + 15b)	30	80 %
XIII) $R_1 = R_2 = \text{O}$ $R_3 = \text{CON}(\text{CH}_2)_4\text{O}$	31	THF	CaCO_3	15	1 h. 30	alcools-OH (15a + 15b)	32	80 %

(HN(CH₂)₄O = morpholine)

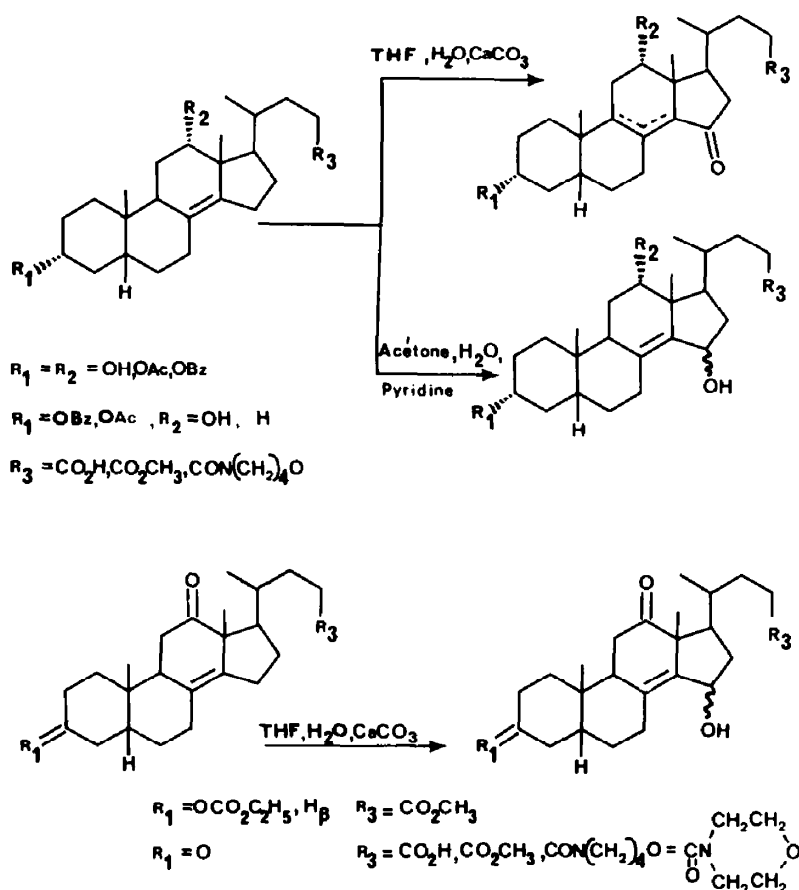


Fig. 2.

En pratique, il est possible de limiter la réaction à l'hydroxylation en 15, ou de la laisser se poursuivre jusqu'à la formation de la cétone, sous la condition toutefois d'approprier la quantité d'agent bromant (NBS) au couple solvants/base convenablement choisi.

Si le substrat est déjà cétonique en 12, la réaction s'arrête à l'hydroxylation en 15, quelles que soient les conditions opératoires.

La dicétone 12.15 ne peut être obtenue que par oxydation ultérieure du produit résultant de la réaction précédente à l'aide du réactif de Jones, par exemple dans l'acétone à 0°.

L'hydroxylation en 15 conduit toujours à un mélange de deux isomères (RMN ^1H et ^{13}C), l'alcool majoritaire représentant 80–85%. D'une manière générale, les tentatives de séparation des divers alcools 15 α et 15 β par cristallisations successives ou par chromatographie ont échoué. Ces dernières conduisent en particulier à des fractions fortement colorées dont les spectres IR sont caractérisés par une absorption à 1660 cm^{-1} correspondant à la fonction diène. Les cas le plus significatif correspond à l'acide apocholique dont les mélanges obtenus après irradiation fournissent après recristallisation, le dihydroxy-3 α ,12 α choladène-8,9-14,15 oïque-24; $F = 230\text{--}235^\circ$ (IR: $\nu_{\text{C}=\text{C}} = 1660\text{ cm}^{-1}$; UV: $\lambda_{\text{max}} = 248$, $\epsilon = 13760$; RMN ^{13}C : trois carbones quaternaires oléfiniques et un =CH; RMN ^1H : un hydrogène sous forme de triplet mal résolu à 5.5 ppm). Ce dérivé diénique est identique à un échantillon obtenu par déshydrogénation sélénieuse de l'acide apocholique.⁶

Dans le cas du diacétoxy-3 α ,12 α ,5 β cholène-8(14-oate-24 de méthyle 19, l'alcool le plus abondant 21 est 15 α (Fig. 3).

En effet, la structure de l'alcool majoritaire 21 peut être déterminée de la façon suivante. La réduction par le borohydrure de sodium du céto-15 diacétoxy-3 α ,12 α ,5 β cholène-8(14) oate-24 de méthyle 20 donne un seul produit, stable dans les conditions de recristallisation ou de chromatographie. La forme de la molécule conduit à envisager comme très probable l'attaque par la face α : l'alcool obtenu serait donc 15 β (Fig. 3), identique à l'alcool minoritaire 22 obtenu par irradiation, après comparaison des données de la RMN du ^{13}C en particulier. L'effet de solvant en RMN du proton, (comparaison entre les spectres dans la pyridine et le deutérochloroforme), confirme cette prédiction. Le signal du méthyle 18, dans le cas de l'alcool de réduction 22 est fortement déplacé vers les champs faibles de 1.07 à 1.22 ppm, lors de la variation de solvant CDCl_3 , pyridine. L'alcool majoritaire 21 obtenu par irradiation présente par contre un déplacement du méthyle 18 négligeable, de 0.91 à 0.90 ppm. Dans les mêmes conditions, le méthyle 19 varie respectivement de 0.86 à 0.83 ppm pour 21 et de 0.87 à 0.84 ppm pour 22.

Les spectres de RMN ^{13}C des alcools 15 α et 15 β sont pratiquement identiques, sauf en ce qui concerne les signaux des carbones C_8 , C_{14} et surtout C_7 (Tableau 4). La différence est assez nette pour permettre désormais une détermination de la stéréochimie d'alcools allyliques analogues. Ces attributions compatibles avec celles

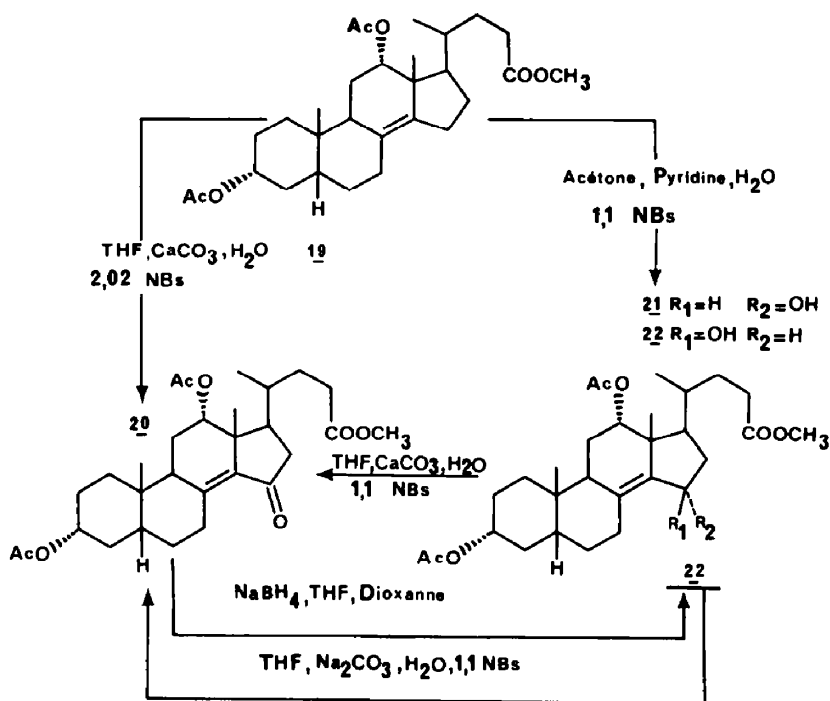


Fig. 3.

