

Chimie organique des hormones

M. Alain HOREAU, professeur

Les substances chirales d'origine naturelle, notamment les hormones, se présentent sous forme d'énantiomères purs, presque toujours exempts des antipodes correspondants. Ceci pose le problème de l'origine du pouvoir rotatoire sur la terre et c'est par une longue réflexion sur ce sujet qu'a débuté le cours.

On peut concevoir l'apparition sur la terre de « zones » très limitées où un énantiomère prédomine sur l'autre : c'est ainsi que, lorsque certaines solutions racémiques sont sursaturées, on obtient parfois spontanément un dédoublement : l'un des énantiomères cristallise et l'eau-mère possède alors un pouvoir rotatoire inverse des cristaux qui se déposent. Fait remarquable, on a constaté que ces cristallisations spontanées donnaient, en divers points du globe, une précipitation beaucoup plus fréquente pour un des énantiomères que pour l'autre (alors que normalement il devrait y avoir autant de chance de voir se séparer l'un ou l'autre) ; on a émis l'hypothèse que cette précipitation spontanée se ferait grâce à l'ensemencement par des biopolymères présents dans les poussières atmosphériques et eux-mêmes doués de chiralité. Mais le problème n'est pas ainsi résolu : Quelle est l'origine de la chiralité de ces biopolymères ?

Si, par hasard, il se forme des zones possédant une activité optique, zones dans lesquelles un antipode prédomine sur l'autre, on peut prévoir et calculer grâce à des travaux récents que cette prédominance, même légère, peut s'accroître progressivement pour conduire à la pureté optique complète. Cependant toutes ces zones, ces îlots divers où l'apparition d'un énantiomère se fait au hasard doivent comporter, soit l'un, soit l'autre de ces énantiomères ; si elles sont nombreuses, il doit y avoir statistiquement à peu près le même nombre de zones rivales. Or, on voit que, dans la nature, les aminoacides qui conditionnent la vie sont, en forte majorité, toujours sous forme L. Il faudrait donc admettre une sorte de combat initial entre la droite et la gauche, combat à *armes égales* dont on ne voit pas très bien pourquoi il

aboutirait à une victoire. C'était pourtant l'avis de Albert EINSTEIN qui, au cours d'une conversation où un de ses interlocuteurs s'étonnait de cette prédominance d'un antipode sur l'autre, répondit : « Pourquoi l'électron est-il négatif et le proton positif » ? Il voulait dire qu'on pouvait parfaitement concevoir — et nous le savons — une anti-matière dans laquelle l'électron serait positif et le proton négatif. Il y avait là une probabilité d'une chance sur deux mais il fallait bien que l'une et l'autre de ces possibilités s'impose.

Cependant il est plus satisfaisant pour l'esprit d'admettre une source commune de dissymétrie conduisant à des apparitions dirigées de l'excès de l'un ou l'autre de ces énantiomères, toujours le même. Il faudrait donc trouver une origine cosmique qui soit inhérente à la nature de notre monde ou de la matière : sens de rotation du système solaire, magnétisme ou lumière polarisée circulairement. Quand on connaît l'importance de la photosynthèse, cette dernière hypothèse : action de la lumière polarisée, est séduisante. En fait, des travaux très récents ont montré que la lumière polarisée est décelable dans les émissions provenant par exemple de Mars ou Jupiter. On peut aussi expliquer pourquoi le flux lumineux arrivant sur la surface de la Terre peut comporter de la lumière polarisée circulairement dans un sens plutôt que dans un autre, et ceci était essentiel pour imaginer une origine unique de la dissymétrie. Mais il fallait montrer que certains processus photochimiques effectués avec la lumière polarisée circulairement peuvent conduire à l'apparition du pouvoir rotatoire. Cette apparition peut se faire principalement de deux façons : soit 1) par destruction d'un des deux antipodes d'un mélange racémique plus rapidement que l'autre provoquant ainsi l'apparition d'un pouvoir rotatoire, soit 2) en réalisant une synthèse asymétrique. On connaissait déjà, après Cotton et Kuhn, la possibilité de la destruction dissymétrique des composants d'un racémique, mais c'est tout récemment que M. KAGAN, professeur à Orsay et ancien sous-directeur de laboratoire au Collège de France, a montré dans une réaction photochimique extrêmement nette que la synthèse asymétrique est effectivement possible. Il a pu obtenir, à volonté, soit un énantiomère, soit son antipode en cyclisant, au moyen d'une lumière polarisée circulairement dans un sens ou l'autre, un précurseur dépourvu de pouvoir rotatoire. La rotation lue est de plus, ou moins, 30°. Il n'est donc pas douteux que la lumière polarisée circulairement peut induire une synthèse asymétrique. Mais revenons à la question, posée par Albert EINSTEIN à son interlocuteur s'étonnant que presque tous les acides aminés naturels soient de la série L. « Pourquoi le proton est-il positif ? » C'est peut-être, en fait, une réponse. Car il est possible que le sens de la chiralité, observée dans le monde, soit une conséquence de la nature même de la matière. En effet la découverte inattendue de la non-conservation de la parité dans les interactions faibles a des conséquences très nombreuses. On pensait que les forces qui se manifestent dans les interactions entre particules sont dépourvues de tendances « droite ou gauche ».

