

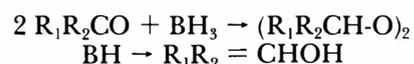
Les « chemzymes », un nouvel outil pour la synthèse de médicaments

Lors d'un symposium de chimie organique qui s'est tenu en juin 1989 à New York, un exposé a fait sensation ; c'est celui d'Elias J. Corey (Harvard, USA). Les perspectives qu'il ouvre, tant pour la recherche des mécanismes biochimiques des réactions que pour la synthèse de nouveaux médicaments, sont retracées avec enthousiasme dans un commentaire de *Science* [1]. L'auteur avait été particulièrement frappé par l'exploit d'un étudiant de première année de thèse, qui avait réussi à synthétiser aisément en quelques semaines un médicament antidépresseur et antiobésité, la fluoxétine, qu'Eli Lilly and Co ont lancé depuis deux ans sous le nom de Prozac, mais dont la préparation restait des plus compliquées. On sait que les synthèses en chimie organique sont souvent laborieuses et qu'en particulier deux difficultés sont à surmonter : préciser d'avance exactement le dessin d'une molécule à synthétiser, et obtenir le dérivé optique souhaité. La synthèse organique aboutit en effet à un mélange racémique des deux composés énantiomorphes (chimiquement identiques mais de signe optique opposé), dont un seul est biologiquement actif. Leur séparation, si on l'entreprend, demande des efforts longs et coûteux. Cette séparation, qui produit des composés optiquement actifs, et qui possèdent donc, selon l'expression des auteurs, la « chiralité » (pouvoir rotatoire dû à une molécule asymétrique), est aisément effectuée dans la nature par les enzymes. Mais celles-ci sont des molécules de grande taille, fragiles, et ne sont pas plastiques, c'est-à-dire qu'il est malaisé de les convaincre de modifier le type de réaction qu'elles effectuent spontanément. Cette sélection est désormais

obtenue par des molécules de petite taille (de poids moléculaire inférieur à 500), agissant en quelques minutes à 25° C et de fort rendement.

Le principe, d'après Corey, est d'obtenir un catalyseur qui se combine avec le premier réactif A, formant une espèce nouvelle, plus avide pour le second réactif B que les deux composés seuls. De plus, A et B sont ancrés en des points différents du catalyseur et ne peuvent réagir

(tétrahydrofurane), une cétone — dépourvue de chiralité — est réduite en un alcool aminé qui en est doté :



Utilisant le catalyseur « CBS », d'après les initiales des trois auteurs de l'article princeps [2], nom qu'ils ont choisi eux-mêmes [3], et ses dérivés, ils ont effectué de nombreuses synthèses, et ont notamment réussi à résoudre le problème sur lequel ils avaient buté au début de leurs recherches : il s'agit de la préparation de l'isomère optique correct d'un intermédiaire clé dans la synthèse des prostaglandines. Un autre exemple de réussite [4] est la synthèse de l'isomère actif de la forskoline, un puissant activateur de l'adénylate cyclase, jusqu'alors obtenu seulement sous forme racémique. Les auteurs ont proposé de désigner ces enzymes chimiques « chemzyme » (pour *chemical enzymes*).

La chiralité est tellement à l'ordre du jour qu'un nouveau journal lui est entièrement consacré (*Chirality*). Il n'est pas étonnant, dans ces conditions, que Corey et les brevets qui ont été pris au nom de Harvard soient très courtisés par d'importantes compagnies, au premier rang desquelles figure Eli Lilly and Co ; et ceci d'autant plus que d'importants développements semblent promis aux chemzymes. Le bore ayant déjà fait ses preuves, Corey se tourne désormais vers des métaux de transition comme nickel, molybdène ou rhodium. Ceux-ci pourraient être beaucoup plus efficaces du fait de leur pouvoir de coordonner plusieurs groupes à la fois. On pourrait donc enrichir grandement la palette des catalyseurs.

Ce qui paraît le plus important est que cette recherche n'est pas appa-

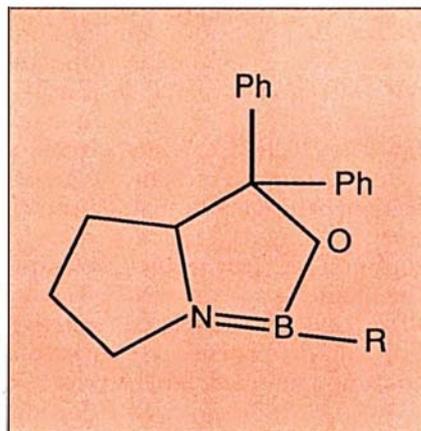


Figure 1. **Formule d'une oxazaborolidine.** R : ligand variable. Le plus employé dans les expériences publiées est le groupe méthyle - CH₃.

ensemble que dans une seule position, prévisible, et qui conduit à la synthèse du seul énantiomorphe choisi. Cette propriété, appelée énantiosélectivité, aboutit à un composé optiquement actif, donc doté de « chiralité ».

Le catalyseur qui s'est montré le plus efficace [2] porte un cycle pentagonal azoté, dont l'azote est lié à un atome de bore (figure 1). En présence de borane BH₃ et en milieu organique

rentée à la « pêche à la ligne ». Il faut d'abord comprendre la réaction et le mécanisme chimique qui la soutient. On peut ensuite concevoir un système capable de s'ajuster en trois dimensions aux réactifs, ainsi que la manière d'accélérer la réaction. Le dessin rationnel de molécules qui fonctionnent de façon prédictible est une nouveauté capitale en chimie.

