

Chimie organique des hormones

M. Alain HOREAU, professeur

Comme l'année précédente, le cours a porté sur la synthèse asymétrique, son interprétation et son évaluation à la lumière des travaux récents.

Certains arrangements moléculaires peuvent exister sous deux formes non superposables, mais images l'une de l'autre dans un miroir. Chaque forme constitue un énantiomère de l'arrangement considéré ; on dit également que les deux formes sont antipodes l'une de l'autre. Lorsqu'une molécule est susceptible d'exister sous deux formes antipodes, on dit qu'elle est *chirale*. Le mélange en quantités égales de ces deux antipodes est dit racémique.

La plupart des molécules constituant la matière vivante sont chirales et n'apparaissent dans la nature que sous l'une de leurs formes énantiomères. Sur le plan des propriétés physiques, les énantiomères ne se comportent de manière différente que dans le cas où ils sont soumis à des influences dissymétriques. C'est ainsi que la lumière polarisée interagit différemment avec chaque antipode des molécules chirales et c'est ce qui explique l'existence du pouvoir rotatoire pour ce type de molécule.

Pendant très longtemps, la synthèse des composés présents dans les organismes vivants a posé aux chimistes des problèmes insolubles. La synthèse *in vitro* en l'absence d'inducteur asymétrique conduit en effet au mélange racémique des formes énantiomères.

Pour parvenir à la synthèse d'une seule forme énantiomère, il convient donc de disposer de méthodes permettant de reproduire ou d'imiter les phénomènes ayant lieu *in vivo*. C'est là le but de la synthèse asymétrique et l'on assiste actuellement à un développement extraordinaire dans ce domaine.

Avant d'aborder l'étude des méthodes et des résultats de la synthèse asymétrique, il convient de faire un rappel concernant la description des molécules chirales. Une substance organique peut être définie par un dessin, une vue perspective ou mieux, un modèle solide, qui représente sans ambiguïté sa structure spatiale, c'est-à-dire la position dans l'espace des atomes les uns par rapport aux autres. Reste le problème de la désignation d'un énantiomère par rapport à son antipode. Pendant fort longtemps, cette question

est restée sans réponse et l'on a vu se développer un grand nombre de conventions ou de systèmes qui ont contribué à instaurer certaines confusions regrettables. Il y a quelques années, CAHN, INGOLD et PRELOG ont proposé un système ingénieux qui permet, indépendamment de tout schéma ou modèle, de distinguer et de définir une molécule chirale. Mais ce système de description spécifique de la chiralité a subi tout récemment une modification essentielle et il nous a paru important de la présenter afin d'éviter la prolifération d'erreurs graves dans ce domaine encore neuf : l'analyse des liaisons insaturées se fait désormais d'une manière qui diffère radicalement des indications initiales des auteurs du système. Il en résulte parfois une inversion de la caractérisation d'un carbone asymétrique (qui peut être désigné comme R au lieu de S !).

Les raisons qui ont motivé cette grave modification ont été analysées. A cette occasion, il a été souligné que la nomenclature de CAHN, INGOLD et PRELOG est basée sur un ordre de préséance des radicaux ou substituants qui n'est pas fondé sur leur « grosseur » ; il n'est donc pas possible de déduire d'une interprétation stérique de la synthèse asymétrique, le caractère S ou R d'un atome de carbone nouvellement formé. Cette confusion est cependant fréquente dans la littérature.

Comme on l'a vu, la synthèse asymétrique a pour but la formation sélective d'un énantiomère d'une substance chirale. Peu de méthodes permettent d'atteindre une sélectivité totale et l'on parvient généralement en fin de synthèse à un mélange d'antipodes qu'il convient de doser. Pendant longtemps, ce dosage a reposé sur la comparaison des pouvoirs rotatoires du produit obtenu et de celui de l'énantiomère supposé pur (obtenu par dédoublement ou biosynthèse). On voit bien qu'il subsistait alors une incertitude fondamentale puisque l'on ne disposait pas d'autres moyens pour s'assurer de la pureté de l'énantiomère de référence. Depuis quelques années, plusieurs solutions ont été données à ce problème et certaines ont été proposées par notre laboratoire. Quelques développements récents ont été étudiés cette année, en particulier ceux qui mettent à profit la résonance magnétique nucléaire.

