

Chimie organique des hormones

M. Alain HOREAU, membre de l'Institut
(Académie des Sciences), professeur

Les hormones sont des substances chirales et la nature nous les fournit, comme tous les produits naturels, sous forme d'un énantiomère unique, physiologiquement actif, tandis que leurs antipodes sont inactifs. Les récepteurs biologiques présentent donc une spécificité remarquable. Puisque la synthèse nous fournit toujours, dans les conditions habituelles, le mélange de deux énantiomères, il est donc nécessaire de les séparer. Or, leurs propriétés physiques sont identiques, ainsi que leurs propriétés chimiques vis-à-vis des substances symétriques. On est obligé d'employer comme auxiliaires des produits eux-mêmes chiraux, composés aussi d'un seul énantiomère et d'effectuer un « dédoublement ». Cette séparation est souvent difficile.

Un autre procédé consiste à utiliser la Synthèse Asymétrique. Dans ce procédé, un énantiomère est synthétisé en quantité plus grande que son antipode.

La Synthèse Asymétrique qui a fait l'objet du cours de cette année présente un intérêt théorique et pratique : elle permet souvent de comprendre le mécanisme d'une réaction et de définir la nature des réactifs qui se forment intermédiairement. La connaissance de la structure spatiale de la substance formée en majorité, sa « configuration absolue » permettent d'éliminer les schémas réactionnels qui devraient conduire à la structure antipodale. De plus, dans les cas qui deviennent fréquents où l'on obtient des excès énantiomériques importants dépassant 90 %, il est important de comprendre pourquoi cette réaction conduit à une telle sélectivité, imitant ainsi les cellules vivantes. En effet cette sélectivité est l'indice de différences d'énergie considérable entre les états de transition diastéréoisomères. D'autre part, l'intérêt pratique de ces synthèses s'affirme de plus en plus et c'est sur ce terrain que nous nous sommes placés dans l'enseignement de cette année. En effet, dans le dédoublement d'un racémique, on ne peut obtenir plus de 50 % de rendement dans les meilleures conditions puisqu'à l'origine les antipodes sont en quantités égales. Dans la synthèse asymétrique, toutes les fois que le rendement optique dépasse 50 %, il pourra y avoir intérêt à l'utiliser. En fait,

il n'y a pas de règle générale, car il faut tenir compte de la possibilité de la récupération du produit auxiliaire chiral employé dans chaque cas, et des conditions expérimentales dans lesquelles se déroulent les opérations. Dans toutes les synthèses habituelles, le nombre de molécules de substances chirales auxiliaires est le même que celui des produits « prochiraux ». Les réactions dans lesquelles la substance chirale auxiliaire agit d'une manière catalytique sont particulièrement intéressantes. Nous avons examiné et discuté plusieurs de ces cas, en particulier celui de la cyclisation, catalysée par les amines chirales, de triones prochirales conduisant à des « énones » à partir desquelles, on peut accéder aux hormones stéroïdes naturelles. On obtient des rendements optiques atteignant 97 %. De tels rendements sont d'ailleurs difficilement explicables.

L'hydrogénation catalytique de composés carbonylés « prochiraux » par agitation du produit à réduire en présence d'hydrogène et de nickel spécial est particulièrement séduisante. En effet la surface du métal est imprégnée par une substance chirale qui modifie sa surface en la rendant (et ceci est une image) dissymétrique. Les rendements optiques très faibles, obtenus il y a une vingtaine d'années par Izumi et son Ecole, ont été progressivement augmentés ; les recherches systématiques ont porté sur la nature du métal : nickel de Raney préparé à partir de son alliage avec l'aluminium de façons variées (ou nickel obtenu par d'autres procédés) et sur le produit d'imprégnation, sa nature, la température, le temps de contact, le pH , etc. Un nickel catalytique, préparé par voie sèche et traité dans des conditions précises par l'acide tartrique, a permis d'obtenir un hydroxybutyrate de méthyle, de pureté optique 85 %. Malheureusement, cette intéressante réalisation n'a pu être étendue à d'autres composés carbonylés.

