

## 3. Chimie de la vitamine D

### 3.1 Nomenclature

Bien que tous les composés avec l'activité de la vitamine D puissent être décrits utilisant un nom stéroïde semi systématique.

Les noms tendent à être encombrants pour l'usage général. Un nouveau et plus court nom pour (5R, 10R)-9,10- secocholestane a été considéré en tant que molécule apparente.

Mais on l'a décidé que le rapetissement réalisé n'était pas en valeur de rupture impliquée dans le changement.

La confusion principale dans l'application de la règle stéroïde 2S-8.1 aux dérivés de la vitamine D et que les descripteurs « $\alpha$ » et « $\beta$ » appliquez seulement quand l'anneau A est orienté comme dans le stéroïde de parent.

Bien que la vitamine soit souvent représentée dans sa conformation alternative [comparez (1) à (2)] nous recommandons que ces descripteurs devraient ne jamais être appliqués pour sonner A ou à C-6 ou à C-7 des composés de la vitamine D.

Des centres chiraux devraient être indiqués R ou S et des doubles liaisons E ou Z, des exemples sont donnés dans le tableau (1.3).

En raison de la nature des règles d'ordre il n'est pas possible de transférer R ou S à partir d'un composé à ces dérivés, des exemples des effets de ceci sont montrés dans la figure (1.3).

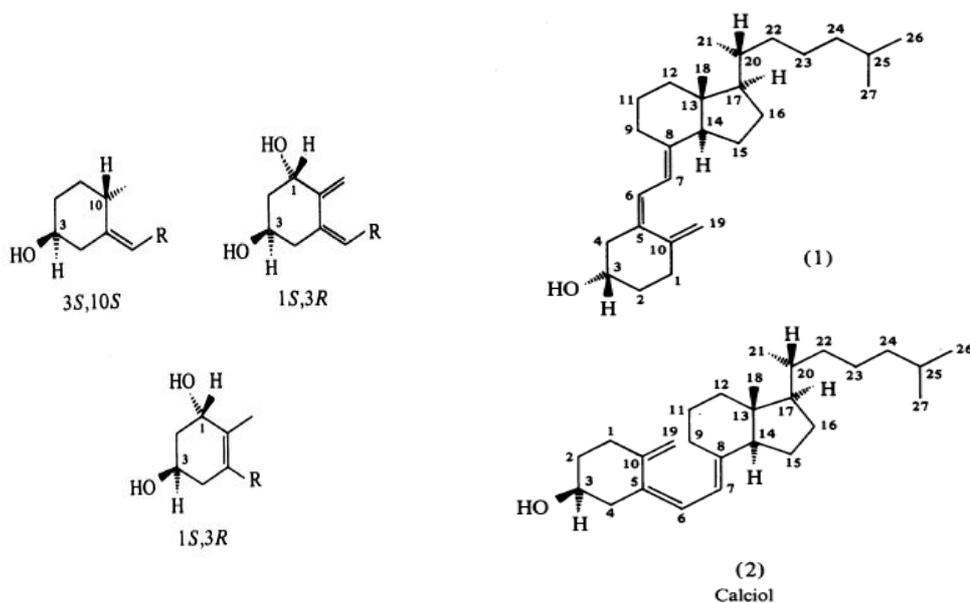
**Tableau 1.3 :** Nomenclature des composés de la vitamine D

