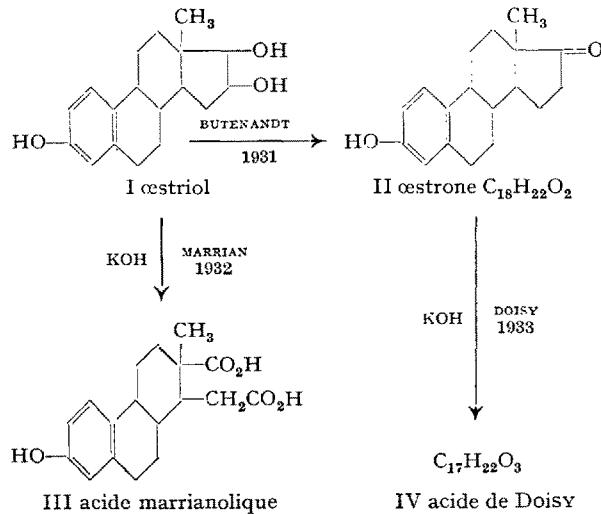


Les hormones œstrogènes, de leur découverte à leur synthèse totale¹

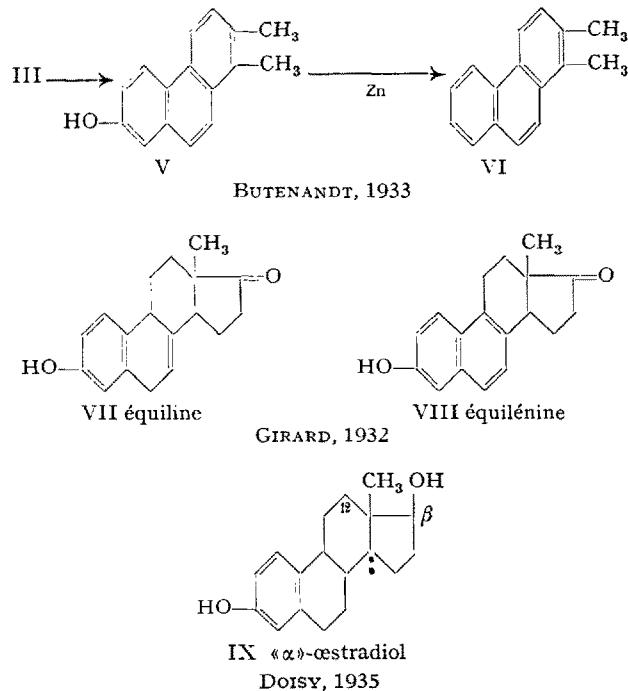
Par K. MIESCHER, Bâle

19 ans se sont écoulés depuis que DOISY² et BUTENANDT³ retiraient presque simultanément de l'urine de femme enceinte la première des hormones sexuelles, l'œstrone (II), une cétone phénolique; peu après MARRIAN⁴ relatait la découverte de l'œstriol (I), que COLLIP⁵ l'année suivante trouvait aussi dans la placenta. Comme l'a montré BUTENANDT⁶, l'œstriol se transforme en œstrone par distillation sur du bisulfate de potassium, un groupement α -glycolique donnant naissance à une cétone par séparation d'eau. Une année plus tard MARRIAN⁷ rompait par fusion alcaline le cycle di-hydroxylé de l'œstradiol et obtenait un acide dicarboxylique (III), tandis que la fusion alcaline de l'œstrone conduisait DOISY⁸ à un acide monocarboxylique (IV) auquel était assignée la formule $C_{17}H_{22}O_3$. Ce fait ne devait revêtir toute son importance que dans la suite.



En 1933, BUTENANDT¹ apportait la preuve décisive de la constitution de l'œstrone en déshydrogénant l'acide dicarboxylique III de MARRIAN, que nous avons appelé acide marrianolique, pour aboutir au diméthyl-phénanthrol (V), puis, après réduction à la poudre de zinc, au diméthyl-phénanthrène (VI) qu'il préparait également par synthèse. Du même coup, l'identité des squelettes des hormones œstrogènes et des stérols était prouvée.

Dès 1932, GIRARD² découvrait dans l'urine de jeune gravide deux nouveaux dérivés de l'œstrone,



¹ Conférence présentée à la séance du 5 mars 1948 de l'Association des chimistes de Genève. Il est tenu compte ici des résultats acquis depuis cette date.

² E. A. DOISY, C. D. VELER et S. A. THAYER, Amer. J. Physiol. 90, 329 (1929).

³ A. BUTENANDT, Naturw. 17, 879 (1929).

⁴ G. F. MARRIAN, Biochem. J. 24, 435 (1930).

⁵ J. B. COLLIP, J. S. L. BROWNE et D. L. THOMSON, J. Biol. Chem. 97, XVII (1932).

⁶ A. BUTENANDT et F. HILDEBRANDT, Z. physiol. Ch. 199, 243 (1931).

⁷ G. F. MARRIAN et G. HASLEWOOD, J. Soc. Chem. Ind. 51, 279 (1932).

⁸ J. W. McCORQUODALE, L. LEVIN, S. A. THAYER et E. A. DOISY, J. Biol. Chem. 101, 753 (1933); voir aussi brevet U.S.A. No 2.069.096 du 9. 8. 1933.

plus pauvres en hydrogène, l'équiline (VII) et l'équilenine (VIII) évidemment toutes deux des produits de transformation des hormones natives. Enfin, DOISY³, en 1935, trouvait dans les ovaires de truite l' α -

¹ A. BUTENANDT, H. A. WEIDLICH et H. THOMPSON, Ber. Dtsch. chem. Ges. 66, 601 (1933).

² A. GIRARD, G. SANDULESCO, A. FRIDENSON, J. J. RUTGERS et C. GAUDELOPOY, C. r. Acad. Sci. Paris 194, 909, 1020; 195, 981 (1932).

³ G. SANDULESCO, W. W. TSCHUNG et A. GIRARD, C. r. Acad. Sci. Paris 196, 137 (1933).

⁴ E. A. DOISY, J. W. McCORQUODALE et S. A. THAYER, Weekly Bull. St. Louis Med. Soc. 29, 435 (1935). — J. W. McCORQUODALE, S. A. THAYER et E. A. DOISY, Proc. Soc. Exper. Med. 32, 1182 (1935).

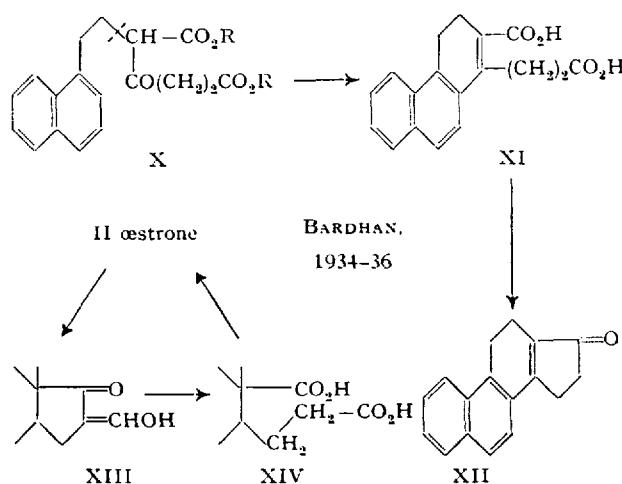
œstradiol (IX) que SCHWENK et HILDEBRANDT¹ avaient, deux ans plus tôt déjà, obtenu par hydrogénéation catalytique de l'œstrone et qui est l'œstrogène naturel le plus puissant. D'après des travaux récents de l'école zurichoise de Ruzicka² l'hydroxyle 17 se situe très probablement en β et par conséquent en position cis par rapport au groupe méthyle voisin. Cela peut paraître surprenant, étant données ses propriétés «transoïdes», mais s'accorde avec les vues que nous formulions en 1940³, aux termes desquelles un substituant cyclique (C_{12} par exemple) peut exercer, de par son poids plus grand, une influence plus forte que le groupe méthyle sur la réactivité de l'hydroxyle.

Dès 1933, sitôt établie la constitution des hormones œstrogènes, on s'attaquait à leur synthèse. Ce ne fut qu'après deux périodes d'à peu près sept à huit ans, que les efforts déployés devaient enfin aboutir à leur couronnement, la synthèse totale de l'œstrone.

