

## Brève préhistoire de la synthèse asymétrique<sup>#</sup>

Jean Jacques

Collège de France, Laboratoire de Chimie des Interactions Moléculaires,  
11, place Marcelin-Berthelot, 75005 Paris, France

(reçu le 20 février 1995, accepté le 14 mars 1995)

Le terme de *synthèse asymétrique* inventé (en allemand) par Marckwald (1904) et adopté immédiatement par McKenzie se référait à la synthèse de molécules douées de pouvoir rotatoire. Les définitions actuelles de cette expression pâtissent de l'ambiguïté du mot *asymétrique* qui, de même que le mot *chiral* peut s'appliquer à des molécules racémiques aussi bien qu'à des molécules «dédoublées». C'est en fait presque essentiellement à l'histoire de quelques synthèses *diastéréosélectives* – opérées sur des composés optiquement actifs ou non – que cette causerie sera consacrée.

Mais avant d'entrer sérieusement dans mon sujet, je voudrais rappeler une très vieille discussion qui s'est poursuivie pendant plus de vingt ans entre Pasteur et Emile Jungfleisch et qui a tourné autour d'une première définition de la synthèse asymétrique ou plutôt de la synthèse des produits doués de pouvoir rotatoire. Pasteur – y compris le Pasteur chimiste – sera, cette année, certainement très présent et très célébré, mais c'est sans doute aujourd'hui une occasion unique de rappeler le nom et la personnalité du beaucoup moins incontournable Emile Jungfleisch.

Jungfleisch est né à Paris en 1839 d'une famille d'origine lorraine. Après des études de pharmacie et une thèse soutenue en 1869 «sur les dérivés chlorés de la benzène», il devient bientôt préparateur de Marcelin Berthelot, alors (entre autres) professeur à l'Ecole supérieure de Pharmacie. Il lui succédera en 1877, de la même façon que plus tard il le remplacera dans la chaire de Chimie organique du Collège de France. Entre temps il avait été professeur de chimie au CNAM. Jungfleisch est mort à Paris en 1916. J'aurais du mal à vous en dire très long sur ce chimiste sans éclat particulier, sinon que cela ne l'empêcha pas d'être membre de l'Institut [1].

Pendant toute sa carrière Jungfleisch épousa les idées et les parti-pris de Berthelot auquel il dut beaucoup et c'est peu dire. Comme lui il manifesta une hostilité active à l'égard de la théorie atomique. Comme lui il accordait une importance capitale à la synthèse totale

considérée comme un argument définitif contre la nécessité de la *force vitale* en chimie organique.

Car pour bien comprendre le sens de la discussion entre Pasteur et Jungfleisch, il faut la replacer dans son contexte lointain. Cette histoire philosophico-chimique remonte en effet au début du XIX<sup>ème</sup> siècle. Je la résume. Un certain nombre de chimistes importants ont longtemps cru que la synthèse des composés organiques – tous, à l'origine, tirés des organismes vivants – se faisait grâce à l'intervention d'une certaine *force vitale*, impossible à reproduire au laboratoire. La synthèse de l'urée par Wohler en 1828 avait mis du plomb dans l'aile à ce préjugé. Les succès ultérieurs de la chimie organique contribuèrent à le faire progressivement disparaître. Alors qu'il ne restait presque plus personne à convaincre de l'inexistence de cette force mystérieuse, Berthelot fit de la synthèse organique son cheval de bataille et Jungfleisch le suivit.

Mais écoutons ce qu'en dit le signataire de la notice nécrologique de Jungfleisch dans le *Bulletin de la Société Chimique de France* [1].

«A la suite des mémorables travaux de Berthelot, la reproduction artificielle des composés organiques semblait devoir ne pas rencontrer de limite [...] Une barrière cependant semblait se dresser, barrière derrière laquelle se trouvait ces composés, si répandus chez les êtres vivants qui ont la propriété de faire dévier le plan de polarisation de la lumière [...] On persistait même à croire que la formation de ces composés était subordonnée à l'acte vital; cette opinion fut même partagée par Pasteur. Or en reproduisant synthétiquement, à l'aide d'éléments purement minéraux, les acides tartriques avec toutes leurs propriétés y compris le pouvoir rotatoire, Jungfleisch est arrivé à faire tomber la barrière qui séparait les corps actifs de ceux qui ne le sont pas et à étendre ainsi à l'infini la puissance créatrice de la chimie».

En fait cette fameuse première synthèse d'un composé asymétrique s'effectua en deux temps.

<sup>#</sup> Conférence donnée à l'ESPCI le 17 janvier 1995 dans le cadre du «Séminaire de synthèse asymétrique, outil chimique et biologique».

