

Chimie organique des hormones

M. Alain HOREAU, professeur

Le fait que beaucoup de substances naturelles, les hormones en particulier, soient des énantiomères purs, pose des problèmes variés que nous étudions depuis plusieurs années dans ce cours en exposant les travaux récents qui s'y rapportent, ainsi que nos résultats personnels.

1) *Apparition du pouvoir rotatoire sur la terre*

On sait que la nature fournit habituellement les substances chirales sous forme d'un énantiomère unique presque toujours optiquement pur, c'est-à-dire exempt de son antipode. Par contre les substances chirales que nous préparons au laboratoire sont invariablement racémiques, c'est-à-dire composées en quantités égales des deux antipodes. L'origine du pouvoir rotatoire sur la terre a fait l'objet de nombreuses hypothèses et on a évidemment pensé à l'action possible d'agents physiques de nature dissymétrique. Puisque la photochimie joue souvent un rôle important dans la synthèse des produits naturels, l'action de la lumière polarisée circulairement pouvait apporter une explication séduisante. En effet Kuhn a montré que la lumière polarisée circulairement détruisait préférentiellement un des antipodes de la N,N-diméthylazidopropionamide racémique $\text{CH}_3\text{-CHN}_3\text{-CON}(\text{CH}_3)_2$. En détruisant 40 % de ce produit, il avait isolé un produit résiduel dont la pureté optique, dans le meilleur cas, était égale à 0,4 %.

H. Kagan, professeur à la Faculté d'Orsay, ancien sous-directeur du Laboratoire, a repris, il y a quelques mois, ce travail et l'a traité, d'abord théoriquement. Le pouvoir rotatoire du produit de départ est nul au début, puisqu'il s'agit d'un racémique, et on aboutit, si la destruction est complète, à un pouvoir rotatoire qui est aussi égal à zéro (puisque'il n'y a plus de substance chirale). Il fallait déterminer à quel stade la pureté optique du produit résiduel, qu'il ne faut pas confondre avec la rotation brute observée, atteignait son maximum. En calculant cette pureté optique en fonction de l'état d'avancement de la réaction, H. Kagan a montré qu'on pouvait théoriquement atteindre

une pureté optique très élevée avant la fin de la réaction. Cette valeur dépend du facteur d'anisotropie g . Les fonctions mathématiques obtenues sont complexes et les courbes représentatives doivent être calculées sur ordinateur. Les résultats expérimentaux, et notamment ceux qui correspondent au travail de Kuhn, sont exactement conformes à la théorie. En détruisant à 99 % du camphre racémique (dont le facteur $g = 0,1$ est nettement plus favorable que celui de Kuhn $g = 0,02$), M. Kagan a isolé un camphre résiduel ayant une pureté optique de 20 % ; c'est un résultat remarquable, si on songe que l'emploi de la lumière polarisée circulairement n'avait jamais permis de dépasser la valeur de 1 %. Cependant, au facteur d'anisotropie g correspond un rapport des vitesses de destruction, chacune de ces vitesses étant différente pour l'un ou l'autre antipode. Ce rapport est habituellement faible comme nous l'avons vu. Par contre, le rapport des constantes de vitesse, qui caractérise une réaction chimique mettant en cause une substance chirale optiquement pure avec les composants d'un racémique, peut être beaucoup plus grand.

Nous avons constaté, au laboratoire, que le chlorure de l'acide α -phénylbutyrique optiquement pur réagit avec des vitesses très différentes sur chacun des antipodes qui composent le mésitylisopropylcarbinol racémique puisque le rapport des constantes de vitesse atteint 4,2. L'application des équations traduisant la cinétique des réactions homocompétitives nous a permis de calculer la pureté optique du carbinol en fonction de la proportion estérifiée. Pour une proportion de 80 %, cette pureté optique doit dépasser 90 %. Nous avons trouvé expérimentalement 91 %.

Il est ainsi possible de comprendre la propagation du pouvoir rotatoire sur la terre, une fois celui-ci apparu par hasard pour un produit quelconque.

2) *Configuration absolue*

La configuration absolue d'une substance chirale précise sa structure dans l'espace et est le résultat d'un choix entre les deux représentations, images l'une de l'autre. Pendant longtemps ce choix a été fixé arbitrairement à partir d'une substance de base, l'aldéhyde glycérique (-) ; les configurations de toutes les autres substances étaient déduites de cette supposition que l'on pensait invérifiable.

