

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 Léo 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'attractive 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 stratèges 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-*

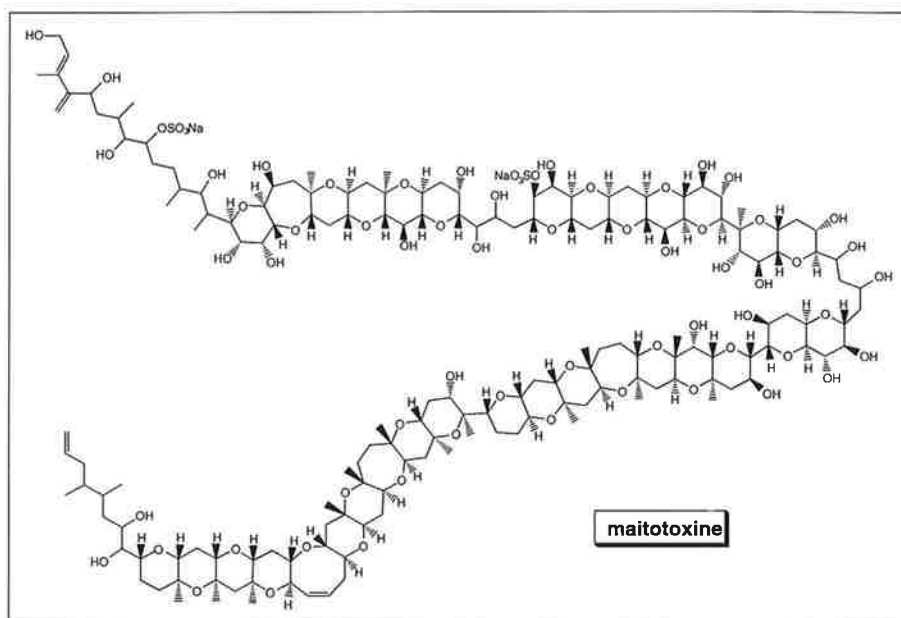


Figure 1 - La maitotoxine.

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 méta, 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

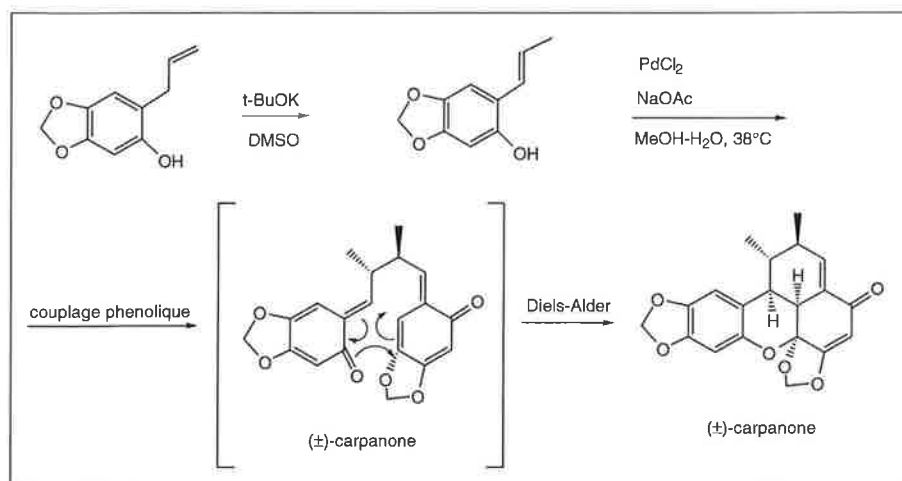


Figure 2 - Synthèse de la (±)-carpanone par Chapman et al.

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).

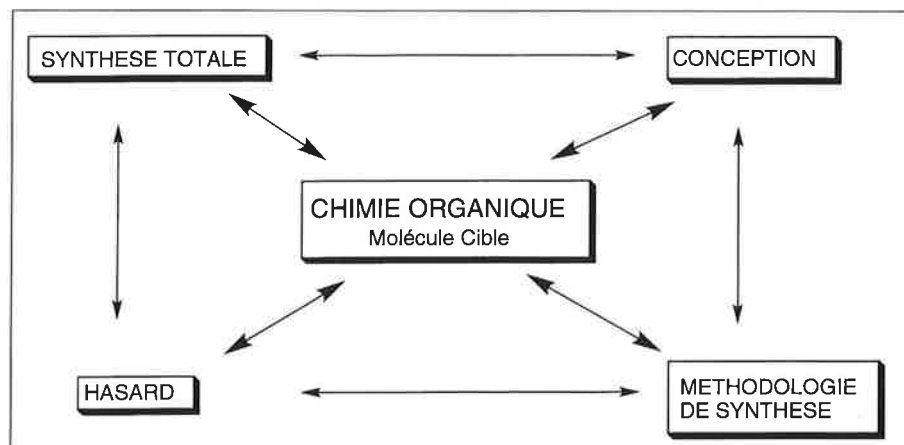


Figure 3 - Chiasme et chimie organique.

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

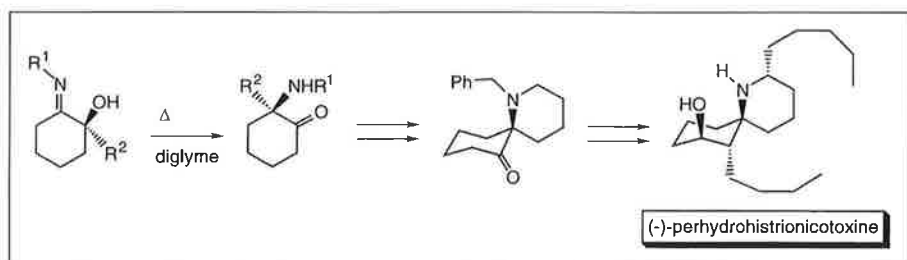


Figure 4 - Synthèse formelle de la (-)-perhydrohistrionicotoxine.

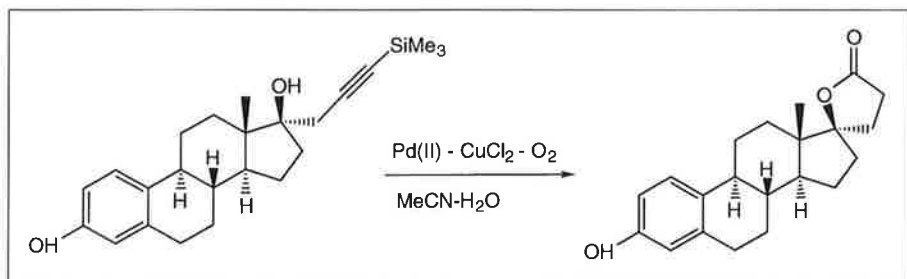


Figure 5 - Synthèse d'une γ -butyrolactone bioactive catalysée par des sels de palladium(II).

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

