

Mensuel
numéro

4-5

Avril-Mai 2003



l'actualité chimique



Quoi de neuf
en chimie organique ...



et demain ?



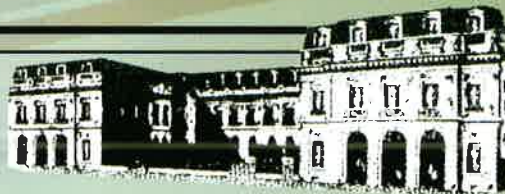
CNRS

CENTRE NATIONAL
DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

sfc
société
française
de chimie

MAISON DE LA CHIMIE

Centre International de Congrès



28, rue Saint-Dominique - 75341 - PARIS Cedex 07

Tél. : 01 40 62 27 00 - Fax 01 45 55 98 62

www.maisondelachimie.com

Membre agréé de l'Association Internationale des Palais de Congrès (120 dans le monde)

RÉDACTION

Rédacteur en chef : Bernard Sillion
 Rédactrice en chef adjointe : Séverine Bléneau-Serdet

Secrétaire de rédaction, maquettiste, webmaster : Évelyne Girard

Secrétaire de rédaction, activités de la SFC, manifestations : Roselyne Messal

Chargés de rubrique : Lydia Bonazzola (Enseignement), Yves Dubosc (Livres et médias, Manifestations), Gilbert Schorsch (Industrie), Pierre Vermeulin (Chimie francophone)

Comité de rédaction : P. Aldebert (CNRS), P. Arpino (div. Chim. anal.), A. Audibert-Hayet (IFP), B. Badet (ICSN), X. Bataille (Histoire des sciences), M. Blanchard-Desce (div. Chim. orga.), M. Blondel-Mégrelis (club Histoire), E. Bordes (div. Cat.), J. Buendia (SCI), M. Carrega (div. Matér. polym.), G. Chambaud (com. interdiv. Enseignement), N. Cheymol (CPGE), J.-C. Daniel (groupe Formulation, GFP), R.-E. Eastes (ENS), E. Florentin (ENS), J.-P. Foulon (UDP), J. Fournier (club Histoire), Y. Gauduel (div. Chim. phys.), J.-S. Girardon (club des jeunes), G. Gros (chimie des procédés), J.-F. Lambert (div. Cat.), V. Nardello-Rataj (groupe Formulation), P. Pichat (ADT), A. Picot (Prévention des risques chimiques), P. Rigny (exp. scient.), D. Rutledge (div. Chim. anal.), G. Schorsch (SFC), F. Secheresse (div. Chim. coord.), H. This (INRA-Collège de France), M. Verdaguer (UPMC), P. Vermeulin (CNRS), C. Viel, D. Vivien (div. Chim. solide)

Journaliste stagiaire : Colin Droniou

Publication analysée ou indexée par : Chemical Abstracts, la base de données PASCAL

ÉDITION

Société Française de Chimie
 250, rue Saint-Jacques, 75005 Paris
 Tél. : 01 40 46 71 64 - Fax : 01 40 46 71 61
 E-mail : ac@sfc.fr - http://www.sfc.fr

Directeur de la publication : François Mathey, président de la Société Française de Chimie

Imprimerie : SPEI, BP 26, 54425 Pulnoy

Maquettage articles : e-Press, Casablanca Technopark, Route de Nouaceur, Angle RS 114 et CT 1029, Casablanca (Maroc)

ISSN 0151 9093

PUBLICITÉ

EDIF, Le Clemenceau, 102 avenue Georges Clemenceau, 94700 Maisons-Alfort
 Tél. : 01 43 53 64 00 - Fax : 01 43 53 48 00
 edif@wanadoo.fr
 Index des annonceurs : p. 148

© SFC 2003 - Tous droits réservés
 Dépôt légal : avril-mai 2003

Toute représentation ou reproduction, intégrale ou partielle, fait sans le consentement de l'auteur, ou des ayants droits, ou ayant cause, est illicite (loi du 11 mars 1957, alinéa 1er de l'article 40). Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants du Code pénal. La loi du 11 mars 1957 n'autorise, aux termes des alinéas 2 et 3 de l'article 41, que les copies et les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective d'une part, et, d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration.

