

Brèves scientifiques

Les textes suivants résument trois conférences des journées communes organisées par la division Chimie organique de la Société Française de Chimie, la Société de Chimie Thérapeutique et l'Académie de pharmacie (Paris, 7-8 décembre 1999).

Transformer des toxines en médicaments ?

Conférence d'André Ménez (CEA Saclay)

Une grande partie des médicaments ont pour origine des substances naturelles dont les protéines, notamment les toxines. Celles-ci sont issues de microorganismes, plantes et plus généralement du règne animal.

De nombreuses toxines sont déjà couramment utilisées dans l'industrie comme insecticide (*Bacillus thuringiensis* - Squibb), anticoagulant (venin de serpent - Hoechst), immunosuppresseur (toxine de scorpion, en cours d'essais cliniques)...

La stratégie d'élaboration de ces médicaments est systématique. Elle consiste à isoler la protéine (toxine), identifier sa fonction biologique et sa structure afin d'en déterminer les relations structure-activité, et de reproduire par une voie de synthèse non peptidique les éléments à l'origine de cette fonction.

André Ménez propose une stratégie un peu différente qui consiste à « **créer des toxines sur mesure qui cibleraient des ennemis de l'être humain** ».

Les toxines sont partout ! Le règne animal présente une grande diversité d'espèces venimeuses : cordés (lézards), mollusques (coquilles), arthropodes (scorpions, araignées), ophiidiens (serpents), cnidaires (anémones de mer)... Toutes ces toxines sont **très spécifiques** et possèdent une **très grande affinité** pour leur cible (picomol). Elles constituent donc un **outil** très intéressant pour inspirer la créativité du pharmacologue et du chimiste.

D'un point de vue chimique, ces toxines sont de toutes **petites protéines**, très structurées, et d'une **grande stabilité** (ponts disulfure).

André Ménez donne des exemples de toxines d'origine animale. Elles possèdent entre 35 et 37 acides aminés. Ces toxines, issues d'animaux différents, ciblent pourtant toutes les canaux potassium voltage dépendant. Leur topographie fonctionnelle présente donc des points communs qu'il se propose d'identifier.

Actuellement, il est possible de synthétiser ces toxines et de définir les acides aminés indispensables à l'activité par mutations successives. La toxine d'anémone de mer (présentant une structure très compacte) et la toxine de scorpion (une « mini-protéine » présentant un double brin en feuillets, une hélice, des coudes...) ont une activité identique pour deux structures pourtant différentes ! Ce sont les mêmes acides aminés qui sont indispensables à la reconnaissance du site. Une **diade de liaison** lysine-tyrosine est identifiée.

Le but est alors de fabriquer ces mini-protéines « sur mesure » pour une activité thérapeutique. La protéine

modèle choisie est la protéine GP120 du virus HIV. Elle possède une affinité nanomolaire pour la CD4 portée par les cellules du système immunitaire. Les études de modélisation moléculaire permettent d'identifier deux sites de liaison et une phénylalanine qui recouvrent plus de 80 % des interactions. Il s'agit donc de reconstituer la portion de structure qui porte cette phénylalanine sur la toxine de scorpion. Actuellement, la partie active a pu être **reproduite sur le plan structural et fonctionnel**. La protéine synthétisée est active *ex vivo*. Cependant, ce n'est pas encore un médicament !

La toxine de scorpion ainsi modifiée est un mime de petite taille de la protéine naturelle GP120. Les recherches sont poussées plus loin, à savoir faire un « **mini-mime** » de synthèse, plus petit encore que la protéine de scorpion, ne portant que la partie indispensable à l'activité de la protéine pour augmenter l'affinité. Créer de nouvelles enzymes ! Là encore, des essais ont été réalisés. La cyclophiline est une enzyme qui n'a pas d'action protéolytique. Différentes mutations ont été réalisées pour créer cette activité par greffage de résidus acides aminés.

Les résultats obtenus montrent que l'introduction d'un petit nombre de résidus sur cette petite structure produit l'activité biologique souhaitée.

La voie de la synthèse de mimes de toxines est ouverte !...

Julie Defretin

(Laboratoire pharmacognosie, Châtenay-Malabry)

Nolwenn Lorcy-Leprêtre

(Centre de recherche, Cergy-Pontoise)

Synthèse de molécules agissant sur le système nerveux

Conférence de Catherine Guillou (ICSN, Gif-sur-Yvette)

Lauréat du prix d'encouragement à la recherche en chimie thérapeutique

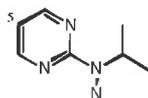
C'est une conférence très dense que nous a présentée C. Guillou, relatant ses travaux concernant la synthèse de molécules neurotrophiques, la synthèse d'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et une étude approfondie des complexes du fer carbonyle.