Or, Lee et Yang ont pu montrer que ce postulat est mis en échec et qu'il existe une dissymétrie fondamentale.

Cette dissymétrie fondamentale comporte comme conséquence que certaines radiations β constituées par les électrons (telles que celles émises par le ^{60}Co ou ^{32}P sont polarisées : on sait que le spin de ces particules peut être dirigé soit dans le sens de la propagation, soit antiparallèle. Quand le rayonnement est polarisé, les deux espèces sont en quantités différentes. Or, la polarisation est transmise à un « rayonnement de freinage » γ , qui accompagne le choc avec d'autres particules. Il s'agit d'une polarisation circulaire de faible ellipticité. On pouvait se demander si, comme la lumière, cette onde circulaire polarisée ne serait pas capable d'induire une synthèse asymétrique. Il est encore trop tôt pour donner une réponse tout à fait positive. Ulbrich a discuté très longuement cette possibilité et tout récemment Garay a montré que les isomères D et L de la tyrosine, bombardés avec des particules γ provenant d'une décomposition radioactive se détruisent d'une manière inégale. Les deux antipodes pris séparément sont placés en solution alcaline, dans laquelle il y a une lente destruction naturelle, et cette destruction est accélérée d'une manière dissymétrique sous l'influence des particules γ . Si cette expérience est confirmée elle indiquerait que le pouvoir rotatoire que nous décelons dans la nature peut être une conséquence de la dissymétrie inhérente à la matière elle-même.

Principe et réalisations du dédoublement

On peut imaginer des hypothèses variées pour expliquer l'origine du pouvoir rotatoire sur la terre, mais un fait demeure : seules, les substances chirales d'origine vivante se présentent à nous sous forme d'un seul énantiomère. Or, pour de très nombreuses raisons, nous avons besoin de ces énantiomères exempts de leurs antipodes, besoin thérapeutique d'abord : la cortisone naturelle est physiologiquement active, son antipode ne l'est pas. Seul, un des antipodes de l'amphétamine est actif. On pourrait donner beaucoup d'autres exemples ; besoin alimentaire : la lysine, acide aminé synthétique, est expédiée par tonnes sous forme optiquement active dans les pays affamés, besoin pour les études biochimiques, besoin pour l'examen des mécanismes en chimie organique, etc. Or, quel que soit l'intérêt théorique des synthèses asymétriques, on peut dire que toutes les substances optiquement actives qui se répandent de plus en plus dans les laboratoires et les usines ont une origine naturelle, directe ou indirecte. On les prépare par « dédoublement ». Le dédoublement consiste donc à séparer dans un racémique les deux énantiomères qui le composent. Cette manipulation d'une importance considérable a fait l'objet de plusieurs cours et on a examiné les aspects théoriques et pratiques qui s'y rattachent. Nous avons commencé par examiner une liste d'isomères variés qui sont commerciaux. Les prix de ces substances donnent une indication sur leur origine : un prix comparativement bas pour le mélange racémique indique une source

