Journée d'automne de la division Chimie organique

Marc David*, post-doctorant et Fabienne Pradaux*, doctorante

Le 5 décembre 2000 s'est tenu à l'ENSCP (Paris) la Journée de la division Chimie organique de la SFC, organisée en association avec la Société de Chimie Thérapeutique de l'Académie de Pharmacie. Celle-ci a permis à plusieurs conférenciers d'exposer les résultats de leurs laboratoires, ainsi qu'à de jeunes récipiendaires des prix Servier de la Société de Chimie Thérapeutique, du prix Dina Surdin ainsi que du Prix de thèse de la division, de présenter leurs travaux.

Insights into the mechanism of glycosidases

Andrea Vasella (ETH Zurich, Suisse)

Premier conférencier de la journée, le professeur Vasella nous a menés pas à pas vers l'élucidation du mécanisme d'action des glycosidases. Il faut dire que ces enzymes ont une importance particulière du fait de leurs interventions dans le contrôle du repliement des protéines, ainsi que par leur intervention dans la dégradation des sucres issus de la photosynthèse.

Classer les glycosidases est une tâche peu aisée car il faut faire la différence entre les α-glycosidases et les β-glycosidases, qui agissent avec ou sans rétention de la configuration du carbone anomère. De plus, ces enzymes possèdent plus de 70 modes de repliement, entraînant une très grande variété de sites actifs et donc de mécanismes.

Le but affiché d'Andrea Vasella était donc pour chacune des grandes familles de glycosidases, de définir un mécanisme d'action, et idéalement de connaître l'état de transition, ceci bien sûr en synthétisant des inhibiteurs, analogues de carbohydrates.

Les précédents travaux avaient montré que la protonation des carbohydrates par les glycosidases devait se faire au-dessus du plan moyen de la molécule, que cette protonation n'était pas importante dans le mécanisme, et que seule la conformation (demi-chaise) était importante et non pas les configurations des carbones asymétriques du substrat. De plus, il était communément admis que le substrat dans l'état de transition était apparenté à un oxonium.

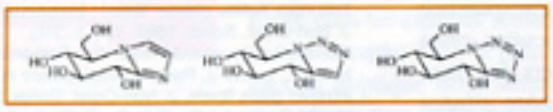

Figure 1 - Les différents aza-sucres préparés (imidazoles, triazoles et tétrazoles).

C'est à ce stade que le professeur Vasella entama la description de la synthèse de différents inhibiteurs potentiels ainsi que des résultats obtenus en terme d'affinité enzyme-substrat.

De très nombreux aza-sucres bicycliques pontés furent préparés, le deuxième cycle étant au fur et à mesure des évolutions, des imidazoles, des triazoles ou des tétrazoles (*figure 1*).

Dans ces hétérocycles, la basicité change et les constantes K_i sont bien meilleures lorsque la basicité augmente, démontrant donc la nécessité de la protonation de l'inhibiteur et son importance dans le mécanisme. D'autre part, ces hétérocycles possèdent des atomes d'azote, lesquels ont des doublets libres dans le plan moyen de la molécule, contredisant donc l'hypothèse d'une protonation au-dessus de celui-ci, la protonation est donc latérale (*figure 2*).

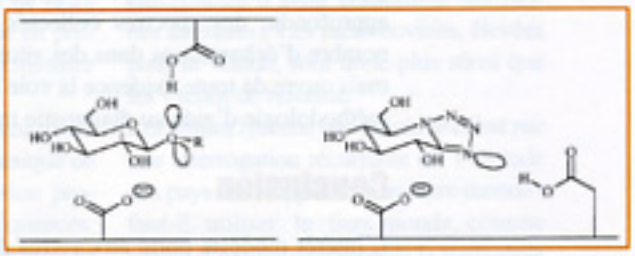

Figure 2 - Protonation au-dessus du plan moyen et protonation latérale.

