

## Chimie organique des hormones

M. Alain HOREAU, professeur

Le début du cours a été consacré au rappel de quelques concepts de base et d'une terminologie qui se précise de plus en plus. Après avoir défini ce qu'on entend par chiralité et configuration absolue, on a insisté sur la distinction entre synthèse asymétrique et induction asymétrique. Cette distinction est parfois subtile, mais, dans les deux cas, on peut faire usage des termes distincts : spécificité et sélectivité suivant que l'on obtient un produit unique ou seulement en excès. Les notions de régiospécificité et de regio-sélectivité ont été introduites récemment et le système si remarquable de Cahn, Prelog et Ingold a été étendu à la stéréo isomérisation autour d'une double liaison.

La synthèse asymétrique peut avoir plusieurs objets : la connaissance des mécanismes de réaction, la détermination des configurations absolues ou la préparation de produits de haute pureté optique. Ces divers aspects ont été examinés à la lumière de plusieurs exemples. L'obtention d'un composé final doué de pouvoir rotatoire, quand on emploie un catalyseur chiral, est un moyen de démontrer la participation de ce catalyseur dans les états de transition qui conduisent au produit de la réaction. Parmi les réactions des peroxydes catalysées par les sels de cuivre et étudiées par Karash, celles qui concernent la réaction des peroxydes d'alcools tertiaires sur les oléfines présentent un intérêt particulier : il s'agit d'une substitution de type allylique qui se traduit par l'introduction d'une fonction alcool en  $\alpha$  d'une double liaison. Denney a pu mettre en évidence le mécanisme invoqué par Kochi en faisant réagir par exemple du cyclohexène, de l'hydroperoxyde de tertio-butyle et le sel de cuivre d'un acide chiral. On obtient alors du cyclohexène-2ol-1 optiquement actif. La configuration absolue a pu être déterminée au laboratoire par la méthode dite de « dédoublement partiel » (A. Horeau et D. Mea-Jacheet, inédit) ou par la règle de Mills. Cette dernière règle est empirique et ne présente pas un caractère de certitude absolue, aussi R. Hill et J. W. Morgan ont établi récemment une filiation entre cet alcool et la (—)méthyl-3-cyclohexanone issue de la pulégone naturelle. Nous avons nous-même complété cette démonstration de la manière suivante : le méthyl-1-cyclohexène optiquement actif, mais de pureté optique quelconque et inconnue, est transformé par hydroboration suivie d'oxydation en un mélange de méthyl-2 et

méthyl-3 cyclohexanone de pureté optique identique et dont la composition peut être établie par chromatographie en phase gazeuse. L'examen du pouvoir rotatoire de ce mélange, avant et après racémisation de la méthyl-2-cyclohexanone permet par une opération algébrique simple de calculer le pouvoir rotatoire inconnu de l'une des cétones et de confirmer la configuration absolue de l'autre (J. Barry, A. Horeau et H. B. Kagan).

D'autres exemples, qui ont été développés dans cet enseignement, concernent l'obtention de produits actifs dans des réactions mettant en jeu certains organométalliques en présence de solvants optiquement actifs. Le rendement optique est faible dans ces synthèses asymétriques qui impliquent une « coordination » avec le solvant. Il n'en est pas de même pour la « coordination » intramoléculaire. C'est ainsi que Inch (1968) utilise un sucre cyclisé en furanose et dans lequel les groupements hydroxylés libres sont bloqués sous forme d'acétonide et d'éther benzylique. Une fonction aldéhyde qui reste dans la molécule attachée au cycle -CHO est transformée en reste cétonique, -CO-R ; l'attaque par un organomagnésien  $R' Mg X$  de cette cétone est spécifique : elle ne fournit qu'un seul alcool secondaire. Cette spécificité s'explique par une coordination préalable de l'atome de magnésium avec l'atome d'oxygène du cycle ; l'attaque de la fonction carbonylée se produit alors d'un seul côté. Cette induction asymétrique peut être transformée en synthèse asymétrique. En régénérant le sucre et en oxydant par l'acide périodique, on obtient l'aldéhyde  $RR'C(OH)CHO$ , puis l'acide  $RR'C(OH)COOH$  optiquement pur.