récemment présentées en série 5 α , complètent particulièrement les données de la RMN du ^{13}C relatives aux stérols et diols allyliques hydroxylés en 15.⁹

Reactions secondaires

Quand l'hydroxyle en 3 n'est pas protégé, ce dernier est partiellement oxydé en cétone, sauf si l'on utilise l'acétone aqueuse pour solvant.¹⁰

La réaction secondaire la plus intéressante, et probablement à terme la plus utile, est la migration partielle de la liaison éthylénique en 8,9 dans les conditions qui permettent d'obtenir les dérivés céto-15. Les produits obtenus correspondent à un mélange des isomères $\Delta^{8,9}$ et $\Delta^{8,14}$ (IR, RMN ^{13}C), le premier représentant 10–20% du second. Cette migration intervient spontanément même si les fonctions hydroxy en 3 et 12 sont protégées. Elle n'est pas d'origine photochimique: le même réaction effectuée en particulier avec 19, (Fig. 3) en présence de benzophénone comme photosensibilisateur conduit à la même quantité du produit final 20.

La migration partielle de l'insaturation en 8,9 est également observée en milieu basique lors des tentatives de méthylation en 14 de divers substrats céto-15 $\Delta^{8,14}$. Elle est également observée en milieu acide lors par exemple de l'oxydation par le réactif de Jones, du mélange d'alcools 8 obtenu à partir de l'amide apocholique (III, Table I), suivie de la formation de l'éthylène acétal en 3: on obtient principalement l'isomère $\Delta^{8,9}$ (absence de cétone conjuguée d'après les spectres UV et IR).

Il est intéressant de noter que, selon Woodward, Patchett, Barton, Ives et Kelly,⁶ pour un composé similaire en série 5 α , la double liaison est beaucoup plus stable en position Δ^7 qu'en $\Delta^{8,9}$. Cette observation est à rapprocher de celle de Bucourt: dans une méthyl octaline *trans*, la double liaison est plus stable en 2 qu'en 1. C'est le contraire en série *cis*.⁷

Mécanismes de la réaction

Les résultats indiquent clairement que la fonctionnalisation sous forme de céto-15 procède par deux étapes successives nécessitant respectivement un équivalent de NBS. Lorsque l'oxydation par les agents bromants est conduite sous irradiation, il est admis que le mécanisme est complexe: la réaction correspondrait à une superposition de mécanismes radicalaires et ioniques.¹ Nous avons vérifié que l'irradiation était indispensable pour obtenir l'oxydation allylique des dérivés de l'acide apocholique. Par ailleurs, en l'absence de celle-ci, les oxydations en 3 et 12 sont négligeables, alors que l'acide cholique conduit, dans les mêmes conditions, à l'acide désoxycholique.¹ Autrement dit, l'irradiation par la lumière visible accélère considérablement les diverses oxydations.

On n'a pas observé d'addition sur la double liaison 8,14 qui est très peu accessible, alors que l'androstène-16 fournit dans les mêmes conditions un mélange de dérivé dibromé et une cétone α -bromée.¹² Dans d'autres cas, la bromhydrine formée conduit à l'alcool allylique après déhydrobromation ou à l'époxyde.¹ L'irradiation UV de divers substrats dans des solvants anhydres, en présence de brome ou de *N*-bromosuccinimide conduit apparemment à des hydroperoxydes non isolables sans qu'il y ait formation décelable d'alcools intermédiaires.³ Par contre, en présence d'un co-réactant tel que le tétraacétate de plomb, Barton, Lier et McGhie obtiennent un dérivé α acétoxylyl allylique,¹³ de configuration identique à celle des alcools majoritaires précédemment décrits ici.

L'oxydation de la fonction alcool secondaire ou primaire par les agents bromants est décrite généralement selon deux interprétations qui fonctionnent soit à une forme hypobromite, soit à une bromhydrine instable.^{14,15} Dans les deux cas, il y a lieu d'éliminer l'hydrogène porté par le carbone hydroxylé, dont la plus ou moins grande

accessibilité dépend de sa conformation d'une part et des influences électroniques et conformationnelles du substituant 12, d'autre part. L'importance de tels effets conformationnels lors des oxydations chromiques a déjà été mise en évidence par Barton,¹⁶ Schreiber et Eschenmoser.¹⁷

CONCLUSION

Les principaux aspects de l'oxydation allylique par la *N*-bromosuccinimide en milieu aqueux ont été éclaircis. L'influence de différents facteurs dont dépendent les deux étapes de la réaction a été dégagée. Entre autres, la méthode d'hydroxylation se révèle intéressante, les dérivés naturels hydroxylés en 15 étant relativement peu nombreux.^{18,19}

Les dérivés céto-12 ne permettent pas la fonctionnalisation directe sous forme de céto-15, indispensable pour une éventuelle étude de l'alcoylation 14 α . La méthode d'oxydation en 15 précédemment décrite par Cuilleron, Fetizon et Golfier²⁰ se révèle mieux appropriée à ce genre de dérivés. Avec des rendements de 40 à 75% qui s'apparentent à ceux déjà indiqués,²⁰ la méthode décrite ici se révèle particulièrement simple, rapide et régiospécifique alors que l'emploi du complexe CrO_3 /pyridine, préconisé par Dauben, Lorber et Fullerton²¹ pour les oxydations allyliques de doubles liaisons encombrées conduit à des mélanges.

Bien que certaines oxydations allyliques soient réalisées régiospécifiquement dans de bonnes conditions,^{22,23} l'élaboration et la mise en oeuvre des réactifs sont moins aisées que celles qui sont présentées ici.

L'introduction d'oxygène en 15 sur un squelette stéroïde fournit des composés qui, non seulement sont des intermédiaires pour l'édification du squelette triterpénique, mais présentent d'après Tsuda, Parisch et Schroepfer, des propriétés inhibitrices de la synthèse du cholestérol.^{9,22,24}

PARTIE EXPERIMENTALE

La synthèse de certains substrats utilisés (Tableau 1) a déjà été décrite par ailleurs.²⁰ 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 des échantillons cristallisés ont été effectuées au Laboratoire Central de Microanalyses du C.N.R.S. à Gif-sur-Yvette. Elles sont compatibles avec la structure annoncée sauf pour les dérivés polyhydroxylés qui cristallisent avec des molécules de solvant: eau, alcool, etc. Les différentes synthèses et l'ensemble des données spectroscopiques sont présentées respectivement dans les chapitres ci-après. Les spectres UV des dérivés céto-15 ont été enregistrés dans le méthanol sur spectrophotomètre Varian Cary 118. Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer 257 en solution dans le tétrachlorure de carbone, le chloroforme ou dans le Nujol.

