

SYNTHÈSE D'ANTIBIOTIQUES TRITERPÉNIQUES
À PARTIR D'ACIDES BILIAIRES

III. SYNTHÈSES PAR ÉPOXYDATION ET CYCLOPROPANATION
D'INTERMÉDIAIRES SUSCEPTIBLES DE CONDUIRE AUX
DÉRIVÉS MÉTHYLES $14\alpha\Delta^{(8,9)}$.

G. ARANDA, M. FETIZON et N. TAYEB

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

J. GUILHEM et C. PASCARD

Laboratoire de Cristallochimie, Institut de Chimie des
Substances Naturelles, C.N.R.S., 91190 GIF-sur-YVETTE, France.

(Received in France 13 May 1985)

Abstract - Epoxidation and cyclopropanation of various derivatives of apocholic acid have been studied in order to obtain intermediates which could lead to the structures indicated in the title. Stereochemistry and spectroscopic data of the obtained compounds are discussed on the basis of the diffraction crystal structures.

Résumé - L'époxydation et la cyclopropanation de certains dérivés de l'acide apocholique ont été étudiées afin d'obtenir des synthons susceptibles de conduire aux structures désignées dans le titre. La stéréochimie et les données spectroscopiques des composés obtenus sont commentées avec l'appui des structures cristallines.

II : Introduction du méthyle 14α associé à $\Delta^{(8,9)}$.

L'époxydation d'alcools allyliques et de leurs dérivés, esters ou éthers, par les peracides ou les oxydes métalliques, a donné lieu à toute une série de travaux axés principalement sur la stéréochimie des époxydes obtenus. On doit à HENBEST et WILSON les premiers commentaires sur la relation entre les effets directeurs du substituant allylique et la stéréochimie de l'époxyde introduit¹. Il n'en demeure pas moins que l'analyse des différents exemples qui ont été présentés souffrent d'une absence de rigueur dans la mesure où ils sont incomplets et utilisent trop souvent les dérivés obtenus à partir de ces époxydes^{1,2,3,4,5}. Par ailleurs, la plupart de ces études correspondent à des structures non rigides qui entraînent certaines confusions en raison du mélange des époxydes auxquels elles conduisent^{6,7}.

Opposés à différents cuprates, les époxydes 8 dérivés de l'acide apocholique 1a représentent des intermédiaires possibles pour l'introduction du méthyle 14α associé à l'insaturation $\Delta^{(8,9)}$ ⁸. Il en est de même des composés obtenus par cyclopropanation α de substrats insaturés provenant de l'acide apocholique après une hydrogénolyse appropriée. Sous condition d'obtenir la stéréochimie indiquée, ces intermédiaires présenteraient un double avantage par rapport à celui précédemment décrit⁸ : introduction plus aisée du méthyle 14α et facilité d'accès à des composés ne comportant pas de groupe céto-15, contrairement aux résultats antérieurs^{8,9}.

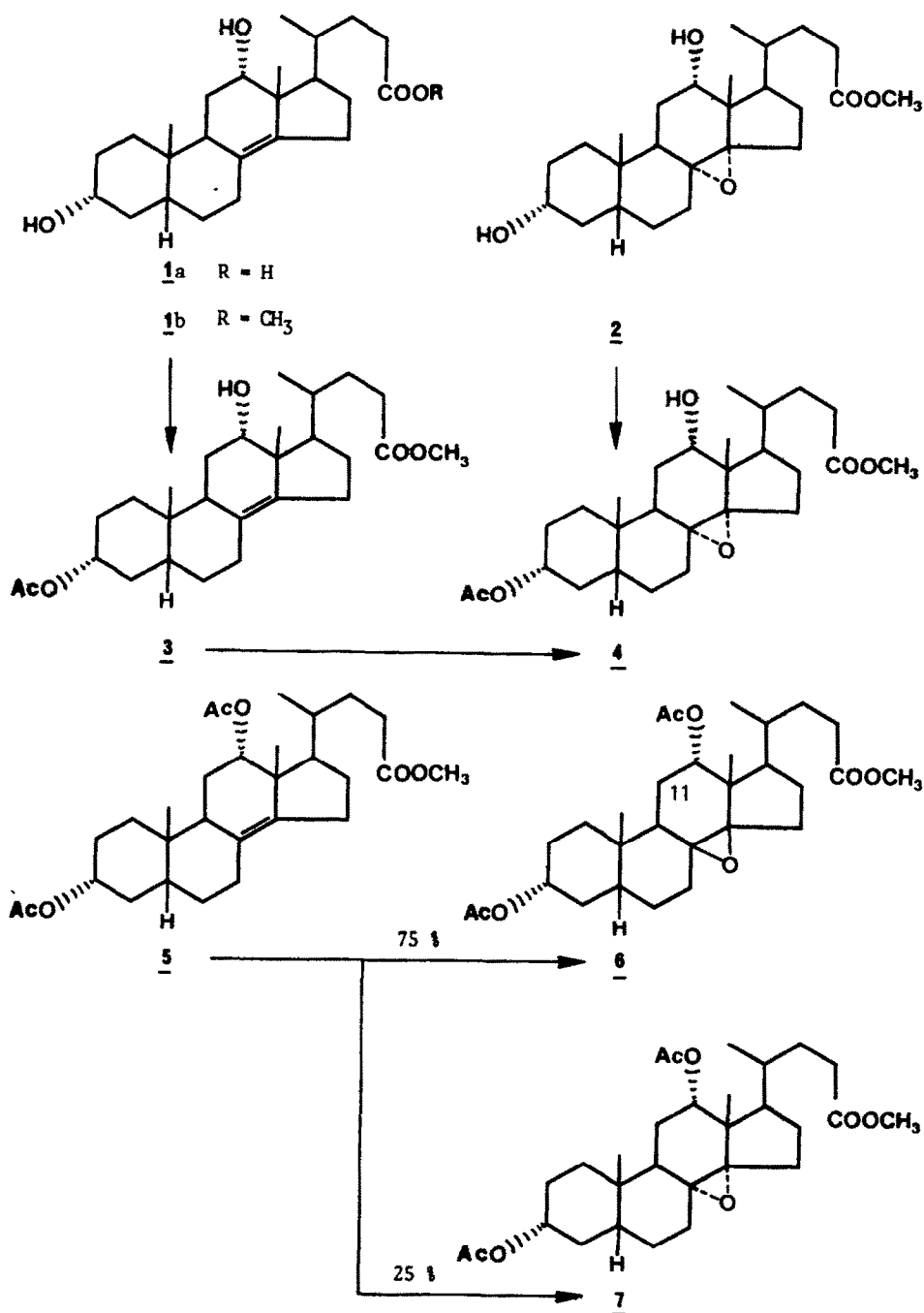
R é s u l t a t s e t d i s c u s s i o n