I. — Première période 1933—1940.

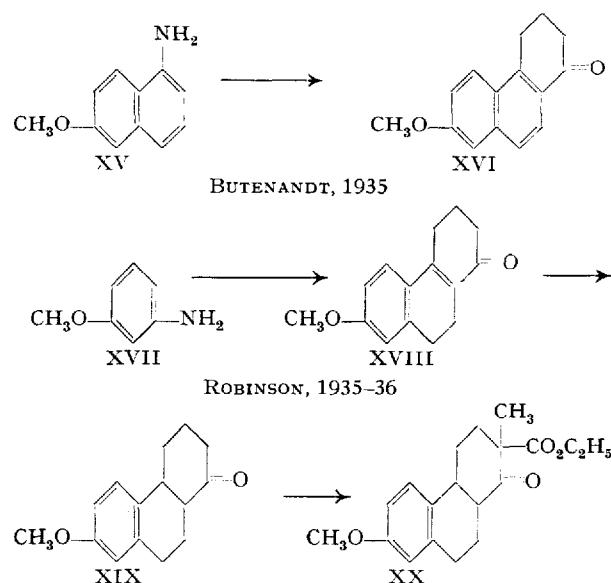
A. — Premiers essais de synthèse

Dans le courant de la première période déjà, des travaux importants, dont nous ne mentionnerons que les plus intéressants, sortaient de nombreux laboratoires. En 1934, BARDHAN⁴, un Hindou, obtenait pour la première fois une cétone qui présentait le système cyclique des hormones œstrogènes, la nor-désoxy-déshydro-équilénine (XII), en condensant le β -bromo-éthyl-naphthalène-(1) avec l'ester β -céto-adipique. En cyclisant le nouveau céto-ester X il arrivait à un diacide phénanthréniqe XI et fermait l'anneau pentagonal en chauffant avec de l'anhydride acétique. Il montrait aussi⁵, en 1936, qu'en oxydant le dérivé α -oxyméthylénique (XIII) de l'œstrone (II), on obtient



un acide homo-marrianolique (XIV) qu'on peut également recycler en œstrone (II) par l'anhydride acétique.

En 1935, BUTENANDT¹ avec une cétone phénanthrolique tétrahydrogénée (XVI) préparée à partir de l'acide de CLÈVE (XV) et l'année suivante ROBINSON² avec des cétones hexa- et octahydrogénées (XVIII et XIX) et le céto-ester correspondant (XX), préparés à partir de la m-anisidine (XVII), jetaient les bases de synthèses nouvelles. C'est ainsi que ROBINSON³ se servait en 1938, sans succès il est vrai, de ce céto-ester pour entreprendre pour la première fois la synthèse totale



de l'œstrone. Par contre, il décrivait la synthèse d'une x-nor-équilénine⁴ et en 1939 celle d'une x-nor-œstrone⁵, deux corps dépourvus du groupe méthyle angulaire et de configuration inconnue.

B. — Synthèse totale de l'équilénine

Avec la synthèse totale de l'équilénine (VIII), BACHMANN⁶, un savant américain d'origine suisse, accusait un premier grand succès. Commençant à la cétone de BUTENANDT (XVI) et suivant l'exemple de ROBINSON, il édifiait le cycle pentagonal porteur du groupe cétonique en une série d'étapes qui passaient par un acide bisdéshydro-marrianolique (XXI) et par l'homo-acide correspondant (XXII). L'équilénine possède 2 centres d'asymétrie, en C_{13} et C_{14} . BACHMANN prépara les 2 racémiques et les 4 isomères optiquement actifs prévus par la théorie. Un seul d'entre eux, iden-

¹ A. BUTENANDT et G. SCHRAMM, Ber. Dtsch. chem. Ges. 68, 2083 (1935).

² R. ROBINSON et J. WALKER, J. Chem. Soc. London 1936, 747.

³ R. ROBINSON et J. WALKER, J. Chem. Soc. London 1938, 183.

⁴ A. KOEBNER et R. ROBINSON, J. Chem. Soc. London 1938, 1994.

⁵ R. ROBINSON et K. N. RYDON, J. Chem. Soc. London 1939, 1394.

⁶ W. E. BACHMANN et ses collaborateurs, J. Amer. Chem. Soc. 61, 974 (1939); 62, 824 (1940).

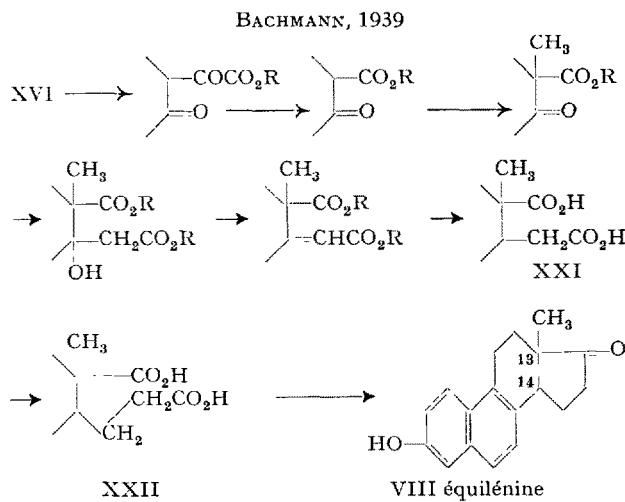
¹ E. SCHWENK et F. HILDEBRANDT, Naturw. 21, 177 (1933).

² M. W. GOLDBERG, J. SICÉ, H. ROBERT et PL. PLATTNER, Helv. chim. acta 30, 1441 (1947).

³ K. MIESCHER et W. H. FISCHER, Helv. chim. acta 23, 401 (1940).

⁴ J. C. BARDHAN, Nature 134, 217 (1934); J. Chem. Soc. London 1936, 1848.

⁵ J. C. BARDHAN, J. Chem. Soc. London 1936, 1848.



tique à l'hormone naturelle droite, fit preuve, avec un seuil de 30γ , d'une activité œstrogène appréciable sur le rat.

C. – Synthèse partielle de l'œstradiol

Comme l'œstrone compte quatre centres d'asymétrie et l'œstradiol cinq, une synthèse partielle utilisant des produits naturels apparentés offrait évidemment le plus de chances de succès.

La déshydro-androstéron (XXIV) issue du cholestérol (XXIII) par dégradation chromique d'après la méthode classique de Ruzicka¹ était déjà devenue un produit de première importance industrielle pour la

fabrication de la testostérone et de la progestérone et était tout indiquée pour aborder la synthèse partielle des hormones œstrogènes.

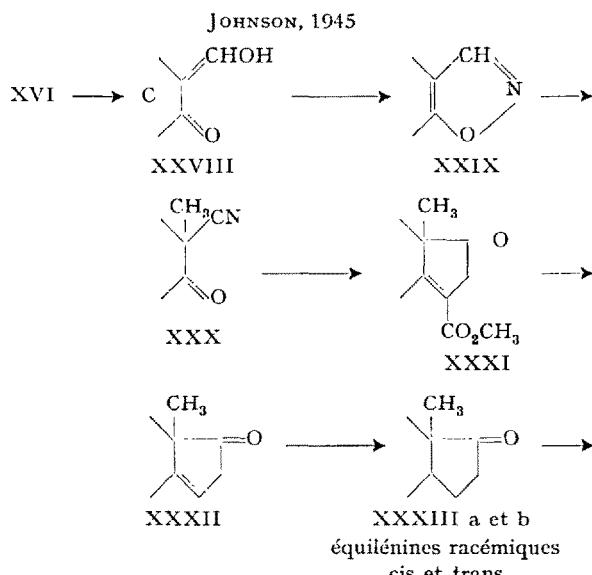
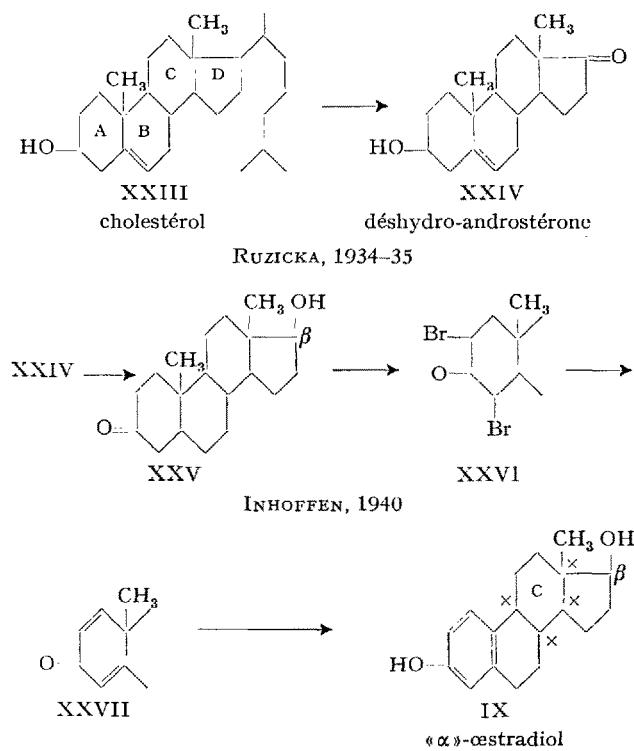
L'aromatisation de l'anneau A des stéroïdes fut également résolue en 1940 par INHOFFEN¹. Sa synthèse de l'œstradiol naturel passait de la déshydro-androstéron (XXIV) à l'androstanol-17 β -one-3 (XXV) et, par le dibromure XXVI, à la $\Delta^{1,4}$ -androstanadiénolone (XXVII). La déméthylation de XXVII à haute température ($500\text{--}600^\circ$) conduisait à l'hormone elle-même. Ceci prouvait en même temps que l'ordonnance stérique des quatre centres d'asymétrie de l'œstrone et de l'œstradiol groupés autour du noyau C concorde avec celle des stérols et des autres hormones stéroïdes.

