

Linkers et stratégies de clivage en synthèse sur support solide

Bilan et perspectives

Bertrand Carboni* directeur de recherche CNRS, **François Carreaux*** enseignant-chercheur, **Jean-François Pilard*** enseignant-chercheur

Summary : *Linkers and cleavage strategies for solid phase synthesis. Overview and future prospects*

Since the last decade, the explosion of interest in combinatorial and parallel synthesis has greatly stimulated developments in solid phase organic chemistry. Nowadays, their potential applications in such diverse areas as drug discovery, material science, cosmetics, catalysis or plant protection generates a tremendous demand for new linkers and cleavage processes. This brief review summarizes some of the recent advances involving these two crucial elements in solid phase synthesis.

Mots clés : *Synthèse sur support solide, liens, clivage, chimie combinatoire.*

Key-words : *Solid phase synthesis, linkers, cleavage, combinatorial chemistry.*

Au cours de la dernière décennie, la chimie combinatoire, associée au criblage robotisé à haut débit, est devenue une des stratégies majeures pour la découverte de nouvelles molécules d'intérêt thérapeutique [1a]. Plus récemment, cette approche a permis également d'obtenir des résultats très prometteurs dans les domaines de la catalyse et des matériaux [1b]. La majorité des chimiothèques (banques ou collections de molécules) ont été préparées par synthèse sur support solide. Le succès de cette méthodologie repose sur un choix judicieux du polymère support, des « briques moléculaires » que l'on va réunir et sur l'efficacité des réactions chimiques mises en œuvre pour réaliser cet assemblage. Deux autres paramètres tout aussi importants, qui ne peuvent être dissociés l'un de l'autre, sont également à prendre en compte : le linker, c'est-à-dire l'élément qui assure le lien entre le support et le substrat initial, et la méthode de clivage qui permet de libérer le produit final [2].

Facilement accessible et, si possible bon marché, le linker doit permettre de réaliser le greffage du composé de départ avec un rendement élevé. Il doit également présenter une très bonne stabilité chimique durant toute la séquence réactionnelle. Enfin, le clivage final devra être réalisé dans des conditions douces et produire le moins possible d'impuretés. Cet article a pour objectif d'illustrer la diversité des stratégies d'accrochage et de clivage utilisés en synthèse sur support solide, en privilégiant les développements les plus

récents et les perspectives qui en découlent. Pour la suite de la discussion, nous avons choisi une classification basée sur la nature du linker, simple groupe protecteur ou source d'une nouvelle fonctionnalité.

Linker passif : un groupe protecteur insoluble

Initialement développés pour les synthèses de peptides et d'oligonucléotides, ces linkers, et les résines auxquelles ils sont associés, jouent le rôle de groupes protecteurs insolubles. Le groupement fonctionnel (alcool, amine, acide...) impliqué dans le greffage est régénéré lors de la libération du produit final. Dans ce domaine, les exemples sont nombreux et on retrouve les stratégies couramment utilisées dans les séquences protection-déprotection. Les systèmes les plus employés restent basés sur des enchaînements de type benzyloxy (Wang **1a**, Sasrin **1b**) ou trityl **2**, mais il est apparu plus récemment de nouveaux linkers mettant en jeu des motifs dihydropyrane **3**, diol **4**, ou chlorosilane **5** (schéma 1). L'introduction de ces nouveaux systèmes visait principalement à améliorer l'efficacité et la sélectivité des réactions d'accrochage, la stabilité des linkers pendant les diverses étapes conduisant au produit recherché et la mise en œuvre de conditions les plus douces possibles pour réaliser le clivage.

En complément des méthodologies précédemment décrites s'est graduellement fait sentir le besoin de développer des procédés de clivage moins dénaturants pour la synthèse d'espèces sensibles (oligosaccharides, par exemple). Trois principales approches sont actuellement explorées. Elles font appel, soit à des organismes biologiques (enzymes), soit à des procédés photo- ou électrochimiques.

