

JCO 98, trois journées pour la chimie organique

Palaiseau, 15-17 septembre 1998

Organisées tous les trois ans par la division Chimie organique de la SFC, les Journées de chimie organique constituent la plus importante occasion de rencontre et d'échanges scientifiques dans la communauté francophone des organiciens.

La version 98 s'est tenue du 15 au 17 septembre dernier, à Palaiseau. Le président de la division J.-P. Genet, le comité d'organisation, le bureau de la division, et au-delà, l'ensemble des participants souhaitent remercier très chaleureusement l'École polytechnique, et tout particulièrement le Général Novacq son directeur, le Colonel de Broissia de Froissard (directeur de la communication) et M. Toledano (directeur général-adjoint de l'enseignement), pour la qualité de leur accueil et les moyens matériels mis à disposition. Il ne fait aucun doute que le succès de cette rencontre est aussi lié aux facilités d'intendance, et que les possibilités de repas sur place et d'hébergement à la résidence des élèves ou à l'hôtel de l'École polytechnique ont été vivement appréciées.

Nous remercions également les divers sponsors sans l'aide desquels il serait impossible d'organiser une réunion de cette importance à des prix qui restent modestes : Acros Organics, Avocado-France, Bedi, Elf Atochem, Euriso-Top, Hoechst Marion Roussel, Lancaster Synthesis, L'Oréal, Merck SA, Sigma Aldrich Chimie.

C'est donc plus de sept cents participants, dont approximativement la moitié de jeunes (thésards, post-docs...) qui se sont retrouvés pour présenter et suivre un programme scientifique dense comportant pas moins de 16 conférences plénières, 48 communications orales et 319 communications par affiche, autour d'un thème fédérateur : la synthèse énantioselective dans ses développements les plus récents : nouveaux réactifs puisés dans l'arsenal des organométalliques à ligands chiraux, nouvelles stratégies utilisant l'architecture supramoléculaire dans un environnement chiral.

La dernière de ces trois journées était dédiée à la mémoire d'Henri Normant ; l'émotion était intense dans la salle quand Marc Julia a retracé, avec chaleur et respect, le parcours scientifique mais aussi humain de celui qui a laissé une telle empreinte dans la chimie organique française. L'émotion était toujours là quand Bertrand Castro, qui fut l'un de ses élèves, a débuté la partie scientifique de cette journée.

On trouvera, ci-dessous, un résumé des diverses conférences, et chacun remarquera le nom de jeunes scientifiques parmi les conférenciers. Ces journées ont été l'occasion de

- Contact : Jean-Noël Verpeaux, ENS, Laboratoire de chimie, 24, rue Lhomond, 75231 Paris Cedex 05.
Tél. : 01.44.32.32.62. Fax : 01.44.32.33.25.
E-mail : verpeaux@junie.ens.fr



Photo 1 - Remise du prix SFC-Acros à Jean Rodriguez (université Aix-Marseille III) par M. Ciorra (société Acros) et J.-P. Genet (président de la division Chimie organique). Ce prix récompense chaque année un jeune chercheur confirmé de moins de 40 ans.

De gauche à droite : J. Rodriguez, M. Ciorra, J.-P. Genet.

remettre à Jean Rodriguez le **prix SFC-Acros 98** qui récompense chaque année un jeune chercheur particulièrement prometteur. Deux signaux clairs de la volonté de donner la parole et de distinguer la jeune génération.

Dans le même ordre d'idées, nous nous sommes réjouis du fort taux de participation des thésards et post-docs ; il faut en outre souligner leur enthousiasme, la qualité remarquable de leur travail et de leur prestation sous forme de communication ; cette opinion n'émane pas des seuls organisateurs, elle a été formulée très clairement, à plusieurs reprises, par les conférenciers en particulier étrangers.

Soucieux de donner la parole aux plus jeunes et de leur ouvrir les pages de *L'Actualité Chimique*, nous avons également fait appel à eux pour rédiger certaines des courtes analyses de conférences que le lecteur trouvera ci-dessous... une formule que nous entendons généraliser lors des prochaines manifestations de la division.

Les diverses conférences

J.-Y. Lallemand (École polytechnique)

Maniant essentiellement le langage de la biologie structurale et de la biologie moléculaire (en tous cas, peu celui de la synthèse organique), Jean-Yves Lallemand a su captiver l'auditoire de chimistes présents à Palaiseau en lui faisant partager ce qu'il a lui-même qualifié au départ de « grande aventure ».

