

Chimie organique des hormones

M. Alain HOREAU, professeur

Le cours de cette année a débuté par une réflexion sur l'évolution de la chimie organique. Suivant l'expression de Marcelin Berthelot ; la chimie crée son objet ; le nombre sans cesse croissant de substances nouvelles décrites dans la littérature provient du fait que les réactions classiques, appliquées aux substances déjà connues, fournissent de nouveaux produits par une sorte de réaction en chaîne. On doit y ajouter les substances pures, de plus en plus nombreuses, que l'on extrait des végétaux ou du monde animal.

La détermination de la structure de tous ces produits, synthétiques ou naturels, a bénéficié depuis quelques années de solutions entièrement nouvelles et le temps qui s'écoule entre le moment où l'on isole un produit pur cristallisé et celui où l'on connaît sa structure s'amenuise sans cesse. Dans certaines séries cet intervalle de temps est passé de plusieurs mois à quelques heures. La raison de ces progrès remarquables est l'introduction en chimie organique de méthodes physiques comme la spectrographie infrarouge, la résonance magnétique nucléaire et la spectrographie de masse. De plus, l'utilisation des ordinateurs va encore faciliter ces déterminations de structures. On peut prévoir que, dans un avenir assez proche, il suffira de soumettre à une machine quelques renseignements simples concernant certaines données spectrales de la substance isolée pour recevoir en réponse la structure complète ; un exemple récent illustre ces possibilités : considérons une substance dont l'analyse élémentaire correspond à la formule $C_9H_{18}O$; on a pu calculer qu'il y avait 1936 substances correspondant à cette formule. L'examen par l'ordinateur du spectre de masse de ce produit montre d'abord que la molécule contient une fonction cétone, puis que cette fonction est entourée de deux radicaux contenant respectivement trois et cinq atomes de carbone. La formule est donc : $C_3H_7CO-C_5H_{11}$. La machine calcule alors les spectres théoriques des dix-neuf substances possibles correspondant à cette formule et les compare au spectre réel du produit soumis à son analyse. Elle fournit ensuite la solution.

Il restera cependant toujours du travail aux chimistes organiciens pour découvrir de nouvelles réactions et imaginer de nouveaux réactifs de plus en plus sélectifs, qui attaquent une fonction donnée dans un environnement précis. Le cours a porté sur les acquisitions récentes dans ce domaine ; mais nous avons gardé le fil conducteur des années précédentes : application aux substances chirales et à la synthèse asymétrique. Le pouvoir rotatoire de ces substances, si utile à leur étude, nous a suggéré de nouvelles réflexions sur son origine. Un intéressant résultat tout récent montre un mode possible d'apparition du pouvoir rotatoire sur la terre. Considérons une chalcone $AR-COCH=C(CH_3)Ar$, elle n'est pas chirale et est dépourvue de pouvoir rotatoire. Par contre son dérivé dibromé est chiral et peut être dédoublé. Schmidt vient de montrer que certaines chalcons cristallisent dans des systèmes non centro symétriques, il s'agit d'un empilement dissymétrique de molécules symétriques. Dans le cas de la 4,4' diméthyl chalcone, un cristal unique a été pulvérisé et attaqué par la vapeur de brome : le dérivé bromé ainsi formé possède le pouvoir rotatoire. Cette expérience représente le premier cas de transmission de la chiralité d'une conformation privilégiée, figée dans le cristal, à une chiralité présente dans toutes les conformations possibles de la nouvelle molécule, en solution.

Certains résultats, obtenus au laboratoire, nous ont fait supposer que l'acide α -mésitoylisobutyrique devrait être chiral. Sa préparation pose le problème général de l'obtention des acides β -cétoniques disubstitués $R-CO-C(R'R'')COOH$ ou des β -hydroxy acides disubstitués $R-CHOH-C(R'R'')COOH$. Or, la saponification par le soude des esters correspondants, intermédiaires habituels et classiques, donne lieu à des « clivages » ou des déshydratations. D'autre part, les esters de triméthylsilyle $R-COOSi(CH_3)_3$ sont hydrolysés instantanément par l'eau. Nous avons alors pensé préparer les produits ci-dessus par réaction de Réformatsky entre des nitriles ou des dérivés carbonylés convenables et les α -bromoesters de triméthylsilyle en présence de zinc (A. HOREAU, inédit). Les résultats sont excellents, et, à cette occasion, la chimie des esters de triméthylsilyle a été présentée et commentée.