L'utilisation des rayons X a permis ultérieurement de constater que le choix initial était juste. L'application de la technique des rayons X ne permet pas habituellement de déterminer la configuration absolue d'un composé. Cependant, lorsque la fréquence des rayons X employés est juste capable d'exciter les électrons K d'un seul des éléments de ce 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

développée. Elle consiste en somme à déterminer dans quel ordre se succèdent les atomes.

Un cas très simplifié est celui présenté en chimie minérale par les cristaux de sulfure de zinc qui possèdent, pour deux plans de clivage parallèles, une face terne et une face plus brillante ; l'une de ces faces correspond aux atomes de zinc, l'autre aux atomes de soufre. La méthode aux rayons X modifiée a aussi permis de définir chacune de ces faces.

En chimie organique, la méthode de Bijvoët a connu un succès de plus en plus affirmé et jamais cette méthode n'avait été mise en doute. Cependant, il y a deux ans, Tanaka a calculé, d'après le dichroïsme circulaire, la configuration absolue d'un produit de la série des tripticènes ; une vérification, suivant la méthode de Bijvoët, lui a donné un résultat inverse. Il a alors examiné les calculs portant sur la diffraction anormale des rayons X en utilisant cette fois une théorie du champ quantique et il en a déduit que Bijvoët avait commis une erreur. Cette affirmation tout à fait inattendue a plongé dans la perplexité tous les stéréochimistes mondiaux.

Peut-être pourrait-on penser qu'il importe peu d'inverser les termes « droit » et « gauche » si cette inversion a lieu pour toutes les substances sans exception. Mais ceci est une vue un peu pessimiste de l'évolution de la science. On peut très bien supposer qu'en examinant des molécules suffisamment grandes avec des procédés plus fins que ceux que nous avons actuellement, on pourra percevoir leur structure réelle dans l'espace et ainsi connaître directement leur configuration absolue. Par conséquent, on pourrait craindre d'avoir à ce moment-là une contradiction avec les résultats antérieurs.

Heureusement, un travail récent de Bronjersma et Mull, des Laboratoires Philips, apporte une solution définitive à ce problème et démontre que Bijvoët avait raison. Ces auteurs ont montré que la diffraction par une surface des ions dérivés de gaz rares pouvait être utilisée en analyse de spectres de masse et dépendait sélectivement des atomes se trouvant sur cette surface. En simplifiant, disons que les ions correspondant aux gaz nobles, quand ils sont rejetés par une surface, perdent de l'énergie et cette perte d'énergie est caractéristique de la masse des atomes qui se trouvent à la surface et avec laquelle ils sont entrés en collision. On peut donc ainsi savoir si la face terne du sulfure de zinc contient bien du zinc. Or le spectre de masse a montré que la valeur expérimentale obtenue pour l'atome de zinc que l'on pouvait supposer être en avant, est rigoureusement conforme à la théorie. Cette valeur est nettement différente pour le soufre.

Il est heureux que ce soit deux savants hollandais qui aient démontré l'exactitude des conclusions remarquables de leur compatriote Bijvoët.

3) Synthèses asymétriques

Seules, les synthèses asymétriques, hautement sélectives et conduisant à une pureté optique élevée, peuvent présenter un intérêt pratique et remplacer, parfois avantageusement, les méthodes classiques de dédoublement.

Parmi ces synthèses asymétriques privilégiées, nous avons détaillé une réalisation récente du laboratoire (J.-P. Vigneron et Y.-H. Jacquet) qui permet d'obtenir les aryl-alcoyl-carbinols avec une pureté optique qui dépasse parfois 80 %. Il s'agit de la réduction des arylalcoylcétones par l'alumino-hydrure de lithium additionné successivement d'une molécule de N-méthyl éphédrine optiquement active, puis de deux molécules de xylénol. Un des avantages de la méthode est de pouvoir fournir à volonté chacun des deux antipodes du carbinol, en employant la N-méthyl-éphédrine, soit dextrogyre, soit lévogyre. Cette base est récupérable et peut être employée de nouveau.