Quand on enregistre le spectre R.M.N. d'une substance chirale en solution dans un solvant lui-même chiral, il peut se faire que les signaux correspondant à un certain nombre de protons de la substance dissoute apparaissent à des champs différents pour chaque énantiomère. Pirkle a montré que la position relative des signaux correspondant à un même proton pour les deux antipodes peut renseigner sur la configuration absolue de l'énantiomère le plus abondant et, d'autre part, les intensités relatives des signaux permettent de calculer la pureté optique d'une substance partiellement dédoublée. Cette méthode a connu au laboratoire certains développements intéressants qui feront l'objet d'un cours prochain.

La précision des déterminations de la pureté optique par R.M.N. reste cependant encore faible mais il n'en est pas de même pour certaines méthodes

utilisant la chromatographie en phase gazeuse. Cette technique permet en effet d'évaluer avec précision les proportions de deux diastéréoisomères formés à partir du mélange d'antipodes à doser et d'un énantiomère auxiliaire. A partir de ce principe, nous avons montré récemment qu'il n'est pas nécessaire d'utiliser une substance auxiliaire optiquement active ; il suffit simplement de connaître la valeur de son pouvoir rotatoire maximum déterminé une fois pour toutes (A. HOREAU, J.-P. GUETTÉ et R. WEIDMANN, inédit). Dans le cas d'un alcool par exemple, dont on veut déterminer la pureté optique, il suffira de le mettre en solution homogène dans la pyridine avec un gros excès d'anhydride α -phénylbutyrique racémique pendant un temps limité, et on mesurera, après hydrolyse, le pouvoir rotatoire de l'acide en excès isolé avec une grande précision ; on mesurera également, par chromatographie en phase gazeuse, le rapport des surfaces des pics correspondant aux deux esters diastéréoisomères formés. Le taux d'estérification est obtenu simplement par dosage chromatographique. Un calcul algébrique très simple permet de prévoir qu'avec ces seules données purement *expérimentales*, il est possible de calculer la pureté optique de l'alcool. Les résultats que nous avons obtenus ont montré que la précision de cette méthode est excellente.

Dans certains cas, il est possible d'obtenir une évaluation du rendement optique de la synthèse asymétrique sans recourir à la détermination de la pureté optique du produit obtenu à l'aide des méthodes désormais classiques et dont nous venons de donner quelques exemples. En effet, un grand nombre de synthèses asymétriques ne conduisent pas directement aux énantiomères attendus, mais à des combinaisons diastéréoisomères où ceux-ci sont engagés. Le second centre asymétrique présent dans ces combinaisons est le centre inducteur qui a orienté la formation préférentielle de l'un des deux antipodes attendus, en favorisant l'un des deux états de transition diastéréoisomères possibles. On peut déterminer avec exactitude la valeur de la synthèse asymétrique en dosant les deux diastéréoisomères formés dans le mélange brut. Ce dosage est souvent facile grâce aux progrès de la chromatographie en phase gazeuse ou de la résonance magnétique nucléaire. En effet, l'étape ultérieure, c'est-à-dire le passage au mélange d'antipodes, dont les proportions caractérisent la synthèse asymétrique, s'accompagne souvent d'une racémisation et la valeur de la synthèse asymétrique est sous-estimée. Si les diastéréoisomères sont purifiés, par cristallisation par exemple, il peut en résulter un enrichissement, parfois très notable, d'un des deux composants et la valeur de la synthèse asymétrique peut au contraire être largement surestimée. La nouvelle méthode proposée permet de pallier à ces inconvénients.