En 1860, Kekulé d'une part [2] et Perkin et Duppa d'autre part [3] avaient réussi à réaliser la synthèse de l'acide tartrique à partir de l'acide succinique. Dès ce premier résultat Pasteur avait tenu à bien faire remarquer que cet acide était l'acide racémique et non pas l'acide tartrique naturel [4]. Par la suite Jungfleisch avait repris la même suite de réactions mais il avait tenu à transformer cette synthèse partielle en synthèse totale, c'est-à-dire à partir du carbone et de l'hydrogène élémentaires pour préparer l'acide succinique lui-même. En fin de course Jungfleisch dédoublait à la pince, comme Pasteur, le sel de sodium et d'ammonium de l'acide tartrique racémique qu'il avait obtenu [5, 6]. Au terme de cette longue histoire, Pasteur objectera avec une belle constance que Jungfleisch n'a pas répondu à sa question : comment obtenir directement, comme le fait la Nature, une substance douée de pouvoir rotatoire ? [7].

«Tous les produits artificiels des laboratoires et toutes les espèces minérales, affirmait Pasteur, sont à image superposable. Au contraire la plupart des produits organiques naturels (je pourrais même dire tous, si je n'avais à nommer que ceux qui jouent un rôle essentiel dans les phénomènes de la vie végétale et animale) tous les produits essentiels de la vie sont dissymétriques et de cette dissymétrie qui fait que leur image ne peut leur être superposée».

Ce qui signifie pour lui qu'il y a une séparation profonde entre le règne organique et le règne minéral, de la même façon qu'il y a une différence entre les procédés chimiques qu'utilise la Nature et ceux du chimiste dans son laboratoire.

Qu'y a-t-il de si faux à dire que lorsque le chimiste moderne veut réaliser la synthèse d'un produit naturel optiquement actif, (ce qu'il sait parfaitement faire), il doit nécessairement, à un moment ou à un autre, faire intervenir un agent chimique dissymétrique que la Nature lui aura fourni ? Est-il faux de dire que la dissymétrie chimique ne peut être en quelque sorte que... contagieuse.

Les discussions autour de la synthèse de l'acide tartrique *naturel* illustrent donc bien les problèmes philosophiques que posait Pasteur. Une synthèse qui fait intervenir un dédoublement – à la pince ou par l'emploi d'un acide ou d'une base naturels – n'est pas une synthèse asymétrique, au sens où, implicitement, il l'entendait. Et la synthèse de l'acide tartrique naturel n'était certainement pas une synthèse asymétrique au sens où nous l'entendons. Au fait n'est-ce pas le moment de rappeler quelques unes des définitions admises aujourd'hui ?

Je les ai empruntées au livre tout récent de E Eliel, S Wilen et L Mander, *Stereochemistry of Organic Compounds*, qui ne date que de quelques mois (1994).

### Définition(s) actuelle(s) de la synthèse asymétrique

#### Synthèse asymétrique

Synthèse d'une substance chirale à partir d'un précurseur achiral aboutissant à la formation d'un énantiomère prédominant. Faute de consensus sur l'extension de cette définition aux substances possédant déjà

au moins un centre chiral et où la synthèse introduit un nouvel élément de chiralité, il est préférable de remplacer ce terme, selon les cas, par synthèse stéréosélective, synthèse énantiosélective ou synthèse diastéréosélective.

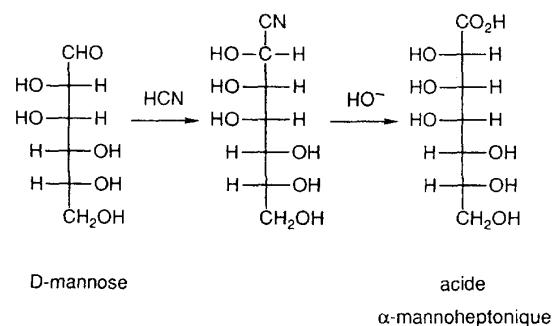
#### Synthèse ou réaction énantiosélective

Réaction chimique ou synthèse qui produit en quantités inégales les deux énantiomères d'une substance chirale.

#### Synthèse ou réaction diastéréosélective

Réaction chimique dans laquelle l'introduction d'un élément stéréogène entraîne la formation de diastéréoisomères en quantités inégales.

Les premières synthèses diastéréosélectives au sens actuel datent d'Emil Fischer (1889-1894) dans le domaine des sucres. Citons à titre d'exemple le passage du D-mannose à l'acide  $\alpha$ -mannoheptonique avec un rendement supérieur à 87% en produit pur. L'étape clé de ces synthèses est évidemment la formation hautement stéréosélective des cyanhydrines intermédiaires.