(a) Époxydation et cyclopropanation de $\Delta^{(8,14)}$

Les époxydations de 1b, 3 et 5 ont été conduites dans le chlorure de méthylène en

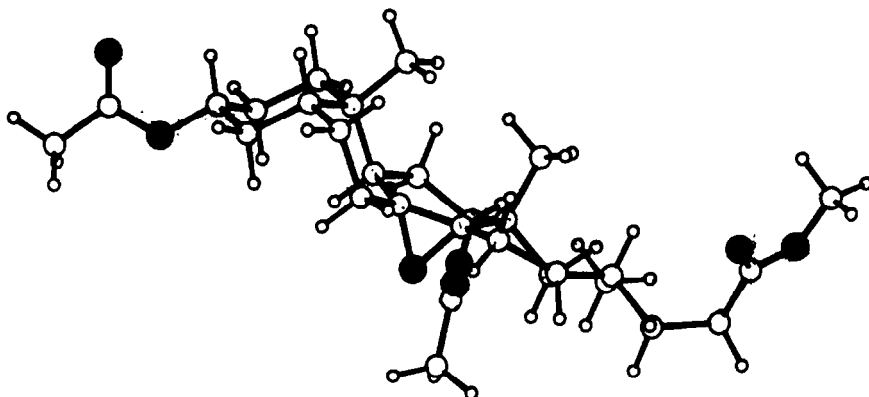
présence ou non de Na_2CO_3 avec l'acide *m*-chloroperbenzoïque (MCPB) (figure 1). Les rendements en époxydes sont quantitatifs. La R.M.N. du ^{13}C permet de distinguer immédiatement le ou les époxydes obtenus. Les dérivés 6 et 7 sont séparables par chromatographie rapide sous pression d'azote. L'acétylation de 2 ou de 4 par l'anhydride acétique et la pyridine à l'ébullition permettent l'isolement de l'époxyde 7 par cristallisation malgré l'apparition d'une quantité importante de sous produits colorés.

FIGURE 1



L'ensemble des résultats obtenus (figure 1) vérifie le sens de l'effet directeur habituellement attaché à l'hydroxyle ou à son acétate correspondant. La cohérence globale des résultats obtenus est assurée par la diffraction des rayons X, réalisée à partir de l'époxyde 7. La stéréochimie du cycle introduit dans l'apocholate de méthyle 1b est α (figure 2). Par ailleurs, l'acétate 3a n'a aucune influence, l'époxyde 4 étant obtenu indifféremment à partir de 2 ou de 3. La structure parfaitement rigide choisie permet finalement d'affirmer sans ambiguïté que l'hydroxyle 12a est en mesure de former une liaison hydrogène avec le peracide ^{1,6,7,10} déterminante pour la formation de l'époxyde malgré la concavité conformationnelle défavorable du squelette carboné de la série 5β . L'acétylation de l'hydroxyle 12a enlève non seulement toute possibilité de diriger l'époxydation mais ajoute à l'encombrement de la face α concave, ce qui favorise l'approche du peracide par la face β .