Quant à la configuration des carbones asymétriques, il semble que le groupement porté en position 2 du carbohydrate a son importance puisqu'il interagit avec un carboxylate de l'enzyme (base dans le mécanisme). Un autre facteur, assez peu pris en compte, est la flexibilité du site actif de l'enzyme et l'on oublie que le substrat peut être orienté de façons différentes dans le site actif et peut

* Laboratoire de chimie organique associé au CNRS, 10, rue Vauquelin, 75231 Paris Cedex 05.
Tél. : 01 40 79 46 63. Fax : 01 40 79 46 60. E-mail : mdavid14@hotmail.com

être dans des conformations différentes, d'où l'importance de la configuration des carbones asymétriques de l'inhibiteur.
Quand bien même toutes ces avancées dans la compréhension du mécanisme d'action des glycosidases sont importantes [1], il reste encore en suspens de nombreuses questions, comme par exemple le changement de conformation de l'inhibiteur lors de son interaction avec l'enzyme. Est-il induit par l'enzyme ou se fait-il de manière conjointe ? Gageons que le professeur Vasella ne tardera pas à nous apporter de nouveaux éléments de réponse.

Études de mécanismes et applications en synthèse totale. Réactions de cycloaddition [2+2] catalysées par un acide de Lewis

Jean-Marc Pons (Faculté de Saint-Jérôme, Marseille)

Les cycloadditions [2+2] ont, en chimie organique, une mauvaise image de marque, car elles sont considérées comme des réactions difficiles à mettre en œuvre et nécessitant des réactifs peu stables ; en bref, des réactions réservées aux exercices de style sur le papier.
Désirant chasser les idées reçues, Jean-Marc Pons nous a tout d'abord dévoilé les secrets du mécanisme de ces cycloadditions, via des calculs de modélisation moléculaire *ab initio* et semi-empiriques. La formation d'acrylates à partir d'aldéhydes peut être aisément effectuée à l'aide d'éthoxy alcynes en présence d'acides de Lewis, ceci donnant au final une réaction similaire à la réaction de Wittig, avec l'avantage de ne pas avoir recours à un milieu basique (*schéma 1*).

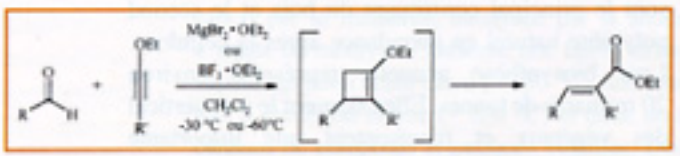

Schéma 1 - Synthèse d'acrylates à partir d'aldéhydes et d'éthoxy alcynes en présence d'acides de Lewis *via* des oxétènes.

Le mécanisme mis en jeu lors de ce type de cycloadditions est, selon les calculs, *quasi* concerté mais fortement asynchrone (la liaison C-C étant formée en premier). Les produits de la réaction étant thermodynamiquement très stables, il est quelque fois impossible d'isoler les oxétènes intermédiaires [2].
D'autre part, la formation de β-lactones peut être envisagée à partir d'aldéhydes à l'aide de

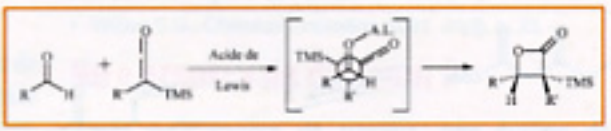

Schéma 2 - Synthèse de β-lactones à partir d'aldéhydes et de triméthylsilylcétènes.

triméthylsilylcétènes, en présence de dérivés de l'aluminium (*schéma 2*). La sélectivité observée peut s'expliquer par un état de transition ouvert. Dans ce dernier, l'acide de Lewis est chélaté par l'aldéhyde et les interactions stériques entre le groupe R de l'aldéhyde et l'acide de Lewis sont minimisées (*transoïde*).
L'application synthétique de ces réactions à la synthèse de produits naturels possédant un cycle β-lactonique est aisée puisque les triméthylsilylcétènes utilisés sont facilement accessibles et très stables. De plus, l'utilisation d'acides de Lewis chiraux permet d'obtenir des β-lactones possédant deux centres asymétriques, dont un quaternaire.
Les synthèses totales de la (-)-Lipstatine, inhibiteur irréversible de la lipase pancréatique (dont un analogue sera probablement utilisé dans le traitement de l'obésité), et de l'agent 1233A (antibiotique) ont été effectuées (*figure 3*).