synthétique, tandis qu'au contraire un bas prix pour la substance dédoublée suggère une origine naturelle. Cependant, c'est dans ce stock de produits qu'il faudra puiser pour réaliser les dédoublements. Puisque les entités dextrogyres et lévogyres ont rigoureusement les mêmes propriétés chimiques vis-à-vis des corps symétriques, le principe de tout dédoublement sera de les combiner, de les mettre en contact avec une substance dissymétrique et on écrira d'une manière extrêmement générale $d + l + 2D \rightarrow dD + lD$. Les deux entités formées ne sont plus images d'une de l'autre, ce sont des diastéréoisomères qui peuvent avoir des propriétés différentes. Profitant de ce comportement distinct, elles seront séparées puis on détachera d et l de la substance chirale auxiliaire D . Ce schéma est extrêmement général et peut comporter des possibilités diverses. La plus classique, celle que l'on peut appeler la méthode « pasteurienne », consiste à préparer des composés définis qui peuvent être obtenus soit par liaison covalente entre d et D et l et D , soit par électrovalence comme dans le cas où on utilise des sels. Mais on peut aussi employer des complexes ; on peut aussi envisager l'usage de clathrates, c'est-à-dire des molécules cristallisées et qui, dissymétriques, présentent une ouverture dans laquelle seul un des antipodes pourra s'introduire. Enfin on peut aussi chromatographier un racémique sur une colonne contenant un produit chiral : résine échangeuse d'ions ou produits plus complexes ; cette méthode qui en est encore à ses débuts paraît extrêmement prometteuse et elle a été examinée attentivement. Enfin nous avons étudié le dédoublement cinétique, c'est-à-dire une réaction dans laquelle les deux antipodes d et l réagissent avec des vitesses différentes sur un composé D qui se trouve en quantité limitée. On comprend que, par suite de la formation d'une combinaison diastéréoisomère préférentielle, on pourra obtenir un résidu constitué par un antipode plus ou moins pur. C'est une méthode qui a été particulièrement développée dans notre laboratoire. Nous avons aussi établi, par un raisonnement simple, qu'on pouvait théoriquement augmenter considérablement la pureté optique d'une substance de faible pouvoir rotatoire par simple réaction (limitée), avec un racémique en phase homogène. L'expérience a vérifié cette hypothèse et, revenant à notre propos initial, nous avons trouvé là une explication possible de la propagation d'un faible pouvoir rotatoire initial sur la terre.

SÉMINAIRES

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

M. H. J. BESTMANN, professeur à l'Université de Erlangen, a traité de *Quelques possibilités d'induction asymétrique à l'aide des Ylures du Phosphore.*

M. L. GHOSEZ, professeur à l'Université de Louvain, de *La synthèse et de la réactivité des α -Chloroénamines*.

M. B.R. BELLEAU, professeur à la Mc.Gill University, Montreal, des *Récents progrès en synthèse électroorganique*.

M. A. FREDGA, professeur à l'Université d'Uppsala, Suède, des *Quasi-racémiques et de leur utilisation pour l'étude de la configuration des corps optiquement actifs*.

M. A. KERGOMARD, professeur à l'Université de Clermont-Ferrand, de *Quelques aspects de la catalyse bifonctionnelle*.

M. N. SPASSKY, maître de recherche au C.N.R.S., des *Polymérisations stéréosélectives*.

DISTINCTION ET ACTIVITES DIVERSES

Le Professeur a été élu Membre d'honneur de la Société chimique suisse.

M. A. SCHOOFs a soutenu une thèse de doctorat de 3^e cycle, intitulée : *Configuration absolue en série tétralinique*.

M. M. LUCAS a soutenu une thèse de doctorat de 3^e cycle, intitulée : *Sur deux nouveaux aspects de la réaction de Réformatsky*.

PUBLICATIONS

A. SCHOOFs, J.P. GUETTÉ et A. HOREAU, *Configurations absolues des méthyl-2 tétralol-1 cis et trans, et de la méthyl-2 tétralone-1 (Comptes rendus de l'Académie des Sciences, 1972, t. 274, p. 1527)*.