FIGURE 2 - Diacétate-3a, 12a époxy-8a, 14a 5β -cholanate de méthyle



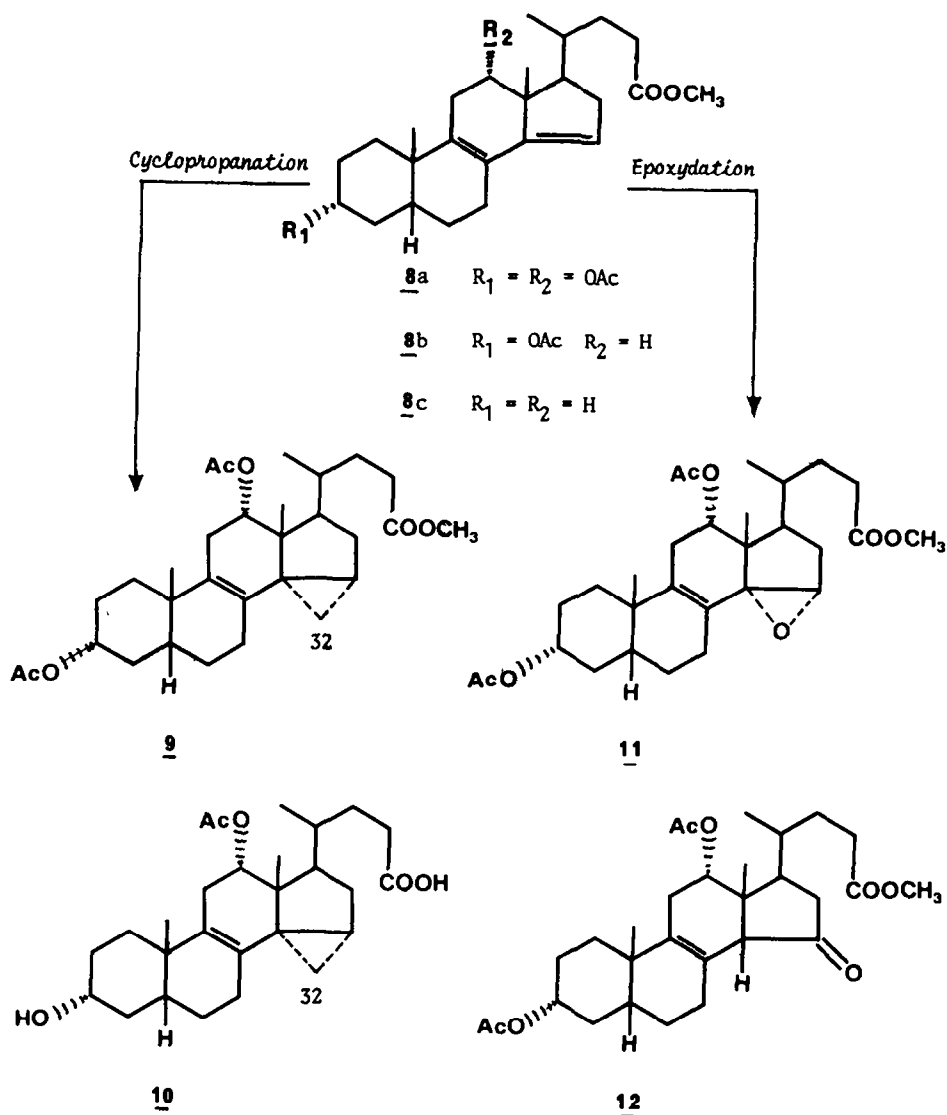
Dans le cas de la cyclopropanation, l'encombrement plus important de l'iodure de zinc et la difficulté de l'approche par la face α concave, justifient l'absence de réaction de la double liaison C_8C_{14} avec le réactif de CONIA ou le diéthylzinc ¹¹.

(b) Époxydation et cyclopropanation des diènes -8,9 -14,15

La situation précédente n'est plus exacte pour l'insaturation-14,15 homoallylique du dérivé choladiénique-8,9 -14,15 8 tant pour l'époxydation ⁸ que pour la cyclopropanation selon SIMMONS-SMITH. En particulier, la stéréochimie du dérivé cyclopropanique 9 est α , identique à celle de l'époxyde correspondant 11 qui se réarrange spontanément pour donner préférentiellement le dérivé 12 ⁸ (figure 3). La diffraction des rayons X (figure 4) permet d'attribuer et de vérifier la stéréochimie α de l'anneau cyclopropanique. Celui-ci introduit une importante gêne stérique au niveau du groupe acétoxy 12a qui est sauvegardé lors de l'hydrolyse par du méthanol aqueux sodique à l'ébullition : on obtient l'acide acétoxy-12a hydroxy-3a dihydro-3',15 β cycloprope[14,15] 5β -cholène-8 oléique 10. Il y a lieu de souligner la régiosélectivité d'une part et la stéréospecificité de l'addition d'autre part, qui dépendent globalement des facteurs électroniques propres aux insaturations $\Delta^{(8,9)}$ et $\Delta^{(14,15)}$ et aussi des interactions stériques provoquées par les méthyles 18 et 21 qui défavorisent l'approche par la face β . L'insaturation $\Delta^{(14,15)}$ étant homoallylique, l'effet directeur du substituant 12a trop éloigné ne joue plus, les interactions stériques prédominent et l'accès par la face α l'emporte.