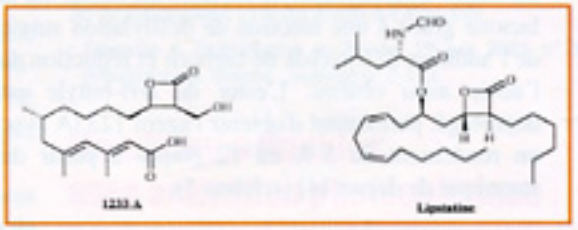

Figure 3 - L'agent 1233A et la Lipstatine.

La Lipstatine est une β-lactone disubstituée, par une chaîne héxyle et par une chaîne comportant 13 carbones, possédant deux insaturations et un hydroxyle alcoylé par la (*S*)-N-formylleucine.
Les molécules impliquées dans la cycloaddition sont aisément préparées à partir d'un β-cétoester ou du diméthyl (*S*)-malate pour l'aldéhyde et d'un éthoxyalcyne pour le triméthylsilylcétène (*schéma 3*).
La cycloaddition [2+2] doit sa sélectivité à la présence en β d'un groupe hydroxyle protégé, car l'aluminium, jouant le rôle d'acide de Lewis, est chélaté à la fois par ce groupe et par l'aldéhyde. Après différents aménagements fonctionnels, une estérification permet d'obtenir la (-)-Lipstatine avec un rendement global (à partir du diméthyl (*S*)-malate) de 8 % en 13 étapes [3] (*schéma 4*).
La synthèse totale de l'agent 1233A a été effectuée à partir d'un acrylate β-stannillé (aisément

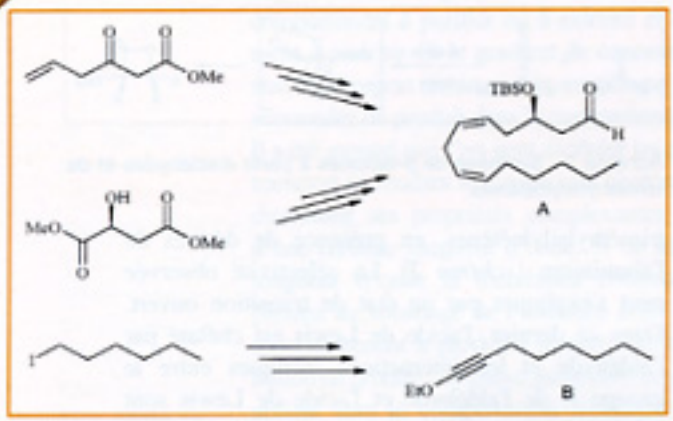

Schéma 3 - Les partenaires de cycloaddition sont aisément accessibles à partir de produits commerciaux.

synthétisable à partir de produits commerciaux), toujours par utilisation d'une cycloaddition [2+2], mais cette fois-ci en présence d'un acide de Lewis chiral, le seul centre asymétrique de l'aldéhyde de départ étant trop éloigné pour espérer obtenir une bonne induction asymétrique.

La diastéréosélectivité est très nettement en faveur des β-lactones disubstituées *cis*, mais le rapport entre les deux épimères est relativement modeste. La chaîne hydroxyméthyle est alors introduite sur la lactone grâce à une réaction de désilylation suivie de l'addition de dioxyde de carbone et réduction de l'acide ainsi obtenu. L'ester de *tert*-butyle est déprotégé, permettant d'obtenir l'agent 1233A avec un rendement de 5 % en 12 étapes à partir du stannique de départ [4] (*schéma 5*).