Synthèses et technique d'irradiation

L'acide apocholique 1 est obtenu selon une modification de la méthode longue et laborieuse, décrite par Devor et Marlow.²⁵ Après déshydratation de l'acide cholique purifié, $F = 194-196^\circ$, par le chlorure de zinc à l'ébullition de l'acétone très pure, la solution acétonique jaune clair est versée dans un mélange froid en parties égales d'acétone et d'eau. L'acide apocholique précipité est réduit en poudre et lavé sur Büchner par du chloroforme froid. La poudre blanche récupérée après séchage, soit 35-38 g à partir de 50 g d'acide cholique est recristallisée 2 fois du méthanol aqueux ou du mélange acétone, eau et acide acétique. $F = 168-172^\circ$, insoluble dans le CHCl_3 .

L'amidation de l'acide apocholique par la morpholine est réal-

isée à partir de l'anhydride mixte obtenu par action du chloroformiate d'éthyle dans le chlorure de méthylène à 0° , en présence de triéthylamine. Après chromatographie sur gel de silice, l'amide est recristallisée du mélange acétone, éther isopropylique, $F = 166-168^\circ$. Rendement: 75-80%.

La morpholine a été choisie de préférence à d'autres amines car les résonances qui la caractérisent en RMN du ^1H et particulièrement du ^{13}C ne prêtent pas à ambiguïté avec celles relatives au squelette stéroïde. Par ailleurs, les amides qu'elle forme avec les dérivés de l'acide apocholique sont appropriées aux tentatives ultérieures de méthylation en 14 α .

Les dérivés acétylés ou benzoylés de l'amide apocholique ou de l'apocholate de méthyle sont obtenus par action du chlorure ou de l'anhydride d'acide dans la pyridine selon les conditions habituelles. Les dérivés cétoniques en 3 et 12 sont obtenus par oxydation avec les réactifs de Jones des alcools correspondants dans l'acétone à 0° .

Le diacétoxy-3 α ,12 α ,5 β cholène-8,14 hydroxy 15 β oate-24 de méthyle 22 est obtenu par réduction du dérivé céto-15 20 (Fig. 3) par NaBH_4 dans le dioxanne et le THF, en présence d'acide borique. Il a été recristallisé 2 fois du méthanol. $F = 185-189^\circ$. IR (CCl_4) = 3610, 2880, 1735, 1365, 1378, 1235 et 1030 cm^{-1} .

Technique d'irradiation

Les solvants indiqués sont purifiés avant emploi. Le THF est distillé sur FeSO_4 et l'acétone sur K_2CO_3 . Le *N*-bromosuccinimide fréquemment recristallisé de l'eau, séché sous vide en présence de P_2O_5 est gardé à basse température.

Les modes opératoires suivants sont les plus représentatifs de la méthode générale d'oxydation allylique des dérivés de l'acide apocholique. Ils sont conduits sous atmosphère d'azote.

Dihydroxy-3 α ,12 α ,5 β cholène-8,14 céto-15 oïque-24 2 (I, Tableau 1)

2×10^{-3} moles d'acide apocholique (0.780 g) sont dissoutes dans 36 ml de THF et 4 ml d'eau, en présence de 6×10^{-3} moles de CaCO_3 (0.600 g) dans un flacon Erlenmeyer de 100 ml équipé d'une entrée d'azote et d'un réfrigérant. L'irradiation est réalisée par une lampe Osram nitraphot de 250 Watts, placée horizontalement en regard immédiat de l'Erlenmeyer. 4.04 moles de *N*-bromosuccinimide (0.728 g) sont jetées dans la solution, sous agitation magnétique efficace, dès le début de l'irradiation. Une coloration jaune vif apparaît immédiatement et disparaît en 5 mn environ, alors que le THF est porté à l'ébullition à la suite de l'échauffement provoqué par la lampe. 10 à 15 min plus tard, l'irradiation est stoppée et 100 ml de CH_2Cl_2 sont ajoutés à la solution. La phase organique est lavée 3 fois avec 25 ml d'eau, séchée sur Na_2SO_4 , distillée sous vide à une température aussi modérée que possible. La mousse blanche faiblement colorée, soit 0.80 à 0.85 g diluée avec 2 ml de CHCl_3 dépose des cristaux absolument insolubles dans le chloroforme, $F = 185-189^\circ$, Rendement = 61% dont la recristallisation particulièrement difficile du mélange ternaire acétone, H_2O , acide acétique, livre des petits cristaux. $F = 188-192^\circ$, IR cm^{-1} (Nujol) = 3400, 1720 et 1625; UV: $\lambda_{\text{max}} = 260\text{ nm}$, $\epsilon = 8074$. Le choix d'un autre couple, solvant, H_2O /base n'apporte pas d'amélioration à celui indiqué ci-dessus. L'analyse de l'huile résiduelle sur gel de silice HF 254 après action du diazométhane, indique un mélange complexe de composés correspondants à l'oxydation des hydroxyles en 3 et 12 d'une part et au basculement de l'insaturation en 8.9 d'autre part.

Dihydroxy-3 α ,12 α ,5 β cholidène-8.9-14,15 oïque-24

Les diverses tentatives réalisées pour isoler les dérivés hydroxylés en 15 de l'acide apocholique n'ont pratiquement pas abouti; quels que soient les couples solvants/bases choisis (THF , $\text{H}_2\text{O}/\text{Na}_2\text{CO}_3$; THF , $\text{H}_2\text{O}/\text{pyridine}$; acétone, $\text{H}_2\text{O}/\text{pyridine}$; acétone, $\text{H}_2\text{O}/\text{CaCO}_3$) et la quantité de NBS utilisée de 1.10 à 2 équivalents. La recristallisation de l'acétone à laquelle on ajoute quelques gouttes d'acide acétique aqueux, des différents lots cristallisés directement obtenus, $F = 205-225^\circ$, fournit des microcristaux blancs, $F = 230-235^\circ$, qui correspondent, après comparaison avec un échantillon authentique, au diène Δ -8.9-14.15 résultant de la déshydratation du composé hydroxylé en 15.

Dihydroxy-3 α ,12 α ,5 β cholène-8,14 céto-15 oate-24 de méthyle et morpholamido-24 4 et 7 (II et III, Tableau I)

Dans des conditions opératoires semblables à celles décrites pour l'acide apocholique, l'ester méthylique et l'amide morpholinique correspondants conduisent au dérivé céto-15 qui sont isolés sous la forme amorphe après chromatographie sur gel de silice avec un rendement de 50 à 60%. Toutefois l'analyse chromatographique sur plaque de silice HF 254, indiquée avec l'acétate d'éthyle pour éluant, après 3 ou 4 éluions successives, que les dérivés céto-15 $\Delta^{8,14}$ fluorescents, sont contaminés par une faible quantité de céto-15 $\Delta^{8,9}$ non fluorescents. Après une nouvelle chromatographie sur plaque, éluant acétate d'éthyle et 3 éluions successives, ces deux composés sont caractérisés respectivement par les données spectroscopiques suivantes: IR cm^{-1} (CCl_4): 3600, 3400, 1740, 1705, 1625, 1375 et 1170; UV: λ_{max} = 263 nm, ϵ = 9706. IR cm^{-1} (CHCl_3): 3600, 3640, 1700, 1625 avec épaulement à 1650, 1110; UV: λ_{max} = 262 nm, ϵ = 9700.