* Synthèse et Électrosynthèse Organiques, UMR CNRS 6510, campus de Beaulieu, 35042 Cedex. Tél. : 02.99.28.67.47. Fax : 02.99.28.69.78. E-mail : bertrand.carboni@univ-rennes1.fr francois.carreaux@univ-rennes1.fr jfpilard@univ-rennes1.fr

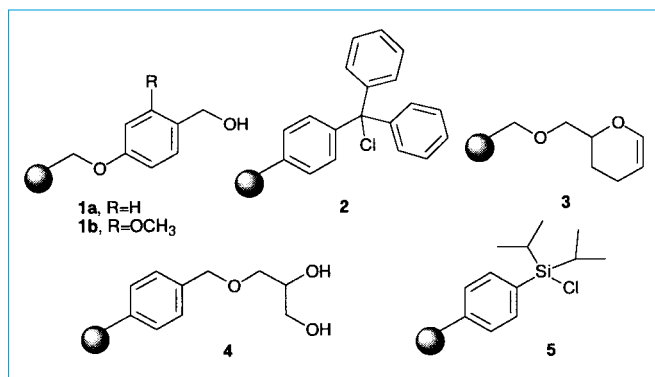


Schéma 1 - Linkers jouant le rôle de groupes protecteurs.

Procédé de décrochage enzymatique

L'utilisation d'enzymes en tant que réactifs de coupure est actuellement en phase de maturation, particulièrement à l'interface chimie-biologie, afin d'accéder à des peptides, glycopeptides ou hydrates de carbone. Initié en 1992 par Elmore [3], le processus de dégreffage s'effectue par l'intermédiaire d'une reconnaissance spécifique du linker de type enzyme-substrat. Cette association intervient de manière intra-chaîne ou sur un fragment excroissant (extra-chaîne) en fonction de la nature du matériel biologique utilisé, respectivement une endo- ou une exo-enzyme (schéma 2).

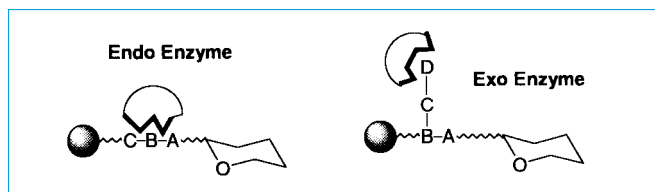


Schéma 2 - Différentes approches de coupure enzymatique.

Le clivage s'opère en milieu aqueux à pH et température contrôlés et présente l'avantage de limiter les rejets organiques. L'utilisation de l' α -chymotrypsine a été pour la première fois mise à profit pour la synthèse d'une glycoprotéine [4] (schéma 3).

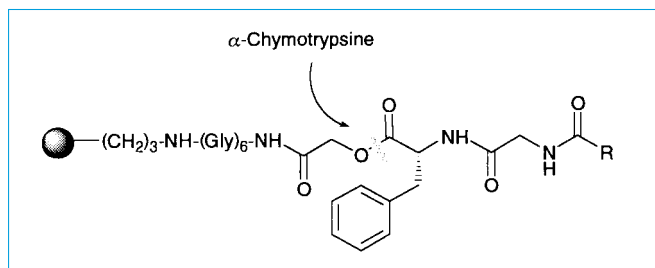


Schéma 3 - Coupure enzymatique par l' α -chymotrypsine.

L'utilisation d'une exo-enzyme, la pénicilline amidase a été décrite plus récemment [5]. Dans ce cas, le mécanisme de coupure fait apparaître, après hydrolyse enzymatique de la fonction amide, un hémiaminal qui se décompose spontanément à température ambiante en libérant la fonction alcool (schéma 4).

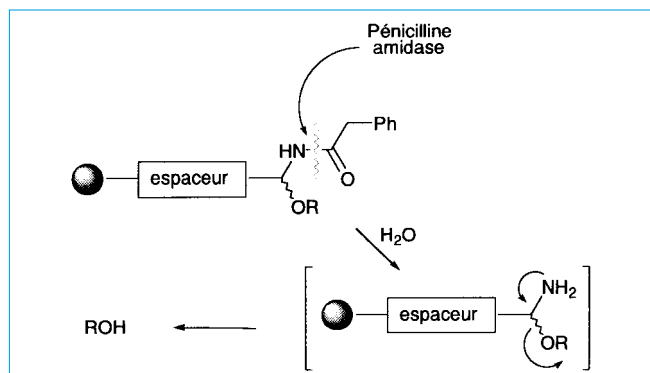


Schéma 4 - Mécanisme de clivage par l'intermédiaire d'une exo-enzyme (pénicilline amidase).

Procédé de décrochage photochimique

En marge des développements précédents a été imaginé un procédé nécessitant uniquement une activation régiosélective du linker par exposition à une certaine longueur d'onde. Le concept de dégreffage photolytique a été décrit pour la première fois il y a plus d'une vingtaine d'années. Basés sur l'excitation de groupements nitro- ou céto-aromatiques photosensibles (schéma 5), les développements ultérieurs réalisés par Holmes [6] en synthèse peptidique supportée représentent une avancée très significative dans l'amélioration des conditions de coupure (sélectivité, durée d'irradiation).