Parmi les essais qui remontent à cette époque de synthèse partielle, mentionnons encore ceux de REMESOW² et de MARKER³ qui partirent du néo-ergostérol et surtout celui de MARKER⁴ qui veut avoir obtenu de l'œstrone ou de l'œstradiol en réduisant l'équilénine ou la dihydro-équilénine par le sodium dans l'alcool amylique, résultat que ne purent confirmer d'autres auteurs⁵.

II.—Seconde période 1941—1948

A. – Travaux divers

Dès lors, et nous entrons maintenant dans la seconde période de huit ans, on redoubla d'efforts dans le domaine de la synthèse.



¹ H. H. INHOFFEN, Angew. Ch. 53, 471 (1940). — H. H. INHOFFEN et G. ZÜHLSDOFF, Ber. Dtsch. chem. Ges. 74, 1991 (1941). — H. H. INHOFFEN, Angew. Ch. 59, 207 (1947).

² J. REMESOW, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 55, 797 (1936); 56, 1093 (1936).

³ R. E. MARKER, O. KAMM, TH. S. OAKWOOD et J. F. LANCIS, J. Amer. Chem. Soc. 58, 1503 (1936).

⁴ R. E. MARKER, J. Amer. Chem. Soc. 60, 1897 (1938).

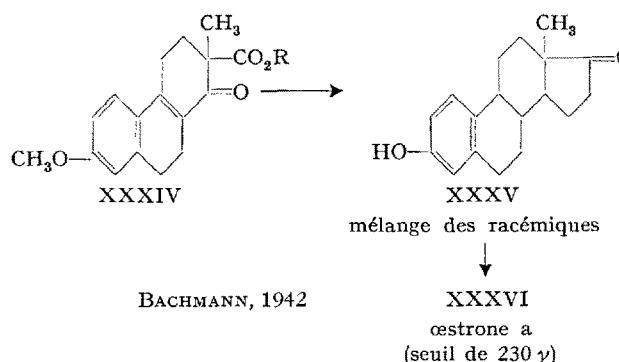
⁵ A. WINDAUS et M. DEPPE, Ber. Dtsch. chem. Ges. 70, 76 (1937).

— L. Ruzicka, P. Müller et E. Mörgeli, Helv. chim. acta 21, 1394 (1938).

¹ L. Ruzicka, M. W. Goldberg et H. Brüngger, Helv. chim. acta 17, 1389 (1934). — L. Ruzicka et A. Wettstein, Helv. chim. acta 18, 1264 (1935).

De 1940 à 1942 BACHMANN¹ décrivait une série d'homologues et d'analogues de l'équilénine. En 1943, il refaisait par une voie différente² la synthèse de la nor-équilénine de ROBINSON. Ce dernier, l'année suivante, reprenant ses essais de 1941³, réussissait à introduire le groupe méthylque angulaire en bloquant momentanément le chaïnon méthylénique voisin du carbonyle⁴. Il n'obtenait malheureusement que l'iso-équilénine inefficace. Un autre procédé de méthylation était décrit en 1945 par JOHNSON⁵ qui la même année annonçait une deuxième et intéressante synthèse de l'équilénine⁶.

Tout comme BACHMANN, JOHNSON partait de la cétone XVI de BUTENANDT. De là il passait par le composé oxyméthylénique XXVIII et l'isoxazole XXIX à la cyano-cétone méthylée XXX qu'il condensait avec le succinate de méthyle (réaction de STOBBE) pour aboutir directement à l'ester cétonique



cyclique XXXI. Une hydrolyse suivie d'une décarboxylation lui donnait la cétone XXXII qu'une hydrogénéation catalytique transformait en un mélange des deux équilénines racémiques (XXXIII a et b) que l'on sépare facilement. La résolution du diastéroïsomère trans se fait par l'ester menthoxy-acétique d'après BACHMANN.

En 1942 déjà, BACHMANN⁷ semblait être bien près de la synthèse totale de l'œstrone elle-même. Partant du céto-ester hexahydrogéné XXXIV qu'il avait préparé à cet effet il obtenait, en procédant comme pour sa synthèse de l'équilénine, un mélange de racémiques XXXV de même constitution que l'œstrone. Il en séparait un isomère qu'il appela œstrone a (XXXVI), qui fondait à 214–215° (œstrone naturelle, F 254,5–256°) et qui avec une valeur-seuil de 230 γ sur le rat était

¹ W. E. BACHMANN et ses collaborateurs, J. Amer. Chem. Soc. 62, 2084, 2750 (1940); 63, 595, 598, 2292 (1941); 64, 94, 536 (1942),

² W. E. BACHMANN, R. A. GREGG et E. F. PRATT, J. Amer. Chem. Soc. 65, 2314 (1943).

³ A. KOEBNER et R. ROBINSON, J. Chem. Soc. London 1941, 566.

⁴ A. U. BIRCH, R. JAEGER et R. ROBINSON, J. Chem. Soc. London 1945, 582.

⁵ W. S. JOHNSON, J. W. PETERSON et C. D. GUTSCHE, J. Amer. Chem. Soc. 67, 2274 (1945).

⁶ W. S. JOHNSON, J. W. PETERSON et C. D. GUTSCHE, J. Amer. Chem. Soc. 69, 2943 (1947).

⁷ W. E. BACHMANN, S. KUSHNER et A. C. STEVENSON, J. Amer. Chem. Soc. 64, 974 (1942).

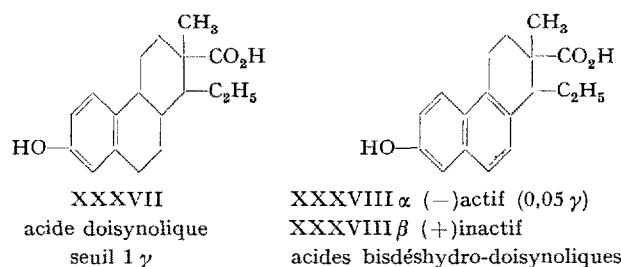
plus de 200 fois plus faible que l'hormone naturelle.

Ainsi, lorsqu'en 1943 nous entreprenions nos propres recherches, la synthèse totale avait échoué devant la complexité stérique de la molécule qu'on n'était pas parvenu à surmonter. En 1947 encore, VELLUZ¹ jugeait la situation avec pessimisme. Seul un détour, qui ouvrit en même temps la voie à la découverte d'une nouvelle classe de combinaisons douées d'un pouvoir œstrogène particulièrement prononcé, les acides doisynoliques, nous conduisit au but, la synthèse totale des hormones natives elles-mêmes. Nos premiers résultats ont déjà été exposés dans cette revue². Je me bornerai donc à résumer ici nos recherches ultérieures.

B.—Les acides doisynoliques

a) — Les acides de la série bisdéshydro-doisynolique

Nous avons pu prouver en 1944³ que l'acide IV de DOISY, dérivant de l'œstrone par fusion alcaline et qui témoignait d'une forte activité œstrogène sur le rat châtré, correspondait à la formule C₁₈H₂₄O₃ (XXXVII). Nous l'avons nommé acide doisynolique. La fusion alcaline de l'équilénine mène à deux acides, les acides bisdéshydro-doisynoliques (XXXVIII α et β), dont l'un, l'acide (—) α est fortement actif et l'autre, l'acide (+) β , inactif. Nous avons fait la synthèse des deux racémiques de l'acide bisdéshydro-doisynolique qui correspondent aux deux équilénines racémiques, par deux méthodes différentes⁴. JOHNSON⁵ vient d'en décrire une troisième. L'antipode lévogyre du racémique α était en tous points identique à l'acide hautement actif provenant de l'équilénine⁶. Son éther



méthylique est employé en thérapeutique sous le nom de «Fénocycline».

b) — Relations entre acides doisynoliques et cétones du type de l'œstrone

Nous avons tout d'abord pensé que l'acide bisdéshydro-doisynolique α actif se rattachait, par sa confi-

¹ C. VELLUZ, Bull. Soc. chim. France 1947, 569.

² K. MIESCHER, Exper. 2, 247 (1946).