Dihydroxy-3 α ,12 α ,5 β cholène-8,14 hydroxy 15 α + 15 β oate-24 de méthyle 5 (II, Tableau I)

10^{-3} mole d'apocholate de méthyle ($F = 60-65^\circ$ ou $80-83^\circ$, dont le point de fusion dépend du solvant de recristallisation) (0.404 g) est dissoute dans 17 ml de THF et 3 ml d'eau en présence de 0.20 ml de pyridine et 1.50×10^{-3} mole de *N*-bromosuccinimide (0.267 g). La coloration jaune vif disparaît après 7-8 mn. L'irradiation est stoppée après 15 min. La mousse récupérée selon la méthode habituelle, soit 0.412 g est chromatographiée sur Florisil. L'éther éthylique élue 93 mg d'un mélange de l'apocholate initial et de dérivés oxydés également en 3; l'acétate d'éthyle élue 138 mg d'un mélange de l'apocholate et du dérivé céto-15. L'éther éthylique contenant 5% de CH_3OH , élue 160 mg d'un produit cristallisé blanc, Rendement = 38%, qui correspond au mélange d'alcools OH-15 qui recristallisent de l'éther éthylique auquel on ajoute quelques gouttes de CH_3OH . $F = 170-174^\circ$.

L'analyse chromatographique sur gel de silice HF 254 des différentes fractions recueillies indique après 2 éluions successives avec l'acétate d'éthyle pour éluant: $R_f = 0.71$ pour l'apocholate de méthyle et $R_f = 0.61$ pour le dérivé céto-15. Avec l'acétate d'éthyle contenant 5% de CH_3OH , les deux alcools OH-15 sont caractérisés après deux éluions successives par $R_f = 0.46$ et 0.34.

Cette situation reste globalement inchangée si l'irradiation est conduite dans 16 ml d'acétone et 4 ml d'eau, en présence de CaCO_3 dans les mêmes conditions: la mousse récupérée fournit directement après dissolution dans le mélange éther isopropylique, hexane, 0.150 g de cristaux blancs, $F = 145-150^\circ$. Les différents lots de cristaux ont été réunis et fournissent après deux recristallisations du mélange acétone, hexane, une faible quantité d'un échantillon: $F = 174-183^\circ$.

Dihydroxy-3 α ,12 α ,5 β cholène-8,14, hydroxy 15 α + 15 β morpholamido-24 8 (III, Tableau I)

10^{-3} mole de dihydroxy-3 α ,12 α ,5 β cholène-8,14 morpholamido-24, $F = 166-168^\circ$ (0.459 g) est dissoute dans 17 ml de THF et 3 ml d'eau en présence de 0.20 ml de pyridine et 1.25×10^{-3} mole d'agent bromant (0.222 g). La décoloration s'effectue en 6 à 7 min. L'irradiation est stoppée après 15 min. La mousse récupérée selon la méthode habituelle, soit 0.465 g, dissoute dans 2-3 ml d'acétone, dépose 0.258 g de cristaux, $F = 200-210^\circ$. L'emploi du couple acétone, $\text{H}_2\text{O}/\text{CaCO}_3$ livre dans les mêmes conditions 0.240 g du mélange cristallisé des deux alcools, $F = 170-200^\circ$. L'analyse chromatographique sur gel de silice HF 254 indique avec l'acétate d'éthyle contenant 5% de CH_3OH pour éluant, après 4 éluions successives, que ces cristaux quelle que soit l'origine correspondent à deux composés en proportions variables caractérisés par $R_f = 0.62$ et 0.44. Après 3 recristallisations successives du mélange acétone, CH_3OH , les différents lots de cristaux précédents aboutissent à des échantillons aux points de fusion variant entre 225 et 235° , insolubles dans le chloroforme, IR (Nujol) cm^{-1} : 3540 et 1650.

Benzoyloxy-3 α ,5 β cholène-8,14, dicéto-12,15 morpholamido-24 11 (d'après IV, Tableau I)

10^{-3} mole de benzoyloxy-3 α ,5 β cholène-8,14, hydroxy-12 α morpholamido-24 9 (0.563 g) est dissoute dans 18 ml de THF et 2 ml d'eau, en présence de 4.5×10^{-3} moles de CaCO_3 (0.45 g) et 3×10^{-3} moles de *N*-bromosuccinimide (0.534 g). La couleur jaune intense disparaît après 12 min. L'irradiation et l'agitation magnétique sont maintenues pendant 40 min. La mousse récupérée très légèrement colorée est dissoute dans 30 ml d'acétone purifiée sur KMnO_4 , redistillée sur K_2CO_3 . A la température du bain de glace, 1 ml du réactif de Jones contenant 1.25×10^{-3} mole d'oxydant est ajouté goutte à goutte. L'agitation étant maintenue 5 min, l'excès d'oxydant est ensuite détruit par du CH_3OH . La mousse faiblement colorée en jaune récupérée, soit 0.52 g est chromatographiée sur Florisil avec le mélange CHCl_3 , acétate d'éthyle, 3/1 pour éluant. La première fraction non fluorescente sur gel de silice HF 254, soit 95 mg, représente le céto-15 non conjugué. La deuxième fraction fluorescente, soit 0.39 g, est recristallisée de l'éther isopropylique. $F = 165-168^\circ$. IR cm^{-1} (CCl_4): 1710, 1655, 1620, 1460, 1380 et 1120. UV: λ_{max} = 263 nm, ϵ = 9786.

Ethoxycarbonyloxy-3 α ,5 β cholène-8,14 dicéto-12,15, oate-24 de méthyle 14 (d'après V, Tableau I)

Il a été obtenu suivant un mode opératoire semblable à celui du dicéto-12,15 précédent, $F = 142-145^\circ$, identique à un échantillon préparé antérieurement selon une technique différente.²⁰ IR cm^{-1} (CCl_4): 1740, 1710, 1622, 1450, 1260 et 1240. UV: λ_{max} = 263 nm, ϵ = 9516.

Acétoxy-3 α ,5 β cholène-8,14, céto-15, oate-24 de méthyle 16 (VI, Tableau I)

0.275 g d'acétoxy-3 α ,5 β cholène-8,14 oate-24 de méthyle ($F = 73-77^\circ$) (0.64×10^{-3} mole) sont dissous dans 11.5 ml de THM et 1.30 ml d'eau, en présence de 2×10^{-3} moles de CaCO_3 (0.20 g) et 1.34×10^{-3} mole d'agent bromant (0.239 g). La décoloration s'effectue en 7 min. L'irradiation est stoppée après 15 min. Le produit récupéré est chromatographié sur plaque avec le chloroforme à 5% d'acétate d'éthyle pour éluant. Après 2 éluions successives, nous récupérons la fraction fluorescente, soit 0.197 g, qui recristallise du mélange hexane, éther, $F = 112-114^\circ$. Cet échantillon est identique à celui préparé antérieurement selon une technique différente.²⁰ IR cm^{-1} (CCl_4): 1735, 1705, 1627, 1365, 1240 et 1030. UV: λ_{max} = 261 nm, ϵ = 11252.

Diacétoxy-3 α ,12 α ,5 β cholène-8,14, céto-15 oate-24 de méthyle 20 (Fig. 3) (VIII, Tableau I)

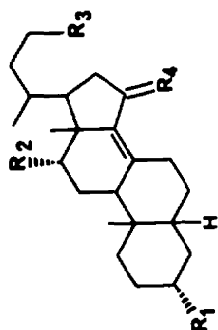
10^{-3} mole de diacétoxy-3 α ,12 α ,5 β cholène-8,14 oate-24 de méthyle 19 $F = 137-140^\circ$ (0.488 g) est dissoute dans 18.5 ml de THF et 1.50 ml d'eau, en présence de 3×10^{-3} moles de CaCO_3 (0.30 g) et 2.20×10^{-3} moles de *N*-bromosuccinimide (0.393 g). L'irradiation sous atmosphère d'azote et l'agitation sont maintenues 35 min. Après récupération habituelle, la recristallisation directe de mélange hexane, éther fournit 0.30 à 0.35 g du céto-15 attendu 20. $F = 154-158^\circ$. La chromatographie directe de la mousse récupérée sur gel de silice H fournit 0.40 g du céto-15 cristallisé 20, Rendement = 80%, caractérisé après recristallisation du mélange précédent par $F = 156-159^\circ$.

