

l'actualité chimique

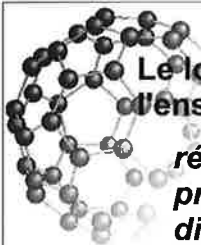
recherche - industrie - enseignement

Mensuel Novembre
1997

n° 11

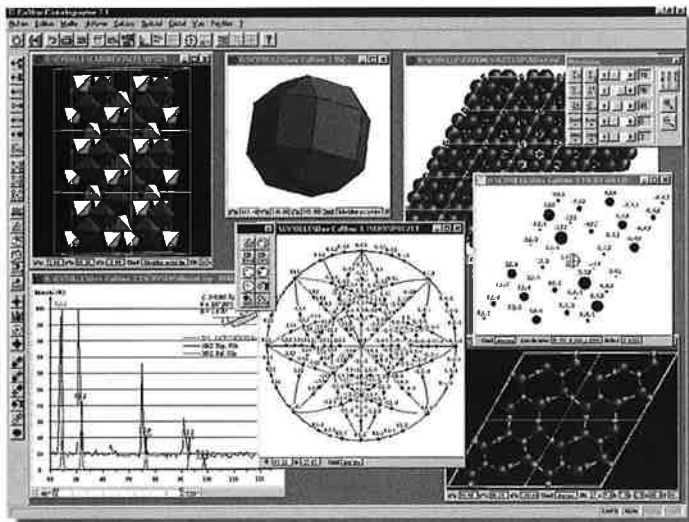


- Synthèse radiochimique et imagerie médicale nucléaire
- Achema 97
- Manipulation sur la synthèse d'un inhibiteur d'enzyme



Le logiciel de cristallographie pour
l'enseignement et la recherche :

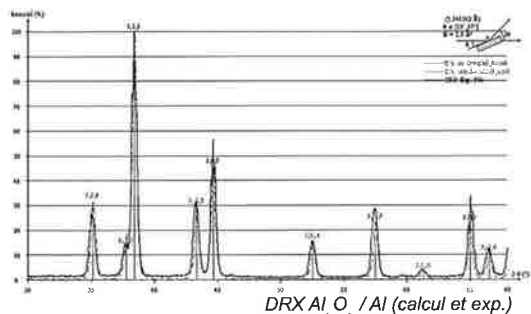
*réseaux réels et réciproques,
projections stéréographiques,
diffraction, simultanément et en
interaction.*



Version Microsoft Windows

CaRIne Cristallographie 3.1

C.Boudias & D.Monceau 1989 - 1997

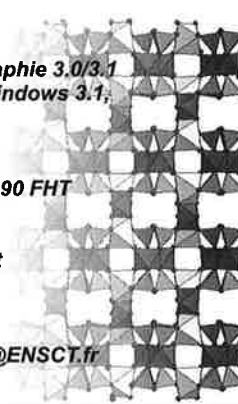


Version démonstration
disponible

CaRIne Cristallographie 3.0/3.1
pour Macintosh, Windows 3.1,
95 et NT4.0

Tarif : 3990 FHT
Tarif éducation : 2990 FHT

DIVERGENT S.A.
Centre de Transfert
60200 Compiègne
tél. : 03 44 53 44 67
fax : 03 44 23 45 60
eMail : DMonceau@ENSCT.fr



l'actualité chimique
recherche - industrie - enseignement
Mars 1997
n° 11

- Synthèse radiochimique et imagerie médicale nucléaire
- Achema 97
- Manipulation sur la synthèse d'un inhibiteur d'enzyme

Image tomoscintigraphique SPECT, en coupe transaxiale d'un cerveau humain normal, réalisée avec $[^{123}\text{I}]\text{BZM}$ (185 MBq), obtenue avec une caméra Ceraspect (Digital Scintigraphic In. USA). Le radiotracer marque les récepteurs dopaminergiques D_2 dans le striatum (couleur jaune). La grandeur s/c est le rapport des activités moyennes du striatum et du cervelet qui constitue une zone de référence. Cette image a été enregistrée par le Prof. J.-L. Baulieu, médecin isotopiste du service de médecine nucléaire *in vivo* et ultrasons (CHU, Tours), dirigé par le Prof. L. Pourcelot, directeur de l'unité Inserm 316. Voir notre article, p. 4.

SFC
SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE CHIMIE

L'Actualité Chimique
Revue de la Société Française de Chimie
250, rue St-Jacques, 75005 Paris
Tél. : 01.40.46.71.60 - Fax : 01.40.46.71.61.
E.mail : sfc@sfc.fr

É D I T O R I A L

- La commission interdivisions Enseignement a trois ans, par G. Montel 2

R E C H E R C H E

- De la découverte de Henri Becquerel à la radiochimie. De la synthèse radiochimique à l'imagerie médicale nucléaire, par Y. Frangin, P. Emond, E. Galinier, D. Guilloteau 4
- Compte rendu du 36e Congrès IUPAC, par M. Julia 12
- Les isotopes à courte durée de vie : un défi pour le chimiste organicien, par M.-C. Lasne, C. Perrio-Huard, L. Barré. 13

I N D U S T R I E

- Achema 97 : Les technologies chimiques à un tournant de leur évolution. Francfort, 9-14 juin 1997, par P. Cordier. 21

E N S E I G N E M E N T

- Synthèse d'un inhibiteur d'enzyme : le 2-aza-2,3-dihydrosqualène. Manipulation pour les étudiants en licence et maîtrise de chimie, par P. Llopiz, S. Neunlist. 23
- Chiasme et chimie organique, par P. Compain. 26
- Épreuves sélectionnées des Olympiades nationales de la chimie. Chapitre IX : Chimie industrielle (2re partie). Tensio-actifs. Chimie minérale 31

E N B R E F

L I V R E S

N O U V E A U T É S

2
4
12
13
21
23
26
31
35
38
40

Rédaction

Rédacteur en chef : Gérard Montel

Rédacteur en chef adjoint : Thérèse Chaudron

Secrétaire de rédaction, coordination, réalisation, mise en page : Évelyne Girard

Comité de rédaction : F. Bonneville (Club des jeunes, J. Buendia (Roussel Uclaf), P. Caro (Cité des Sciences), M. Carréga (div. Matér. polym.), J.-C. Depezay (com. inter. Ens.), J.-B. Donnet (SIM et ancien président de la SFC), D. Duprez (div. Cata.), N. El Murr (div. Chim. anal.), J.-P. Foulon (UDP), J. Fournier (club Histoire), J.-F. Gruson (IFP), J.-P. Guetté (CNAM), B. Jacquet (SFC), C. Jeanmart (SFC), J.-M. Lefour (Polytechnique), J.-C. Mendelsohn (Elf Atochem), P. Millié (div. Chimie physique), R. Ouliac (Rhône-Poulenc), G. Ourisson (ULP, Strasbourg), A. Picot (Prévention des risques chimiques), M. Quarton (div. Chim. solide), E. Samuel (div. Chim. coord.), G. Schorsch (SFC), J.-N. Verpeaux (div. Chim. orga.), C. Viel (club Histoire)

Publication analysée ou indexée par : Chemical Abstracts,

la base de données PASCAL.

Édition

Société Française de Chimie.
Directeur de la publication : Marc Julia, président de la Société Française de Chimie.

Imprimerie : SPEI - 54425 Pulnoy

ISSN 0151 9093

Commission paritaire n°0402 G 75884

Publicité : EDIF, Le Clémenceau, 102, avenue Georges Clémenceau, 94700 Maisons-Alfort.
Tél. : 01.43.53.64.00. Fax : 01.43.53.48.00.

Toute représentation ou reproduction, intégrale ou partielle, fait sans le consentement de l'auteur, ou de ses ayants droits, ou ayants cause, est illicite (loi du 11 mars 1957, alinéa 1^{er} de l'article 40). Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants du Code pénal. La loi du 11 mars 1957 n'autorise, aux termes des alinéas 2 et 3 de l'article 41, que les copies et les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective d'une part, et, d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration.

Tarifs 1997

L'Actualité Chimique
(11 numéros par an)

• Particuliers/Institutions

France 1 050 FF
Étranger 1 260 FF

• Étudiants*

France 420 FF
Étranger 630 FF

* Sur présentation de la carte d'étudiant

• Membres de la SFC

Tarif préférentiel (voir page 40)

Abonnement :

Société Française de Chimie, 250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris. Tél. : 01.40.46.71.60. Fax : 01.40.46.71.61

Prix de vente au numéro : 100 FF

© SFC, 1997 - Tous droits réservés - Dépôt légal : novembre 1997

Index des annonceurs

Divergent 2e couv
Lancaster 4e couv

Société Française de Chimie 3e couv
Strem Chemicals p.30

La commission interdivisions Enseignement a trois ans

Créée à la suite du Congrès SFC 94, à la demande du Conseil de la Société, la commission interdivisions Enseignement a pris le relais de la division Enseignement, en y associant l'ensemble des divisions qui y ont chacune un représentant, et des collègues particulièrement engagés dans les questions liées à l'enseignement de la chimie.

Le moment est venu de dresser un premier bilan de son activité, et d'évoquer les pistes où elle s'est actuellement engagée.

On peut dire que sa première préoccupation a été de prendre connaissance des nouveaux programmes de chimie (voir J.-M. Lefour, *L'Act. Chim.*, 1994, n° 4, p. 5), progressivement introduits dans l'enseignement secondaire et les classes préparatoires depuis quatre ans, de suivre leur mise en œuvre, et d'en tirer les conséquences en concevant des dispositions qui permettraient de prendre en compte l'évolution considérable de la formation des étudiants qui accèdent, depuis l'an dernier, à l'enseignement supérieur.

Dans un premier temps, cela l'a conduit à proposer aux instances dirigeantes de la SFC, la création d'un serveur Internet capable d'apporter, en particulier, aux enseignants des collèges, des lycées, des classes préparatoires et du premier cycle universitaire, une documentation actualisée sur différents aspects des nouveaux enseignements. C'était là une occasion de développer les relations entre la SFC d'une part, l'enseignement secondaire et l'industrie chimique d'autre part. C'était aussi une incitation, pour notre Société, à offrir de nouveaux services, dans le secteur de l'emploi des jeunes notamment, et dans d'autres domaines qui devraient se développer à l'avenir.

En fait, le lancement de ce serveur est apparu comme une opération lourde, qui ne pouvait se mettre en place que progressivement : on peut dire aujourd'hui qu'il commence à être efficace, et que son efficacité devrait rapidement s'affirmer dans les mois qui viennent.

S'agissant notamment de l'enseignement de la chimie, une articulation étroite est appelée à s'établir entre le serveur, qui dispose de beaucoup de place disponible, et *L'Actualité Chimique*, dont la rubrique Enseignement doit s'en tenir à des limites raisonnables.

Dans la foulée, des réflexions ont été poursuivies, au sein de la commission, sur les grandes orientations que pourraient adopter les enseignements de la chimie en premier cycle universitaire, de telle sorte que les acquis ou les lacunes des étudiants au sortir des lycées soient pris en compte et exploités au mieux. Les premières conclusions de la commission dans ce domaine ont été publiées dans *L'Actualité Chimique* (1995, n° 5, p. 24), puis reprises et discutées dans le cadre du symposium S 19 de SFC 97 : « Vers une nouvelle conception de l'enseignement de la chimie pour de nouveaux étudiants ». Les idées qui ont été dégagées par ce symposium doivent être prochainement diffusées, tant par *L'Actualité Chimique* que par le serveur Internet.

Ce travail a par ailleurs conduit la commission à participer étroitement à l'organisation de la Conférence européenne EIP (Enseignement-Industrie Partenariat), qui s'est tenue à Paris en mai 1997, et dont il sera prochainement rendu compte dans *L'Actualité Chimique*.

Pour l'heure, tout en poursuivant les activités précédentes, la commission s'attache à promouvoir la réalisation de moyens susceptibles de contribuer à l'évolution de l'enseignement de la chimie, tant dans l'enseignement secondaire que dans l'enseignement supérieur. Cela se traduit par la politique adoptée pour l'attribution du prix annuel de la commission, qui a été décerné l'an dernier aux auteurs d'un ouvrage de premier cycle parti-

culièrement remarqué, et qui doit être décerné cette année au réalisateur d'un document informatique d'enseignement. Cela se traduit également par les efforts actuellement consentis en vue de permettre la réalisation de documents audio-visuels destinés à l'enseignement de la chimie, documents qui font défaut dans les vidéothèques de langue française.

Bien évidemment, ces activités récentes de la commission n'ont pas entraîné un abandon des réalisations de la précédente division Enseignement de la chimie, telles que les Journées sur l'innovation et la recherche en enseignement de la chimie (Jirec), dont l'audience a été améliorée par l'ouverture de la commission sur l'ensemble des divisions de la Société. Il en est de même pour la participation de la commission aux travaux de la division « Chemical Education » de la FECS (Fédération des Sociétés chimiques européennes) issue de la précédente « working-party » concernant ce domaine. La SFC y est désormais représentée par Josette Carretto qui a pris la suite de Roland Lissillour du fait du principe de la rotation exigée par notre Société.

Enfin, la commission a fortement contribué à l'introduction officielle d'une nouvelle dimension dans les activités de la SFC, grâce au rattachement à la Société du club d'Histoire de la chimie qui dépend désormais de la commission interdivisions Enseignement, et dont l'audience s'est de ce fait fortement accrue.

Comme on le voit, à une période où les problèmes d'enseignement se situent au centre des préoccupations nationales, la SFC s'affirme comme un partenaire actif : le gouvernement l'a d'ailleurs bien compris, puisqu'il a accordé à la Société une subvention destinée à l'encourager à poursuivre dans cette voie.

Encore faudrait-il que la composante enseignement des missions des enseignants du supérieur soit mieux prise en compte dans le déroulement de leur carrière : il s'agit sans doute d'une des dimensions de l'action future de la commission et de la SFC, action dont l'efficacité dépend largement de l'appui et du soutien de la communauté des chimistes.

G. Montel

De la découverte de Henri Becquerel à la radiochimie. De la synthèse radiochimique à l'imagerie médicale nucléaire

Yves Frangin* professeur, Patrick Emond* chercheur, Elisabeth Galinier* chercheur, Denis Guilloteau* professeur

Summary : *From Henri Becquerel's discovery to radiochemistry. From radiochemical synthesis to nuclear medical imaging*

The Henri Becquerel's discovery of natural radioactivity was the starting point of nuclear medicine applications. In this medicinal area, over the last years, nuclear medical imaging received a greater interest with the synthesis of new radio-iodinated compounds available for SPECT diagnosis. In this paper we show some radiopharmaceutical drugs developed in our chemical research team for scintigraphic exploration of tumoral and neuronal diseases.

Mots clés : *Synthèse de molécules radioiodées, imagerie SPECT, visualisation de tumeurs, exploration du système nerveux central.*

Key-words : *Synthesis of radioiodinated molecules, SPECT imaging, tumours visualization, nervous central system exploration.*

Nous devons à H. Becquerel la découverte de la radioactivité naturelle, il y a cent ans, qui lui valut le prix Nobel en 1903 partagé avec P. et M. Curie qui venaient de découvrir le polonium et le radium. Ces travaux reçurent leurs premières applications médicales notamment avec la curiethérapie qui est le traitement de maladies, comme certains cancers, par les rayonnements ionisants émis par les radionucléides.

La découverte de la radioactivité par H. Becquerel et les applications en médecine nucléaire

La découverte de H. Becquerel mais surtout l'isolement de fortes quantités de polonium ont servi de creuset aux travaux de I. et F. Joliot-Curie sur la radioactivité artificielle (1934). A partir de ces résultats, les travaux de J. et E. Laurence ont ouvert la voie dès 1939 aux applications biomédicales des radiotraceurs, en montrant l'intérêt d'utiliser des radioisotopes dans certains domaines du diagnostic et de la thérapie.

* Inserm U316, Laboratoire de biophysique médicale et pharmaceutique, Faculté des sciences pharmaceutiques, Université F. Rabelais, 31 av. Monge, 37200 Tours. Tél. : 02.47.36.72.40. Fax : 02.47.36.72.24. E-mail : guilloteau@balzac.univ.tours.fr

Il faut mettre en parallèle ces applications médicales avec l'utilisation des rayons X, découverts par W. K. Roentgen en 1895, qui ont permis de réaliser la première technique d'imagerie médicale non invasive appelée radiographie.

En fait, l'imagerie médicale dans toutes ses composantes ne connaît un développement extraordinaire que depuis vingt ans. Cette révolution technologique dans la sphère du diagnostic médical est liée à l'utilisation de matériels de plus en plus sophistiqués, à l'application de l'informatique, au traitement des images permettant de développer de nouvelles techniques d'imagerie médicale non invasive plus performantes et plus rapides que les anciennes méthodes. Certains avancent le coût parfois élevé de ces techniques pour les contourner et les limiter. Cet argument n'est pas recevable lorsqu'on regarde les statistiques qui prouvent que l'imagerie médicale performante réduit les dépenses dans les autres secteurs de la santé, en particulier en diminuant la

durée du diagnostic et le temps d'hospitalisation. Par ailleurs, les traitements sont mis en œuvre plus rapidement, ce qui a pour effet d'accroître les chances de guérison du malade.

Synthèse des molécules radiomarquées

L'imagerie médicale nucléaire est une composante de la médecine nucléaire qui, d'une manière générale, utilise des substances radiomarquées appelées médicaments radiopharmaceutiques. Ces composés donnent accès à deux types d'applications :

- le diagnostic médical qui permet l'étude fonctionnelle d'un organe de façon à détecter les anomalies ou les dysfonctionnements,
- la bêta-thérapie qui assure la destruction des cellules tumorales par des émetteurs β^- fixés à proximité. Cette technique permet de cibler la zone à traiter sans trop endommager les cellules saines.

Les premières utilisations biomédicales des radiopharmaceutiques ont porté sur l'exploration de la thyroïde avec l'iode 131 ($t_{1/2} = 8$ j), puis ont été étendues à l'exploration fonctionnelle des autres organes du corps humain. Les radiopharmaceutiques sont souvent préparés par radiomarquage de médicaments dont l'action sur l'organe cible est bien connue. Parmi les radiopharmaceutiques on distingue :

- les *radiotraceurs* proprement dits qui proviennent de la molécule de référence par remplacement de l'un ou de plusieurs de ses atomes constitutifs par des radioisotopes des mêmes atomes, à l'exclusion de toute addition d'atomes supplémentaires,
- les *analogues radioactifs* de la substance considérée qui résultent de l'adjonction à la molécule d'un ou de plusieurs radioisotopes ou de groupes chimiques supplémentaires porteurs du ou des radionucléides.

Dans la quasi-totalité des cas, l'analogue radioactif ne présente pas exactement les mêmes propriétés que la substance mère non radioactive. Il est alors nécessaire d'effectuer une étude du comportement biologique de cette nouvelle substance.

D'une manière générale, l'introduction de radioisotopes dépend :

- de la substance mère,
- de la radioactivité spécifique que l'on doit utiliser,
- du type de phénomène que l'on veut étudier.

Ces radiopharmaceutiques sont assimilés à des sondes radiochimiques qui envoient des informations sur la fonction explorée grâce aux rayonnements qui émanent à travers les tissus de l'organe étudié. Ces sondes chimiques sont conçues à partir de la connaissance que nous avons de composés actifs répertoriés ou à partir de la structure d'un agent chimique auquel on attribue un effet que l'on pense impliqué dans l'étiologie de la maladie étudiée. La recherche de nouveaux radiopharmaceutiques est devenue de manière croissante beaucoup plus complexe ; ainsi, toute stratégie rationnelle qui accroît la probabilité de trouver un nouveau médicament radiopharmaceutique est d'un intérêt considérable pour ceux qui sont impliqués dans la recherche de ces nouvelles molécules.

Utilisation des radiopharmaceutiques en imagerie médicale nucléaire

Pour l'utilisation des molécules radiomarquées en imagerie médicale, il est nécessaire que la radioactivité puisse être détectée hors du corps. Le radioisotope est donc choisi pour émettre un rayonnement pouvant être détecté *in vivo* par les détecteurs appelés caméras actuellement en usage, sans que son activité soit trop forte pour ne pas irradier le patient et les personnes qui pratiquent le diagnostic médical. Par exemple, on estime qu'un radioisotope émetteur γ pur est idéal pour cet usage si l'énergie de son rayonnement est comprise dans l'intervalle 150-200 keV. Cette plage correspond à la gamme d'énergie optimale que détectent les gamma-caméras actuelles. Ces conditions éliminent des radioisotopes qui sont couramment utilisés dans les tests *in vitro* tels que le carbone 14, le tritium et l'iode 125. En revanche, des radionucléides émetteurs γ tels que l'iode 123 ($t_{1/2} = 13,3$ h) et le technétium 99m ($t_{1/2} = 6,2$ h) se sont imposés comme radiomarqueurs de choix en tomographie d'émission monophotonique (SPECT : single photon emitting computer tomography). Des émetteurs β^+ tels que le carbone 11 ($t_{1/2} = 20,3$ min), l'azote 13 ($t_{1/2} = 10$ min) et le fluor 18 ($t_{1/2} = 109,7$ min) sont également d'un usage croissant en tomographie d'émission de positons (PET : positron emitting tomography), mais leur période extrêmement courte implique qu'ils ne puissent être utilisés que dans des lieux situés à proximité d'un cyclotron destiné à produire ces radionucléides. Cette contrainte rend particulièrement onéreux le développement de la scintigraphie PET, bien que celle-ci s'avère très performante pour réaliser des images bien résolues se prêtant à la quantification. Un autre avantage du PET est de pouvoir utiliser des traceurs marqués au carbone 11 par exemple qui seront très proches des molécules endogènes intervenant dans les mécanismes à explorer (voir l'article sur les isotopes à courte durée de vie, p. 13). Les améliorations apportées dans la dernière période aux gamma-caméras rendent possibles l'obtention d'images en scintigraphie SPECT d'aussi bonne qualité que celles qui sont réalisées en imagerie PET. Ces progrès technologiques et le moindre coût de l'imagerie SPECT permettent de développer cette technique dans tous les centres médicaux qui ne disposent pas de cyclotrons.

En scintigraphie SPECT le patient reçoit, en injection intraveineuse, une très faible quantité du médicament radiopharmaceutique choisi pour le diagnostic médical. Après un délai de plusieurs minutes à quelques heures suivant la pharmacocinétique du radioligand, le médecin isotopiste procède à l'analyse. L'appareil utilisé pour l'examen se compose d'un détecteur à scintillation (gamma-caméra) qui reçoit des informations sous forme de rayonnement γ émis à travers les tissus. Ces informations sont transmises à un ordinateur équipé pour le traitement informatique des images réalisées en coupes tomographiques (figure 1).

Dans son principe, la gamma-caméra est constituée d'un cristal scintillateur à iodure de sodium qui envoie des photons à un photomultiplicateur après excitation par le rayonnement γ . Un collimateur multicanaux permet de sélectionner les rayons γ à l'entrée du détecteur (figure 2).

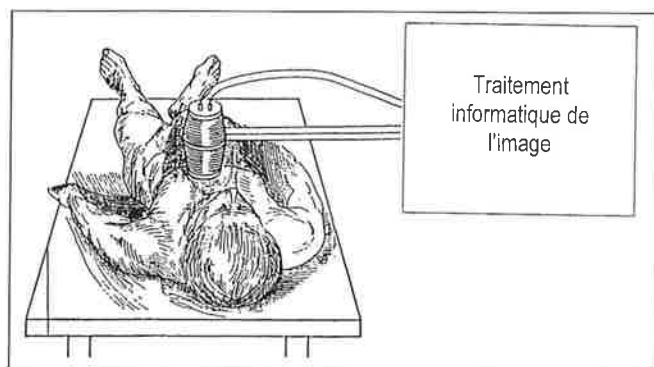


Figure 1 - Description de l'imageur SPECT. L'appareil se compose d'un détecteur à scintillation sensible aux rayonnements gamma (gamma-caméra) et d'un ordinateur conçu pour le traitement informatique de l'image réalisée en coupes tomographiques.

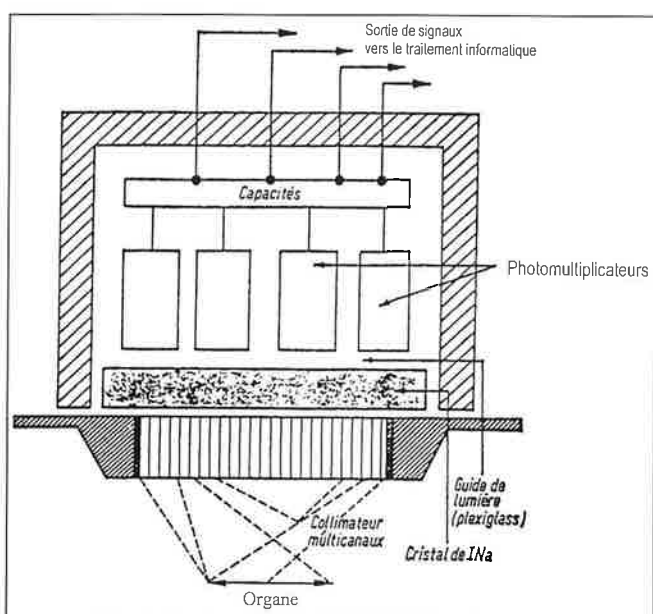


Figure 2 - Principe d'un détecteur à scintillation (gamma-caméra) pour la visualisation en SPECT d'un organe ayant fixé un médicament radiopharmaceutique émetteur de rayonnements gamma.

La figure 3 représente un imageur tomomatiq SPECT, dédié au cerveau, dans laquelle on voit la gamma-caméra et le système de traitement informatique des images.



Figure 3 - Appareillage d'un tomomatiq SPECT dédié cerveau qui comprend une gamma-caméra et un système informatique pour le traitement des images réalisées en coupes tomographiques.

La synthèse des molécules radiomarquées dans l'unité Inserm U316 de Tours

L'équipe de chimistes qui mène cette recherche fait partie d'un groupe pluridisciplinaire dans lequel interviennent également des biologistes et des médecins isotopistes. Plus précisément, l'activité des chimistes porte sur :

- la conception collective des molécules bioactives en recourant aux techniques de la modélisation moléculaire assistée par ordinateur,

- l'élaboration de stratégies de synthèse organique, organométallique et de radiomarquage,

- la synthèse de précurseurs chimiques destinés à la préparation des ligands iodés,

- la synthèse des ligands non radioactifs et radioactifs,

et, en fonction des résultats biologiques obtenus avec les nouveaux ligands, leur structure est modulée par les techniques de relations structure-activité afin d'améliorer les propriétés biologiques des nouveaux radiopharmaceutiques.

Ces dernières années, cette méthodologie a permis de développer des radiopharmaceutiques marqués à l'iode radioactif particulièrement intéressants pour le diagnostic et le suivi thérapeutique de maladies tumorales ou neuronales. Parmi les travaux réalisés dans notre équipe, nous avons sélectionné des radioligands qui sont arrivés au stade clinique ou qui s'avèrent prometteurs pour les applications en imagerie médicale. La radioactivité des molécules radioiodées est exprimée en mégabecquerels (MBq). L'équivalence est $1 \text{ MBq} = 10^6$ désintégrations nucléaires par seconde.

Visualisation des tumeurs malignes

Méta-iodobenzylguanidine (mIBG), marqueur de la fonction de recapture des monoamines

La mIBG apparaît comme un marqueur de la fonction de recapture des monoamines (en particulier la noradrénaline) [2] notamment par les tissus issus des crêtes neurales. L'utilisation de ce traceur en scintigraphie SPECT conduit à l'exploration fonctionnelle du système nerveux sympathique, des médullo-surrénales et de certaines tumeurs du système APUD (amines precursors uptake and decarboxylase).

La mIBG **1a** est obtenue selon la méthode de Wieland *et al.* [1] par condensation de la cyanamide calcique avec le chlorhydrate de la méta-iodobenzylamine (schéma 1). Pour isoler la mIBG, son bicarbonate est transformé en sulfate insoluble dans l'eau. Le radiomarquage de la mIBG est réalisé par échange isotopique avec de l'iodure de sodium [^{123}I]NaI (ligand **1b**) ou [^{131}I]NaI (ligand **1c**) en chauffant à sec le mélange réactionnel en présence de sulfate d'ammonium. Le rendement de radiomarquage peut dépasser les 90 %.