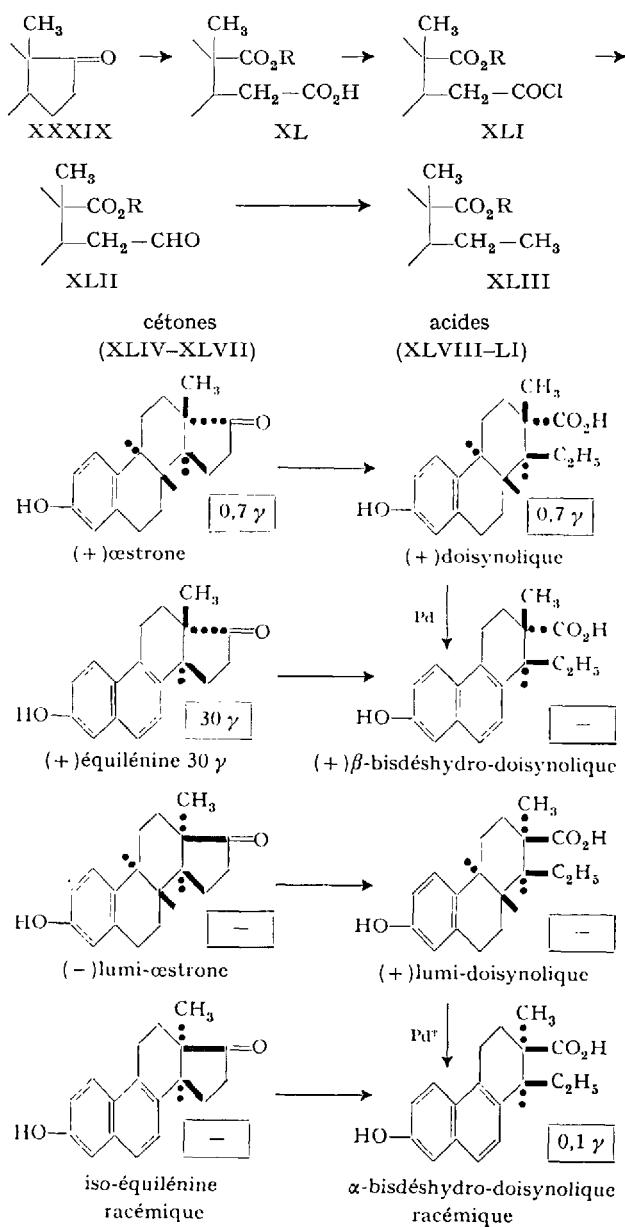
³ K. MIESCHER, Helv. chim. acta 27, 1727 (1944). — J. HEER et K. MIESCHER, Helv. chim. acta 28, 156 (1945). — J. HEER, J. R. BILLETER et K. MIESCHER, Helv. chim. acta 28, 991 (1945).

⁴ J. HEER, J. R. BILLETER et K. MIESCHER, Helv. chim. acta 28, 1342 (1945). — G. ANNER et K. MIESCHER, Helv. chim. acta 29, 586 (1946).

⁵ W. S. JOHNSON et R. P. GRABER, J. Amer. Chem. Soc. 70, 2612 (1948).

⁶ R. ROMETSCH et K. MIESCHER, Helv. chim. acta 29, 1231 (1946).

guration, à l'équilénine et l'acide β inactif à l'iso-équilénine. Pour vérifier cette hypothèse nous avons cherché à établir une relation plus claire entre les cétones du type de l'œstrone ou de l'équilénine et les acides doisynoliques qui leur correspondent¹. En oxydant les cétones par l'hypo-iodite de potassium, on obtient des acides dicarboxyliques tels que l'acide marrianolique III. Leur fonction carboxylique primaire peut être facilement convertie en groupe méthyllique par passage à l'ester acide, au chlorure d'acide, puis à l'aldéhyde, et finalement par réduction de l'aldéhyde d'après WOLFF-KISHNER (formules partielles XXXIX à XLIII).



* La déshydrogénération donne l'antipode (+) inactif de l'acide α .
[] seuil d'activité œstrogène sur le rat châtré.

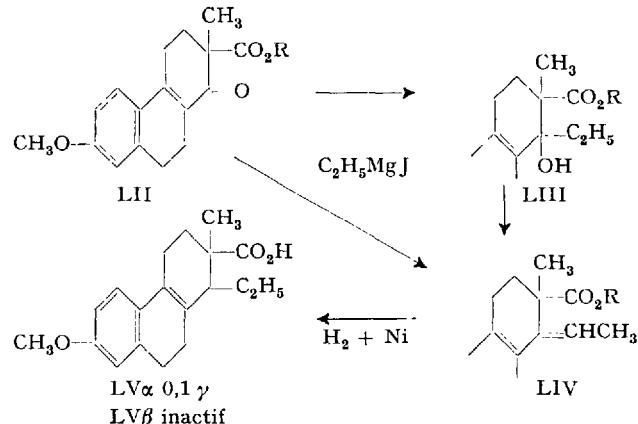
¹ J. HEER et K. MIESCHER, Helv. chim. acta 29, 1895 (1946); 31, 405 (1948).

Les formules XLIV à LI illustrent les relations que nous avons trouvées entre les cétones et les acides monocarboxyliques. Il en découle le fait remarquable que, à l'inverse de ce que nous avions supposé, l'acide α -bisdéhydro-doisynolique actif se rattache, par sa configuration, à l'iso-équilénine inactive, de telle sorte qu'on était en droit de se demander si les cycles C et D de l'équilénine ne présentent pas, contrairement à ceux de l'œstrone, la configuration cis. Mais, comme vient de le montrer SHOPPEE¹, il n'y a maintenant presque plus de doutes sur l'identité de configuration de ces deux œstrogènes.

Du reste, et ceci confirme nos données, nous avons pu ramener par déshydrogénération ménagée de leurs éther-esters² les acides (+)doisynolique (XLVIII) et (+)lumi-doisynolique (L) aux acides bisdéhydro-doisynoliques XLIX et LI correspondants. L'acide (+)lumi L dérive de la (-)lumi-œstrone XLVI, le produit d'irradiation de la (+)œstrone XLIV.

c) - Acides de la série monodéhydro-doisynolique

La synthèse des acides doisynoliques et de leurs dérivés monodéhydrogénés revêtait, en vue de celle de l'œstrone, une importance particulière. Leur préparation a suivi celle des acides bisdéhydrogénés.



LIV se forme directement, à côté de LIII lorsqu'on fait agir l'iodure d'éthyl-magnésium sur l'ester de l'acide α -céto-1-méthyl-2-méthoxy-7-hexahydro-1,2,3,4,9,10-phénanthrène-carboxylique-(2) (LII) déjà décrit par BACHMANN³. L'hydrogénéation de LIV nous a donné⁴ les deux acides racémiques LV α et LV β . L'un d'eux, le racémique α , est aussi actif que l'acide α -bisdéhydro-doisynolique lui-même, auquel il peut être ramené par déshydrogénération ménagée. L'acide β par contre est

¹ C. W. SHOPPEE, Nature 160, 64 (1947); 161, 207 (1948); Steroids and Related Substances, Annual Reports on the Progress of Chemistry for 1947, p. 170. Nos travaux sur les acides doisynoliques y sont résumés d'une façon particulièrement heureuse.

² J. HEER et K. MIESCHER, Helv. chim. acta 30, 550 (1947).

³ W. E. BACHMANN, S. KUSHNER et A. C. STEVENSON, J. Amer. Chem. Soc. 64, 974 (1942).

⁴ G. ANNER et K. MIESCHER, Exper. 2, 409 (1946); Helv. chim. acta 29, 1889 (1946).

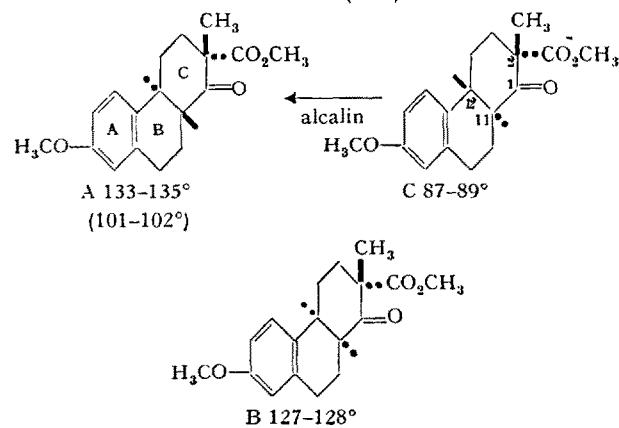
inactif. Nous avons encore obtenu¹, en procédant comme pour LV α , un homologue inférieur, le dérivé méthyl-(1), que HOGG² vient de préparer par une méthode différente.

d) - Synthèse totale des acides doisynoliques

Nous avons tout récemment achevé la synthèse des acides doisynoliques de la série des octahydro-phénanthrènes³. La présence de quatre atomes de carbone asymétriques ordonnés autour du cycle C, ce qui fait huit acides racémiques, opposait un sérieux obstacle à leur préparation.

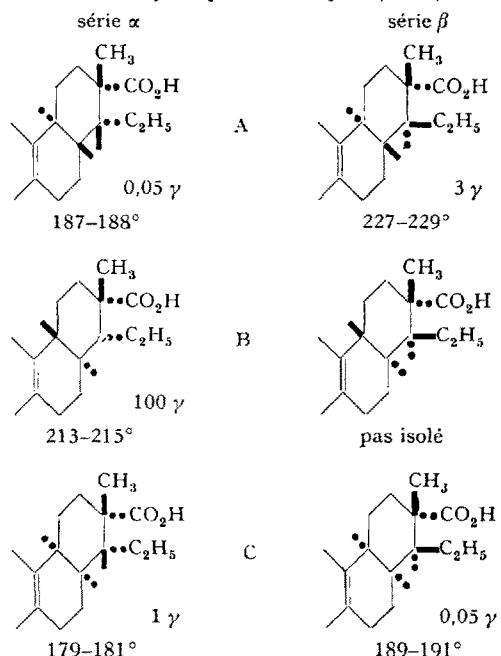
Nous sommes partis de l'ester de l'acide céto-1-méthyl-2-méthoxy-7-octahydro-phénanthrène-carboxylique-(2) (LVI) qui présente trois centres d'asymétrie. L'ester éthylique (XX), comme nous l'avons vu, avait été préparé par ROBINSON⁴ en 1936 et l'ester méthylique en 1943 par BACHMANN⁵, grâce à un procédé meilleur. Formés du mélange des racémiques, ces deux esters n'avaient été obtenus que sous forme d'huiles.

