

Chimie organique des hormones

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

L'origine du pouvoir rotatoire a déjà fait l'objet de quelques leçons au cours des années précédentes. Des résultats nouveaux, notamment ceux obtenus dans mon laboratoire, m'ont incité à reprendre l'étude de ce problème.

Rappelons que, depuis l'hypothèse de Lee et Yang, confirmée par l'expérience de M^{me} Wu, on sait que les rayons β émis par les produits radioactifs sont polarisés et que ces électrons, par contact avec la matière (Bremsstrahlung) fournissent une lumière polarisée circulairement. Il y a là une cause de dissymétrie inhérente à la matière. Or on sait que la lumière polarisée circulairement, d'une intensité suffisante, peut détruire préférentiellement un des énantiomères qui constituent un racémique (Kuhn, 1929 Kagan, 1974) et un pouvoir rotatoire apparaît alors. Bonner a utilisé un appareil spécial qui peut produire à volonté des électrons polarisés soit à gauche, soit à droite, les premiers étant « naturels » (car ils correspondent à la radioactivité naturelle) les autres « non naturels » ; la polarisation varie de 10 à 23 % et Bonner irradie avec ces électrons des échantillons de leucine racémique (acide α -aminé qui est fréquemment présent dans les protéines) sous une faible épaisseur et le temps d'irradiation est choisi de manière à produire une destruction de 50 à 75 %. L'acide α -aminé résiduel est transformé en ester isopropylique et la fonction amine bloquée par un groupement trifluoroacétyle. La chromatographie en phase gazeuse sur une colonne chirale montre des différences de surfaces des pics significatives, par exemple 49,3 pour 50,7 ($\pm 0,2$). Les électrons qui ont la polarité « naturelle » laissent un excès de l'acide α -aminé « naturel » alors que l'inverse se produit avec les électrons polarisés dans l'autre sens. Ces importants résultats paraissent convaincants. On ne peut dire cependant si le phénomène observé est dû aux électrons eux-mêmes ou au rayonnement polarisé qui en résulte.

Garay avait relaté, dès 1968, une expérience dans laquelle la D-tyrosine et la L-tyrosine soumis à la radioactivité d'un sel de Strontium ⁹⁰Sr étaient

inégalement décomposés. Cette expérience n'a jamais pu être reproduite et les résultats ont été contestés. Garay a fait remarquer que ses contradicteurs ne se sont pas placés exactement dans les conditions qu'il avait décrites.

Depuis une vingtaine d'années, de nombreux acides α -aminés racémiques ont été synthétisés et marqués au ^{14}C . Le pourcentage de décomposition, provoqué par le rayonnement β de ce carbone varie de 20 à 60 % et Bonner a eu l'idée d'examiner attentivement la composition énantiomérique de ces acides α -aminés partiellement détruits. Il lui a été impossible de déceler avec certitude un enrichissement quelconque en l'un des énantiomères. On ne peut cependant écarter la possibilité d'une racémisation qui masquerait le phénomène.

De toute façon, dans les expériences de destruction préférentielle par une radioactivité « naturelle » d'un des énantiomères qui constituent le racémique, l'ellipticité de la lumière polarisée circulairement qui en résulte est sans doute trop faible pour donner des rotations mesurables au polarimètre. Aussi nous avons mis au point au laboratoire, une méthode « d'amplification » basée sur les remarques suivantes : l'acide α -phénylbutyrique racémique est un corps solide fondant à 42° alors que chacun des énantiomères droit ou gauche sont liquides même à très basse température. De plus la solubilité du racémique qui est de 8 g dans 100 g de pentane à 0°C n'est plus que de 0,85 à -20° et de 0,3 g à -50° tandis que les deux antipodes sont totalement solubles. Si donc on dispose d'un acide α -phénylbutyrique d'une pureté optique de 0,1 % par exemple, difficilement mesurable, on peut le dissoudre dans le pentane à la température ordinaire et refroidir la solution à -50°C . On sépare alors le racémique qui a cristallisé et la pureté optique augmente (elle devient par exemple de 5 % mesurable au polarimètre), l'amplification dépend évidemment de la quantité de solvant et de la température. D'autre part si un alcool ou une amine, comprenant un excès d'un des énantiomères, et dont on veut mesurer la faible pureté optique, est estérifié par l'acide α -phénylbutyrique (sous forme d'anhydride), on obtient par dédoublement cinétique, un acide de pureté optique encore plus faible, mais elle pourra être amplifiée par le procédé décrit ci-dessus.