Une réaction très classique en chimie organique consiste à faire réagir sur un aldéhyde $RCHO$ ou un cétone $R-CO-R'$ (substances prochirales) un organo métallique qui les transforme en carbinols chiraux $R-CHOH-R''$, $R-C(OH)R'R''$. Or, ces réactifs organométalliques, magnésiens ou zinciques, sont des acides de Lewis et peuvent s'unir, par une liaison coordinative, à un étheroxyde par exemple, ou une amine tertiaire. En faisant réagir un organomagnésien sur un dérivé carbonylé en présence d'un éther oxyde optiquement actif, il est possible de réaliser une synthèse asymétrique.

L'existence de telles combinaisons coordinatives est illustrée par l'expérience suivante : (+) (S) éthoxy-1-méthyl-2 butane $C_2H_5O-CH_2-CH(CH_3)CH_2CH_3$ a un pouvoir rotatoire de $+ 1^\circ$ environ en solution benzénique. Il

passé à $+ 16^\circ$ en présence du bromure d'éthyl-magnésium $C_2H_5 Mg Br$ (C. BLOMBERG). Cette exaltation du pouvoir rotatoire est due nécessairement à la présence d'une entité chimique nouvelle. L'addition d'éther-oxydes non chiraux : oxyde de butyle, tétrahydrofurane, fait baisser le pouvoir rotatoire par une réaction compétitive et la comparaison des quantités nécessaires de divers éther-oxydes pour obtenir un même fléchissement est un excellent moyen de comparer leur « basicité ». Il est remarquable de constater que l'activité optique du (—)R éthoxy-2-butane $C_2H_5O-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$ n'est pas affectée par addition du bromure d'éthyl-magnésium et que cet éther-oxyde, contrairement à d'autres, ne donne pas de synthèse asymétrique (Tarbell et Paulson).

Les nombreuses synthèses asymétriques, dans lesquelles des éther-oxydes sont utilisés comme solvants, avaient donné jusqu'ici des rendements optiques faibles, 17 % maximum. T.D. INCH vient d'obtenir un rendement optique de 70 %, dans un cas très particulier il est vrai, en utilisant comme éther-oxyde un sucre de 1,2:5,6 di-0-Isopropylidène- α -D-glucufuranose.

La coordination des organométalliques par des amines tertiaires optiquement actives a été aussi largement utilisée. Les rendements optiques obtenus sont habituellement modestes ; signalons cependant que, dans notre laboratoire, par l'utilisation de la spartéine, diamine tertiaire particulièrement appropriée, un rendement optique de 70 % a pu être obtenu (J.-P. GUETTÉ et M. GUETTÉ). Cette synthèse asymétrique a été réalisée par réaction de Réformatsky entre le benzaldéhyde et le bromacétate d'éthyle en présence de zinc dans le benzène contenant la diamine naturelle. L'alcool ester $C_6H_5-CHOH-CH_2-COOC_2H_5$ isolé a un pouvoir rotatoire de $12^\circ 2$ pour $17^\circ 4$, valeur du produit optiquement pur.

Dans ce qui précède, le réactif (qui possède la chiralité) et le substrat, sont des entités distinctes et la réaction est « intermoléculaire ». On peut concevoir des synthèses asymétriques dans lesquelles un reste « détachable », porteur du carbone prochiral, fait partie d'une molécule chirale possédant à distance convenable une fonction éther-oxyde ou une fonction amine tertiaire. Le réactif organo métallique se conjuguera d'abord avec l'atome d'oxygène ou d'azote avant de donner une réaction « intramoléculaire ». La réalisation de pareils dispositifs a permis d'obtenir des synthèses asymétriques remarquables.

Pour fixer la valeur de la synthèse asymétrique, il convient de déterminer la proportion des deux antipodes. Cette composition énantiomérique est presque toujours fournie par l'examen du pouvoir rotatoire, d'où l'on déduit immédiatement la pureté optique. La pureté optique est par définition le rapport entre le pouvoir rotatoire $[\alpha]_D^t$ d'une substance mesurée dans des conditions précises (solvant, concentration, température) et le pouvoir rotatoire $[\alpha_0]_D^t$ de la substance pure, exempte de son antipode.

