

Chimie organique des hormones

M. Alain HOREAU, professeur

Le cours de cette année a porté principalement sur la chiralité en chimie organique, c'est-à-dire sur la propriété que possède un grand nombre de substances naturelles, notamment les hormones, de pouvoir exister sous deux formes spatiales, images l'une de l'autre et non superposables.

Trois problèmes principaux sont associés à l'existence de cette chiralité :

1) la détermination de la configuration absolue, c'est-à-dire l'attribution, à chacun des énantiomères, de l'une des deux structures spatiales possibles, compte tenu du signe du pouvoir rotatoire qui les distingue ; 2) la détermination de la pureté optique, mesure difficile qui permet d'exprimer les quantités relatives des deux énantiomères présents dans un mélange ; 3) la synthèse asymétrique qui est, avec le dédoublement, le seul moyen pratique de préparer des substances douées d'activité optique.

Chacun de ces trois problèmes a été étudié sur des exemples.

Configuration absolue

Le problème de la détermination de la configuration absolue par la diffraction des rayons X a été exposé et commenté. Il convient de remarquer que la diffraction *normale* des rayons X ne permet pas de distinguer l'un de l'autre les antipodes optiques, mais cette excellente méthode permet, dans une première étape, d'établir la structure spatiale de l'un ou l'autre des énantiomères. C'est la méthode la plus certaine, elle réalise une véritable photographie de la substance considérée et, en cas d'hésitation, on peut affirmer que c'est le suprême recours. Non seulement la structure proprement dite est ainsi établie d'une manière définitive, mais également on peut avoir des renseignements précieux sur les conformations qui ne peuvent être très profondément différentes de celles qui existent à l'état liquide ou en solution ;

c'est ce que l'expérience a souvent confirmé. Cependant, si aucun chimiste ne doute de l'efficacité de cette méthode, beaucoup pensent qu'elle est encore peu abordable et qu'il faut un problème très particulier pour retenir l'attention des spécialistes. Or, des progrès considérables ont été réalisés depuis peu de temps, pour trois raisons principales : d'abord les diffractomètres se sont automatisés et sont devenus plus accessibles : ils permettent l'enregistrement automatique sur cartes perforées des intensités des faisceaux de rayons X, diffractés par le cristal. D'autre part, on a assisté au perfectionnement et au développement des méthodes « directes » ; ce sont des méthodes mathématiques qui permettent la détermination de la densité électronique directement à partir des intensités observées et sans recourir à un modèle, ou hypothèse de structure, même partielle, donnée a priori. Enfin les ordinateurs se sont perfectionnés et leur usage s'est considérablement développé. Il en existe un très grand nombre de modèles puissants et la rédaction des programmes de plus en plus généraux est une partie importante de l'activité des cristallographes. Les relations mathématiques nouvelles et complexes qui permettent de résoudre ces problèmes sont telles que, fort heureusement, la puissance des ordinateurs est à la mesure de la complexité de ces nouvelles formules mathématiques.

En résumé, si l'on ne peut garantir avec certitude la résolution de toutes les structures de molécules de complexité moyenne (disons jusqu'à trente et quarante atomes, excepté l'hydrogène) on peut raisonnablement espérer que l'analyse aux rayons X sera couronnée de succès après un ou deux mois de travail dans la moitié des cas.

Compte tenu de la structure spatiale ainsi déterminée, des appareils spéciaux peuvent tracer sur un plan deux dessins légèrement différents, celui qui serait vu avec l'œil droit et celui qui serait vu avec l'œil gauche. En regardant avec une simple lunette l'ensemble de ces deux dessins placés à distance convenable, on a d'une manière saisissante une vue stéréoscopique de la substance analysée. Mais répétons-le, dans le cas d'une diffraction normale des rayons X, le choix pour une substance chirale de l'un des énantiomères représenté ainsi est arbitraire. Cependant, lorsque la fréquence des rayons X est juste capable d'exciter les électrons K d'un seul des éléments du composé, il se produit dans les rayons diffractés une différence de phase anormale qui permet de déterminer la configuration absolue. Cette méthode due à Bijvoët a été considérablement simplifiée et développée depuis ses débuts. La présence d'un atome lourd dans la molécule n'est plus nécessaire et la liste des substances dont la configuration absolue a été établie par cette méthode s'accroît sans cesse.

