

## Chimie organique des hormones

M. ALAIN HOREAU, professeur

La plupart des substances naturelles complexes et en particulier les hormones sont douées de pouvoir rotatoire. Elles doivent ce comportement physique au fait que les structures spatiales qui les définissent ne sont pas superposables à leur image dans un miroir. Pasteur a attribué cette propriété à la « dissymétrie moléculaire » ; les molécules qui ne possèdent aucun élément de symétrie et sont asymétriques présentent cette propriété qui peut aussi exister dans le cas de molécules qui possèdent un axe de symétrie. Le nouveau terme de *chiralité* vient d'être introduit officiellement pour tenir compte de ces deux possibilités ; il ne recouvre aucun phénomène nouveau, il est seulement plus précis.

La synthèse asymétrique a été le thème principal de l'enseignement de cette année. En toute rigueur, cette appellation est parfois incorrecte, puisqu'il est possible de synthétiser préférentiellement un des deux énantiomères de certains allènes à partir des ényols réduits par l'aluminohydrure de lithium additionné de menthol ou de sucres. C'est ainsi que Landor vient de réaliser la synthèse de la Marasine optiquement active ; puisque cette substance possède un axe de symétrie, la réaction qui lui a donné naissance ne constitue pas une « synthèse asymétrique », mais, pourrait-on dire, une « synthèse chirale ». Ce genre de cas est exceptionnel et on peut conserver sans ambigüité le terme de synthèse asymétrique consacré par l'usage.

Le rendement optique qui caractérise la synthèse asymétrique peut être défini comme le rapport entre le pouvoir rotatoire obtenu expérimentalement et celui qui résulterait d'une stéréospécificité totale. Le nombre de molécules actives formées est donc toujours inférieur au nombre de molécules chirales auxiliaires qui ont été utilisées pour orienter la réaction vers la formation privilégiée d'un énantiomère. Il n'en est pas de même dans le cas des réactions catalytiques dans lesquelles le catalyseur chiral, présent en quantités qui peuvent être très petites, provoque la formation d'une substance optiquement active en grande quantité. H. Nosaki, en 1966, vient de réaliser une synthèse asymétrique de ce type : on sait que l'addition de diazoacétate d'éthyle au styrolène conduit à la formation d'acides phénylcyclopropanecarboxyliques par l'intermédiaire d'un carbène qui s'additionne à l'oléfine. Cette réaction est catalysée par les sels de cuivre. En utilisant un complexe de cuivre chiral, dérivé de l'aldéhyde salicylique et de l' $\alpha$ -phényléthylamine optiquement active, on peut

obtenir un acide phénylcyclopropanecarboxylique lui-même optiquement actif. Le rendement optique est faible (6 %), mais cette réalisation présente un intérêt théorique certain et oriente le choix des mécanismes réactionnels.

On sait que l'aldéhyde benzoïque condensé sur lui-même en présence d'ions cyanures conduit à la benzoïne qui possède un atome de carbone asymétrique. En utilisant, à la place de l'ion cyanure, un dérivé synthétique de thiazolium, obtenu optiquement actif après dédoublement, J. C. Sheehan et D. H. Hunneman (1966) ont obtenu un excès de la (+) benzoïne avec un rendement optique de 22 %. L'intérêt de cette transformation réside principalement dans le fait que le catalyseur employé est un modèle simplifié de la thiamine dont le pyrophosphate agit comme coenzyme dans de nombreuses réactions biochimiques. La synthèse asymétrique se développera sans aucun doute ainsi, en imitant et en simplifiant les processus biologiques.

Une réalisation remarquable a été publiée par W. Becker et E. Pfeil (1966). Ces auteurs avaient déjà décrit la préparation de flavoprotéine-D-oxynitrilase qui peut se combiner à des résines échangeuses d'ions à base de cellulose, pour donner un catalyseur stable qui est extrêmement efficace. Il suffit, pour préparer des  $\alpha$ -hydroxy-nitriles, de remplir une colonne avec la préparation cellulosique précédente et de faire passer un mélange d'aldéhyde et d'acide cyanhydrique en solution dans le méthanol. Bien que la concentration en oxynitrilases dans le support soit très faible (5 à 10 mg. par centimètre cube), on obtient *en continu* une synthèse asymétrique excellente. Dans le cas du nitrile mandélique, obtenu à partir de l'aldéhyde benzoïque, on obtient 97 % de produit dextrogyre et on peut en préparer des centaines de grammes au moyen de quelques milligrammes seulement d'enzyme.

