

La synthèse organique : un art en pleine évolution

Jean Normant

La synthèse organique est certainement le domaine clé de la chimie organique, et le plus envoûtant par ses perspectives sans fin de création. Son nom est en fait équivoque aujourd'hui, car si le but ultime est de créer une molécule organique, la démarche implique toutes les facettes de la chimie : théorique, physique, analytique, inorganique... Toutes concourent à l'élaboration d'un enchaînement carbone-carbone, fonctionnalisé, avec toutes les géométries locales souhaitées par l'artiste. Nombreux maîtres en la matière (Woodward en particulier) ont insisté sur l'aspect artistique de cette science qui, à côté de la rigueur scientifique, implique une grande qualité d'observation, d'adresse expérimentale (le tour de main...), et d'intuition dans les choix à opérer entre de multiples possibilités. La synthèse assistée par ordinateur tente, non pas de plagier, mais d'aider ce choix.

Seuls les non-initiés peuvent croire qu'il s'agit d'une science mature, arrivée à son épanouissement, autrement dit sans avenir, sans besoin d'aide financière importante, de la part de l'industrie ou de l'État, comparée par exemple à la biologie. Or, il se trouve que tous les projets en sciences de la matière se heurtent à l'accès inéluctable à des molécules nouvelles dont on attend des propriétés physiques ou physiologiques remarquables... mais que l'on ne sait pas faire, ou bien que l'on peut faire à un coût prohibitif (réactifs, solvants, durée, rendements globaux, isolement du produit, formation indésirable de nombreux sous-produits, pollution...).

Ce remarquable numéro spécial de *L'Actualité Chimique* a pour but de montrer, sur un nombre limité d'exemples, combien la « synthèse » est toujours en pleine évolution comme elle l'était au lendemain de la deuxième guerre mondiale, mais selon des axes qui ont été profondément modifiés : par exemple, l'emploi de nouveaux solvants et milieux réactionnels, de supports solides menant à la chimie combinatoire, le développement exponentiel des organométalliques, la catalyse homogène, en particulier énantiosélective, l'élaboration d'auxiliaires chiraux, l'accès aux matériaux conducteurs, la synthèse ou l'hémisynthèse de médicaments qui ont évolué de façon prédominante. La synergie entre physiciens ou biologistes et « gens de synthèse » est le moteur le plus efficace de cette évolution.

Il faut cependant faire la part des innovations qui facilitent l'accès aux molécules désirées, et permettent ainsi de transformer un schéma académique en procédé industriel de mise en œuvre simple et rentable, et des innovations souvent encore plus originales, qui ne permettent rien aujourd'hui sur le plan des bénéfices à court terme, mais qui remettent en cause des « interdits » enseignés à des générations, et sont le signe du progrès à venir. Pour revenir au côté artistique, l'exclusion du salon d'automne de nombre de nos grands peintres, fustigés au début du siècle dernier pour leur

imagination débordante, leur a permis de retrouver une énergie de cohésion au salon des indépendants qu'ils décidèrent de créer, mais c'est quand même grâce à quelques mécènes intuitifs et visionnaires qu'ils purent survivre, se manifester, et s'imposer !

Nous allons ainsi effectuer un petit périple dans divers domaines illustrant aujourd'hui « l'état de l'art ».

Les solvants, les milieux réactionnels, évoluent vers une chimie plus simple et moins polluante. Le plus ancien solvant, l'eau, serait-il idéal ? La plupart des grands peintres ont considéré l'aquarelle comme le médium idéal et unique pour exprimer leur perception du « motif », même si nous les connaissons surtout par les œuvres « à l'huile ». En tirant profit de son énergie de cohésion, il est possible d'effectuer bon nombre de réactions dans ce solvant (A. Lubineau et coll.) : réactions de Diels Alder en présence d'acides de Lewis, réactions d'aldolisation, catalyses organométallique avec des ligands de type phosphine, ou diamine chirale solubles, emploi grandissant d'organométalliques dérivés de l'indium.