Les autres structures choladiéniques 8b et 8c n'ont pas permis l'isolement de dérivés cyclopropaniques avec le réactif de CONIA ou le diéthylzinc. Dans les deux cas, on obtient un mélange inextricable dû vraisemblablement à l'ouverture intempestive de la fonction

FIGURE 3

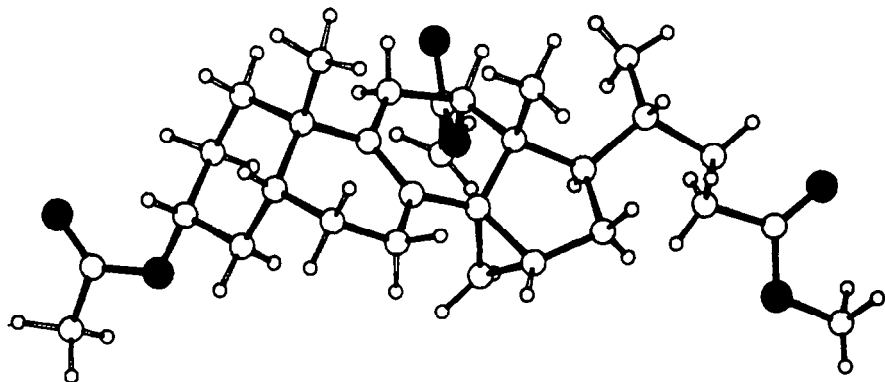


cyclopropane 12.

Les résultats de la R.M.N. du ^{13}C (tableau II, partie expérimentale) complètent les données antérieures relatives aux acides biliaires et à leurs dérivés 8, 13, 14, 15. Le fait le plus saillant correspond au déplacement chimique du carbone 11 de l'époxyde 6. L'examen de la molécule indique une interaction stérique importante entre l'oxygène du cycle époxydique et l'hydrogène axial porté par le carbone 11. En effet, si l'oxygène et l'hydrogène axial en position γ sont cis, l'atome de carbone est fortement déplacé vers les champs forts de 4 à 7 ppm ¹⁶. Le carbone 11 de l'époxyde 6 déplacé à 20,1 ppm vérifie cette observation. On remarquera qu'il en est encore

ainsi dans le cas des carbones 7 et 17 des composés 9 et 10 caractérisés par des interactions stériques importantes entre les hydrogènes du méthylène cyclopropanique et ceux portés par les carbones indiqués.

FIGURE 4 - Diacétoxy-3 α ,12 α dihydro-3',15 β cyclopropa[14,15] 5 β -cholène-4 oute de méthyle 9



Il est intéressant de signaler que les époxydes 2, 4, 6 et 7 sont caractérisés par une faible absorption I.R. à 880-885 cm^{-1} systématiquement absente des composés précurseurs insaturés correspondants.

Les résultats de la R.M.N. du ^1H (tableau III, partie expérimentale) illustrent la difficulté rencontrée lors de l'attribution des méthyles 18 et 19. Le calcul de ces déplacements avec les constantes de ZÜRCHER habituelles est ambigu comme indiqué précédemment⁸.

Structures cristallines

Les cristaux de 7 sont orthorhombiques, $P2_12_12_1$, $Z = 4$, avec $a = 18,227$ ¹¹, $b = 14,726$ ¹⁰ et $c = 10,399$ ⁹ Å. Ceux de 9 sont monocliniques, $C2$, $Z = 4$, avec $a = 19,773$ ¹², $b = 7,031$ ⁸, $c = 21,025$ ¹⁵ Å et $\beta = 103,42$ ⁵°. Les données ont été enregistrées à l'aide d'un diffractomètre automatique à quatre cercles PHILIPS en utilisant la radiation $K\alpha$ du molybdène (7) et du cuivre (9) isolées par un monochromateur au graphite. Les réflexions ont été mesurées dans un domaine de 0 à 30° pour 7 et de 0 à 68° pour 9, avec une vitesse de balayage de 0,05°s⁻¹ et sur une largeur de 1,5° (7) et de 1,4 + 0,1 tg θ (9). Le bruit de fond a été calculé pour chaque réflexion en fonction de son angle de diffraction à partir d'une courbe préalablement établie. Les réflexions mesurées (4559 pour 7, 2912 pour 9) ont été corrigées des facteurs de LORENTZ et de polarisation. Seules les réflexions considérées comme significatives $I > 3\sigma(I)$: (1745 pour 7, 2545 pour 9) ont été utilisées dans les calculs. Les structures ont été résolues par les méthodes directes¹⁷ et affinées par grands blocs¹⁸. Dans le cas de la structure de 7, les positions des atomes d'hydrogène ont été calculées ($\text{C-H} = 1,08$ Å, $\angle \text{C-C-H} = 109,5^\circ$) à chaque cycle d'affinement. Les atomes d'hydrogène de 9 ont été localisés par des séries de FOURIER - différences et affinés (à l'exception ceux du méthyle C(33)) avec un coefficient de température isotrope. Les facteurs d'accord en fin d'affinement sont de 5,3 % pour 7 et 4,8 % pour 9 (a,b).

