

Chimie organique des hormones

M. Alain HOREAU, professeur

Le cours a principalement porté sur les polymères utilisés comme support pour la synthèse en chimie organique. Ce choix a été motivé par l'amélioration des préparations qui, grâce à cette technique, permettent l'accès plus facile aux polypeptides parmi lesquels on trouve des hormones, comme l'insuline, l'ACTH et autres produits hypophysaires.

On sait le rôle primordial des peptides et des polypeptides en biologie. La matière vivante les utilise à des fins multiples : matériaux de soutien, constituants cellulaires, enzymes et hormones. La variété de ces utilisations est due à la liaison dite peptidique qui permet d'obtenir des chaînes de longueurs très différentes. En effet, considérons un acide α -aminé $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{R})-\text{COOH}$ avec ses deux fonctions, acide et amine, séparées par un seul atome de carbone (le radical R est un groupement carboné). Deux de ces molécules peuvent s'unir par la fonction acide d'une des molécules et la fonction amine de l'autre pour donner un dipeptide $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{R})-\text{CONH}-\text{CH}(\text{R})-\text{COOH}$. On peut continuer l'allongement de la chaîne de la même manière et on fera ainsi un tripeptide, puis un tétrapeptide, etc. Ces chaînes peuvent être très longues et contenir plusieurs centaines de motifs acides aminés initiaux. Quand on sait qu'il existe une vingtaine d'acides aminés naturels, qui diffèrent par la nature du radical R, on peut imaginer l'infinie variété de toutes ces combinaisons. Un grand nombre de ces substances sont physiologiquement très importantes et, après avoir déterminé la séquence des acides aminés qui les caractérise, on s'est efforcé de les synthétiser. On se heurte à de très grandes difficultés dans les opérations classiques, car ces polypeptides ne peuvent être purifiés par les méthodes habituelles : ils ne peuvent être distillés, ni cristallisés, et, de plus, ils sont très solubles dans l'eau.

La découverte remarquable de Merrifield consiste à attacher le premier acide aminé de la série, par une liaison covalente, à un polymère solide, totalement insoluble. Les additions successives et classiques se feront étape par étape de la manière utilisée habituellement pour réaliser ces séquences ; mais le peptide qui s'accroît est toujours fortement attaché à la phase solide,

et, à chaque étape, le polymère peut être isolé, filtré, lavé et par conséquent séparé des réactifs et de nombreux sous-produits polluants. De plus, cette technique permet une automatisation, technique si importante pour les réalisations industrielles.

Cette possibilité d'utiliser les polymères est basée sur une connaissance de plus en plus approfondie de ces substances à poids moléculaire élevé et tout à fait insolubles. Tous les chimistes avaient l'habitude, qu'ils n'appréciaient pas, de trouver au fond de leurs ballons réactionnels des substances insolubles plus ou moins colorées, appelées gommages, goudrons ou autres termes toujours péjoratifs. Or, on a assisté à un développement prodigieux de cette chimie nouvelle et l'on peut dire que, après avoir connu l'âge de la pierre, l'âge du bronze, l'âge du fer, nous sommes entrés, depuis plusieurs dizaines d'années, dans l'âge du plastique. Ces molécules énormes résultent de la polymérisation ou de la copolymérisation d'un ou plusieurs monomères, de dimensions moléculaires habituelles. Ces substances peuvent être polymérisées en utilisant soit les radicaux libres, soit des réactions ioniques ; leur variété est considérable. Après les avoir passées en revue dans ce cours, nous avons précisé que le choix de Merrifield s'était porté sur un copolymère de styrolène et de divinylbenzène. Celui-ci peut être ensuite chlorométhylé ; dans ce polymère, en effet, les noyaux aromatiques présents se prêtent aux réactions chimiques usuelles. Cette résine se présente sous forme de très petites sphères, analogues à des billes de verre et dont la granulométrie est bien fixée. Elle possède la structure d'un gel poreux qui permet une pénétration rapide des réactifs, spécialement quand il s'agit de solvants dits gonflants. La chlorométhylation de cette résine réalise la fixation d'une « fonction » qui permet ensuite l'accrochage d'un premier acide aminé, puis successivement des autres. Cette technique originale a permis de réaliser la synthèse de plusieurs hormones peptidiques à longue chaîne.

I. - L'utilisation de ces polymères a été étendue à d'autres procédés synthétiques qu'elle a notablement améliorés dans un grand nombre de cas.

A) On peut réaliser la fixation d'entités suffisamment éloignées sur le polymère pour éviter, dans une étape ultérieure, les réactions intermoléculaires ; ces dernières peuvent au contraire être favorisées par une proximité suffisante.

B) Quand un réactif agit sur une molécule substrat, il est lui-même transformé en un ou plusieurs produits parfois difficiles à séparer de la substance désirée. Or il est souvent possible de fixer le réactif sur un polymère en conservant ses propriétés ; les sous-produits formés restent alors attachés au polymère et le produit cherché peut être obtenu très simplement (par évaporation du

solvant) et dans un grand état de pureté. De nombreux exemples ont été présentés et commentés dans le cours.