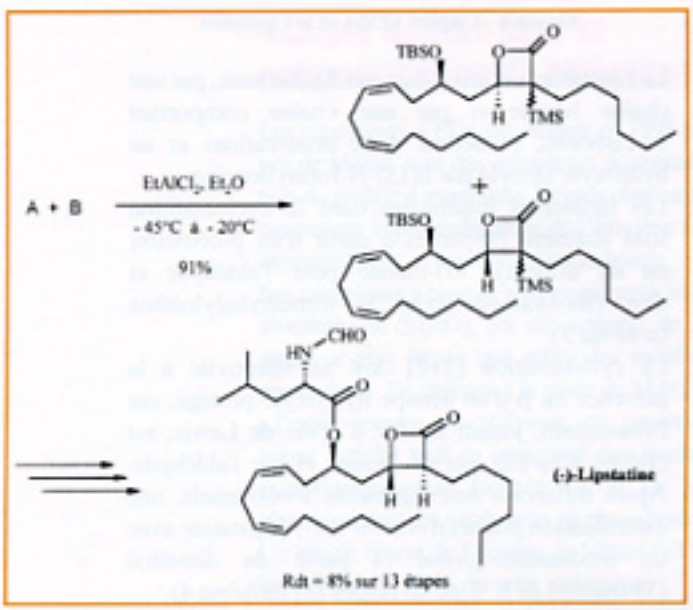

Schéma 4 - Synthèse de la (-)-Lipstatine.

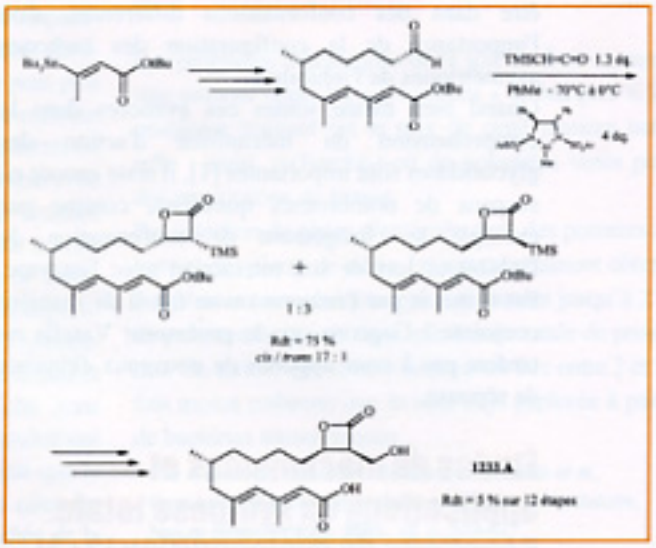

Schéma 5 - Synthèse de l'agent 1233A.

Espérons que grâce à la conférence du professeur Pons, l'utilisation des cycloadditions [2+2] nous soit devenue plus familière, car vu la simplicité de préparation des produits de départ ainsi que les bonnes sélectivités que l'on peut attendre, aucun obstacle sérieux ne se dresse désormais plus pour une utilisation plus courante des cycloadditions [2+2] catalysées par des acides de Lewis.

Nouvelles approches en chimie et biochimie des lignines

Liliane Gorrichon (Université Paul Sabatier, Toulouse)

Les propriétés chimiques et surtout biochimiques de la famille des lignines ont été abordées par le docteur Liliane Gorrichon. En effet, les lignines sont le principal constituant du bois et le second polymère naturel en abondance après la cellulose. Leur biosynthèse annuelle représente environ 20 milliards de tonnes. Elles assurent le port vertical des végétaux et représentent une importante ressource naturelle. A la différence des autres polymères naturels connus, comme les celluloses ou hémicelluloses, elles ne sont pas des polymères réguliers. Leur structure tridimensionnelle varie selon la nature du végétal et les conditions de croissance. Elles résultent de la polymérisation oxydante d'alcools *p*-hydroxycinnamiques qui fournissent une grande diversité d'éléments polyphénoliques dont la combinaison et les modes d'organisation sont actuellement très discutés (*figure 4*).