L'irradiation, dans les mêmes conditions, en présence de 0.25-0.50 et 1×10^{-3} mole de benzophénone ne modifie pas le résultat final.

L'utilisation des divers couples acétone, $\text{H}_2\text{O}/\text{CaCO}_3$, THF, $\text{H}_2\text{O}/\text{Na}_2\text{CO}_3$ et THF, $\text{H}_2\text{O}/\text{pyridine}$, dans les mêmes conditions qui ci-dessus, ne modifie pas le résultat final de l'irradiation: le dérivé céto-15 est toujours majoritaire. IR cm^{-1} (CCl_4): 2860, 1730, 1700, 1622, 1370, 1360, 1230 et 1028. UV: λ_{max} = 259 nm, ϵ = 9734.

0.50×10^{-3} mole de diacétoxy-3 α ,12 α ,5 β cholène-8,14 hydroxy 15 β oate-24 de méthyle 22, soit 0.252 g, sont dissous dans 9.25 ml de THF et 0.75 ml d'eau, en présence de 1.50×10^{-3} mole de Na_2CO_3 (0.159 g) et 0.55×10^{-3} mole de *N*-bromosuccinimide (0.098 g). La coloration jaune disparaît après 6 min; l'irradiation et l'agitation sont stoppées après 15 min. La récupération selon

Tableau 2. Pouvoirs rotatoires des dérivés de l'acide apocholeque



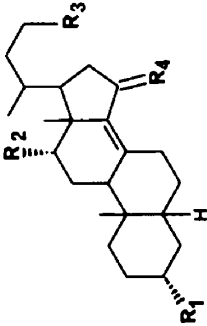
D E R I V E S		F °C	SOLVANT	Conc.	Na 589	Hg 578	Hg 546	Hg 436	
$R_1 = R_2 = OH$	$R_3 = COOH$	$R_4 = H_2$	<u>1</u>	168-172	dioxanne	0,727	+ 38°4	+ 39°89	+ 44°84 + 70°15
$R_1 = R_2 = OH$	$R_3 = COOH$	$R_4 = H_2$	<u>1</u>	168-172	éthanol	1,055	+ 43°6	+ 45°16	+ 50°33 + 99°53
$R_1 = R_2 = OH$	$R_3 = COOH$	$R_4 = O$	<u>2</u>	188-192	éthanol	0,825	+ 97°7	+ 102°7	+ 118°5 + 236°8
$R_1 = R_2 = OH$	$R_3 = COOCH_3$	$R_4 = H_2$	<u>3</u>	80-83	dioxanne	1,25	+ 34°64	+ 36°04	+ 40°48 + 63°96
$R_1 = R_2 = OH$	$R_3 = COOCH_3$	$R_4 = H_2$	<u>3</u>	80-83	éthanol	1,015	+ 40°4	+ 41°97	+ 46°65 + 91°23
$R_1 = R_2 = OH$	$R_3 = COOCH_3$	$R_4 = O$	<u>4</u>	amorphe	dioxanne	1,085	+ 130°3	+ 137°1	+ 162° + 376°4
$R_1 = R_2 = OH$	$R_3 = COOCH_3$	$R_4 = H, OH + OH$	<u>5</u>	170-174 (a)	dioxanne	1,05	+ 32°2	+ 32°95	+ 36°38 + 52°0
$R_1 = R_2 = OH$	$R_3 = CON(CH_2)_4O$	$R_4 = H_2$	<u>6</u>	166-168	dioxanne	0,865	+ 34°10	+ 35°26	+ 39°65 + 62°4
$R_1 = R_2 = OH$	$R_3 = CON(CH_2)_4O$	$R_4 = H_2$	<u>6</u>	166-168	éthanol	0,736	+ 33°4	+ 34°24	+ 38°3 + 60°3
$R_1 = R_2 = OH$	$R_3 = CON(CH_2)_4O$	$R_4 = H, OH + OH$	<u>8</u>	200-210 (b)	CHCl ₃	1,075	+ 51°16	+ 53°9	+ 61°4 + 118°1
$R_1 = R_2 = OH$	$R_3 = CON(CH_2)_4O$	$R_4 = H, OH + OH$	<u>8</u>	200-210	éthanol	0,92	+ 53°8	+ 56°5	+ 64°3 + 120°7
$R_1 = C_6H_5COO$	$R_2 = OH$	$R_3 = CON(CH_2)_4O$	<u>9</u>	120-122	dioxanne	1,020	+ 54°02	+ 56°6	+ 64°1 + 108°7
$R_1 = C_6H_5COO$	$R_2 = OH$	$R_3 = CON(CH_2)_4O$	<u>10</u>	amorphe	dioxanne	1,096	+ 73°2	+ 76°5	+ 87°8 + 163°2
$R_1 = C_6H_5COO$	$R_2 = R_4 = O$	$R_3 = CON(CH_2)_4O$	<u>11</u>	165-168	dioxanne	1,166	+ 102°5	+ 107°7	+ 124°5 + 255°7
$R_1 = C_2H_5COO$	$R_2 = O$	$R_3 = CON(CH_2)_4O$	<u>12</u>	121-125	dioxanne	1,010	+ 62°18	+ 64°5	+ 71°7 + 101°9
$R_1 = C_2H_5COO$	$R_2 = R_4 = O$	$R_3 = COOCH_3$	<u>14</u>	142-145	dioxanne	1,100	+ 132°5	+ 145°3	+ 168°6 + 348°6