S'il est raisonnable d'admettre, qu'en un ou plusieurs points du globe il a pu se produire un excès d'un énantiomère sur son *antipode*, cet excès a dû être très faible. Comment expliquer alors la présence — dans les tissus vivants — de produits optiquement purs ? Les résultats récents que nous avons obtenus au laboratoire apportent une tentative d'explication.

Nos expériences s'appuient sur « l'induction asymétrique », phénomène qui postule que si deux substances racémiques d.l et D.L réagissent l'une sur l'autre, les deux produits formés dL.ID et dD,IL peuvent être en quantités très différentes. A partir de cette donnée nous avons pu démontrer

expérimentalement que si une substance *A* de pureté optique *p*, réagit dans une réaction incomplète sur une substance *B*, convenablement choisie, de pureté optique également *p*, la nouvelle pureté optique *p'* des deux partenaires résiduels est nettement augmentée si l'induction asymétrique est favorable. C'est ainsi qu'à partir du chlorure de l'acide α -phénylbutyrique dextrogyre et du mésitylisopropylcarbinol lévogyre de puretés optiques inférieures au millième, nous avons pu par douze estérifications successives ménagées atteindre une pureté optique de 98 %.

A. H.

PUBLICATIONS

P. BRIAUCOURT et Alain HOREAU, *Origine et maintien du pouvoir rotatoire sur la terre : augmentation de la pureté optique par réactions sélectives incomplètes* (*Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 1979, 289, série C, p. 49).

L. LACOMBE et S. LAVIELLE, *Détermination de la conformation et de la configuration de sulfoxydes à sept chaînons, intermédiaires de synthèse d'un analogue de la biotine* (*Organic Magnetic Resonance*, 1979, vol. 12, n° 1, p. 39).

J.P. VIGNERON, *Substances antiappétantes d'origine naturelle* (*Ann. Zool. Ecol. Anim.*, 1978, 10 (4), p. 663-694).

J.P. VIGNERON et V. BLOY, *Réduction asymétrique de cétones α -acétyléniques par un aluminohydrure chiral dérivé de la N-méthyléphédrine* (*Tetrahedron Letters*, 1979, p. 2683).

W.B. DANIELS, J. BILLARD et J. MALTHETE, *Diagrammes de phase de smectogènes* (*Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 1977, t. 285, série C, p. 451).

M. CESARIO, J. GUILHEM, C. PASCARD, A. COLLET et J. JACQUES, *Structures cristallines et dédoublement spontané : étude d'une famille d'hydroxy-acides aromatiques* (*Nouveau Journal de Chimie*, 1978, vol. 2, n° 4, p. 343-349).

C. FOUQUEY, J. JACQUES et G. AZADIAN-BOULANGER, *Structure moléculaire et activité œstrogène. Acides polysubstitués de la série allénolique et indanone qui en dérivent* (*Europ. J. Med. Chem.*, 1978, 13, p. 303).

B. CHION, J. LAJZEROWICZ, D. BORDEAUX, A. COLLET et J. JACQUES, *Structural aspects of solid solutions of enantiomers. The 3-hydroxymethyl and 3-carboxy-2,2,5,5-tetramethylpyrrolidinyl 1-oxyl systems as examples* (*J. Phys. Chem.*, 1978, 82, p. 2682).

J.M. TEULON, J.C. COGNAC, F. HERTZ, J.M. LWOFF, M. FOULON, F. BAERT, M.J. BRIENNE, L. LACOMBE et J. JACQUES, *Antiinflammatory and analgesic diastereoisomeric derivatives of indan-5-acetic acid* (*J. Med. Chem.*, 1978, 21, p. 901).

J. CANCEILL, J.C. GASC, L. NEDELEC, F. BAERT, M. FOULON et J. JACQUES, *Dérivés du A-nor (5 α) estrane : alcools acétyléniques en position 2 à 17* (*Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1979, n° 3-4, p. 157-164).

C. DESTRADE, M.C. MONDON et J. MALTHETE, *Hexasubstituted triphenylenes : A new mesomorphic order* (*Journal de Physique*, 1979, Colloque C3, supplément au n° 4, t. 40, p. C3-17).

SÉMINAIRES

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

M. J. JACQUES, directeur de recherches au C.N.R.S., a traité de *La polarimétrie dans des cristaux liquides : principes et perspectives*.

M. J. NORMANT, professeur à l'Université Pierre-et-Marie-Curie (Paris VI), *des Complexes C-C par substitution de substrats vinyliques saturés et allyliques à l'aide d'organocuvreux ou d'organomagnésiens en présence de Cu*.

M^{me} A. MARQUET, professeur à l'Université Pierre-et-Marie-Curie (Paris VI), de la *Structure des carbanions en α du soufre. Conséquences stéréochimiques*.