La mIBG radiomarquée est purifiée sur résine échangeuse d'anions (Cellex D, Biorad) pour éliminer les iodures. Cependant, il n'est pas possible de séparer le précurseur **1a** qui sert d'entraîneur de la mIBG **1b** ou **1c** pour l'utilisation scintigraphique ou thérapeutique. Pour le diagnostic médical, les doses cliniques sont de l'ordre de 150 MBq avec

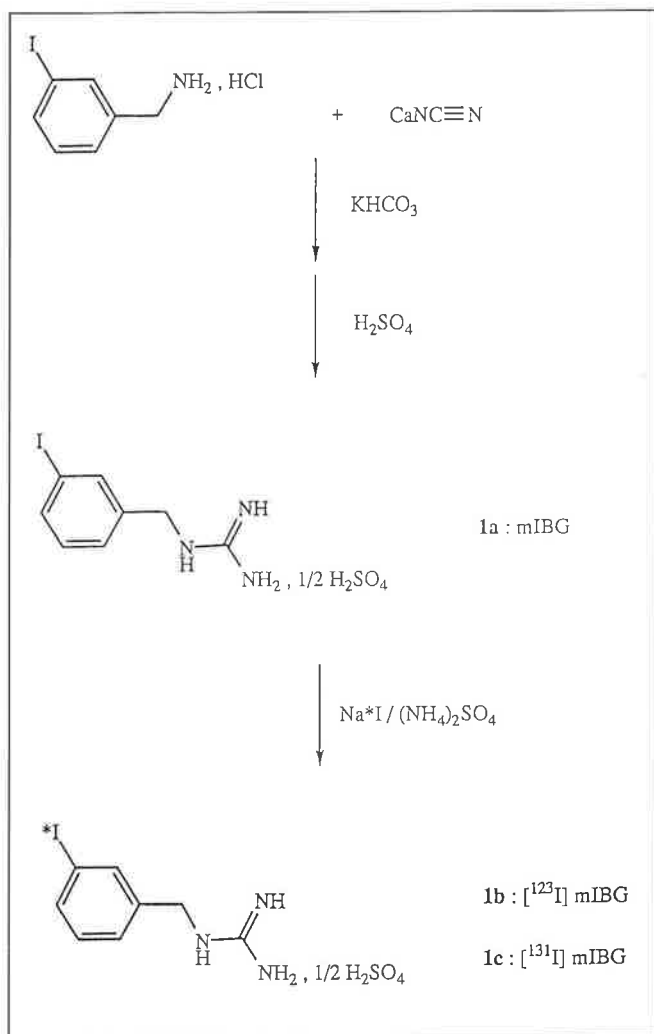


Schéma 1 - Synthèse de la méta-iodobenzyl guanidine **1a**, de ses dérivés radioiodés [^{123}I]mIBG **1b** et [^{131}I]mIBG **1c**.

l'iode 123 et de 70 MBq avec l'iode 131. Les doses employées en thérapie vont de 1 700 à 9 000 MBq avec l'iode-131 qui est à la fois émetteur γ et β^- .

Parmi les applications cliniques, nous citerons l'emploi de la mIBG en imagerie pour la localisation des phéochromocytomes [3-5] ; marquée à l'iode 131, elle constitue le premier exemple de radiomarqueur permettant la visualisation de ce type de tumeurs et leur thérapie [6, 7]. Marquée à l'iode 123, elle est utilisée pour la scintigraphie des neuroblastomes qui sont des tumeurs hautement malignes du jeune enfant [8]. La mIBG permet aussi l'exploration scintigraphique de l'innervation adrénergique du myocarde au niveau du système nerveux périphérique. Ce type d'investigation offre la possibilité de prévoir la capacité de récupération après un infarctus [9].

(20E)-17 α -iodovinyl-11 β -méthoxyœstradiol (MIVE₂), marqueur des récepteurs œstrogéniques

Le traitement des cancers du sein dépend de la présence de récepteurs aux œstrogènes. La présence de ces récepteurs développés par les cellules malignes a été utilisée en radio-imagerie médicale pour visualiser ce type de tumeurs. La conception d'un ligand à structure œstrogénique susceptible de se lier spécifiquement aux récepteurs a orienté notre

recherche vers le MIVE₂ qui s'est avéré un très bon candidat pour le marquage des cancers du sein hormonodépendants.

La synthèse du [^{123}I]MIVE₂ **4** est réalisée par iododestannylation du dérivé stannique **3** (schéma 2). La réaction a lieu avec rétention de la configuration *trans* du produit de départ **3**. Le cation iodonium radioactif qui se substitue au groupe tributylétain est obtenu par oxydation de l'iodure radioactif [^{123}I]NaI par le N-chlorosuccinimide (NCS). Le précurseur stannique **3** est préparé par addition de l'hydrure de tributylétain sur la triple liaison 17 α -éthynyle du moxestrol, dans le toluène, en présence d'azoisobutyronitrile (AIBN) comme catalyseur. Le composé stannique **3** est séparé de son isomère *cis* minoritaire par flash chromatographie. Le radioligand **4** est purifié par chromatographie liquide haute performance (CLHP) en phase inverse [10].

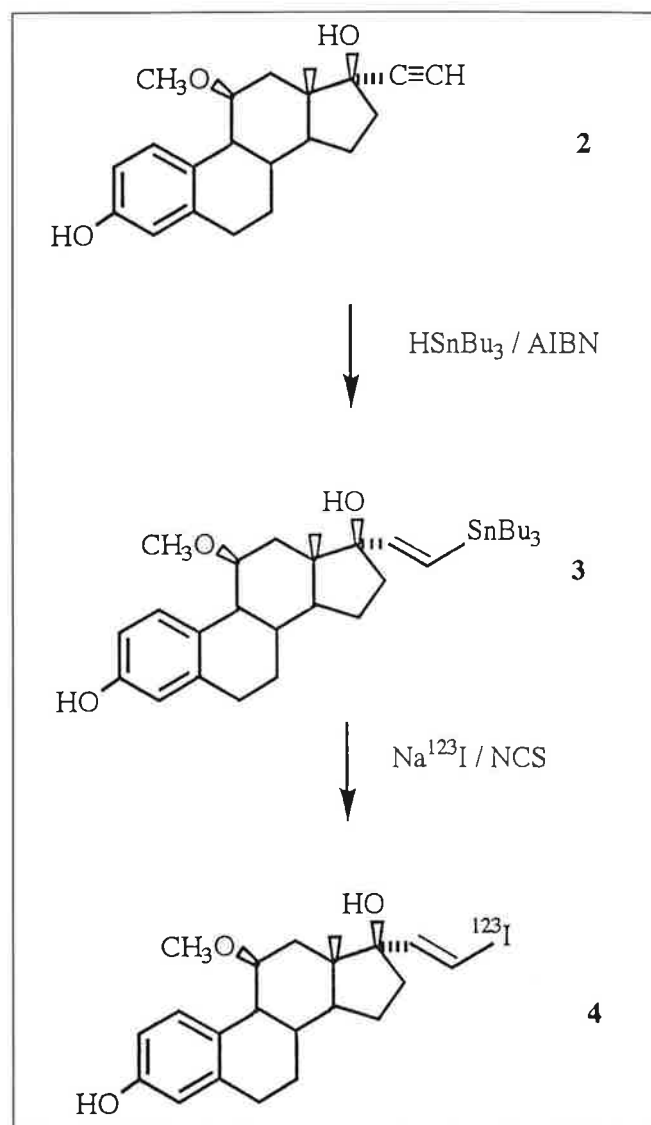


Schéma 2 - Synthèse du (20E)-17 α -[^{123}I]iodovinyl-11 β -méthoxyœstradiol ou [^{123}I]MIVE₂ **4** à partir du moxestrol **2**.

La scintigraphie SPECT effectuée avec le [^{123}I]MIVE₂ s'est avérée une méthode originale, spécifique et non invasive de visualisation des cancers du sein riches en récepteurs œstrogéniques. Cette technique a donné des résultats positifs avec des patientes atteintes de tumeurs mammaires primaires ou métastatiques [11].

L'exploration scintigraphique du système nerveux central (cerveau)

Dans le système nerveux, l'information est transmise, au niveau de la synapse, par l'intermédiaire de substances chimiques appelées neurotransmetteurs (dopamine, sérotonine, noradrénaline, etc.) libérés par le neurone présynaptique pour atteindre le neurone post-synaptique.

Les dysfonctionnements de la transmission de ces informations (neurotransmission) sont à l'origine de maladies invalidantes neurodégénératives (maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer) et psychiatriques (schizophrénie, autisme infantile).

Depuis quelques années, il est possible, grâce à la synthèse de nouveaux radiopharmaceutiques de mieux diagnostiquer ces maladies et de mieux les soigner.

La synthèse chimique et radiochimique s'avère un maillon indispensable à cette recherche sur les radiopharmaceutiques. Nous présentons dans cet article quelques molécules radioiodées intéressantes pour leurs applications scintigraphiques dans le système nerveux central et qui ont fait l'objet de travaux de recherche dans notre équipe.

2-Iodopargyline, marqueur des monoamines-oxydases MAO B

Les monoamines-oxydases sont des enzymes qui jouent un rôle important dans la régulation de la transmission monoaminergique par oxydation en aldéhyde de la fonction amine du neurotransmetteur. Un accroissement de monoamine-oxydase B (MAO B) a été observé dans des maladies neurodégénératives (maladie d'Alzheimer, chorée de Huntington, sclérose latérale amyotrophique). Par conséquent, la possibilité de quantifier l'activité cérébrale en MAO B par scintigraphie SPECT devrait aider au diagnostic et au suivi thérapeutique de ces maladies. C'est dans ce but que notre équipe a synthétisé un dérivé radioiodé de la pargyline qui est un inhibiteur des MAO B. Le précurseur bromé **5** de ce ligand est obtenu par réaction de la N-méthylprop-2-ynylamine avec le bromure de 2-bromobenzyle (*schéma 3*). Le marquage de la 2-bromopargyline **5**, en présence de sels cuivreux, par substitution nucléophile du brome par l'iode radioactif de $[^{125}\text{I}]\text{NaI}$ donne la $[^{125}\text{I}]$ -2-iodopargyline **6** avec une haute activité spécifique, après purification par CLHP en phase inverse.

Les études *in vivo* et *ex vivo* réalisées sur des cerveaux de rats montrent que ce composé présente un haut niveau de liaison avec les sites des MAO B dans la glande pinéale et dans le thalamus [12]. Ce résultat indique que ce nouveau ligand, marqué à l'iode 123, pourrait être un bon outil d'exploration en SPECT des MAO B dans le cerveau humain.

(E)-N-(3-Iodoprop-2-ényl)-2β-carbométhoxy-3β-(4'-méthylphényl)nortropane et (E)-N-(3-Iodoprop-2-ényl)-2β-carbométhoxy-3β-(3',4'-dichlorophényl)nortropane, marqueurs des transporteurs dopaminergiques

Ces ligands ont été réalisés pour visualiser, par scintigraphie SPECT, les transporteurs de la dopamine (situés sur le

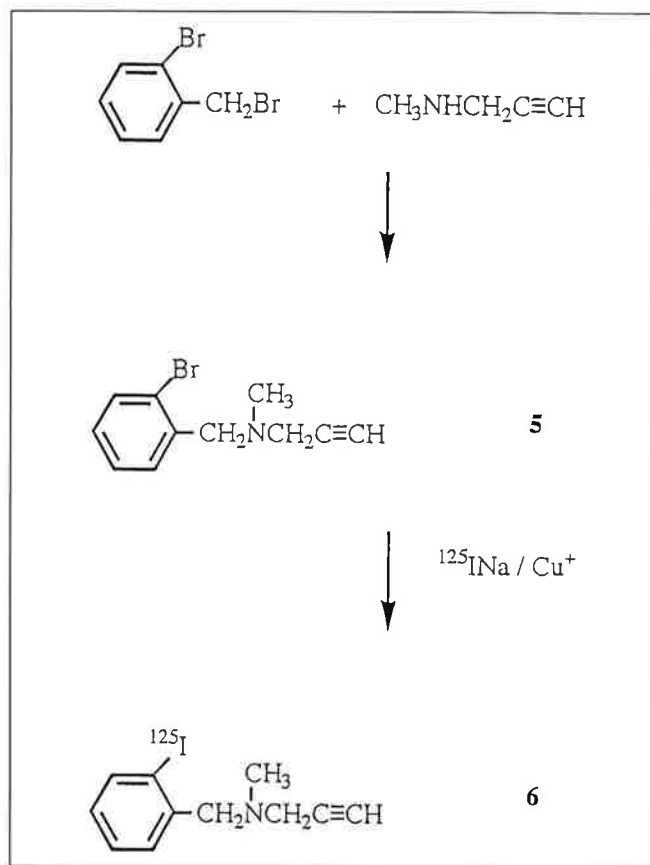


Schéma 3 - Synthèse de la $[^{125}\text{I}]$ -2-iodopargyline **6**.

versant présynaptique) et quantifier leur nombre dont la diminution ou l'augmentation est impliquée dans la maladie.

Ces molécules sont synthétisées à partir de la cocaïne naturelle **7** (connue pour inhiber le transporteur de la dopamine) dont elles conservent la configuration absolue (*schéma 4*). La première étape de la synthèse consiste à transformer la cocaïne en ester méthylique de l'ecgonidine **8** qui se prête ensuite à une addition de Michael, à basse température, avec le bromure de 4-méthylphénylmagnésium (composé **9a**) ou de 3,4-dichlorophénylmagnésium (composé **9b**). L'adduit **9a** ou **9b** est purifié par flash chromatographie avant d'être N-déméthylé. Le composé **10a** ou **10b** résultant réagit avec le (E)-3-chloro-1-tributylstannylprop-1-ène pour donner le dérivé stannique **11a** ou **11b** qui sert de précurseur au ligand radioiodé **12a** ou **12b** correspondant [13-16].

Marqué à l'iode 123 les analogues radioactifs **12a** et **12b** s'avèrent de bons outils pour l'exploration en SPECT de la fonction de recapture présynaptique de la dopamine dans le système nerveux central. Comparés à des dérivés connus de la cocaïne tel que le β-CIT [17, 18], qui est aussi un analogue iodé, les radiotraceurs **12a** et **12b** présentent une plus grande spécificité pour le transporteur de la dopamine et une cinétique *in vivo* plus rapide puisque des images de bonne qualité sont obtenues 1 h après injection à des primates non humains.

Iodoéthylspipéronone (IES), marqueur des récepteurs dopaminergiques D2

L'étude fonctionnelle des récepteurs dopaminergiques D₂ du versant post-synaptique est d'un grand intérêt pour le dia-

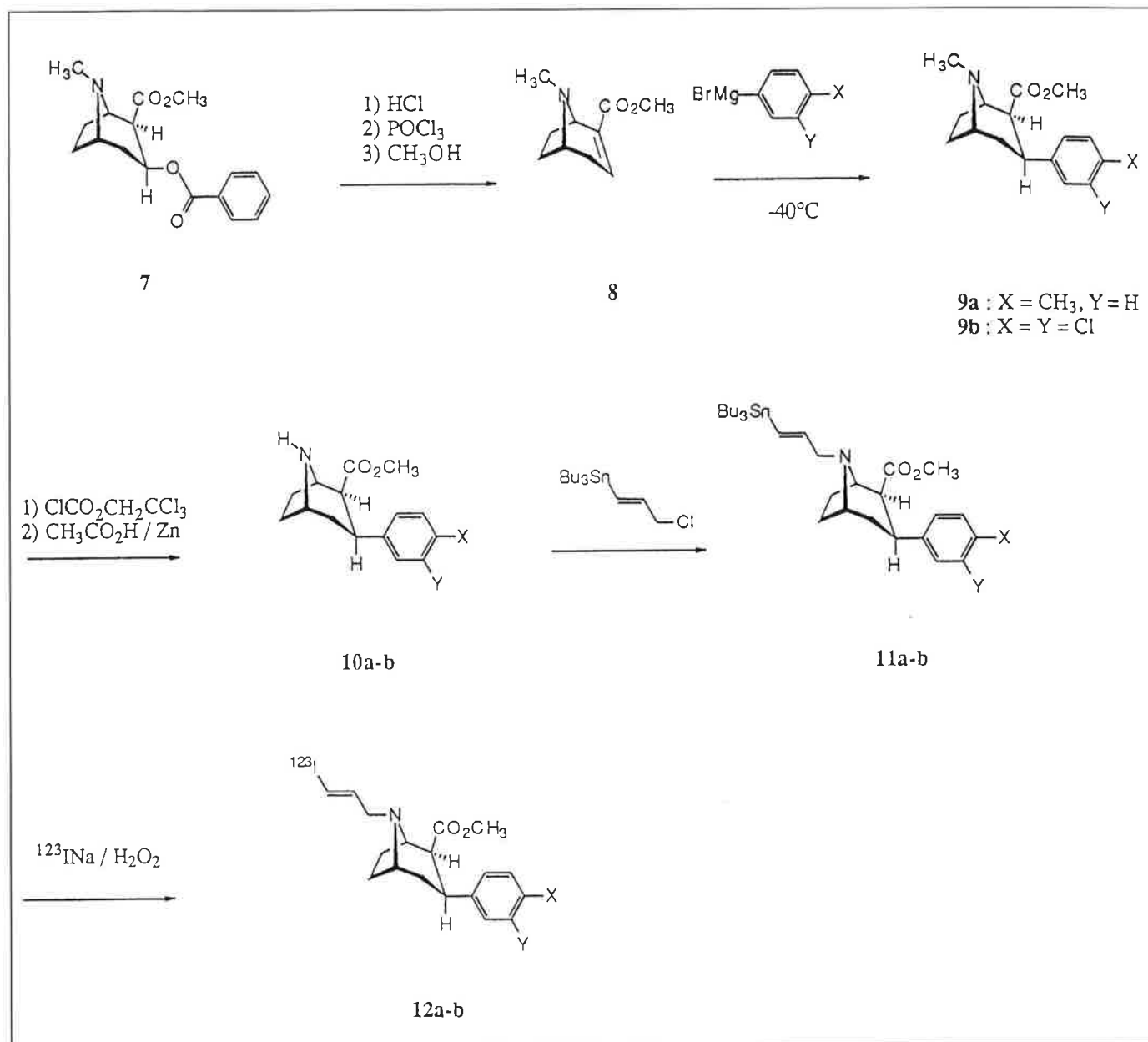


Schéma 4 - Synthèse du (E)-N-(3-[¹²³I]-iodoprop-2-ényl)-2β-carbométhoxy-3β-(4'-méthylphényl)nortropane **12a** et du (E)-N-(3-[¹²³I]-iodoprop-2-ényl)-2β-carbométhoxy-3β-(3', 4'-dichlorophényl)nortropane **12b** à partir de la cocaïne **7**.

gnostic et l'évaluation des traitements au cours de certaines pathologies neurologiques ou psychiatriques. Il s'agit de maladies caractérisées par des dysfonctionnements des systèmes dopaminergiques centraux. Par exemple, la maladie de Parkinson se traduit par une diminution du nombre de récepteurs D₂ dans les noyaux gris centraux. Le développement de ligands iodés qui se lient à ces récepteurs permet de réaliser ce type d'investigation en SPECT.

C'est dans ce but que notre équipe a synthétisé l'iodoéthylspipérone **15**. Marquée à l'iode ¹²⁵I l'iodoéthylspipérone est obtenue à partir de la tosyléthylspipérone **14** qui est le produit de la réaction du sel de potassium de la spipérone **13** avec le ditosylate de l'éthylène glycol (schéma 5).

Les tests *in vitro* et *ex vivo* montrent que l'affinité et la spécificité de ce ligand pour les récepteurs D₂ permettent de considérer l'IES comme un traceur potentiel pour l'imagerie SPECT [19-22]. L'étude autoradiographique de la biodistri-

bution cérébrale de la [¹²⁵I]IES chez le rat fait apparaître une accumulation préférentielle de ce radioligand dans le striatum, le noyau accumbens, les ponts cellulaires et le tubercule olfactif qui sont des régions du cerveau riches en récepteurs dopaminergiques D₂ (figure 4).

S(-)-Iodobenzamide (IBZM), marqueur des récepteurs dopaminergiques D₂

L'iodobenzamide radioiodé [¹²³I]IBZM ou [¹²⁵I]IBZM a été préparé en adaptant les méthodes de synthèse des benzamides analogues décrites par de Paulis [23, 24] et Kung [25]. La première étape consiste à faire réagir le chlorure de l'acide 2,6-diméthoxybenzoïque **16** avec la S(-)-N-éthyl-2-aminométhylpyrrolidine (schéma 6). Le benzamide résultant est ensuite déméthylé sur un seul des groupements méthoxy par action du tribromure de bore pour libérer le dérivé phé-

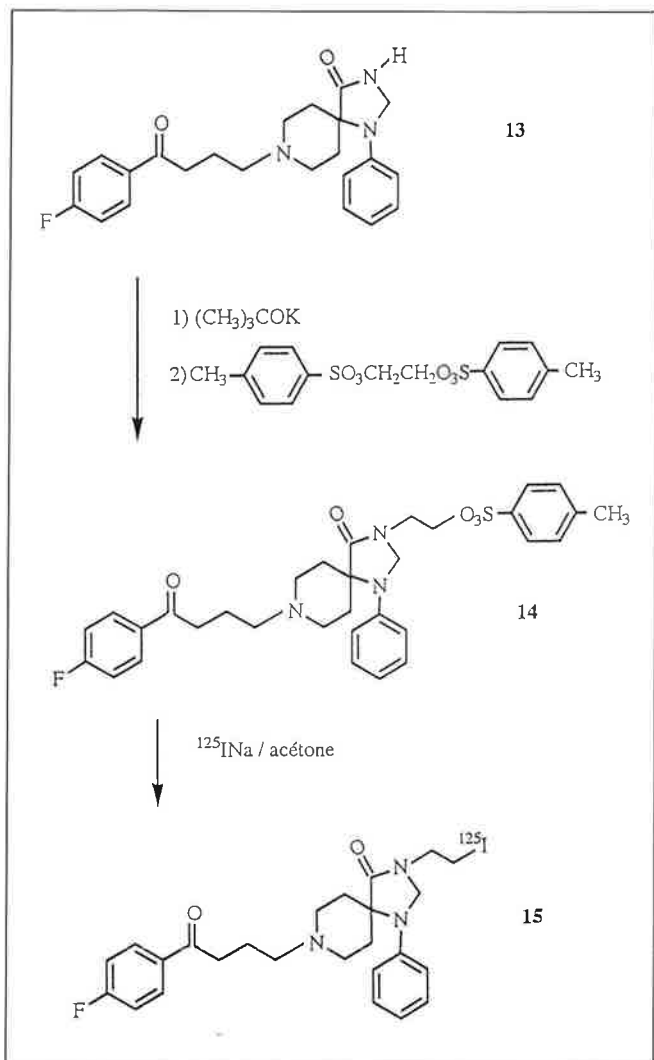


Schéma 5 - Synthèse de la ^{125}I iodoéthylspipérone **15** à partir de la spipérone **13**.

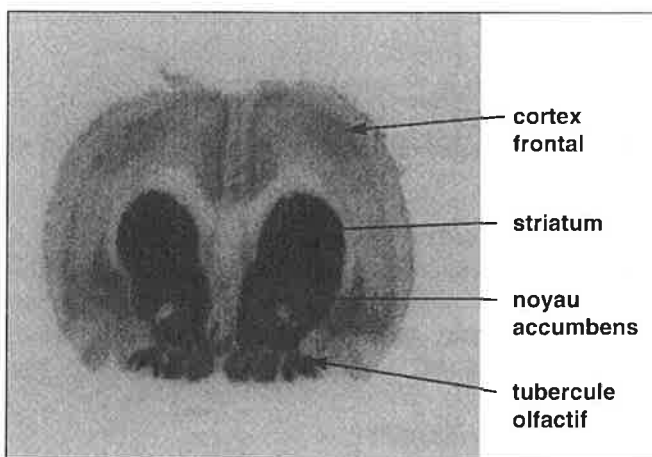


Figure 4 - Autoradiographie réalisée avec l'iodoéthylspipérone radioactive **15**. Coupe transversale d'un cerveau de rat obtenue 4 h après injection de 2,96 MBq de ^{125}I IES **15**. On observe l'accumulation préférentielle du radioligand **15** dans les régions cérébrales riches en récepteurs dopaminergiques D_2 : striatum, noyau accumbens, ponts cellulaires et tubercule olfactif.

nologique **17**. Ce dernier produit est utilisé comme précurseur de l'IBZM radioiodé par substitution électrophile avec le cation iodonium en ortho du groupement hydroxyle. Le cation $^{123}\text{I}^+$ ou $^{125}\text{I}^+$ est préparé au moment du marquage par

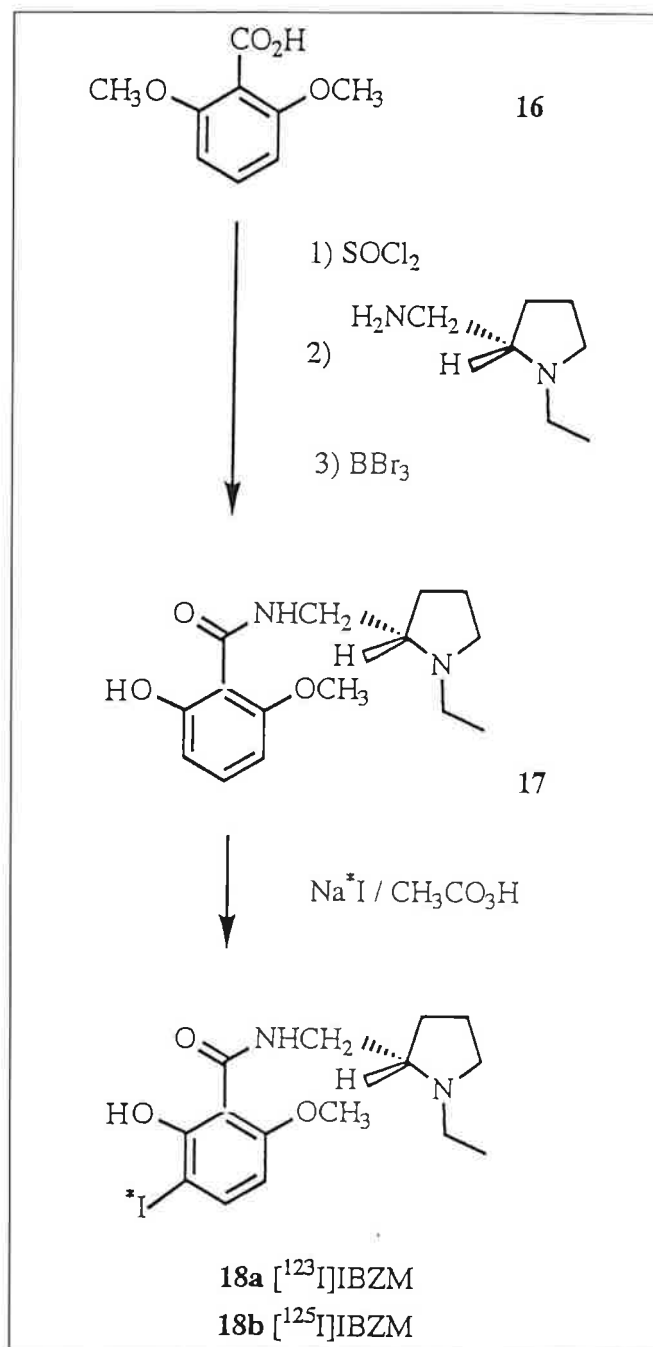


Schéma 6 - Synthèse des dérivés radioiodés de l'iodobenzamide ^{123}I IBZM **18a** et ^{125}I IBZM **18b** à partir de l'acide 2,6-diméthoxybenzoïque **16** et de la *S(-)*-*N*-éthyl-2-(aminométhyl)pyrrolidine.

oxydation d'un iodure radioactif $^{123}\text{I}^-\text{NaI}$ ou $^{125}\text{I}^-\text{NaI}$ par l'acide peracétique.

Les dérivés radioiodés de l'iodobenzamide sont purifiés par CLHP en phase inverse [21, 22, 26-29]. Marqué à l'iode 123, ce radiopharmaceutique est arrivé au stade des essais cliniques chez le nouveau-né dans le cadre des recherches menées dans l'unité Inserm 316 sur l'hypo-ischémie périnatale (figure 5).

Perspectives et conclusion

La découverte de la radioactivité naturelle par H. Becquerel a été le point de départ d'une multitude d'applica-

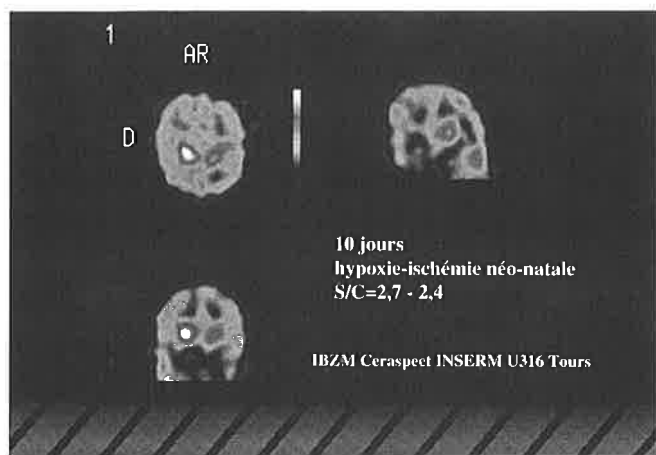


Figure 5 - Tomoscintigraphies SPECT, réalisées avec le $[^{123}\text{I}]\text{IBZM}$, du cerveau d'un enfant de 10 jours qui a souffert d'une hypoxie-ischémie néonatale.

tions médicales qui se sont progressivement amplifiées et diversifiées. La découverte de la radioactivité artificielle devait stimuler le phénomène grâce à la production de radioisotopes artificiels qui ont trouvé un débouché intéressant dans la synthèse de radioligands destinés à l'imagerie médicale PET ou SPECT. Ces dernières années, la scintigraphie SPECT a suscité la production d'une grande variété de radiopharmaceutiques, marqués par des radioisotopes artificiels de l'iode, hautement spécifiques des fonctions physiologiques étudiées. Plusieurs composés ont déjà trouvé leur place dans le diagnostic médical, et parfois pour la thérapie de certaines maladies. Les succès remportés par cette recherche et l'ampleur du champ médical à explorer par cette technique d'imagerie induisent une expansion continue de la chimie de synthèse des radiopharmaceutiques iodés. En revanche, il s'avère que le coût relativement élevé du diagnostic médical, réalisé par l'imagerie SPECT avec des ligands radioiodés, favorise de plus en plus le développement d'agents radiotechnologiques qui sont beaucoup moins onéreux en raison de la facilité d'accès au technétium 99m.