(a) Les coordonnées atomiques sont disponibles sur demande au Directeur du Cambridge Crystallographic Data Centre, University Chemical Laboratory, Lensfield Road, CAMBRIDGE CB2 1EW. Toute demande doit être accompagnée de la référence complète de cette publication.

(b) Données supplémentaires disponibles : distances, angles, coefficients d'agitation thermique anisotrope, facteurs de structure. Voir Notice to Authors, Tetrahedron, 40 (2) ii (1984).

Conclusion

La cyclopropanation et, plus particulièrement, l'époxydation de certains dérivés de l'acide apocholique fournissent des intermédiaires permettant l'élaboration éventuelle du motif structural méthyle 14 α , $\Delta^{(8,9)}$ essentiel à la construction des acides triterpéniques tétracycliques.

L'ensemble des données spectroscopiques et la diffraction des rayons X permettent de déduire la stéréochimie des composés nouveaux obtenus. Vis-à-vis de l'insaturation allylique $\Delta^{(8,14)}$, les effets directeurs du substituant 12 α clairement mis en évidence sont indépendants du plus ou moins grand encombrement des faces α et β du squelette stéroïde.

Partie Expérimentale

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 95° à l'aide d'un polarimètre PERKIN ELMER 241 (tableau I).

Tableau I - Pouvoirs rotatoires des dérivés de l'acide apocholique dans l'éthanol 95°

Dérivés	Conc.	Na 589	Hg 578	Hg 546	Hg 436	Hg 365
<u>2</u>	0,987	+ 268,18°	+ 270,92°	+ 279,73°	+ 329,48°	+ 391,08°
<u>3</u>	0,920	+ 75,87°	+ 78,69°	+ 88,91°	+ 146,09°	+ 214,35°
<u>4</u>	1	+ 76,00°	+ 79,10°	+ 89,6°	+ 148,6°	+ 222,7°
<u>6</u>	0,950	+ 373,26°	+ 377,05°	+ 389,26°	+ 458,94°	+ 549,15°
<u>7</u>	0,99	+ 13,54°	+ 17,58°	+ 30,10°	+ 101,92°	+ 195,45°
<u>9</u>	0,987	+ 134,25°	+ 139,82°	+ 157,95°	+ 261,30°	+ 397,77°
<u>10</u>	0,963	+ 152,23°	+ 156,69°	+ 171,44°	+ 253,16°	+ 359,60°

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. 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 II).

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 dans le chloroforme deutérié. Les déplacements chimiques sont exprimés en p.p.m. par rapport au TMS pour référence interne (tableau III).

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.

Les spectres dans l'ultra-violet ont été enregistrés sur un appareil VARIAN CARY.118.

Synthèses

- Dihydroxy-3 α ,12 α époxy-8 α ,14 α 5 β -cholanoate de méthyle 2

4,40 g d'apocholate de méthyle 1b ($1,09 \times 10^{-2}$ mole) sont dissous dans 50 ml de chlorure de méthylène redistillé sur P_2O_5 . Sous agitation magnétique, à la température du bain de glace on ajoute ($1,09 \times 10^{-2}$ mole) (1,87 g) d'acide métachloroperbenzoïque (MCPBA) par petites portions. Le bain de glace et l'agitation sont maintenus pendant 4 h. Après dilution avec 50 ml de CH_2Cl_2 , la

solution est lavée avec 20 ml d'une solution de soude froide à 5 %, à l'eau (3 x 20 ml), séchée sur SO_4Na_2 et distillée sous vide. On récupère 4,50 g d'une huile incolore, épaisse qui recrystallise du méthanol aqueux. $F = 90-92^\circ$. Ce point de fusion varie avec la nature des solvants aqueux obtenus avec l'acétate d'éthyle, l'acétone, l'éthanol; les différents dérivés de l'acide apocholique cristallisent avec les solvants ¹³.

I.R. (cm^{-1}) (CCl_4) : 3625, 3490, 2940, 2875 et 1745.

Analyse : $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_5$; Calculé : C (71,39) - H (9,59) - O (19,02)

Trouvé : C (71,20) - H (9,59) - O (19,21).

Masse : M/Z (%) : $[\text{M} + \text{NH}_4]^+ = 438 (21) - 420 (100) - 403 (74) - 385 (100) - 367 (17)$.

- Acétoxy-3 α ,hydroxy-12 α ,5 β -cholène-8,14,oate de méthyle 3

4,04 g d'apocholate de méthyle (10^{-2} mole) sont dissous dans 50 ml d'éther éthylique anhydre en présence de 2 ml de triéthylamine redistillée sur potasse. 0,86 ml de chlorure d'acétyle ($1,20 \times 10^{-2}$ mole) sont ajoutés goutte à goutte sous une vive agitation magnétique à température ordinaire. 2 h plus tard, après traitement habituel, on obtient 3,91 g d'une huile qui est chromatographiée sur gel de silice H sous pression d'azote. On récupère 2,90 g du dérivé monoacétylé 3 sous forme d'une huile incolore non recrystallisable, quels que soient les tentatives et les solvants utilisés.