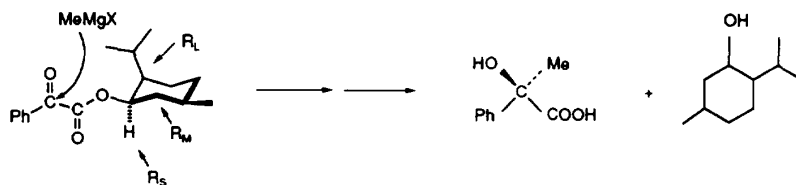
**Schéma 1.** Premières synthèses diastéréosélectives d'Emil Fischer (1889-1894). Passage du D-mannose à l'acide D-mannoheptonique.

La première synthèse asymétrique revendiquée comme telle est due à Marckwald [9] qui décarboxylait l'acide méthyl éthyl malonique par chauffage à 170° en présence de brucine. Marckwald était parfaitement conscient de ce qu'il faisait :

«Cette expérience prouve, écrivait-il, qu'à partir de l'acide méthyléthylmalonique, par départ de gaz carbonique dans des conditions asymétriques, on peut préparer directement de l'acide valérianique optiquement actif et par là-même réaliser la première synthèse asymétrique».

La même année, en 1904, Marckwald proposait une définition de la synthèse asymétrique qui reste finalement d'une grande actualité [10].

«Les synthèses asymétriques sont celles qui à partir de corps de structure symétrique et en utilisant intermédiairement des substances optiquement actives, mais sans faire intervenir aucun processus analytique, conduisent à des produits optiquement actifs».

Schéma 2. *J Chem Soc* (1904) 85, 1249.Schéma 3. *J Chem Soc* (1906) 89, 368.

La même année 1904 McKenzie publie le premier article d'une série intitulée *Studies in Asymmetric Syntheses I. Reduction of Menthyl Benzoylformate. II Action of Magnesium Alkyl Haloids on Menthyl Benzoylformate* [11]. Le produit de la réaction, saponifié dans un deuxième temps, permet de régénérer le menthol et de faire une synthèse *énantiosélective* de l'acide hydratropique. En 1906 Mac Kenzie fait réagir le magnésien de phényle sur le pyruvate de menthyle [12] et obtient stéréosélectivement, en intervertissant l'ordre d'introduction des deux substituants du carbone asymétrique créé, les deux antipodes de l'hydroxy-acide cherché.

Quelques années plus tôt, en 1901, Marckwald et McKenzie avaient publié ensemble «Le principe d'une nouvelle méthode de dédoublement des composés racémiques» qui ressemble fort à une véritable synthèse asymétrique, même si elle n'a pas encore trouvé son nom. En estérifiant partiellement par simple chauffage de l'acide mandélique racémique avec du (+) menthol [13], Marckwald et McKenzie effectuaient un dédoublement partiel que 60 ans plus tard Alain Horeau perfectionnera et valorisera en proposant sa méthode de détermination des configurations absolues des alcools [14]. Markwald et McKenzie sont d'ailleurs revenu plus tard sur cette première observation en l'intitulant de façon plus explicite : «Sur l'estérification fractionnée et sur la saponification des stéréoisomères» [15].

L'importance historique que j'attribue aux travaux de ces deux pionniers mérite bien que je consacre quelques instants de cette causerie pour vous fournir quelques indications sur leurs personnalités et sur leurs carrières. En ce qui concerne McKenzie, ce sera facile. Ce l'est beaucoup moins pour Marckwald.

Alexander McKenzie est né en 1869 à Dundee, en Ecosse, où il est mort en 1951. Je vous fais grâce des détails de son cursus universitaire, vous les trouverez dans la brève notice nécrologique qui a été publiée dans le *Journal of Chemical Society* en 1952 [16]. Je retiens seulement qu'à la fin de ses études il se rendit à Berlin pour travailler avec Wilhelm Marckwald. Il le fit à ses frais comme il était habituel à cette époque. De retour en Angleterre, il sera de 1902 à 1905 lecteur en chimie organique à Birmingham, puis directeur de laboratoire à Londres pour être finalement professeur dans sa ville

natale de 1914 à 1938. Je vous dirai encore que c'était un grand amateur de golf et que pendant son séjour à Berlin il fut même finaliste du championnat d'Allemagne de ce sport d'élite. Il a consacré la quasi-totalité de son activité scientifique à la stéréochimie. Outre ses travaux sur la synthèse asymétrique, il s'est beaucoup occupé de l'inversion de Walden et des transpositions moléculaires, en particulier de la désamination semi-pinacolique.