J.C.D.

1. Waldrop MM. « Chemzymes » mimic biology in miniature. *Science* 1989 ; 248 : 354-5.
2. Corey EJ, Bakshi RK, Shibata S. Highly enantioselective borane reduction of ketones catalyzed by chiral oxazaborolidines. *J Am Chem Soc* 1987 ; 109 : 5551-3.
3. Corey EJ, Bakshi RK, Shibata S, Chen CP, Singh VK. A stable and easily prepared catalyst for the enantioselective reduction of ketones. Applications to multistep syntheses. *J Am Chem Soc* 1987 ; 109 : 7925-6.
4. Corey EJ, Jardine DS, Moleri T. Enantioselective route to a key intermediate in the total synthesis of forskoline. *Tetrahedron Letters* 1988 ; 29 : 6409-12.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ Gestations prolongées chez certains mammifères. La durée de gestation d'un édenté américain, le tatou (*Dasypus novemcinctus*) est de huit à neuf mois, y compris une période de trois à quatre mois avant l'implantation du blastocyste. Chez plusieurs femelles capturées au moment habituel de l'implantation (novembre à février), on a observé un délai supplémentaire d'un an, attribué au stress de la capture ; dans deux cas, la gestation a duré plus de 30 mois. La question se pose de savoir si ces diapauses prolongées n'existent que chez le tatou, et les auteurs [1] suggèrent d'en faire une recherche systématique dans des espèces qui présentent normalement une diapause, telles que le blaireau européen (*Meles meles*, dix mois) ou le glouton (ou carcajou, *Gulo gulo*, six à huit mois).

[1. Storrs EE, Burchfield HP. *Nature* 1989 ; 340 : 106.]

L'archéologie moléculaire

L'évolution moléculaire s'étudie en comparant des protéines ou des acides nucléiques dans des espèces plus ou moins proches, ou dans des races différentes d'une même espèce. Un puissant stimulant lui viendrait de la connaissance des espèces disparues, mais dont des traces analysables subsisteraient, ou d'individus appartenant à une espèce encore présente, ayant vécu dans une période reculée, chez l'homme en particulier. Les premières méthodes dont on ait disposé concernaient les protéines. On sait que certaines liaisons peptidiques restent stables des millions d'années, et que la survie de ribosomes et de chromatine a pu être mise en évidence chez des insectes tirés d'ambre vieux de 40 millions d'années [1]. Deux difficultés ont entravé les progrès dans ce domaine : les protéines les plus accessibles, par exemple le collagène de l'os, ont une structure très uniforme à travers les espèces ; surtout les protéines qui sont solubles ont subi de telles modifications *post-mortem* que les résultats sont souvent trompeurs. Cependant quelques études immunologiques ont pu être menées à bien : la plus connue porte sur le muscle de mammoth sibérien, resté congelé pendant 40 000 ans ; elle a montré la parenté immunologique de ses protéines avec celles des éléphants d'Asie et d'Afrique. En génétique des populations, les systèmes ABO et HLA ont fourni et pourraient encore fournir des renseignements intéressants.

C'est naturellement l'étude de l'ADN qui suscite le plus d'espoirs depuis qu'on a montré vers 1980 qu'il peut être retrouvé dans certains tissus anciens. Une équipe californienne s'est attaquée à ce problème [2]. Les principales difficultés à surmonter sont la dégradation de l'ADN (la taille des fragments ne dépasse pas quelques centaines de bases) et les altérations diverses qui portent sur sa

structure. Elles rendent le clonage très difficile sinon impossible car les molécules intactes sont noyées dans la masse de celles qui sont endommagées. Là comme ailleurs, la découverte de la méthode d'amplification de l'ADN dite PCR permet des progrès décisifs. On possède avec elle un outil idéal pour amplifier un petit nombre de séquences intactes au sein d'un vaste excès d'ADN altéré. En effet, au cours de la réaction, la plupart des molécules endommagées ne se répliquent pas du tout du fait de liaisons intra- ou intermoléculaires. Si elles se répliquent, le processus sera ralenti par des lésions telles que des sites ayant perdu leur base, et l'amplification des séquences intactes prendra le dessus. On ne dépasse guère, toutefois, une longueur de 150 bases, et on observe une forte corrélation inverse entre l'efficacité de l'amplification et la taille du fragment obtenu. Enfin, avant de conclure que ce qu'on a analysé est bien de l'ADN ancien, il faut multiplier les précautions pour éviter, ou reconnaître, une contamination par de l'ADN moderne. Curieusement, on ne trouve pas de corrélation entre les altérations de l'ADN et l'ancienneté du spécimen. Les deux facteurs essentiels sont : d'abord la vitesse de dessiccation, qui protège contre l'hydroxylation ; puis, une fois les tissus secs, la protection plus ou moins bonne contre l'oxydation. Le rendement ne dépasse pas 1 % de ce que l'on obtient avec de l'ADN récent.

Les problèmes que l'on étudie sont différents selon qu'on s'adresse à des espèces éteintes ou toujours présentes, de l'ADN humain ou non humain, de l'ADN nucléaire ou mitochondrial. Ce dernier présente deux avantages : il est présent en de nombreuses copies par cellule ; les chances sont bonnes pour que quelques molécules soient intactes. En outre, son taux de mutation est