Current trivial name	Recommended trivial name	Systematic steroid name <sup>a</sup>
Cholecalciferol	calcioi or cholecalciferol	(5 <i>Z</i> ,7 <i>E</i> )-(3 <i>S</i> )-9,10-seco-5,7,10(19)-cholestatrien-3-ol
25-Hydroxycholecalciferol	calcidiol	(5 <i>Z</i> ,7 <i>E</i> )-(3 <i>S</i> )-9,10-seco-5,7,10(19)-cholestatriene-3,25-diol
1 $\alpha$ ,25-Dihydroxycholecalciferol	calcitriol	(5 <i>Z</i> ,7 <i>E</i> )-(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-9,10-seco-5,7,10(19)-cholestatriene-1,3,25-triol
Ergocalciferol	ercalcioi or ergocalciferol	(5 <i>Z</i> ,7 <i>E</i> ,22 <i>E</i> )-(3 <i>S</i> )-9,10-seco-5,7,10(19),22-ergostatetraen-3-ol <sup>b</sup>
1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyergocalciferol	ercalcitriol	(5 <i>Z</i> ,7 <i>E</i> ,22 <i>E</i> )-(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-9,10-seco-5,7,10(19),22-ergostatetraen-1,3,25-triol <sup>c</sup>
22,23-Dihydroergocalciferol	(24 <i>S</i> )-methylcalcioi or 22,23-dihydroercalcioi	(5 <i>Z</i> ,7 <i>E</i> )-(3 <i>S</i> )-9,10-seco-5,7,10(19)-ergostatatrien-3-ol <sup>c</sup>
1 $\alpha$ ,24 <i>R</i> ,25-Trihydroxycholecalciferol	calcitetrol	(5 <i>Z</i> ,7 <i>E</i> )-(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,24 <i>R</i> )-9,10-seco-5,7,10(19)-cholestatriene-1,3,24,25-tetrol
Previtamin D <sub>3</sub>	(6 <i>Z</i> )-tacalcioi	(6 <i>Z</i> )-(3 <i>S</i> )-9,10-seco-5(10),6,8-cholestatrien-3-ol
Tachysterol <sub>3</sub>	tacalcioi	(6 <i>E</i> )-(3 <i>S</i> )-9,10-seco-5(10),6,8-cholestatrien-3-ol
Isovitamin D <sub>3</sub>	(5 <i>E</i> )-isocalcioi	(5 <i>E</i> ,7 <i>E</i> )-(3 <i>S</i> )-9,10-seco-1(10),5,7-cholestatrien-3-ol
Dihydrotachysterol <sub>3</sub>	dihydroercalcioi	(5 <i>E</i> ,7 <i>E</i> )-(3 <i>S</i> ,10 <i>S</i> )-9,10-seco-5,7-cholestadien-3-ol

<sup>a</sup> To conform with the convention used in the Steroid Rules (Rule 2S-4.1.I [4]) and IUPAC Nomenclature of Organic Chemistry [7] double bond locants are cited before the stem name.

<sup>b</sup> 24*R*-configuration.

<sup>c</sup> 24*S*-configuration.



**Figure 1.3 :** exemple en stéréochimie en anneau A [14].

## 3.2 Structure

La vitamine D se rapporte à une famille des composées qui possèdent l'activité antirachitique. Des membres de la famille sont dérivés du système d'anneau de cyclopentanoperthydrophenanthrane, ce qui est commun à d'autres stéroïdes, tels que le cholestérol, la vitamine D a seulement trois anneaux intacts ; l'anneau B a subi la fission de la liaison entre les carbones 9 et 10, ayant pour résultat le système conjugué de triène des doubles liaisons qui est possédé par toutes les vitamines de D, la structure de la vitamine D<sub>3</sub> est montrée dans la figure (1.4).

Les membres naturels de la famille de la vitamine D diffèrent entre eux seulement dans la structure de leurs chaînes latérales ; les structures des chaînes latérales des divers membres de la famille de la vitamine D sont données dans le tableau (1.3).