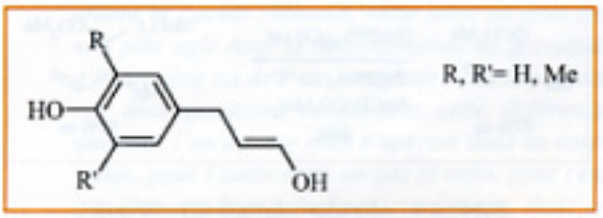

Figure 4 - Exemple d'alcools *p*-hydroxycinnamiques.

Le docteur Gorrichon et son équipe se sont intéressés à la synthèse et à la structure de composés polyphénoliques, monolignols et oligolignols de référence, ainsi qu'à la recherche d'inhibiteurs de la dernière étape enzymatique de la biosynthèse des monomères des lignines.

L'obtention des modèles correspondants aux premiers termes de la polymérisation, c'est-à-dire di-, tri- ou tétra-lignols comprenant des enchaînements alkyl-aryl éther et/ou diaryliques, a permis une étude structurale par diffraction des rayons X qui a apporté de nouveaux éléments de réponse aux possibilités d'organisation à l'état solide de ces enchaînements. Ces études ont montré une organisation en plans parallèles des noyaux aromatiques en raison d'interactions intermoléculaires (*figure 5*). Les interactions observées sont de type liaison hydrogène et sont capitales pour assurer la cohésion de la structure et l'élongation du polymère.

D'autre part, l'équipe de Liliane Gorrichon a étudié une manière d'inhiber la dernière étape de la biosynthèse des monomères des lignines. Ceci a été envisagé par l'inhibition de l'une des déshydrogénases des alcools cinnamiques (CAD2), une enzyme à zinc et à cofacteur NADPH, qui catalyse la formation des alcools *p*-hydroxycinnamiques à partir des aldéhydes cinnamiques correspondants. Ces alcools conduisent aux lignines sous l'action de péroxydases. Pour bloquer ou seulement ralentir la réduction de l'aldéhyde cinnamique, il faudrait réduire l'activation du groupement carbonyle par le zinc de

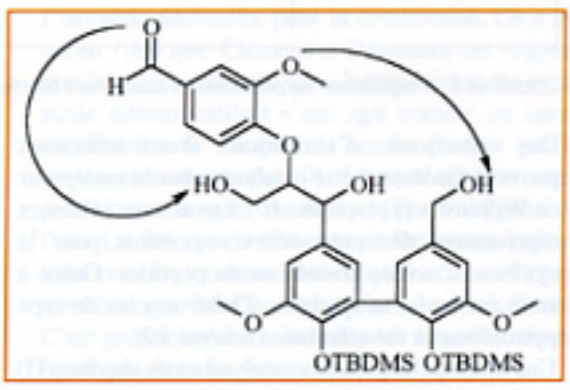

Figure 5 - Interactions faibles de type liaisons hydrogène.

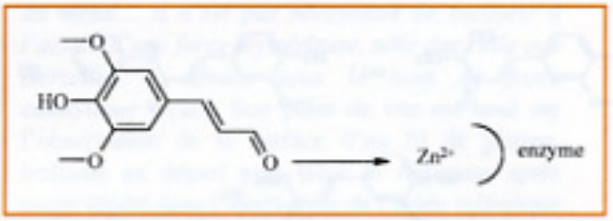

Figure 6 - Action du zinc sur un aldéhyde cinnamique.

l'enzyme ; ainsi, on limiterait le taux de lignine dans la plante (*figure 6*).