$R_1 = \text{AcO}$	$R_2 = \text{H}$	$R_3 = \text{COOCH}_3$	$R_4 = \text{H}_2$	15	73-77	dioxanne	1,00	+ 62°7	+ 65°4	+ 74°1	+ 124°2
$R_1 = \text{AcO}$	$R_2 = \text{H}$	$R_3 = \text{COOCH}_3$	$R_4 = \text{O}$	16	112-114	dioxanne	0,545	+ 146°66	+ 154°73	+ 181°68	+ 400°2
$R_1 = \text{AcO}$	$R_2 = \text{H}$	$R_3 = \text{COOCH}_3$	$R_4 = \text{O}$	16	112-114	CHCl_3	0,673	+ 166°25	+ 176°3	+ 206°6	+ 444°2
$R_1 = R_2 = \text{AcO}$	$R_3 = \text{COOCH}_3$	$R_4 = \text{H}_2$		19	137-140	dioxanne	1,25	+ 87°6	+ 91°2	+ 103°4	+ 169°9
$R_1 = R_2 = \text{AcO}$	$R_3 = \text{COOCH}_3$	$R_4 = \text{O}$		20	156-159	dioxanne	1,30	+ 178°5	+ 188°1	+ 219°3	+ 466°7
$R_1 = R_2 = \text{AcO}$	$R_3 = \text{COOCH}_3$	$R_4 = \text{H, OH}\alpha + \text{OH}\beta$		21	150-170 ^(a)	dioxanne	1,050	+ 50°2	+ 55°5	+ 63°5	+ 109°2
$R_1 = R_2 = \text{AcO}$	$R_3 = \text{COOCH}_3$	$R_4 = \text{H}\alpha, \text{OH}\beta$		22	185-189	dioxanne	1,285	+ 67°3	+ 70°	+ 79°	+ 129°1
$R_1 = R_2 = \text{AcO}$	$R_3 = \text{CON}(\text{CH}_2)_4\text{O}$	$R_4 = \text{H}_2$		23	138-142	dioxanne	0,89	+ 82°9	+ 86°5	+ 97°75	+ 161°
$R_1 = R_2 = \text{AcO}$	$R_3 = \text{CON}(\text{CH}_2)_4\text{O}$	$R_4 = \text{O}$		24	amorphe	dioxanne	1,01	+ 132°9	+ 140°	+ 163°2	+ 347°2
$R_1 = R_2 = \text{C}_6\text{H}_5\text{COO}$	$R_3 = \text{CON}(\text{CH}_2)_4\text{O}$	$R_4 = \text{H}_2$		25	135-139	CHCl_3	0,986	+ 40°77	+ 42°7	+ 48°07	+ 79°7
$R_1 = R_2 = \text{C}_6\text{H}_5\text{COO}$	$R_3 = \text{CON}(\text{CH}_2)_4\text{O}$	$R_4 = \text{O}$		26	amorphe	CHCl_3	0,864	+ 93°07	+ 98°38	+ 114°58	+ 240°5
$R_1 = R_2 = \text{C}_6\text{H}_5\text{COO}$	$R_3 = \text{CON}(\text{CH}_2)_4\text{O}$	$R_4 = \text{O}$		26	amorphe	dioxanne	1,007	+ 88°78	+ 93°54	+ 109°53	+ 242°3

(a) Après chromatographie rapide sur Florisil et une recristallisation

(b) Après une recristallisation

Tableau 3. RMN ¹H des dérivés de l'acide apocholique



D E R I V E S		Déplacements chimiques caractéristiques (ppm)	
R ₁ = R ₂ = OH	R ₃ = COOCH ₃ R ₄ = H ₂	<u>3</u>	0,86 (s, 3H, Me 18) - 0,82 (s, 3H, Me 19) - 0,975 (d, 3H, Me 21) - 3,63 (s, 3H, COOCH ₃) - 3,90 (t, 1H, H 12B)
R ₁ = R ₂ = OH	R ₃ = COOCH ₃ R ₄ = O	<u>4</u>	0,99 (s, 3H, Me 18) - 0,84 (s, 3H, Me 19) - 1,025 (d, 3H, Me 21) - 3,67 (s, 3H, COOCH ₃) - 4,10 (m, 1H, H 7)
R ₁ = R ₂ = OH	R ₃ = COOCH ₃ R ₄ = H, OHα + OHβ (a)	<u>5</u>	0,855 (s, 3H, Me 18) - 0,84 (s, 3H, Me 19) - 1,005 (d, 3H, Me 21) - 3,675 (s, 3H, COOCH ₃) - 3,96 (t, 1H, H 12B) - 4,66 (m, 1H, H 15B)
R ₁ = R ₂ = OH	R ₃ = CON(CH ₂) ₄ O R ₄ = H ₂	<u>6</u>	0,88 (s, 3H, Me 18) - 0,83 (s, 3H, Me 19) - 1,04 (d, 3H, Me 21) - 3,63 (m, 8H, CON(CH ₂) ₄ O) - 3,93 (t, 1H, H 12B)
R ₁ = R ₂ = OH	R ₃ = CON(CH ₂) ₄ O R ₄ = O	<u>7</u>	0,99 (s, 3H, Me 18) - 0,83 (s, 3H, Me 19) - 1,08 (d, 3H, Me 21) - 3,60 (m, 8H, CON(CH ₂) ₄ O) - 4,00 (m, 1H, H 7)
R ₁ = R ₂ = OH	R ₃ = CON(CH ₂) ₄ O R ₄ = H, OHα + OHβ (a)	<u>8</u>	0,87 (s, 3H, Me 18) - 0,83 (s, 3H, Me 19) - 1,04 (d, 3H, Me 21) - 3,65 (m, 7H, CON(CH ₂) ₄ O) - 4,67 (m, 1H, H 15B)
R ₁ = BzO	R ₂ = OH R ₃ = CON(CH ₂) ₄ O R ₄ = H ₂	<u>9</u>	0,88 (s, 3H, Me 18) - 0,87 (s, 3H, Me 19) - 1,05 (d, 3H, Me 21) - 3,63 (m, 8H, CON(CH ₂) ₄ O) - 4,00 (t, 1H H 12B) - 5,00 (m, 1H H 3B)
R ₁ = BzO	R ₂ = OH R ₃ = CON(CH ₂) ₄ O R ₄ = O	<u>10</u>	1,025 (s, 3H, Me 18) - 0,88 (s, 3H, Me 19) - 1,10 (d, 3H, Me 21) - 3,61 (m, 3H, CON(CH ₂) ₄ O) - 4,00 (t, 1H, H 12B) - 4,10 (m, 1H, H 7) - 5,00 (m, 1H, H 3B)
R ₁ = BzO	R ₂ = O R ₃ = CON(CH ₂) ₄ O R ₄ = O	<u>11</u>	1,42 (s, 3H, Me 18) - 1,09 (s, 3H, Me 19) - 1,00 (d, 3H, Me 21) - 3,62 (m, 8H, CON(CH ₂) ₄ O) - 4,09 (m, 1H, H 7) - 5,00 (m, 1H, H 3B)
R ₁ = C ₂ H ₅ COO	R ₂ = O R ₃ = COOCH ₃ R ₄ = H ₂	<u>12</u>	1,25 (s, 3H, Me 18) - 1,02 (s, 3H, Me 19) - 0,87 (d, 3H, Me 21) - 1,28 et 4,14 (t et q, 3 et 2H, CH ₃ CH ₂ COO 3α) - 3,64 (s, 3H, COOCH ₃) - 4,52 (m, 1H, H 3B)