Il nous a paru important de souligner l'influence des conditions expérimentales dans la mesure du pouvoir rotatoire. De plus, nous avons réalisé certaines expériences dont les résultats tendent à montrer que la pureté optique n'est pas une fonction linéaire de la pureté énantiométrique. La possibilité de modification de la pureté optique par distillation a été aussi examinée. En fait, contrairement à certaines affirmations de la littérature,

il n'est pas possible théoriquement et donc pratiquement de séparer deux énantiomères par distillation. Il n'en est pas de même dans le cas de la sublimation, quand, soit le racémique, soit chacun des énantiomères existe sous forme solide. KWART et HOSTER ont préparé ainsi le sulfure de phényle et d' α -éthylbenzyle fortement enrichi en un des antipodes par sublimation d'échantillons dans des conditions bien définies. Si l'originalité de ces observations est incontestable, les résultats obtenus peuvent se déduire de considérations thermodynamiques anciennes et classiques, mais souvent oubliées. Nous avons nous-mêmes au laboratoire enrichi par sublimation dans des conditions excellentes l'acide α -phénylbutyrique, optiquement impur : l'acide racémique est un solide qui fond à 42°, tandis que les énantiomères sont liquides. Si, par exemple, on utilise un échantillon dont la pureté optique est d'environ 10 %, on peut, en faisant une sublimation sous haut vide et à 0°, obtenir un produit dont la pureté optique dépasse 75 % (A. HOREAU et A. NOUAÏLE, inédit).

Nous avons déjà insisté sur le fait que le pouvoir rotatoire, dont l'existence sur la terre pose un problème difficile, ne peut être propagé que par dédoublement ou synthèse asymétrique. Nous avons examiné le cas des dédoublements spontanés dans lesquels on peut obtenir une quantité très grande d'un énantiomère par cristallisation préférentielle après ensemencement. M. J. JACQUES et son équipe ont montré au laboratoire qu'il est possible de prévoir le dédoublement spontané par la connaissance des seuls points de fusion d'un produit racémique et de ceux des énantiomères correspondants. Ce phénomène est moins exceptionnel qu'on pourrait le croire.

Le dédoublement spontané de solvats correspondant au triorthothymotide est un cas remarquable puisque le dédoublement se fait sans introduction d'un germe d'une substance elle-même chirale ; trois molécules d'acide thyrotique peuvent se combiner les unes aux autres pour donner le produit, une fonction phénol d'une molécule étant estérifiée par une fonction acide de l'autre ; cette substance n'a pas de centre d'asymétrie, mais, en raison de la forme spatiale de la molécule, elle n'est pas superposable à son image ; il y a simplement un axe de symétrie d'ordre 3. Grâce au passage très rapide d'une forme à une autre, ce corps se racémiserait facilement, mais, fait remarquable, ce composé donne des produits d'inclusion ou des clathrates avec des solvants, en particulier avec le chloroforme et le benzène. Si on fait cristalliser une telle substance dans le benzène, on s'aperçoit que l'on obtient le cristal pur d'un énantiomère ; en voici l'explication : le passage incessant et rapide de la forme droite à la forme gauche se trouve tout à coup bloqué par l'inclusion d'une molécule de benzène qui a pénétré soit dans l'entité droite, soit dans l'entité gauche et, à ce moment, il y a une propagation dans le milieu qui se traduit par la précipitation d'un énantiomère unique. Ce fait présente un intérêt théorique car ici une grande quantité de substance douée de pouvoir rotatoire a été obtenue sans l'aide de substances dissymétriques puisque le benzène est parfaitement symétrique, et notons

qu'en solution, on ne trouve pas l'antipode du produit isolé comme dans le cas des dédoublements spontanés classiques. Ces composés, dits clathrates, sont donc des composés d'inclusion dans lesquels une molécule se loge dans le canal d'un réseau cristallin ; ils ont été utilisés pour la synthèse asymétrique. Déjà CRAMER et DIETSCH, en 1958, avaient réalisé des synthèses asymétriques intéressantes avec les cyclodextrines. On sait que les cyclodextrines donnent des composés d'inclusion et cette formation est stéréospécifique. Les auteurs ont pensé qu'on pouvait les utiliser pour catalyser des réactions asymétriques. En effet, si l'on prend de l'acide chloromandélique, sous forme de son ester méthylique racémique, et que l'on conduit, en présence des β -cyclodextrines, une saponification que l'on interrompt avant terme, on obtient l'acide mandélique chloré doué de pouvoir rotatoire tandis que l'excès de l'autre antipode reste estérifié. Le rendement optique est certes faible, mais l'intérêt théorique de cette expérience est évident et on ne peut s'empêcher de comparer ces résultats avec certains processus enzymatiques.