II. - On pouvait aussi se demander quelle serait l'induction asymétrique résultant de la transformation d'un carbone prochiral en carbone chiral dans une molécule attachée à un polymère. La proximité de cette masse insoluble permettait de grands espoirs. Or, la synthèse atrolactique de Prelog, appliquée à un système de ce type, a permis d'isoler un acide de pouvoir rotatoire à peine supérieur à celui que l'on obtient dans les conditions normales. Il est vrai que, dans le système utilisé, le carbone prochiral est très éloigné du polymère sur lequel est fixée la molécule. Il n'en est pas de même dans le cas du dédoublement partiel, méthode mise au point dans notre laboratoire, et où les conditions nécessaires pour obtenir une bonne induction asymétrique ont été étudiées sur plusieurs centaines de cas. Or l'accrochage de l'acide mandélique optiquement pur, sous forme d'ester, à un polymère (par l'intermédiaire du dérivé chlorométhylé : $\text{P-CH}_2\text{Cl}$ $\text{P-CH}_2\text{-O-CO-CHOH-C}_6\text{H}_5$) donne un résultat sensiblement égal à celui que l'on obtient avec le mandélate de méthyle $\text{CH}_3\text{O-CO-CHOH-C}_6\text{H}_5$. Il faut se représenter le polymère comme une « pelote » laissant entre les « fils » des espaces de largeur très grande par rapport aux molécules, petites, qui circulent librement dans les intervalles.

PUBLICATIONS

A. HOREAU, *Quelques aspects de la fécondité du concept de Le Bel et Van'tHoff* (Maison de la Chimie, septembre 1974).

— *Method for obtaining an enantiomer containing less than 0.1 % of its antipode. Determination of its maximum rotatory power* (Tetrahedron, 1975, 31, p. 1307-1309).

— *Le Français des chimistes* (Actualité chimique, mars 1975, p. 3).

A. SCHOOF, J.-P. GUETTÉ et A. HOREAU, *Configurations absolues des méthyl-2 tétralols-1 cis et trans et de la méthyl-2 tétralone-1* (Bulletin de la Société chimique de France, sous presse).

Ph. BRIAUCOURT et A. HOREAU, *Configuration absolue de cyclopropyl-alcoyl carbinols. Application de la méthode du dédoublement partiel* (Comptes rendus de l'Académie des Sciences, 1975, 281, p. 627).

J.-P. GUETTÉ et M. LUCAS, *Mise en évidence de la réactivité du produit de duplication du réactif de Réformatsky. Formation de β,β' -tricétones cycliques à l'aide de ce nouveau réactif* (Bulletin de la Société chimique de France, 1975, sous presse).

J.-P. VIGNERON, *Le Bel, théoricien de l'asymétrie moléculaire* (Saisons d'Alsace, n° 52, p. 103).

C. FOUQUEY, J. JACQUES, L. ANGIOLINI et M. TRAMONTINI, *1,3-asymmetric Induction - VI. Stereochemistry of the reactions between organo-metals and β -asymmetric amino ketones* (Tetrahedron, 1974, 30, p. 2801).

J. CANCELL, J. JACQUES et J. BILLARD, *New low temperature smectic A derivatives of 9,10-dihydrophenanthrene* (Chemistry and Industry, 1974, p. 615).

M.-J. BRIENNE et J. JACQUES, *Configurations absolues et dichroïsme circulaire de dérivés du dihydro-9,10 éthano-9,10 anthracène et du dihydro-1,4 éthano-1,4 naphthalène* (Bulletin de la Société chimique de France, 1974, 11, p. 2647).

J. CANCELL, J. JACQUES et M.C. PERUCAUD-BRIANSO, *Symétrie moléculaire et propriétés physiques des cristaux : examen des dérivés de l'acénaphène et discussion générale* (Bulletin de la Société chimique de France, 1974, 12, p. 2833).

M. DVOLAITZKY, J. JACQUES et G. AZADIAN-BOULANGER, *Structure moléculaire et activité œstrogène. Synthèse et propriétés d'isomères tétrahydro-anthracéniques d'acides de la série doisy nolique* (European Journal of Medical Chemistry-Chimica Therapeutica, 1974, 9, p. 607).

M.-J. BRIENNE et J. JACQUES, *Dédoublément du trichlorfon* (Comptes rendus de l'Académie des Sciences, 1975, Série C, 280, p. 291).

A. COLLET, *Etude des mélanges d'antipodes optiques. IX. Acides phényl-glycériques substitués* (Bulletin de la Société chimique de France, 1975, 1-2, p. 215).

ACTIVITÉS DIVERSES

M. A. HOREAU a été élu Président de la Société chimique de France et membre associé de l'Académie de Pharmacie.

Il a été invité à présenter une conférence à Strasbourg à l'occasion du centenaire de la conception du carbone asymétrique par Le Bel.

M. M. DHAENENS a soutenu une thèse d'Université (Paris VI), intitulée :
1) *La méthode mathématique de Ruch et Ugi. Application au « dédoublement partiel » selon Horeau.* 2) *Nouvelle méthode pour porter au maximum la pureté optique d'un produit partiellement dédoublé, sans l'aide d'aucune substance chirale.*

SÉMINAIRES

Un certain nombre de cours ont été consacrés à des exposés suivis de discussions :

M. H.-B. KAGAN, professeur à Orsay, a traité des *composés d'insertion dans le graphite ; utilisation en chimie organique.*

M. J. REISSE, professeur à l'Université Libre de Bruxelles, des *interactions intermoléculaires en solution.*

M. F. LEGOFFIC, maître de conférences à l'Université de Paris VI, de *la chromatographie d'affinité.*

M. G. BROUN, professeur, directeur du Département de Génie biologique (Université de Technologie de Compiègne), des *transformations par enzymes immobilisés : considérations cinétiques et champ d'application.*