En étudiant les conditions optima pour des synthèses asymétriques à haut rendement, nous avons réussi (J.-P. Vigneron, H.-B. Kagan et A. Horeau, 1968) à obtenir l'acide aspartique optiquement pur. Le principe de cette réaction consiste à hydrogéner une double liaison, prise dans un cycle hexagonal dont une face est fortement encombrée à l'exclusion de l'autre. Les substitutions phényliques ont été choisies de telle manière que le cycle puisse être ouvert en deux endroits dans les conditions catalytiques douces de l'hydrogénolyse ; l'acide aminé est ainsi obtenu quantitativement.

Une des explications les plus classiques invoquées pour rendre compte des résultats de la synthèse asymétrique est connue sous le nom de « règle de Prelog ». On suppose que, dans la conformation privilégiée du phénylglyoxylate d'un alcool secondaire optiquement actif, le groupement phényle, les deux groupements carbonyles, l'atome d'oxygène de la fonction ester et l'atome de carbone qui portait la fonction alcool sont dans un même plan (les deux groupements cétoniques étant « antiparallèles »). L'arrivée du réactif magnésien d'un côté ou de l'autre de la fonction carboxylée qui va être attaquée dépend de la probabilité d'existence de trois conformations obtenues par rotation autour de la liaison carbone-oxygène ; cependant, à la lumière de travaux modernes, on peut envisager une conformation autre que les trois qui sont postulées. L'examen aux rayons X de la structure cristallisée du

para-bromophénylglyoxylate de (-)menthyle, que nous avons synthétisé et examiné, confirme cette supposition et montre, fait remarquable, que les deux groupements cétoniques ne sont pas dans un même plan, et que l'angle formé par les deux directions — C = O est de  $102,15^\circ$  en moyenne. Il y a, en effet dans la maille cristalline, quatre motifs de conformations légèrement différentes où cet angle prend les valeurs  $93,6^\circ$ ,  $92,1^\circ$ ,  $112,3^\circ$  et  $110,6^\circ$ . On peut se demander si l'arrangement spatial dans le cristal est le même qu'en solution. Certains résultats, et notamment l'étude des moments dipolaires tendent à confirmer cette hypothèse.

### *Réactions générales*

Nous avons développé longuement une nouvelle synthèse totale de l'œstrone ou folliculine, réalisée récemment au laboratoire (A. Horeau, H. B. Kagan et L. Ménager). Cette réalisation, ainsi que beaucoup de synthèses asymétriques exposées au cours de cet enseignement, n'ont été possibles que grâce à l'apparition de méthodes améliorées ou de réactifs nouveaux. Citons : la suppression d'un groupement phénolique par transformation en phosphate et réduction par le sodium dans l'ammoniac liquide ; la transformation d'une double liaison terminale  $R-CH = CH_2$  en dérivé magnésien  $R-CH_2-CH_2$  Mg Br par échange fonctionnel avec le bromure d'isoprophylmagnésium en présence de quantités catalytiques de chlorure de titane. Le mécanisme de cette dernière réaction a été longuement discuté.

La réaction de Simmons-Smith a fait son apparition depuis neuf ans seulement ; elle a pris un développement considérable et a été souvent évoquée dans cet enseignement, notamment pour l'introduction si difficile d'un « méthyle angulaire » dans le squelette stéroïde. Il s'agit de la réaction sur une oléfine de l'iodure de méthylène en présence du couple zinc-cuivre. L'iodure d'iodométhylzinc qui se forme possède une structure telle que l'atome de carbone doit présenter un caractère électrophile accentué analogue aux carbènes, ce qui explique ses propriétés. Cependant le couple zinc-cuivre donne des réactions irrégulières qui dépendent des divers procédés employés pour sa préparation. L'usage tout récent du diéthyl zinc, réactif bien défini, s'imposera d'autant plus qu'il peut être employé en phase homogène et donne des résultats reproductibles.

Des éléments, peu habituels aux chimistes organiciens, sont cependant parfois d'une très grande utilité. A l'occasion d'une synthèse totale réalisée au laboratoire, l'exemple du thallium a été présenté et développé. Ce métal permet l'alcoylation sélective au carbone des dérivés  $\beta$ -dicarbonylés ainsi que la préparation simple et quantitative des anhydrides d'acides mixtes ou symétriques.