Céto-esters (LVI):



Nous avons, par cristallisation fractionnée, retiré de l'ester méthylique huileux trois des quatre racémiques possibles, A, B et C. Le céto-ester C se transforme en céto-ester A sous l'effet des alcalins, ce qui résulte certainement d'une inversion en C₁₁, en position α par rapport au groupe cétonique. A chacun de ces céto-esters racémiques correspondent théoriquement deux acides doisynoliques diastéréo-isomères α et β de synthèse (LVII). Les trois céto-esters A, B et C nous ont donné jusqu'à maintenant les cinq acides doisynoliques racémiques A α , A β , B α , C α et C β . Deux d'entre eux, A α et B α ont été également préparés par réduction au sodium et à l'alcool dans l'ammoniac liquide de l'acide α -monodéshydro-doisynolique actif (LV α), pris sous forme de son éther-ester.

acides doisynoliques racémiques (LVII):



La déshydrogénération ménagée des éther-esters des acides de la série α conduit à l'acide α -bisdéshydro-doisynolique hautement actif et celle des acides de la série β à l'acide β -bisdéshydro-doisynolique inactif. L'acide A β est le racémique de l'acide (+)doisynolique dérivé de l'œstrone naturelle et l'acide B α probablement celui de l'acide (+)lumi-doisynolique.

L'acide B α est presque inactif, tandis que dans les deux séries A et C, contrairement à ce que nous avions trouvé dans la série bisdéshydrogénée, les deux racémiques α et β sont actifs. Dans la série A c'est le dérivé α , dont les groupes carboxyle et éthyle sont en position cis qui surpasse, et de beaucoup, le dérivé «naturel» et l'œstrone elle-même en effet œstrogène, tandis que dans la série C, c'est le dérivé trans (C β) qui l'emporte sur le dérivé cis (C α). Comme les relations de configuration entre les différents acides doisynoliques coïncident avec celles des différentes œstrones isomères, nous donnons dans le tableau suivant un schéma de toutes leurs formes possibles, en considérant les quatre centres d'asymétrie ordonnés autour du noyau C. Le groupe méthyle lié à C₂ (acides doisynoliques) ou C₁₃ (œstrone) et les atomes d'hydrogène liés à C₁, C₁₁ et C₁₂ (acides doisynoliques) ou C₁₄, C₈ et C₉ (œstrones) sont numérotés de I à IV. L'anneau C, projeté sur un plan perpendiculaire au sien, est représenté par une droite horizontale. Les substituants situés en position β , (au-dessus du plan de C) sont figurés par des lignes verticales pleines élevées sur la projection de C et les substituants situés en position α (au-dessous du plan de C) par des lignes pointillées abaissées de cette même projection. Remarquons enfin que pour atteindre, dans la série des acides doisynoliques, à une activité appréciable, l'atome d'hydrogène lié en C₁₂

¹ J. HEER et K. MIESCHER, Helv. chim. acta 31, 1289 (1948).

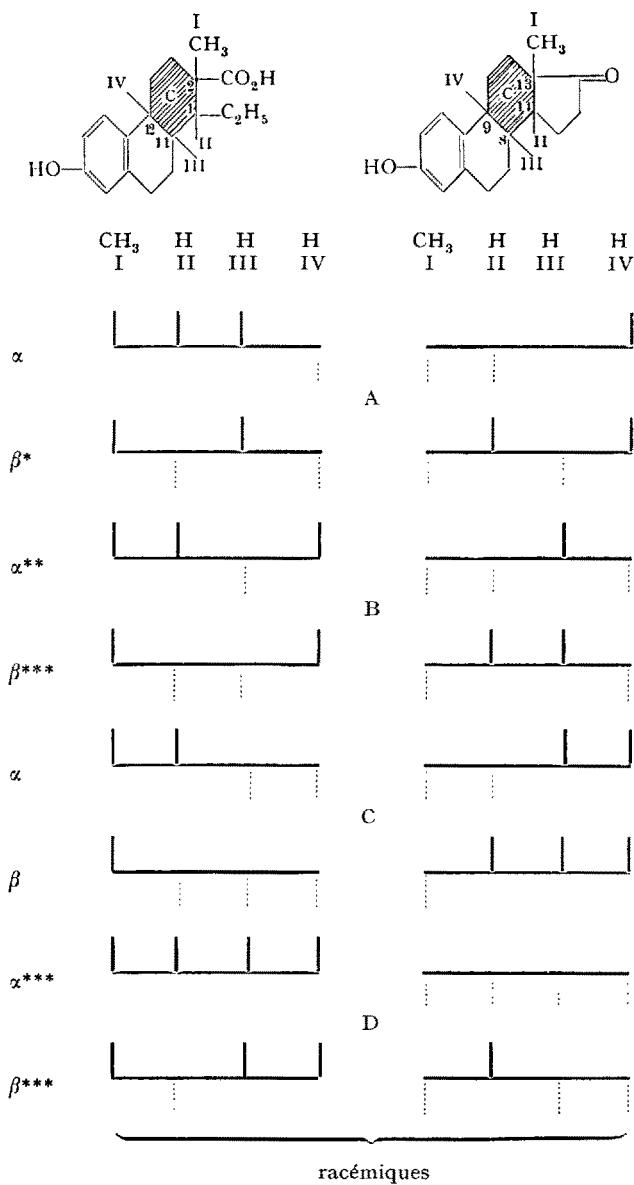
² J. A. HOGG, J. Amer. Chem. Soc. 70, 161 (1948).

³ G. ANNER et K. MIESCHER, Exper. 3, 279 (1947); Helv. chim. acta 30, 1422 (1947).

⁴ R. ROBINSON et J. WALKER, J. Chem. Soc. London 1936, 747.

⁵ W. E. BACHMANN, S. KUSHNER et A. C. STEVENSON, J. Amer. Chem. Soc. 64, 974 (1942).

Relations stériques entre acides doisynoliques et œstrones



* Acide doisynolique et œstrone naturels.

** Acide lumi-doisynolique et lumi-œstrone (?).

*** Acides doisynoliques inconnus.

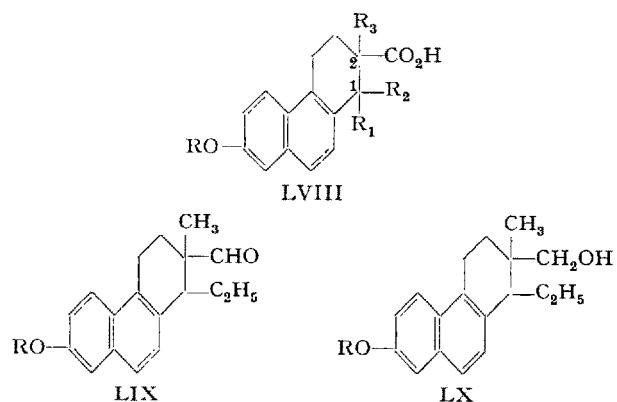
et le groupe méthyle lié en C₂ doivent, comme dans l'œstrone, s'opposer en trans, mais que l'on ne parvient à l'activité maximale que lorsque les atomes d'hydrogène fixés en position 1 et 11 sont en cis. Les acides D α , D β et B β encore inconnus sont probablement inactifs ou peu actifs, comme l'acide B α .

Notre schéma¹ est naturellement aussi valable pour illustrer la configuration des esters cétoniques où le centre d'asymétrie II est supprimé ainsi que celle des acides bisdéshydro-doisynoliques ou des équilénines où les deux centres III et IV sont supprimés.

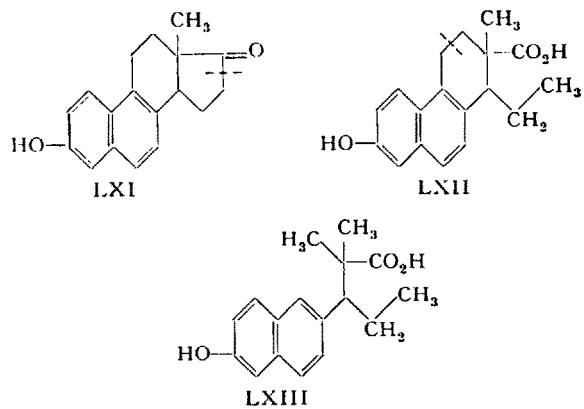
¹ Nous avons montré un schéma analogue au Congrès de chimie pure et appliquée à Londres en 1947.

e) - Homologues et analogues

Au cours des études étendues que nous avons poursuivies pour préciser l'influence des substituants sur l'activité œstrogène, nous avons préparé et étudié de nombreux dérivés, analogues et homologues de l'acide α -bis-déshydro-doisynolique (XXXVIII α) surtout¹. Je ne puis malheureusement pas entrer ici dans le détail de tous nos résultats. Relevons simplement que la présence simultanée de courtes chaînes alcoylées en C₁ et C₂ (LVIII) est déterminante pour l'efficacité de nos acides et que le groupe carboxyle de l'acide α -bis-déshydro-doisynolique peut être remplacé par une fonction aldéhyde (LIX) ou alcool (LX) sans qu'il y ait perte sensible de pouvoir² œstrogène.