Nous avons aussi examiné le cas, fort intéressant, d'hydrogénation catalytique de doubles liaisons carbone-carbone, obtenues grâce à des catalyseurs *solubles* dans le milieu. Wilkinson avait montré la possibilité de ces réactions en utilisant des complexes de rhodium et de phosphine dans lesquels l'atome lourd occupe le centre de l'édifice. En utilisant des complexes chiraux, où la phosphine est liée à un support chiral (H. Kagan, puis Bosnich 1977), ou des complexes dans lesquels l'atome de phosphore lui-même est chiral (Knowles 1977), il a été possible récemment d'obtenir des acides aminés de très grande pureté optique. Ces résultats illustrent la fécondité des méthodes purement empiriques dans lesquelles la variation systématique de la structure du catalyseur et des conditions opératoires permettent, par tâtonnement, et en accumulant les expériences d'arriver au résultat cherché.

Les synthèses asymétriques, plus classiques, non catalytiques ont retenu également notre attention et nous avons procédé à un examen critique, à partir d'expériences exécutées dans notre laboratoire, des résultats de H.-C. Brown, utilisant les dérivés de borane.

D'autre part, dans les aluminohydrures de structures A1 ($R_1 R_2 R_3 H$), un ou plusieurs radicaux R peuvent être chiraux et le nombre de combinaisons est pratiquement illimité. Il en est de même dans le cas des borohydrures et ces séries sont d'une très grande richesse. Quelques exemples, particulièrement caractéristiques, ont été examinés et commentés. Il apparaît que les meilleurs résultats sont obtenus quand les états de transition sont rigides.

A. H.

PUBLICATIONS

A. HOREAU, *Determination of the configuration of secondary alcohols by partial resolution stereochemistry* (G. Thieme publishers, Stuttgart, 1977, Vol. 3, p. 51).

J. REDEL et J. CAPILLON, *Resolution of epimeric (25 R) — and (25 S) — 26-hydroxycholesterols by high — pressure liquid chromatography* (*Journal of Chromatography*, Vol. 151, 1978, p. 418).

M. LUCAS et J.-P. GUETTÉ, *Addition des réactifs de Réformatsky sur les α et β -amino cétones. Synthèse de γ et δ -amino β -hydroxyesters* (*Journal of Chemical Research* (M), 1978, p. 2510).

— *Induction asymétrique II. Détermination des configurations relatives de δ -amino β -hydroxyesters diastéréoisomères obtenus par réaction de Réformatsky* (*Tetrahedron*, 1978, Vol. 34, p. 1675).

— *Induction asymétrique III. Stéréochimie de l'addition du réactif de Réformatsky issu de l' α -bromopropionate de méthyle à diverses phénylalkyl-cétones. Détermination des configurations relatives des β -hydroxyesters obtenus* (*Tetrahedron*, 1978, Vol. 34, p. 1675).

— *Induction asymétrique IV. Etude des modes de reconnaissance intermoléculaire des β -aminocétones aromatiques prochirales par les réactifs de Réformatsky. Mise en évidence d'un phénomène de participation* (*Tetrahedron*, 1978, Vol. 34, p. 1685).

M. GUETTÉ et J.-P. GUETTÉ, *Exemple de non linéarité de la variation de la rotation spécifique du mélange de deux sels diastéréoisomères en fonction de la composition de ce mélange* (*Bulletin de la Société Chimique de France*, 1977, p. 769).

J. MALTHETE, J. BILLARD, J. CANCEILL, J. GABARD et J. JACQUES, *Structure moléculaire et propriétés smectiques* (*Journal de Physique*, 1976, C3 1).

J. JACQUES, *A propos du dédoublement des racémiques* (Annuaire de l'Université de Sofia Kliment Ochridski, 1973/1974, Vol. 68, p. 215).

— *L'Histoire des Sciences a-t-elle un sens ?* (Bulletin du Gersulp, Strasbourg, 2, 1977).

E. TOUBOUL, M.-J. BRIENNE et J. JACQUES, *Dédoublement des cétones par l'intermédiaire de leurs carboxyméthoximes* (Journal of Chemical Research, 1977 (M), 1182).

A. COLLET, M.-J. BRIENNE et J. JACQUES, *Etude des mélanges d'antipodes optiques. XIII - Compléments à un inventaire des dédoublements spontanés* (Bulletin de la Société Chimique de France, 1977, p. 494).