J.C. FIAUD et A. HOREAU, *Evaluation de la valeur de la synthèse asymétrique par l'emploi de racémiques. Examen critique d'une récente synthèse stéréospécifique d'acide α -aminé (Tetrahedron Letters, 1972, 22)*.

Ph. BRIAUCOURT, J.P. GUETTÉ et A. HOREAU, *Détermination de la configuration absolue du diméthyl-2.2 tétralol-1 et du diméthyl-2.2 indanol-1 (Comptes rendus de l'Académie des Sciences, 1972, t. 274, p. 1203-1206)*.

J.P. VIGNERON, H.B. KAGAN et A. HOREAU, *Synthèse asymétrique stéréospécifique : Préparation quantitative de l'acide aspartique optiquement pur (Bulletin de la Société chimique de France, 1972, t. 274, sous presse)*.

B. RÉRAT, C. STORA, C. RÉRAT, A. HOREAU et J. JACQUES, *Structure cristalline d'un œstrogène artificiel : l'acide (methoxy-6' naphtyl-2')-3 diméthyl-2.2 butyrique* (*Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 1972, t. 274).

J.P. GUETTÉ, N. SPASSKY et D. BOUCHEROT, *Préparation et propriétés chiroptiques d' α -glycols R-CHOH-CH₂OH*. (*Bulletin de la Société chimique de France*, 1972).

J.P. GUETTÉ, et M. LUCAS, *Formation de $\beta\beta'$ tricétones cycliques par action de l' α -bromo-isobutyrate d'éthyle sur quelques alkyl-styryl cétones en présence de magnésium* (*Bulletin de la Société chimique de France*, 1972).

R. LETT et A. MARQUET, *Sulfoxydes de la biotine (I) : Préparation et étude conformationnelle de substances modèles* (*Tetrahedron Letters*, 1971, p. 2851).

R. LETT et A. MARQUET, *Sulfoxydes de la biotine (II) : Attribution de configuration* (*Tetrahedron Letters*, 1971, p. 2855).

R. LETT, S. BORY, B. MOREAU et A. MARQUET, *Stéréochimie de l'échange H/D en α d'un sulfoxyde* (*Tetrahedron Letters*, 1971, p. 3255).

S. BORY, R. LETT, B. MOREAU et A. MARQUET, *Stéréochimie de la méthylation de sulfoxydes* (*Société chimique de France, Journées parisiennes*, 3 mars 1972).

M.J. LUCHE, A. MARQUET et G. SNATZKE, *Configuration absolue d'indanones-1 et tétralones-1 diversement substituées en 2* (*Tetrahedron*, 1972, 28, p. 1677).

C. FOUQUEY et J. JACQUES, *Preparation of alkyl-substituted succinic esters by duplication of α halogenated esters* (*Synthesis*, 1971, p. 306).

J. MALTHÊTE, M. LECLERCQ, J. GABARD, J. BILLARD et J. JACQUES, *Tolanes nématiques* (*Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, Paris, 1971, 273, p. 265).

J. JACQUES, C. FOUQUEY et R. VITERBO, *Enantiomeric cyclic binaphthyl phosphoric acids as resolving agents* (*Tetrahedron Letters*, 1971, 48, p. 4617).

A. COLLET, M. J. BRIENNE et J. JACQUES, *Dédoubléments spontanés et conglomerats d'énantiomères* (*Bulletin de la Société chimique de France*, 1972, p. 127).

A. COLLET, M. J. BRIENNE et J. JACQUES, *Dédoubléments spontanés et conglomerats d'énantiomères. II. Notes expérimentales* (*Bulletin de la Société chimique de France*, 1972, p. 336).

J. JACQUES et J. GABARD, *Etude des mélanges d'antipodes optiques. III. Diagrammes de solubilité pour les divers types de racémiques.* (Bulletin de la Société chimique de France, 1972, p. 342).

A. COLLET et J. JACQUES, *Preparation of substituted diarylacetylenes from aromatic Grignard reagents and polyhaloethylenes catalyzed by cobalt (II) or nickel (II) salts* (Synthesis, 1972, p. 38).