Dans le même ordre d'idées, FARINA et NATA viennent de réaliser une synthèse asymétrique extrêmement originale ; ces auteurs avaient déjà montré les propriétés chimiques intéressantes d'un perhydrotriphénylène et ils avaient réussi à inclure dans cette substance divers composés à structures linéaires et en particulier des molécules polymérisables. Par irradiation γ de ces complexes, ils ont obtenu des polymères de hauts poids moléculaires. Par cette méthode, ils ont même réussi la première synthèse d'un polymère isotactique à l'état solide : le trans-1,5 polypentadiène en utilisant comme hôte monomère le trans-1,3 pentadiène.

Malgré sa haute symétrie, le perhydrotriphénylène peut exister sous deux formes antipodes comme l'avait montré une analyse aux rayons X d'un de ses composés d'inclusion avec l'heptane. Bien que son dédoublement ait posé des problèmes techniques difficiles, le perhydrotriphénylène a pu être obtenu énantiomériquement pur. L'irradiation γ du trans-1,3 pentadiène inclus dans l'énantiomère lévogyre conduit à un polymère doué de pouvoir rotatoire. Ceci montre qu'une activité optique peut être introduite dans un système chimique dans des conditions tout à fait nouvelles, c'est-à-dire en utilisant des radiations ionisantes et en l'absence de réactifs et de catalyseurs asymétriques. Ainsi, cette nouvelle synthèse diffère tout à fait des réactions classiques et son intérêt théorique est certain bien que le produit obtenu ne soit pas doué d'une forte pureté optique.

L'un des intérêts majeurs de la synthèse asymétrique est de permettre une meilleure connaissance des mécanismes réactionnels. Le sens et l'importance de l'induction asymétrique permettent en effet d'accéder à une meilleure analyse des conformations des réactifs au niveau des états de transition d'une réaction. Ceci est particulièrement vrai si le rendement optique de la synthèse asymétrique est élevé. C'est précisément le cas des hydroborations

étudiées par BROWN ou des réductions asymétriques mises au point par CERVINKA.

L'hydroboration de composés éthyléniques par des alcoylboranes asymétriques conduit à des alcools secondaires de très haute pureté optique. Nous avons analysé en détail certains résultats récents de STREITWIESER concernant la deutération asymétrique d'oléfines simples. Ces travaux donnent une idée plus précise de la structure de l'état de transition proposée par BROWN. A cette occasion, nous avons présenté, en plusieurs cours, un vaste panorama de la chimie du bore qui connaît actuellement un développement très rapide.

La synthèse asymétrique peut apporter des informations intéressantes sur la taille apparente des chaînes carbonées ou des substituants présents dans une molécule. Il est bien souvent difficile de grouper en un ensemble cohérent les résultats obtenus dans ce domaine et les chimistes s'efforcent de définir un « modèle » d'état de transition qui rende bien compte de ces résultats. La variété des modèles actuellement proposés dans le seul cas de la réduction des carbonyles par exemple, donne une idée de la complexité du problème. Nous avons nous-mêmes récemment mis en lumière la possibilité d'influences conformationnelles assez inattendues au cours de la réduction asymétrique des cétones arylaliphatiques C_6H_5-CO-Y (J.-P. GUETTÉ, P. BRIAUCOURT, A. HOREAU, 1967). La réduction des cétones de ce type par le complexe aluminohydrure et (—) quinine selon Cervinka, conduit aux carbinols secondaires optiquement actifs avec un bon rendement optique. Nous avons constaté que la configuration absolue des carbinols est R si le radical Y est CH_3 , C_2H_5 , nC_3H_7 isopropyle ou cyclohexyle. Si le radical Y est un groupement tertibutyle : $-(CH_3)_3C-$, le carbinol obtenu possède la configuration S. L'origine de ce changement a été mise en évidence par la réduction de cétones arylaliphatiques convenablement substituées sur le noyau benzénique et présentant dans leur structure le même type d'interaction stérique que dans la phényltertibutylcétone. Ces résultats montrent l'impossibilité de fixer la phényltertibutylcétone. Ces résultats montrent l'impossibilité de fixer la « grosseur » d'un substituant pris indépendamment de la molécule dans laquelle il a été inséré.