A partir d'une étude structurale de la protéine CFTR mutée DF508 (délétion d'une phénylalanine en position 508) présente dans 70 % des cas de mucoviscidose, il a fina-



Photo 2 - Vue générale prise lors de la séance de présentation des posters.

lement proposé une hypothèse bousculant les dogmes établis autour de cette maladie, à savoir que la protéine normale ne jouerait peut-être pas le seul rôle de canal à chlore qui lui était jusqu'alors dévolu. En fait, comme il nous l'a rappelé, cette protéine fait partie de la famille des protéines ABC (ATP binding cassette) et il existe une grande similitude de son domaine NBF1 avec celui des autres protéines de cette famille. Il s'agit en particulier des protéines responsables de la « Multidrug Resistance » (MDR et MRP), ce qui conduit à postuler *in fine*, pour cette protéine, une fonction de détoxification au niveau hépatique.

A l'appui de cette hypothèse, Jean-Yves Lallemand a développé un certain nombre d'arguments étayés par des études cliniques entreprises par le Pr. Gérard Lenoir. L'inflammation pulmonaire qui représente l'un des facteurs cliniques les plus précoces chez les nourrissons atteints de cette maladie et qui s'exacerbe chez les sujets adultes, résulterait finalement de l'accumulation de marqueurs inflammatoires tels que les leucotriènes ou les prostaglandines par un défaut d'élimination, la protéine CFTR mutée ne jouant plus le rôle de pompe à efflux. Ceci est en partie démontré expérimentalement par le fait que toute hyperproduction de la protéine MDR résultant de l'administration de molécules exogènes comme la doxorubicine (excellent inducteur de résistance MDR) entraîne une régression des symptômes de la mucoviscidose, la protéine MDR suppléant la protéine CFTR déficiente.

A terme, si ceci se confirme, il pourrait être possible d'envisager une correction génétique de la maladie par administration d'une molécule chimique.

C. Monneret (Institut Curie)

J.-P. Bégué (université Paris XI)

Cette conférence a bien mis en évidence le rôle très particulier joué par un atome de fluor ou un groupement trifluorométhyle au niveau des propriétés (en particulier biologiques) et de la réactivité des molécules qui les portent.

Différents exemples originaux, issus des recherches de ce laboratoire, ont illustré le propos :

- modification importante de la réactivité des oléfines par l'introduction d'un groupe trifluorométhyle au niveau de l'addition des nucléophiles et des réactions de cycloaddition (Diels-Alder, cyclisations dipolaires-1,3),
- réactivité électrophile exaltée des cétones trifluoromé-

thylées qui, du fait de la stabilisation des adduits qu'elles forment avec les nucléophiles, peuvent être utilisées comme inhibiteurs d'enzymes hydrolytiques,

- possibilité d'effectuer des éne-réactions à partir de ces cétones trifluorométhylées afin d'accéder à des composés polycycliques trifluorométhylés,

- mise en œuvre des dérivés de l'acide trifluoroacétique (esters, thioesters, amides) dans des réactions de Wittig inhabituelles (et impossibles en série non fluorée) permettant d'obtenir des esters d'énols, des vinyl sulfures ou des énamines α -trifluorométhylés, composés qui se sont révélés des intermédiaires de synthèse aux potentialités très riches.

En particulier, les éthers d'énols α -trifluorométhylés ont pu être époxydés de façon diastéréosélective, voire énantiosélective. Contrairement aux époxydes non fluorés, les composés ainsi obtenus sont plus facilement ouverts par voie nucléophile qu'en milieu acide. Leur ouverture par des amines ou des azotures permet ainsi d'accéder de façon régio- et diastéréosélective (voire également énantiosélective) à des aminoalcools (syn ou anti suivant la stratégie utilisée). Les stéréomères complémentaires ont pu également être atteints à partir d'amines en utilisant une activation électrophile par des dérivés aluminiques.

Certains de ces aminoalcools présentent des activités remarquables comme inhibiteurs de protéases à sérine. Outre les modifications de réactivité apportées par un groupe trifluorométhyle aux substrats organiques, Jean-Pierre Bégué a également illustré le rôle particulier, voire unique, de composés fluorés comme composantes d'un milieu réactionnel. Il a ainsi montré que l'hexafluoroisopropanol, composé polaire protique (mais non dissocié), présente une acidité suffisante pour activer le pouvoir électrophile du peroxyde d'hydrogène ; ceci lui a permis de préparer des sulfoxydes, à l'exclusion de toute trace de sulfone, par oxydation de sulfures à l'aide de ce réactif, au sein de l'hexafluoroisopropanol (récupérable) et en l'absence d'acide auxiliaire.