On peut se figurer les acides doisynoliques (LXII) comme formés par rupture du cycle D des hormones œstrogènes (LXI). Tout récemment, A. HOREAU³ à Paris, a préparé des acides hydroxy-6-naphthalène-



acide diméthyl- α , α -éthyl- β -allénolique

A. HOREAU, 1946

¹ J. HEER et K. MIESCHER, Helv. chim. acta 28, 1506 (1945). - J. R. BILLETER et K. MIESCHER, Helv. chim. acta 29, 859 (1946). - G. ANNER, J. HEER et K. MIESCHER, Helv. chim. acta 29, 1071 (1946). - L. EHMANN et K. MIESCHER, Helv. chim. acta 30, 413 (1947). - G. ANNER et K. MIESCHER, Helv. chim. acta 30, 544 (1947). - J. HEER et K. MIESCHER, Helv. chim. acta 30, 786 (1947).

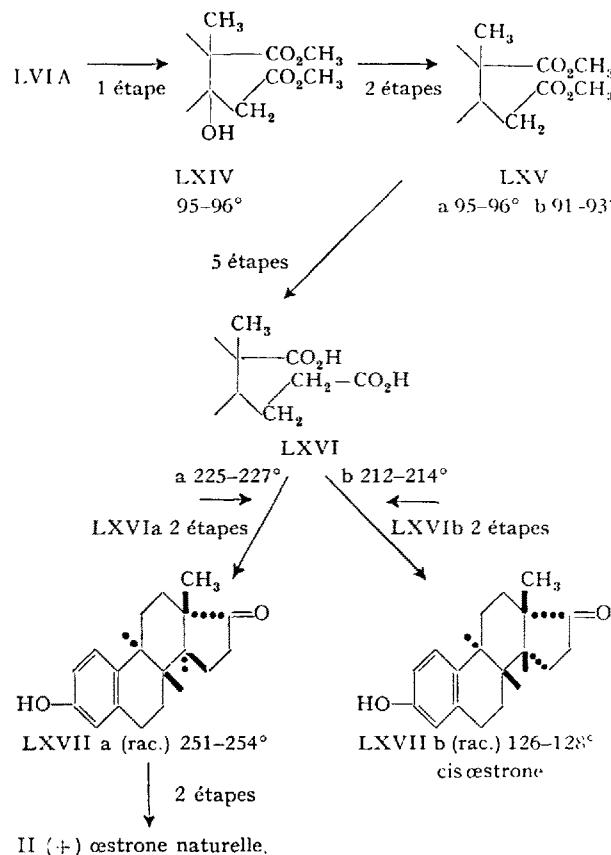
² J. HEER et K. MIESCHER, Helv. chim. acta 30, 778 (1947).

³ A. HOREAU et J. JACQUES, C. r. Acad. Sci. Paris 222, 1113 (1946). - R. COURRIER, A. HOREAU et J. JACQUES, C. r. Soc. Biol. 141, 159 (1947). - J. JACQUES et A. HOREAU, Bull. Soc. chim. France 1948, 711.

propioniques-(2) dialcoylés en position α et monoalcoylés en position β par rapport au groupe carboxyle. Ces acides qu'il a dénommés acides α, α -dialcoyl- β -alcoyl-allénoliques correspondent à un acide bis-déshydro-doisynolique dont le noyau C aurait été ouvert. Ils ont une action considérable sur le rat, celle de leur meilleur représentant atteignant environ un septième de l'efficacité de l'acide α -bis-déshydro-doisynolique.

C. — La synthèse totale de l'œstrone

La préparation de céto-esters octahydro-phénanthroliques stériquement définis était la condition première de la synthèse totale des acides doisynoliques du type de l'acide doisynolique «naturel». Mais elle ouvrait du même coup la voie à celle de l'œstrone naturelle elle-même. Un mémoire préliminaire a paru au mois de janvier 1948¹ et une communication plus complète tout dernièrement². D'emblée le céto-ester méthylique LXVIa nous parut le plus prometteur. ROBINSON et WALKER³ avaient déjà essayé, dans leurs tentatives d'édifier un cycle pentagonal, de condenser leur produit huileux avec l'ester bromacétique et le zinc, d'après REFORMATZKY, puis avaient saponifié le produit de condensation, l'avaient déshydraté mais n'avaient pas pu hydrogénérer la double liaison ainsi formée.



Si l'on s'abstient de saponifier et part du céto-ester racémique LXVIa stériquement homogène, on peut facilement obtenir par réaction de REFORMATZKY le diester hydroxylé (LXIV) à l'état pur. Une séparation d'eau suivie d'une hydrogénéation nous donnait 2 esters marrianoliques (LXV) stériquement purs, dont l'un, l'ester a, à point de fusion légèrement plus élevé, correspondait au racémique du diester de l'acide dextrogyre (III) qui résulte de l'oxydation de l'œstrone. Par saponification partielle de LXV_a, passage au chlorure d'acide et à la diazocétone, réaction d'ARNDT-EISTERT et saponification, nous arrivions à un acide homo-marrianolique racémique (LXVIa). Cyclisé par chauffage de son sel de plomb, il se transformait en éther méthyllique d'œstrone qui, par scission du groupe éthéral, nous donnait l'œstrone racémique LXVIIa fondant à 251-254°. Dans le test de l'œstre sur le rat elle avait la moitié de l'activité de l'œstrone naturelle. Nous avons résolu le racémique par son ester *l*-menthoxyacétique. La saponification de la forme droite, peu soluble dans le méthanol, nous livrait enfin la (+) œstrone elle-même, qui par son point de fusion, son point de fusion mélangé, son pouvoir rotatoire, son spectre infrarouge, l'aspect de ses cristaux et celui de ses dérivés et enfin par son activité œstrogène, s'identifiait complètement à l'hormone naturelle¹.

Ainsi était réalisée la synthèse totale de l'œstrone, objet de tant de travaux, et avec elle celle de toutes les hormones œstrogènes natives, puisque l'œstradiol² et l'œstriol³ ont été ramenés à l'œstrone par voie de synthèse.

Par ailleurs, nous avons obtenu de manière analogue à partir de l'ester marrianolique à point de fusion inférieur (LXVIb) une œstrone racémique stéréo-isomère (LXVIIb) fondant à 126-128°, dont les anneaux C et D se trouvent, contrairement à ceux de l'hormone naturelle, en position cis. Elle était encore sans effet sur le rat femelle, à la dose de 100 γ . Cela vaut du reste aussi pour la lumi-œstrone, qui fond à 268-269°. Mais tandis que notre cis-œstrone appartient à la série A, la lumi-œstrone se range probablement dans la série B de sorte que leur point de fusion mélangé accuse une dépression prononcée.

L'inactivité de la cis-œstrone est en opposition frappante avec les constatations que nous avons faites à propos des acides doisynoliques, chez lesquels les 2 racémiques de la série A sont actifs, l'activité du composé cis ($\text{A}\alpha$) dépassant de loin celle du dérivé trans ($\text{A}\beta$).

D. — Synthèses diéniques.

a) — Travaux antérieurs

La synthèse de l'œstrone part du céto-ester octahydro-phénanthrolique LXVIa dont la préparation

¹ G. ANNER, Communication présentée en octobre 1948 au VIII^e Congrès de chimie biologique à Paris.

² E. SCHWENK et F. HILDEBRANDT, Naturw. 21, 177 (1933).

³ A. BUTENANDT, Z. Naturforschung 1, 82 (1946). — M. N. HUFFMAN, J. Biol. Chem. 169, 167 (1947).