M. CHEREST, H. FELKIN, P. TACHEAU, J. JACQUES et D. VARECH, *Asymmetric induction. An anisotropic inductive effect as an important factor in the hybride reduction of 3-alkyl-bicyclo [2.2.2.] octan-2-ones* (Chemical Communications, 1977, p. 372).

J. MALTHETE, J. BILLARD et J. JACQUES, *Géométrie moléculaire, facteurs polaires et propriétés mésomorphes* (Molecular Crystals and Liquid Crystals, 1977, Vol. 4 (Letters), p. 15).

J. CANCEILL, G. AZADIAN-BOULANGER, D. PHILIBERT, J.-P. RAYNAUD et J. JACQUES, *Nouveaux œstrogènes dérivés du A.19-dinor (5 α) androstane, préparation et mesure de leur affinité pour les récepteurs hormonaux* (Comptes rendus de l'Académie des Sciences, Paris 1977, C 285, p. 37).

J. JACQUES, C. GROS et S. BOURCIER, *Absolute configuration of 6000 selected compounds with an asymmetric carbon atom* (G. Thieme, Stuttgart, 1977).

S.-H. WILEN, A. COLLET et J. JACQUES, *Strategies in optical resolutions* (Tetrahedron, 1977, 33, 2725).

A. COLLET et J. JACQUES, *Quasi-racemic clathrates : the absolute configuration of Dianin's compound* (Israel Journal of Chemistry, 1976-1977, 15, p. 82.)

— *Chromophores chiraux possédant la symétrie C₃. Synthèse de dérivés optiquement actifs du cyclotrivaerylène* (Tetrahedron Letters, 1978, 15, p. 1265-1268).

M.-J. BRIENNE, J. JACQUES, M.-C. BRIANSO et E. SURCOUF, *Sur la stéréochimie du réarrangement des hydroxy-1 trichloro-2.2.2 éthylphosphonates de diakyle en phosphates de (dichloro-2.2 vinyle) et de dialkyle* (Nouveau Journal de Chimie, 1978, Vol. 2, N° 1, p. 19).

O. LEFEBVRE-SOUBEYRAN, F. ROBERT, D. VARECH et J. JACQUES, *Meso 2,2'-dioxi-1,1'-diphenyl-1,1'-biindane, C₃₀H₂₂O₂* (*Crystal Structure Communications*, 1978, 7, 121).

M.-J. BRIENNE et A. COLLET, *Une voie d'accès commode aux hydrozoïnes optiquement actives* (*Journal of Chemical Research (S)*, 1978, p. 60).

TINH NGUYEN HUU, J.-Cl. DUBOIS, J. MALTHETE et Ch. DESTRADE, *Sur les synthèses de l'hexaalcoxytriphenylène : de nouvelles mésophases ?* (*Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 1978, 286 C, p. 463).

SÉMINAIRES

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

M. G. OURISSON, Professeur à la Faculté des Sciences, Strasbourg, a traité des « *Hopanoïdes, Précurseurs phylogénétiques des stéroïdes ? De la géochimie organique à la biochimie microbienne* ».

M. H.-B. KAGAN, Professeur à l'Université Paris-Sud, Orsay, de la « *Catalyse asymétrique, un outil pour l'étude mécanistique de réactions catalysées par les complexes de métaux de transition* ».

M. P. TEISSEIRE, Directeur du Centre de Recherche de la Société Roure Bertrand Dupont (Grasse), de la « *Chimie et de la biochimie récentes du patchouli* ».

M. J. MATHIEU, Directeur des Recherches Prospectives (Roussel-Uclaf), de la « *Stratégie en synthèse totale* ».

M. P. LASZLO, Professeur à l'Université de Liège, de « *l'Auto-assemblage d'un nucléotide dans des conditions pré-biotiques* ».

ACTIVITÉS DIVERSES

M. Alain HOREAU a été élu « *Président de la Fédération Française de Chimie* ».

Il a été invité à occuper la « *Chaire BRUYLANTS* » à Louvain-la-Neuve (Belgique), où il a prononcé une conférence.

Conférence au Sénat à l'occasion du cent cinquantième de la naissance de Marcelin BERTHELOT : « *Berthelot savant, philosophe et homme politique* ».