La littérature propose une grande variété de méthodes de marquage à l'iode radioactif. Par exemple, si le composé de départ contient un cycle aromatique activé (phénol, aniline ou imidazole), il est possible de prévoir le site de la substitution électrophile par un atome d'iode radioactif positif. Si le composé de départ est marqué par une réaction de substitution nucléophile avec de l'iodure de sodium radioactif, l'iode apparaît à la place du groupe nucléofuge. Avec des précurseurs qui possèdent des groupes se prêtant à des réactions d'échange iode-brome, d'iododéazotation, d'iododémétallation ou d'autres groupes appropriés, l'iode radioactif apparaît à la place du groupe partant. Suivant la nature du groupe partant, la réaction de marquage a lieu directement avec l'iodure de sodium radioactif ou en présence d'un oxydant pour disposer de l'iode positif. Pour confirmer les structures attribuées aux ligands radioiodés, il est généralement nécessaire d'effectuer les mêmes réactions ou des réactions alternatives avec de l'iode non radioactif (iode 127). Le ligand iodé non radioactif convient pour la caractérisation structurale par des techniques spectrographiques (RMN, IR, UV, masse, etc.). Il est également utilisé pour réaliser des tests biologiques *in vitro* qui permettent d'évaluer l'affi-

nité et la spécificité de ce ligand pour le site exploré par compétition avec d'autres ligands judicieusement choisis marqués au tritium ou au carbone 14 par exemple. La seule propriété physique directement mesurable pour un composé radioiodé à haute activité spécifique (sans entraîner) est la détection du signal radioactif au cours de l'analyse ou de la purification chromatographique. Dans ce cas, l'intérêt du ligand iodé non radioactif réside dans son comportement en chromatographie (son signal est souvent révélé par détection UV). Il est alors possible de procéder à la comparaison des profils chromatographiques du ligand non radioactif et des dérivés radioactifs marqués à l'iode 123, 125 ou 131 en opérant par coinjection. Quand un groupe partant, autre que l'iode 127, est utilisé dans la réaction de marquage à l'iode radioactif, la séparation du produit radioiodé et du précurseur non marqué est réalisée préférentiellement par chromatographie liquide haute performance.

Les molécules marquées utilisées en radioimagerie ont été classées en agents non spécifiques du substrat (le composé ne participe pas à une réaction chimique spécifique) ou en agents spécifiques du substrat (le substrat peut participer à une réaction chimique spécifique ou prendre part à une interaction ligand-substrat spécifique). Beaucoup d'agents non spécifiques du substrat ont été développés par le passé. La recherche continue pour mettre au point de nouveaux agents de ce type. Cependant, l'effort des chimistes impliqués dans cette recherche se porte de plus en plus vers la classe des agents spécifiques du substrat comme nous l'avons montré avec les radiopharmaceutiques donnés en exemples.

L'intérêt de pouvoir synthétiser et d'utiliser sur place de nouveaux radioligands, comme nous le faisons à Tours, permet de s'affranchir des limites qui sont imposées à l'usage clinique par la disponibilité commerciale des radiopharmaceutiques. Bien entendu, l'utilisation en diagnostic médical de ces nouveaux agents radiomarqués nécessite qu'ils soient validés par des études biologiques et cliniques appropriées.

Ainsi, à l'occasion du centenaire de la découverte de la radioactivité par Henri Becquerel, nous avons voulu montrer, à travers nos travaux de recherche, la place de la chimie de synthèse dans le développement actuel et futur de la radioimagerie médicale d'émission monophotonique SPECT.

Références

- [1] Wieland D.M., Brown L., Tobes W., Rogers W., Mangner T.J., Swanson D., Beierwaltes H., *J. Nucl. Med.*, **1981**, 22, p. 358-364.
- [2] Baulieu J.-L., Hugué F., Chalon S., Gérard P., Frangin Y., Besnard J.-C., Pourcelot L., Guilloteau D., *Nucl. Med. Biol.*, **1990**, 17(5), p. 511-514.
- [3] Guilloteau D., Baulieu J.-L., Viel C., Valat C., Baulieu F., Chambon-Deschamps C., Pourcelot L., Itti R., Besnard J.-C., *J. Biophys. Méd. Nucl.*, **1983**, 7, p. 117-122.
- [4] Guilloteau D., Baulieu J.-L., Hugué F., Chambon C., Valat C., Baulieu F., Itti R., Pourcelot L., Narcisse G., Besnard J.-C., *Eur. J. Nucl. Med.*, **1984**, 9, p. 278-281.
- [5] Baulieu J.-L., Guilloteau D., Viel C., Valat C., Baulieu F., Chambon-Deschamps C., Itti R., Besnard J.-C., Pourcelot L., *J. Biophys. Méd. Nucl.*, **1984**, 8, p. 27-33.
- [6] Sisson J.C., Shapiro B., Beierwaltes W.H., Glowinski J.V., Nakajo M., Mangner T.J., Carey J.E., Swanson D.P., Copp J.E., Satterlee W.G., Wieland D.M., *J. Nucl. Med.*, **1984**, 24, p. 197-206.

- [7] Baulieu J.-L., Guilloteau D., Baulieu F., Le Floch O., Chambon C., Pourcelot L., Besnard J.-C., *J. Nucl. Med.*, **1988**, 29, p. 2008-2013.
- [8] Buck J., Bruchelt G., Girget R., Treuner J., Niethammer O., *Cancer Res.*, **1985**, 45, p. 6366-6370.
- [9] Huguet F., Fagret D., Caillet M., Piriou A., Besnard J.-C., Guilloteau D., *Eur. J. Nucl. Med.*, **1996**, 23, p. 546-549.
- [10] Foulon C., Guilloteau D., Baulieu J.-L., Ribeiro-Barras M.J., Desplanches G., Frangin Y., Besnard J.-C., *Nucl. Med. Biol.*, **1992**, 19(3), p. 257-261.
- [11] Ribeiro-Barras M.J., Foulon C., Baulieu J.-L., Guilloteau D., Bougnoux P., Lansac J., Besnard J.-C., *Nucl. Med. Biol.*, **1992**, 19(3), p. 263-267.
- [12] Lena I., Ombetta J.-E., Chalon S., Dognon A.-M., Baulieu J.-L., Frangin Y., Garreau L., Besnard J.-C., Guilloteau D., *Nucl. Med. Biol.*, **1995**, 22(6), p. 727-736.
- [13] Emond P., Chalon S., Garreau L., Dognon A.-M., Bodard S., Frangin Y., Baulieu J.-L., Besnard J.-C., Guilloteau D., *Synapse*, **1997**, 26, p. 72-80.
- [14] Emond P., Garreau L., Chalon S., Boazi M., Caillet M., Bricard J., Frangin Y., Mauclair L., Besnard J.-C., Guilloteau D., *J. Med. Chem.*, **1997**, 40, 1366-1372.
- [15] Garreau L., Emond P., Belzung C., Guilloteau D., Frangin Y., Besnard J.-C., Chalon S., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1997**, 282 (1), p. 467-474.
- [16] Emond P., Boazi M., Duchêne A., Chalon S., Besnard J.-C., Guilloteau D., Frangin Y., *J. Lab. Comp. Radiopharm.*, **1997**, xxxix (9), p. 757-772.
- [17] Neumeyer J.L., Wang S., Milius R.A., Baldwin R.M., Zea-Ponce Y., Hoffer P.B., Sybiriska E., Al-Tikriti M., Charney D.S., Malison R.T., Laruelle M., Innis R.B., *J. Med. Chem.*, **1991**, 34, p. 3144-3146.
- [18] Brücke T., Kornhuber J., Angelberger P., Asenbaum S., Frassine A., Podreka I., *J. Neural Transm.*, **1993**, 94, p. 137-146.
- [19] Chalon S., Frangin Y., Guilloteau D., Caillet M., Guimbal C., Schmitt M.-H., Desplanches G., Baulieu J.-L., Besnard J.-C., *Nucl. Med. Biol.*, **1990**, 17(4), p. 389-395.
- [20] Frangin Y., Caillet M., Chalon S., Huguet F., Foulon C., Desplanches G., Baulieu J.-L., Besnard J.-C., Guilloteau D., *J. Lab. Comp. Radiopharm.*, **1990**, XXVIII(12), p. 1363-1373.
- [21] Guilloteau D., Chalon S., Frangin Y., Pellevoisin C., Baulieu J.-L., Besnard J.-C., *Circ. Métab. Cerv.*, **1991**, 8, p. 259-269.
- [22] Pellevoisin C., Chalon S., Zouakia A., Dognon A.-M., Frangin Y., Baulieu J.-L., Besnard J.-C., Guilloteau D., *Life Sci.*, **1993**, 52(23), p. 1851-1860.
- [23] De Paulis T., Kumar Y., Johansson L., Råmsby S., Florvall L., Hall H., Angeby-Möller K., Ogren S., *J. Med. Chem.*, **1985**, 28, p. 1263-1269.
- [24] De Paulis T., Kumar Y., Johansson L., Råmsby S., Hall H., Sällemark M., Angeby-Möller K., Ogren S., *J. Med. Chem.*, **1986**, 29, p. 61-69.
- [25] Kung H.F., Kasliwal R., Pan S., Kung M.-P., Mach R.H., Guo Y.-Z., *J. Med. Chem.*, **1988**, 31, p. 1039-1043.
- [26] Chalon S., Guimbal C., Guilloteau D., Mayo W., Huguet F., Schmitt M.-H., Desplanches G., Baulieu J.-L., Besnard J.-C., *Life Sci.*, **1990**, 47(8), p. 729-734.
- [27] Baulieu J.-L., Guilloteau D., Chalon S., Markabi S., Gaymard B., Ribeiro-Barras M.J., Autret A., Besnard J.-C., *J. Méd. Nucl. Biophys.*, **1992**, 16(1), p. 52-57.
- [28] Pellevoisin C., Guilloteau D., Baulieu J.-L., Loc'h C., Dognon A.-M., Mauclair L., Saccavini J.-C., Besnard J.-C., Chalon S., *Synapse*, **1996**, 24, p. 79-86.
- [29] Tranquart F., Prunier-Levillion C., Guilloteau D., De Toffol B., Autret A., Besnard J.-C., Baulieu J.-L., *Méd. Nucl., Imag. Fonct. Métab.*, **1996**, 20, p. 419-424.

Compte rendu du 36e Congrès IUPAC

Genève, 17 au 22 août 1997

Ce congrès de l'Union Internationale de Chimie pure et appliquée, organisé par la Nouvelle Société Chimique Suisse fut très intéressant.

Parmi les conférences, on signalera particulièrement :

- La métathèse des alcanes sur thallium attaché à une surface de silice, groupe Basset à Lyon (ISL-1).
- L'application remarquablement nouvelle de chimie combinatoire par Huc et Lehn à Strasbourg (BSL-6), où des inhibiteurs d'enzymes sont spontanément formés en proposant à un enzyme de fabriquer à partir d'un mélange de divers aldéhydes et diverses amines la base de Schiff la plus douée pour inhiber.
- L'analyse à l'échelle nanométrique par microscopie optique à champ proche (AIL-3), présentée par le groupe Zenobi de Zürich.
- La catalyse par le rhodium de la coupure de liaison C-C

en alpha d'un groupe carbonyle (OIL-4), par M. Murakami de Kyoto.

- Les transferts d'électron effectué par l'ADN à distance, très importants à la fois pour le dommage à l'ADN et la réparation de photodommage, présentés par Jacqueline Barton (BKL-3).
- Le mécanisme de l'oxydation biologique du méthane en méthanol par la méthane monooxygénase avec structure X (BKL-1), présenté par S.J. Lippard de Cambridge (États-Unis).
- La biologie chimique des réparations d'ADN (BKL-7), présentée par G.L. Verdine de Harvard, pour comprendre comment les enzymes de réparation sont capables de localiser une base aberrante dans 100 millions de congénères.
- L'orientation et la domestication du potentiel catalytique de la formation de produits naturels selon des biosynthèses modifiées (BKL-6), par C. Khosla, de Stanford (Californie).
- Ou encore un exposé passionnant sur l'auto-assemblage et la micro-fabrication, par G. M. Whitesides de Harvard (OKL-3).

Les participants à ce congrès sont à envier pour le traitement de faveur qu'ils ont reçu. On ne peut pas mentionner toutes les autres excellentes conférences et contributions qui étaient présentées.

Marc Julia

Les isotopes à courte durée de vie : un défi pour le chimiste organicien

Marie-Claire Lasne* professeur, Cécile Perrio-Huard* chargée de recherche, Louisa Barré** directeur de recherche

Summary : *Short-lived isotopes : a challenge for the organic chemist*

The advancement of positron emission tomography as an important technique in biology and clinical research has increased the demand for compounds labelled with short-lived positron emitters (β^+) such as ^{11}C and ^{18}F with half-lives ($t_{1/2}$) of 20.4 and 110 min respectively. The incorporation of such a radionuclide in a target molecule, requires the development of rapid syntheses (total synthesis time $< 3 t_{1/2}$) compatible with the low amounts of the labelled precursor and the limited number of molecules available from a cyclotron (^{11}C -labelled methane, carbon dioxide, carbon monoxide ; $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$, $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$). Due to the radioactivity, the reactions are remote controlled and methods are developed to have only simple transfer reagents and to allow automation of the synthetic process for production of the radiotracer.

Mots clés : Carbone 11, fluor 18, synthèses rapides, marquage, positons.

Key-words : Carbon 11, fluorine 18, rapid syntheses, labelling, positrons.

Les molécules comportant un atome radioactif ont été utilisées pour la première fois comme traceur d'un processus biologique en 1923 [1]. Depuis cette date, de nombreuses substances ont été marquées au tritium, au carbone 14 ou à l'iode 125 pour étudier, dans un organisme, leur métabolisme, leur pharmacocinétique ou encore leur interaction avec un récepteur. En raison du radioélément utilisé et de sa demi-vie, l'utilisation de ces traceurs reste toutefois limitée aux expériences *in vitro* ou chez l'animal.

Pour que des études *in vivo* chez l'homme soient possibles, et ceci de façon non invasive, il est nécessaire que le nucléide utilisé ait une demi-vie courte afin de limiter les doses de radiation reçues par le patient et que la radiation émise soit détectable à l'extérieur du corps. Les atomes émetteurs de positons (électrons chargés positivement : β^+) satisfont à ces deux critères. Lorsqu'un positon est émis, il traverse quelques millimètres de matière et entre en collision avec un électron (schéma 1). L'annihilation des masses de ces deux particules conduit à l'émission simultanée, dans deux directions opposées, de deux rayonnements gamma fortement énergétiques (511 keV). L'arrangement de détecteurs en coïncidence autour d'un organe permet l'enregistrement des événements sur une ligne de coïncidence et donc la mesure, en fonction du temps, de la concentration tissulaire absolue d'un isotope dans un tissu vivant. C'est la base de la

tomographie par émission de positons (TEP¹). Cette technique d'imagerie médicale (avec la tomographie par émission de photons plus courante dans les services de médecine nucléaire, utilisant des émetteurs gamma tels que le technétium 99m) est complémentaire du scanner-X et de l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

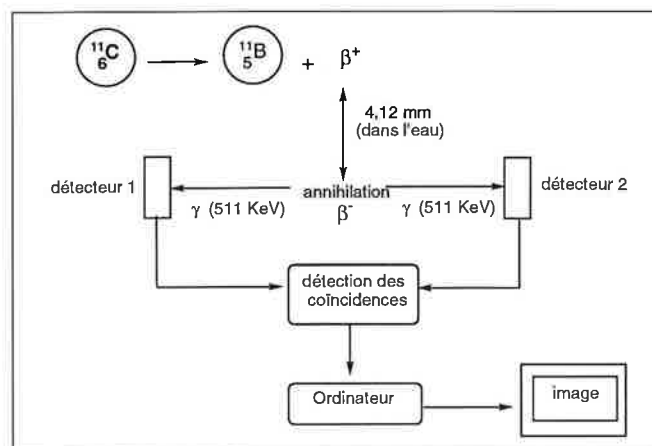


Schéma 1 - Désintégration du carbone 11 et principe de la tomographie par émission de positons.

* UMR 6507 du CNRS, Institut des Sciences de la Matière et du Rayonnement, Université de Caen-Basse Normandie, 6, bd du Maréchal Juin, 14050 Caen Cedex. Tél. : 02.31.45.28.92. Fax : 02.31.45.28.77. E-mail : lasne@ismra.unicaen.fr ; huard@ismra.unicaen.fr

** CEA-DSV/DRM GDM-TEP, Centre Cyceron, bd Henri Becquerel, 14074 Caen Cedex. Tél. : 02.31.47.02.00. Fax : 02.31.47.02.22. E-mail : barre@cyceron.fr.

Émetteurs de positons et molécules organiques : des traceurs biologiques

Plus de 40 % des atomes ont des isotopes émetteurs de positons. Parmi ceux-ci on trouve, à l'exception de l'hydrogène (souvent avantageusement substitué par un fluor), les principaux éléments constitutifs de la matière vivante : carbone, oxygène, azote. Le remplacement de l'un de ces atomes par leur isotope radioactif conduit à un traceur en tout point identique au médicament, à la molécule endogène ou biologiquement active. L'administration de ce traceur à un organisme vivant ne perturbe pas les fonctions physiologiques normales.

En disposant les isotopes d'un élément de gauche à droite, selon les poids moléculaires croissants, les isotopes stables se situent au milieu de la classification (cf. par exemple pour le carbone, schéma 2). A leur droite, se trouvent les isotopes plus lourds qui ont tendance à décroître en éjectant un électron (β^-) et, à leur gauche, les isotopes plus légers, déficitaires en neutrons, se stabilisent en convertissant leurs protons en neutrons. Dans ce processus, des positons sont émis.

^9C 0,126 s	^{10}C 10,9 s	^{11}C 20,4 min				
β^+			^{12}C	^{13}C		
					^{14}C 5730 ans	^{15}C 2,45 s
						^{16}C 0,75 s
					β^-	

Schéma 2 - Le carbone et ses isotopes.

La courte durée de vie (tableau I) caractéristique des émetteurs de positons utilisés pour des études biologiques ou cliniques (^{11}C , ^{15}O , ^{13}N , ^{18}F) présente plusieurs avantages : elle limite les doses reçues par le patient, autorise des études répétées dans des intervalles de temps relativement courts et ne conduit pas à des déchets radioactifs. Elle permet, par ailleurs, l'obtention de traceurs de radioactivité spécifique élevée². Ce dernier paramètre est particulièrement important pour éviter la saturation de sites présents en très faibles quantités dans un organe (récepteurs cérébraux par exemple) ou pour limiter la masse de radiopharmaceutique

Tableau I - Comparaison des propriétés de quelques isotopes utilisés pour des études biologiques.

Radionucléide	$t_{1/2}$	Mode de décroissance	Radioactivité spécifique intrinsèque	
			GBq/ mole	mg/GBq
^3H	12,3 ans	β^- (100%)	$1,1 \cdot 10^6$	$2,7 \cdot 10^{-3}$
^{11}C	20,4 min	β^+ (99%)	$3,3 \cdot 10^{11}$	$3,3 \cdot 10^{-8}$
^{14}C	5 730 ans	β^- (100%)	$2,3 \cdot 10^3$	$6 \cdot 10^{-3}$
^{13}N	10,2 min	β^+ (100%)	$7 \cdot 10^{11}$	$1,8 \cdot 10^{-8}$
^{15}O	124 s	β^+ (99,9%)	$3,3 \cdot 10^{12}$	$4,5 \cdot 10^{-9}$
^{18}F	110 min	β^+ (97%)	$6,3 \cdot 10^{10}$	$2,8 \cdot 10^{-7}$
^{76}Br	16 h	β^+ (57%)	$7 \cdot 10^9$	$10,8 \cdot 10^{-6}$
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	6h	γ	$1,9 \cdot 10^{10}$	$5,1 \cdot 10^{-6}$
^{123}I	13,1 h	γ	$8,9 \cdot 10^9$	$1,4 \cdot 10^{-5}$

administrée. A titre de comparaison, pour une même quantité de radioactivité (1 GBq³ par exemple), la masse de traceur est, en carbone 11, $5 \cdot 10^7$ fois plus petite que celle du même traceur marqué au carbone 14 (tableau I).

Choix des traceurs marqués avec un isotope à courte durée de vie

Trois types de radiotraceurs sont principalement utilisés :
 – des substances endogènes (aminoacides, neurotransmetteurs, hormones),
 – des ligands spécifiques de récepteurs ou inhibiteurs d'enzymes,
 – des composés spécialement développés pour des mesures physiologiques (volume ou débit sanguin cérébral, pH, etc.).

Plus de 600 composés ont été marqués à ce jour avec un émetteur de positons (^{11}C , ^{13}N , ^{15}O ou ^{18}F) mais seulement une quinzaine de molécules [2] ont une utilisation médicale courante. On peut citer parmi celles-ci le [^{18}F]fluorodéoxyglucose pour des mesures de métabolisme énergétique, la L-[^{11}C]méthionine pour le marquage de tumeurs et l'étude de la synthèse protéique, la L-6-[^{18}F]fluoro-DOPA pour l'évaluation de la fonction dopaminergique présynaptique, les [N-méthyl- ^{11}C]flumazénil, [O-méthyl- ^{11}C]raclopride, [^{18}F]altansérine pour visualiser et quantifier des récepteurs spécifiques (benzodiazépines, dopaminergiques D₂, sérotoninergiques 5-HT₂ respectivement) (schéma 3).

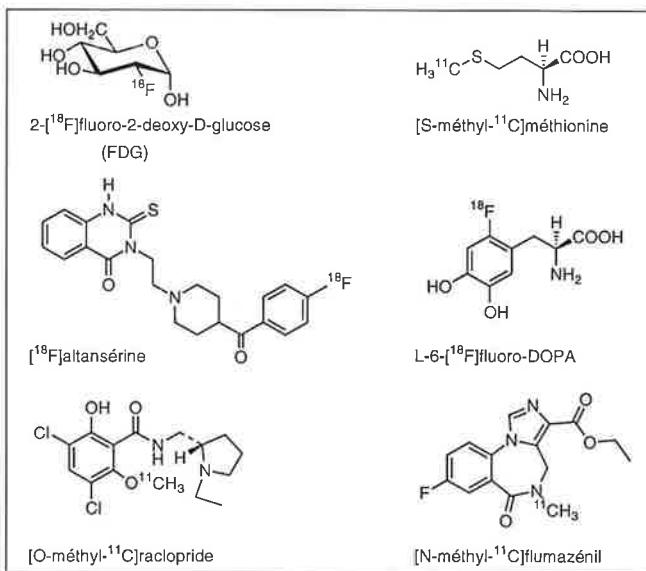


Schéma 3 - Principaux radiopharmaceutiques utilisés en tomographie par émission de positons.

Un nouveau traceur est choisi en fonction de son affinité (qui doit être si possible nanomolaire) et de sa sélectivité pour la cible à étudier. Il doit être capable d'atteindre celle-ci et, en particulier, franchir la barrière hématoencéphalique pour les études du cerveau. Enfin, son métabolisme *in vivo* doit être suffisamment lent par rapport à la durée de l'étude biologique.

Le choix du radionucléide dépend du processus biochimique à étudier. Lorsque celui-ci est lent, le fluor 18 est préféré au carbone 11.

Caractéristiques de la synthèse organique utilisant des émetteurs de positons

Le développement des études biologiques utilisant la TEP est étroitement lié à l'accessibilité à de nouvelles molécules marquées avec un émetteur de positons. En plus des aspects usuels de la chimie organique et des problèmes liés à la manipulation de composés radioactifs, plusieurs paramètres (temps, dilution du précurseur marqué, purification et caractérisation du traceur) sont à prendre en considération [3-4].

Le facteur « temps »

En raison de la courte demi-vie du radionucléide, le rendement radiochimique maximal est un compromis entre le rendement chimique et la décroissance radioactive. En général, le temps d'utilisation du radioélément (incluant la synthèse, la purification et éventuellement la formulation pour injection intraveineuse) ne doit pas dépasser trois périodes du radionucléide. Afin d'introduire l'élément marqué le plus tard (ou le plus rapidement possible) dans la synthèse et sans addition de l'isotope stable, des stratégies originales ou des réactions rapides sont développées. Celles-ci doivent être efficaces et sélectives, car le plus souvent réalisées sur un produit brut.

Les quantités de précurseur radiomarqué

La radioactivité spécifique des traceurs- ^{11}C n'atteignant jamais sa valeur maximale en raison d'une dilution isotopique provenant de la cible, des gaz et des réactifs utilisés est habituellement de l'ordre de 100 GBq/ μmole . En conséquence, de très faibles quantités de précurseurs marqués (10-100 nmole) sont présentes dans le milieu réactionnel et les réactifs utilisés sont donc toujours en large excès. Si ce dernier peut être favorable d'un point de vue cinétique, il peut aussi conduire à des réactions secondaires ou à des réactivités particulières non observées dans des conditions classiques.

La purification, l'analyse et la caractérisation des molécules synthétisées

Le nouveau radiotracer synthétisé doit être chimiquement et radiochimiquement pur et, pour des injections chez l'animal ou l'homme, stérile et apyrogène.

Une seule purification, en général par CPLH, d'un mélange brut contenant d'importantes quantités de produits de départ par rapport au produit synthétisé, est effectuée en fin de synthèse. La séparation des différents constituants est facilitée par l'utilisation de réactifs en nombre et en quantités minimaux et par la mise en œuvre de réactions limitant le nombre de sous-produits. Une double détection en CLHP (UV et radioactivité) permet d'analyser le mélange brut mais aussi de déterminer, après séparation, les puretés chimiques et radiochimiques du traceur. Avant injection intraveineuse, le radiopharmaceutique est dilué dans le solvant approprié (sérum physiologique, par exemple) et l'ensemble filtré à travers une membrane permettant l'obtention d'une solution stérile et apyrogène.

Les caractérisations par spectroscopie (IR, RMN ^1H et a fortiori ^{13}C) ne sont pas réalisables. Les preuves de structure sont basées sur les comparaisons des temps d'éluion en CPLH et en chromatographie sur couche mince (CCM) de l'échantillon marqué obtenu avec ceux d'une référence non radioactive. Dans quelques cas, la structure du produit formé est identifiée, après décroissance, par RMN du carbone [5], la réaction ayant été réalisée avec un mélange des précurseurs marqués au carbone 11 et au carbone 13.

L'automatisation des synthèses

L'exposition du chimiste aux radiations doit rester la plus faible possible. Dans ce but, les réactions sont effectuées dans des hottes blindées ou protégées par des murs en plomb, les transferts de réactifs étant commandés à distance. Pour que des quantités injectables de traceur soient préparées pour des recherches biomédicales, l'ensemble du processus synthétique doit être reproductible et automatisé. Cette contrainte implique la mise en œuvre de réactions et purifications ne comportant que des manipulations simples utilisant un matériel dont le volume est limité par la géométrie de la cellule de travail.

Les « produits de départ » marqués au carbone 11

Malgré sa courte période (20,4 min), le carbone 11 reste le radioisotope le plus utilisé à ce jour car il peut être produit en quantités importantes [2-3, 4b]. Il est le plus souvent préparé par irradiation, avec des protons de haute énergie (16 MeV), d'une cible d'azote gazeux contenant quelques ppm d'oxygène (schéma 4). Dès sa formation, le carbone 11 est oxydé en dioxyde ou monoxyde de carbone- ^{11}C . L'addition d'hydrogène (quelques pourcents) dans la cible permet d'obtenir le [^{11}C]méthane. Les petites molécules ainsi obtenues sont transférées dans le laboratoire où elles subissent de nouvelles transformations. Ces dernières sont résumées dans les schémas 5 et 6.