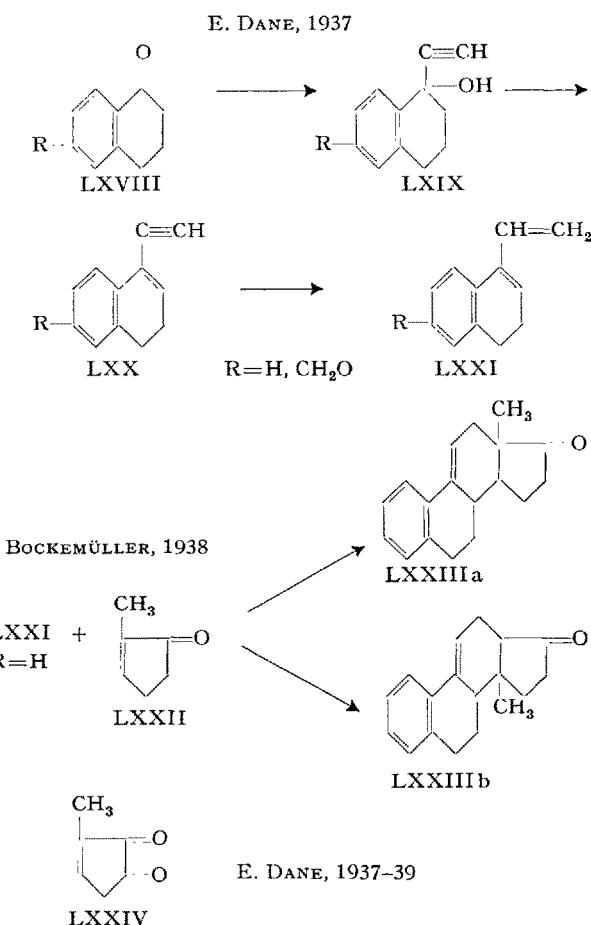
¹ G. ANNER et K. MIESCHER, Exper. 4, 25 (1948).

² G. ANNER et K. MIESCHER, Helv. chim. acta 31, 2173 (1948).

³ R. ROBINSON et J. WALKER, J. Chem. Soc. London 1938, 183.

commence à la m-anisidine. On construit successivement les noyaux du naphtalène, du phénanthrène et enfin du cyclopenténo-phénanthrène. Des savants anglo-saxons¹ et allemands² avaient essayé tôt déjà d'atteindre plus directement au but en recourant à la synthèse diénique.

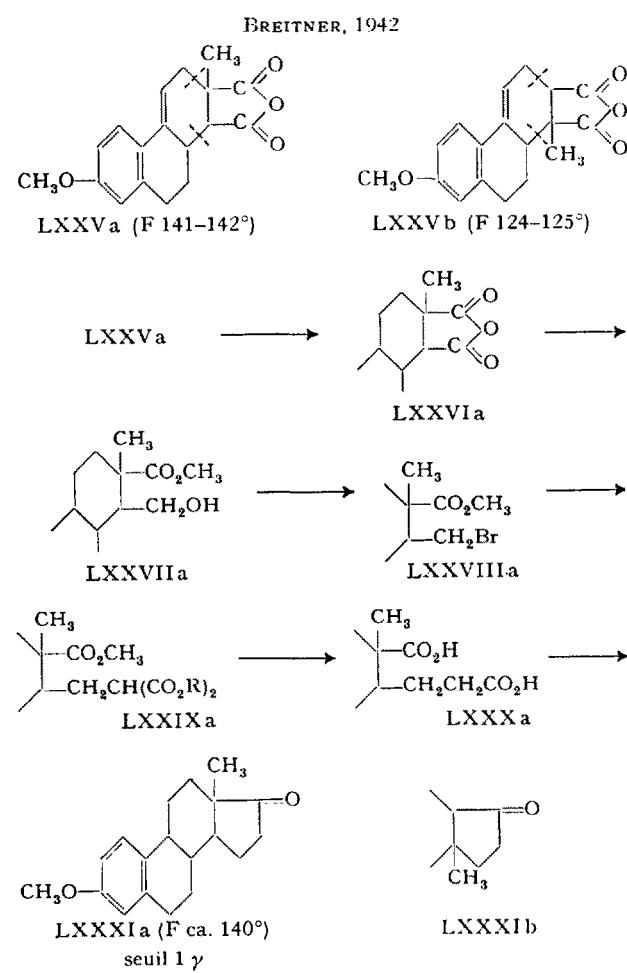
E. DANE³ réussissait la première en 1937 à condenser l'acétylène, sous forme de son dérivé magnésien, avec les deux tétralones-1 (LXVIII), puis à préparer, par déshydratation des carbinols obtenus (LXIX), les deux éthynyl-1-dihydro-3,4-naphtalènes (LXX) et, après hydrogénéation partielle, les combinaisons vinyliques correspondantes (LXXI) dont elle reconnaissait aussitôt les aptitudes à la synthèse diénique.



L'addition de la méthyl-cyclopenténone LXXII à ces diènes était particulièrement tentante, car la dihydrogénération du produit de réaction pouvait conduire immédiatement à un composé du type de l'œstrone. BOCKEMÜLLER⁴, dès 1938, signalait une condensation de cette cétone cyclique non saturée avec le vinyl-1-dihydro-

3,4-naphtalène (LXXI, R=H) qui aurait pu aboutir à des composés tels que LXXIIIa ou LXXIIIb, mais le cours de la réaction n'était pas clair. A en croire E. DANE¹, la méthyl-cyclo-pentène-dione (LXXIV) réagissait mieux. Cette fois encore la structure du produit obtenu en partant du dérivé méthoxylé en position 6 (LXXI, R=CHO) restait obscure. Après hydrogénéation des doubles liaisons, élimination de la fonction cétonique supplémentaire et scission du groupe étheré, elle obtenait un composé qui fondait 45° plus bas que l'œstrone, en différait certainement par la configuration et était dépourvu de tout effet.

En 1939, E. DANE² estimait très faibles les chances de parvenir à l'œstrone naturelle par la synthèse diénique. C'est pourquoi une communication d'un chimiste de l'I.G. Farben, BREITNER³, qui annonçait en 1942 la synthèse, par cette méthode, d'une cétone tétracyclique douée de la même activité que l'œstrone quoique fondant mal et 117° plus bas, ne manqua pas de soulever un certain intérêt. Il fixait l'anhydride citraconique sur le vinyl-1-méthoxy-6-dihydro-3,4-



¹ A. COHEN, Nature 136, 869 (1935). — A. COHEN et F. L. WARREN, J. Chem. Soc. London 1937, (1315).

² E. BERGMANN et F. BERGMANN, J. Amer. Chem. Soc. 59, 1443 (1937).

³ E. DANE, A. W. BINDSEIL et J. SCHMITT, Liebigs Ann. Ch. 532, 39 (1937).

⁴ W. BOCKEMÜLLER, Z. angew. Ch. 51, 188 (1938).

¹ E. DANE et J. SCHMITT, Liebigs Ann. Ch. 536, 196 (1938).

² E. DANE et J. SCHMITT, Liebigs Ann. Ch. 537, 246 (1939).

³ ST. BREITNER, Medizin und Chemie 4, 317 (1942); Report No 248, p. 20, Office of the Publication Board, Washington.

naphtalène (LXXI) et partant du composé LXXVa ou LXXVb (la position du groupe méthyle restait incertaine), puis procédant, comme le montre le tableau suivant, par les intermédiaires LXXVIa à LXXXa, aboutissait à une cétone LXXXIa ou LXXXIb dont la constitution n'était pas précisée. Le bromure LXXVIIIa était au reste très instable et formait facilement une lactone.

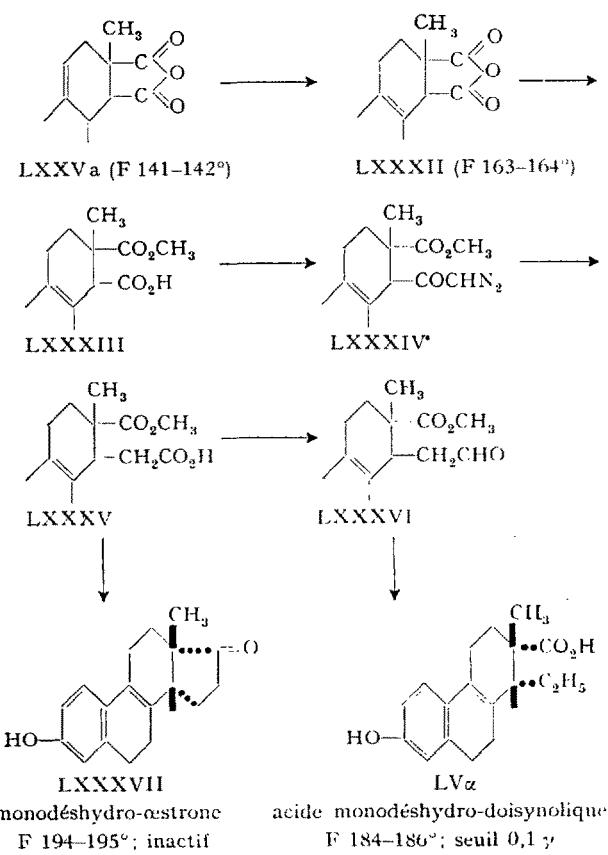
b) *Nos essais*

Nous avons étudié cette synthèse diénique de manière plus complète et montré que l'anhydride citraconique se fixe dans les deux sens possibles¹. La déshydrogénération au charbon palladié qui aboutit aux méthyl-1- ou -2-phénanthrènes nous a permis d'établir que le composé à bas point de fusion a son groupe méthyle en 1, position indésirable, tandis que celui qui fond plus haut le porte en 2, la position correcte. Il semble donc que BREITNER² a poursuivi sa synthèse dans la série inverse, c'est-à-dire avec un groupe méthyle en 1 et son produit pourrait être identique à un composé synthétisé récemment par BACHMANN³. Le résultat biologique qu'il donne paraît ainsi douteux. A cela s'ajoute encore que les deux fonctions acides de l'anhydride citraconique se situent nécessairement en *cis* et non en *trans*, position requise pour la synthèse de l'œstrone. Cela ressort sans équivoque de nos expériences.