B. Langlois (université Claude Bernard, Lyon)

R. Spagnoli (Marion Roussel)

La production à moindre coût de l'hydrocortisone, stéroïde biosynthétisé par le cortex des mammifères, a lancé les industriels de HMR sur sa production par les levures. A l'heure actuelle, ce composé est synthétisé en neuf étapes, dont huit sont chimiques et une enzymatique ; l'idée était donc de transférer le système enzymatique des mammifères, responsable de la conversion en cinq étapes du cholestérol en hydrocortisone, dans la levure *Saccharomyces cerevisiae*.

Quatre des cinq enzymes qui catalysent cette voie de biosynthèse, sont des cytochromes P450, protéines membranaires généralement associées à des protéines transporteurs d'électrons qui devront donc être présentes dans « le système complet ». La première difficulté de taille est l'absence de cholestérol endogène chez la levure. L'imperméabilité de *S. cerevisiae* au cholestérol exogène a conduit à lui substituer l'ergostérol, présent en quantité suffisante dans la membrane. La conversion ergostérol-cholestérol est assurée par

(i) la délétion du gène de levure codant pour la **D22-désaturase**, responsable *in vivo* de l'oxydation (non souhaitée) en position 22-23 et (ii) l'introduction du gène de la **D7-réductase** de la plante *Arabidopsis thaliana* qui assure la réduction de la liaison 7-8. Le cholestérol endogène ainsi produit est transformé en prégnénolone par coupure oxydante de la liaison 20-22 assuré par le cytochrome **P450_{b11}**. Cette étape qui fait intervenir deux autres protéines (**NADPH adreno-doxine synthétase** et **adrenodoxine**) nécessitent l'introduction dans la levure de trois gènes d'origine bovine. L'oxydation de la fonction alcool en position 3 qui s'accompagne d'une conjugaison catalysée par la **3b-hydroxystéroïde-déshydrogénase** de type II d'origine humaine, conduit à la progestérone.

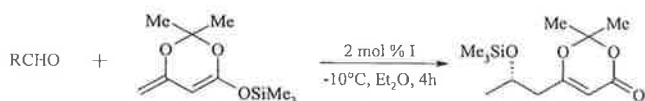
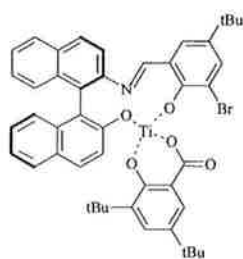
Trois étapes d'hydroxylation restent à effectuer pour réaliser le défi lancé par HMR : manipuler le génome d'un microorganisme pour élaborer une nouvelle voie de synthèse à des fins biotechnologiques.

A. Desir-Chassagne (ICSN Gif-sur-Yvette)

E. M. Carreira (California Institute of Technology)

E. M. Carreira a prononcé une conférence riche-ment documentée sur la réaction d'aldolisation asymétrique de type Mukaiyama catalysée par des métaux de transition.

Deux catalyseurs ont été élaborés. Le premier catalyseur I a été utilisé pour réaliser des réactions de condensation dans des conditions catalytiques de diénolates *O*-silylés issus d'acétoacétates sur des aldéhydes. Il a ainsi obtenu des adduits aldoliques d'acétoacétates avec d'excellents rendements chimiques et optiques (*JACS*, 117 12360). Cette méthodologie a permis de créer les centres stéréogéniques d'une élégante synthèse d'un macrolide : la macro-lactine A.



Le second catalyseur II, [(S)-Tol-BINAP.CuF₂] a été utilisé pour catalyser la même réaction. Il a été établi que les ions fluorures initient un cycle catalytique au cours duquel la désilylation de l'énol silane génère un énolate métallique chiral qui permet alors l'aldolisation asymétrique (*JACS*, 120, 837). Cette réaction conduit à des rendements et des excès énantiomériques généralement élevés à partir d'un catalyseur facilement préparé à partir de produits commerciaux.

J. Bourguignon (IRCOF Rouen)

A. Krief (université de Namur)

L'intervention du Pr Alain Krief particulièrement vivante, et utilisant la pointe de la technologie en matière de communication, a porté sur l'étude mécanistique de deux étapes de la biosynthèse des stéroïdes. Il a été établi que le 2,3-oxidosqualène s'insère dans la squalène stérolcyclase avec une conformation « chaise-bateau-chaise-bateau » qui préfigure l'enchaînement tétracyclique des stéroïdes. La protonation de l'époxyde déclenche ensuite plusieurs additions trans-antipériplanaire pour engendrer un dérivé tétracyclique qui, après une série de migrations H,H,Me,Me, produit le lanostérol.