La différence de comportement physiologique entre les deux énantiomères est bien connue. Elle a été illustrée récemment d'une manière inattendue par

l'établissement d'une configuration absolue en utilisant une sensation particulière : le goût. Aux U.S.A., la consommation de glutamates (qui sont des dérivés de l'acide N-cyclohexyl sulfamique) était considérable et atteignait des chiffres compris entre 5 000 et 10 000 tonnes par an. Or, ce produit, réputé cancérigène, a été totalement interdit dans l'alimentation humaine et cette interdiction a vivement stimulé les recherches sur les produits sucrés. A la suite de la découverte accidentelle du pouvoir sucrant intense d'un dipeptide : l'éther méthylique de l'aspartyl-phényl-alanine, Masur a étudié une série voisine dans laquelle l'acide L-aspartique est combiné sous forme de monoamide à toute une série d' α -méthyl amines sous forme L ou D. Dans un très grand nombre de produits, le goût sucré s'est révélé être présent uniquement dans le diastéréoisomère L-L alors que le diastéréoisomère L-D est sans saveur. Une exception a cependant été trouvée pour deux amines pour lesquelles ce serait le diastéréoisomère L-D qui serait sucré. En fait, un réexamen de la configuration absolue de ces amines, notamment par la méthode de « dédoublement partiel » que j'ai décrite il y a quelques années, a permis de rectifier une erreur de la littérature. La sensation gustative n'est donc pas trompeuse. L'erreur était due au fait que le pouvoir rotatoire avait été mesuré dans des solvants différents, où le signe de la rotation s'inverse. Il convient de souligner fermement la nécessité absolue d'associer une configuration absolue au pouvoir rotatoire pris dans des conditions parfaitement définies : solvant et concentration.

Pureté optique

La pureté optique d'une substance est par définition le rapport entre le pouvoir rotatoire d'un échantillon, mesuré dans des conditions bien définies, et celui de la même substance possédant le pouvoir rotatoire maximum mesuré dans les mêmes conditions. Or ce maximum est très difficile à connaître avec certitude. Puisque la pureté optique est fonction des quantités relatives des deux énantiomères R et S, une excellente méthode consiste à mesurer la proportion des diastéréoisomères RR' et SS' obtenus par combinaison totale et sans racémisation du mélange à analyser avec une substance auxiliaire optiquement pure S'.

Dans le cas d'un acide de composition énantiomérique inconnue R_d $\text{COOH} + R_1 \text{COOH}$, nous avons décrit précédemment un procédé qui consiste à le « salifier » par une base chirale, par exemple (+) $\text{ArCH}(\text{CH}_3)\text{-NH}_2$; malheureusement les sels de ce type sont très faiblement solubles dans les solvants comme le chloroforme, à caractère « non ionisant » indispensable. Nous avons pu, tout récemment, apporter une solution à ce problème en utilisant la salification par les hydroxyles d'ammonium quaternaire chiraux, comme $(\text{Ar-CH}(\text{CH}_3)\text{N}^+(\text{CH}_3)_4\text{OH}^-)$. Ces sels sont extrêmement solubles dans le chloroforme.

La méthode qui consiste à utiliser les diastéréo-isomères n'est pas toujours applicable. C'est le cas des dérivés bromés et, pour le plus simple d'entre ces bromures chiraux $\text{CH}_3\text{-CHBr-C}_2\text{H}_5$, la littérature indique des pouvoirs rotatoires très différents. Reprenant et développant les travaux de Brewster, Davis et Jensen ont établi une relation empirique entre la rotation optique et la réfraction moléculaire des liaisons, permettant de calculer a priori les pouvoirs rotatoires d'une série de famille de produits organiques bromés, siliciés, et aussi de dérivés organiques du mercure, germanium et plomb.

Synthèse asymétrique

Nous avons analysé plusieurs synthèses asymétriques récentes, notamment l'excellente synthèse stéréosélective d'acides α -aminés réalisés par Corey, suivant un principe analogue à celui que nous avons décrit il y a trois ans. Nous avons ensuite longuement insisté dans ce cours sur l'évaluation rationnelle de la synthèse asymétrique et les erreurs fréquentes qui figurent dans la littérature.

Quand, dans une molécule possédant une partie prochirale (par exemple l'acide benzoylformique) on introduit une partie chirale provisoire soit R' (par exemple en préparant du benzoylformiate de (+) bornyle) la transformation de la partie prochirale fournit un nouvel atome de carbone asymétrique sous la forme R ou S et les deux diastéréoisomères RR' et SR' sont formés en quantités a et $1-a$ ($a > 0,5$). Le rapport de ces deux valeurs est le même évidemment que celui des deux énantiomères R et S débarrassés de la partie chirale provisoire R' . Dans l'exemple précédent, l'hydrogénation du benzoylformiate de (+) bornyle donnera un mélange de R -mandélate de (+) bornyle et de S -mandélate de (+) bornyle qui seront dans la même proportion que les acides R -mandélique et S -mandélique obtenus par saponification ultérieure. On aura toujours avantage à chiffrer la synthèse asymétrique au stade des diastéréoisomères, ce que les techniques modernes (résonance magnétique nucléaire ou chromatographie en phase gazeuse) permettent souvent. Evidemment si la partie chirale provisoire avait été sous sa forme antipode S' : benzoylformiate de (—) bornyle, les diastéréoisomères SS' et RS' seraient dans la proportion a et $1-a$, et la valeur du pouvoir rotatoire de l'acide mandélique final serait la même que précédemment mais le signe serait opposé. Si on combine maintenant la molécule prochirale avec la substance chirale auxiliaire sous sa forme racémique $\text{R}' + \text{S}'$, par exemple en employant le benzoylformiate de (\pm) bornyle, il est clair qu'après formation du nouvel atome de carbone asymétrique et séparation de la partie auxiliaire, on obtiendra une substance racémique ; il ne peut y avoir, en effet apparition de pouvoir rotatoire. Cependant les quantités des diasté-