$R_1 = C_2H_5OOCO$	$R_2 = R_4 = O$	$R_3 = COOCH_3$	14	1,40 (s, 3H, Me 18) - 1,06 (s, 3H, Me 19) - 0,93 (d, 3H, Me 21) - 1,31 et 4,18 (t et q, 3 et 2H, $CH_2CH_2OOCOCH_3$) - 3,60 s, 3H, $COOCH_3$) - 4,62 (m, 1H, H 36)	
$R_1 = AcO$	$R_2 = H$	$R_3 = COOCH_3$	$R_4 = H_2$	15	0,81 (s, 3H, Me 18) - 0,83 (s, 3H, Me 19) - 1,00 (d, 3H, Me 21) - 2,00 (s, 3H, CH_3COO) - 3,65 (s, 3H, $COOCH_3$) - 4,73 (m, 1H, H 36)
$R_1 = AcO$	$R_2 = H$	$R_3 = COOCH_3$	$R_4 = O$	16	0,98 (s, 3H, Me 18) - 0,84 (s, 3H, Me 19) - 1,025 (d, 3H, Me 21) - 2,02 (s, 3H, CH_3COO) - 3,67 (s, 3H, $COOCH_3$) - 4,08 (m, 1H H 7) - 4,78 (m, 1H, H 36)
$R_1 = R_2 = AcO$	$R_3 = COOCH_3$	$R_4 = H_2$	19	0,90 (s, 3H, Me 18) - 0,83 (s, 3H, Me 19) - 0,80 (d, 3H, Me 21) - 1,93 et 2,00 (2s, 6H, CH_3COO) - 3,67 (s, 3H, $COOCH_3$) - 4,73 (m, 1H, H 36) - 5,10 (t, 1H, H 126)	
$R_1 = R_2 = AcO$	$R_3 = COOCH_3$	$R_4 = O$	20	1,05 (s, 3H, Me 18) - 0,88 (s, 3H, Me 19) - 0,88 (d, 3H, Me 21) - 1,95 et 2,04 (2s, 6H, CH_3COO) - 3,67 (s, 3H, $COOCH_3$) - 4,10 (m, 1H, H 7) - 4,73 (m, 1H, H 36) - 5,23 (t, 1H, H 126)	
$R_1 = R_2 = AcO$	$R_3 = COOCH_3$	$R_4 = H$, OH + OH	(a) 21	0,91 (s, 3H, Me 18) - 0,87 (s, 3H, Me 19) - 0,86 (d, 3H, Me 21) - 2,02 et 2,06 (2s, 6H, CH_3COO) - 3,65 (s, 3H, $COOCH_3$) - 4,66 à 4,68 (2m, 2H, H 36 et H 156) - 5,14 (t, 1H, H 126)	
$R_1 = R_2 = AcO$	$R_3 = COOCH_3$	$R_4 = H_3$, OH	22	1,07 (s, 3H, Me 18) - 0,86 (s, 3H, Me 19) - 0,83 (d, 3H, Me 21) - 2,01 et 2,02 (2s, 6H, CH_3COO) - 3,65 (s, 3H, $COOCH_3$) - 4,60 (m, 1H, H 36) - 4,75 (m, 1H, H 156) - 5,025 (t, 1H, H 126)	
$R_1 = R_2 = AcO$	$R_3 = CON(CH_2)_4O$	$R_4 = H_2$	23	0,90 (s, 3H, Me 18) - 0,86 (s, 3H, Me 19) - 0,83 (d, 3H, Me 21) - 2,02 et 2,04 (2s, 6H, CH_3COO) - 3,52 (m, 8H, $CON(CH_2)_4O$) - 4,60 (m, 1H, H 36) - 5,00 (t, 1H, H 126)	
$R_1 = R_2 = AcO$	$R_3 = CON(CH_2)_4O$	$R_4 = O$	24	1,06 (s, 3H, Me 18) - 0,92 (s, 3H, Me 19) - 0,86 (d, 3H, Me 21) - 2,03 et 2,07 (2s, 6H, CH_3COO) - 3,61 (m, 8H, $CON(CH_2)_4O$)	
$R_1 = R_2 = BzO$	$R_3 = CON(CH_2)_4O$	$R_4 = H_2$	25	1,00 (s, 3H, Me 18) - 0,90 (s, 3H, Me 19) - 0,86 (d, 3H, Me 21) - 3,45 (m, 8H, $N(CH_2)_4O$) - 4,81 (m, 1H, H 36) - 5,32 (t, 1H, H 126)	
$R_1 = R_2 = BzO$	$R_3 = CON(CH_2)_4O$	$R_4 = O$	26	1,17 (s, 3H, Me 18) - 0,93 (s, 3H, Me 19) - 0,92 (d, 3H, Me 21) - 3,60 (m, 8H, $N(CH_2)_4O$) - 4,17 (m, 1H, H 7) - 5,00 (m, 1H, H 36) - 5,53 (t, 1H, H 126)	
$R_1 = R_2 = O$	$R_3 = COOCH_3$	$R_4 = H_2$	29	1,30 (s, 3H, Me 18) - 1,10 (s, 3H, Me 19) - 0,89 (d, 3H, Me 21) - 3,66 (s, 3H, $COOCH_3$)	
$R_1 = R_2 = O$	$R_3 = COOCH_3$	$R_4 = H$, OH + OH	(a) 30	1,29 (s, 3H, Me 18) - 1,06 (s, 3H, Me 19) - 0,90 (d, 3H, Me 21) - 3,65 (s, 3H, $COOCH_3$) - 4,20 (m, 1H, H 156)	

(a) Les données relatives aux mélanges OH et OH correspondent à l'alcool OH (sa nettement majoritaire).s = singulet d = doublet t = triplet m = multiplet Bz = C_6H_5CO Ac = CH_3CO

Tableau 4. RMN ¹³C des dérivés de l'acide apocholeque

	<u>3</u>	<u>6</u>	<u>8</u>	<u>9</u>	<u>11</u>	<u>14</u>	<u>15</u>
C-1	34,6	34,6	34,7	34,3	34,4	34,1	34,4
C-2	30,9	30,9	31,4	27,0	27,0	26,7	27,1
C-3	71,6	71,5	71,3	74,6	73,6	76,6	74,2
C-4	36,1	36,1	36,2	32,0	32,1	31,9	34,4
C-5	42,3	42,3	42,1	42,1	41,5	41,3	42,1
C-6	26,6	26,7	27,6	26,7	27,5	27,4	27,1
C-7	26,3	26,3	26,1	25,9	22,4	22,2	25,8
C-8	127,4	127,4	136,3	127,1	152,1	152,0	126,8
C-9	31,3	31,2	32,4	31,3	41,1	40,9	36,0
C-10	36,2	36,2	36,4	36,2	39,2	39,0	36,3
C-11	26,5	26,7	26,9	26,7	40,6	40,5	19,5
C-12	72,0	72,0	72,0	71,9	211,8	211,4	37,3
C-13	47,4	47,4	47,8	47,3	53,9	53,6	42,7
C-14	138,1	138,1	141,7	138,3	138,3	138,2	141,8
C-15	24,7	24,7	69,3	24,6	204,3	204,2	24,7
C-16	27,4	27,4	38,8	27,2	41,1	40,9	27,2
C-17	47,4	47,3	44,0	47,2	44,6	44,3	42,1
C-18	19,3	19,3	20,3	19,3	20,5	20,4	18,1
C-19	24,0	24,0	24,2	23,9	24,0	23,9	23,6
C-20	33,9	34,1	33,8	34,1	34,4	34,1	34,0
C-21	17,7	17,9	17,8	17,9	18,8	18,5	18,8
C-22	31,1	31,3	30,7	31,1	30,3	31,0	31,1
C-23	30,9	29,8	30,1	29,8	29,8	30,1	30,9
R ₃	174,7 51,5	172,3 46,2 66,9	172,8 42,1 66,2	172,3 46,0 66,7	171,6 42,0 66,1	174,1 51,4 66,8	174,6 51,4

Les fonctions acétates sont caractérisées par 21,3 à 21,5 et 170,5 à 170,6.

Les fonctions benzoates sont caractérisées par 133 à 138 et 166,0 à 166,1.

La fonction éthoxycarbonyl est caractérisée par 14,2 - 63,7 et 154,5.

la méthode habituelle fournit quantitativement le dérivé céto-15 cristallisé 20.

Diacétoxy-3 α ,12 α ,5 β cholène-8,14, hydroxy 15 α +15 β , oate-24 de méthyle 21 (Fig. 3) (VIII, Tableau 1)

10⁻³ mole de diacétoxy-3 α ,12 α ,5 β cholène-8,14 oate-24 de méthyle 19 (0.488 g) est dissoute dans 16 ml d'acétone et 4 ml d'eau, en présence de 3 \times 10⁻³ moles de CaCO₃ (0.30 g) et 1.02 \times 10⁻³ mole de N-bromosuccinimide (0.182 g). La coloration jaune disparaît après 8 min; l'irradiation et l'agitation magnétique sont maintenues pendant 15 min. La mousse blanche récupérée selon la méthode habituelle est chromatographiée sur Florisil. L'élution est progressivement réalisée avec de l'hexane contenant 20, 40, 60, 80% de CHCl₃. Nous récupérons 64 mg d'un produit cristallisé correspondant au diacétoxy apocholate et 98 mg d'un produit cristallisé correspondant au dérivé céto-15 20. Le mélange chloroforme acétate d'éthyle en parties égales élue ensuite 0.240 g d'un produit non fluorescent sur plaque analytique correspondant aux alcools 21 et 22 qui recristallisent du mélange hexane, éther éthylique, F: 150–170° IR cm⁻¹ (CCl₄): 3600 à 3300, 1735, 1370, 1360, 1230 et 1025.