I.R. (cm^{-1}) (CCl_4) : 3630, 2950, 2875, 1742.

Masse : M/Z (%) : $[\text{M} + 1]^+ = 447 (1) - 429 (4) - 405 (5) - 387 (100) - 369 (20) - 291 (1)$.

- Acétoxy-3 α ,hydroxy-12 α époxy-8 α ,14 α 5 β -cholanoate de méthyle 4

(a) 1,90 g de 3 ($4,25 \times 10^{-3}$ mole) sont dissous dans 30 ml de chlorure de méthylène redistillé sur P_2O_5 . Sous agitation magnétique, à la température du bain de glace, on ajoute 1,04 g de MCPBA à 85 %, par petites portions. L'agitation et le bain de glace sont maintenus pendant 4 h. Après traitement habituel, on récupère 1,85 g d'huile incolore qui recrystallise du méthanol aqueux. $F = 125-128^\circ$.

I.R. (cm^{-1}) (CCl_4) : 3490, 2950, 2875, 1742.

Analyse : $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_6$; Calculé : C (70,10) - H (9,15) - O (20,75)

Trouvé : C (70,09) - H (9,15) - O (20,76).

Masse : M/Z (%) : $[\text{M} + 1]^+ = 463 (9) - 445 (11) - 427 (100) - 403 (68) - 385 (20) - 367 (43)$.

(b) 0,610 g de 1'époxyde 2 sont dissous dans 10 ml de diméthoxyéthane anhydre en présence de 0,25 g d'acétylimidazole. Sous atmosphère d'azote, à la température du bain de glace, on ajoute un morceau de sodium bien découpé, 50 mg environ. Le flacon est maintenu à 0° pendant 24 h. Après départ du solvant sous vide, addition de 75 ml d'éther éthylique, 3 lavages avec 10 ml d'eau, la solution est séchée sur SO_4Na_2 et distillée sous vide. On récupère 0,62 g d'un produit cristallisé blanc que l'on recrystallise du méthanol. $F = 125-128^\circ$.

- Diacétoxy-3 α ,12 α époxy-8 β -14 β 5 β -cholanoate de méthyle 6

10,42 g de 5 sont dissous dans 300 ml de chlorure de méthylène anhydre à température ambiante avec 4,62 g de MCPBA à 85 % selon les conditions précédentes. Après traitement habituel, on récupère 10,25 g d'une huile incolore épaisse constituée par deux époxydes d'après la R.M.N. du ^{13}C . Une chromatographie rapide sous pression d'azote permet de récupérer l'époxyde majoritaire 6 (75 %) sous forme d'huile incolore, puis le minoritaire 7 (25 %) qui recrystallise du méthanol aqueux. $F = 162-166^\circ$.

I.R. (cm^{-1}) (CCl_4) : 2950, 2875 et 1745.

Masse : M/Z (%) : $[\text{M} + 1]^+ = 505 (9) - 445 (100) - 427 (24) - 385 (28) - 367 (26)$.

- Diacétoxy-3 α ,12 α époxy-8 α ,14 α 5 β -cholanoate de méthyle 7

(a) Obtenu sous forme de mélange avec 6, à partir de 5.

(b) 1,15 g de 1'époxyde 2 sont dissous dans 1 ml de pyridine en présence de 6 ml d'anhydride acétique. Cette solution est portée à l'ébullition pendant 1 h, puis versée sur 100 ml d'eau glacée, après refroidissement. La neutralisation avec une solution de soude froide à 20 % est conduite avec précaution jusqu'à neutralité. Après traitement habituel, on récupère une huile fortement colorée qui, dissoute dans le CH_3OH , laisse déposer des cristaux (0,80 g) que l'on recrystallise encore 3 fois du CH_3OH . $F = 162-166^\circ$.

I.R. (cm^{-1}) (CCl_4) : 2950, 2875 et 1740.

Analyse : $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_7$; Calculé : C (69,02) - H (8,79) - O (22,19)

Trouvé : C (68,93) - H (8,87) - O (22,20).

Masse : M/Z (%) : $[\text{M} + 1]^+ = 505 (7) - 445 (100) - 427 (19) - 385 (41) - 367 (21)$.

- Diacétoxy-3 α ,12 α dihydro-3',15 β cyclopropa[14,15] 5 β -cholène-8-oate de méthyle 9

- Préparation du complexe Zn-Ag

10 mg d'acétate d'argent sont dissous dans 10 ml d'acide acétique bouillant, sous agitation magnétique. 1,70 g de zinc en copeaux sont introduits en une seule fois et maintenus sous

agitation pendant 2 à 3 min. . Après refroidissement; le complexe métallique est décanté, lavé successivement avec 10 ml d'acide acétique et 5 fois avec 10 ml d'éther éthylique anhydre .