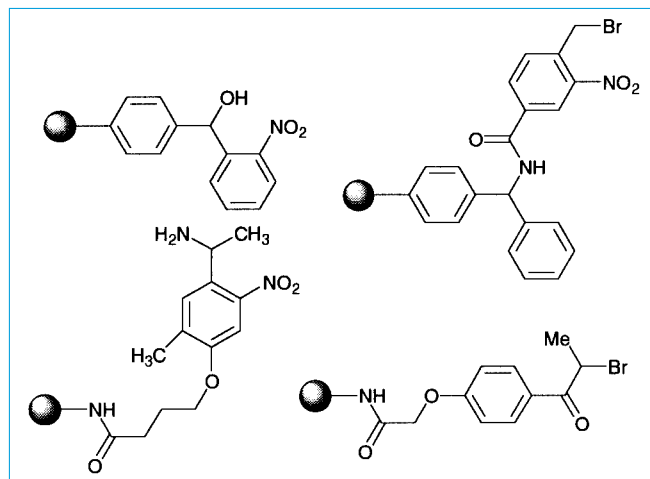


Schéma 5 - Quelques exemples de linkers supportés photolabiles.

Issues de ces recherches, les résines photosensibles actuellement privilégiées présentent une excellente stabilité chimique autorisant, durant les étapes d'élongation successives, l'utilisation de réactifs acides ou basiques (schéma 6) [7].

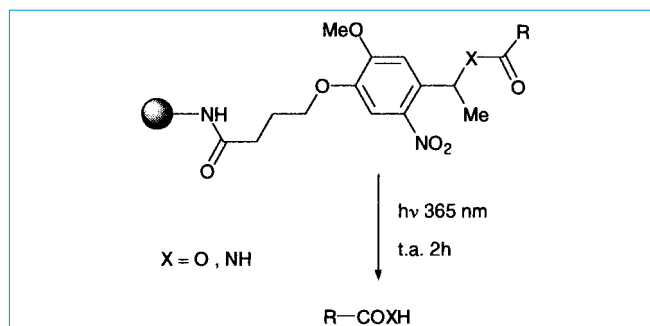


Schéma 6 - Décrochage de peptides par voie photochimique.

Procédé de décrochage électrochimique

Plus récemment, le concept de linker électrochimiquement labile a conduit au développement d'une nouvelle approche basée sur des matrices conductrices de type polythiophènes 3-fonctionnalisés [8] (schéma 7).

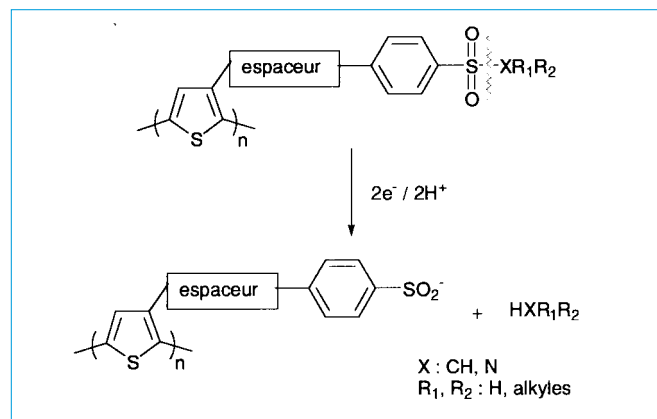


Schéma 7 - Coupure électrolytique de linkers phényl-sulfone ou sulfonamide sur polymères conducteurs.

Ces résines électrogénérées peuvent être déposées sur des supports de nature (platine, carbone) ou de forme (plaques, filaments, barreaux ou disques) variées et présentent une stabilité chimique comparable à leurs homologues polystyréniques. L'originalité de la méthode réside dans l'utilisation d'électrons comme agents de coupure agissant par scission cathodique de liaisons arylS-N ou arylS-C. Le mécanisme de dégreffage consomme deux électrons par mole et produit un sulfinate et une amine ou un dérivé carboné libre de tout résidu de coupure. En outre, le recyclage de la résine devient possible par transformation de l'entité sulfinate en chlorure de sulfonyle.