réoisomères racémiques $RR' + SS'$ d'une part et $SR' + RS'$ d'autre part sont encore dans la proportion a et $1-a$, ce qu'un calcul élémentaire simple (addition des deux équations réactionnelles précédentes), permet d'établir. On peut donc, d'une manière qui pourrait paraître paradoxale, chiffrer la valeur de la synthèse asymétrique par l'emploi des racémiques. La précision obtenue est même supérieure à celle qui résulte de l'emploi de substances optiquement actives et de la mesure du pouvoir rotatoire final ; on évite en effet la racémisation ou le changement de la composition optique au cours d'une manipulation. Nous avons pu ainsi (J.-C. Fiaud, H. Kagan et A. Horeau) montrer par une expérience simple, mais démonstrative, qu'une synthèse asymétrique d'acides aminés prétendue spécifique (pureté optique 100 %) publiée récemment par des chimistes canadiens devait être en réalité ramenée au taux plus normal de 60 %, ce que les conditions expérimentales laissaient prévoir a priori. A l'occasion de cette étude concernant les problèmes liés à la chiralité pris comme fil conducteur, nous avons examiné au passage deux réactions chimiques nouvelles mises au point au laboratoire :

1) On sait que la réaction classique d'estérification $R'COOH + ROH \rightleftharpoons R'COOR + H_2O$ est limitée par la réaction inverse (hydrolyse de l'ester formé). Ayant noté que les borates d'alcoyle $B(OR)_3$, très faciles à préparer, sont immédiatement décomposés par l'eau en régénérant l'alcool ROH , nous avons préparé (A. Horeau et H. Lapin) dans d'excellentes conditions une très grande quantité d'esters en chauffant simplement au reflux dans un solvant neutre l'acide, l'alcool et le borate correspondant à cet alcool, en présence d'un peu d'acide paratoluènesulfonique. A cette occasion, les méthodes modernes d'estérification ont été décrites et commentées.

2) On sait que la réaction de Réformatsky permet de préparer, à partir des α -bromo esters $R_1 R_2 C (Br) COOR$ et des dérivés carbonylés $R_3 R_4 C = O$ en présence de zinc, des β -hydroxy esters $R_1 R_2 C (OH) - C R_3 R_4 COOR$. Cependant, le passage au β -hydroxy-acides se fait souvent avec de mauvais rendements ; il est même parfois impossible, en raison de la β -élimination ou de la réaction de rétroaldolisation qui régénère le composé carbonylé de départ. D'autre part on sait que les esters de triméthylsilyle $RCOOSi(Me)_3$ s'hydrolysent instantanément à froid par simple addition d'eau neutre. C'est ainsi que l'on peut doser ces esters en présence de phéno-phthaléine par acidimétrie et déterminer avec précision leur masse moléculaire comme pour un acide libre. Nous avons pensé qu'il était possible d'utiliser dans la réaction de Réformatsky les α -bromoesters de triméthylsilyle et nous avons préparé d'une manière classique les α -bromo acétates, α -bromopropionates, α -bromoisobutyrate par simple réaction des acides α -bromés correspondants en solution dans la pyridine sur le triméthylchlorosilane. La réaction de Réformatsky, avec ces esters de triméthylsilyles, permet d'obtenir, souvent dans d'excellentes conditions, l'acide β -hydroxylé cherché.

PUBLICATIONS

A. HOREAU, L. MÉNAGER et H.-B. KAGAN, *Synthèse totale de Stéroïdes. III. Synthèse dans la série de l'oestrone* (Bulletin de la Société chimique de France, 1971, sous presse).

A. HOREAU, *Synthèse des β -hydroxy-acides par une réaction de Réformatski utilisant les α -bromoesters de triméthylsilyle* (Tetrahedron Letters, 1971, p. 3227).