Un autre type de synthèse asymétrique obtenue par catalyse consiste à transformer un carbone trigonal, celui d'un groupe carbonyle en particulier, par agitation en atmosphère d'hydrogène en présence d'un catalyseur utilisé en milieu hétérogène. Un groupe de japonais (Y. Izumi et S. Akabori) vient de publier une série de mémoires dans lesquels l'acétylacétate de méthyle est réduit en présence d'un nickel de Raney dont la surface a été modifiée par adjonction de très petites quantités de substances optiquement actives variables ; le nickel de Raney est préparé de la manière habituelle et après lavage, il est traité par immersion dans une solution d'acide glutamique par exemple, amené à un pH très précis. L'imprégnation est très rapide, elle doit se faire à une température convenable et la quantité qui reste fixée après décantation du catalyseur est extrêmement faible. Elle est cependant suffisante pour permettre de bonnes synthèses asymétriques et, en étudiant systématiquement divers agents imprégnateurs, les auteurs japonais ont constaté que l'acide (+) 2 méthyltartrique pouvait donner une synthèse asymétrique correspondant, dans le cas de l'acétylacétate de méthyle, à la formation de 78 % du composé dextrogyre. Le résultat est donc excellent, surtout si l'on considère la très faible quantité de substance chirale présente. Malheureusement, il paraît y avoir une spécificité très grande vis-à-vis de l'acétylacétate de méthyle, car les auteurs ne paraissent pas avoir utilisé d'autres cétones.

Dans toutes ces hydrogénations catalytiques, il y a toujours une substance chirale, en quantité très faible il est vrai, mais dont la présence est indispensable pour orienter la réaction. Un type de réaction catalytique très intéressant est celui dans lequel la surface du catalyseur a été modifiée par une substance chirale qui ensuite a été retirée complètement. On sait que l'on peut préparer des gels de silice en additionnant au silicate de soude de l'acide concentré qui précipite la silice hydratée. Si la préparation a été faite en ajoutant de l'acide concentré au silicate de soude qui contient en sus un alcaloïde de la série du quinquina, par exemple la quinine, on obtient une gelée qui après séchage peut être pulvérisée au mortier, tamisée, et la poudre obtenue est alors extraite au soxhlet à l'alcool méthylique pendant quarante-huit heures. Après cette extraction prolongée, il ne reste absolument plus d'alcaloïde et cette absence est d'ailleurs vérifiée par des réactions chimiques très sensibles. Les particules de silice conservent cependant une empreinte dissymétrique. En effet, on peut déposer du noir de palladium suivant les techniques habituelles, et si le catalyseur obtenu est agité en atmosphère d'hydrogène en suspension dans une solution alcoolique d'acide  $\alpha$ -méthyl cinnamique, on obtient un acide saturé optiquement actif. Le rendement optique n'est que de 3,2 % dans un cas favorable, mais la synthèse asymétrique a été obtenue sans trace de substance optiquement active, ce qui est remarquable.

Les synthèses asymétriques les plus intéressantes, surtout sous l'angle pratique, sont celles qui fournissent des produits de haute pureté optique, c'est-à-dire dont le pouvoir rotatoire se rapproche le plus possible du pouvoir rotatoire théorique. Or, dans la presque totalité des synthèses asymétriques, décrites dans la littérature, soit le réactif, soit le substrat, possède une partie chirale ; 1°) réactif chiral, par exemple dans le cas des aluminohydrures additionnés d'alcools optiquement actifs et qu'on fait réagir sur des cétones dissymétriques ; 2°) substrat chiral dans le cas, par exemple de la réaction de l'iodure de méthylmagnésium sur le phénylgyoxylate de menthyle ; 3°) dans le cas de la réaction de Diels et Alder entre le cyclopentadiène et l'acrylate de menthyle, on ne peut parler de réactif et de substrat, mais l'un des réactants est optiquement actif et un seul. Il est certain que, pour les réactions qui se produisent dans les organismes vivants et celles qui sont produites par les enzymes, à la fois le réactif et le substrat sont engagés dans des complexes chiraux et c'est sans doute cette double induction qui joue un rôle primordial. La chimie organique a avantage à imiter les réactions enzymatiques pour améliorer son efficacité. Aussi avons-nous pensé qu'il était possible de relever le taux usuellement bas des synthèses asymétriques en nous rapprochant de ces conditions et nous avons été amenés à introduire et à développer le concept de synthèses asymétriques par *induction multiple* (H. Kagan, J. P. Vigneron, A. Horeau, 1967). Les nombreuses expériences qui ont été effectuées au laboratoire confirment l'hypothèse formulée au départ.