L'eau peut être aussi le champ d'action privilégié de systèmes moléculaires organisés, micelles, vésicules... A. Lattes et coll. font le point sur des procédés industriels qui ont beaucoup gagné en vitesse et simplicité grâce à ce concept (procédé Wacker...), sur la formation de macrocycles en évitant la polymérisation du substrat, sur la décontamination des toxiques de guerre, ou l'emploi de dendrimères. L'anhydride carbonique supercritique (F. Furno et coll.) est en pleine expansion, (hydroformylations, Diels Alder...), mais est encore limité en pratique par le coût des installations. Cette évolution des milieux réactionnels a eu un fort impact sur la pharmacochimie : la chimie sur support et la chimie combinatoire ont un développement explosif. Un excellent tour d'horizon sur les dix ans passés permet de faire le point (J.-Y. Ortholand) entre l'adoption irréaliste de la chimie combinatoire et son rejet par bon nombre de collègues, en montrant objectivement les acquis et les insuffisances de la discipline. L'accent est mis sur les méthodes les plus efficaces : réactifs supportés, utilisés en phase homogène, supports polymères solubles permettant une précipitation en fin de réaction. Un aspect nouveau et très remarquable concerne l'emploi des chaînes perfluorées (D. Curran) : cette stratégie permet la séparation de molécules fluorées de celles qui ne le sont pas, et des fluorées entre elles (par extraction liquide triphasée, extraction en phase solide, ou en chromatographie sur silicagel « fluoré »).

Les organométalliques concernent tous les éléments métalliques du tableau périodique, soit employés en stœchiométrie, par exemple les dérivés porteurs de deux métaux sur le même carbone (I. Marek), employés pour des

suites réactionnelles créant des diastéoisomères très purs, soit employés en catalyse. Deux mises au point très pédagogiques sont présentées : l'une par J.-P. Genet et coll. résume tous les développements récents en chimie industrielle, l'autre par A. de Meijere et coll. fait le tour des cyclisations « domino » catalysées par les métaux de transition pendant ces douze dernières années. Cette stratégie est particulièrement féconde en série polycyclique et permet, avec un seul métal, de faire une séquence de n réactions consécutives à partir de deux substrats polyfonctionnels, en créant une multitude de liaisons carbone-carbone de géométrie définie.

Ce magnifique critère de simplicité (un seul réactif) est typiquement artistique : on pense à la peinture au lavis, introduite par les Chinois, et portée à des sommets par les maîtres japonais du « sui boku » au XIX^e siècle : comment créer une œuvre qui défie les siècles à partir d'une « impression », de la réalité d'un instant, en recréant la géométrie toute en contrastes d'un paysage ? Quelques coups de pinceau sont nécessaires, mais un seul réactif suffit : le charbon ou la sépia (et l'eau) !

Dans cet extraordinaire développement des « cascades réactionnelles », le réactif n'est pas forcément organométallique, et la célèbre cascade cationique, biomimétique de Johnson (1971) trouve des suites impressionnantes dans les quatre cascades présentées par K.C. Nicolaou et coll. L'une part d'un seul précurseur monocyclique, à la fois diène et diénophile. Les réactifs (acide et base) permettront l'accès soit à un produit naturel polycyclique possédant quatre centres chiraux, soit à un autre qui en possède huit. Ces cascades biomimétiques sont étendues à des approches qui ne miment plus la nature mais sont le fruit d'une observation scrupuleuse de la géométrie des intermédiaires.

Les radicaux sont eux aussi d'excellents acteurs de cascades cyclisantes. M. Malacria et coll. rappellent les grands tournants historiques de la cyclisation radicalaire, les nouveaux inducteurs, l'accès aux cyclisations 5-endo trig, et donnent de nombreux exemples où les premières cascades de D. Curran, à partir d'un dérivé monocyclique, sont maintenant étendues aux chaînes linéaires. La chiralité peut être introduite sur le substrat initial ou par des additifs chiraux.

Un exemple particulièrement frappant de la recherche de ligands organiques « ad hoc » est donné dans la contribution de A. Fürstner. La métathèse cyclisante par les dérivés du molybdène (Schrock) et du ruthénium (Grubbs) a montré la fécondité des hypothèses de Chauvin. Aujourd'hui, les ligands carbènes N-hétérocycliques donnent accès à des catalyseurs robustes permettant la réaction d'oléfines non seulement appauvries, mais aussi enrichies en électrons, avec une excellente chimiosélectivité, même en présence de nombreuses fonctions non protégées, et la stéréochimie E ou Z de la double liaison formée commence à être gérée. L'asymétrie en catalyse reste un champ très productif. O. Riant fait le tour des acquis récents, des nouvelles voies offertes par la catalyse asymétrique et la catalyse bifonctionnelle, la création de liaisons C-C encore peu explorée, et les espoirs en catalyse hétérogène.