A. HOREAU et A. NOUAÏLLE, *Extension et simplification de la méthode de détermination de la configuration des alcools secondaires par « dédoublement partiel »*. VIII. Application à la génipine (Tetrahedron Letters, 1971, p. 1939-1942, n° 22).

P. BERÇOT et A. HOREAU, *Allylation de la cyclohexanone par emploi de l'allylamine ; obtention de dérivés indoliques* (Comptes rendus de l'Académie des Sciences, 1971, t. 272, p. 1509-1510).

J.-P. GUETTÉ et M. LUCAS, *Formation de tricétones par action de l' α -bromoisobutyrate d'éthyle sur quelques alkyl styryl cétones en présence de magnésium* (Société chimique de France, Assemblée annuelle, Lyon, 13 mai 1971).

M. GUETTÉ, J.-P. GUETTÉ et J. CAPILLON, *Synthèse asymétrique de β -hydroxy ester par réaction de Réformatsky en présence de (—)spartéine* (Tetrahedron Letters, 1971, p. 2863).

R. WEIDMANN, *Structure de l'æstrolactone et des bisdéhydroæstrolactones* (Bulletin de la Société chimique de France, 1971, 3, p. 912).

Y. MICHEL-BRIAND, G. BALAVOINE, H.-B. KAGAN et J.-P. VIGNERON, *Influence de stéroïdes, substitués en position 3 par une chaîne carbonée, sur la synthèse des enzymes induites de Pseudomonas testosteroni* (European Journal of Biochemistry, 1971, 19, p. 218-226).

J. CACEILL et J. JACQUES, *Stéréochimie comparée de la condensation, en présence de zinc, du benzaldéhyde et de divers esters, amides et nitriles α -bromés* (Note rectificative, Comptes rendus de l'Académie des Sciences, t. 270, p. 229).

J. CANCEILL et J. JACQUES, *Stéréochimie de la réduction par les hydrures de β céto-esters, β céto-amides et β céto-nitriles* (Bulletin de la Société chimique de France, 1970, p. 2180).

M. LECLERCQ, J. BILLARD et J. JACQUES, *Recherches sur les substances mésomorphes. II. Arylidène-amino-cinnamates substitués (Molecular Crystals and Liquid Crystals, 1970, 10, p. 429-432).*

A. COLLET et J. JACQUES, *Analogues simplifiés des prostaglandines (Chimie Thérapeutique, 1970, p. 163).*

M.-J. BRIENNE et J. JACQUES, *Analogues simplifiés des prostaglandines (Chimie Thérapeutique, 1970, p. 163).*

M.-J. BRIENNE et J. JACQUES, *Une γ -lactone d'un type rare : l'acide trans II camphanique (Tetrahedron, 1970, 26, p. 5087).*

M.-J. BRIENNE et J. JACQUES, *Dérivés de l'éthanoanthracène optiquement actif (Comptes rendus de l'Académie des Sciences, 1971, 272 (C), p. 1889).*

M. GAUDRY et A. MARQUET, *Enolisation des cétones dissymétriques. III. Accès facile aux bromo-méthyl cétones par bromation en présence de méthanol (Tetrahedron, 1970, 26, p. 5611).*

M. GAUDRY et A. MARQUET, *Enolisation des cétones dissymétriques. IV. Influence des alcools sur l'orientation de la réaction (Tetrahedron, 1970, 26, p. 5617).*

L. MAMLOK, A. MARQUET et L. LACOMBE, *Sur la possibilité de déterminer la pureté optique des cétones par R.M.N. (Tetrahedron Letters, 1971, p. 1039).*

SÉMINAIRES

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

M. M.-R. WILLCOTT, professeur à l'Université de Houston (Texas), a traité des *Problèmes de pureté optique et de configuration absolue.*

M. LUKACS, chargé de recherches au C.N.R.S., du *Principe de la R.M.N. du ^{13}C et de ses applications à l'étude des produits naturels.*

M. H.-B. KAGAN, professeur à Orsay, de la *Catalyse asymétrique.*

M. M. FETIZON, professeur à Orsay, du *Dichroïsme circulaire des composés éthyléniques.*

M. G. NOMINÉ, directeur des recherches chimiques au Centre de Recherches de Roussel-U.C.L.A.F., de la *Stratégie des synthèses multistades industrielles.*

M. J.-F. BUNNETT, professeur à l'Université de Santa-Cruz (Californie), de la *Base-Catalyzed Halogen Dance.*

ACTIVITÉS DIVERSES

M. J.-Cl. FIAUD a soutenu une thèse de Doctorat d'Etat, intitulée : *Une nouvelle synthèse asymétrique d'acides α -amines.*

M^{me} M.-J. LUCHE-RONTEIX a soutenu une thèse de Doctorat d'Etat, intitulée : *Rétention d'activité optique lors de l'halogénéation de cétones optiquement actives.*