- Cyclopropanation

A ce complexe, on ajoute 15 ml d'éther éthylique anhydre, puis 1,05 ml de CH_2I_2 (13 mmol) goutte à goutte ; la solution noircit rapidement . Elle est portée à l'ébullition pendant 2 h. Après refroidissement, on dissout 3,30 g de **8** par petites quantités en maintenant l'agitation, puis l'ébullition pendant 68 h . A la solution refroidie par un bain de glace, on ajoute 160 ml de pyridine goutte à goutte . 1 h plus tard, le mélange réactionnel est filtré, le solide de couleur jaune isolé est lavé abondamment à l'éther éthylique . La phase étherée est lavée 2 fois avec 5 ml d'une solution de thiosulfate de sodium à 10 %, 2 fois avec 5 ml d'eau, séchée sur K_2CO_3 et distillée sous vide . On récupère 3,22 g d'huile incolore qui recrystallise du méthanol aqueux .
F = 119-122° .

Tableau II - R.M.N. ^{13}C des dérivés de l'acide apocholique

	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>9</u>	<u>10</u>
C-1	34,7	34,2	34,5	34,8	34,4	34,6	34,6
C-2	30,8	27,1	25,6	27,6	25,3	28,7	32,4
C-3	71,1	73,9	73,5	73,6	73,5	73,5	71,1
C-4	35,3	31,8	31,2	32,1	31,2	32,8	36,6
C-5	41,4	41,9	41,2	41,5	41,4	40,2	40,2
C-6	26,1	26,5	26,1	26,3	26,1	22,9	23,0
C-7	26,6	26,3	26,8	25,8	26,8	21,3	21,3
C-8	67,1	127,0	66,8	64,5	63,1	127,2	127,4
C-9	31,5	31,2	31,5	29,1	31,5	130,4	130,3
C-10	36,6	36,1	36,6	35,6	36,6	36,2	36,1
C-11	26,1	26,8	26,1	20,1	23,7	30,4	30,5
C-12	72,7	71,8	72,7	73,9	74,1	74,9	74,9
C-13	45,1	47,3	45,2	44,0	44,9	43,8	43,7
C-14	83,3	138,2	83,3	70,0	78,8	32,8	32,8
C-15	25,0	24,5	24,9	24,8	25,0	16,4	16,4
C-16	27,1	27,1	27,1	27,1	26,8	30,4	30,5
C-17	45,1	47,3	45,2	47,1	45,5	40,2	40,2
C-18	15,0	19,2	15,0	14,7	15,2	15,7	15,6
C-19	25,5	23,8	25,1	23,9	25,7	28,1	28,1
C-20	34,5	33,7	34,5	33,1	34,1	33,4	33,4
C-21	17,0	17,6	17,0	17,8	17,2	17,8	17,8
C-22	30,8	30,8	30,9	31,1	30,8	30,7	30,7
C-23	30,5	30,8	30,6	30,8	30,4	30,9	30,7
C-24	174,6	174,6	174,5	174,4	174,4	174,4	178,9
C-32						12,6	12,7

Les diverses fonctions acétates sont caractérisées par les δ 21,3-21,4 et 169,7, 170,5 - 171,0 ppm . L'ester méthylique est caractérisé par δ = 51,5 ppm .

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

- 2 0,90 (s, 3H, CH_3^-) - 0,98 (s, 3H, CH_3^-) - 1,03 (d, 3H, CH_3 -21) - 3,67 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{-CH}_3$) - 3,77 (m, 1H, H-12 β) .
- 3 0,83 (s, 3H, CH_3 -19 β) - 0,87 (s, 3H, CH_3 -18 β) - 1,0 (d, 3H, CH_3 -21) - 2,02 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{COO-3}\alpha$) - 3,67 (s, 3H, CO_2CH_3) - 3,93 (m, 1H, H-12 β) - 4,73 (m, 1H, H-3 β) .
- 4 0,90 (s, 3H, CH_3^-) - 1,0 (s, 3H, CH_3^-) - 1,0 (d, 3H, CH_3 -21) - 2,02 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{COO-3}\alpha$) - 3,65 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$) - 3,75 (m, 1H, H-12 β) - 4,72 (m, 1H, H-3 β) .
- 6 0,82 (d, 3H, CH_3 -21) - 0,95 (s, 3H, CH_3^-) - 0,98 (s, 3H, CH_3^-) - 2,04 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{COO-3}\alpha$) - 2,12 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{COO-12}\alpha$) - 3,68 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$) - 4,74 (m, 1H, H-3 β) - 4,76 (m, 1H, H-12 β) .
- 7 0,78 (d, 3H, CH_3 -21) - 0,97 (s, 3H, CH_3^-) - 1,0 (s, 3H, CH_3^-) - 2,04 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{COO-3}\alpha$) - 2,10 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{COO-12}\alpha$) - 3,67 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$) - 4,76 (m, 1H, H-3 β) - 4,88 (m, 1H, H-12 β) .
- 9 0,33 (m, 2H, $-\text{CH}_2$ cyclopropanique) - 0,82 (d, 3H, CH_3 -21) - 0,83 (s, 3H, CH_3^-) - 1,03 (s, 3H, CH_3^-) - 2,03 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{COO-3}\alpha$) - 2,08 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{COO-12}\alpha$) - 3,66 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$) - 4,72 (m, 1H, H-3 β) - 5,17 (m, 1H, H-12 β) .
- 10 0,33 (m, 2H, $-\text{CH}_2$ cyclopropanique) - 0,83 (d, 3H, CH_3 -21) - 0,84 (s, 3H, CH_3^-) - 1,02 (s, 3H, CH_3^-) - 2,06 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{COO-12}\alpha$) - 3,65 (m, 1H, H-3 β) - 5,19 (m, 1H, H-12 β) .