Il est hors de doute que de prochains travaux dans le domaine de la synthèse asymétrique permettront d'acquérir encore une meilleure connaissance du mécanisme de l'induction asymétrique et, par là-même, de mieux comprendre l'étonnante stéréosélectivité des réactions qui se produisent au sein des organismes vivants.

PUBLICATIONS

J.-P. GUETTÉ, Ph. BRIAUCOURT et A. HOREAU, *Influences conformationnelles au cours de la réduction asymétrique de quelques arylalcoylcétones par les aluminohydrures mixtes chiraux (Société chimique de France, Journées d'Orsay, septembre 1967).*

D. MÉA-JACHEET et A. HOREAU, *Synthèse asymétrique de la méthyl-2 cyclohexanone ; pureté optique du produit obtenu (Bulletin de la Société chimique de France, 1968, sous presse).*

J.-P. GUETTÉ, L. LACOMBE, A. HOREAU, *Nouveaux exemples de non équivalence magnétique d'énantiomères en milieu chiral (Comptes rendus de l'Académie des Sciences, t. 267 C, 1968, p. 166).*

A. HOREAU, H. KAGAN et J.-P. VIGNERON, *Synthèses asymétriques par double induction (Bulletin de la Société chimique de France, 1968).*

A. HOREAU et J.-P. GUETTÉ, *Configuration absolue de l'acide α -isopropyl phényl acétique et détermination de sa pureté optique par résonance magnétique nucléaire (Comptes rendus de l'Académie des Sciences, t. 267 C, 1968, p. 257).*

J.-L. LUCHE et H.-B. KAGAN, *Cycloaddition des cétènes sur les imines. I - Stéréochimie de l'addition des aldocétènes sur la benzalaniline (Bulletin de la Société chimique de France, 1968).*

H.-B. KAGAN et J.-L. LUCHE, *Cycloaddition des cétènes sur les imines. II - Mise en évidence d'un intermédiaire de réaction au cours de l'addition du diphénylcétène-benzalaniline (Tetrahedron Letters, 1968, t. 26, p. 3 093).*

J.-L. LUCHE, H.-B. KAGAN, R. PARTHASARATHY, G. TSOUCARIS, C. de RANGO et C. ZELWER, *Stereochemistry in the β -lactam series III (Tetrahedron, 1968, t. 24, p. 1 275).*

H.-E. AUDIER, M. FÉTIZON, H.-B. KAGAN et J.-L. LUCHE, *Stéréochimie dans la série des β -lactames (II). Influence de la stéréoisométrie sur la fragmentation en spectrométrie de masse (IV). Etude d'isomères cis-trans de β -lactames substitués (Bulletin de la Société chimique de France, 1967, t. 7, p. 2 297).*

J. KAGAN et H.-B. KAGAN, *The dehydration of Coronopilin (Journal of Organic Chemistry, 1968).*

M. DVOLAITSKY, M.-J. LUCHE-RONTEIX et A. MARQUET, *Rétention d'activité optique lors de l'halogénéation de cétones optiquement actives (II) : cas de l'o.carboxybenzyl-2 tétralone-1 (Comptes rendus de l'Académie des Sciences, t. 266 C, 1968, p. 1797).*

C. FOUQUEY et J. JACQUES, *Détermination de la pureté optique d'un corps cristallin par une méthode calorimétrique (Tetrahedron, 1967, t. 23, p. 4009).*

J. CANCEILL, J. GABARD et J. JACQUES, *Sur la stéréochimie de la réaction de Réformatzky III. Discussion de données expérimentales anciennes et nouvelles* (Bulletin de la Société chimique de France, 1968, p. 231).

M.-J. BRIENNE, C. OUANNES et J. JACQUES, *Induction asymétrique I. 3. II. Réduction par l'hydrure de lithium et d'aluminium de cétones comportant un centre d'asymétrie en β* (Bulletin de la Société chimique de France, 1968, p. 1 036).

M. MINSEN-GUETTE, M. DVOLAITZKY et J. JACQUES, *Sur quelques dérivés du p. méthoxyphénylindane, analogues structuraux de stéroïdes biologiquement actifs* (Bulletin de la Société chimique de France, 1968, p. 2 111).