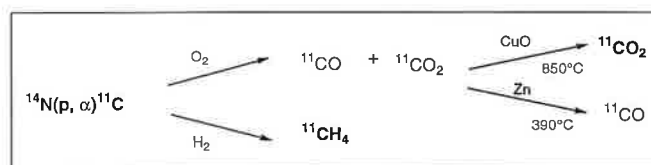


Schéma 4 - Production du carbone 11 et molécules fournies par le cyclotron.

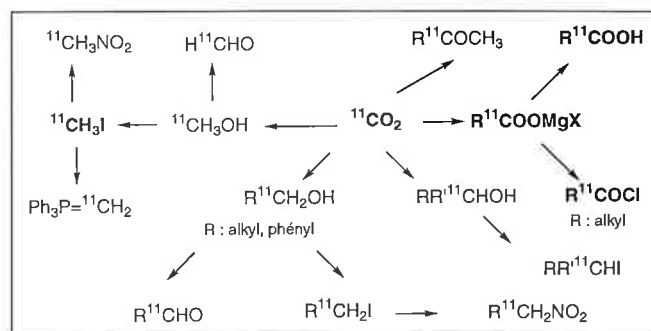


Schéma 5 - Précurseurs marqués au carbone 11 synthétisés à partir de [^{11}C]CO₂.

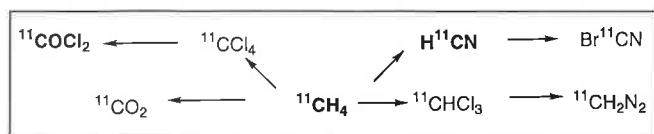


Schéma 6 - Précurseurs marqués au carbone 11 synthétisés à partir de $[^{11}\text{C}]\text{CH}_4$.

Les « produits de départ » marqués au fluor 18

Le fluor 18 a plusieurs avantages par rapport aux autres radioisotopes utilisés (^{11}C , ^{13}N , ^{15}O) [3]. Sa durée de vie (110 min) est suffisamment longue pour réaliser des synthèses organiques complexes ou multiétapes. Par ailleurs, sa décroissance (β^+ : 97 %) possédant une énergie relativement basse (0,635 MeV) et donc un parcours moyen dans la matière relativement court (2,39 mm), conduit à une meilleure résolution des images en TEP. Enfin, l'isotope stable (fluor 19) étant moins ubiquitaire que le carbone 12, les radioactivités spécifiques de traceurs marqués au fluor 18 sont supérieures, en général, à celles obtenues en chimie du carbone 11.

Le fluor 18 peut être produit sous forme électrophile ou nucléophile (schéma 7) [6]. L'irradiation d'une cible au néon (contenant 0,1 % de fluor 19) par des deutons $[^{20}\text{Ne}(d,\alpha)^{18}\text{F}]$ conduit au difluor $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ de faible radioactivité spécifique. L'irradiation, par des protons, d'une cible à eau enrichie en oxygène 18, est la réaction nucléaire la plus utilisée pour la préparation du fluor 18 sous forme fluorure 18. Celui-ci peut également être préparé par la réaction nucléaire $^{16}\text{O}(^3\text{He},p)^{18}\text{F}$ utilisant l'eau naturelle mais nécessitant un accélérateur d'hélium 3.

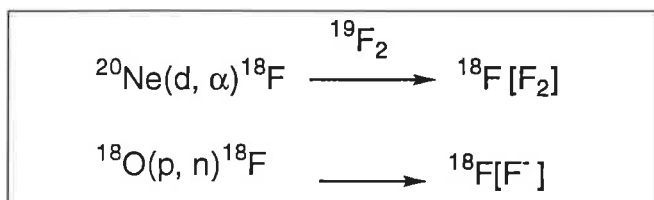


Schéma 7 - Production de fluor 18.

Réactions électrophiles en chimie du fluor 18 [3, 4a, 6]

Le réactif le plus simple, en fluor 18, est le difluor gazeux dont la réactivité est contrôlée par la dilution avec un gaz inerte (nécessaire à sa production) et par des réactions effectuées à basse température. En raison de la possibilité de réactions radicalaires ou d'oxydation, des mélanges de produits sont souvent obtenus. C'est pourquoi, des agents plus doux tels que le difluorure de xénon $[^{18}\text{F}]\text{XeF}_2$, le DAST ($[^{18}\text{F}]\text{Et}_2\text{NSF}_3$) ou l'hypofluorite d'acétyle $[^{18}\text{F}]\text{CH}_3\text{COOF}$, présentant une plus grande solubilité dans la plupart des solvants, sont plus utilisés. Ces réactifs ont permis la fluoration d'alcènes (additions) et d'aromatiques (substitutions d'hydrogène ou de métaux tels que Hg, Si, Ge, Sn ou Pb) (schéma 8 pour un exemple [7]). La radiofluorination de carbanions (RLi , RMgX) d'abord réalisée avec le fluorure de perchlore $[^{18}\text{F}]\text{ClO}_3\text{F}$ peut atteindre maintenant 45 % grâce aux $[\text{N-}^{18}\text{F}]\text{fluoro-sulfonamides}$ [8]. Malgré leur potentialité synthétique, ces réactifs, préparés à partir de $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ ne sont que peu utilisés. Ils présentent l'inconvénient

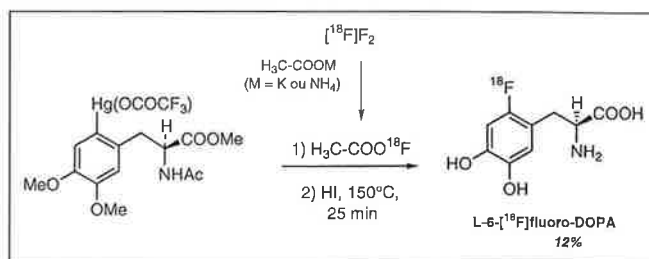


Schéma 8 - Un exemple de fluoration électrophile utilisant $[^{18}\text{F}]\text{H}_3\text{C-COOF}$.

d'être obtenus avec des rendements et radioactivités spécifiques faibles en raison de la présence de plusieurs atomes de fluor dans leur structure (pour des raisons statistiques, un seul des atomes est radiomarké).

Réactions nucléophiles [3, 4a, 6]

L'ion fluorure 18 comme précurseur n'offre pas les nombreuses possibilités synthétiques du fluor « électrophile ». En effet, en raison de sa forte énergie de solvation, il est très peu nucléophile en présence d'eau et sa transformation en espèce nucléophile requiert la formation de sels anhydres de gros cations. Afin d'éviter une dilution isotopique, seuls des sels monofluorés sont utilisés. Les fluorures de césium et de rubidium, les plus solubles en milieu organique, donnent en général de bons rendements. Toutefois, les meilleurs résultats sur des substrats aliphatiques ou aromatiques sont maintenant obtenus avec des sels d'ammonium quaternaires ou en utilisant les complexes du fluorure de potassium avec des éthers macrocycliques tels que le Kryptofix [2.2.2]. Les réactions sont généralement effectuées dans des solvants polaires aprotiques (acétonitrile, DMSO, sulfolane...).

La chimie utilisant l'ion fluorure 18 a principalement été développée en série aromatique. En effet, compte tenu de la forte basicité de l'ion F^- , les réactions sur carbone sp^3 sont souvent accompagnées d'éliminations. L'introduction du fluor 18 par substitution nucléophile aromatique reste toutefois limitée aux noyaux comportant un groupe fortement électroattracteur (NO_2 , CHO , $\text{CN}\dots$) et un bon groupe partant (NO_2 ou R_3N^+). Les trifluorométhanesulfonates de trialkylarylammonium présentent l'avantage de permettre des fluorations à des températures plus basses que celles utilisées avec les dérivés nitrés. De plus, en raison de leur solubilité dans l'eau, ils peuvent être facilement séparés de l'aromatique fluoré ^{18}F . La synthèse de la $[^{18}\text{F}]\text{fluoroaniline}$ celle du $[^{18}\text{F}]\text{fluorobenzaldéhyde}$ et de dérivés [9], couramment utilisés en chimie du fluor 18, est présentée dans le schéma 9.

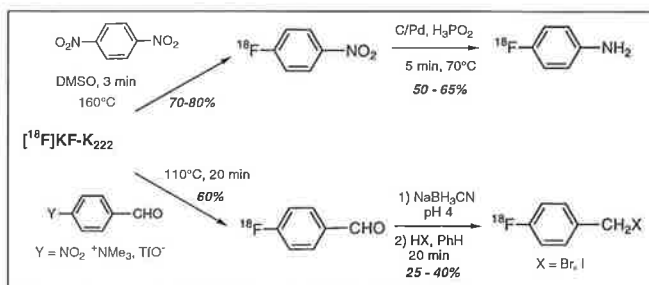


Schéma 9 - Principaux précurseurs marqués au fluor 18.

Quelques aspects de la recherche pour le développement de nouveaux traceurs marqués au carbone 11 ou au fluor 18

Pour synthétiser de nouveaux traceurs marqués avec un émetteur de positons (^{11}C ou ^{18}F) plusieurs stratégies peuvent être envisagées :

- la plus simple est l'introduction du radionucléide via un précurseur synthétisé « en routine »,
- la seconde est le développement de nouveaux « synthons » marqués, c'est-à-dire de petites molécules pouvant être rapidement introduites dans des structures complexes ;
- enfin, la recherche de réactions rapides compatibles avec la haute dilution du composé marqué.

Quelques exemples de chacune de ces approches sont présentés ci-dessous.

Radiosynthèse de molécules biologiquement actives utilisant un précurseur marqué « classique »

Les nouveaux traceurs sont le plus souvent préparés à partir de précurseurs marqués dont la synthèse est entièrement automatisée. Cette approche nécessite l'adaptation de réactions classiques à la chimie du carbone 11 (ou du fluor 18) et, souvent, la synthèse originale du substrat non marqué.

^{11}C Fotémustine, antitumoral

Le ^{11}C iodométhane, pouvant être préparé de façon très reproductible, à partir du ^{11}C dioxyde de carbone, en moins de 15 min, avec un excellent rendement et une radioactivité spécifique élevée, est de loin le précurseur marqué au carbone 11 le plus utilisé. Par exemple, la ^{11}C fotémustine, antitumoral développé par les Laboratoires Servier, a été synthétisée en trois étapes à partir de ^{11}C CH₃I (schéma 10) [10]. Les quelques études biologiques réalisées (babouin, patient) ont mis en évidence une bonne captation de ce radiotracer par le tissu tumoral. Elles ont toutefois été limitées par son instabilité *in vivo*.

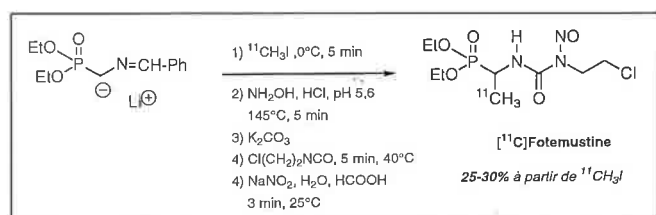


Schéma 10 - Synthèse de la ^{11}C fotémustine.

^{11}C AF-DX 384, antagoniste des récepteurs muscariniques M₂ [11]

La structure urée de l'AF-DX 384 a permis d'envisager son radiomarquage en utilisant le ^{11}C phosgène. La radiosynthèse [11a] est réalisée en deux étapes : condensation du phosgène marqué avec la benzodiazépinone **1** (schéma 11) puis réaction du chlorocarbamate- ^{11}C **2** avec la pipéridine **3**. Afin de disposer de bonnes quantités de cette amine et de réaliser les radiomarquages sur les deux énantiomères, plu-

sieurs voies de synthèse de la polyamine **3** ont été développées (cf. par exemple [11b]).

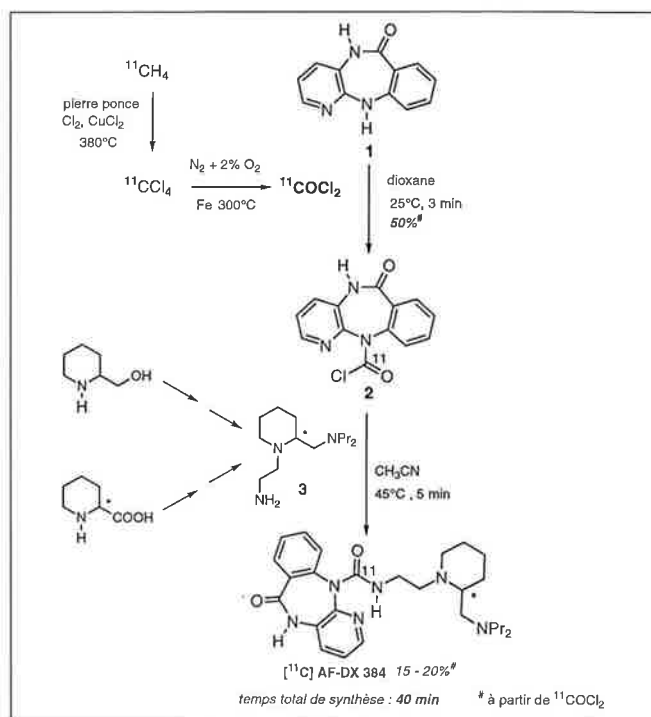


Schéma 11 - Synthèse de l' ^{11}C AF-DX 384.

Synthèse de nouveaux précurseurs

^{11}C Alcool allylique et ^{11}C iodure d'allyle [12]

Le groupement allyle (-CH₂-CH=CH₂), en raison de l'empêchement de rotation autour de la double liaison carbone-carbone, est souvent utilisé pour modifier l'affinité des ligands pour un récepteur. Dans le but de préparer des [N- ^{11}C]allylamines **4** et, en particulier, la naloxone, antagoniste sélectif des récepteurs opiacés de type μ , deux nouveaux précurseurs marqués au carbone 11 (^{11}C iodure d'allyle [12a] **5** et ^{11}C chlorure d'acryloyle [12b] **6**) ont été préparés. Le schéma 12 donne un exemple des conditions opératoires

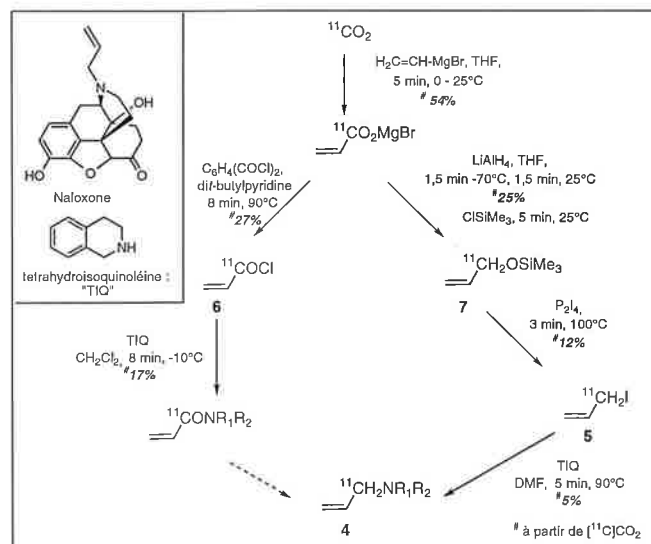


Schéma 12 - Préparation de dérivés allyliques et acryliques marqués au carbone 11.

utilisées. Les synthèses étudiées ont permis de mettre en évidence une réactivité modifiée de l'aluminohydrure de lithium (LiAlH_4) en présence de magnésien et de développer un nouveau réactif d'iodation en phase solide.

En chimie classique, la réduction de l'acide acrylique (ou de son sel de bromure de vinylmagnésium) par LiAlH_4 conduit majoritairement au propanol (rapport propanol/alcool allylique > 90/10). En chimie du carbone 11, l'alcool allylique est le principal produit de la réduction (rapport ^{11}C alcool allylique/ ^{11}C propanol > 75/25). Cette différence de sélectivité a permis de montrer qu'en présence d'un magnésien insaturé (bromure de vinyle ou de phénylmagnésium), LiAlH_4 conduit à une espèce réduisant de façon préférentielle le groupement carbonyle de l'acide acrylique [13].

L'iodure d'allyle peut être préparé (méthode « Vogel's ») par chauffage de l'alcool allylique en présence d'acide iodhydrique. L'iodure est distillé au fur et à mesure de sa formation. Compte tenu des quantités de réactifs utilisés en chimie du carbone 11 (volumes inférieurs au mL) et des points d'ébullition proches des réactifs, cette technique ne peut être mise en œuvre. Pour contourner cette difficulté, une iodation sans solvant, sur P_2I_4 solide, a été réalisée. L'alcool allylique marqué, transformé en son éther silylé, a d'abord été piégé sous vide sur le tétraiodure de diphosphore. Après chauffage pendant 2 min à 90 °C, l'iodure d'allyle- ^{11}C est distillé et obtenu en 37 min avec un rendement radiochimique de 12 %⁴. Cette réaction d'iodation a été étendue en chimie non radioactive à la préparation d'iodures d'allyle volatils (par exemple, l'alcool allylique piégé sur P_2I_4 , 5 min à 90 °C, conduit à l'iodure correspondant, pur, avec un rendement de 85 %) [14].

[4- ^{18}F]Fluorobromobenzène

L'introduction d'un fluor via $^{18}\text{F}^-$ reste un problème majeur de la synthèse des aromatiques radiofluorés. Au cours des dix dernières années, plusieurs fluorations directes ont été décrites utilisant soit une réaction de Schiemann modifiée [15] soit la pyrolyse d'iodoniums dissymétriques [16] (schéma 13). Les difficultés rencontrées pour la préparation et la purification des précurseurs non marqués limitent toutefois ces approches. Pour synthétiser le [4- ^{18}F]fluorobromobenzène, en vue de ses couplages avec des organométalliques ou des amines, une stratégie en deux étapes et utilisée avec succès pour la préparation d'alcoxybenzènes

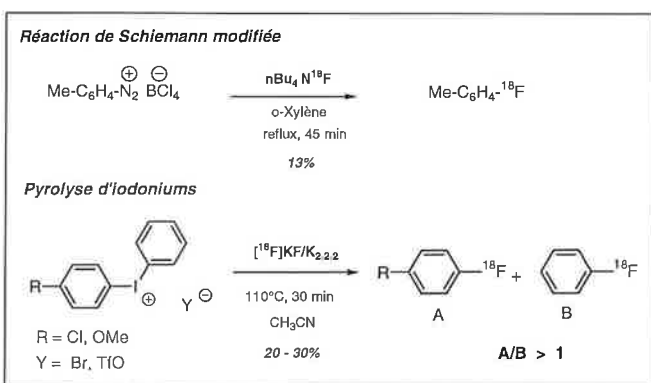


Schéma 13 - Fluorations directes d'aromatiques utilisant [^{18}F]F⁻.

[17], a été développée. Elle est basée sur l'utilisation du groupement aldéhyde. Celui-ci, en effet, pouvant être éliminé facilement par chauffage en présence du catalyseur de Wilkinson, est utilisé temporairement en raison de son pouvoir électroattracteur, pour favoriser l'introduction du fluor sur le noyau aromatique (schéma 14). Le [4- ^{18}F]fluorobromobenzène peut ainsi être préparé, de façon reproductible, en 90 min avec un rendement global de 40-50 % à partir de [^{18}F]KF [18].

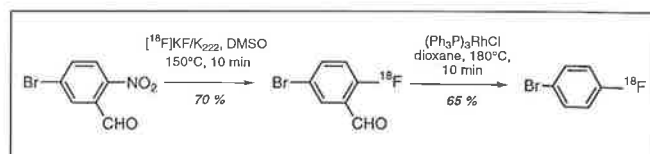


Schéma 14 - Préparation du [4- ^{18}F]fluorobromobenzène.

Nouvelles réactions rapides

Synthèse d'amines et d'amides marqués au carbone 11

Les amines marquées au carbone 11 sont habituellement synthétisées en quatre étapes à partir du dioxyde de carbone marqué (alkylation de l'amine $\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$ par un iodure d'alkyle ou de benzyle, schéma 15) soit, plus rarement, par réduction de l'amide correspondant. Les amides sont, eux, préparés en trois étapes, via le chlorure d'acide- ^{11}C (schéma 15). Afin de diminuer le temps de synthèse et de limiter le nombre de réactifs utilisés, la potentialité synthétique des [^{11}C]carboxylates de bromure magnésium **8** a été étudiée. De façon inattendue, ils ont pu être transformés en amides- ^{11}C **9** par addition d'une amine. La réaction est rapide et efficace (70 % de transformation en 5 min) et ne nécessite aucun autre agent activant. Les rendements et temps total de synthèse sont comparables - voire meilleurs - à ceux utilisant la voie chlorure d'acide- ^{11}C .

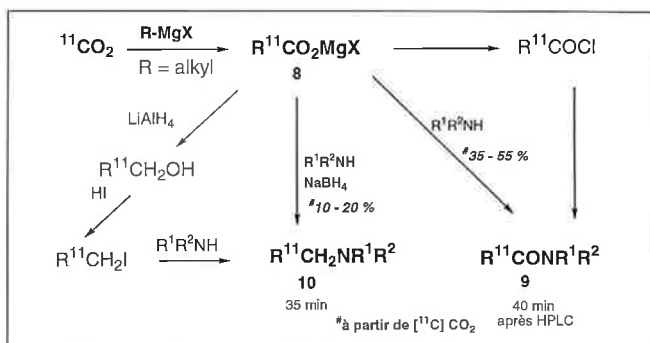


Schéma 15 - Synthèse « one pot » d'amines et d'amides- ^{11}C à partir d'un sel d'acide carboxylique.

Traités simultanément par une amine et un réducteur (NaBH_4) les [^{11}C]carboxylates **8** conduisent aux amines- ^{11}C **10**. La réaction est toutefois trop lente (10-20 %⁴ en 20 min) pour être utilisable en chimie du carbone 11. L'étude de ces réactions a mis en évidence l'exceptionnelle réactivité des carboxylates de bromure magnésium vis-à-vis des amines, en radiochimie mais aussi en chimie classique [19]

Synthèse rapide de N-[4-¹⁸F]fluorophénylpipérazines

La synthèse du [¹⁸F]RP 62203 (schéma 16), antagoniste des récepteurs sérotoninergiques de sous type-2 (impliqués dans le contrôle du sommeil, de l'éveil, de l'anxiété...) a permis de mettre au point une méthode de synthèse rapide de pipérazines à partir d'une aniline. La préparation de ce traceur illustre les difficultés rencontrées pour disposer d'un traceur injectable.

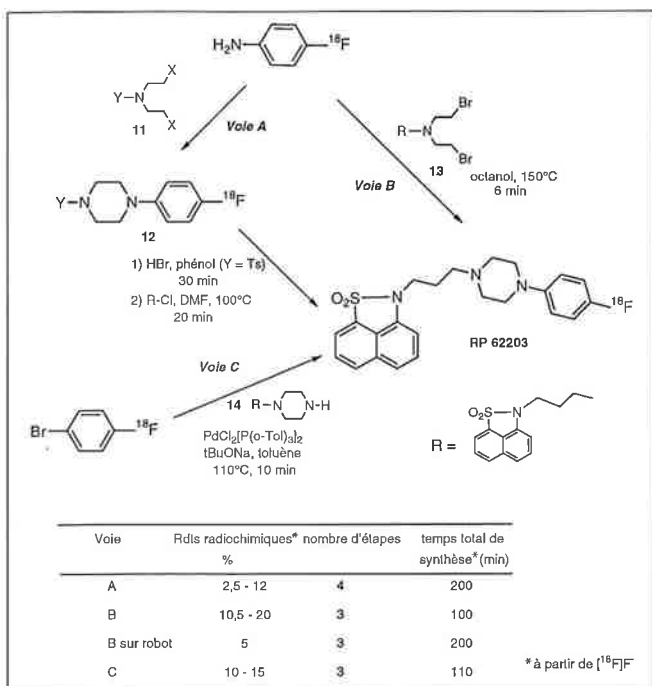


Schéma 16 - Différentes approches synthétiques du [¹⁸F] RP 62203.

Dans la littérature, les pipérazines sont généralement obtenues, avec des rendements moyens, par chauffage prolongé (> 20 h) d'une aniline et d'un dérivé (le plus souvent chloré) de la bis-éthanolamine. En choisissant une amine **11** convenablement substituée (X = OTs, Y = Ts), un solvant polaire aprotique (HMPT) et une base (NaHCO₃), la fluorophénylpipérazine non marquée **12** (Y = Ts) peut être préparée en 30 min avec un rendement de 50 % [20a]. De façon surprenante, cette réaction n'a été possible en chimie du fluor 18 qu'en utilisant un solvant polaire protique (butanol). Bien qu'efficace pour la formation du cycle, cette approche requiert deux étapes supplémentaires (déprotection de l'azote puis alkylation pour préparer le [¹⁸F] RP 62203). Afin de les éviter, le dérivé dibromé **13**, permettant d'introduire le substituant approprié sur la pipérazine, a été synthétisé et les conditions de sa cyclisation avec la [4-¹⁸F]fluoroaniline déterminées. La réaction est très rapide. En 6 min, à 150 °C dans l'octanol, le [¹⁸F]RP 62203 est formé avec un rendement de 60 % par rapport à la [¹⁸F]fluoroaniline [20b]. L'ensemble du processus synthétique a été automatisé (robot Zymate) et des quantités injectables de [¹⁸F]RP 62203 ont été préparées pour des études chez le petit animal. Toutefois, les difficultés de purification liées à l'utilisation d'une quantité importante de dérivé dibromé (15 mg, en raison de son instabilité thermique) ont conduit à rechercher une nouvelle voie de synthèse (schéma 16, voie C) dont les résultats préliminaires sont prometteurs.

[4-¹⁸F]Fluorophénylalcènes

La synthèse d'un inhibiteur de recapture de la dopamine, le [¹⁸F]GBR 12936, comportant le motif [4-¹⁸F]fluorophénylalcène, est un exemple montrant que les réactifs de la chimie classique ne sont pas toujours utilisables en radiosynthèse.

Le [4-¹⁸F]fluorobenzaldéhyde étant un précurseur facilement et rapidement préparé, sa réaction de condensation avec un ylure approprié a été la première voie de synthèse étudiée pour préparer le [¹⁸F]GBR 12936 (schéma 17, voie A). Alors qu'en chimie classique, les fluorophénylalcènes sont obtenus avec de bons rendements par réaction du fluorobenzaldéhyde avec un ylure de phosphore préparé à partir du sel de phosphonium correspondant et du butyllithium, ces conditions ne conduisent qu'à des mélanges de produits polaires en chimie du fluor 18. Le milieu fortement basique et les quantités très faibles de [4-¹⁸F]fluorobenzaldéhyde utilisées sont probablement à l'origine de la différence observée. La condensation de Wittig a été rendue possible en chauffant l'aldéhyde marqué dans le dichloroéthane avec le sel de phosphonium et un équivalent d'oxyde de propylène. Dans ces conditions, la base nécessaire à la réaction est l'alcoolate engendré lors de l'ouverture de l'époxyde par l'ion bromure. Toutefois, si les rendements de ces réactions sont satisfaisants (45-90 % pour des fluorophénylalcènes-¹⁸F simples, 20 % dans le cas du [¹⁸F]GBR soit 10-15 à partir de l'ion fluorure marqué), la réaction n'est pas diastéréosélective (formation d'un mélange 40/60 des isomères Z et E) [22].

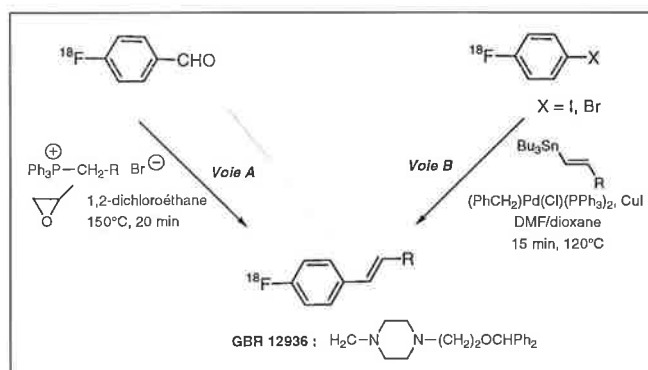


Schéma 17 - Synthèses du [¹⁸F]GBR 12936.

Les couplages, catalysés par des complexes du palladium, d'organostanniques vinyliques et d'halogénures d'aryle, étant en général très stéréosélectifs, cette deuxième approche (schéma 17, voie B) a été envisagée pour la préparation de [4-¹⁸F]fluorophénylalcènes et [4-¹⁸F]fluorophénylallylamine. Elle a nécessité la recherche d'une voie de synthèse des [4-¹⁸F]fluoroiodo- et fluorobromobenzènes marqués (cf. ci-dessus) et l'étude systématique des conditions de couplage. Il a été montré qu'il est possible de préparer les [4-¹⁸F]fluorophénylallylamine (avec des rendements radiochimiques pouvant être excellents) par réaction (5-10 min) à 120 °C dans un mélange DMF-dioxane du [4-¹⁸F]fluoroiodo (ou bromo)benzène avec l'organostannique approprié en présence du couple Pd(Cl)(PhCH₂)(PPh₃)₂/CuI [18b]. On doit noter que ce complexe n'est pas utilisé dans des conditions catalytiques par rapport à l'halogénure d'aryle marqué.