Ces derniers exemples montrent que la Chimie organique s'enrichit, non seulement par l'emploi de réactions nouvelles, mais aussi grâce à l'apparition de réactifs nouveaux, puissants et hautement sélectifs.

PUBLICATIONS

J.-P. VIGNERON, H. KAGAN et A. HOREAU, *Synthèse asymétrique de l'acide aspartique optiquement pur* (*Tetrahedron Letters*, 1968, 54, p. 5681).

J. LEMATRE et A. HOREAU, *Structure moléculaire et activité œstrogène XXVI. Synthèse d'un acide secobisdéhydrodoisyndolique* (*Bulletin de la Société chimique de France*, 1968, 12, p. 4953).

Ph. BRIAUCOURT, J.-P. GUETTÉ et A. HOREAU, *Influences conformationnelles au cours de la réduction asymétrique de quelques cétones aromatiques par les aluminohydrures mixtes chiraux* (*Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 1969, 268, p. 2342).

J.-P. GUETTÉ, L. LACOMBE et A. HOREAU, *Détermination de la pureté optique et de la configuration absolue d'acide ou d'amine par résonance magnétique nucléaire de sels diastéréoisomères* (*Société chimique de France, Journées d'Orsay, septembre 1968*).

E. LORTHIOY, J.-P. GUETTÉ et A. HOREAU, *Synthèse totale de stéroïdes. I. - Synthèse totale de l'équilénine racémique* (*Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 1969, séance du 7 juillet 1969).

A. HOREAU, H. KAGAN et L. MÉNAGER, *Synthèse totale de stéroïdes. II. - Synthèse totale dans la série de l'œstrone* (*Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 1969, séance du 7 juillet 1969).

A. HOREAU, *Interactions d'énantiomères en solution. Influence sur le pouvoir rotatoire : pureté optique et pureté énantiomérique* (*Tetrahedron Letters*, 1969).

J. ARMAND et J.-P. GUETTÉ, *Etude physico-chimique de quelques oximes  $\alpha$ -carbonylées* (*Bulletin de la Société chimique de France*, 1969).

R. WEIDMANN et J.-P. GUETTÉ, *Configuration absolue du tétralol-1 et de l'amino-1 tétrahydro-1, 2, 3, 4 naphthalène* (*Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 1969, 268, p. 2225).

J. C. FIAUD, T. PHAT DANG et H.-B. KAGAN, *Stereochimie de réduction des cétones par les amine-boranes* (*Société chimique de France, Journées d'Orsay, septembre 1968*).

H.-B. KAGAN et Y-Heng SUEN, *Stabilité relative de quelques cyclohexènes substitués isomères par la position de la double liaison* (*Société chimique de France, Journées parisiennes, mars 1969*).

J.-L. LUCHE et H.-B. KAGAN, *Stereochimie en série  $\beta$ -lactam. IV. - Cycloaddition d'aldocétènes sur la benzalaniline* (*Bulletin de la Société chimique de France*, 1968, p. 2450).

— *Stéréochimie en série  $\beta$ -lactam. V. - Effet isotopique du deuterium et mécanisme des réactions de Réformatsky ou des cétones sur les bases de Schiff (Bulletin de la Société chimique de France, 1969, p. 1680).*

M. MINNSEN-GUETTÉ, J. JACQUES, R. RETTENMAIER, F. S. WAKSMUNSKI, D. B. R. JOHNSTON et T. B. WINDHOLZ, *A-Nor 5  $\alpha$ -androstane derivatives. IV. - New structures with potential anti-implantation activity (Journal of Medicinal Chemistry, 1969, 12, p. 388).*

A. HEYMES, M. DVOLAITSKY et J. JACQUES, *Conformation et réactivité des sites exocycliques. I. - Sur la stéréochimie de la réaction par les hydrures des méthyl-2 acétylcyclohexanes cis et trans (Bulletin de la Société chimique de France, 1968, p. 2898).*

— *Conformation et réactivité des sites exocycliques. II. - Vitesse d'oximation et équilibre conformationnel des méthyl-2 acétylcyclohexanes cis et trans (Annales de Chimie, 1968, t. 3, p. 543).*

A. HEYMES et J. JACQUES, *Conformation et réactivité des sites exocycliques. III. - Grosseur relative d'un radical non centrosymétrique en fonction de son environnement (Annales de Chimie, 1968, t. 3, p. 555).*