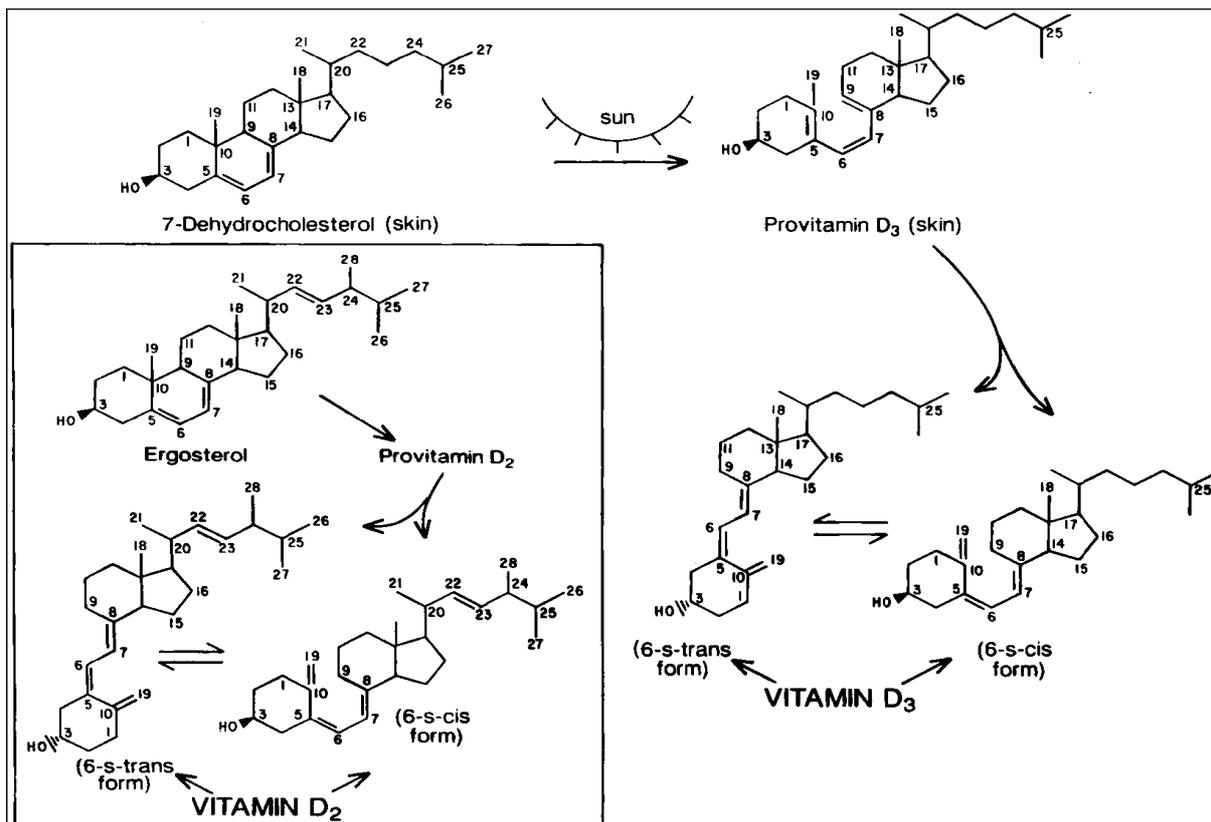
Du travail cristallographique de rayon X de Crowfoot-Hodgkin (Prix Nobel), on le sait maintenant que le système de diène de la vitamine D qui s'étend de C5 à C8 est transoïd et presque planaire. Cependant, le système diène qui s'étend de C6 à C19 est cisoïd et planaire et la double liaison C10-C19 est tordu hors de plan par un angle de 60° et la configuration de l'anneau A est une configuration de chaise.

Il est également connu que les anneaux C et D sont rigides et que la chaîne latérale préfère une longue configuration.

En 1974, Okmura et autres ont indiqué que la vitamine D et ses métabolites ont un niveau important de mobilité conformationnelle.

Et par l'utilisation de la résonance magnétique nucléaire (RMN), ils ont été capables de détecter que l'anneau A subi rapide interconversion entre les deux conformations chaise. C'est une conséquence directe de la rupture de la liaison C9-C10 de l'anneau B qui sert à libérer l'anneau A.

En raison de cette mobilité, des substituant sur l'anneau A sont rapidement et conformationnellement alterner entre les positions axiales et équatoriales [15].



**Figure 1.4 :** La chimie et la voie de l'irradiation pour la synthèse de la vitamine D<sub>3</sub> (un processus naturel) et de la vitamine D<sub>2</sub> (un procédé commercial).

**Tableau 1.3 :** Chaînes latérales de la provitamine D.

Provitamin trivial name	Vitamin D produced upon irradiation	Empirical formula (complete steroid)	Side chain Structure
Ergosterol	D <sub>2</sub>	C <sub>28</sub> H <sub>44</sub> O	
7-dehydrocholesterol	D <sub>3</sub>	C <sub>27</sub> H <sub>44</sub> O	
22,23-dihydroergosterol	D <sub>4</sub>	C <sub>28</sub> H <sub>46</sub> O	
7-dehydrositosterol	D <sub>5</sub>	C <sub>29</sub> H <sub>48</sub> O	
7-dehydrostigmasterol	D <sub>6</sub>	C <sub>29</sub> H <sub>46</sub> O	
7-dehydrocompesterol	D <sub>7</sub>	C <sub>28</sub> H <sub>46</sub> O	