Nous avons aussi examiné ce qui se passe dans le cas d'une molécule racémique qui contient au moins un atome de carbone asymétrique, soit C<sub>1</sub>, et dans lequel un deuxième carbone prochiral, soit C<sub>2</sub>, est transformé sous l'influence

d'un réactif chiral dans un ensemble de quatre énantiomères  $R_1R_2$ ,  $S_1S_2$  qui sont les deux antipodes qui composent un diastéréoisomère, et  $R_1S_2$ ,  $S_1R_2$  qui composent l'autre. Nous avons pu démontrer (J.P. Guetté et A. Horeau, 1967) que les puretés optiques de ces diastéréoisomères sont dans le rapport inverse de leurs proportions respectives. Cette règle a été vérifiée expérimentalement. Le développement du même raisonnement conduit à prévoir la proportion des épimères obtenus par création d'un nouvel atome asymétrique dans une molécule optiquement active par réaction d'un réactif optiquement actif d'une part et par le réactif antipode du précédent de l'autre.

Enfin, pour terminer cet enseignement, nous avons exposé comment l'analyse conformationnelle a été utilisée pour l'interprétation de la synthèse asymétrique et insisté sur la grande prudence qui s'impose dans ce domaine.

#### SÉMINAIRES

Neuf cours ont été consacrés à des exposés, suivis de discussions :

M. T. REICHSTEIN (Prix Nobel), professeur à l'Institut de Chimie organique de Bâle, a traité des *cardenolides* (*hétérosides cardiotoniques*), *armes de défense chez certains insectes*.

M. ENGEL, professeur à l'Université de Laval, au Canada, du *mécanisme et de la stéréochimie de la transposition de Faworsky d'acétyl cyclanes  $\alpha$ -halogénés*.

M. J. JULLIEN, professeur à la Faculté des Sciences d'Orsay, de *l'aspect électrique de la structure des molécules organiques*.

M. R. BUCOURT, ingénieur de recherches aux Ets Roussel-U.C.L.A.F., de *l'emploi des angles dièdres en analyse conformationnelle*.

M. H. FELKIN, directeur de recherches au C.N.R.S., de *l'induction asymétrique dans la réduction des cétones par les hydrures*.

M. J. RIGAUDY, professeur à la Faculté des Sciences, des *réactions photosensibilisées*.

M. G. LEFEBVRE, maître de recherches à l'Institut français du Pétrole, professeur à l'E.N.S.P.M., de *la catalyse par coordination : quelques exemples de sélectivité dans la chimie des hydrocarbures insaturés*.

M. REISSE, chargé de cours à l'Université libre de Bruxelles, de *l'analyse conformationnelle quantitative de systèmes cyclohexaniques*.

M. K. MISLOW, professeur à Princeton University, New-Jersey, U.S.A., des *interprétations des synthèses asymétriques : examen critique*.

#### ACTIVITÉS DIVERSES

L'organisation de la Conférence européenne de Stéréochimie, qui se tient chaque année à Bürgenstock (Suisse), a été confiée pour 1967 à un Comité Français, dirigé par M. J. JACQUES. M. HOREAU a présenté un exposé à cette conférence.

M. KAGAN, sous-directeur du Laboratoire, a reçu le prix Le Bel, décerné par la Société chimique de France ; il a été invité à Toulouse à présenter une conférence sur les résultats récents obtenus au laboratoire.

M<sup>lle</sup> E. LORTHIOY a soutenu une thèse de Doctorat 3<sup>e</sup> cycle, intitulée : *Synthèse totale de l'Equilénine*.

M<sup>lle</sup> M.-J. RONTEIX a soutenu une thèse de Doctorat 3<sup>e</sup> cycle, intitulée : *Rétention d'activité optique lors de l'halogénéation de Cétones optiquement actives*.

#### PUBLICATIONS

A. HOREAU, E. LORTHIOY et D. MÉA-JACHEET, *Nouvelles utilisations des sels de magnésium des imines N-substituées (Société chimique de France, Journées d'Orsay, 24 septembre 1966)*.

A. HOREAU, J.-P. GUETTÉ et R. WEIDMANN, *Pouvoir rotatoire du phényl-n-butylcarbinol. Rectification des données de la littérature : un exemple de détermination de la pureté optique (Bulletin de la Société chimique de France, 1966, 11, p. 3513)*.

D. MÉA-JACHEET et A. HOREAU, *Synthèses asymétriques obtenues avec l'alumino-hydrure de lithium additionné de (+) camphre (Bulletin de la Société chimique de France, 1966, p. 3040)*.

R. WEIDMANN et A. HOREAU, *Application du dédoublement partiel en phase homogène. VI. Détermination de la configuration absolue des constituants dextrogyre ou lévogyre d'un alcool racémique (ou d'une amine racémique) (Bulletin de la Société chimique de France, 1967, p. 117)*.

A. MARQUET et A. HOREAU, *Détermination des configurations par « dédoublement partiel ». VII. Précisions sur la notion d'« encombrement » (Bulletin de la Société chimique de France, 1967, p. 124)*.

J.-Cl. DUBOIS, A. HOREAU et H.-B. KAGAN, *Structure et activité œstrogène. XXV. Synthèse d'acides seco 11, 12 doisynoliques (Bulletin de la Société chimique de France, 1967, p. 1827)*.