Conclusion

La chimie organique utilisant des isotopes à courte durée de vie présente, en plus des contraintes liées à la manipulation de composés radioactifs, un certain nombre de caractéristiques (rapidité, haute dilution du précurseur marqué, nombre limité de molécules facilement préparées) qui rendent chaque synthèse originale. Dans la plupart des cas, il n'est pas possible d'utiliser directement les réactifs ou solvants mis au point en chimie classique et pour toutes les réactions, une étude du rendement en fonction des différents paramètres (solvant, temps, réactifs) est nécessaire. Afin de limiter le nombre d'étapes et de faciliter les purifications, de nouvelles réactions efficaces et sélectives, « one pot » ou « propres » (sur support solide par exemple) doivent être développées, réactions qui peuvent trouver des applications en chimie avec des isotopes stables. La haute dilution du précurseur marqué permet de travailler dans des conditions expérimentales difficilement réalisables en chimie classique, en raison des coûts des réactifs ou des difficultés d'analyse et de purifications liées à l'excès des réactifs utilisés. Le succès des synthèses dépend étroitement, pour leurs applications biologiques, de la facilité avec laquelle les radiopharmaceutiques sont obtenus chimiquement et radiochimiquement purs. Il en résulte que la mise au point de méthodes performantes d'analyse et de purification doit accompagner tout développement de nouveaux traceurs.

Enfin, cette chimie organique, réalisée d'une certaine façon dans des « conditions extrêmes », devrait permettre d'élargir les applications de la tomographie par émission de positons et, par là, permettre une meilleure connaissance du comportement *in vivo* des nombreuses molécules d'intérêt biologique ou pharmaceutique synthétisées et éventuellement mises sur le marché.

Notes

- 1 Il existe une trentaine de centres TEP en Europe dont trois en France : Orsay, Caen et Lyon.
- 2 L'activité spécifique intrinsèque est l'activité par mole (ou par unité de masse) d'un radionucléide isotopiquement pur. Elle est inversement proportionnelle à la période.
- 3 Le becquerel est l'unité de radioactivité dans le Système International. Il correspond à une désintégration par seconde d'une substance radioactive. $1 \text{ Ci} = 3,70 \cdot 10^{10} \text{ Bq}$.
- 4 Tous les rendements radiochimiques sont corrigés de la décroissance et sauf précision contraire sont calculés par rapport au précurseur marqué fourni par le cyclotron $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$ en chimie du carbone 11, $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ en chimie du fluor 18.

Références

- [1] Hevesy G., *Biochem. J.*, **1923**, *17*, p. 439.
- [2] Stöcklin G., Pike V.W., Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography, Methodological Aspects, *Developments in Nuclear Medicine*, Kluwer Academic Publishers, Londres, **1993**, 24.
- [3] Fowler J.S., Wolf A.P., Positron Emitter-Labeled Compounds : Priorities and problem, *Positron Emission Tomography and Autoradiography : Principles and Applications for the Brain and Heart*, Phelps M., Mazziota J., Schelbert H., Raven Press, New York, **1986**, p. 391.
- [4] a) Feliu A.L., *J. Chem. Ed.*, **1988**, *65*, p. 655 ; b) Feliu A.L., *J. Chem. Ed.*, **1990**, *67*, p. 364.
- [5] Lasne M.-C., Pike V.W., Turton D. R., *Appl. Radiat. Isot.*, **1989**, *39*, p. 147.
- [6] a) Guillaume M., Luxen A., Nebeling B., Argentini M., Clark J.C., Pike V.W., *Appl. Radiat. Isot.*, **1991**, *42*, p. 749 ; b) Berridge M.S., Tewson T.J., *Appl. Radiat. Isot.*, **1986**, *37*, p. 685 et références citées.
- [7] Adam M.J., Jivan S., *Appl. Radiat. Isot.*, **1988**, *39*, p. 1203.
- [8] Satyamurthy N., Bida G.T., Phelps M.E., Barrio J.R., *Appl. Radiat. Isot.*, **1990**, *41*, p. 733.
- [9] a) Shiue C.-Y., Watanabe M., Wolf A.P., Fowler J.S., Salvadori P., *J. Labelled Compds Radiopharm.*, **1984**, *21*, p. 533 ; b) Haka M.S., Kilbourn M.R., Watkins L., Toorongian S.A., *J. Labelled Compds Radiopharm.*, **1989**, *27*, p. 823 ; c) Hatano K., Ido T., Iwata R., *J. Labelled Compds Radiopharm.*, **1991**, *29*, p. 373.
- [10] Lasne M.-C., Barré L., Piarraud A., Lalaoui K., Giroux B., Derlon J.-M., *J. Labelled Compds Radiopharm.*, **1991**, *30*, p. 444.
- [11] a) Lasne M.-C., Barré L., Huard C., Ducandas C., MacKenzie ET., *J. Labelled Compds Radiopharm.*, **1994**, *35*, p. 425 ; b) Perrio-Huard C., Ducandas C., Lasne M.-C., Moreau B., *J. Chem. Soc., Perkin I*, **1996**, p. 2925.
- [12] a) Lasne M.-C. Cairon P., Barré L., Moreau B. et Pike V.W., *J. Labelled Compds Radiopharm.*, **1991**, *30*, p. 129 ; b) Lasne M.-C., Cairon Ph., Barré L., *Appl. Radiat. Isot.*, **1992**, *43*, p. 621.
- [13] Lasne M.-C., Moreau B., Cairon P., Barré L., *J. Labelled Compds Radiopharm.*, **1994**, *34*, p. 1165.
- [14] Lasne M.-C., Cairon P., Villemin D., *Synthetic Commun.*, **1990**, *20*, p. 41.
- [15] Knöchel A., Zwernemann O., *Appl. Radiat. Isot.*, **1991**, *42*, p. 1077.
- [16] Pike V.W., Aigbirhio F.I., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1995**, p. 2215.
- [17] Plenevaux A., Lemaire C., Palmer A.J., Damhaut P., Comar D., *Appl. Radiat. Isot.*, **1992**, *43*, p. 1035.
- [18] a) Allain-Barbier L., Lasne M.-C., Huard C., Barré L., *J. Labelled Compds Radiopharm.*, **1995**, *37*, p. 572 ; Forngren T., Andersson Y., Lamm B., Långström B., *J. Labelled Compds Radiopharm.*, **1995**, *37*, p. 595 ; b) Allain-Barbier L., Lasne M.-C., Marrière E., *J. Labelled Compds Radiopharm.*, sous presse.
- [19] Aubert C., Perrio-Huard C., Lasne M.-C., *J. Chem. Soc., Perkin I*, sous presse.
- [20] a) Collins M., Lasne M.-C., Barré L., *J. Chem. Soc., Perkin I*, **1992**, p. 3185 ; b) Lasne M.-C., Barré L., Huard C., Le Secq B., Collins M., *Appl. Radiat. Isot.*, **1994**, *45*, p. 1085.
- [21] Piarraud A., Lasne M.-C., Barré L., Vaugeois J. M., Lancelot J. C., *J. Labelled Compds Radiopharm.*, **1993**, *32*, p. 253.

Achema 97 : les technologies chimiques à un tournant de leur évolution

Francfort, 9-14 juin 1997

Pascal Cordier * ingénieur ENSCP

Le taux de participation à la 25e édition de l'Achema (700 présentations, 3 700 exposants venants de 46 pays, avec une proportion de 34 % d'exposants étrangers) met en évidence deux tendances :

- La chimie se mondialise.
- Le rôle de l'innovation en chimie est de plus en plus important.

En fait, il semble que la chimie est en train de connaître de profondes modifications structurales. Un thème récurrent dans les conférences de l'Achema 97 est notamment la notion de «sustainable development», rompant totalement avec l'approche traditionnelle de la chimie. De plus, deux secteurs de la chimie semblent connaître des transformations manifestes : ce sont les biotechnologies et la conception des procédés de l'industrie chimique.

La philosophie du « sustainable development »

La notion de «sustainable development» que l'on peut traduire en français par «développement durable, compatible avec le futur» reflète un souci de s'orienter vers des solutions adaptées aux besoins de la génération actuelle mais ne nuisant pas aux générations futures, ce qui passe notamment par la préservation des ressources naturelles, le recyclage, la diminution des consommations d'énergie et l'utilisation de technologies ne nuisant pas à l'ensemble de l'écosystème. Ces idées ont été particulièrement développées par deux associations très remarquées au sein de l'Achema 97 :

- le WBCSD (World Business Council for Sustainable Development) de Genève, créé en Janvier 1995.

- le STD (Dutch government's interdepartmental research program on Sustainable Technological Develop-

ment) qui développe le concept de «backcasting». Opposée au «forecasting» (prévision) qui étudie l'impact des technologies actuelles sur notre futur, le «backcasting» définit un futur viable et cherche à se donner les moyens d'y accéder en modifiant les technologies actuelles. Selon le STD, 5 grands axes sont à développer :

- le passage graduel des combustibles fossiles à d'autres combustibles issus de la biomasse,
- l'exploitation de l'énergie solaire (ex : les cellules photovoltaïques),
- la valorisation des plantes (ex : la pomme de terre comme source de composés en C₅ et C₆),
- l'exploitation du bois, notamment comme matériau de construction,
- l'amélioration des rendements des procédés de l'industrie dans l'optique d'une économie des matières premières.

Les exemples ne manquent pas en ce qui concerne l'ensemble des efforts réalisés par l'industrie chimique pour modifier son impact sur l'environnement :

- utilisation de peroxyde d'hydrogène

activé par rayonnement ultraviolet comme méthode d'épuration d'eaux usées ou de gaz d'échappement (société Degussa de Francfort/Main),

- mise au point d'un four solaire (DLR de Cologne, établissement de recherches aérospatiales), dont les applications sont diverses :

- recherche sur le stockage de l'énergie solaire,
- recherche sur les matériaux,
- synthèses photochimiques solaires (PROPHIS) : photopolymérisations, polycycloadditions, cyclisations catalytiques photoassistées...

- développement d'un chromatographe liquide à haute pression en continu (société Prior Technologie de Götzis en Autriche) permettant la purification des eaux usées (élimination de polluants de type ions métalliques, par exemple).

- élaboration d'un four à craquage de produits sulfurés, transformés en acide sulfurique directement réutilisable dans l'industrie (service environnement de Rhône-Poulenc).

- développement du recyclage de

* Société Française de Chimie, 250, rue Saint-Jacques 75005 Paris. Tél. : 01.40.46.71.60. Fax : 01.40.46.71.61. E-mail : sfc@sfc.fr

l'emballage aluminium (société Alcan Deutschland).

- synthèse de granulés d'aérogel de silice nanoporeux (Hoechst), notamment comme solution non polluante pour l'isolation thermique.

Du nouveau dans le domaine des biotechnologies

Le domaine des biotechnologies, et particulièrement celui de la biopharmaceutique, connaît actuellement une révolution : la biologie des systèmes

La biologie moléculaire classique s'intéresse à l'étude d'une seule protéine ou d'un seul segment d'ADN à la fois. Cette méthode d'investigation, longue et coûteuse (12 à 15 ans d'étude pour un coût moyen de 350 millions de dollars pour l'élaboration d'un médicament nouveau) réduit considérablement le champ d'investigation de la pharmacologie. La biologie des systèmes, elle, permet l'étude d'une centaine de molécules en parallèle, ce qui permet à la fois la réduction des coûts de recherche et une augmentation notable de la vitesse d'investigation et d'innovation.

Les instruments de la biologie vont donc avoir à évoluer. Un exemple d'outil adapté à la biologie des systèmes est la Symbiot Workstation de PerSeptive Biosystem : il s'agit d'une interface robotisée capable de préparer des échantillons biologiques directement analysables en spectrométrie de masse. La capacité d'analyse de cet appareil est d'un millier d'échantillons par jour. Les applications dans le domaine de la biologie sont nom-

LES NOUVEAUTÉS DU 25^e Achema

La 25^e édition de l'Achema présente des nouveautés par rapport aux années précédentes :

- *Voice of Achema* : il s'agit d'un CD-Rom, accessible en allemand, anglais, français et espagnol, qui remplace désormais le classique et encombrant Achema yearbook en trois volumes. Il regroupe des données sur plus de 4 000 compagnies et environ 400 universités et instituts de recherche. Autre avantage par rapport au yearbook classique : il est accompagné d'un dictionnaire quadrilingue regroupant 12 000 termes techniques concernant l'industrie chimique.

- Le prix Achema de la télévision : décerné cette année au film «Coincidence in Research» de Martin Schneider, il récompense un film présentant les technologies chimiques de façon intéressante et suffisamment claire pour être accessible à une large gamme de téléspectateurs.

- Les coupes du jubilé, accordées à 3 entreprises présentes à chacune des 25 éditions de l'Achema :

- la société Maihak de Hambourg, fabricant d'appareils de mesure concernant l'environnement et qui exposait déjà en 1920 un système de mesure du taux de CO₂ dans les gaz d'échappement. Elle présentait cette année l'analyseur de pollution des eaux Tocor 20, fiable, peu onéreux et extrêmement rapide.

- les éditions Wiley-VCH de Weinheim publiant plus de 50 journaux spécialisés dont le fameux *Angewandte Chemie*.

- la société Sartorius de Göttingen, spécialisée dans la manufacture de balances de précision et d'équipements mettant en œuvre la séparation membranaire.

breuses : séquençage d'ADN, élaboration de génotypes...

Nouvelles méthodes de conception de procédés pour l'industrie chimique

Dans le domaine de la simulation et de la conception de nouveaux procédés pour l'industrie, un pas en avant a été effectué : l'idée a été d'utiliser les technologies d'Internet pour créer des systèmes de type client-serveur permettant l'exploitation en parallèle de plusieurs logiciels de simulation. Deux grands systèmes ont été exposés à l'Achema 97 :

- Hyperplant : il s'agit d'un système

alliant les performances de deux logiciels de conception bi- et tridimensionnels. Il constitue le premier pas vers un projet, Virtual Plant, qui sera capable d'intégrer une simulation en temps réel à la visualisation de l'installation en 3-dimensions.

- Simulation Manager : ce système a été créé afin de pallier une difficulté majeure rencontrée avec les simulateurs. En effet, les simulateurs classiques ne s'intéressent qu'à l'optimisation d'un paramètre particulier de l'installation. En utilisant les possibilités de différents simulateurs performants, Simulation Manager est capable d'optimiser les différents paramètres d'un système complexe.

Synthèse d'un inhibiteur d'enzyme : le 2-aza-2,3-dihydrosqualène

Manipulation pour les étudiants en licence et maîtrise de chimie

Pierre Llopiz* maître de conférences, Serge Neunlist* maître de conférences

Summary : *The synthesis of 2-aza-2,3-dihydrosqualen*

The synthesis of 2-aza-2,3-dihydrosqualen from squalen is described on educational point of view. The target molecule is an inhibitor of the 2,3-oxidosqualen cyclase involved in biosynthesis of sterols. The experimental part is now well perfected. The gap between chemistry and biological sciences can be filled thanks to this synthesis, leading to a supplementary motivation for students.

Mots clés : *Synthèse, inhibiteur, enzyme, squalène.*

Key-words : *Organic synthesis, inhibitor, enzym, squalen.*

La chimie organique peut être définie comme la chimie des composants du monde vivant. Pour l'enseignant cela permet des « diversions » qui ne peuvent qu'éveiller l'intérêt des étudiants.

La synthèse multistade suivante en est une illustration concrète ; elle met en évidence l'interactivité entre synthèse organique et sciences biologiques au sens large, le produit final de cet enchaînement réactionnel ayant été reconnu comme inhibiteur non compétitif de la 2,3-oxidosqualène-cyclase [1]. Nous avons constaté que le fait de montrer clairement l'utilité biologique des produits, tant intermédiaires que finals, sensibilise nettement les étudiants et les motive d'autant plus qu'ils sont conscients de la finalité de leur travail.

Du point de vue expérimental, cette manipulation en cinq étapes consécutives (*figure 1*) passe en revue différents mécanismes réactionnels et fait appel à de nombreuses techniques. La pureté des produits est contrôlée par spectroscopie d'absorption infrarouge et par résonance magnétique nucléaire du proton.

La curiosité des étudiants a toujours nécessité, de la part des enseignants, des développements à propos de la structure des membranes cellulaires [2] ainsi que du mode d'action et de la provenance des molécules jouant le rôle de renforçateur membranaire (hopanoïdes pour les procaryotes, stérols pour les eucaryotes) (*figure 2*) [3]. Les voies de biosynthèse menant au squalène et au 2,3-oxidosqualène [4, 5, 6] peu-

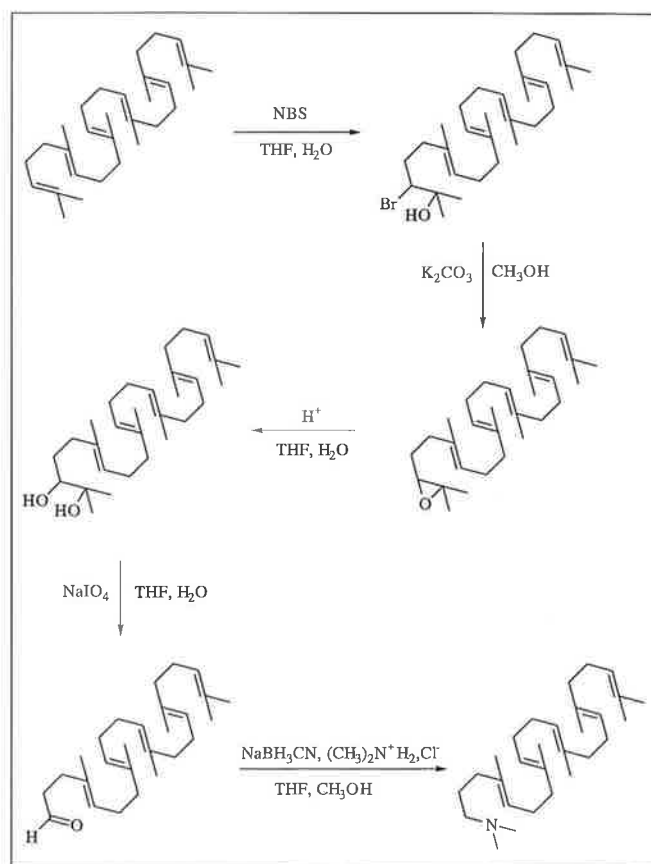


Figure 1 - Synthèse du 2-aza-2,3-dihydrosqualène.

* Laboratoire de limnologie organique, URA 135 du CNRS, École Nationale Supérieure de Chimie de Mulhouse, 3 rue Alfred Werner, 68093 Mulhouse Cedex.

Tél. : 03.89.42.70.20. Fax : 03.89.43.77.90.

E.mail : P.Llopiz@univ-mulhouse.fr ou S.Neunlist@univ-mulhouse.fr

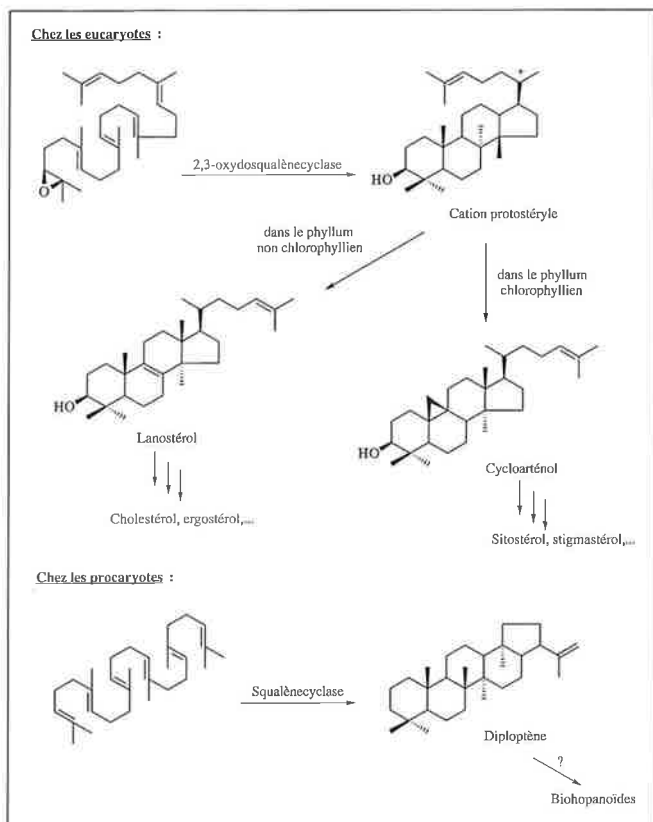


Figure 2 - Réactions menant aux renforceurs membranaires.

vent être explorées ainsi que les techniques de marquages pour suivre les intermédiaires biosynthétiques. Il est naturel après cela d'aborder les différences entre procaryotes et eucaryotes et les discussions s'achèvent en général autour des thèmes de l'évolution.

Tous les rendements mentionnés dans le texte sont des moyennes statistiques obtenues ces dernières années à partir des résultats d'une soixantaine d'étudiants.

La première étape est une addition électrophile sur une double liaison carbone-carbone. Elle illustre les difficultés à travailler sur des substrats plurifonctionnels : le produit souhaité est obtenu avec un rendement moyen ($\rho = 30\%$ après purification par chromatographie). Toutefois, le squalène de départ est un produit commercial bon marché et 20 grammes suffisent pour mener à son terme la séquence réactionnelle. En suivant strictement les conditions opératoires, notamment en ce qui concerne les conditions de solvation favorisant le repliement de la chaîne carbonée et donc l'attaque à une extrémité, on obtient 7 g de monobromhydrine du squalène. La séparation par flash-chromatographie est un peu fastidieuse ; pour beaucoup d'étudiants, c'est le premier contact avec cette technique et cela permet d'appréhender de façon concrète les possibilités et les limites de ce type de purification.

L'obtention de 2,3-oxidosqualène, par un mécanisme de type S_N2 intramoléculaire, s'effectue sans difficulté avec un très bon rendement (90 %) sans purification supplémentaire. Le composé obtenu est un intermédiaire clé de la biosynthèse des stérols [7]. Si tous les étudiants ont entendu parler de cholestérol, il n'en est pas de même pour son rôle de renforceur membranaire ; il faut, à ce moment du travail, parler des

membranes biologiques, des hormones stéroïdes et des autres substances chimiques de structure ou de fonctions analogues.

La troisième étape consiste à hydrolyser l'époxyde, en milieu acide, pour former le vic-diol ($\rho = 70\%$). Elle est suivie de la coupure de la liaison carbone-carbone par le périodate de sodium pour former le tris-nor-squalène aldéhyde ($\rho = 90\%$) ; cela représente la perte de trois atomes de carbone de la molécule initiale et peut sembler curieux aux yeux de nos étudiants. Il faut leur expliquer que c'est la meilleure et la voie la plus facile pour substituer un atome d'azote à un atome de carbone dans la chaîne carbonée.

Enfin, la cinquième étape, une amination réductive ($\rho = 45\%$), mène au produit final désiré qui permet une discussion approfondie sur les inhibiteurs enzymatiques et leur utilité en pharmacologie ou pour l'étude de mécanismes enzymatiques.

Une telle synthèse, dont le rendement global se situe autour de 7,5 %, peut être effectuée dans tous les laboratoires de chimie car elle ne nécessite aucun équipement particulier. Incluse dans les cursus universitaires classiques, elle favorise l'ouverture d'esprit interdisciplinaire nécessaire à une meilleure intégration des étudiants dans le monde du travail.

Partie expérimentale

Monobromhydrine du squalène

(3-bromo-2,6,10,15,19,23-hexaméthyltétraéico-6,10,14,18,22-pentaèn-2-ol)

Le tétrahydrofurane doit être préalablement déperoxydé par passage sur une colonne d'alumine activée [8].

Dissoudre 20 g de squalène dans 15 mL de tétrahydrofurane et refroidir à 0 °C en agitant ; ajouter de l'eau jusqu'à voir apparaître un trouble (condition importante pour favoriser le repliement de la chaîne carbonée du squalène, le rendant plus réactif aux extrémités). Additionner lentement 11 g de N-bromosuccinimide et suffisamment d'eau pour que la solution reste trouble. Maintenir sous agitation à 0 °C pendant 1 heure après la fin de l'addition, puis rajouter 15 mL d'eau. Une chromatographie sur couche mince de silice (éluant : dichlorométhane) permet de voir le produit désiré ($R_f = 0,45$) ainsi qu'un produit secondaire plus polaire qui est la dibromhydrine. Évaporer le solvant puis extraire le milieu réactionnel au pentane ; séparer la phase organique, la faire sécher sur sulfate de magnésium, filtrer et évaporer le pentane. L'huile obtenue, mélange de mono- et de dibromhydrine du squalène, doit être chromatographiée sur colonne de gel de silice (0,040-0,063 mm) en utilisant du dichlorométhane comme éluant.

Infrarouge : $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) = 3 600-3 400, 3 000-2 850, 1 665, 1 450, 1 380, 1 220, 1 150, 1 110, 940, 835, 775.

RMN ¹H (CDCl₃, TMS) : $\delta = 1,32$ (3H, s), 1,34 (3H, s), 1,65 (6x3H, m), 2,05 (18H, s), 3,97 (1H, dd), 5,20 (5H, m).

2,3-Oxydosqualène

Mélanger 6 g de monobromhydrine de squalène et 6 g de carbonate de potassium dans 150 mL de méthanol ; agiter à température ambiante pendant 3 heures en suivant l'avance-

ment de la réaction par CCM (éluant : dichlorométhane), le produit ($R_f = 0,55$) étant légèrement moins polaire que le réactif. Ajouter 90 mL d'eau puis évaporer le méthanol ; la solution aqueuse est extraite au pentane. Séparer la phase organique ; la sécher sur sulfate de magnésium, filtrer et évaporer le solvant pour obtenir le 2,3-oxydosqualène.

Infrarouge : $\bar{\nu}$ (cm^{-1}) = 3 000-2 850, 1 665, 1 450, 1 380, 1 150, 1 110, 835, 745, 690.

RMN ^1H (CDCl_3 , TMS) : $\delta = 1,28$ (3H, s), 1,32 (3H, s), 1,65 (6x3H, m), 2,05 (18H, m), 2,70 (1H, t), 5,20 (5H, m).

Abréviations

CCM	: chromatographie sur couche mince
R_f	: rapport frontal
RMN	: résonance magnétique nucléaire
TMS	: tétraméthylsilane
s	: singulet
d	: doublet
t	: triplet
m	: multiplet

2,3-Dihydrosqualène-2,3-diol

Mélanger, sous atmosphère d'azote, 5 g de 2,3-oxydosqualène, 50 mL de tétrahydrofurane et 8 mL d'acide perchlorique à 3 %. Laisser agiter une nuit sous atmosphère inerte. Vérifier par CCM (éluant : dichlorométhane) qu'il ne reste plus de réactif. Évaporer le tétrahydrofurane puis ajouter 50 mL d'eau. Extraire au diéther ; après séparation, laver la phase organique avec une solution aqueuse saturée d'hydrogencarbonate de sodium puis à l'eau ; la sécher sur sulfate de magnésium et évaporer l'éther.

Infrarouge : $\bar{\nu}$ (cm^{-1}) = 3 600-3 200, 3 000-2 850, 1 665, 1 450, 1 380, 1 120, 1 070, 835, 600.

RMN ^1H (CDCl_3 , TMS) : $\delta = 1,15$ (3H, s), 1,18 (3H, s), 1,62 (6x3H, m), 2,02 (18H, m), 3,40 (1H, m), 5,20 (5H, m).

Tris-nor-squalène aldéhyde

Dissoudre 2 g de 2,3-dihydrosqualène-2,3-diol dans 20 mL de tétrahydrofurane. Mettre sous atmosphère d'azote et agiter pendant 2 heures avec une solution de 3 g de période de sodium dans 8 mL d'eau. Ajouter alors 60 mL d'eau

et extraire au diéther. Séparer la phase organique et la sécher sur sulfate de magnésium.

Le Tris-nor-squalène aldéhyde est obtenu après évaporation du solvant. Légèrement fragile, il doit être engagé rapidement dans l'étape suivante.

Infrarouge : $\bar{\nu}$ (cm^{-1}) = 3 000-2 850, 1 720, 1 665, 1 450, 1 380, 1 150, 1 110, 1 020, 840.

RMN ^1H (CDCl_3 , TMS) : $\delta = 1,62$ (6x3H, m), 2,02 (18H, m), 2,40 (2H, m), 5,20 (5H, m), 9,72 (1H, s).