Synthèse de molécules neurotrophiques

La recherche sur la synthèse de molécules neurotrophiques présente un grand intérêt. Ces molécules favorisent la survie des neurones, leur croissance ainsi que la réparation du système nerveux central. Ces phénomènes apparais-

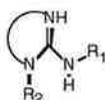
sent spontanément chez l'homme, cependant ils sont très lents et permettent rarement de récupérer l'activité motrice.

Au début des années 80, l'isaxonine (Nerfactor®) fut un médicament prescrit, mais il a dû être retiré du marché pour cause d'hépatotoxicité. Pour supprimer l'oxydation biologique possible de l'isaxonine, responsable de sa toxicité, les travaux ont porté sur la synthèse de l'isaxonine protégée sur son carbone 5 par différents substituants.



Isaxonine (Nerfactor®)

Deux composés, comportant un enchaînement guanidinique libre, ont été testés par des neurologistes de l'Association Française contre les Myopathies.

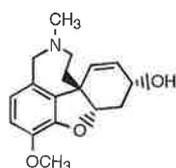


Ces molécules favorisent la croissance neuritique ainsi que la formation de jonctions musculaires. L'action est montrée au niveau du nerf sciatique (utilisation de molécules marquées). Ces molécules ont passé le stade du pré-développement industriel.

Synthèse d'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

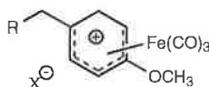
La recherche d'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase entre notamment dans le cadre de la lutte contre la maladie d'Alzheimer. Cette maladie est due à un stress oxydatif, une accumulation de substances toxiques, un défaut en neuromédiateurs, ou encore à des prédispositions génétiques.

Une molécule cible est la galanthamine. Sa synthèse a été envisagée selon deux approches non biomimétiques, contrairement à celle de Barton et Kirby, datant de 1962.

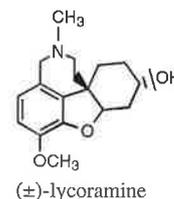


(-)-galanthamine

Une première approche, organométallique, est basée sur l'utilisation des complexes cationiques du fer tricarbonyle en série cyclique (*Tetrahedron Lett.*, **1990**, *40*, p. 4331-4334).



La seconde approche, non organométallique, est basée sur des réactions de spirocyclisation de phénol ou de spiroalkylation de phénate pour la formation du cycle à sept chaînons de la galanthamine. Quant à l'approche par une réaction intramoléculaire de Heck, elle a conduit à la synthèse totale de la (+/-)-lycoramine (*Tetrahedron Lett.*, **1999**, sous presse).

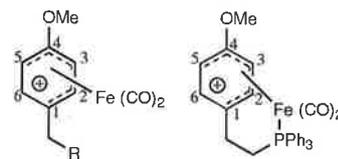


(±)-lycoramine

Synthèse et réactivité des complexes du fer carbonyle

C. Guillou présente ensuite la synthèse des complexes (η^5 -4-méthoxyxyclohexadiényl) fer tricarbonyle cationiques et détaille leur réactivité. Elle et son équipe se proposent de modifier la réactivité de ces complexes par l'introduction de ligand phosphine (par réaction de transfert ou échange de ligand), avec éventuellement un changement conformationnel (formation de chélates).

Ils constatent, d'une part, que l'échange d'un ligand du (η^5 -4-méthoxyxyclohexadiényl) fer tricarbonyle, substitué en 1, par un ligand triphénylphosphine, favorise l'attaque nucléophile sur ce carbone quaternaire. D'autre part, le changement conformationnel oriente, quant à lui, la régiosélectivité de l'addition du nucléophile sur le carbone 5.



(*Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, p. 4515-4518 ; *Tetrahedron*, **1997**, *53*, p. 12553-12564 ; *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, p. 2325-2326).

Julie Defretin

(Laboratoire pharmacognosie, Châtenay-Malabry)

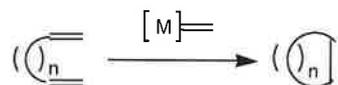
Nolwenn Lorcay-Leprêtre

(Centre de recherche, Cergy-Pontoise)

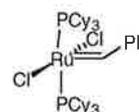
Well-defined ruthenium olefin metathesis catalysts

Conférence de R.H. Grubbs (Pasadena)

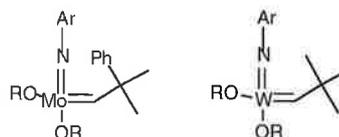
La formation de liaison C-C catalysée par un métal de transition *via* la métathèse oléfinique constitue un outil d'intérêt considérable en synthèse organique.