D'autre part, si R est le nombre de molécules dans lesquelles un carbone asymétrique considéré est sous la forme R et S le nombre de molécules où ce carbone existe sous la forme S (R>S), par définition l'excès énantiomérique

est représentée par l'expression $\frac{R - S}{R + S}$. On admet que $\frac{[\alpha]_{\lambda}}{[\alpha_0]_{\lambda}} = \frac{R - S}{R + S}$, c'est-à-dire que la pureté optique est égale à l'excès énantiomérique.

Nous venons de montrer au laboratoire que, dans certains cas, ceci est inexact (A. HOREAU, 1969). L'exemple choisi a été l'acide α -méthyl- α -éthylsuccinique qui présente des variations considérables du pouvoir rotatoire en fonction de la concentration dans le chloroforme, circonstance qui nous a semblé favorable. Si on prépare une solution à 15 % de cet acide, optiquement pur, dans le chloroforme, et que l'on dispose d'une solution à 15 %, dans le même solvant de l'acide correspondant racémique, le mélange de volumes connus de ces deux solutions donne des nouvelles solutions de composition énantiomérique connue dont on peut mesurer la pureté « optique ». Nous avons constaté que la pureté optique n'est pas égale dans tous les cas à l'excès énantiomérique (les différences atteignent 35 et 50 %). Bien que ce phénomène paraisse assez exceptionnel, ses conséquences peuvent être très importantes.

SÉMINAIRES

Un certain nombre de cours ont été consacrés à des exposés, suivis de discussions :

M. D. H. R. BARTON, professeur au Royal College of Science (Londres), Prix Nobel 1969, a traité de *Quelques aspects de la chimie des produits naturels*.

M. G. OURISSON, professeur à la Faculté des Sciences (Strasbourg), de la *Biosynthèse du phytostérol*.

M. G. SNATZKE, Institut de Chimie organique, Université de Bonn, des *Newer applications of CD for the elucidation of the stereochemistry of natural products*.

M. R. CORRIU, professeur à la Faculté des Sciences, Montpellier, de *Quelques aspects des mécanismes réactionnels et de la stéréochimie des réactions au niveau d'un atome de silicium*.

M. S. DAVID, professeur à la Faculté des Sciences d'Orsay, des *Synthèses de dérivés de nucléosides utilisables en immunochimie*.

M. J.-P. GUETTÉ, sous-directeur du Laboratoire, du *Chromophore aromatique. Configuration absolue des composés comportant un carbone benzylique asymétrique.*

M. CRASTES de PAULET, professeur à la Faculté de Médecine de Montpellier, *D'une nouvelle méthode d'étude indirecte du site actif des hydrosystéroïdes NAD (P) oxydoréductases.*

M. G. STORK, professeur à Columbia University (New York), de la *Synthèse de la Lycopodine.*

M^{lle} B. TCHOUBAR, directeur de Recherches au C.N.R.S., Institut de Chimie des Substances naturelles, à Gif-sur-Yvette, de *Quelques aspects des effets de sels en chimie organique.*

PUBLICATIONS

M. BOGAVAC, H. LAPIN, W. ARSENIJEVIC et A. HOREAU, *Synthèse de dicétones à partir de cétonitriles ou de cétoesters (Bulletin de la Société chimique de France, 1969, p. 4437).*

J. BARRY, A. HOREAU et H.-B. KAGAN, *Détermination du pouvoir rotatoire maximum de la méthyl-2-cyclohexanone optiquement pure par corrélation directe avec la méthyl-3-cyclohexanone (Bulletin de la Société chimique de France, 1969, p. 989).*

G. BALAVOINE, A. HOREAU, J.-P. JACQUET et H.-B. KAGAN, *La méthode du dédoublement partiel en série stéroïde. II. Mise en évidence d'un effet à longue distance dans les hydroxy-3 Δ -5 stéroïdes (Bulletin de la Société chimique de France, 1970, p. 1910).*

R. PARTHASARATHY, J. OHRT, A. HOREAU, J.-P. VIGNERON, H.-B. KAGAN, *Conformation analyses by X ray crystallography. II. Prelog's rule and the conformation of (. .)menthyl phenyl-glyoxylate (Tetrahedron, 1970).*

Ph. BRIAUCOURT, J.-P. GUETTÉ et A. HOREAU, *Configuration absolue du diméthyl-2-2-tetralol-1 et du diméthyl-2-2-indanol-1 (Comptes rendus de l'Académie des Sciences, 1970).*