Linker actif : un réactif supplémentaire

Pour ce type de linkers, le groupe fonctionnel libéré lors du dégreffage de la résine est différent de celui qui a permis d'accrocher le substrat initial sur le support. On distingue alors deux familles suivant le nombre d'étapes nécessaires pour réaliser la libération du produit final, celle pour qui le procédé de dégreffage se fait en une seule étape, et celle qui nécessite une activation préalable au décrochage.

Procédé de décrochage direct

De très nombreuses résines commerciales peuvent être regroupées dans cette catégorie. La résine amide Rink est la plus couramment utilisée en chimie combinatoire pour libérer une fonction amide (schéma 8) [9]. Dans l'exemple décrit, une réaction de UGI à quatre composants a été mise en œuvre. La résine joue le rôle d'un équivalent d'ammoniac insoluble, le transfert de l'atome d'azote au produit final s'effectuant lors de l'étape de dégreffage.

Dans cette catégorie, on doit également inclure les linkers « traceless ». Ce terme est principalement utilisé pour

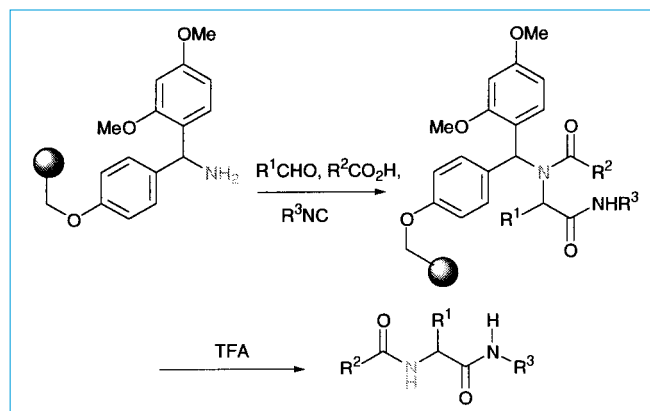


Schéma 8 - Utilisation de la résine Rink amide comme réactif.

décrire un système engendrant durant l'étape de dégreffage une nouvelle liaison carbone-carbone ou carbone-hydrogène à l'endroit où la molécule était liée à la résine [10]. La molécule obtenue après clivage ne présente plus aucune trace ou mémoire du support solide sur lequel elle était fixée. Les premières publications montrant l'intérêt d'une telle approche en chimie combinatoire sont apparues récemment en 1995. Ainsi, l'atome de silicium est remplacé par un hydrogène dans l'exemple représenté sur le schéma 9 [11].

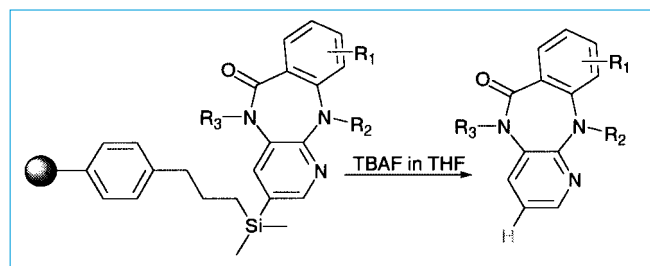


Schéma 9 - Exemple de linker « traceless ».

Dans la majorité des cas, les linkers « traceless » sont décrits comme pouvant générer lors du dégreffage des liaisons autres que C-C ou C-H. C'est notamment le cas des dérivés silylés qui peuvent donner naissance aux halogénures correspondants. Le groupement boronate, quant à lui, présente l'avantage de pouvoir être impliqué dans des réactions de protodéboronation, oxydation et des couplages au palladium [12].

Ce type de dégreffage multidirectionnel offre l'avantage principal de générer de la diversité lors de l'étape de coupure, augmentant ainsi le nombre de molécules finales. A titre d'exemple supplémentaire, on peut citer le cas des acides carboxyliques attachés à la résine Wang qui sont libérés sous l'effet de l'acide trifluoroacétique, alors que le traitement de la même résine avec une amine ou dans des conditions réductrices génère la fonction amide ou alcool correspondante [13] (schéma 10).