2-Aza-2,3-dihydrosqualène

((4*E*,8*E*,12*E*,16*E*)-*N,N*-diméthyl-4,8,13,17,21-pentaméthyl-docosa-4,8,12,16,20-penténylamine)

Dissoudre 1 g de tris-nor-squalène aldéhyde dans 20 mL de mélange tétrahydrofurane/méthanol (1/1; v/v) sous atmosphère d'azote. Ajouter, sous agitation, une solution de 0,5 g de cyanoborohydrure de sodium et 1 g de chlorhydrate de diméthylamine dans 20 mL de méthanol. Maintenir l'agitation pendant la nuit. Vérifier par CCM la présence du produit désiré (éluant : chloroforme/méthanol/triéthylamine ; 80/20/1, v/v ; $R_f = 0,6$). Additionner 100 mL d'eau, agiter puis évaporer les solvants. Extraire au diéther ; laver la phase organique à l'eau et la sécher sur sulfate de magnésium. L'évaporation du solvant donne le produit final avec une pureté satisfaisante.

Infrarouge : $\bar{\nu}$ (cm^{-1}) = 3 000-2 850, 1 665, 1 450, 1 380, 1 220, 1 145, 1 100, 1 060, 1 040, 830, 760.

RMN ^1H (CDCl_3 , TMS) : $\delta = 1,58$ (6x3H, m), 2,02 (18H, m), 2,40 (2x3H, s), 2,50 (2H, d), 5,20 (5H, m).

Références

- [1] Duriatti A., Bouvier-Navé P., Benveniste P., Schuber F., Delprino L., Balliano G., Cattel L., *Biochem. J.*, **1985**, *34*, p. 2765-2777.
- [2] Stryer L., *Biochemistry*, Freeman, New York, **1988**, p. 283-312.
- [3] Ourisson G., Rohmer M., Poralla K., *Ann. Rev. Microbiol.*, **1987**, *41*, p. 301-333.
- [4] Stryer L., *Biochemistry*; Freeman, New York, **1988**; p. 555-558.
- [5] Rohmer M., Knani M., Simonin P., Sutter B., Sahn H., *Biochem. J.*, **1993**, *295*, p. 517-524.
- [6] Rohmer M., Seemann M., Horbach S., Bringer-Meyer S., Sahn H., *J. Amer. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, p. 2564-2566.
- [7] Abe I., Rohmer M., Prestwich G. D., *Chem. Rev.*, **1993**, *93*, p. 2189-2206.
- [8] Perrin D.D., Armarego W.L.F., *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon press, Oxford, **1988**, p. 284.

Chiasme et chimie organique

Philippe Compain* docteur ingénieur

Summary : *Chiasmus and organic chemistry*

Organic chemistry appears as a domain at the junction of two antithetic couples : total synthesis/synthetic methodology ; design/chance. Supported by various examples and by scientists or philosophers's thoughts, this approach of a young science is depicted with the philosophical figure of chiasmus.

Mots clés : *Synthèse totale, méthodologie de synthèse, conception, hasard, chiasme.*

Key-words : *Total synthesis, synthetic methodology, design, chance, chiasmus.*

Lors d'une conférence donnée à l'ENS de Lyon, le professeur Pierre-Gilles de Gennes estimait qu'il fallait trois ans pour acquérir une science théorique. Pour une science expérimentale, la durée était portée à dix ans. Jeune docteur en chimie organique, me voilà donc parvenu presque à mi-chemin de cet apprentissage si long et si difficile. Au moment de franchir ce premier cap décisif, j'aimerais faire le témoignage du regard porté par un jeune chercheur sur sa discipline. Ce témoignage aura la témérité de présenter une vision personnelle d'une science aussi vaste et complexe que la chimie organique.

La chimie organique est une science expérimentale, mais ce domaine qui compte plus de dix millions de molécules et trois cent mille réactions référencées peut apparaître pour le nouvel arrivant comme un pays exotique dont la langue officielle bien vivante se pratique dans les laboratoires de recherche. Un témoignage peu encourageant nous est présenté par l'un des premiers explorateurs de cette contrée sauvage : F. Wöhler. Celui-ci écrit en 1835, sept ans après avoir réalisé la synthèse de l'urée : « *La chimie organique pourrait bien rendre fou n'importe qui. Elle m'apparaît comme une forêt vierge dans laquelle on n'ose se risquer* » [1]. On peut aussi y voir un jeu de construction magnifique, le jeu de Légo de notre enfance, infiniment compliqué, auquel on peut confronter son imagination, sa créativité, son intelligence, son habileté

mais aussi sa volonté et sa ténacité. Devant le jeune apprenti chercheur s'ouvre l'attrayante perspective de l'infini ; infinité de combinaisons, de formes, de propriétés si bien pressenties par Démocrite cinq siècles avant notre ère. Dans sa définition corpusculaire de l'univers, il postule que chaque chose est composée de minuscules particules appelées atomes, dont la combinaison est infinie d'une infinité de façons.

Synthèse totale et méthodologie de synthèse

Puis vient le temps de l'apprentissage. L'espace est divisé en deux pôles que tout semble opposer. D'un côté, les uns développent des stratégies en vue de la synthèse totale de molécules complexes. De l'autre, les acteurs des méthodologies de synthèse s'efforcent de découvrir et d'élaborer de nouvelles réactions. La capitale de l'ensemble, avec ses grands composés (vitamine B₁₂, taxol, palytoxine etc.) comme autant de monuments, est nommée

« molécule cible ». Elle constitue le cœur de la chimie organique qu'elle soit naturelle, conçue pour son intérêt théorique, biologique, médical ou ses propriétés physiques.

Tout d'abord, ce qui fait rêver le nouvel arrivant, ce sont les histoires des grandes batailles gagnées en synthèse totale. Le chimiste organicien se transforme en stratège et mobilise l'ensemble de ses connaissances et de son art. La synthèse totale apparaît comme la forme la plus pure de l'expression de la chimie organique. C'est aussi la plus difficile. Dans ce cas, il n'existe aucun compromis, aucune échappatoire à la structure intangible donnée par la nature. Depuis la synthèse de l'urée en 1828 par F. Wöhler, la complexité des molécules synthétisées a été croissante. Mais, depuis le début des années 90, les challenges relevés ont profondément influencé les mentalités et donné une confiance énorme dans la puissance de la chimie organique. En effet il y a encore 5 ans, le taxol [2], la palytoxine [3] ou bien la bréviétoxine [4] paraissaient encore bien loin de portée.

* Laboratoire de chimie organique I, UMR 5622 du CNRS, Université Lyon I, CPE Lyon, bât. 308, 43, bd du 11 Novembre 1918, 69622 Villeurbanne Cedex. Tél : 04.72.43.14.15. Fax : 04.72.43.12.14. E-mail : vicart@univ-lyon1.fr

Maintenant, la préparation de molécules aussi incroyablement complexes que la maitotoxine [5] est envisagée sereinement (figure 1).

La difficulté de la synthèse totale réside dans l'utilisation optimale de l'ensemble des données de la littérature pour atteindre une molécule ou une structure cible donnée et inflexible. On trouve la difficulté inverse en méthodologie de synthèse. Ici le but est beaucoup plus ouvert, l'intérêt premier étant la nouveauté. Par contre, la base de départ est souvent faible et reste à trouver. Dans un cas, il faut combiner une masse immense de connaissances et de possibilités en vue d'un but unique, dans l'autre, il faut trouver, défricher, avec un objectif beaucoup plus ouvert. Une fois le sillon mis à jour, les résultats s'accumulent rapidement jusqu'à extinction de la veine qui s'avère incroyablement riche ou désespérément mince. Commence alors une longue quête vers la prochaine oasis au milieu de résultats décevants ou, pire, connus.

Ce qui oppose synthèse totale et méthodologie de synthèse oppose également les protagonistes de ces deux disciplines. Les premiers reprochent la facilité et la rapidité d'obtention des résultats, en oubliant la phase de conquête toujours difficile et aléatoire. Les seconds soulignent la lenteur et le côté fastidieux de la synthèse totale. Pourtant les méthodologistes sont attirés invariablement vers la synthèse totale, à la fois pour valoriser leurs travaux mais peut-être aussi pour goûter, comme le souligne S. Hanessian [6], la récompense que constitue toujours l'obtention d'une molécule complexe. Les stratégies de la synthèse totale sont également invariablement attirés par la méthodologie et cela sans doute à cause du frisson de nouveauté que ressent toujours le découvreur d'une nouvelle méthodologie.

Les deux pôles qui constituent la chimie organique sont en apparence opposés, pourtant ils sont inextricablement imbriqués l'un dans l'autre. La méthodologie de synthèse constitue la matière première de la synthèse totale et la synthèse totale engendre la méthodologie de synthèse. Les propos de R.B. Woodward [7], un des grands acteurs de la synthèse totale, sont particulièrement édifiants : « *Chemical syn-*

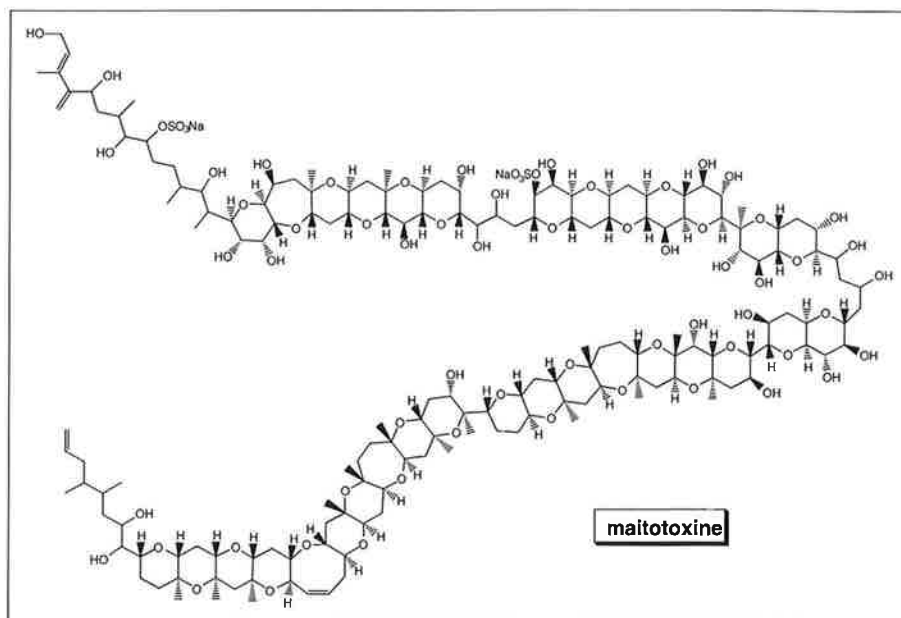


Figure 1 - La maitotoxine.

thesis always has some element of planning in it. But, the planning should never be too rigid. Because, in fact, the specific objective which the synthetic chemist uses as the excuse for his activity is often not of special importance in the general sense ; rather, the important things are those that he finds out in the course of attempting to reach his objective ».

Pour illustrer l'essence même de la synthèse totale, K.C. Nicolaou cite un poète grec contemporain C.P. Cavafy [8]. Dans son poème Ithaca, qui évoque un rite initiatique sous la forme d'un voyage merveilleux, le poète nous fait ressentir que la quête d'un but est souvent bien plus riche et importante que le but lui-même. Parallèlement, si on considère l'étymologie du mot méthodologie, on trouve les mots grecs *odos*, le chemin et *meta*, vers. Au sens le plus pur, la méthode n'est donc rien d'autre qu'un chemin vers.

Le chimiste organicien doit donc intégrer pleinement les deux aspects de sa discipline. Depuis plusieurs années, les grands acteurs de la chimie organique ont montré un souci constant de combiner synthèse totale et nouvelles méthodologies de synthèses. Et c'est ce qui fait leur force. Ainsi E.J. Corey conçoit des stratégies de synthèse dans lesquelles certaines réactions restent à découvrir au cours de l'étude [9]. Parvenu à la synthèse d'une molécule mythique, la bréviétoxine, K.C. Nicolaou a également le souci de mettre

en avant les progrès accomplis en méthodologie de synthèse dans le domaine de la formation des éthers cycliques.

L'idéal consiste à trouver une méthodologie « sur mesure » pour une famille de molécules cibles. Dans ce type d'approche, assez récente, la vision de la molécule est globale. Ce n'est plus liaison par liaison que l'on fabrique la molécule mais groupe de liaisons par groupe de liaisons. Les travaux pionniers du groupe de O. L. Chapman lors de la synthèse de la carpanone en 1971 illustrent avec force l'intérêt de ce type d'approche [10]. Par le choix d'une méthodologie globale et parfaitement appropriée, cette molécule complexe a pu être synthétisée en seulement deux étapes (figure 2).

C'est donc en se plaçant à la frontière de deux aspects en apparence antithétiques de la chimie organique que l'on peut atteindre le meilleur.

Hasard et conception

Mais ce qui fait la richesse de la chimie organique, c'est qu'elle porte en elle un autre couple antithétique qui est inhérent à toute science empirique. C'est une science, mais c'est précisément une science empirique. D'un côté, on trouve la pensée, le savoir, le déterminisme et de l'autre, l'action, l'intuition, le hasard dans un échange permanent entre conception et matière. Ainsi

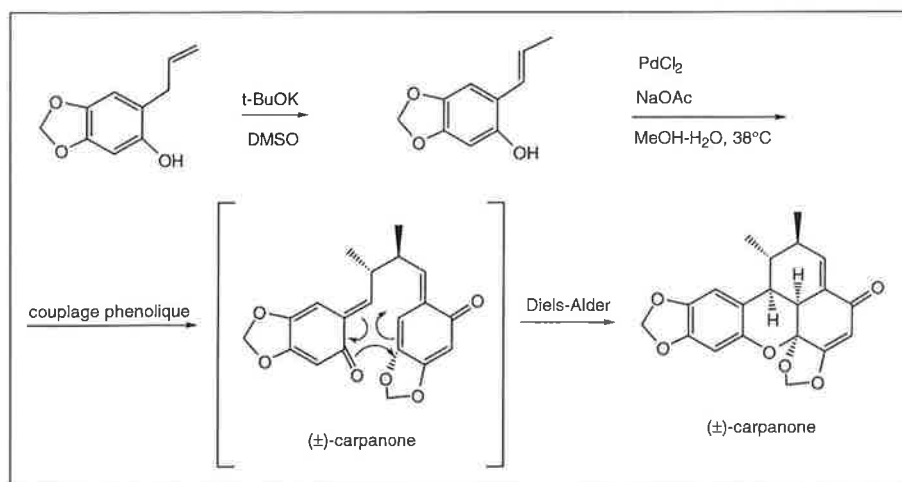


Figure 2 - Synthèse de la (±)-carpanone par Chapman et al.

F. Bacon donne dès le XVII^e siècle cette définition de l'expérimentation : « Lorsque la simple expérience se présente d'elle-même on la nomme hasard, lorsqu'elle est recherchée on la nomme expérimentation » [11].

En chimie et plus particulièrement en chimie organique, la conception est un acte clé puisque de façon spécifique, qu'elle prenne la forme d'une stratégie de synthèse, d'une méthodologie ou d'une molécule, « La chimie crée son objet. Cette faculté créatrice, semblable à celle de l'art lui-même, la distingue des sciences naturelles ou historiques » (M. Berthelot).

Au mot science se trouve associé le mot empirique dont la connotation péjorative reflète bien l'opposition entre l'aspect trivial de la matière et la noblesse de la pensée. Au XVIII^e siècle, l'empirique était le rebouteux du village, bienveillant et sans mandat, le plus souvent un charlatan.

Dans son livre *L'imprévu ou la science des objets trouvés* [12], J. Jacques évoque le combat féroce et permanent que se livrent l'expérience et la théorie. Face à une théorie qui explique et prévoit, s'oppose l'expérience qui infirme, confirme mais aussi bien souvent qui trouve l'inattendu. Ainsi pour J. Jacques « l'imprévu ne peut être qu'expérimental ». F. Jacob, prix Nobel de médecine en 1965, souligne également dans son livre *La souris, la mouche, et l'homme*, l'importance et la force de l'imprévisible en science : « L'imprévisible est dans la nature même de l'entreprise scientifique. Si ce que l'on va trouver est vraiment nouveau, alors c'est par définition quelque

chose d'inconnu à l'avance. [...] Le résultat qui tourne comme prévu est parfois intéressant. Mais il présente beaucoup plus de valeur si c'est une surprise. En fait, on peut presque mesurer l'importance d'un travail scientifique à l'intensité de la surprise qu'il provoque » [13].

Ainsi il faut se méfier d'un excès de connaissance qui, selon H. Yuwaka, peut conduire à une sorte de paralysie de la créativité : « Connaître beaucoup de choses aide à en découvrir de nouvelles, mais cela a aussi l'effet de nous immobiliser progressivement ». Bien que scientifiques, nous devons garder notre esprit ouvert et continuer à percevoir intuitivement l'univers avec des yeux d'enfant. Une fois encore, c'est à la frontière de science et empirisme, d'intelligence et d'instinct qu'il faut parvenir à se placer. Une formule de H. Bergson résume cette conception : « Il y a des choses que l'intelligence seule est capable de chercher, mais que par elle-même elle ne trouvera jamais. Ces choses, l'instinct seul les trouverait, mais ne les cherchera jamais » [14].

Bien sûr, la démarche scientifique ne se limite pas seulement à une attente passive d'un signe du hasard. Traquer l'imprévu, en faire l'un des outils du chercheur, est une ambition qui nécessite une grande ténacité et beaucoup de travail. « Ich habe nicht mehr Glück als Sie, aber ich probiere mehr als Sie [Je n'ai pas plus de chance que vous, mais j'essaye plus que vous.] » (A. Von Baeyer) [15]. Dans le cadre d'une recherche méthodique et planifiée, il faut que le chercheur soit attentif aux observations inattendues que des phé-

nomènes étrangers à ses objectifs immédiats peuvent susciter. Cette attitude peut nous aider à approcher l'art difficile des trois princes de Serendip (l'ancienne appellation de Ceylan, actuellement Sri Lanka) qui, par une grande ouverture d'esprit et une curiosité naturelle, parvenaient toujours à faire par hasard des découvertes merveilleuses. A partir du conte *The three princes of Serendip*, tiré de la mythologie persane, Horace Walpole a forgé le mot anglais magnifique *serendipity*.

Chiasme

La démarche philosophique, notamment chez G. W. H. Hegel, se place souvent au cœur de notions opposées afin de saisir leur unité en passant de la thèse à l'antithèse pour accéder à la synthèse. Cette approche, en surmontant les contradictions apparentes, a pour but de développer la pensée et la compréhension par le questionnement. Et c'est le questionnement qui pour G. Bachelard est au cœur de l'esprit scientifique : « Avant tout, il faut savoir poser des problèmes [...]. Dans la vie scientifique, les problèmes ne se posent pas d'eux-mêmes. C'est précisément ce sens du problème qui donne la marque du véritable esprit scientifique. Pour un esprit scientifique, toute connaissance est une réponse à une question. S'il n'y a pas de questions, il ne peut y avoir de connaissance scientifique » [16].

Pour schématiser les deux derniers paragraphes, on peut avoir recours à la figure philosophique du chiasme, du grec *khiasma*, le croisement. Ce dispositif en forme de croix, utilisé par de nombreux philosophes (de Platon à Heidegger et Merleau-Ponty), est composé de quatre éléments qui s'entrelacent sous forme d'une double antithèse. Le chiasme a pour but de replacer dans une démarche unitaire la tension du questionnement pour favoriser la compréhension de concepts ou de notions complexes. L'ensemble de la démarche de la chimie organique s'inscrit donc dans cette double diagonale : synthèse totale/méthodologie de synthèse et conception/hasard. Au centre, on trouve l'essence même de cette discipline symbolisée par la molécule cible (figure 3).

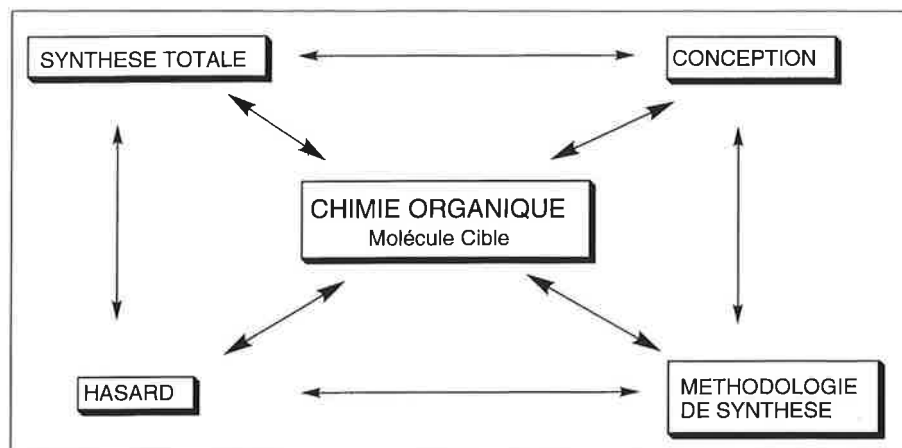


Figure 3 - Chiasme et chimie organique.

Les quatre voies sont présentes au carrefour et notre approche scientifique doit les prendre en compte simultanément. Négliger une des voies c'est prendre le risque d'une démarche incomplète, formelle ou aléatoire.

Ce chiasme prend sa source dans la pensée et l'action. D'une part, cette réflexion est issue de conférences, de lectures et de discussions enrichissantes qui ont jalonné mon apprentissage, mais à un niveau plus personnel, elle a simplement pour origine un travail de paillasse. La rédaction d'une thèse est un exercice bien difficile mais qui a l'avantage de donner le recul nécessaire avant de franchir une nouvelle étape. Ainsi, il m'est apparu que les travaux réalisés pendant ma thèse étaient une illustration simple du chiasme énoncé précédemment. Notre but initial concernait l'étude d'une transposition thermique (méthodologie de synthèse) dont

une des applications synthétiques possibles était la synthèse de composés azaspiraniques bioactifs les (-)-histrionicotoxines (molécules cibles). Selon les données de la littérature, le caractère concerté de la transposition d' α -hydroxyimines (méthodologie de synthèse) devait permettre de former, par un transfert de chiralité 1,2, le carbone quaternaire des (-)-histrionicotoxines de façon énantiopure (conception). A partir de l' α -aminocétone obtenue, la stratégie de synthèse imaginée (synthèse totale) nous a permis de réaliser une synthèse formelle de la (-)-perhydrohistrionicotoxine [17] (figure 4).

Mais celle-ci nous a également permis de découvrir par hasard une nouvelle voie d'accès à des γ -butyrolactones catalysée par des sels de palladium(II) (méthodologie de synthèse). La conception d'une stratégie de synthèse (synthèse totale) a, par la

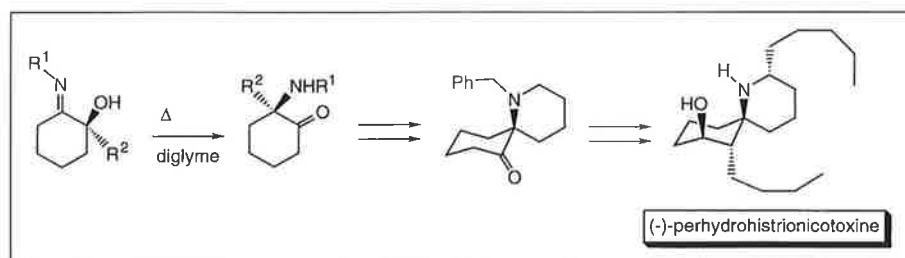


Figure 4 - Synthèse formelle de la (-)-perhydrohistrionicotoxine.

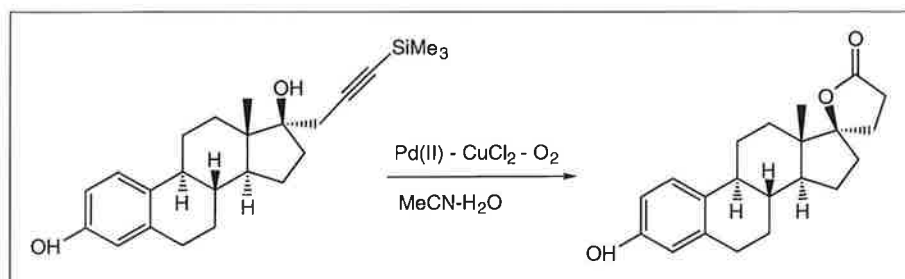


Figure 5 - Synthèse d'une γ -butyrolactone bioactive catalysée par des sels de palladium(II).

suite, été élaborée et nous a permis de préparer de façon rapide une γ -spirolactone bioactive en série stéroïde (molécules cibles) [18] (figure 5).

Il existe bien sûr dans la littérature des milliers d'exemples de ce type, dans lesquels la chimie organique prend de multiples chemins pour accéder à son but ; à savoir l'obtention de molécules cibles. Ce chemin, toujours varié, tortueux, souvent inattendu, passe toujours par les quatre pôles obligés que constituent les deux couples antithétiques : synthèse totale/méthodologie de synthèse et conception/hasard. J'ai évoqué ici des exemples tirés de mon expérience personnelle et non tirés de grandes synthèses totales qui seraient sans aucun doute bien plus édifiants. Malheureusement, dans ce dernier cas, l'histoire intime de leur réalisation nous est souvent inconnue. En effet, les publications, excepté dans de rares cas [19], rapportent pratiquement toujours les résultats épurés de tout échec et de tout tâtonnement et perdent ainsi une partie de leur caractère formateur.

Conclusion

Cet article a pour objectif de montrer quelle peut être la vision d'un jeune chercheur sur sa discipline et de la confronter, dans un échange d'idées et de connaissances, à celle de chercheurs confirmés dans le seul but de faire progresser sa réflexion.

Au moment de conclure, un souvenir d'enfant me revient à l'esprit. Il constitue pour moi le symbole de l'étendue du chemin qu'il reste à parcourir, malgré les immenses progrès accomplis en chimie organique. Au collège, le professeur nous expliqua que les êtres vivants étaient constitués de molécules, elles-mêmes composées de petites briques. La brique C, carbone, H, hydrogène, N, azote, P, phosphore, etc. Tout était simple et nous croyions pouvoir fabriquer un homme à partir de cette formule magique contenue dans le mot étrange : C.H.O.N.P.S.

Lorsque l'on voit la facilité avec laquelle le vivant élabore avec une remarquable sélectivité les molécules les plus complexes dans l'eau, à température ambiante et à pression atmosphérique, on mesure l'étendue des domaines qu'il reste à explorer. C'est

cet aspect qui fait de la chimie organique une discipline jeune.

Je remercie le professeur J. Goré pour avoir été le catalyseur de cette réflexion.

Références

- [1] Cité par M. Tubiana dans *Les Chemins d'Esculape, histoire de la pensée médicale*, Flammarion Paris, 1995.
- [2] Nicolaou K.C. *et al.*, *Nature* (London), 1994, 367, p. 630.; Holton R.A. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116, p. 1597 ; Holton R.A. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116, p. 1599 ; Danishefsky S.J. *et al.*, *Angew. Chem.*, Int. Ed. Engl., 1995, 34, p.1723 ; Wender P.A. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, 119, p. 2755 ; Wender P.A. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, 119, p. 2757.
- [3] Suh E.M., Kishi Y., *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116, p. 11205.
- [4] Nicolaou K.C. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, 117, p. 1171; Nicolaou K.C. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, 117, p. 1173.
- [5] Satake M., Ischida S., Yasumoto T., Murata M., Utsumi H., Hinomoto T., *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, 117, p. 7019.
- [6] Hanessian S., *Pure & Appl. Chem.*, 1993, 65, p. 1189.
- [7] Woodward R.B., *Proc. Robert A. Welch Foundation Conf. Chem. Res.*, 1969, 12, p. 3.
- [8] Nicolaou K.C., Sorensen E.J., *Classics in total synthesis*, VCH Publishers, Inc., New York (NY, États-Unis), 1996.
- [9] Corey E.J., *Angew. Chem.*, Int. Ed. Engl., 1991, 30, p. 455.
- [10] Chapman O.L., Engel M.R., Springer J.P., Clardy J.C., *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, 93, p. 6696.
- [11] Bacon F., *Novum Organum, Aphorisme* 82, PUF, Paris, 1986.
- [12] Jacques J., *L'imprévu ou la science des objets trouvés*, éd. Odile Jacob, Paris, 1990.
- [13] Jacob F., *La souris, la mouche et l'homme*, éd. Odile Jacob, Paris, 1997.
- [14] Bergson H., *L'évolution créatrice*, PUF, Paris, 1994.
- [15] Cité par Seebach D. *et al.* dans *Angew. Chem.*, Int. Ed. Engl., 1996, 35, p. 2708.
- [16] Bachelard G., *La formation de l'esprit scientifique. Contributions à une psychanalyse de la connaissance objective*, Vrin, Paris, 1938.
- [17] Compain P., Goré J., Vatèle J.M., *Tetrahedron*, 1996, 52, p. 6647.
- [18] Compain P., Vatèle J.M., Goré J., *Synlett*, 1994, p. 943 ; Compain P., Goré J., Vatèle J.M., *Tetrahedron*, 1996, 52, p. 10405.
- [19] Voir par exemple le récit de la synthèse du taxol par Nicolaou K.C. et Guy R.K., *Angew. Chem.*, Int. Ed. Engl., 1995, 34, p. 2079.