Cependant les raisons conduisant à la formation du dérivé tétracyclique, ainsi que la cause des migrations restent inexplicables. C'est dans ce contexte que le Pr Krief a démontré que :

- l'ouverture de l'époxyde et la première réaction de cyclisation sont concertées,

- la présence de la double liaison Δ¹⁸⁻¹⁹ à proximité du cation tricyclique de type perhydrophénantrénique est responsable de la formation du dérivé tétracyclique.

Au cours de ce travail, il a été amené à mettre au point des méthodes efficaces de synthèse :

- Accès à des époxydes trisubstitués comportant un label radioactif tritié ou carboné par l'intermédiaires de β-hydroxyalkylsélénures dont le comportement est apparenté à des « superpinacols ».

- Accès à des oxaspiropentanes et des 1-(1-hydroxyalkyl)cyclopropanes optiquement actifs ainsi que de leurs produits de réarrangement γ-butyrolactones et cyclobutanones.

- Synthèse de diols optiquement actifs avec une version modifiée de la réaction de Sharpless. Cette méthode faisant appel au benzyl phénylsélénure en tant que co-oxydant permet d'obtenir des *e.e.* supérieurs à 95 %.

En conclusion, Alain Krief a parfaitement illustré le fait qu'un problème d'étude de la biosynthèse, peut conduire, si on laisse la chimie s'exprimer, à des développements et des résultats inattendus, éloignés des objectifs initiaux.

E. Fouquet (université de Bordeaux)

H. Bienaymé (Rhône-Poulenc Technologies)

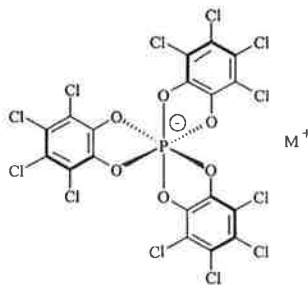
L'importance de la sélectivité en synthèse chimique organique est largement reconnue puisque son amélioration, qu'il s'agisse de chimiosélectivité, de régiosélectivité ou de stéréosélectivité est l'objet d'un grand nombre de travaux aussi bien académiques qu'industriels. Pour l'industriel, la sélectivité est particulièrement recherchée lors du développement des procédés qui permettront la montée en échelle. H. Bienaymé en a donné un exemple avec le travail réalisé pour proposer une voie de synthèse asymétrique économique du RPR107880, un antagoniste des récepteurs NK₁. L'étape clé de cette synthèse est une cycloaddition de Diels-Alder asymétrique dont les caractéristiques sont : un rendement élevé, de fortes diastéréosélectivité et énantiosélectivité, des conditions expérimentales industrielles, des matières premières accessibles et un catalyseur acide de Lewis chiral bon marché.

Moins communément considérée est la productivité d'une réaction ou d'une synthèse. C'est pourtant devenu, avec l'avènement de la chimie combinatoire, une demande forte principalement de la part des industries pharmaceutiques et agrochimiques. La recherche de nouvelles molécules actives passe encore et toujours par le criblage systématique d'un nombre croissant de collections de produits au rythme soutenu des capacités de criblage en constante augmentation. La chimie combinatoire est devenue le principal moyen pour le chimiste d'alimenter ces collections en librairies ou banques de produits en cherchant à allier grands nombres, originalité, diversité et qualité. H. Bienaymé a montré dans sa conférence que les réactions multi-composants (MCR) sont, par leur productivité inégalée, l'un des moyens les plus puissants d'atteindre ces objectifs. Ainsi une MCR à 3 composants peut engendrer des librairies de 10 000 à 50 000 composés, une MCR à 4 composants, des librairies de 10⁵ à 10⁶ composés. Un exemple d'une nouvelle réaction multi-composants a été présenté, malheureusement les réactions de ce type sont rares et leur étude est limitée. D'une manière générale, la recherche et le développement d'approches chimiques originales et à productivité élevée constituent un nouveau défi pour les chimistes.

J-F Peyronel (Rhône-Poulenc Rorer)

J. Lacour (université de Genève)

J. Lacour nous a présenté avec une certaine fougue l'utilisation d'anions chiraux en chimie asymétrique, ainsi l'anion tris-(tétrachlorobenzènediolato) phosphate V ou Trisphat facilement préparé et configurationnellement stable sous forme de sel d'ammonium.



Les anions ainsi obtenus ont été engagés dans une élégante méthode d'extraction asymétrique, d'un énantiomère de cations chiraux d'une phase aqueuse vers une phase organique. Cette méthode où le Trisphat est engagé comme contre-ion a ainsi permis la purification facile de cations par simple chromatographie. Une autre application concerne l'utilisation du Trisphat en tant que réactif chiral des déplacements chimiques en RMN pour certains systèmes canoniques.