La cyclopropanation a été également réalisée dans d'autres solvants . L'ensemble des résultats est résumé ci-dessous :

Solvant	Temps de réaction	Conversion de <u>8</u> en <u>9</u>
DME	4 h	100 %
THF	15 h	95 %
éther éthylique	68 h	95 %

I.R. (cm^{-1}) (CCl_4) : 2950, 2875 et 1740 .

Analyse : $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{O}_6$; Calculé : C (71,97) - H (8,85) - O (19,17)

Trouvé : C (71,82) - H (8,86) - O (19,32) .

Masse : M/Z (%) : $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ = 518 (28) - 441 (100) - 381 (85) - 325 (19) - 265 (32) .

- Acide acétoxy-12 α hydroxy-3 α dihydro-3'-15 β cyclopropa[14,15] 5 β -cholène-8 oïque 10

0,50 g de soude (12,5 mmoles) sont dissous dans 40 ml de méthanol ordinaire . Cette solution est versée sur 1,80 g de 9, puis portée à l'ébullition pendant 7 h . Après départ du méthanol sous vide, le résidu blanc est lavé avec 20 ml d'éther éthylique, puis dissous dans 40 ml d'eau que l'on acidifie avec précaution avec de l'acide chlorhydrique concentré, goutte à goutte,

jusqu'à pH = 6,5. Après extraction et traitements habituels, on récupère 1,60 g de cristaux blancs que l'on dissout 2 fois dans le méthanol aqueux. F = 196-200°.

I.R. (cm^{-1}) (CHCl_3) : large absorption de 3600 à 2500, 2930, 2870 et 1725.

Analyse : $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_5$; Calculé : C (72,94) - H (9,07) - O (17,99)

Trouvé : C (73,02) - H (9,26) - O (17,72).

Masse : M/Z (%) : $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ = 462 (28) - 385 (69) - 367 (100) - 283 (15) - 265 (25).

Remerciements

Nous remercions bien vivement Messieurs TABET et VARENNE pour l'enregistrement des spectres de masse, Messieurs GIRARD et ROUSSEAU pour d'utiles discussions et le don d'un échantillon de diéthylzinc.

BIBLIOGRAPHIE

1. H. B. HENBEST et R. A. L. WILSON, J. Chem. Soc., 1958 (1957).
2. D. LEDNICER et D. E. E. EMMERT, J. Org. Chem., 34, 1151 (1969).
3. T. ITOH, K. JITSUKAWA, K. KANEDA et S. TERANISHI, J. Am. Chem. Soc., 101, 159 (1979).
4. P. CHAMBERLAIN, M. L. ROBERTS et G. H. WHITHAM, J. Chem. Soc., B, 1374 (1970).
5. E. GLOTTER et M. ZVIELY, J. Chem. Soc. Perkin Trans I, 2345 (1984).
6. ACHARAN S. NARULA, Tetrah. Letters, 48, 5421 (1983).
7. M. R. JOHNSON et Y. KISHI, Tetrah. Letters, 45, 4347 (1979).
8. G. ARANDA, M. FETIZON et N. TAYEB, Tetrahedron, sous presse.
9. R. B. WOODWARD, A. A. PATCHETT, D. H. R. BARTON, D. A. J. IVES et R. B. KELLY, J. Chem. Soc., 1131 (1957).
10. H. O. HOUSE, Modern Synthetic Reactions, W. A. Benjamin, Inc., 1972, p. 305.
11. J. M. DENIS, C. GIRARD et J. M. CONIA, Synthesis, 549 (1972).
12. M. ANOO, S. SAYAMA et K. TAKASE, J. Org. Chem., 50, 251 (1985).
13. G. ARANDA et M. FETIZON, Tetrahedron, 37, 1503 (1981).
14. D. LEIBFRITZ et J. D. ROBERTS, J. Am. Chem. Soc., 95, 4996 (1973).
15. T. IIDA, T. TAMURA, T. MATSUMOTO et F. C. CHANG, Org. Magn. Reson., 21, 305 (1983).
16. K. TORI, T. KOMENO, M. SANGARE, B. SEPTÉ, B. DELPECH, A. AHOND et G. LUKACS, Tetrahedron Letters, 1157 (1974).
17. C. RICHE, 7th European Crystallographic Meeting, Collected Abstracts, JERUSALEM, p. 25 (1982).
18. G. M. SHELDRICK, SHELX 76, Program for Crystal Structure Determination, University of CAMBRIDGE, England (1976).