Une approche différente, mais également très efficace, est basée sur la mise en œuvre de réactions de cyclisation. La création d'une nouvelle liaison par voie intramoléculaire s'accompagne alors de la libération du produit. Cette stratégie présente un avantage déterminant. Seules les molécules présentant une structure appropriée seront cli-

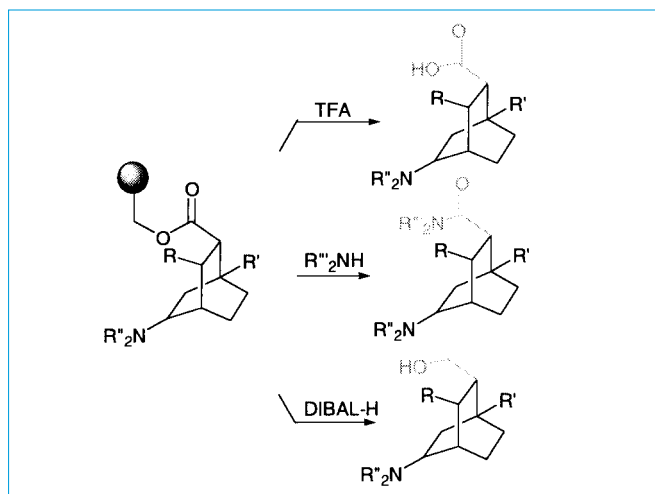


Schéma 10 - Exemples de clivage multidirectionnel.

vées. Par conséquent, même si l'une des réactions précèdent le clivage s'effectue de façon imparfaite, la pureté du produit final ne sera pas affectée.

Ce type de clivage a trouvé de nombreuses applications, principalement lors de la préparation d'hétérocycles par formation d'une liaison carbone-hétéroatome. Plus récemment, la réaction de métathèse a été utilisée avec succès pour accéder à des composés cycliques par création d'une liaison carbone-carbone [14] (schéma 11).

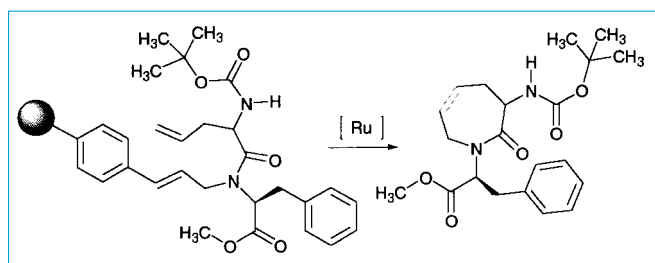


Schéma 11 - Exemple de clivage par cyclisation impliquant une réaction de métathèse.

Procédé de décrochage en deux étapes

Parmi les stratégies développées spécifiquement pour la synthèse supportée de petites molécules organiques, le principe du « safety catch » est devenu de plus en plus populaire. En effet, dans ce cas, l'étape de dégreffage ne peut avoir lieu qu'après une étape préliminaire d'activation. Ceci permet d'avoir un linker stable vis-à-vis d'un grand éventail de conditions réactionnelles, incluant celles du dégreffage. Ce principe, décrit pour la première fois par Kenner, en 1974, dans le domaine de la chimie des peptides [15], était basé à l'origine sur la réactivité du groupe sulfonimide. Depuis, ce concept a été employé avec succès par plusieurs autres groupes, en particulier pour la synthèse de pyrimidines [16] (schéma 12).

Le décrochage par une amine (attaque nucléophile) ne peut être effectué qu'après oxydation. Cette stratégie offre une grande flexibilité, puisque cette étape peut être programmée à n'importe quel stade de la synthèse, à condition que les produits soient stables vis-à-vis des conditions d'acti-

tion et de libération. Dans le schéma 12, l'attaque nucléophile peut être réalisée par des amines, mais également, par l'azoture de sodium, des oxanions et des carbanions, ce qui augmente considérablement la taille et la diversité des chimiothèques.

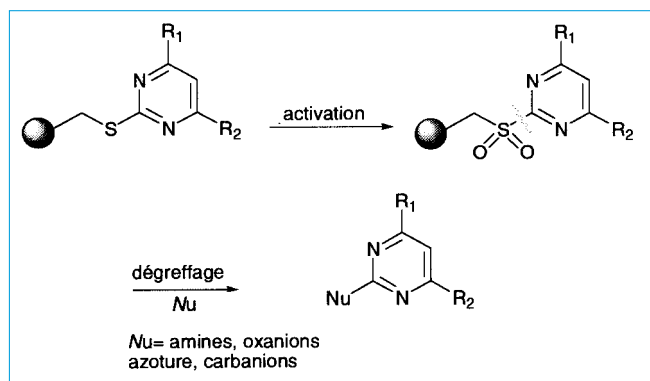


Schéma 12 - Principe et exemple d'un linker activable.