Il n'existe aucune notice nécrologique ou biographie concernant Wilhelm Marckwald qui soit recensée par les *Chemical Abstracts*. Sa première publication, parue sous son seul nom dans les *Berichte*, date de 1886 et porte sur les produits de décomposition d'un dérivé de la thialdine [17]. Entre 1888 et 1896 il signe 16 publications de son seul nom et 10 en collaboration avec 10 collaborateurs différents. Il est donc à cette époque un patron. Toutes ces publications portent le nom du laboratoire de chimie ou de chimie physique de l'Université de Berlin comme mention d'origine.

A partir de 1902, c'est-à-dire immédiatement après le séjour de McKenzie à Berlin, la liste des travaux de Marckwald nous révèle une mutation extraordinaire. Sans abandonner la stéréochimie, cet inventeur de la synthèse asymétrique va de plus en plus se consacrer à la chimie minérale et à celle des éléments radioactifs en particulier. Et non sans succès puisqu'il est parmi les trois physico-chimistes qui en 1907-1908 ont découvert indépendamment le nouvel élément d'abord baptisé *ionium* et qui est un des treize isotopes instables du thorium, le thorium 230 [18].

Le nom de Marckwald disparaît des tables des *Chemical Abstracts* à partir de 1923.

Finalement les seuls renseignements biographiques absents de la littérature chimique habituelle, j'ai fini par les trouver dans... l'*Encyclopaedia Judaica* (Vol 11, MacMillan, 1971).

Wilhelm (devenu plus tard Willy) Marckwald est né à Jakobskirch en Silésie en 1864. Nommé professeur à l'Université de Berlin en 1899, il y fut aussi directeur du département de chimie de l'Institut physico-chimique. En 1910 il était devenu consultant dans l'industrie privée. Il fut président de la Deutsche Chemische Gesellschaft, la société chimique allemande, de 1928 à 1931. Mais Hitler accède irrésistiblement au

pouvoir; Marckwald est encore présent à une réunion du conseil de la société chimique le 14 octobre 1933. Il peut fuir peu après au Brésil où il meurt en 1950.

La même encyclopédie nous apprend que Marckwald «was the first to isolate the element polonium in pitchblende, which helped toward the discovery of radium (ce qui est plus élogieux que rigoureux) [19]. He observed changes caused by light in the color of certain compounds, and called this phenomenon *phototropy*».

Marckwald est l'auteur de plusieurs livres : *Über die Beziehungen zwischen dem Siedepunkte und der Zusammensetzung chemischer Verbindungen* (1888), *Die Benzoltheorie* (1898) et *Radium in Biologie und Heilkunde* (1911-1912). Bref Marckwald méritait bien qu'on reparle enfin de lui.

Mais revenons après cette parenthèse à la synthèse asymétrique.

Toutes les synthèses que j'ai mentionnées sont des synthèses diastéréosélectives mettant en jeu des produits optiquement actifs. Curieusement les synthèses aboutissant à des diastéréoisomères optiquement inactifs en quantités inégales semblent avoir moins attiré l'attention de nos ancêtres. Par exemple la haute stéréosélectivité de la synthèse magnésienne des glycols à partir de cétoles ne paraissent pas avoir immédiatement surpris. On trouve, dans les mémoires datant des années 1900, plusieurs témoignages de cette distraction [20, 21].

Il a fallu attendre 1924 pour que Jeanne Lévy et Marc Tiffeneau publient une observation importante qui développe très heureusement celles que McKenzie avait faites à propos de l'attaque des esters de menthyle. Le titre de leur mémoire se suffit à lui-même : *Sur l'isomérisation des  $\alpha$ -glycols trisubstitués et sur l'obtention des deux isomères stériques en intervertissant l'ordre d'introduction des radicaux substituants* [22].

Ces résultats méritent mieux que l'oubli quasi-total où la littérature anglo-saxonne les a relégués : par exemple, dans leur livre classique *Asymmetric Organic Reactions* (1971), Morrison et Mosher ne mentionnent qu'un nommé *Tiffeneau* (sic). Je profite donc de l'occasion pour dire quelques mots sur ces auteurs.

Marc Tiffeneau fait partie de la petite cohorte des organiciens qui, entre les deux guerres mondiales, réussirent à maintenir au niveau international la chimie pratiquée en France. Marc Tiffeneau est né près de Pont Sainte Maxence en 1873. Comme la majorité des bons chimistes de sa génération il fit ses études de pharmacie. Cette formation initiale marqua sa carrière où les relations entre constitution chimique et action pharmacologique restèrent une préoccupation constante. Tiffeneau est mort subitement en 1945, sur un quai de métro.

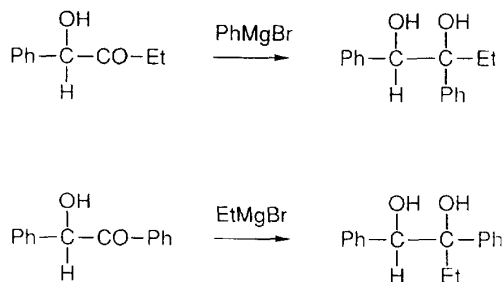
Dès 1902, alors qu'il était encore thésard, Tiffeneau s'était intéressé aux transpositions moléculaires. Cette préoccupation devait le poursuivre toute sa vie [23].