La première voie efficace explorée consiste en une inhibition pseudo-irréversible de type « suicide » par des composés de type sulfinamoylesters (*figure 7*), dont la fonction ester a une grande importance pour leur activité. Ces derniers se sont montrés actifs dans les tests *in vitro* et *in vivo*.

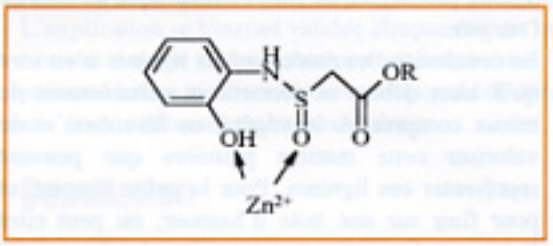

Figure 7 - Alkylation allylique catalysée par un métal de transition.

Cette étude a montré que dans la molécule possédant l'activité inhibitrice, il existe une fonction électrophile latente qui va être générée par l'enzyme. Cette fonction est une sulfine, analogue soufré du cétène, libérée du site actif de l'enzyme qui devient l'inhibiteur irréversible de l'enzyme elle-même (*schéma 6*). L'ion Zn^{2+} formerait vraisemblablement un complexe avec l'inhibiteur au niveau du site actif de l'enzyme et il peut aussi se complexer au carbonyle, diminuant ainsi le niveau énergétique des orbitales moléculaires de la fonction carbonyle. L'inhibition dépend alors du temps et de la concentration en inhibiteur.

La seconde voie d'étude fait appel aux propriétés inhibitrices d'analogues de substrats (ou de l'état de transition), de composés de type aminopyridylcinnamides ou cinnamoylphosphonates (*figure 5*). Dans ce cas, un exemple d'étude par RMN en

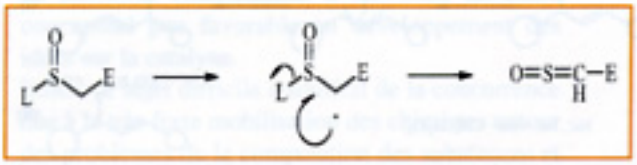

Schéma 6 - Mécanisme de formation de la sulfine.

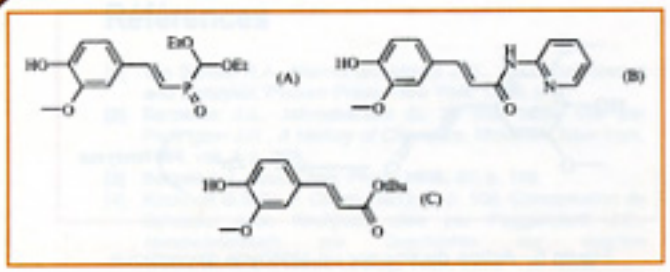

Figure 8 - Exemples d'analogues de substrats.

présence de l'enzyme d'un phosphonate *p*-hydroxylé-métaméthoxylé (*figure 8*) confirme les résultats d'une modélisation moléculaire tridimentionnelle du site actif. Ce type de phosphonate représente un bon inhibiteur de l'enzyme (CAD2) et cette étude permet de suggérer l'existence d'une conformation privilégiée du motif cinnamique au sein de l'enzyme.

En conclusion, les études sur les lignines n'en sont qu'à leurs débuts et permettront certainement de mieux comprendre le végétal en lui-même et de valoriser cette matière première que peuvent représenter ces lignines. Pour la petite histoire, et pour finir sur une note d'humour, on peut citer Folon qui dit : « *Si nous regardons les lignines, il est possible que les lignines nous regardent* ».