J.-P. GUETTÉ et A. HOREAU, *Synthèse asymétrique par action d'un réactif chiral sur un substrat comportant au moins un centre asymétrique : relation entre les quantités des quatre énantiomères formés* (Bulletin de la Société chimique de France, 1967, p. 1747).

H.-B. KAGAN, J.-P. VIGNERON et A. HOREAU, *Synthèses asymétriques par induction multiple* (Société chimique de France, séance du 25 février 1967).

T. J. MABRY, H. B. KAGAN, et H. E. MILLER, *Psilostachyin B, a new sesquiterpene dilactone form A-psilostachya* (Tétrahédron, 1966, t. 22, p. 1948).

J.-C. DUBOIS, J.-P. GUETTÉ et H.-B. KAGAN, *Addition 1-4 du réactif de Réformatsky sur les cétones éthyléniques* (Bulletin de la Société chimique de France, 1966, p. 3008).

W. HERZ et H.-B. KAGAN, *Determination of the absolute configuration of hydroxylated sesquiterpene lactones by Horeau's method of asymmetric esterification* (Journal of Organic Chemistry, 1967, t. 32, p. 216).

J.-P. GUETTÉ, J. ARMAND et L. LACOMBE, *Relation entre le déplacement chimique des protons d'hydroxyles et la structure de quelques  $\alpha$ -dioximes et  $\alpha$ -oximinocétones* (Comptes rendus de l'Académie des Sciences, 1967, t. 264 C, p. 1509).

J. ARMAND, J.-P. GUETTÉ et F. VALENTINI, *Action du chlore sur l'isonitrosoacétone et comportement de quelques oximes de chlorure d'acide carboxylique* (Comptes rendus de l'Académie des Sciences, 1966, t. 263 C, p. 1388).

C. DJERASSI, R. RECORDS, C. OUANNES et J. JACQUES, *Essai d'analyse conformationnelle en série cyclopentanique. IV. - Dichroïsme circulaire à basse température de diverses cyclopentanones polysubstituées* (Bulletin de la Société chimique de France, 1966, t. 7, p. 2378).

J. CANCEILL, J. GABARD et J. JACQUES, *Sur la stéréochimie de la réaction de Réformatsky. I. - Préparation de  $\beta$ -hydroxy-esters et de  $\beta$ -diols de configuration connue* (Bulletin de la Société chimique de France, 1966, t. 8, p. 2653).

J. CANCEILL, M.-J. BRIENNE et J. JACQUES, *Action des amides  $\alpha$ -halogénés sur les  $\alpha$ -amino-éthers ou sur les  $\alpha$ -amino-nitriles en présence de magnésium. Obtention de  $\beta$ -amino-amides. Passage aux  $\beta$ -amino-cétones et aux  $\beta$ -diamines* (Bulletin de la Société chimique de France, 1966, t. 11, sous presse).

M.-J. BRIENNE, C. OUANNÈS et J. JACQUES, *Induction asymétrique 1. 3. I. Préparation de diverses cétones comportant un centre d'asymétrie en  $\beta$  ou en  $\alpha$  et de configuration absolue connue* (Bulletin de la Société chimique de France, 1967, t. 2, p. 613).

J. CANCEILL, J.-J. BASSELIER et J. JACQUES, *Sur la stéréochimie de la réaction de Réfortmasky. II. Spectres I.R. et spectres RMN des  $\beta$ -hydroxyesters obtenus. Dosage de leurs mélanges. Bilan des résultats* (Bulletin de la Société chimique de France, 1967, t. 3, p. 1024).

A. MARQUET et J. GABARD, *Stéréochimie de quelques dérivés du camphane* (Bulletin de la Société chimique de France, 1967, p. 128).

M.-J. RONTEIX et A. MARQUET, *Rétention d'activité optique lors de l'halogénéation de cétones optiquement actives* (Tetrahedron Letters, 1966, t. 46, p. 5801).

M. GAUDRY et A. MARQUET, *Sur l'orientation de l'halogénéation des cétones dissymétriques* (Bulletin de la Société chimique de France, 1967, p. 1849).

J.-J. PANOUSE et L. MAMLOK, *Recherches sur les Butène-2 Olides-4* (Journal de Médecine de Besançon, 1966, t. 3, p. 187).

J.-J. PANOUSE, L. MAMLOK et P.-J. CORNU, *Formylations d'alcools (stéroliques) par l'acide formique en présence d'anhydride phosphorique* (Comptes rendus de l'Académie des Sciences, t. 263, p. 1249).

M. DELÉPINE (†) et F. LARÈZE, *Préparation et propriétés du chlorure de dichloroquotripyridinoiridium. III* (Comptes rendus de l'Académie des Sciences, 1966, 263, p. 141).