J. Bourguignon (IRCOF, Rouen)

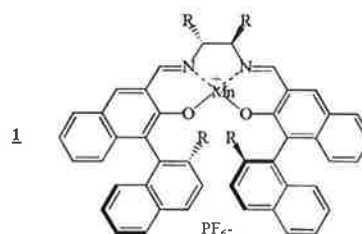
T. Katsuki (Kyushu University)

Le professeur Tsutomu Katsuki a présenté une conférence sur la catalyse asymétrique utilisant des complexes chiraux du manganèse (III). Il existe deux approches possibles en synthèse asymétrique :

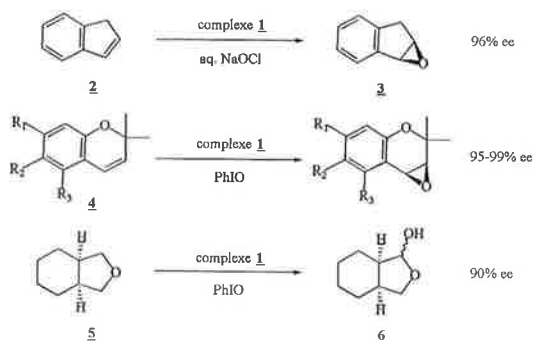
1- l'utilisation de catalyseurs chiraux qui reconnaissent énantiosélectivement un substrat,

2- l'utilisation de catalyseurs mimant une cage enzymatique.

Son groupe, en parallèle avec l'équipe de Jacobsen, a montré que les complexes (salen)manganèse(III) de type **1** avaient des structures mimant la cage active du cytochrome P-450 et pouvaient donc être utilisés comme catalyseurs d'époxydation et d'oxydation d'éthers cycliques. Le transfert d'oxygène du dérivé indénique **2** a conduit (*J. Mol. Cat. A.*, **1996**, *113*, p. 87-107) à l'époxyde **3** avec un excès énantiomérique de 96 %. Divers diméthylchromènes **4** ont également été époxydés avec d'excellents excès énantiomériques (*Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, p. 4325-4328).



Une étude de l'oxydation sélective énantiotopique du 3-oxa-bicyclo[3.3.0]-octane **5** a permis, en faisant varier les substituants R du complexe **1**, d'accéder au lactol **6** avec un excès énantiomérique de 90 % (*Synlett.*, **1997**, p. 836-838). Les tests des divers catalyseurs ont permis également d'élucider les mécanismes de ces réactions.



Le professeur Katsuki nous a ainsi démontré les potentiels de ces nouveaux catalyseurs.

C. Dupuis, V Michelet (ENSCP)

B. Castro (Sanofi)

B. Castro (directeur des activités de développement chimique chez Sanofi) a ouvert la journée dédiée à la mémoire du professeur Henri Normant en présentant une conférence sur l'importance du développement chimique pharmaceutique.

Le défi du département Développement réside en la mise au point d'une voie de synthèse industrialisable du principe actif, souvent différente de la voie d'accès originelle, à partir de laquelle sera élaboré le produit fini.

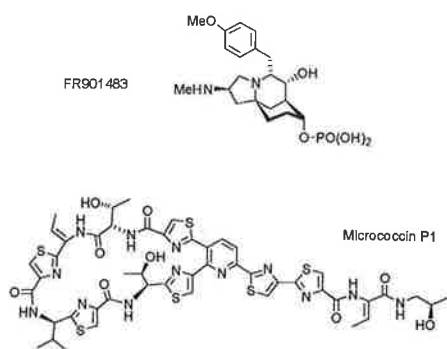
L'obtention du médicament constitue une course d'obstacles où les différentes étapes, développement clinique, galénique, et analytique, doivent être franchies avec une efficacité optimale. Les contraintes de calendrier et l'incidence économique de tout retard de l'autorisation de mise sur le marché doivent également être prises en compte. Les impératifs de rentabilité, de reproductibilité et de respect de l'environnement sont des éléments essentiels dans le choix des solvants, des réactifs et nécessitent la recherche de réactions « qui marchent bien ».

Pour B. Castro, le chef de développement doit donc s'apparenter à « un athlète complet de la chimie »

P. Chalard, F. Bois (université de Clermont-Ferrand)

M. A. Ciuffolini (université Claude Bernard, Lyon)

Dans sa conférence, le professeur M. Ciuffolini a tout d'abord développé les travaux exploratoires d'une approche d'un nouvel immunosuppresseur (le FR 901483) qui présente une activité 100 fois supérieure à celle de la Cyclosporine. Cette approche met en œuvre la cyclisation d'une 2-oxazoline phénolique en diénone azaspiro-cyclique (*Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, p. 4667) pour élaborer le squelette azatricyclique de base de cette molécule.