THE STREM PRODUCT LINE:

HIGH PURITY INORGANICS & ALKALI METALS
 METAL FOILS, WIRES, POWDERS & ELEMENTS
 METAL HALIDES, HYDRIDES & DEUTERIDES
 METAL OXIDES, NITRATES, CHALCOGENIDES
 METAL ACETATES & CARBONATES
 PRECIOUS METAL & RARE EARTH CHEMICALS
 FULLERENES
 CATALYSTS
 ORGANOMETALLICS
 ORGANOPHOSPHINES & ARSINES
 ORGANOFUORINE CHEMICALS
 PORPHINES & PHTHALOCYANINES
 METAL CARBONYLS & DERIVATIVES
 LIGANDS & CHIRAL LIGANDS

METALLOCENES
 ALKOXIDES
 VOLATILE PRECURSORS FOR MOCVD & CVD
 ELECTRONIC GRADE CHEMICALS

Contact us for your free copy of our new catalog.

STREM CHEMICALS, INC.

15, rue de l'Atome Tel. (33) 03 88 62 52 60
 Zone Industrielle Fax (33) 03 88 62 26 81
 67800 Bischheim
 France

Email: stremurope@compuserve.com



Épreuves sélectionnées des Olympiades nationales de la chimie

Chapitre 9 : Chimie industrielle (2e partie)

Tensio-actifs

1 - Phénomènes de surface

1.1 - Quelle est la grandeur responsable du rassemblement des liquides en gouttelettes sphériques ?

R : Tension superficielle.

1.2 - Comment désigne-t-on les substances susceptibles de modifier cette grandeur ?

R : Tensio-actifs.

1.3 - Quelle est la caractéristique de la structure moléculaire des substances citées en 1-2 qui leur confère la propriété considérée ?

R : Une partie de la molécule est soluble dans une phase (exemple : l'eau) et l'autre partie y est insoluble (abaisseurs de tension superficielle pour formation de mousses) ou est soluble dans une autre phase (abaisseurs de tension interfaciale pour les détergents, les émulsifiants).

1.4 - Est-il possible de créer une mousse stable avec un liquide pur ?

R : Non, car pour obtenir une mousse stable il faut pouvoir abaisser la tension superficielle par un agent qui se concentre en surface.

1.5 - Dans quels types d'activités domestiques les substances décrites en 1-2 sont-elles utilisées principalement ?

R : Nettoyage par mise en suspension des salissures. Émulsions alimentaires (moutarde dans la mayonnaise, la vinaigrette).

1.6 - Quelle est la plus anciennement connue de ces substances ?

R : Savon.

1.7 - Parmi les applications industrielles suivantes, repérer par une croix celles qui font jouer un rôle essentiel à ce type de substances :

Fonderie	R :
Détergence	x
Élaboration du verre	

Peinture	x (facilité d'étalement et de formation de film)
Séparation des minerais	x (flottation)
Préparation d'aliments	x (émulsions)
Forages pétroliers	x (amélioration des boues)
Électrometallurgie	
Extincteurs	x (formation de gouttes fines, de brouillards)
Cosmétiques	x (laits et crèmes = émulsions)
Énergie nucléaire	
Huiles de coupe	x (émulsibilité).

Concours national, 1989 – Concours national, 1990

2 - Savons et détergents

2.1.1 - Qu'est-ce qui distingue chimiquement une huile d'une graisse ?

R : Les chaînes aliphatiques des huiles (liquides) comportent une ou plusieurs insaturations C=C.

2.1.2 - Quelle(s) fonction(s) chimique(s) renferme(nt) un corps gras ?

R : Ester

2.1.3 - Qu'est-ce qu'un acide gras ?

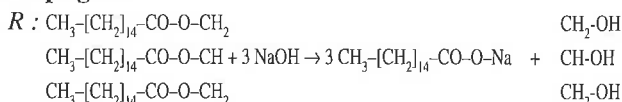
R : C'est un acide aliphatique en $C \geq 4$

2.1.4 - Qu'est-ce qu'un savon ?

R : Au sens large, c'est un sel d'acide gras. Au sens restreint de savon pour le nettoyage, c'est un sel alcalin d'acide gras.

2.2 - Le palmitate de glycéryle est extrait de l'huile de palme. C'est le triester du glycérol et de l'acide palmitique (acide saturé linéaire à 16 carbones).

2.2.1 - Représenter la formule du palmitate de glycéryle et écrire la réaction de formation d'un savon à partir de ce corps gras.



2.2.2 - Quel est le nom de cette réaction ?

R : Saponification.

2.2.3 - Quelle masse de savon peut-on obtenir à partir de 100 kg de palmitate de glycéryle ? Quelle masse de soude

* Extrait du 2e Recueil d'épreuves sélectionnées des Olympiades nationales de la chimie (5e, 6e et 7e Olympiades). Début de la publication : n° 6 d'octobre-novembre 1995 de L'Actualité Chimique, p. 41-49.

faut-il utiliser pour cela ?

R : Savon : $100 \times 834/806 = 103,5 \text{ kg}$

Soude : $100 \times 120/806 = 14,9 \text{ kg}$

2.2.4 - On dissout un peu de savon ainsi obtenu ; que peut-on dire du pH de la solution résultante ? Pourquoi ?

R : Le pH est > 7 (solution de base faible).

2.3 - Les chaînes hydrocarbonées regroupées au sein d'une micelle sont associées par :

Interactions de van der Waals, liaisons hydrogène ou covalence ?

R : Interactions de van der Waals.

2.4 - Le laurylsulfate de sodium (a) et les alkylbenzène-sulfonates (b) de sodium sont des détergents synthétiques.

2.4.1 - Donner la formule de ces composés.

R : a) $\text{CH}_3-[\text{CH}_2]_{11}-\text{O}-\text{SO}_2-\text{O}-\text{Na}$

b) $\text{R}-\text{SO}_3-\text{Na}$ (R = groupe aliphatique)

2.4.2 - Justifier leurs propriétés détergentes.

R : Les groupes lauryl et alkylbenzène sont hydrophobes, tandis que les groupes ioniques sulfate et sulfonate sont hydrophiles.

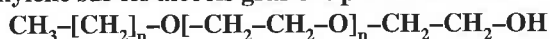
2.4.3 - Quels avantages présentent-ils par rapport aux savons ?

R : Ils ne sont ni relargués par les sels alcalins ni précipités par l'ion calcium et ils peuvent donc être utilisés dans de l'eau dure ou salée.

Lille, 1989 et 1990 - Pau, 1989 - Rennes, 1990

3 - Tensio-actifs non ioniques

Les produits obtenus par condensation de l'oxyde d'éthylène sur les alcools gras ont pour formule :



La partie hydrophobe de la molécule est constituée par la chaîne linéaire d'hydrocarbure et la partie hydrophile par le reste de la molécule. La principale caractéristique de ces produits est leur HLB (balance hydrophile-lipophile) donnée pour ces produits par la formule :

$$\text{HLB} = 20 \times \frac{\text{masse molaire de la partie hydrophile}}{\text{masse molaire totale}}$$

3.1 - Calculer la HLB d'un alcool laurique ($n = 11$) condensé avec 10 molécules d'oxyde d'éthylène ($p = 9$).

R : $20 \times 457/626 = 14,6$

3.2 - Comment varie la HLB quand le nombre de molécules d'oxyde d'éthylène croît ?

R : Elle croît.

3.3 - Proposer un autre moyen de faire varier la HLB de cette gamme de produits.

R : Changer la longueur de l'alcool gras (HLB croît quand celle-ci décroît).

3.4 - Dans la molécule tensio-active non ionique, la partie hydrophile peut être un polyéther ou un polyol. Citer des composés pouvant être utilisés pour constituer cette partie hydrophile.

R : Glycérol, sucre, sorbitol, mannitol, polyéthylène-glycol.

Concours national, 1991

4 - Phosphates

4.1 - Au cours d'un lavage avec de l'eau dure, le savon donne une sorte d'écume solide. A quoi est-elle due ?

- Précipitation du carboxylate de calcium.
- Précipitation du carboxylate de sodium.
- Précipitation de particules de salissure.

R : a).

4.2 - Dans de nombreuses lessives ou poudres à vaisselle on trouve des polyphosphates, en particulier du tripolyphosphate de sodium ou TPP ($\text{P}_3\text{O}_{10}\text{Na}_5$).

4.2.1 - Par quel mécanisme le TPP adoucit-il l'eau ?

R : Il forme des complexes assez stables et solubles avec les ions métalliques, en particulier Ca^{2+} .

4.2.2 - Grâce à quelle propriété saponifie-t-il les graisses ?

R : Il est basique et apporte les ions OH^- nécessaires.

4.3 - La tendance actuelle est de diminuer la quantité de phosphates dans les lessives pour en limiter les rejets dans les eaux usées.

4.3.1 - Quel est l'inconvénient du rejet dans la nature d'une trop grande quantité de phosphates ?

R : Ils favorisent l'eutrophisation des eaux dormantes.

4.3.2 - La teneur en phosphates des eaux dans la nature est-elle due aux seuls détergents ou aussi à d'autres causes ?

R : Les engrais apportent des quantités importantes de phosphates.

Les déjections humaines et animales également, mais dans une moindre proportion.

4.3.3 - Par quel type de composés peut-on remplacer les phosphates dans de telles lessives ?

R : les zéolites, l'EDTA, le NTA sont également des complexants de Ca^{2+} . (Ces produits présentent également des inconvénients pour l'environnement et les stations d'épuration).

Rouen, 1989 - Concours national, 1991

5 - Zéolites

Les zéolites sont des aluminosilicates cristallisés qui prennent de plus en plus d'importance dans l'industrie. Une de leurs propriétés est de pouvoir piéger de façon sélective des molécules dans leurs pores (les molécules d'eau par exemple).

5.1 - Que se passe-t-il si, au départ d'une réaction d'estérification, on ajoute un peu de poudre neutre de zéolite dans le milieu ?

- Le rendement de la réaction est augmenté.
- La réaction est accélérée.

c) Les 2 (a et b).

d) Aucun.

R : Le rendement est augmenté par déplacement de l'équilibre (élimination de l'eau).

Ces mêmes zéolites possèdent à l'intérieur de leur réseau cristallin des cations facilement échangeables contre d'autres cations. Dans certaines lessives on remplace les phosphates par des zéolites contenant initialement des ions Na^+ (argiles douces).

5.2 - Sachant que les phosphates étaient jusqu'à présent nécessaires pour pallier les inconvénients des eaux « dures », expliquer l'action des zéolites dans les lessives.

R : Au même titre que les phosphates, les zéolites fixent les ions Ca^{2+} pour adoucir l'eau.

Clermont-Ferrand, 1991

6 - Dentifrice

Sur un tube de dentifrice on peut lire :

Monofluorophosphate de sodium : 1,065 %

Fluorure de sodium : 0,12 %

Chimie minérale

1 - Silicium

Le silicium est situé, dans la classification périodique des éléments, dans la même colonne que le carbone (de numéro atomique 6), dans la période suivante.

1.1 - Quel est le numéro atomique du silicium ?

R : 14.

1.2 - L'un des oxydes du carbone a pour formule CO_2 ; la molécule est linéaire, l'atome C étant lié à 2 atomes O. Quelle est la formule de l'oxyde de silicium répandu dans la nature ? Sous quelle forme ?

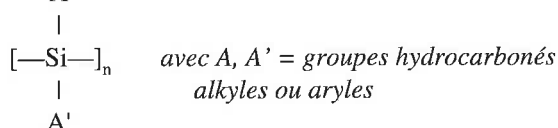
R : SiO_2 sous forme de silice (sable), solide à structure tridimensionnelle.

1.3 - Dans cet oxyde existent des enchaînements $-\text{Si}-\text{O}-\text{Si}-\text{O}-$. Des enchaînements comparables existent dans un composé macromoléculaire obtenu par polymérisation du méthanal, le polyacétal ou polyoxyméthylène (POM) : Quel est la formule de ce dernier ?

R : $[-\text{CH}_2-\text{O}-]_n$

1.4 - Comme le carbone, le silicium est susceptible de s'enchaîner à lui-même (mais moins facilement). Aux alcanes correspondent ainsi les silanes. Quelle est leur formule générale ?

R : A



Glycérophosphate de calcium : 0,13 %

Carbonate de calcium

Sorbitol

Laurylsulfate de sodium

Arôme mentholé.

6.1 - Donner les formules des composés fluorés et la teneur totale en ions F^- (masses molaires en $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$: O = 16 F = 19 Na = 23 P = 31).

R : $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ contient 19/144 \rightarrow 13,2 % de F^-

NaF contient 19/42 \rightarrow 45,2 % de F^-

Teneur totale : 195 mg pour 100 g

6.2 - Quel est le rôle du fluor ?

R : Il forme avec l'émail des dents une fluoroapatite CaPO_3F très résistante aux sécrétions acides engendrées par les bactéries buccales et lutte ainsi contre les caries.

6.3 - Indiquer la formule et le rôle du laurylsulfate de sodium.

R : $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{11}-\text{O}-\text{SO}_2-\text{ONa}$ agent moussant aidant à détacher les impuretés.

Toulouse, 1990 - Versailles, 1990

1.5 - Dans les « céramiques » interviennent du nitrure et du carbure de silicium. Quelles sont les formules brutes de ces composés ?

R : Si_3N_4 SiC

1.6 - Malgré une certaine analogie entre Si et C, la vie sur la Terre s'est développée à partir d'un seul de ces éléments. En citer une raison.

R : La liaison Si-H est difficile à obtenir et très facilement coupée par oxydation.

1.7 - Citer 2 applications du silicium.

R : Cellules photoélectriques.

Composant semi-conducteur des « puces » d'ordinateurs.

Poitiers, 1989

2 - Céramiques

2.1 - Quelles sont les caractéristiques générales ci-après qui définissent le mieux les matériaux céramiques :

- Composé organique
- Alliage métallurgique
- Polymère minéral
- Polymère organique
- Structure polycristalline.

R : c) + e).

2.2 - Donner les formules des composés suivants qui peuvent être utilisés dans la fabrication des céramiques.

	R :
Silice	SiO ₂
Oxyde d'aluminium	Al ₂ O ₃
Oxyde de bore	B ₂ O ₃
Oxyde de zirconium	ZrO ₂
Zircone	ZrO ₂

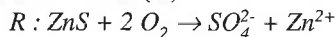
2.3 - Indiquer les couleurs généralement données aux céramiques par divers oxydes métalliques (remarque : ces couleurs ne sont pas nécessairement celles des oxydes purs et elles peuvent changer selon la composition et la température de cuisson de la céramique).

R :	blanc	bleu	brun	vert	violet
Oxyde de chrome III Cr ₂ O ₃				X	
Oxyde de cobalt CoO		X			
Oxyde de cuivre CuO		X		X	
Oxyde de fer III Fe ₂ O ₃			X		
Oxyde de manganèse II MnO					X
Oxyde de titane TiO ₂	X				

Nice-Toulon, 1991

3 - Métallurgie du zinc

3.1 - Les eaux de pluie, riches en dioxygène, ruissellent sur les roches, se chargent en sels minéraux et deviennent acides. Établir l'équation-bilan de la réaction d'oxydation par le dioxygène de la blende ZnS en ions sulfate et zinc (II).

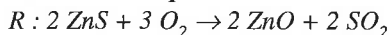


3.2 - De ce minerai on peut extraire le zinc. Après avoir été débarrassée de sa gangue, la blende est grillée. Au cours de cette opération, il est obtenu de l'oxyde de zinc et du dioxyde de soufre.

3.2.1 - En quoi consiste cette opération ? a) réduction ? b) oxydation ? c) évaporation ? d) autre ?

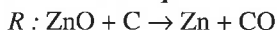
R : b) oxydation du soufre.

3.2.2 - Écrire l'équation-bilan de la réaction.



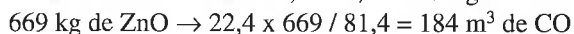
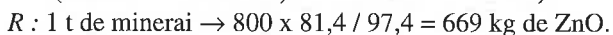
3.3 - L'oxyde de zinc broyé puis mélangé à du charbon en poudre est ensuite introduit dans un four où règne une température de 1 200 °C, sous pression atmosphérique. Dans ces conditions on obtient du zinc et du monoxyde de carbone.

3.3.1 - Écrire l'équation-bilan de la réaction.



3.3.2 - Quel est le volume (mesuré dans les conditions normales) de monoxyde de carbone obtenu après traitement d'une tonne de minerai à 80 % de blende ?

(O = 16 Zn = 65,4 S = 32 C=12).



3.3.3 - Le zinc ayant une température d'ébullition de 907 °C sous 101,3 kPa, dans quel état physique est-il obtenu ?

R : A l'état gazeux.

3.4 - A quoi peut servir le monoxyde de carbone obtenu ?

R : Source d'énergie (gaz « pauvre »).

3.5 - Peut-on le rejeter dans l'atmosphère ? Pourquoi ?

R : Non car il est très toxique et inflammable.

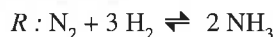
Toulouse, 1989

4 - Gaz de synthèses et catalyseurs

4.1 - Ammoniac

L'industrie chimique utilise de grandes quantités d'ammoniac, en particulier pour la fabrication des engrais.

4.1.1 - Écrire la réaction de synthèse industrielle de l'ammoniac.



4.1.2 - Cette synthèse utilise un catalyseur à base de fer réduit. Quel rôle ce catalyseur a-t-il ?

R :

- Sur la vitesse de réaction : accélération.
- Sur le mécanisme de réaction : modification des étapes intermédiaires
- Sur le rendement : néant

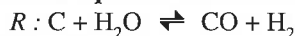
4.1.3 - Est-ce une catalyse homogène ou hétérogène ?

R : Hétérogène.

4.2 - Gaz de synthèse

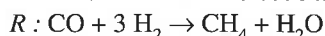
Les catalyseurs ont un rôle sélectif : ils permettent d'orienter l'évolution d'un mélange vers la production la plus intéressante.

4.2.1 - Les mélanges de monoxyde de carbone et de dihydrogène peuvent être obtenus par action de la vapeur d'eau sur le charbon porté à température convenable. Écrire l'équation de la réaction.

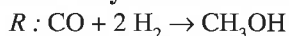


4.2.2 - Ces mélanges peuvent conduire à des produits variés. Indiquez les équations-bilans des réactions en présence des catalyseurs et dans les conditions indiquées.

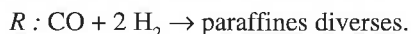
4.2.2.1 - Nickel à 300 °C sous 1 bar.



4.2.2.2 - Oxyde de zinc à 350 °C sous 250 bars.



4.2.2.3 - Cobalt à 200 °C sous 1 bar



Rouen, 1991

Recherche

R & D : LE BUDGET DU 5e PROGRAMME-CADRE

La Commission européenne a proposé un budget de 16,3 milliards d'Ecus pour le 5e Programme-cadre de R et D pour 1998-2002.

Proposition de budget (en M€) :

Programme-cadre européen :

– *Actions indirectes* :

ressources du vivant et de l'écosystème : 3 925 (24,08 %) société de l'information :

3 925 (24,08 %)

croissance compétitive et durable :

3 925 (24,08 %)

rôle international de la recherche :

491 (3,01 %)

innovation et les PME :

350 (2,15 %)

potentiel humain :

1 402 (8,60 %)

– *Actions directes* :

CCR (centre de recherche commun) :

815 (5 %)

Programme-cadre Euratom

– *Actions indirectes*

fusion et fission : 1 141 (7 %)

– *Actions directes*

CCR (centre de recherche commun) :

326 (2 %)

• Total : 16 300 (100 %)

DES MOUSSES ORGANIQUES SOLIDES THERMOSTABLES

Une nouvelle famille de matériaux organiques expansés ininflammables vient d'être mise au point par le Laboratoire des matériaux organiques à propriétés spécifiques du CNRS, à Vernaison. Ces mousses rigides, à base de polyimides réticulés, présentent une température de début de dégradation de 350 °C, une bonne résistance au feu et une résistance à la compression jusqu'à 300 °C, ainsi qu'une faible reprise d'eau (2,5 %).

CNRS *Info* du 15 septembre 1997 (n° 346) signale la préparation d'un oligobisnadimide, le BBN 1500 (de masse moléculaire moyenne égale à 1500 daltons). Il suffit de placer la quantité adéquate de poudre

BBN 1500 dans un moule en aluminium dont l'intérieur est recouvert de verre tefflonné, ce qui permet un démoulage aisé et une évacuation homogène du gaz excédentaire (le cyclopentadiène), et de placer le tout pendant sept heures dans un four à 300 °C. La masse volumique finale varie suivant les conditions entre 0,05 et 0,40 kg par litre.

Ces mousses sont a priori très fragiles. Les propriétés mécaniques sont améliorées en utilisant le concept de mélanges de polymères. Ainsi, par addition préalable au BBN de 3 % (en poids) d'un polymère linéaire, un polyéther sulfone, lui-même résistant à la chaleur, on leur confère une excellente compression jusqu'à 300 °C.

Cette nouvelle famille de matériaux devrait intéresser non seulement les industries aéronautiques et aérospatiales qui n'utilisent actuellement que des mousses stables jusqu'à 180 °C, mais aussi d'autres secteurs industriels, notamment dans les transports.

• Bernard Sillion, Laboratoire des matériaux organiques à propriétés spécifiques, CNRS, Vernaison.

Tél. : 04.78.02.22.65.

Fax : 04.78.02.77.38.

LA SPECTROMÉTRIE RAMAN POUR L'ANALYSE À DISTANCE DE PRODUITS PÉTROLIERS

Il est possible de mesurer très rapidement, à distance, avec une grande précision et d'une manière entièrement automatique, la composition d'un mélange complexe de produits organiques grâce à la spectrométrie Raman (CNRS *Info* n° 346, du 15 septembre 1997). Les chercheurs du Laboratoire d'ingénierie des matériaux et des hautes pressions (LIMHP), CNRS, à Ville-taneuse, ont permis d'accélérer la mise au point du procédé Eluxyl de séparation du paraxylène par la méthode du lit mobile

simulé, développée par l'Institut Français du Pétrole. Le système a fait l'objet d'un brevet mixte IFP-CNRS. Il a été installé sur l'unité pilote de l'IFP à Solaize (Rhône) ainsi que sur l'unité de démonstration à Pascagoula (Mississippi, États-Unis) et il a fonctionné pendant un an, 24 heures sur 24, prouvant ainsi sa fiabilité.

Ce système d'analyse est formé d'un laser à argon dont le faisceau est divisé et focalisé sur quatre fibres optiques, permettant quatre mesures simultanées. L'émission Ra-man, excitée par la lumière du laser à argon, est recueillie par quatre capteurs (Super Dilor Head) qui renvoient la lumière qu'ils reçoivent par quatre autres fibres optiques jusqu'au spectromètre qui les analyse simultanément grâce à un détecteur CCD à deux dimensions. Les signaux électriques fournis par ce détecteur sont analysés par le programme informatique Separom qui les traduit en concentration des différents produits. Toutes les quinze secondes, les concentrations sont ainsi connues en quatre points du dispositif, et les profils d'évolution des concentrations dans le temps peuvent être tracés.

L'un des premiers marchés remportés par l'IFP pour ce procédé Eluxyl consiste en une unité d'extraction de 500 000 tonnes par an, qui vient d'entrer en service en Corée du sud. Une autre unité devrait démarrer aux États-Unis au début de l'année prochaine.

• Philippe Marteau, LIMHP, CNRS, Ville-taneuse.

Tél. : 01.49.40.34.43/46.

Fax : 01.49.40.34.74.

E-mail : marteau@limhp.univ-paris13.fr

VERS DE NOUVEAUX CATALYSEURS : LES «PHOTOENZYMES»

CNRS *Info* (n° 346, 15 sep-

tembre 1997) signale la mise au point par plusieurs équipes (CNRS, ENS Ulm et Cachan, CNAM et Collège de France) d'un prototype d'une nouvelle catégorie de catalyseurs, les « enzymes » photochimiques. Ce catalyseur n'est pas une protéine mais une molécule organique de synthèse ne comportant pas d'acides aminés. Il possède cependant une spécificité vis-à-vis de substrats qui le rend analogue à des enzymes biologiques. Il s'agit d'un ensemble formé par une molécule creuse, la β -cyclodextrine, sur laquelle sont greffés des chromophores. Son fonctionnement s'inspire du mécanisme de la photosynthèse des plantes. Ce catalyseur est ainsi capable de capter la lumière et de transférer l'énergie absorbée vers un accepteur inséré dans la cavité. Celui-ci subit alors une transformation photochimique.

La forme de la cavité située au centre de l'ensemble - ici la cyclodextrine multichromophorique - appelé CD-NA, détermine le type de molécule accepteur photoréactive qui peut s'y insérer. Cette inclusion sélective détermine une spécificité qui, bien que plus faible, est analogue à celle des enzymes protéiques, ce qui explique le nom de « photoenzyme » donné à cette approche de catalyseurs.

La cyclodextrine multichromophorique n'est pas le seul ensemble moléculaire susceptible de se comporter de cette manière. On peut en imaginer une multitude d'autres en remplaçant la cyclodextrine par une autre molécule creuse sur laquelle sont fixés d'autres chromophores. Les cavités ayant une autre forme, ces molécules auront une autre spécificité. C'est ainsi l'élaboration de toute une famille de photoenzymes qui peut être envisagée.

• Ludovic Jullien, Laboratoire Processus d'activation moléculaire (Pamens), CNRS-ENS, Paris.

Tél. : 01.44.32.33.33.

Fax : 01.44.32.33.25.

E-mail : ludovic.jullien@ens.fr

Industrie

ROUSSEL UCLAF DEVIENT HOECHST MARION ROUSSEL

La société Roussel Uclaf est devenue officiellement Le 1er octobre 1997, Hoechst Marion Roussel. Cet événement consacre la simplification des structures juridiques avec la fusion des sociétés Roussel Uclaf et Société Française Hoechst.

Hoechst Marion Roussel, qui regroupe l'ensemble des activités pharmaceutiques de Roussel Uclaf, Hoechst et Marion Merrell, est en France un acteur majeur de l'industrie pharmaceutique par la qualité des produits issus de sa recherche et par l'importance de ses implantations en France.

Au sein de Hoechst Marion Roussel, la France est le pays qui compte les effectifs les plus importants. C'est avec les États-Unis et l'Allemagne un des trois pays stratégiques de Hoechst Marion Roussel pour la recherche et le développement, pour la production chimique et pharmaceutique ainsi qu'en matière d'investissements.

• Hoechst Marion Roussel,
1, terrasse Bellini,
92910 Paris-La-Défense Cedex.
Tél. : 01.40.81.40.81.
Fax : 01.40.81.49.49.

RHÔNE-POULENC POURSUIT SON PROGRAMME DE TRANSFORMATION

Rhône-Poulenc poursuit, conformément aux projets annoncés en juin dernier, la mise en œuvre de son programme de transformation, pour se renforcer dans les sciences de la vie, accélérer le recentrage et l'amélioration des résultats de chimie/fibres, ainsi que pour accroître sa flexibilité stratégique.

1) Renforcement des activités « sciences de la vie », avec :
– l'offre publique d'achat des

actions Rhône-Poulenc Rorer, – la création, fin juillet, de Merial, une société commune 50/50 Rhône-Poulenc/Merck, qui donne naissance au premier groupe mondial en santé animale et génétique avicole.
2) Création de « Rhodia », nouvelle société de chimie de spécialités

Le regroupement des secteurs Chimie et Fibres & Polymères au sein d'une nouvelle société sera opérationnel au 1er janvier 1998. Le recentrage de cette société sur des métiers de chimie de spécialités et de services à haute valeur ajoutée permettra d'accélérer l'amélioration de ses résultats.

• Rhône-Poulenc, 25, quai Paul Doumer, 92408 Courbevoie Cedex.
Tél. : 01.47.68.09.79.

ELF ATOCHEM LEADER EUROPÉEN DES POLYMÈRES POUR EMBALLAGES

L'emballage constitue le premier marché des matières plastiques (41 %), devant le bâtiment (20 %), l'électronique (12 %) et l'automobile (7 %).

Avec une capacité annuelle de 2,3 millions de tonnes, Elf Atochem est l'un des trois grands fournisseurs européens de matières plastiques pour emballages.

Elle produit et commercialise directement, ou au travers de ses filiales Aspell et Appryl, les résines de base les plus couramment utilisées dans l'emballage plastique : polyéthylène Lacqtène, polystyrène Lacqrène, polypropylène Appryl, polychlorure de vinyle Lacovyl, et Nakan.

Elf Atochem offre en outre une large gamme de polymères de spécialité pour emballages multicouches tout plastiques ou en association avec le papier, le carton ou l'aluminium : liants de coextrusion, résines pour complexes barrières...

Le marché alimentaire représente en Europe 50 %

des débouchés de l'emballage plastique, soit environ 5,6 millions de tonnes. Contrairement aux emballages en matériaux plus traditionnels, l'emballage plastique alimentaire est présent sous des formes aussi diverses que des films (26 %) ou sachets (24 %), des bouteilles et flacons (20 %), des barquettes, bouchons ou pots (30 %).