En partant du dérivé méthyl-2 (LXXVa) nous avons en effet réussi après déplacement de la double liaison (LXXXII) à ouvrir le groupe anhydride par le méthylate de sodium pour arriver à l'ester-acide voulu (LXXXIII) puis, en passant par la diazocétone LXXXIV et après transposition d'ARNDT-EISTERT, à l'acide α -mono-déshydro-marianolique (LXXXV) et enfin, par le semi-aldéhyde LXXXVI, à l'acide α -mono-déshydro-doisynolique (LVa) que nous avions déjà préparé par une méthode différente.

Les groupes carboxyle et éthyle de cet acide sont, comme on pouvait le prévoir, en position *cis*. Avec un seuil d'activité de 0,1 γ sur le rat il appartient aux plus puissants dérivés de cette série. Nous nous sommes aussi servi de l'ester-acide monodéshydro-marianolique (LXXXV) pour faire la synthèse de la monodéshydro-œstrone (LXXXVII) correspondante, fondant à 194–195°. Elle est restée sans effet.

L'addition de l'anhydride maléique, de l'acide fumrique et de leurs dérivés mono-méthylés au vinyl-1-naphtalène et à son dérivé méthoxylé et celle de l'anhydride citraconique au vinyl-1-méthoxy-6-dihydro-3,4-naphtalène viennent d'être étudiées par



BACHMANN¹. Nos travaux, pour autant qu'ils se recouvrent, ont donné des résultats concordants².

L'amélioration et la simplification de la synthèse de l'œstrone sont l'objet d'efforts constants. Rappelons ainsi les essais plus anciens de GOLDBERG³ qui condensa le diacétyl-éthylène avec le diène LXXI et mentionnons simplement des travaux plus récents de BUCHTA⁴ et de WOODWARD⁵.

E. – *Le champ structural de l'activité œstrogène*

J'ai proposé l'année dernière, à l'occasion d'une conférence tenue au Canada⁶, la notion de champ structural de l'activité⁷. J'entends par là l'extension d'une activité physiologique sur un groupe grand ou petit de combinaisons plus ou moins apparentées. J'ai montré comment dans le cadre des «sexogènes» le passage des «gestagènes», combinaisons qui présentent l'action de la progestérone, aux «androgènes» et finalement aux «œstrogènes» s'accompagne d'une

¹ W. E. BACHMANN et L. B. SCOTT, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 1462 (1948). – W. E. BACHMANN et J. M. CHEMERDA, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 1468 (1948).

² Toutefois l'anhydride de BACHMANN fondant à 163° correspond à LXXXII et non à LXXVa, comme il le suppose.

³ M. W. GOLDBERG et P. MÜLLER, Helv. chim. acta **23**, 831 (1941).

⁴ E. BUCHTA, Ber. Dtsch. chem. Ges. **81**, 254 (1948).

⁵ R. B. WOODWARD, communication personnelle.

⁶ K. MIESCHER, Recent Progress in Hormone Research (Proc. of the Laurentian Hormone Conference), Academic Press, New York, Vol. 3, sous presse.

⁷ En anglais «constitutive field of activity» et en allemand «konstitutives Wirkungsfeld».

¹ J. HEER et K. MIESCHER, Exper. **3**, 322 (1947); Helv. chim. acta **31**, 219, 229 (1948).

² ST. BREITNER, Medizin und Chemie **4**, 317 (1942); Report No 248, p. 20, Office of the Publication Board, Washington.

³ W. E. BACHMANN et J. M. CHEMERDA, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 1468 (1948).

extension constante du champ structural de l'activité, le nombre des combinaisons actives augmentant progressivement.

Nos recherches sur les acides doisynoliques montrent que dans cette série, le champ de l'activité œstrogène est relativement vaste. L'effet persiste malgré le passage du système tétracyclique aux systèmes tri- et bicycliques et même malgré le remplacement de la fonction acide par la fonction aldéhyde ou alcool. Elles montrent aussi combien il peut être limité par des conditions d'ordre spatial. Comme nous l'avons vu dans la série des œstrones, la configuration stérique semble y limiter davantage encore le champ structural. La différence pourrait provenir de la position fixe de la fonction cétonique qui s'oppose à la rotation libre du groupe carboxyle.

Mentionnons pour terminer que le champ structural dépend aussi du mode d'application et d'une façon décisive du sujet récepteur¹, homme ou animal.

Conclusion

Comme nous l'avons montré, la synthèse des œstrogènes stéroïdes s'est accomplie par étapes. Leur constitution une fois élucidée, on parvenait, après une première période de huit ans environ, à la synthèse totale d'un de leurs produits d'élimination, l'équilénine, et à une synthèse partielle de l'un d'entre eux, l'œstradiol.

Une seconde période de huit ans s'achevait avec la synthèse des hormones natives elles-mêmes.

Des recherches très complètes sur les acides doisynoliques, une nouvelle classe d'œstrogènes à l'activité puissante, aplanirent la route qui nous conduisit à la synthèse totale de l'œstrone. Comme l'œstradiol et l'œstriol avaient déjà été préparés à ses dépens, ce sont les trois hormones natives elles-mêmes qui sont dès maintenant accessibles à la synthèse totale.

L'équilénine compte deux centres d'asymétrie. Pour les hormones natives leur nombre s'élève de quatre à six et celui des stéroïsomes optiques de seize (œstrone) à soixante-quatre (œstriol). Et déjà l'attaque se tourne vers la synthèse encore plus ardue

des stéroïdes purement hydroaromatiques où l'on dénombre six (testostérone), voire huit centres d'asymétrie (cholestérol), ce qui, pour ce dernier ne représente pas moins de deux cent cinquante-six stéroïsomes optiques possibles. Le prix Nobel de chimie de 1947, Sir ROBERT ROBINSON¹ vient précisément de faire connaître ses derniers succès dans cette direction.

Il y a évidemment lieu de se demander si la synthèse de combinaisons à l'architecture spatiale si compliquée prendra jamais une importance pratique, alors que la nature, avec les stérols, nous dispense le squelette nécessaire tout fait. A quoi nous répondrons que la recherche doit se fixer ses buts hors de considérations semblables. La nature semble suivre sans peine la voie de la synthèse asymétrique, à nous de lui arracher ses secrets.

Summary

After the discovery of the œstrogenic hormones in 1929 and subsequent years, and the determination of their constitution, their synthesis was performed in two stages.

Following many preliminary synthetic attempts (BARDHAN, BUTENANDT, ROBINSON and others), in 1940 equilénine was synthesized by BACHMANN and, at almost the same time, INHOFFEN succeeded in the partial synthesis of œstrone from cholesterol.

In 1942 the preparation of a nearly inactive isomer of œstrone was disclosed by BACHMANN. Of decisive importance, however, was the elucidation since 1944 of the doisynolic acids deriving from the œstrogenic ketones and showing themselves high œstrogenic effectiveness, as well as the discovery of important sterical relationships between ketones and acids.

The total synthesis of the doisynolic acids in 1947, which was conducted via sterically uniform ketoesters of the octahydrophenanthrene series, simultaneously cleared the way to the natural œstrone itself (1948). Now all genuine œstrogènes (œstrone, œstradiol, œstriol) are accessible to total synthesis.

Attempts to obtain œstrone by means of a diene-synthesis have so far been unsuccessful. On the other hand, it was possible, by this method, to build up a sterically uniform but inactive monodehydro-œstrone and the corresponding highly active monodehydro-doisynolic acid.

Attention is drawn to the new conception of the "constitutional field of activity".

¹ S. W. CORNFORTH et R. ROBINSON, Nature 160, 737 (1947).

¹ R. COURRIER, A. HOREAU et J. JACQUES, C. r. Soc. biol. 142, 146 (1948).

Wirkstoffe der tierischen Befruchtung

Von HANS-JOACHIM BIELIG¹ und Graf FRED MEDEM², Heidelberg

Der Begriff Befruchtungsstoffe

Bei den Metazoen, welche hier ausschließlich betrachtet werden sollen, besteht die Befruchtung in einer

¹ Kaiser-Wilhelm-Institut für medizinische Forschung (Institut für Chemie), Heidelberg.

² Kaiser-Wilhelm-Inst. f. Biol. (Abt. M. HARTMANN), Hechingen.

Vereinigung von Spermium und Ei. Seit den klassischen Untersuchungen von O. und R. HERTWIG (1875 u. ff.) an Seeigeln weiß man, daß der Vorgang der Befruchtung in einer Reihe von Akten abläuft: u. a. Ansammlung der Spermien an der Eioberfläche, Eindringen eines Spermakopfes in das Eiinnere, Ausbildung