M. Ciuffolini a ensuite exposé la synthèse d'un membre de la famille des Thiostreptons, la Micrococcin P1, qui possède une forte activité antitumorale et est un modulateur génétique. La structure de cette dernière présente une partie tripeptidique couplée à une partie pyridine 2,3,6-trisubstituée par des groupes thiazole, elle-même associée à une chaîne latérale peptidique. Cette synthèse est centrée sur l'élaboration du noyau pyridinique trisubstitué (*J. Org. Chem.*, **1997**, 62, p. 3804).

B. Cazes (université Claude Bernard, Lyon)

L. Hecquet (université Blaise Pascal, Clermont Ferrand)

Les réactions enzymatiques constituent une méthode efficace pour accéder de façon stéréospécifique et énantiosélective à des molécules difficiles d'accès par des voies chimiques.

L. Hecquet a d'abord exposé ses résultats concernant les conditions réactionnelles et la spécificité de la Transcétolase, enzyme intervenant *in vivo* comme catalyseur de la synthèse des pentoses phosphates. La Transcétolase a été utilisée pour préparer des analogues de cétoles précurseurs d'azasucres, composés naturels à activité biologique.

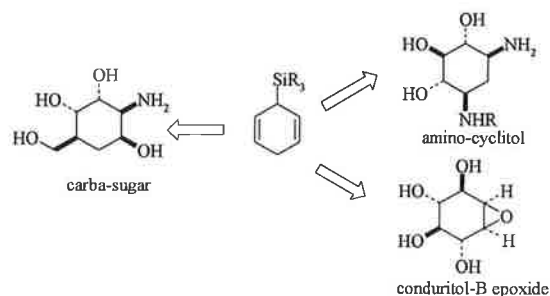
L'utilisation d'enzymes modifiées par mutagenèse dirigée, objet de la seconde partie, permet d'élargir les domaines d'applications de la synthèse enzymatique à une plus grande variété de substrats et ainsi d'accéder à de nombreux analogues de monosaccharides biologiquement actifs.

P. Chalard, F. Bois

(université Blaise Pascal, Clermont-Ferrand)

Y. Landais (université de Bordeaux)

Au cours de son intervention, le professeur Landais a exposé des méthodes d'obtention efficaces, rapides et générales de mimes de sucres (conduramines, aminocyclitols, carbasucres...), molécules présentant des propriétés biologiques très variées et faisant l'objet de nombreuses études à l'heure actuelle. Son approche met en jeu des précurseurs simples et symétriques siliciés (diénylsilanes). Le concept clé est l'utilisation des propriétés stériques et stéréoelectroniques du silicium. En appliquant des réactions catalytiques stéréosélectives (dihydroxylation et époxydation de Sharpless, par exemple) à des substrats siliciés, il parvient à réaliser de manière élégante et rapide des molécules possédant plusieurs centres asymétriques ; il propose ainsi une alternative tout à fait compétitive aux précédentes synthèses utilisant des microorganismes. Il montre donc que l'alliance de techniques de synthèse modernes et d'un élément comme le silicium peut enrichir les outils à la disposition du chimiste.



G Lessene, P Clavel (université de Bordeaux)

G. Dujardin (université du Mans)

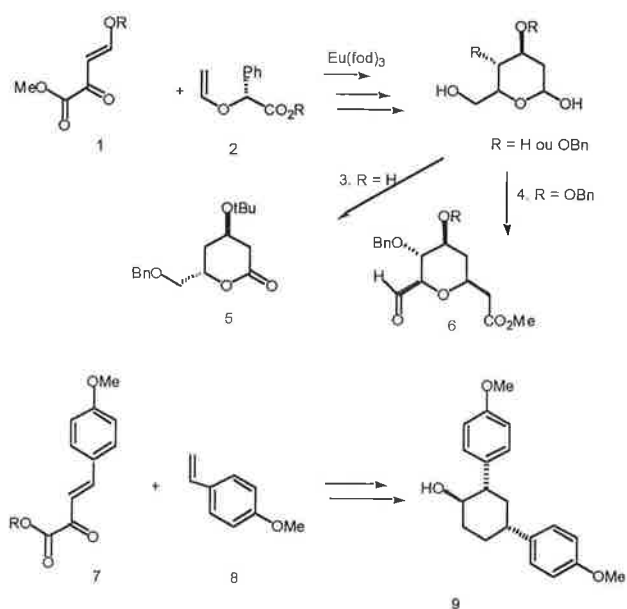
Se basant sur le fait que des structures de type dihydropyrane sont présentes dans un grand nombre de composés naturels d'intérêt biologique, Gilles Dujardin s'est proposé de développer une méthode générale d'accès à ce squelette.