Il serait très intéressant, pour des raisons pratiques et théoriques, de pouvoir prévoir à l'avance la sélectivité des synthèses asymétriques. C'est ce qui a été tenté par Ugi et Ruch. Ces auteurs ont imaginé une méthode, basée sur la théorie des groupes, permettant de traiter quantitativement certaines synthèses asymétriques. Dans ce traitement mathématique, le rendement d'asymétrie est évalué en faisant la somme de toutes les interactions dans les états de transition. Les auteurs précisent que ce traitement est applicable uniquement à des états de transition flexibles. Malgré ses limites qui paraissent assez étroites cette théorie est séduisante et, dans certains cas, elle donne des résultats très satisfaisants et peut même expliquer quelques anomalies apparentes. Au cours d'une synthèse asymétrique les trois ligands L_1, L_2, L_3 du carbone asymétrique inducteur ne participent pas à la réaction ; trois autres ligands L'_1, L'_2, L'_3 appartiennent au carbone asymétrique formé. Ces deux carbones ne sont pas directement liés, mais ils sont séparés par un ou plusieurs atomes de carbone. Ugi exprime que la différence $\Delta\Delta G^*$ entre les énergies libres d'activation des états de transition diastéréoisomères, est une fonction du produit de deux constantes de chiralité χ et χ' . On peut donc écrire :

$$\Delta\Delta G^F = -RT \log \frac{K_{RR}}{K_{SS}} = -RT \log Q = f(\chi\chi')$$

Le concept de « constante de chiralité » qui définit ces constantes, χ et χ' , est introduit de la manière suivante : A chaque ligand L est associé une « constante de ligand » λ . C'est une propriété invariante, caractéristique du ligand donné. L'analyse, suivant la théorie des groupes des interactions dans l'état de transition, montre que la dissymétrie du carbone inducteur peut se traduire par une fonction ayant une certaine propriété de symétrie. Cette fonction est un produit de différence qu'on peut écrire :

$$\begin{aligned} \chi &= f(\lambda_1 - \lambda_2) (\lambda_2 - \lambda_3) (\lambda_3 - \lambda_4) \text{ et} \\ \chi' &= f(\lambda'_1 - \lambda'_2) (\lambda'_2 - \lambda'_3) (\lambda'_3 - \lambda'_4) \end{aligned}$$

(On voit que l'égalité de deux λ annule χ ou χ' et bien entendu il n'y a pas alors de synthèse asymétrique).

Il est très important de définir le signe de la constante de chiralité qui dépend naturellement de l'ordre suivant lequel les ligands sont attachés sur le centre considéré. Pour spécifier la configuration absolue, caractéristique de la chiralité, il convient de multiplier χ par un facteur (+) 1 ou (—) 1. Il est commode de le prendre égal à (+) 1 quand la configuration du centre inducteur est R suivant la classification de Kahn, Prelog et Ingold et de (—) 1, s'il est S. Les constantes λ sont calculées, a priori, avec précision à partir des valeurs « A », valeurs déduites du rapport des conformations axiales et équatoriales que prend le radical considéré, quand il substitue un cyclohexane. Ces valeurs de λ sont ensuite réajustées en fonction de la réaction caractérisée. Connaissant χ et χ' par l'intermédiaire des λ (déterminés théoriquement une fois pour toutes) et connaissant également un facteur, caractéristique de la réaction chimique utilisée, on peut atteindre la valeur de Log Q, donc le rapport des diastéréoisomères isolables ou non. Ce rapport donne ainsi le « rendement d'asymétrie ».

Cette possibilité nouvelle et prometteuse a été longuement étudiée dans le cours et nous avons examiné particulièrement son application à la méthode de dédoublement partiel développée dans notre laboratoire depuis plusieurs années ; nous avons procédé à un examen critique de cette nouvelle approche et insisté sur ses limites.

ACTIVITÉS DIVERSES

M. A. HOREAU, invité par la Société suisse de Chimie, a présenté une conférence magistrale, lors de la cérémonie qui a eu lieu à Zürich du centenaire de la découverte du carbone asymétrique par Le Bel et Van't Hoff.

M. J. CAPILLON a soutenu une thèse de 3^e cycle (Paris VI), intitulée : *Contribution à l'étude des facteurs électroniques au cours des synthèses asymétriques.*

M. R. MERIC a soutenu une thèse d'Université (Paris VI), intitulée : *Synthèse asymétrique : 1) Préparation d'acides aminés optiquement actifs. 2) Préparation de dérivés d'acides hydroxyacides tertiaires de grande pureté optique.*

M. B. MOREAU a présenté un diplôme d'Etudes supérieures : *Sur le mécanisme de l'halogénéation des sulfoxydes cycliques.*

M. PERLAT a soutenu une thèse de 3^e cycle (Paris VI), intitulée : *Propriétés chiroptiques d'alcools benzyliques asymétriques.*

SÉMINAIRES

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

M. G. LUKACS, maître de recherche au C.N.R.S. (Institut de Chimie des Substances naturelles) a traité des *développements récents en R.M.N. du ^{13}C* .