Enfin, citons également les résines de type REM où le greffage est réalisé grâce à l'addition de Michael d'une amine sur un motif acrylate (ou, plus récemment, vinylsulfone) [17]. La quaternisation par un agent électrophile introduit une diversité supplémentaire et simultanément active le linker en vue d'une réaction d'élimination en milieu basique (schéma 13).

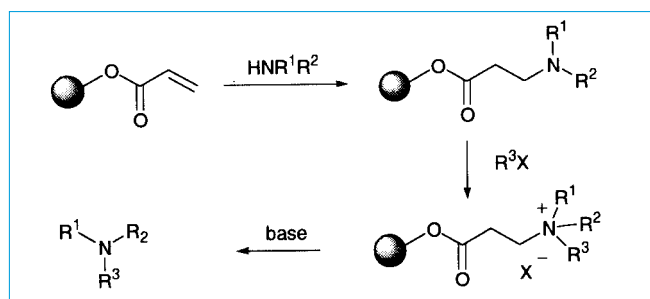


Schéma 13 - Principe d'une résine de type REM.

Conclusion

Comme on a pu le constater à la lecture de ce document, la nature des linkers et l'efficacité des processus de clivage constituent deux éléments clés en synthèse sur support solide. Dans la recherche d'un système idéal, peu coûteux, produisant le moins d'impuretés possibles et permettant d'accéder à une grande diversité structurale, les efforts des chimistes se sont principalement portés sur la découverte ou l'optimisation de linkers « traceless » et photoactivables, ainsi que sur les stratégies de clivages multidirectionnels. La mise au point de conditions de dégreffage les plus douces possibles, en particulier compatibles avec des biomolécules, reste toujours d'actualité. Nul doute que, comme pour la chimie plus classique en solution, le respect de l'environnement deviendra dans le futur une condition *sine qua non* à la conception de nouvelles stratégies en chimie sur support solide.

Références

- [1] (a) Thompson L.A., Ellman J.A., *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, p. 555 ; Dolle R.E., *Molecular Diversity*, **1998**, *3*, p. 199 ; Dolle R.E., Nelson K.H., *J. Combinat. Chem.*, **1999**, *1*, p. 235.
(b) Jandeleit B., Schaefer D.J., Power T.S., Turner H.W., Weinberg W.H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, p. 2494.
- [2] Backes B.J., Ellman J.A., *Current Opinion in Chemical Biology*, **1997**, *1*, p. 86 ; Morphy J.R., *Current Opinion in Drug Discovery and Development*, **1998**, *1*, p. 59 ; James I.W., *Tetrahedron*, **1999**, *55*, p. 4855. Divers sites Web consacrés à la chimie combinatoire sont désormais accessibles. Parmi eux, on peut citer celui ouvert par B.A. Bunin : <http://www.combinatorial.com>
- [3] Elmore D.T., Guthrie D.J.S., Wallace A.D., Bates S.R.E., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1992**, p. 1033.
- [4] Schuster M., Wang P., Paulson J.C., Wong C.H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, p. 1135.
- [5] Böhm G., Dowden J., Rice D.C., Burgess I., Pilard J.-F., Guilbert B., Haxton A., Hunter R.H., Turner N.J., Flitsch S.L., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, p. 3819.
- [6] Holmes C.P., Jones D.G., *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, p. 2318.
- [7] McKeown S.C., Watson S.P., Carr R.A.E., Marshall P., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, p. 2407.
- [8] Marchand G., Pilard J.F., Simonet J., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, p. 883.
- [9] Tempest P.A., Brown S.D., Armstrong R.W., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, p. 640.
- [10] Reitz B., *Current Opinion in Drug Discovery & Development*, **1999**, *2*, p. 358.
- [11] Woolard F.X., Paestch J., Ellmann J.A., *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, p. 6102.
- [12] Carboni B., Pourbaix C., Carreaux F., Deleuze H., Maillard B., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, p. 7979 ; Pourbaix C., Carreaux F., Carboni B., Deleuze H., *Chem. Commun.*, **2000**, sous presse.
- [13] Ley S.V., Mynett D.M., Koot W.-J., *Synlett*, **1995**, p. 1017.
- [14] Piscopio A.D., Miller J.F., Koch K., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, p. 7143.
- [15] Kenner G.W., Mc Dermott J.R., Sheppard R.C., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1971**, p. 636.
- [16] Obrecht D., Abrecht C., Grieder, Villalgordo J.-M., *Helv. Chim. Acta*, **1997**, *80*, p. 65.
- [17] Quyan X., Armstrong R.W., Murphy M.M., *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, p. 1027.