Tiffeneau, qui fut le maître de Bianca Tchoubar, ne voulut jamais explicitement admettre que les phénomènes de transpositions qu'il observait et en particulier les «aptitudes migratrices» des divers éléments structuraux présents dans ses glycols relevaient de mécanismes réactionnels aujourd'hui bien expliqués. Personne n'est parfait et Tiffeneau a d'autres mérites qui font oublier ses faiblesses [24].

La découverte de la transposition pinacolique par l'allemand Fittig remonte à 1860. Elle n'est que le prototype de toutes les autres transpositions que Tiffeneau et ses collaborateurs ont étudiées. La préparation des matières premières nécessaires à ces études nous ramènent à la synthèse asymétrique et à son histoire.

Jeanne Lévy est morte il y a un an et demi à l'âge de 98 ans. Elle était née à Alger en 1895. L'année de ma naissance à moi, en 1917, elle était déjà au Collège de France, dans le laboratoire de Charles Moureu qui venait d'y être nommé professeur. Elle quitta le Collège quand Charles Dufraisse (qu'elle n'aimait pas) fut nommé sous-directeur du laboratoire. Cette vieille amie, après avoir fait ses preuves en chimie organique, aux côtés de Marc Tiffeneau, entreprit des études de médecine et opta définitivement pour la pharmacologie. Bien que femme, juive, et de gauche, elle réussit cette performance d'être nommée Professeur à la Faculté de Médecine de Paris en 1935. Ce qui prouve que les médecins ne sont pas toujours aussi méchants qu'on le dit. Petite parenthèse qui ne relève pas seulement de l'histoire de la chimie : le laboratoire de Contrôle des Médicaments antivénériens dont elle était la directrice fut, en octobre 1946, cité à l'ordre de la Nation pour les faits de résistance des chercheurs qu'il abritait [25].

Jeanne Lévy m'a raconté comment elle était tombée par pure sérendipité, sur la formation hautement stéréosélective des glycols à partir des cétoles. Tiffeneau et ses collaborateurs étaient en plein dans l'étude des transpositions de type pinacolique. Elle avait eu à repréparer l'éthyl-hydrobenzoïne par action du magnésien de phényle sur le phényl-propionyl-carbinol. Malheureusement ou heureusement le stock de ce produit était épuisé. Elle pensa alors, «par paresse», m'a-t-elle dit, obtenir le glycol cherché en faisant réagir le magnésien d'éthyle sur la benzoïne dont elle disposait en bonne quantité. Le glycol qu'elle obtint n'était pas celui qu'elle attendait mais son diastéréoisomère.



**Schéma 4.** Obtention de deux isomères stériques en intervertissant l'ordre d'introduction des substituants (J Lévy et M Tiffeneau, 1924).

Par la suite Tiffeneau et son groupe étendirent ces premières observations à d'autres cas de figures, en série cyclique en particulier. Avec Jeanne Lévy et E Ditz la formation de certains amino-alcools à partir d'aminocétones fut également considérablement débroussaillée [26]. Ces synthèses asymétriques hautement stéréosélectives s'expliquent évidemment aujourd'hui très bien en faisant appel à un des modèles classiques d'induction

asymétrique proposé par Cram et ses collaborateurs [27] une quinzaine d'années plus tard.

Pour terminer cette revue de quelques figures et de quelques travaux marquants (mais souvent oubliés) appartenant à cette période préhistorique, je ne peux pas m'empêcher de vous dire encore un mot sur la contribution d'un autre des bons chimistes français qui illustrèrent ces années difficiles. Je veux parler de Gustave Vavon et de sa contribution au domaine qui nous occupe.

Gustave Vavon est né en 1884 dans un petit village de la Nièvre, Dampierre sur Bouhy pour être précis. Normalien, agrégé, après avoir fait la guerre de 14 où il est blessé il est nommé en 1919, chargé de cours, puis professeur à la Faculté de Sciences de Nancy. En 1935 il est nommé à Paris où il est mort subitement en 1953 [28].