G. SNATZKE, J. HRBEK JR., L. HRUBAN, F. SANTAVY et A. HOREAU, *Absolute configuration and chiroptical properties of chelidonine and tetrahydroberberine alkaloids (Tetrahedron, 1970).*

N. SPASSKY et J.-P. GUETTÉ, *Configuration absolue et pureté optique d' α -glycols du type R-CHOH-CH₂OH (Société chimique de France, Journées d'Orsay, septembre 1970).*

M. MINNSEN-GUETTÉ et J.-P. GUETTÉ, *Synthèse asymétrique de β -hydroxy esters par réaction de Réformatsky en présence de spartéine (Société chimique de France, Assemblée annuelle, Rouen, mai 1970).*

J. CANCEILL et J. JACQUES, *Stéréochimie comparée de la condensation en présence de zinc, du benzaldéhyde et de divers esters, amides et nitriles α -bromés (Comptes rendus de l'Académie des Sciences, t. 269, p. 239-240).*

D. VARECH et J. JACQUES, *Une échelle de la « grosseur » relative de quelques substituants : équilibre entre bicyclo- [2.2.2.] octanes 2.3.-disubstitués cis et trans (Comptes rendus de l'Académie des Sciences, t. 269, p. 1219-1221).*

M. LECLERCQ, J. BILLARD et J. JACQUES, *Séparation de racémiques nématiques en deux antipodes cholestériques (Molecular Crystals and Liquid Crystals, 1969, 8, p. 367-387).*

M. J. BRIENNE, C. FOUQUEY et J. JACQUES, *Induction asymétrique 1-3 III. Réduction par l'hydrure de lithium et d'aluminium de β -aminocétones (Bulletin de la Société chimique de France, 1969, p. 2395).*

D. VARECH et J. JACQUES, *Essais d'analyse conformationnelle en série cyclopentanique. V. Préparation de la méthyl-2(R) ter-butyl-4(S) cyclopentanone et de la méthyl-2(R) ter-butyl-5(S) cyclopentanone (Bulletin de la Société chimique de France, 1969, p. 3505).*

M. J. BRIENNE, A. HEYMÈS, J. JACQUES, G. SNATZKE, W. KLYNE et S.R. WALLIS, *Circular dichroism and Optical rotatory dispersion of some hexahydroindanone derivatives ; methyl and methylene substituted steröid ketones (Journal of the Chemical Society, 1970, p. 423).*

Y.-H. SUEN et H.-B. KAGAN, *t. butyl-2 méthylène cyclohexane, cis et trans methyl-1 t. butyl-2 cyclohexanols et leurs produits de déshydratation (Bulletin de la Société chimique de France, 1970, p. 2270).*

R. LETT et A. MARQUET, *A propos de la détermination de configuration des sulfoxydes de la biotine (Comptes rendus de l'Académie des Sciences, 1969, t. 268, p. 2348).*

M.-J. LUCHE-RONTEIX, S. BORY, M. DVOLAITZKY, R. LETT et A. MARQUET, *Rétention d'activité optique lors de l'halogénéation de cétones optiquement actives. I. Préparation, pureté optique et chloration de diverses cétones optiquement actives (Bulletin de la Société chimique de France, 1970, p. 2564).*

M. GAUDRY et A. MARQUET, *Enolisation des cétones dans le méthanol. Mise en évidence du rôle joué par le solvant (Société chimique de France, Journées d'Orsay, septembre 1969).*

M. DVOLAITZKY, *Effets des solvants sur l'isomérisation syn, anti du camphorane* (*Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 270, p. 96).

M. VOL'PIN, M. DVOLAITZKY et I. LEVITIN, *Réduction par un mécanisme de type SN_2 des halogénures organiques par le borohydrure de sodium dans le diméthylformamide* (*Bulletin de la Société chimique de France*, 1970, p. 1526).

J.-C. FIAUD et H.-B. KAGAN, *Une nouvelle synthèse d' α -aminoacides. Synthèse asymétrique de l'alanine* (*Tetrahedron Letters*, 1970, 21, p. 1813).

ACTIVITÉS DIVERSES

M. A. COLLET a soutenu une thèse de 3^e cycle intitulée : « Analogues simplifiés de prostaglandines ».

M. M. GAUDRY a soutenu une thèse de Doctorat d'Etat, intitulée : « Influence du solvant sur l'orientation de l'énolisation acido-catalysée des cétones dissymétriques ».