L'irradiation de 19 dans l'acétone aqueuse avec la pyridine et en présence de 1.10 \times 10⁻³ mole d'agent bromant pendant 15 min fournit un mélange pour ainsi dire identique à celui précédemment décrit. La chromatographie sur plaque de gel de silice Merck du mélange des deux alcools 21 et 22 fournit un lot important d'un dérivé fluorescent dont le spectre IR est caractérisé par une absorption à 1660 cm⁻¹, traduisant la déshydratation de l'alcool majoritaire.

Diacétoxy-3 α ,12 α et dibenzoyloxy-3 α ,12 α ,5 β cholène-8,14 céto-15, morpholamido-24 24 et 26 (IX et X, Tableau 1)

Selon le mode opératoire suivi pour atteindre la dérivé céto-15 20, ces deux diesters ont été obtenus sous forme amorphe malgré des chromatographies répétées. IR cm⁻¹ (CCl₄): 3400, 1730, 1700, 1648, 1622, 1230, 1114 et 1028. UV: λ_{max} = 259 nm, ϵ = 9357. IR cm⁻¹ (CCl₄): 1710, 1650, 1625, 1445, 1268 et 1110. UV: λ_{max} = 257 nm, ϵ = 9250.

Dicéto-3,12,5 β cholène-8,14, hydroxy 15 α +15 β oate-24 de méthyle 30 (XII, Tableau 1)

10⁻³ mole de dicéto-3,12,5 β cholène-8,14, oate-24 de méthyle, F = 121–124° (0.400 g) est dissoute dans 17 ml d'acétone + 3 ml d'eau en présence de 3 \times 10⁻³ moles de CaCO₃ (0.30 g) et 2.05 \times 10⁻³ moles de N-bromosuccinimide (0.365 g). L'irradiation est maintenue 1 h sous atmosphère d'azote. Le mousse très légèrement colorée récupérée selon la méthode habituelle dissoute dans un minimum d'éther, laisse déposer des cristaux, 145–155° qui se dégradent très facilement lors d'une tentative ultérieure de recristallisation. IR cm⁻¹ (CCl₄): 3580, 3410, 1730, 1710, 1428 et 1165. La chromatographie de l'huile résiduelle, sur gel de silice, fournit des fractions fortement colorées caractérisées par une absorption IR à 1660 cm⁻¹ compatible avec le diène résultant de la déshydratation de l'alcool majoritaire. Les mélanges des alcools 15 α +15 β obtenus avec les dérivés dicéto-3, 12 sont particulièrement sensibles à toutes les conditions provoquant la déshydratation.

Données spectroscopiques

Pouvoirs rotatoires des dérivés de l'acide apocholique. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés en solution dans un solvant

approprié à l'aide d'un polarimètre Perkin-Elmer 241 (Tableau 2).

RMN ¹H des dérivés de l'acide apocholique. Les spectres RMN du proton ont été enregistrés sur un appareil Varian T 60 ou NV 14 dans le chloroforme deutérié. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au TMS pour référence interne (Tableau 3).

Les spectres RMN du ¹³C ont été enregistrés en solution dans le CDCl₃ sur un appareil Varian CFT 20 ou XL 100-15 opérant selon le mode de la transformée de Fourier, à 20 ou 25.2 MHz. Les déplacements chimiques sont exprimés en p.p.m. par rapport au TMS pour référence interne avec une incertitude de \pm 0.15 ppm. $\delta(\text{CH}_3)_4\text{Si} = \delta(\text{CDCl}_3) - 77.1$ ppm. La variation de concentration entre les différents échantillons présente une influence négligeable, au plus 0.05 ppm. L'identification des différents carbones est compatible avec celle relative aux acides biliaires²⁶ et aux stérols hydroxylés en 15.⁹

BIBLIOGRAPHIE

- ¹R. Piller, *Chem. Rev.* **63**, 21 (1963); **43**, 271 (1948).
- ²B. W. Finucane et J. B. Thomson, *Chem. Comm.* 1220 (1969).
- ³N. Friedman, M. Gorodetsky et Y. Mazur, *Chem. Comm.* 874 (1971).
- ⁴G. E. Robinson et J. M. Vernon, *J. Chem. Soc. (C)* 2586 (1970).
- ⁵S. Marcus, *J. Biol. Chem.* **50**, 516 (1952).
- ⁶R. B. Woodward, A. A. Patchett, D. H. R. Barton, D. A. J. Ives et R. B. Kelly, *J. Chem. Soc.* 1131 (1957).
- ⁷R. Bucourt et D. Hainaut, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1366 (1965).
- ⁸R. K. Callow, *J. Chem. Soc.* 462 (1936).
- ⁹M. Tsuda, E. J. Parisch et G. J. Schroeffer, *J. Org. Chem.* **44**, 1282 (1979).
- ¹⁰L. F. Fieser et S. Rajagopalan, *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 5530 (1950).
- ¹¹L. F. Fieser et S. Rajagopalan, *Ibid.* **71**, 3938 (1949).
- ¹²V. Balogh, J. C. Beloeil et M. Fetizon, *Tetrahedron* **33**, 1321 (1977).
- ¹³D. H. R. Barton, E. F. Lier et J. F. McGhie, *J. Chem. Soc. (C)* 1031 (1968).
- ¹⁴J. Lecomte et H. Gault, *Comp. Rend. Acad. Sci.* **238**, 2538 (1954).
- ¹⁵J. Kawanami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **34**, 671 (1961).
- ¹⁶D. H. R. Barton, *Experientia* **6**, 316 (1950); *J. Chem. Soc.* 1027 (1953).
- ¹⁷J. Schreiber et A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **38**, 1929 (1955).
- ¹⁸J. Fried, P. Grabowich, E. F. Sabo et A. I. Cohen, *Tetrahedron* **20**, 2297 (1964).
- ¹⁹M. Hamonnière, A. Fournet, M. Leboeuf, A. Bouquet et A. Cave, *C.R. Acad. Sci. Paris C* 1045 (1976).
- ²⁰C. Y. Cuilleron, M. Fetizon et M. Golfier, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1193 (1970).
- ²¹W. G. Dauben, M. Lorber, et D. S. Fullerton, *J. Org. Chem.* **34**, 3587 (1969).
- ²²R. J. Chorvat et B. N. Desai, *J. Org. Chem.* **44**, 3974 (1979).
- ²³E. Mappus et C. Y. Cuilleron, *J. Chem. Res.* 42 (1979).
- ²⁴E. J. Parisch, T. E. Spike et G. J. Schroeffer, *Chem. and Phys. of Lipids* **18**, 233 (1977).
- ²⁵A. W. Devor et H. W. Marlow, *J. Am. Chem. Soc.* **68**, 2101 (1946).
- ²⁶D. Leibfritz et J. D. Roberts, *Ibid.* **95**, 4996 (1973).