A Nancy, Alain Horeau avait été un de ses thésards; personnellement, en 1936, j'ai suivi ses cours à la Sorbonne et je me souviens encore de leur rare clarté. Je me souviens aussi de sa passion contagieuse pour la stéréochimie, passion qui, à l'époque, était rare parmi ses collègues. Je ne peux pas oublier sa gentillesse et sa bonhomie, son accent paysan inimitable et sa moustache rendue dissymétrique par une caresse de bas en haut, mille fois répétée sur sa moitié gauche. Ce n'est pas le moment d'entrer ici dans le détail de ses travaux concernant l'hydrogénation catalytique, les vitesses de réactions déterminées par la stéréochimie, etc. Je ne citerai que ceux qui font de lui un des pionniers des réductions énantiosélectives par un réactif optiquement actif. Il s'agit en l'occurrence de la mise en œuvre du pouvoir réducteur du magnésien du chlorhydrate de pinène, autrement dit du chlorure d'isobornyle, dont la structure ne se prête pas aux additions habituelles sur les carbonyles. Ayant observé cette énantiosélectivité dans un premier travail mettant en jeu l'acétophénone [29], Vavon et Angélo ont pu par la suite obtenir des carbinoles du même type avec une pureté optique dépassant parfois 70% [30].

L'étude des réactions stéréosélectives dont je vous ai parlé d'une façon très partielle et sans doute partielle a posé de multiples problèmes qui sont aujourd'hui en grande partie résolus. Mais l'histoire de ce domaine particulier de la chimie continue à avoir un intérêt pédagogique difficilement contestable. Comment, il y a un demi-siècle (ou plus) séparait-on les stéréoisomères formés simultanément dans une réaction? Comment mesurait-on la stéréosélectivité d'une réaction? Comment déterminait-on la structure des stéréoisomères obtenus? Avait-on une idée du mécanisme de ces réactions devenues aujourd'hui objets d'enseignement classiques?

D'abord, comment séparait-on des stéréoisomères avant de disposer de la chromatographie sous toutes ses variantes? La cristallisation – cristallisation fractionnée – était pratiquement la seule technique disponible, la distillation n'étant, on le sait, utilisable que dans quelques cas exceptionnels. Si la séparation n'était pas possible sur les composés eux-mêmes on pouvait espérer qu'avec de la chance certains de leurs dérivés seraient de solubilités différentes. C'est ainsi que Pasteur avait démontré que dans la synthèse de l'acide tartrique proposée par Perkin, il se fait, à côté de l'acide racémique,

une très faible quantité d'acide *méso*-tartrique dont le sel de calcium est de solubilité différente [4].

Je rappelle à ceux qui n'ont pas vécu ces temps héroïques que la chromatographie sur colonne ne s'est répandue dans les laboratoires français qu'après 1945. Je crois même que nous avons été les premiers, Horeau et moi, à décrire dans le *Bulletin de la Société Chimique de France* [31] une séparation chromatographique on ne peut plus triviale aujourd'hui. La chromatographie analytique en phase vapeur et la chromatographie sur couches minces n'ont été d'un emploi courant qu'à partir des années 1960.

Cette obligation d'isoler par cristallisation les constituants d'un mélange de stéréoisomères recelait parfois un piège. C'est ainsi que dans le cas de synthèses asymétriques aboutissant à des mélanges d'énantiomères en quantités inégales, la cristallisation peut, suivant les cas, entraîner la séparation soit d'un produit enrichi en un des énantiomères, soit d'un produit racémique. De telles erreurs de la part d'auteurs mal informés des conséquences des diagrammes de phase, aboutissaient évidemment le plus souvent à une surévaluation de la pureté optique des produits réactionnels [32]. D'ailleurs les problèmes relatifs à la détermination de la pureté optique n'ont pu être résolus qu'après la seconde guerre mondiale.

Heureusement, lorsque les séparations de stéréoisomères ne se prêtaient pas à des mesures quantitatives il était parfois possible de déterminer la composition de leur mélange en ayant recours au pouvoir rotatoire. Ceci supposait évidemment qu'on connaisse par ailleurs celui des isomères en présence. La détermination par Beckmann [33] de la diastéréosélectivité des diverses méthodes de réduction du camphre ( $[\alpha]_D = +42$ ) en bornéol ( $[\alpha]_D = +38$ ) et isobornéol ( $[\alpha]_D = -33$ ) fournit une bonne illustration de l'efficacité de cette approche.