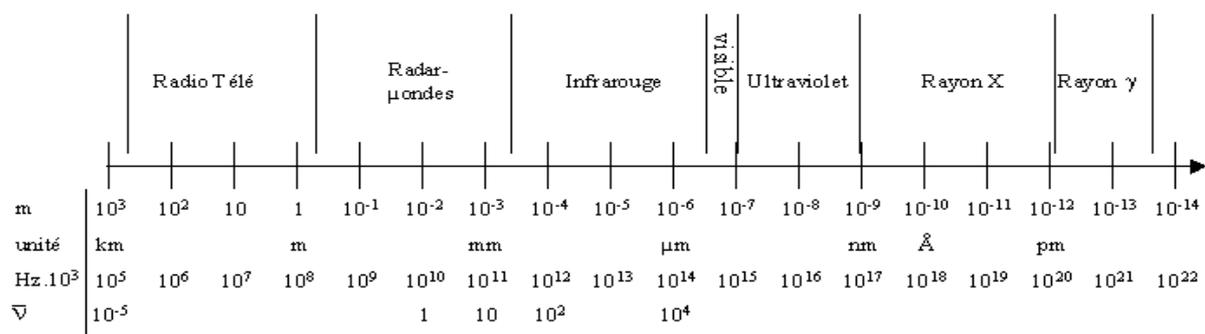
### 3.3. Propriétés chimiques

- Vitamine D3 (C<sub>27</sub> H<sub>44</sub> O).
- Trois doubles liaisons.
- Point de fusion 84-85°C.
- Masse moléculaire 384.65 g/mole.
- Insoluble dans l'eau.
- Soluble dans le Benzène, le chloroforme, l'éthanol et l'acétone.
- Instable à la lumière.
- Oxydable en cas d'exposition à l'air et à 24°C pendant 72h [15].

### 3.4. Propriétés spectroscopique d'absorption UV-Visible de la vitamine D

La lumière est une onde électromagnétique composée de deux vecteurs oscillant : un champ électrique  $\vec{E}$  et un champ magnétique  $\vec{H}$ . Ces deux champs sont orientés perpendiculairement l'un à l'autre, et perpendiculairement à la direction de la propagation de l'onde.

Le spectre complet des ondes électromagnétique est continu, comme le montre le schéma ci-dessous. En examinant ce spectre, on constate que la région analytique de la lumière ultraviolette et visible ne représente qu'une infime partie de ce spectre. La région de l'ultraviolet se situe de 200 à 350 nm, tandis que celle du visible s'étend de 350 à 800 nm.



**Figure 1.5 :** Spectre du rayonnement électromagnétique.

L'énergie qui possède une onde électromagnétique est liée à sa fréquence de propagation par l'équation de Planck qui est la suivante :

$$E = h\nu$$

Où :

$h$  : Constante de Planck ( $h = 6,63 \times 10^{-34}$  j.s)

$\nu$  : Fréquence du rayonnement ( $s^{-1}$ ).

D'autre part, la fréquence d'une onde électromagnétique est reliée à sa longueur d'onde par la relation suivante :

$$\nu = \frac{c}{\lambda}$$

L'équation de Planck montre donc que l'énergie lumineuse est proportionnelle à la fréquence de l'onde et inversement proportionnelle à sa longueur d'onde :

$$E = h\nu = \frac{hc}{\lambda} = hc\bar{\nu}$$

Où :

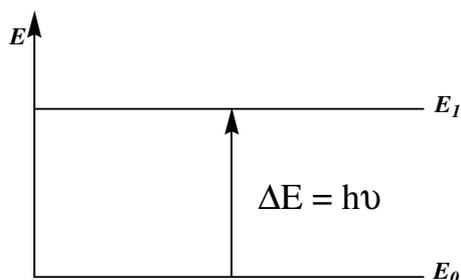
$c$  : Vitesse de la lumière dans le vide ( $c = 3.10^8$  m s<sup>-1</sup>).

$\lambda$  : Longueur d'onde (m).

$\bar{\nu}$  : Nombre d'onde (m<sup>-1</sup>).

### 3.4.1. Excitation électronique et groupement fonctionnels

Lorsqu'un composé est exposé à des radiations lumineuses dans la région ultraviolette ou visible, il peut absorber une quantité spécifique d'énergie lumineuse. On dit que la molécule subit une excitation électronique, parce que certains électrons de la molécule sont projetés de leur orbitale normale (état fondamental)  $E_0$  à une orbitale de niveau supérieur (état excité)  $E_1$ .