New organometallic cross coupling reactions, mechanistic insight and synthetic applications

Andrew Evans (University of Delaware, États-Unis)

La conférence du professeur Evans a été consacrée aux réactions de couplages catalysées par le rhodium, afin d'éviter les inconvénients dus à l'utilisation du palladium (Pd) et de l'iridium (Ir). En effet, les réactions de formation de liaisons carbone-carbone catalysées par le Pd et l'Ir ne sont pas toujours sélectives. Ces réactions sont sensibles aux effets stériques et électroniques [5]. C'est ainsi que l'utilisation du Pd dans les réactions

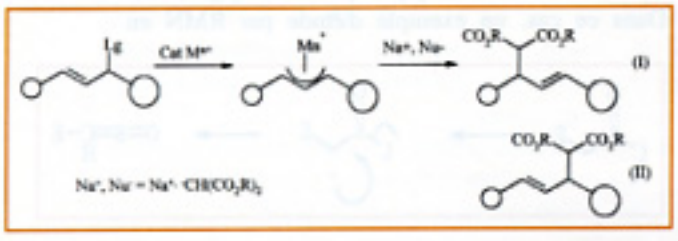

Schéma 7 - Alkylation allylique catalysée par un métal de transition.

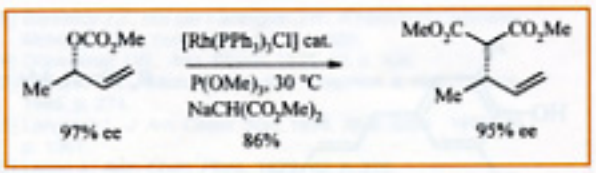

Schéma 8 - Alkylation allylique asymétrique.

d'alkylations allyliques favorise la formation du produit (I) à cause d'effets stériques et que l'Ir favorise le produit (II) à cause d'effets électroniques (*schéma 7*).

Pour éviter ces inconvénients, Andrew Evans utilise le catalyseur de Wilkinson [$Rh(PPh_3)_3Cl$] en présence de trialkyl phosphite [6]. Ceci permet, à partir de carbonates optiquement actifs, d'obtenir des produits énantiomériquement enrichis. Il est à noter qu'une rétention globale de configuration est observée (*schéma 8*). L'utilisation de carbonates secondaires et primaires lui a permis de proposer un mécanisme. Il a pu prouver qu'un intermédiaire ényl organo-rhodium intervenait dans cette réaction et que l'attaque du nucléophile s'effectue sur le carbone portant la fonction carbonate.

Il est possible d'utiliser cette méthode d'alkylation pour la synthèse de fragments hautement fonctionnalisés grâce à une double réaction d'alkylation allylique (*schéma 9*) et de synthétiser également des benzofuranes [7].

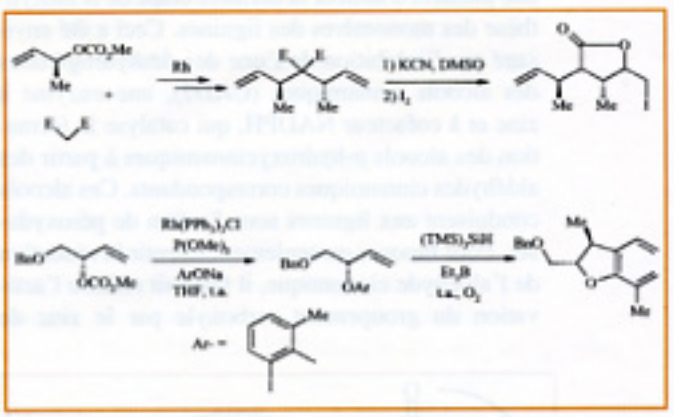

Schéma 9 - Préparation de précurseurs hautement fonctionnalisés.

Des réactions d'amination énantiosélectives peuvent également être catalysées par le catalyseur de Wilkinson [8] (*schéma 10*). Les amines obtenues représentent des précurseurs importants pour la synthèse d'acides aminés ou de peptides. Grâce à cette méthode, la synthèse d'hétérocycles de type pyrrolidines a été effectuée (*schéma 10*).