Celle-ci repose sur une réaction d'hétéro-Diels-Alder (4+2) à demande électronique inverse. Les éléments mis en jeu sont, d'une part, des acétates d'oxabutadiènes **1**, d'autre part, des éthers vinyliques énantiomériquement purs **2**. La réaction est catalysée par des sels de lanthanides. Ces éthers vinyliques, ainsi que les éthers propényliques, sont eux-mêmes préparés avec de bons rendements à partir d'alcools chiraux *via* la formation d'acétals mixtes.

L'obtention stéréo- et énantiospécifique, par la réaction d'hétéro-Diels-Alder des 2,4-didésoxy- et 2-désoxy-L-glucose **3** et **4** constitue une excellente application de cette stratégie.

Bien plus, par aménagement fonctionnel ultérieur de ces hexoses, ce sont les unités tétrahydropyraniques de molécules d'intérêt biologique qui ont ensuite été préparées, telles que celles présentes dans la *Compactine* **5** ou l'*Ambruticine* **6**.

Gilles Dujardin nous a ensuite montré que ces hétérocyclisations peuvent également fournir d'intéressants précurseurs de néolignanes lorsque les oxabutadiènes comportent un cycle aromatique (benzylidène pyruvate **7**) et lorsque l'éther vinylique fait place à un alkoxystyrène **8**. La diastéréo-sélectivité de cette dernière réaction est introduite par le biais de l'estérification du benzylidène pyruvate par des alcools chiraux, la D-érythronolactone donnant de loin les meilleurs résultats. Sur ces bases, la synthèse totale du (-)-O-diméthylsugir"sinol **9** a été finalement proposée.



Claude Monneret (Institut Curie)

F. Couty (université Pierre et Marie Curie, Paris VI)

S'appuyer sur la cyclisation de *N*-Boc 2-acyl-oxazolidines chirales pour accéder à des pipéridines fonctionnalisées, voici l'un des buts poursuivis par François Couty.

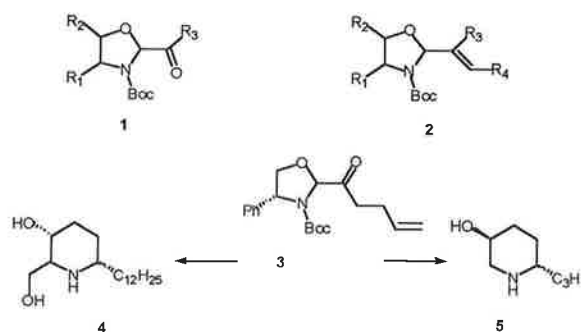
En fait, il nous a d'abord rappelé que deux types de *N*-Boc oxazolidines énantiopures avaient été élaborés voici quelques temps dans le laboratoire. Tout d'abord, des *N*-acyl-oxazolidines **1**, qui résultent de la condensation du (*R*)-phényl glycinol avec le glyoxylate d'éthyle, le groupe acyle en 2 étant ensuite aménagé à partir de la fonction acide *via* la formation d'un amide de Weinreb. Ont également été élaborées, des *N*-alkényl oxazolidines **2**, qui proviennent d'une condensation du même phényl glycinol avec un aldéhyde insaturé type crotonaldéhyde.

L'étape suivante est franchie avec la réduction sélective du carbonyle des *N*-acyl oxazolidines ou l'époxydation sélective des *N*-alkényl oxazolidines pour conduire à des α,β -époxy oxazolidines (participation du groupement Boc).

François Couty a ensuite poursuivi son propos en soulignant de quelle façon la réduction stéréocontrôlée d'une *N*-Boc-2-acyl-oxazolidine **3** avait été mise à profit pour accé-

der à des pipéridines diversement fonctionnalisées, comme les (-)-désoxyprosopinines ou la (+)-pseudoconhydrine **5**.

Ces deux exemples, ajoutés aux synthèses précédemment réalisées à partir α,β -époxy-oxazolidines, illustrent clairement l'intérêt de cette nouvelle voie d'accès à des molécules d'intérêt biologique.