M. G. GUIOCHON, professeur (Faculté des Sciences et Ecole Polytechnique), des *développements récents de la chromatographie en phase liquide*.

M. G. LAMATY, professeur à la Faculté des Sciences de Montpellier, du *dédoublément partiel et résolution cinétique des cétones*.

M. P. CRABBÉ, professeur à l'Université scientifique et médicale de Grenoble, des *Progrès récents dans la synthèse de nouvelles prostaglandines*.

M^{me} J. SEYDEN, maître de recherche au C.N.R.S. (Groupe des Laboratoires de Thiais) de *Quelques données récentes sur la stéréosélectivité de la condensation aldolique*.

M. Morton RABAN, professeur à la Wayne State University (U.S.A.) de *l'utilisation de la spectroscopie R.M.N. dans le domaine de la stéréochimie*.

M. P. de MAYO, professeur à l'Université of Western Ontario, London (Canada), des *thiocétones*.

PUBLICATIONS

A. HOREAU et J.-P. GUETTÉ, *Interactions diastéréoisomères d'antipodes en phase liquide (Tetrahedron, 1974, 30, p. 1923)*.

J.-P. GUETTÉ, D. BOUCHEROT et A. HOREAU, *Interactions diastéréoisomères d'énantiomères en phase liquide III. Variation non linéaire du pouvoir rotatoire de certains complexes de coordinats chiraux en fonction de la composition énantiomérique de ces coordinats (Comptes rendus de l'Académie des Sciences, série C, 1974, p. 1243)*.

L. ARSENIJEVIC, V. ARSENIJEVIC, A. HOREAU et J. JACQUES, *2-acetyl 6-methoxynaphthalène (Organic Synthèses, 1973, vol. 53, p. 5)*.

J.-P. GUETTÉ, J. CAPILLON, M. PERLAT et M. GUETTÉ, *Synthèse asymétrique de benzhydrols monosubstitués en para, mise en évidence de l'influence des complexes de transfert de charge au cours d'une réduction asymétrique (Tetrahedron Letters, 1974, 28, p. 2409)*.

J.-P. GUETTÉ, M. PERLAT, J. CAPILLON et D. BOUCHEROT, *Propriétés chiroptiques de benzhydrols monosubstitués en para* (*Tetrahedron Letters*, 1974, 28, p. 2411).

Y.-H. JACQUET et J.-P. VIGNERON, *Synthèse asymétrique : emploi d'un alcoxyaluminohydrure chiral simple pour préparer des alcools secondaires optiquement actifs de grande pureté optique* (*Tetrahedron Letters*, 1974, 24, p. 2065).

R. MÉRIC, J.-P. VIGNERON, *Configuration absolue de la (-) stilbènediamine* (*Tetrahedron Letters*, 1974, 24, p. 2059).

J. JACQUES, *Quelques données oubliées ou récentes relatives au dédoublement des racémiques* (Gobierno del Estrado de Nuevo Leon, Cuadernos de Asuntos Culturales, serie ciencias, 1973, Monterrey, Mexico).

J. JACQUES et A. MARQUET, *Selective α -bromination of an aralkyl ketone with phenyltrimethylammonium tribromide : 2-bromoacetyl-6-methoxynaphthalene and 2,2-dibromoacetyl-6-methoxynaphthalene* (*Organic Syntheses*, 1973, vol, 53, p. 111).

J. MALTHÈTE, M. LECLERCQ, M. DVOJAITZKY, J. GABARD, J. BILLARD, V. PONTIKIS et J. JACQUES, *Recherches sur les substances mésomorphes. III. Tolanes nématiques* (*Molecular Crystals and Liquid Crystals*, 1973, vol 23, p. 233-260).

J. CANCEILL et J. JACQUES, *Etude des mélanges d'antipodes optiques. VII. Préparation et dédoublement des acides acénaphthène carboxyliques-1,2 1,3 et 1,5* (*Bulletin de la Société chimique de France*, 1973, p. 2727).

D. VARECH et J. JACQUES, *Stéréochimie surprenante de la réduction de bicyclo (2.2.2.) octanones-2 diversement substituées en 3* (*Tetrahedron Letters*, 1973, 45, p. 4443-4446).

M.-J. BRIENNE, D. VARECH et J. JACQUES, *Données complémentaires concernant la stéréochimie de la réduction de certaines cétones « rigides »* (*Tetrahedron Letters*, 1974, 14, p. 1233-1236).

A. COLLET et J. JACQUES, *Etude des mélanges d'antipodes optiques. V. Acides mandéliques substitués* (*Bulletin de la Société chimique de France*, 1973, p. 3330).