**Figure 1.6 :** Transition entre deux niveaux énergétiques.

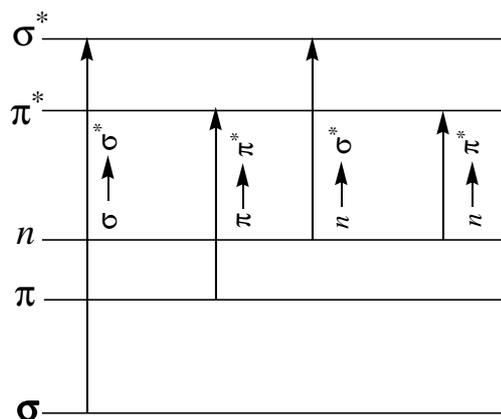
Pour un composé donné, l'énergie nécessaire à une excitation électronique doit correspondre à la différence d'énergie entre l'énergie de l'état fondamental et celle de l'état excité :

$$\Delta E = E_2 - E_1 = h\nu$$

L'équation de Planck montre qu'un composé spécifique ne peut être excité qu'à une fréquence ou à une longueur d'onde bien précise. La longueur d'onde d'absorption dépend fortement de la nature des orbitales mises en jeu  $\sigma$ ,  $n$  et  $\pi$ . Les électrons les plus facilement excitable dans un composé sont les électrons  $\pi$  des doubles liaisons et les électrons  $n$ , c'est-à-dire les doublets d'électrons libres sur la couche périphérique des hétéro atomes (N, O, S). Ces électrons sont portés par les groupements fonctionnels qu'on appelle chromophores.

### 3.4.2. Types de transitions

A l'état fondamental les électrons occupent les orbitales liantes de haute énergie ( $\sigma$ ,  $\pi$  ou  $n$ ), Après excitation électronique, l'électron peut promouvoir à occuper une orbital anti liante de plus basse énergie de l'état excité ( $\sigma^*$ ,  $\pi^*$ ). Les types de transitions permises sont comme suite :



**Figure 1.7 :** Types de transitions électroniques.

Les transitions  $\sigma \rightarrow \sigma^*$  se situent dans l'ultraviolet lointain (vers 130 nm) et ne sont pas exploitées en chimie analytique, car les solvants commencent à absorber, mais également les molécules de l'air rendant la mesure plus que délicate, tandis que les transitions  $n \rightarrow \sigma^*$  se situent à l'extrême limite du proche ultraviolet.

La plupart des applications de spectroscopie d'absorption aux composés organique sont basées sur les transitions  $n \rightarrow \pi^*$  et  $\pi \rightarrow \pi^*$ , parce que l'énergie qu'elles requièrent correspond à un domaine facilement accessible expérimentalement (200 à 700 nm) [20].

Les transitions  $n \rightarrow \pi^*$  qui sont rencontrés, dans le cas des molécules, comportent un hétéro atome porteur de doublets électroniques libres appartenant à un système insaturé comme pour le groupement carbonyle, dont la bande est observable entre 270 et 280 nm.

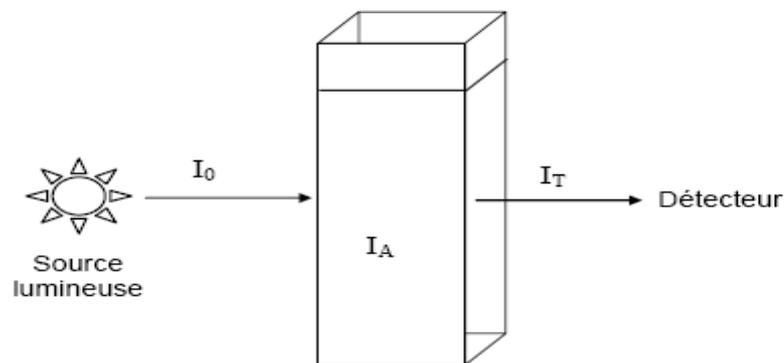
Les transitions  $\pi \rightarrow \pi^*$  concernent les composés, qui possèdent une double liaison éthylénique isolée, dont la position de la bande d'absorption peut être affectée par l'effet du solvant ou de la conjugaison.

Dans le cas de la vitamine D, l'effet de conjugaison est très observé, son maximum d'absorption se situe à 265 nm. Le spectre d'absorption UV caractéristique de la vitamine D3 (Cholécalciférol) est montré dans la figure (1.8).

### 3.4.3. Mesure expérimentale de l'absorbance

L'utilisation de la spectroscopie dans les analyses quantitative est devenue possible grâce à la création d'instruments capables de mesurer l'atténuation du rayonnement.

Lorsqu'un faisceau lumineux monochromatique traverse une cuvette contenant un composé en solution, l'intensité de la lumière incidente  $I_0$  est diminuée si le composé absorbe une certaine quantité de lumière  $I_A$ .