Une autre utilisation des catalyseurs au rhodium (I) a été décrite par le professeur Evans, à savoir la réaction d'annélation de Pauson-Khand [9].

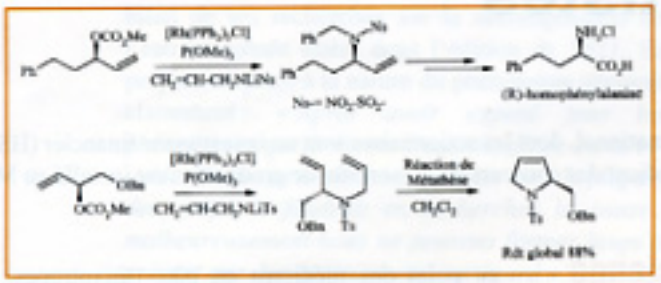

Schéma 10 - Synthèse énantiosélective d'allylamine et de pyrrolidine.

En effet, cette dernière est très importante pour préparer des dérivés cyclopenténiques, à partir de composés simples tels qu'un acétylénique, un alcène et du monoxyde de carbone. Classiquement, cette réaction nécessite une quantité stoechiométrique de $Co_2(CO)_8$ mais, depuis 1990, des études ont montré que des quantités catalytiques de cobalt pouvaient être utilisées. Ces nouvelles conditions ne permettaient cependant pas de réduire suffisamment les hautes pressions de CO pour une mise en œuvre aisée de cette réaction. Andrew Evans a montré depuis que les complexes au rhodium en quantités catalytiques pouvaient améliorer les conditions réactionnelles de l'annélation de Pauson-Khand (*schéma 11*).

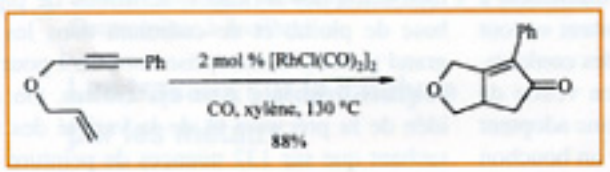

Schéma 11 - Exemple d'annélation de Pauson-Khand, catalysée par un complexe au Rh(I).

Cette réaction est possible en utilisant un complexe carbonyle binucléaire du rhodium, $[RhCl(CO)_2]_2$, sous une atmosphère de CO. Cette réaction permet, entre autre, de synthétiser des hétérocycles fonctionnalisés en seulement deux étapes à partir de carbonates aisément accessibles sous forme optiquement purs (*schéma 12*).

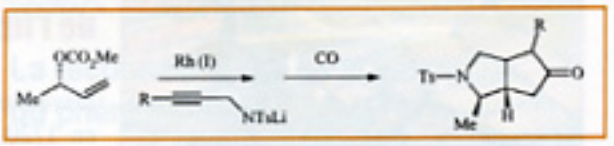

Schéma 12 - Synthèse d'hétérocycles fonctionnalisés.

En conclusion, la conférence du professeur Andrew Evans nous a permis de nous familiariser avec quelques réactions importantes utilisant la chimie du rhodium (I). L'utilisation de tels catalyseurs au Rh devrait permettre le développement de nombreuses synthèses de molécules naturelles dans un proche avenir.

Références

[1] Vasella A. et coll., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, p. 750.
[2] Pons J.M. et coll., *Chem. Commun.*, **1998**, p. 1619.
[3] Pons J.M. et coll., *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, p. 7334.
[4] Pons J.M. et coll., *Synthesis*, **1998**, p. 1655.
[5] Trost B.M., Van Vranken D.L., *Chem. Rev.*, **1996**, p. 395.
[6] Evans P.A. et coll., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, p. 5581.
[7] Evans P.A. et coll., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, p. 5012.
[8] Evans P.A. et coll., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, p. 6761.
[9] Narasaka K. et coll., *Chem. Lett.*, **1998**, p. 249.