• Elf Atochem, 4, cours Michelet, La Défense 10, Cedex 42, 92091 Paris La Défense.

Tél. : 01.49.00.70.29.

Fax : 01.49.00.80.50.

POLYOLÉFINES : SHELL DÉTIENT 100 % DE MONTELL

Shell et Montedison ont signé en septembre dernier un accord par lequel Montedison (Nederland) NV, société indirectement et entièrement détenue par Montedison SpA, transfère à Shell Mondell Holding BV sa participation dans Montell NV, soit 50 % du capital social.

Montell NV a été constituée en avril 1995, sous la forme d'une joint venture à 50/50 entre Shell et Montedison, pour gérer les activités des deux groupes dans le domaine des polyoléfines.

Montedison, considérant que sa présence dans la pétrochimie était désormais marginale, a pris l'initiative de céder sa participation dans Montell à la fois pour réaliser un repositionnement stratégique de son portefeuille de produits et pour dégager les ressources financières permettant d'assurer le développement de ce portefeuille ; l'énergie, les dérivés à technologies émergentes des biosynthèses naturelles ou industrielles (agro-industrie et produits de fermentation) et la chimie fine constituent les axes de développement du groupe pour le proche avenir.

• Montedison.
Fax : 01.41.43.11.54.

DU MÉCÉNAT À L'AIDE AU TRANSFERT TECHNOLOGIQUE

La Fondation Rhône-Poulenc-Institut de France a décidé d'étendre à la France, l'expérience menée depuis trois ans avec succès en Allemagne, pour aider de jeunes scientifiques à créer leur entreprise, dans un domaine innovant. L'objectif est double : favoriser la création d'entreprises fondées sur des technologies d'avenir et contribuer à la création d'emplois. Les lauréats recevront un capital risque de départ et l'assistance d'un parrain pour les conseiller pendant toute la phase de mise en place de leur entreprise. Les modalités d'adaptation du fonds allemand (Der Deutsche Gründfonds) sont en cours d'examen, notamment le nombre de dotations et leur montant. Le lancement de l'opération devrait avoir lieu début 1998.

Après deux ans d'expérience, la fondation affiche un premier bilan déjà très riche grâce non seulement à son soutien financier (budget de 5,5 MF en 1997), mais aussi à l'apport de l'expertise des membres de l'Institut de France et des compétences scientifiques et technologiques du groupe Rhône-Poulenc.

Les actions de la Fondation se sont portées dans plusieurs domaines :

– Partenariat scientifique et technologique, avec des organismes tels que Der Deutsche Gründfonds en Allemagne (aide à la création d'entreprise dans un domaine innovant), organisation du Forum Scientia Europea (qui réunit chaque année l'élite des jeunes scientifiques européens en biologie, chimie et physique), du colloque Vision du futur (qui réunit des industriels, chercheurs et hommes politiques).

– Sauvegarde du patrimoine mondial, tel que l'Escalier doré de la cathédrale de

Burgos (Espagne), la place del Campidoglio à Rome (Italie), le temple Hiêm Lâm Cac de la Cité impériale de Hué (Vietnam), la restauration de nombreux biens culturels en France faisant partie du patrimoine de l'Institut de France.

– L'Éducation des jeunes, en association avec le programme pédagogique lancé par l'Unesco (responsabiliser les jeunes vis-à-vis du patrimoine culturel et naturel mondial).

– La solidarité, en partenariat avec l'Unicef (création de puits d'eau potable, lutte contre les carences en iode) et en France en faveur de l'insertion sociale et professionnelle.

Trois nouveaux projets de mécénat scientifique et de sauvegarde du patrimoine culturel mondial sont annoncés pour 1998 : outre l'aide aux jeunes scientifiques à créer leur entreprise décidée pour la France, la Fondation Rhône-Poulenc-Institut de France lance un programme international en vue de participer à la sauvegarde du Taj Mahal, un mausolée classé patrimoine mondial (Inde) et des manuscrits de Chinguetti et Ouadane (Mauritanie).

À l'aube du III^e millénaire, la Fondation Rhône-Poulenc-Institut de France poursuit et intensifie son programme d'actions en privilégiant les projets durables, notamment en faveur des jeunes, qui portent les innovations et les valeurs de demain.

• Caty Forget, Déléguée générale, Fondation Rhône-Poulenc-Institut de France. Tél. : 01.47.68.29.75. Fax : 01.47.68.19.55.

UN SERVICE GRATUIT D'APPLICATIONS POUR SÉPARATIONS CHIRALES

Chiral Technologies Europe, du groupe Daicel Chemical Industries Ltd. (Japon), propose un service d'application gratuit pour les séparations chirales analytiques.

Le Centre technique européen, situé à Illkirch (près de Strasbourg), dispose de laboratoires modernes analytiques et préparatifs qui incluent une

unité de chromatographie SMB permettant de séparer quelques kilogrammes de produits. En plus des services proposés (assistance téléphonique, séminaires, formations, séparations sous contrat de grandes quantités en conformité au cGMP), le Centre technique propose maintenant la mise au point gratuite des méthodes CPLH analytiques pour les séparations chirales.

Quelques milligrammes de racémates et cinq jours suffisent au service d'application pour élaborer gracieusement une méthode CLHP.

• Chiral Technologies Europe, parc d'Innovation, bd Gonthier d'Andernach, 67404 Illkirch Cedex. Tél. : 03.88.79.52.00. Fax : 03.88.66.71.66.

SOLVAY POURSUIT SES EXTENSIONS EN SOUDE DENSE

Le groupe Solvay a décidé d'augmenter la capacité en carbonate de soude dense de son usine de Bernburg (près de Leipzig) en Allemagne, en y construisant une deuxième ligne de densification. Lorsque celle-ci sera opérationnelle en octobre 1998, l'usine sera en mesure de densifier la totalité de sa production de carbonate de soude.

La deuxième ligne portera la capacité en carbonate de soude dense à 540 000 tonnes/an.

Cet investissement fait suite à celui réalisé récemment en Bulgarie.

La demande croissante en carbonate de soude dense résulte, d'une part, de l'expansion du marché et, d'autre part, de la tendance au remplacement de la soude légère par de la soude dense, tant dans les industries verrière et chimique que dans le secteur des détergents.

• Solvay, rue du Prince Albert 33, B-1050 Bruxelles. Tél. : +32 (2) 509 72 30. E-mail : dominique.clerbois@solvay.com

UNE ASSOCIATION POUR L'AIDE À LA CONCEPTION PRÉLIMINAIRE D'USINES

Shell Nederland Chemie BV, IBM Pays-Bas et Dassault Systèmes (Nasdaq : Dasty) coopéreront dans le cadre d'un projet pilote pour développer de nouveaux processus et méthodologies destinés à l'ingénierie des usines. Ce projet vise tout particulièrement à améliorer la phase de conception préliminaire. CCPlant (constructions d'usines et construction navale de nouvelle génération) a été retenu comme principal outil pour la mise en œuvre de l'environnement virtuel.

Le site de Shell Pernis (Rotterdam) a été choisi comme projet pilote. Ce complexe produit 20 millions de tonnes de pétrole brut par an. Les produits dérivés de cette exploitation vont des produits chimiques industriels aux plastiques, résines, caoutchoucs synthétiques et autres spécialités.

Les solutions CCPlant permettront de créer un environnement virtuel de l'usine et d'obtenir, en fonction des demandes des utilisateurs, de la schématique intelligente ainsi que de multiples représentations, en 2 ou 3 dimensions. Cet environnement se révélera essentiel pour aider à la prise de décisions entre différentes équipes multidisciplinaires au cours des premières étapes du développement. La capitalisation du savoir-faire permettra aux participants, et notamment au personnel de Shell, de développer et de mettre en œuvre des règles qui seront automatiquement vérifiées ou appliquées pendant tout le cycle de vie de l'usine.

• IBM France, tour Septentrion, 20, av. A. Prothin, La Défense 4, 92400 Courbevoie

UN NOUVEAU SIGLE (EMHV) POUR LES ESTERS MÉTHYLIQUES D'HUILES VÉGÉTALES

Deux arrêtés (JO des 14 et 23 septembre 1997) du ministère de l'Économie des Finances et de l'Industrie ont fixé des spécifications physico-chimiques précises aux esters méthyliques d'origine

agricole utilisés en mélange dans le gazole ou le fioul domestique.

Dès lors, aucune distinction ne pourra être faite entre les différentes origines des esters (colza, tournesol ou autre), conformément à la demande formulée par la Commission de Bruxelles sur le régime fiscal français des biocarburants.

On ne doit donc plus parler d'ester méthylique de colza (EMC) ou de tournesol (EMT), mais d'ester méthylique d'huile végétale : EMHV.

Le Diester est un ester méthylique d'huile végétale.

BECKMAN RACHÈTE COULTER

Beckman Instruments, société dont l'activité est concentrée sur la chimie de la vie (appareils en chimie clinique, immunologie et biotechnologie) a racheté le groupe Coulter. Ce regroupement va donner naissance à une nouvelle société qui s'appellera Beckman Coulter Inc.

Coulter est le leader incontesté de l'hématologie, avec plus du double de parts de marché que son concurrent le plus direct. Le groupe occupe également une position forte sur le marché de la cytométrie en flux dans les domaines de la clinique et de la recherche, ainsi que dans de nombreux segments du marché de la caractérisation des particules.

Les deux sociétés réunies représenteront une puissance stratégique incontournable sur le marché du diagnostic *in vitro*, estimé à 19 milliards de dollars. Beckman Coulter Inc. sera en mesure de répondre à la demande de plus de 75 % du volume des analyses de laboratoire en milieu hospitalier et à l'essentiel de toutes les analyses de routine.

• Coultronics France, 29, av. Georges Pompidou, BP 5, 95580 Margency. Tél. : 01.34.27.20.00. Fax : 01.34.16.12.23.

BIOCHIMIE HUMAINE. INTRODUCTION BIOCHIMIQUE À LA MÉDECINE INTERNE

Georges Hennen
Broché, 800 p., 375 FF
De Boeck Université, 1996

Ce livre s'adresse à des étudiants en médecine qui possèdent déjà les notions de base de la biochimie structurale et métabolique : sa présentation est celle d'un livre scolaire, avec résumés, questions de cours et QCM, alors que son contenu est d'un niveau proche de celui des recherches actuellement en cours. Il ne devrait néanmoins pas poser trop de problèmes aux chimistes qui ont acquis quelques notions de biochimie au cours de leur cursus.

L'organisation générale du contenu de chacun des domaines abordés reste à peu près la même dans les différentes parties de ce livre : après une exposition des données fondamentales du système abordé et de ses constituants, le rôle biologique de ce système et son fonctionnement sont expliqués aussi naturellement et logiquement que possible, et certaines pathologies entraînées par les anomalies et déficiences de ce système sont énumérées et analysées (à titre d'exemple, car le livre ne prétend pas être exhaustif). Pour un chimiste, cette organisation est gratifiante : elle permet de reconstituer la séquence entre une anomalie moléculaire et une pathologie, à travers des liens qui peuvent être indirects et en dépit d'effets collatéraux qui ont tendance à brouiller la relation de causalité.

Le contenu de ce livre recouvre toutes les fonctions : le métabolisme, l'immunité, et les fonctions de communication, d'intégration et de régulation dans l'organisme ainsi que dans la cellule ; une attention particulière semble portée aux gènes. En effet, les trois premiers chapitres leur sont consacrés et concernent leur structure, leurs fonctions, les anomalies rencontrées, les mécanismes de réparation et de modification, et enfin les technologies relatives aux gènes et leurs applications diagnostiques. Le quatrième chapitre traite de la communication cellulaire par contact et par différents types de récepteurs, et de ses conséquences sur l'expression des gènes, le cycle cellulaire et le cancer.

Le chapitre 5 traite du sang et de ses composants à travers la biochimie de ses deux principales fonctions : la respiration et la coagulation ; le chapitre 6 traite de la réponse immunitaire : ses acteurs et leur biochimie.

Les chapitres 7 à 17 ainsi que le chapitre 19 sont consacrés à différents aspects du métabolisme, soit d'une façon générale (chapitre 7 : nutrition, digestion et absorption ; chapitre 9 : équilibre énergétique et régulation métabolique ; chapitre 15 : homéostasie des fluides biologiques ; chapitre 17 : erreurs innées du métabolisme), soit du point de vue de la catégorie de substance (chapitre 10 : les lipides ; chapitre 11 : les glucides ; chapitre 13 : les hypoglycémies ; chapitre 14 : le diabète), ou encore de celui de l'organe (chapitre 8 : le foie ; chapitre 12 : le pancréas et le tube digestif ; chapitre 16 : le rein ; chapitre 19 : les os et l'équilibre phosphocalcique).

Enfin, les parties les plus intégratives sont traitées aux chapitres 18 (le système endocrinien) et 20 (le système nerveux et musculaire). Dans son avant-propos, l'auteur admet que certains chapitres peuvent paraître incomplets ; c'est le cas de ce dernier : s'il est correctement documenté en ce qui concerne les pathologies d'origine génétique, on aurait aimé lire dans ce livre de biochimie que les récepteurs sont régulés de façon allostérique par différents effecteurs chimiques et que toutes les neurodégénérescences ne sont pas à composante génétique. Les neurotoxiques environnementaux (MPTP, métaux lourds) et leur incidence sur la voie énergétique dans les neurones ne sont pas mentionnés, ni même l'effet des oxydes toxiques (pourtant évoqués à d'autres endroits du livre) et l'excitotoxicité du glutamate. La maladie de Parkinson est passée sous silence ; les agents structuraux comme le prion sont oubliés, la β -amyloïde étant mentionnée dans un autre contexte. Il ne s'agit certes pas d'être exhaustif, mais l'exemplarité biochimique de ces affections méritait un autre traitement.

En ce qui concerne la présentation, la construction est rigoureuse, la forme est claire et aérée, grâce à l'utilisation d'une large marge dans laquelle des extraits du texte sont mis en valeur, et où se trouvent des schémas clairs et complets. Les petits défauts éditoriaux trouvés ici ou là n'en sont que plus regrettables. Si

certains sigles qui apparaissent dans le texte sans avoir été définis (PCR, page 25 ; RFLP, page 49) sont décryptés facilement grâce à l'index, d'autres restent mystérieux ; on cherche vainement le tableau 3.1 (évoqué page 75), et ce qu'est un fragment d'Okazaki (page 31). De même, l'apparition de la fibronectine pages 87 et 88 n'est pas mentionnée dans l'index alors qu'elle y figure pour d'autres raisons. Ces défauts sont mineurs, mais peu compatibles avec les objectifs didactiques du livre.

Ce livre présente la matière vivante comme soumise à des règles d'organisation de nature chimique et biochimique, dont l'anatomie, pourtant si emblématique pour des étudiants en médecine, n'est que la conséquence lointaine, y compris dans ses manifestations pathologiques. Il les invite donc à faire un voyage dans un domaine où l'empirisme a peu de place. Il devrait inciter le chimiste à étendre ses connaissances vers le vivant et la pathologie en lui fournissant les liens qui lui font le plus souvent défaut ; cet ouvrage peut s'avérer indispensable au laboratoire au moment d'aborder une thématique à l'interface chimie-médecine, pour comprendre la complexité d'un système tout en conservant de celui-ci une vision synthétique.

Bernard Foucaud

BIOCHIMIE DYNAMIQUE

J.-P. Borel, et F.-X. Maquart, C. Le Peuch,
A. Randoux, Ph. Gillery, G. Bellon,
J.-C. Monboisse
Broché, 944 p., 395 F
De Boeck Université, Bruxelles, 1997

Nous recevons la deuxième édition de ce volumineux ouvrage écrit par une équipe de sept collègues, dont six sont enseignants de la faculté de médecine de l'université de Reims et l'un est professeur à l'université de Montpellier.

Les auteurs réservent à la chimie organique l'étude *in vitro* des substances contenant du carbone, la biochimie s'occupant « des molécules telles qu'elles sont et agissent dans l'organisme vivant ». Ils commentent, justifient et nuancent ces choix dans un premier chapitre intéressant qui s'adresse d'abord aux enseignants.

L'ouvrage est divisé en six parties : la première, en six chapitres, traite de généralités physicochimiques, la seconde (5 chapitres) porte sur la structure

des grandes classes de biomolécules, la troisième (7 chapitres) porte sur les acteurs chimiques et les chemins par lesquels circulent divers messages dans la matière vivante (récepteurs, hormones...), la quatrième (5 chapitres) décrit les mécanismes de l'information génétique (acides nucléiques et biosynthèse protéique), la cinquième (11 chapitres) traite des enzymes et des voies métaboliques, et la dernière (5 chapitres) présente le fonctionnement de certains organes (systèmes nerveux et musculaires), elle établit le lien avec la médecine et rappelle par une fresque historique concise que la biochimie est née d'une spécialisation de la chimie organique au début de ce siècle, laquelle, éblouie par ses succès en synthèse (colorants, médicaments...), ne s'intéresse plus guère aux matériaux organiques naturels (plantes, pétrole)... que pour en tirer des modèles ou des matières premières pour de nouvelles molécules.

Nombre de « rappels » de chimie de la première partie, dont la présentation est trop dogmatique et le langage inusité, vont malheureusement décontenancer le chimiste. Citons, par exemple, l'interprétation des écritures des formules de l'acide phosphorique par une simple liaison de covalence (par coordination) entre P et O ou par analogie à la structure de PCl_5 qui explique sans doute pourquoi « les étudiants n'associent pas les faits qui se rapportent à un même phénomène s'ils sont enseignés dans plusieurs disciplines différentes » ou encore l'emploi du vocable « positions-limite isomères » pour « formules mésomères ». Cette partie n'est manifestement pas celle que les auteurs ont le plus travaillée. Dommage que l'état colloïdal, défini comme l'état de « solutions troubles et visqueuses », tellement spécifique de la matière vivante, n'ait pas trouvé une vraie place à côté des états solide, liquide et gazeux, ni l'activité à côté de la concentration. Trop d'appellations sont reprises de divisions ou de règles que la chimie n'utilise plus (métalloïdes, $CINa$, CO_3H_2 , NO_3H , bicarbonate, anhydride sulfurique...).

Il importe que les enseignants de chimie n'ignorent pas ces différences de langage pour comprendre les difficultés des étudiants et les signaler clairement dans leurs cours.

Les chapitres qui portent sur la biochimie et constituent heureusement l'es-

sentiel de l'ouvrage sont, pour les chimistes qui accepteront de ne pas se laisser arrêter par les préliminaires signalés plus haut, pleins d'intérêt, soulignant bien des spécificités de la matière vivante : auto-associations, importance des surfaces, mécanismes de transport, macromolécules, celles des techniques d'étude : techniques séparatives, dégradations enzymatiques, dosages enzymatiques, immunologiques et isotopiques, techniques biologiques (perfusion d'organes isolés, cultures de bactéries, levures et cellules), et celles des représentations et des modèles.

L'impression est soignée, les formules figurent dans des encadrés, elles sont donc faciles à repérer et clairement dessinées. Au commencement de chaque chapitre, le plan est annoncé, quelques références bibliographiques peuvent orienter des lectures complémentaires. Les auteurs expriment leur conviction que « pour bien apprendre une science, une technique ou une discipline, il est utile d'avoir une idée de son histoire ». On peut cependant regretter, que broché et lourd, cet ouvrage imprimé en petits caractères ne soit pas des plus aisés à manipuler.

J. Fournier

INTRODUCTION AUX MATÉRIAUX POLYMÈRES

Rémi Deterre, Gérard Froyer
Broché, 230 p., 170 F

Technique & Documentation (Lavoisier), 1997

200 pages d'introduction aux matériaux macromoléculaires écrites pour les étudiants des IUT de génie des matériaux. La typographie extrêmement aérée et des notes qui expliquent des mots moins courants montrent que les auteurs ont adapté la présentation à un lectorat qu'ils connaissent mieux que quiconque puisqu'ils enseignent dans des IUT. La cible choisie explique les particularités de la présentation. Celle-ci est didactique, on part des molécules pour arriver à leur mise en forme. Une mise en parallèle est faite entre des grandeurs caractéristiques des matériaux polymères et celles qui leur correspondent dans les céramiques et les métaux en général mieux connus. Ces repères sont sûrement très utiles au niveau de connaissance considéré.

Un premier chapitre (10 % de l'ouvrage)

ge) rappelle quelques définitions élémentaires de la mécanique et de la nature chimique des matériaux, ce qui fait que ce livre peut intéresser des personnes ayant perdu depuis longtemps le contact avec certains domaines scientifiques. Le second (20 % de l'ouvrage) donne quelques caractéristiques élémentaires des polymères quant à leur structure. C'est surtout un utile glossaire d'expressions courantes chez les macromolécularistes. Le troisième chapitre (60 % de l'ouvrage) entend présenter les propriétés des polymères. Quelques réflexions économiques et historiques adoucissent l'aridité du sujet. La présentation est descriptive et phénoménologique, cependant de nombreuses équations sont données qui n'ont pas toutes la même urgence pratique. Les très brefs quatrième et cinquième chapitres citent quelques méthodes de caractérisation. Il n'y a malheureusement pas d'exemple qui permette au lecteur ignorant de connaître quand il y a lieu d'y faire appel.

Le contenu de cet ouvrage a un aspect double : il décrit des propriétés pour introduire le lecteur dans le domaine technique des matériaux polymères, il réunit des équations et des formules qui sont là pour être retrouvées rapidement comme en un formulaire. Il y a assez peu de développements pour faire sentir la réalité des choses à une notable exception près, la présentation à partir d'un code de calcul des phénomènes qui accompagnent le remplissage d'un moule. En quelques planches et un peu de texte, on en apprend beaucoup plus sur les phénomènes à prendre en compte qu'à partir de développements théoriques.

Les tableaux de la fin de l'ouvrage qui mettent face à face les formules, les noms et les abréviations des polymères courants seront sûrement utiles à plus d'un lecteur étudiant ou pas ! Il est regrettable que l'existence des alliages de polymère soit oubliée, le mot n'apparaît nulle part. Il en est de même des phénomènes de gonflement en sortie de filière qui sont une caractéristique de ce type de matériaux fondus.

A ces oublis près (réparables), on peut s'associer à l'intérêt marqué dans la préface par le professeur E. Maréchal.

Marc Carregal

APPAREILS

LA SPECTROMÉTRIE DE MASSE
POUR LA MESURE DE RAPPORT
D'ISOTOPES STABLES EN MODE
FLUX CONTINU

Micromass a développé un nouveau spectromètre de masse de paillasse compact, pour la mesure des rapports d'isotopes stables en mode flux continu (CF-IRMS) : l'IsoPrime.

A un prix attractif, l'IsoPrime offre des performances exceptionnelles, une importante capacité d'analyses, une grande facilité d'utilisation, et un impressionnant niveau de flexibilité, approprié à une grande variété de systèmes d'introduction d'échantillons et de systèmes de séparation. Parmi ces systèmes, le chromatographe en phase gazeuse (GC), l'analyseur élémentaire (EA) et le système Microgas pour l'analyse des gaz expirés (μG).

L'instrument est doté en standard de l'analyseur IRMS Micromass à aimant permanent, avec la possibilité de le remplacer en option par un électroaimant à gamme de masse éten-

due. Par ailleurs, le détecteur est doté des cages de Faraday hautes performances, à durée de vie étendue, brevetées par Micromass. Elles maintiendront un niveau de performance continu au long des années.

- **Micromass France, 16, rue des Brosses, 69623 Villeurbanne Cedex.**
Tél. : 04.72.14.89.00. Fax : 04.72.14.89.09.

APPAREIL POUR L'ÉTUDE DE LA
DISPERSION DES PARTICULES

Le Zetasizer 3 000 est le premier né d'une famille de 5 nouveaux produits chargés d'étudier la stabilité et la qualité de la dispersion des particules de 5 nm à 30 microns, en suspension dans des milieux allant de l'eau D.I au sérum physiologique.

L'appareil est équipé de deux cellules distinctes correspondant chacune aux exigences des milieux de faible conductivité (< 20) ou au contraire très conducteurs. La température qui

est un élément essentiel de la mesure puisqu'elle agit sur la viscosité et donc sur la mobilité des particules, est contrôlée par effet Peltier avec une précision de 0,1 °C.

Le potentiel Zêta qui représente la charge électrostatique de la particule dépend énormément du milieu environnant les particules. Ce potentiel peut donc être modifié par augmentation du pH ou de la concentration en sel afin de stabiliser une dispersion, ou au contraire augmenter sa vitesse de floculation. La connaissance du potentiel Zêta des particules est également nécessaire pour modifier un matériau afin d'optimiser son adsorption sur d'autres particules ou sur des surfaces chargées.

Un nouveau corrélateur linéaire et logarithmique intégré à l'appareil permet la mesure de la taille des particules de 2 nm à 3 microns, fournissant ainsi une information complémentaire à toute étude de stabilité.

- **Malvern Instruments, Parc Club de l'Université, 30, rue Jean Rostand, 91893 Orsay Cedex.**
Tél. : 01.69.35.18.00. Fax : 01.60.19.13.26.

Abonnement à *L'Actualité Chimique* 1997 (11 numéros par an)

Nom.....Prénom.....

Adresse.....

Code Postal.....Ville.....Pays.....

• Je désire m'abonner à *L'Actualité Chimique* pour 1997

Particuliers/institutions

France.....1 050 F

Étranger.....1 260 F

Étudiants*

France.....420 F

Étranger.....630 F

• Je désire adhérer à la Société Française de Chimie et recevoir un bulletin d'adhésion

• Je désire m'abonner à *L'Actualité Chimique* pour 1997 en tant que membre de la Société Française de Chimie :

Personnes physiques

Sociétaire en activité.....525 F

Autres catégories.....265 F

Personnes morales

France.....895 F

Étranger.....1 050 F

Joindre obligatoirement un chèque bancaire ou postal à l'ordre de la SFC ou bon de commande.

Société Française de Chimie, 250, rue Saint-Jacques, 75005 Paris.

Tél. : 01.40.46.71.60. Fax : 01.40.46.71.61. e.mail : sfc@sfc.fr

Recommandations aux auteurs d'articles pour *L'Actualité Chimique*

I - Nature et contenu des articles

L'Actualité Chimique est un périodique qui vise essentiellement à assurer des **échanges** de connaissances, d'idées, de points de vue entre professeurs des enseignements supérieur et secondaire, chercheurs, industriels et étudiants.

En conséquence, la revue présente, outre des **articles scientifiques de haut niveau** relatifs, notamment, à des avancées importantes des connaissances ou des procédés industriels, des **textes relativement brefs** (au maximum, 10 à 15 pages dactylographiées avec double interligne), **actuels, accessibles à l'ensemble des lecteurs**, ne comportant que la bibliographie essentielle (15 à 20 références au maximum).

Les textes publiés dans *L'Actualité Chimique* sont destinés, en général, à être lus par des chimistes non spécialisés dans votre domaine. Il est donc indispensable :

- d'éviter toute rédaction ésotérique,
- d'expliquer toute abréviation,
- de commencer par une introduction de quelques lignes pour situer l'article,
- d'illustrer les articles par des figures et tableaux.

II - Recommandations d'ordre technique

Les manuscrits soumis à *L'Actualité Chimique* doivent nous parvenir sous deux formes :

• Sur trace papier, en 3 exemplaires

Tableaux, figures et références sont appelés dans le texte.

Les tableaux, figures et les photos sont présentés séparément et accompagnés d'une légende en français (comme le texte apparaissant dans les figures). L'original de ces documents doit nous être fourni pour pouvoir être directement cliché par l'imprimeur.

• Sur disquette

De préférence en Word 5 ou 6, en Mac ou PC. Sinon, préciser sur la disquette le nom du ou des logiciels utilisés, ainsi que leur version.

Important

Tout manuscrit doit être accompagné :

- D'un **résumé français** et d'un **résumé anglais** (pas plus de 10 lignes dactylographiées), pour une diffusion maximale de la revue,
- De la **traduction du titre en anglais**,
- De **mots clés** (maximum 5), en français et en anglais.
- Des renseignements suivants : le **nom**, le **prénom** des auteurs, leur **fonction** (professeur, ingénieur, etc.), l'**adresse** complète avec le **téléphone**, le **Fax** et l'adresse électronique (E.mail).

Lancaster

nouveau ~ UN MANUEL UNIQUE

Le catalogue Lancaster 1997/1999

PLUS COMPLET

- 13 400 produits
- 1 400 nouveaux produits
- 3 500 produits uniques à Lancaster
- Gamme élargie en produits fluorés et siliciés
- 2 000 pages

TOUJOURS MIEUX

- D'innombrables références bibliographiques et informations techniques
- Le nouveau 'bookshop' Lancaster
- Le catalogue électronique dans divers formats
- L'accès on-line à nos services

Si vous n'avez pas encore reçu le nouveau catalogue Lancaster, demandez-le immédiatement



Tél. 0800 03 51 47 (numéro vert), fax +33 03 88 62 26 81

Lancaster Synthesis Ltd., 15, rue de l'Atome, Z.I., F-67800 Bischheim-Strasbourg