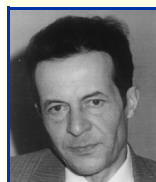
Bien sûr, l'élaboration d'auxiliaires chiraux est à la base de cette stratégie. La célèbre réaction d'aldolisation de Borodine et Wurtz donnait quatre diastérisomères. D. Evans et coll. résument comment, depuis peu, à partir d'un seul précurseur chiral, engagé dans une acyloxazolidine ou une thiazolidine thione, on accède sélectivement à chacun des quatre isomères en jouant sur la nature du métal

de l'énolate (Ti, B, Mg) ou sur la présence d'un nombre défini d'équivalents de sparteine.

De très grands champs sont encore en friche en ce qui concerne les matériaux conducteurs en raison du coût et des difficultés rencontrées pour transformer un monomère fonctionnalisé en polymère d'excellente régiorégularité. M. Lemaire et coll. nous montrent les possibilités offertes par les polythiophènes, mais la chimie organométallique peine encore pour les préparer à faible coût. Le monde des fullerènes et homologues ne cesse d'évoluer : comment fixer une molécule bifonctionnelle de taille convenable en deux points diamétralement opposés sur une « bille » de C₆₀ ou de C₇₀ ? Comment la fixation sur support solide de fullerène modifié permet sa dispersion dans un solvant protique, et son recyclage après qu'il ait joué catalytiquement son rôle de photosensibilisateur engendrant l'oxygène singulet ? F. Diederich et coll. répondent (entre autres) à ces questions. La synthèse au service de l'Homme trouve une de ses plus belles expressions dans la découverte de nouveaux médicaments. P. Potier et coll. soulignent comment l'accès à deux antitumoraux puissants résulte d'une approche en parallèle des voies de synthèse et de l'inhibition de la polymérisation de la tubuline, ou de la dépolymérisation des microtubules. De même, C. Vermuth et coll. montrent comment un tandem biochimiste-organicien a permis de trouver un ligand sélectif original du site D3 dopaminergique, et son rôle agoniste dans le sevrage de la nicotine. Un troisième article, issu de la collaboration entre chimistes de synthèse et médecins, par J.-Y. Lallemand et coll. développe les espoirs de guérison des maladies génétiques par un traitement médicamenteux : la muscovidose vient d'une modification du gène *cfr* codant pour une protéine CFTR. Cette dernière transporte les ions chlorure, mais aussi des molécules neutres comme, sans doute, le glutathion (qui agit sur le leucotriène LTC₄).

Une autre protéine ABC pourrait-elle se substituer au CFTR déficient si on induit son expression par une drogue ? La RMN tridimensionnelle et la modélisation moléculaire permettent de définir un des fragments de la protéine par homologie avec une autre protéine connue et de valider l'hypothèse avancée.

En résumé, le tour d'horizon auquel nous sommes conviés est bien « d'actualité ». Il met l'accent sur bon nombre des thèmes « porteurs », mais il ne pouvait être exhaustif (on pense, par exemple aux progrès considérables réalisés grâce à la synthèse des oligosaccharides permettant d'étudier leur implication dans le fonctionnement d'anticorps, de protéines membranaires etc.). Il donne une idée vivifiante et enthousiasmante du domaine. De nombreux jeunes doivent y trouver un réconfort dans leur vocation, et leurs mentors y puiseront une énergie renouvelée pour convaincre les « décideurs » prévoyants de l'importance sans cesse accrue de cette discipline.



Jean Normant

est professeur émérite de l'université Pierre et Marie Curie*, membre de l'Académie des sciences.

* Tour 44, boîte 183, 4 place Jussieu, 75252 Paris Cedex 05.

Tél. : 01 44 27 55 72. Fax : 01 44 27 75 67.

E-mail : normant@ccr.jussieu.fr