J.-P. PENOT, J. JACQUES et J. BILLIARD, *Pour réduire la part de hasard dans la recherche des dédoublements spontanés. II. - Un micro diagnostic de l'activité optique et son application (Tetrahedron Letters, 1968, p. 4013).*

M.-J. LUCHE-RONTEIX et A. MARQUET, *Rétention d'activité optique lors de l'halogénéation de cétones optiquement actives. III. - Stéréochimie de la réaction (Comptes rendus de l'Académie des Sciences, 1968, 267 C, p. 420).*

M. GAUDRY et A. MARQUET, *Deutériation de cétones dissymétriques en milieu acide (Comptes rendus de l'Académie des Sciences, 1969, 268 C, p. 1174).*

— *Différence d'orientation de l'énolisation acido catalysée de cétones dissymétriques et de leurs cétales (Bulletin de la Société chimique de France, 1969).*

— *Etude des stabilités relatives de quelques éthers d'énols isomères (Bulletin de la Société chimique de France, 1969).*

M. DVOLAITSKY, *Préparation de mono- et de di-cétimines, catalysée par les complexes métalliques (Comptes rendus de l'Académie des Sciences, 1969, 268 C, p. 1811).*

## SÉMINAIRES

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

M. R. GOUTAREL, directeur de recherches au C.N.R.S., I.C.S.N., Gif, a traité des *Transpositions acido-catalysées d'amino-stéroïdes*.

M. J.-E. DUBOIS, professeur à la Faculté des Sciences, des *Intermédiaires et des états de transitions dans l'addition électrophile sur les oléfines*.

M. M. FETIZON, professeur à la Faculté des Sciences d'Orsay, *Une nouvelle méthode d'oxydation*.

M. J.-Cl. RICHER, professeur à l'Université Laval, Montréal, Canada, de la *Stéréochimie d'additions sur des dérivés cyclohexaniques*.

M. R.-H. MARTIN, professeur à l'Université libre de Bruxelles, des *Héliènes : hydrocarbures polycycliques aromatiques chiraux*.

M. Z. WELVART, directeur de recherches au C.N.R.S., Thiais, de *Quelques problèmes concernant la stéréochimie de la réaction des organomagnésiens*.

M. K. K. BABIEVSKY, Institut des Composés élémento-organiques de l'Académie des Sciences d'U.R.S.S., de *The Chemistry of some Aliphatic Nitro-Esters*.

M. P. de MAYO, professeur à l'University of Western Ontario, London, Canada, de *The Flash Thermolysis of Cyclic Sulfones*.

M<sup>lle</sup> J. FICINI, professeur à la Faculté des Sciences, des *Synthèses et de la réactivité des Ynamines*.

## ACTIVITÉS DIVERSES

### 1) Nominations, thèses

M. H.-B. KAGAN, sous-directeur de laboratoire, a été nommé maître de conférences à la Faculté d'Orsay.

M. J.-P. GUETTÉ, assistant, a été nommé sous-directeur de laboratoire au Collège de France.

M. J.-P. VIGNERON a soutenu une thèse de doctorat d'Etat, intitulée : *Quelques tentatives pour améliorer le rendement optique des synthèses asymétriques*.

M<sup>lle</sup> Y.-H. SUEN a soutenu une thèse de doctorat d'Etat, intitulée : *Stabilités relatives de cyclohexènes substitués isomères*.

M. L. MÉNAGER a soutenu une thèse de doctorat d'Etat, intitulée : *Nouvelles synthèses d'intermédiaires conduisant aux œstrogènes naturels*.

M. J.-P. PENOT a soutenu une thèse de doctorat 3<sup>e</sup> cycle, intitulée : *Recherches sur le dédoublement spontané des composés racémiques*.

## 2) Missions, conférences, congrès

M. A. HOREAU a donné une conférence à Bruxelles et une autre à Strasbourg.

Il a participé, avec M. GUETTÉ et M<sup>lle</sup> DVOLAITZKY, à la Conférence européenne de Stéréochimie à Bürgenstock (Suisse).

M. JACQUES, directeur scientifique au C.N.R.S., a donné des conférences à Ralway (N. J., U.S.A.), Cranbury (N. J., U.S.A.) Bâle, Bruxelles, Clermont-Ferrand, Caen et Thiais.