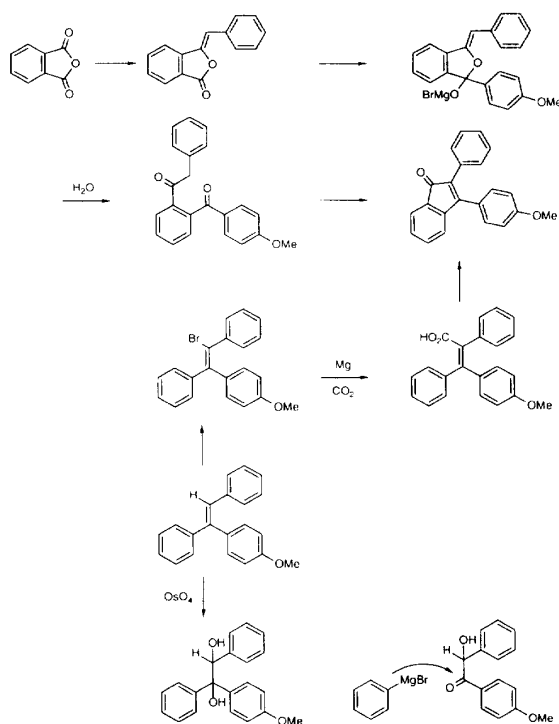
Je suppose que vous n'aurez pas de mal à imaginer les difficultés que pouvaient présenter la détermination de la structure des diastéréoisomères, purs ou en mélange, avant l'arrivée dans nos laboratoires de la spectrographie infra-rouge et de la RMN. Dois-je par ailleurs rappeler que les premiers appareils accessibles aux organiciens parisiens datent de 1950 pour l'infra-rouge et de 1960 pour la RMN?

Mais en attendant ces merveilleuses machines les chimistes des années trente étaient déjà en état de résoudre certains des problèmes stéréochimiques qui leur étaient posés. J'en reviens par exemple à la détermination de la configuration des glycols obtenus par l'attaque magnésienne d'un cétole.

Dans un cas relativement simple un seul des deux diastéréoisomères formés est dédoublable; Tiffeneau et ses collaborateurs ont su tirer parti de cette heureuse circonstance. Si l'on part d'un cétole optiquement actif un des glycols isomères qui en dérive, le *méso* doit être dépourvu de pouvoir rotatoire.

Mais dans la plupart des cas la détermination de la structure d'isomères *thréo-érythro* est nettement plus compliquée. Je renvoie le lecteur qui en douterait à la détermination de la structure du glycol majoritaire obtenu par Curtin et ses collaborateurs [34] au cours de l'attaque de la *p*-méthoxybenzoïne par le bromure de phénylmagnésium.

Connaissant la stéréosélectivité de l'oxydation d'une double liaison par le tétraoxyde d'osmium, la structure de l'un des glycols obtenus pourra se déduire de celle de l'éthylénique intermédiaire. Encore faut-il la connaître. Est-elle *cis* ou *trans*? La réponse n'est pas immédiate mais elle existe. Elle se déduit d'une longue suite de réactions antérieurement explorée par Koelch [35] à laquelle je renvoie le lecteur curieux.



**Schéma 5.** Exemple de détermination de la stéréochimie de l'attaque d'un cétole par un magnésien (CF Koelsch (1932), D Curtin *et al* (1952)).

Dans d'autres cas la structure des diastéréoisomères obtenus peut se déduire de mesures cinétiques. Criegee et ses collaborateurs [36], ont montré que la vitesse de coupure des  $\alpha$ -glycols par le tétracétate de plomb est dépendante de leur stéréochimie. Ces différences de vitesse d'oxydation permettent d'assigner la structure *cis* à l'unique diol obtenu au cours de l'attaque de l'acénaphthène-quinone par le bromure de phénylmagnésium [37].

Ce n'est pas de façon totalement arbitraire que je fixerais aux environs de 1950 la fin de cette brève préhistoire de la synthèse asymétrique. Le second demi-siècle qui commence alors est marqué par une accélération vertigineuse des progrès de la stéréochimie. L'article d'*Experientia* signé Barton qui fonde l'analyse conformationnelle date de 1950 [38], bientôt suivi par la détermination de la configuration absolue de l'acide tartrique par Bijvoet [39]. Les règles de Cram sont de 1952 [40] et les travaux de Prelog qui rationalisent les résultats de McKenzie de 1953 [41].

Parallèlement, comme je l'ai déjà noté, l'irruption des méthodes physiques, la mise dans le commerce

des instruments de spectrographie IR, de RMN, des dichrographes, des chromatographes, etc. sans parler de l'accès devenu plus facile aux structures par rayons X, vont contribuer à transformer radicalement la vie quotidienne des laboratoires de chimie.

Il ne nous reste plus maintenant qu'à attendre que la période moderne que nous vivons appartienne à son tour à l'histoire. Celle-ci, vous le savez sans doute, n'est pas près d'être terminée et il ne m'étonnerait pas que l'objet de notre réunion d'aujourd'hui soit à son tour bientôt démodé et devienne prétexte à de pieuses commémorations.

Mais il est cependant quelques sujets qui touchent à la synthèse asymétrique auxquels j'entrevois encore un long avenir. Je veux parler en particulier de la passionnante énigme que posait Pasteur et qui concerne l'origine de la dissymétrie des produits naturels. Contrairement à ce que prétendait Jungfleisch il y a plus de cent ans qui pourrait dire que le problème est aujourd'hui résolu, malgré les beaux travaux de Kagan et de quelques autres ?