**Figure 1.9 :** Principe de mesure de l'atténuation du rayonnement.

Si  $I_0$  représente l'intensité du rayonnement incident et  $I_T$  l'intensité de la lumière transmise, la transmittance  $T$  de milieu est défini comme la fraction du rayonnement incident qui est transmise par ce milieu, elle est défini comme suit :

$$T = \frac{I_T}{I_0}$$

L'absorbance  $A$  d'une solution est défini par l'équation :

$$A = -\text{Log}T = \text{Log} \frac{I_0}{I_T}$$

On remarque que, au contraire de la transmittance, l'absorbance augmente avec l'augmentation de l'atténuation. L'absorbance d'un rayonnement monochromatique est proportionnelle au trajet optique dans le milieu et à la concentration de l'espèce absorbante selon la loi de Beer-Lambert :

$$A = \varepsilon \cdot l \cdot c$$

$C$  : Concentration de l'espèce absorbante (mol/l)

$l$  : Trajet optique (cm).

$\varepsilon$  : Coefficient d'absorption molaire ( $L \cdot cm^{-1} \cdot mol^{-1}$ )

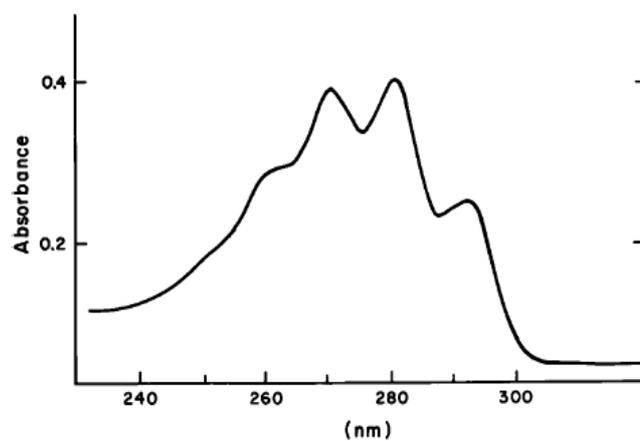
Cette loi, peu être appliquée aussi dans le cas des mélanges contenant plus d'une substance absorbante, à condition qu'il n'y ait aucune interaction entre les diverses espèces. L'absorbance est additive dans ce cas selon l'équation :

$$A_T = \varepsilon_1 c_1 l + \varepsilon_2 c_2 l + \varepsilon_3 c_3 l + \dots \varepsilon_n c_n l$$

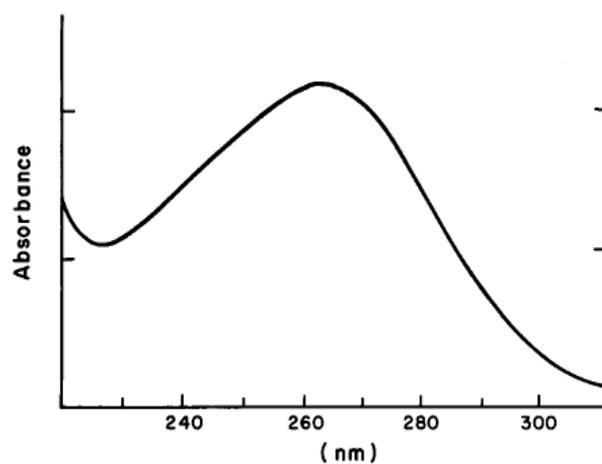
$$A_T = l \times \sum_{i=1}^n \varepsilon_i c_i$$

#### 3.4.4. Limite de la loi de Beer Lambert

La loi de Beer-Lambert ne décrit correctement les propriétés d'absorption que les solutions diluées ; en ce sens c'est une loi limite [20]. Ainsi, aux concentrations supérieures à 0.01 mol/l, les interactions électrostatiques modifient le coefficient d'absorption molaire [17]. D'autres facteurs contribuent à cette limitation, comme la présence de lumière parasite, ou la présence de particules qui dispersent la lumière. Aussi cette loi ne s'applique pas aux rayonnements polychromatiques.



A



B

**Figure 1.8 : A.** Le spectre UV de la provitamine D et la vitamine D

**B.** Le spectre caractéristique de la vitamine D.

La longueur d'onde correspondante à l'absorbance maximale est de  $\lambda_{\max} = 265 \text{ nm}$  prise pour des dosages de la **vitamine D** en **RP-HPLC** et son coefficient d'extinction molaire est de  $\epsilon = 18300 \text{ cm}^{-1}\text{mol}^{-1}\text{L}$ .