M. MINSEN-GUETTE et J. JACQUES, *Acides de la série du biphenyle* (Bulletin de la Société chimique de France, 1968, p. 2 106).

J. JACQUES, C. FOUQUEY, J. GABARD et W. DOUGLAS, *Pour réduire la part du hasard dans la recherche des dédoublements spontanés* (Comptes rendus de l'Académie des Sciences (C), 1967, t. 265, p. 260).

M. LECLERCQ, J. BILLARD et J. JACQUES, *Microanalyse enthalpique différentielle appliquée aux substances mésomorphes* (Comptes rendus de l'Académie des Sciences, 1967, t. 264, p. 1 789).

A. HEYMES, M.-J. BRIENNE, J. JACQUES, D. B. R. JOHNSON et J. B. WINDHOLZ, *Some reactions of 5 α A nor-androstan-2-ones* (Proceeding of the 2^{sd}. International Congress of Hormonal Stéroïds, Excerpta Medeca International Congress Series, n° 132, p. 232).

M. LECLERCQ, J. BILLARD et J. JACQUES, *Composés cholestériques par dédoublement de racémiques nematiques* (Comptes rendus de l'Académie des Sciences, 1968, t. 266, p. 654).

J. CANCEILL, A. HIDALGO et E. MELENDEZ, *Sur l'importance relative des effets électronique et stérique du groupe méthyle* (Comptes rendus de l'Académie des Sciences (B), 1967, t. 265, p. 918).

SÉMINAIRES

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

M. H. NORMANT, membre de l'Institut, professeur à la Faculté des Sciences, a traité de *L'hexaméthylphosphotriamide en Chimie organique. Quelques résultats récents*.

M. A. RASSAT, professeur à la Faculté des Sciences de Grenoble, de *La stéréochimie de la réduction de composés carbonylés par les métaux*.

M. J. OTH, Union Carbide, E.R.A., Bruxelles, des *Changements de conformation et isomérisation de valence dans les annulènes*.

M. R. DAUDEL, professeur à la Faculté des Sciences, du *Rôle de la chimie quantique dans l'interprétation et la prévision de la réactivité des molécules organiques.*

M. H. KAGAN, sous-directeur du laboratoire, des *Synthèses d' α -amino-acides naturels.*

M. E. L. ELIEL, professeur à l'Université de Notre-Dame, Indiana (U.S.A.), de *L'analyse conformationnelle en systèmes hétérocycliques.*

M. J. JACQUES, directeur scientifique au C.N.R.S., des *Propriétés des mélanges d'antipodes optiques.*

M. WENKERT, professeur à l'Université d'Indiana, Bloomington (U.S.A.), de *L'homo-Favorsky rearrangement.*

ACTIVITÉS DIVERSES

M. A. HOREAU, professeur, a été désigné comme Président de la Division de Chimie organique de la Société chimique de France.

Il a été invité, à Gif-sur-Yvette, à présenter une conférence sur les *résultats récents obtenus au laboratoire.*

M. H. KAGAN a été nommé chargé de cours à la Faculté des Sciences d'Orsay.

M. J.-P. GUETTÉ a soutenu une thèse de Doctorat d'Etat, intitulée : *Addition conjuguée du réactif de Réformatsky et action des organomagnésiens vinyliques sur les β -céto-esters non énolisables.*

M. J.-L. LUCHE a soutenu une thèse de Doctorat d'Etat, intitulée : *Stéréochimie en série β -lactame.*

M^{me} M. MINSSEN-GUETTÉ a soutenu une thèse de Doctorat d'Etat, intitulée : *Composés anti-nidateurs. Dérivés du A nor androstane et du phényl indane.*

M^{lle} M.-J. BRIENNE a soutenu une thèse de Doctorat d'Etat, intitulée : *Induction asymétrique-1,3. Stéréochimie de la réduction de quelques cétones aliphatiques.*

M. A. HEYMÈS a soutenu une thèse de Doctorat d'Etat, intitulée : *Conformation et réactivité des cyclohexanes-1,2 disubstitués cis et trans.*