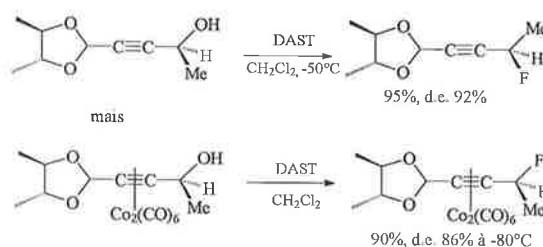


Claude Monneret (Institut Curie)

R. Grée (ENSC Rennes)

Il est essentiel de disposer, parallèlement aux méthodes de trifluorométhylation, de schémas réactionnels permettant l'introduction d'un atome de fluor en position contrôlée. De telles molécules sont en effet très utiles, notamment pour des études pharmacologiques. L'utilisation de réactifs comme le DAST (diéthylamino sulfur trifluorure Et_2NSF_3) permet de pallier la faible réactivité nucléophile de l'ion F^- . C'est dans ce contexte que René Grée nous a présenté ses résultats récents concernant la monofluoruration nucléophile en α de systèmes insaturés, en insistant sur les dérivés propargyliques pour lesquels la réaction est totalement régiosélective.

Dans le cas des alcools propargyliques secondaires, la stéréosélectivité est excellente ; la complexation de la triple liaison par un reste cobalt carbonyle permet de moduler cette sélectivité. L'analyse stéréochimique est parfois délicate ; la méthode de J. Courtieu et coll. de RMN dans les cristaux liquides chiraux s'est alors avérée être très efficace.



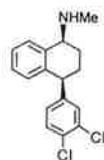
L'hydrostannylation de ces dérivés propargyliques conduit à des vinylstannanes fluorés qui permettent d'accéder *via* des réactions de couplage, comme celles catalysées par le palladium, à des systèmes polyinsaturés tout à fait originaux possédant un fluor en position allylique.

Jean-Noël Verpeaux (ENS)

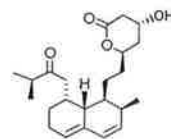
M. Lautens (university of Toronto, États-Unis)

Dans la conférence finale du congrès, le professeur M. Lautens a exposé ses résultats les plus récents concernant

une réaction d'hydroméallation-ouverture de cycle asymétrique de composés oxabicycliques, catalysée par le système $\text{Ni}(\text{COD})_2\text{-BINAP}$ et donnant accès à des cycloalkènes fonctionnalisés possédant 3 carbones asymétriques (*J. Amer. Chem. Soc.*, **1995**, *17*, p. 532). Le prof. Lautens a illustré l'efficacité de cette approche par la synthèse de la (+)-Sertraline, médicament de structure tétrahydronaphtalénique actif au niveau du système nerveux central comme régulateur de l'action de la sérotonine et utilisé dans le traitement de la dépression (*J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, p. 5246). Il a également exposé une nouvelle approche du squelette bicyclique de



(+)-Sertraline



(+)-Compactine

la (+)-Compactin (composé à forte activité hypocholestérolémiante) utilisant cette réaction couplée à une réaction de cyclisation par métathèse de deux doubles liaisons selon Grubbs.

B. Cazes (université Claude Bernard, Lyon)

Grand Prix 2000 de la Fondation de la Maison de la Chimie

Objet et montant

Le Grand Prix de la Fondation de la Maison de la Chimie est destiné à récompenser une œuvre originale concernant la chimie, au bénéfice de l'homme, de la vie, de la société ou de la nature.

Ce Grand Prix sera décerné pour la septième fois en l'an 2000 à une ou plusieurs personnes physiques, quelle qu'en soit la nationalité. Son montant a été fixé à 150 000 FF.

Candidatures

Les candidatures devront être obligatoirement présentées par une société savante ou par un organisme scientifique national ou international. Elles seront adressées au secrétariat du Grand Prix et enregistrées sur présentation du formulaire prévu à cet effet, accompagné d'un rapport en français ou en anglais et des publications les plus représentatives de l'œuvre présentée. Les dossiers de candidature devront parvenir au secrétariat pour le **15 mai 1999** au plus tard.

Jury

Le jury international du Grand Prix est constitué d'un président, de 8 membres notoirement compétents dans les différents domaines de la chimie, et des deux derniers lauréats. Trois au moins parmi ces personnalités ne sont pas de nationalité française. Le jury est assisté d'un secrétaire scientifique.

Le président du jury est le président en exercice de la Fondation de la Maison de la Chimie. Les autres membres sont désignés par le bureau du conseil d'administration de la Fondation.

Examen des dossiers

Les candidatures seront communiquées à l'ensemble des membres du jury. Après étude des dossiers, le jury choisira le lauréat à la majorité de ses membres.

Remise du Grand Prix

La remise du Grand Prix aura lieu à la Maison de la Chimie à Paris, lors d'une séance solennelle, le 18 janvier 2000. A cette occasion, le lauréat fera un exposé sur ses travaux.

Informations

Maison de la Chimie, 28, rue Saint-Dominique, 75007 Paris. Tél. : 01.40.62.27.00. Fax : 01.47.05.15.33.