A. COLLET, *An improved for the preparation of dl-hydrobenzoin* (*Synthesis*, 1973, 11, p. 3330).

M. TRAMONTINI, L. ANGIOLINI, C. FOUQUEY et J. JACQUES, *Stereochemistry of amino-carbonyl compounds. VII. Absolute and relative configuration of some diastereomeric 1,3-amino-alcohols* (*Tetrahedron*, 1973, 29, p. 4183).

L. TANGUY, M. LECLERCQ, J. BILLARD et J. JACQUES, *Recherches sur les substances mésomorphes. IV. Dérivés du trans stilbène et du trans hexahydrochrysène* (Bulletin de la Société chimique de France, 1974, p. 640).

J. CANCEILL, J. BILLARD et J. JACQUES, *Two new series of thermotropic liquid crystals with smectic a phase at low temperature* (International Conference on Liquid Crystals, Bangalore, décembre 1973, Programme and Abstracts, p. 29).

M. DVOLAITSKY, F. POLDY et C. TAUPIN, « Melting » of the aliphatic chains in a solid \rightleftharpoons smectic-B transition (Physics Letters, 1973, vol. 45A, 6, p. 454).

M.-C. PERUCAUD, J. CANCEILL et J. JACQUES, *Etude des mélange d'antipodes optiques. VIII. Cas des dichloro-1,2 et des dibromo-1,2 acénaphthènes racémiques et énantiomères* (Bulletin de la Société chimique de France, 1974, p. 1011).

J. MALTHÈTE, J. BILLARD et J. JACQUES, *Recherches sur les substances mésomorphes. IV. Nouveaux esters stéroïdes présentant des propriétés cholestériques* (Note de Laboratoire) (Bulletin de la Société chimique de France, 1974, p. 1199).

C. JAUREGUIBERRY, L. LACOMBE et B. ROQUES, *Etude conformationnelle du N-T.butyl formyl-3 et acétyl-3 pyrroles* (Tetrahedron Letters, 1973, 42, p. 4181).

S. PAVLOV, L. LACOMBE et V. ARSENIJEVIC, *Examen par RMN et IR des énamidoesters obtenus dans la réaction de Réformatsky sur le succinimide* (Comptes rendus de l'Académie des Sciences, 1974, série C, 278, p. 529).

G. RIO, D. BRICOUT et L. LACOMBE, *Photoxydation sensibilisée du benzhylidène-cyclobutane. Addition d'oxygène singulet à un système conjugué éthylénique-aromatique* (Tetrahedron, 1973, 29, p. 3553).

Y. JASOR, M. GAUDRY et A. MARQUET, *Enolisation des cétones dissymétriques. V. Différence d'orientation pour la bromation et la chloration* (Bulletin de la Société chimique de France, 1973, p. 2732).

Y. JASOR, M. GAUDRY et A. MARQUET, *Enolisation des cétones dissymétriques. VI. Comparaison de l'orientation de l'halogénéation des dioxolanes, mé-tadioxannes et cétales diméthyliques* (Bulletin de la Société chimique de France, 1973, p. 2735).

R. LETT, S. BORY, B. MOREAU et A. MARQUET, *Stéréochimie de la méthylation des sulfoxydes du tBu-4 thiacyclohexane. Etude en RMN des sulfoxydes méthylés* (Bulletin de la Société chimique de France, 1973, p. 2851).

S. BORY et A. MARQUET, *Stéréochimie de la méthylation et de la deutériation de l'halogénéation des sulfoxydes cycliques* (*Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 1973, 276, p. 1323).

C. STORA et A. MARQUET, *Etude structurale aux Rayons X d'un sulfoxyde du trans diméthyl-2,5 cis isopropylidènedioxy-3-4 thiophane, composé modèle de la biotine* (*Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 1973, 277, p. 97).

S. BORY et A. MARQUET, *Stéréochimie de la méthylation et de la deutériation de sulfoxydes cycliques* (*Tetrahedron Letters*, 1973, p. 4155).

Y. JASOR, M. GAUDRY, M.-J. LUCHE et A. MARQUET, *Regio selective synthesis of Mannich bases from unsymmetrical ketones and immonium salts* (*Journal of the Chemical Society : Chemical Communications*, 1974, p. 253).

A. MARQUET, S. BORY, M.-J. LUCHE et S. LAVIELLE, *Dérivés du thiophane, leur préparation et leur application à la synthèse de la biotine et d'homologues de celle-ci* (Brevet ANVAR n° 7406982, déposé le 1-3-1974).