La première difficulté a été de déterminer le catalyseur optimal :

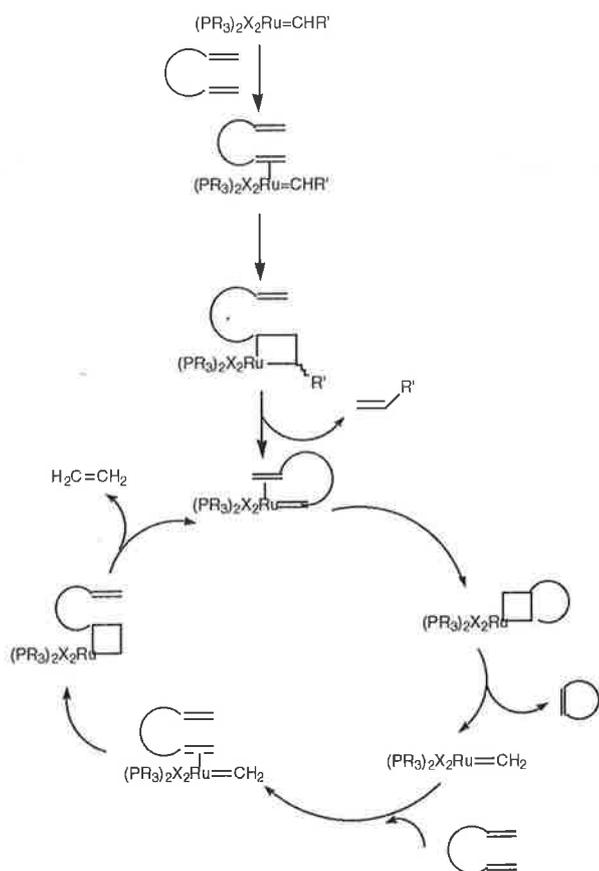


D'autres catalyseurs sont aussi utilisés :



Le mécanisme proposé est une coordination de l'oléfine avec le catalyseur pour former un complexe à 18 électrons.

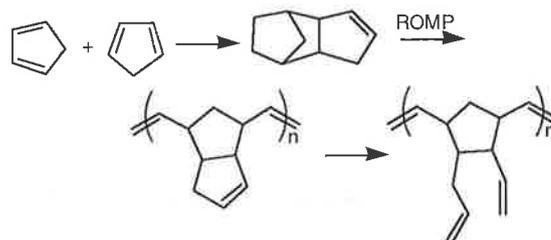
Mécanisme proposé



L'utilité synthétique de ce type de réaction est très variée. Elle inclut la métathèse d'oléfines acycliques, la polymérisation par métathèse des oléfines cycliques (**ROMP**), la polymérisation d'alcynes, l'insertion d'un carbonyle dans un complexe métal-alcène, la polymérisation par métathèse de diènes acycliques (**ADMET**) et la métathèse de fermeture de cycles (**RCM**).

Grubbs cite l'utilisation efficace de la métathèse dans la synthèse totale de l'épothilone A (Nicolaou & Danieshelsky) et celle des caténanes.

Il présente ensuite un exemple de polymérisation par métathèse d'ouverture cyclique (**ROMP**) à partir de deux cyclopentadiènes.



La métathèse de fermeture de cycle ou RCM permet la construction de carbocycles fonctionnalisés ou d'hétérocycles [1].

Une étude systématique portant sur la nature des ligands du catalyseur $(PR_3)_2X_2Ru=CHCHCPh_2$ a permis de montrer une meilleure activité de la RCM lorsque $X = Cl > Br > I$ et $PR_3 = PCy_3 > P^iPr_3 > PCy_2Ph > P^iPr_2Ph \gg PPh_3$.

Cette métathèse peut également être réalisée avec des oléfines substituées par des allylsulfones ou des vinylboronates. Ces derniers donnent accès à des esters ou à des acides d'alcènes boroniques pouvant conduire à la formation de liaison C-C après un couplage de Suzuki [2].

Grubbs montre ainsi les performances de cette catalyse au ruthénium. Ce sont des réactions faciles à mettre en œuvre qui permettent un contrôle efficace de la stéréochimie *E* ou *Z* des oléfines synthétisées [3].

La RCM s'avère être une méthode générale, efficace, pour la synthèse de cycles insaturés à 5, 6, 7 chaînons.

Enfin, si d'autres métaux peuvent être utilisés, tels que le Mo, le W ou le Ti, le Ru, lui, demeure le catalyseur de choix.

Julie Defretin

(Laboratoire pharmacognosie, Châtenay-Malabry)

Nolwenn Lorcy-Leprêtre

(Centre de recherche, Cergy-Pontoise)

Références

- [1] Fu G.C., Grubbs R.H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, p. 3800.
- [2] Renaud J., Ouellet S.G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, p. 7995.
- [3] Tallarico J.A., Randall M.L., Snapper M.L., *Tetrahedron*, **1997**, *53*, p. 16511.