## Références et Notes

- 1 Léger E, *Bull Soc Chim* (1917) I
- 2 Kekulé A, *Ann Chim* (1860) 60, 119
- 3 Perkin W, Duppa, *Ann Chim* (1860) 60, 127
- 4 Pasteur L, *Ann Chim* (1861) 61, 484
- 5 Jungfleisch E, *Bull Soc Chim* (1873) 19, 196
- 6 Jungfleisch E, *Bull Soc Chim* (1884) 41, 227
- 7 Pasteur L, Leçons professées devant la Société chimique de Paris, le 20 janvier, le 3 février 1860 et le 22 décembre 1883. Ces conférences ont été rééditées in L Pasteur, JH van't Hoff, A Werner *Sur la dissymétrie moléculaire*, préface de Jean Jacques, postface de Claire Salomon-Bayet, Christian Bourgois, Paris, 1986
- 8 Hartmann G, *Liebigs Ann* (1893) 272, 190
- 9 Marckwald W, *Ber deutsch chem Ges* (1904) 37, 349
- 10 Marckwald W, *Ber deutsch chem Ges* (1904) 37, 1369
- 11 McKenzie A, *J Chem Soc* (1904) 85, 1249
- 12 McKenzie A, *J Chem Soc* (1906) 89, 368
- 13 Marckwald W, McKenzie A, *Ber deutsch chem Ges* (1901) 34, 469
- 14 Horeau A, *Tetrahedron Lett* (1961) 506
- 15 Marckwald W, McKenzie A, *Ber deutsch chem Ges* (190)
- 16 Wren H, *J Chem Soc* (1952) 270
- 17 Marckwald W, *Ber deutsch chem Ges* (1886) 19, 1826
- 18 Marckwald W, Keetman B, *Ber deutsch chem Ges* (1908) 41, 4
- 19 Pierre et Marie Curie ont identifié le polonium en 1898 et l'ont baptisé en se référant au pays d'origine de Marie née Sklodowska. (*CR Acad Sci Paris* 1898, 127 p 175). Marckwald, en 1902, avait donné le nom de *radiotellure*, à un élément que plus tard il reconnut lui même (*Physik Z*, 1906, 7, 368) être identique au polonium
- 20 Acree SF, *Ber deutsch chem Ges* (1904) 37, 2764
- 21 Tiffeneau M et Dorlencourt *Ann Chim* (1909) 16, 252
- 22 Tiffeneau M, Lévy J, *CR Acad Sciences*, (Paris) (1924), 1724
- 23 La biographie de Marc Tiffeneau parue dans le *Bull Soc Chim* (1948) 905, curieusement, n'est pas signée mais il est facile de deviner qu'elle est de son beau-frère E Fourneau
- 24 Jacques J, *New J Chem* (1992) 16, 7
- 25 Pour une courte biographie de Jeanne Lévy, voir Lechat P, *CR Soc Biol* (1993) 187, 573

- 26 Tiffeneau M, Lévy J, Ditz E, *Bull Soc Chim* (1935) 1848
- 27 Cram DJ, Kopecky KR, *J Am Chem Soc* (1959) 81, 2748
- 28 Pour une biographie de Gustave Vavon, voir Dupont G, *Bull Soc Chim* (1953) 20, 657
- 29 Vavon G, Rivière C, Angélo B, *CR Acad Sci Paris* (1946) 222, 959
- 30 Vavon G, Angélo B, *CR Acad Sci, Paris* (1947) 224, 1435
- 31 Horeau A, Jacques J, *Bull Soc Chim* (1945)
- 32 Pour l'explication de ces possibilités d'erreurs, voir Jacques J, Collet A, Wilen S, *Racemates, Enantiomers and Resolutions*, Wiley, New York, 1981
- 33 Beckmann, *J Prakt Chem*, 1897, 55, p 31
- 34 Curtin DY, Harris EE, Meislich EK, *J Am Chem Soc* (1952) 74, 2902
- 35 Koelch CF, *J Am Chem Soc* (1932) 54, 2487
- 36 Criegee R, Kraft L, Rank B, *Liebigs Ann* (1933) 507, 159
- 37 Beischke E, Beitler O, Strum S, *Liebigs Ann* (1909) 369, 157
- 38 Barton DHR, *Experientia* (1950) 6, 316
- 39 Bijvoet M, Peerdeman AF, van Bommel AJ, *Nature* (1951) 168, 271
- 40 Cram DJ, Abd Elhafez FA, *J Am Chem Soc* (1952) 74, 5828
- 41 Prelog V, *Helv Chim Acta* (1953) 36, 308