TARIFS 2003 - L'ACTUALITÉ CHIMIQUE

(11 numéros par an)

Particuliers : France 85 € - Étranger 90 €
 Institutions : France 183 € - Étranger 195 €

Membres de la SFC :

abonnement inclus dans la cotisation

Abonnement : SFC, Nadine Colliot
 250, rue Saint-Jacques, 75005 Paris
 Tél. : 01 40 46 71 66 - Fax : 01 40 46 71 61
 adhesion@sfc.fr

Prix de vente au numéro : 18 € (port inclus)

Quoi de neuf en chimie organique ?

Ce numéro s'inscrit dans la série des documents que nous consacrons à l'évolution des grandes disciplines de la chimie. Cette idée est née, rappelons-le, après l'attribution du prix Nobel à Ahmed Zewail pour ses travaux sur la femtochimie. Le numéro consacré à cette nouvelle discipline, coordonné par Yann Gauduel, avait montré l'intérêt de faire régulièrement le point sur un domaine. Depuis sont parus « La chimie enzymatique » et « Quoi de neuf en catalyse ? ». Les échos que nous avons au Comité de rédaction confirment l'intérêt des lecteurs pour de tels documents.

Discerner les grands apports en chimie organique n'est pas chose facile : comment définir les contours de cette discipline dont Pierre Potier dit qu'elle est aux autres disciplines de la chimie et des sciences du vivant ce que le solfège est à la musique, c'est-à-dire une science incontournable ?

Jacques Goré et Max Malacria ont bien voulu se charger de coordonner ce difficile projet, difficile car il faut faire des choix, tant il est certain que traiter le domaine de manière exhaustive est impossible. La lecture de cet ensemble montre comment la chimie améliore ses outils avec les rubriques sur la synthèse organométallique, les réactions de cyclisation et les travaux sur l'énantiopureté. On voit aussi certaines orientations que prennent les recherches vers une « chimie verte ». Ici, ce n'est pas une propriété que l'on cherche, mais les voies et moyens pour diminuer les rejets qui pénalisent l'industrie chimique. Enfin, et c'est sans doute là que la chimie apparaît sous son aspect le plus sympathique aux yeux du public, on nous montre une chimie qui crée des propriétés d'usage dans le domaine des médicaments bien sûr, mais aussi dans celui des nouveaux matériaux. Ainsi, les derniers articles complètent le numéro spécial de mars 2002 publié avec le CNRS et la SF2M qui traitait de l'évolution des matériaux.

Quels seront les futurs axes de recherche et les développements de la chimie organique ?

Une réflexion prospective pour un domaine aussi vaste n'est pas simple. Les articles qui traitent du sujet mettent l'accent sur la nécessité d'une stratégie basée sur la simplification et les économies dans une vision de chimie durable ; et pour ce qui touche à la chimie des médicaments, l'analyse de la stratégie du contrôle des interactions entre petites molécules et protéines cibles est fascinante. Une réflexion de même nature montrera que la chimie organique interviendra aussi de plus en plus dans l'élaboration et le contrôle des propriétés des matériaux, et peut-être la lecture de ce numéro incitera les différentes communautés qui constituent la Société Française de Chimie à multiplier les rencontres pluridisciplinaires...

En attendant, « Synthèse organique : aspects récents et perspectives » complète à merveille la collection des numéros spéciaux de *L'Actualité Chimique*. Sa présentation avec une importante contribution en anglais d'auteurs étrangers est-il l'indice d'une européanisation du journal ? Le débat est ouvert.

La rédaction remercie les deux coordonnateurs, et le CNRS qui a largement contribué à cette publication.

Bernard Sillion
 Rédacteur en chef

Couverture : illustrations de Marine Couderc ©, incluant le fullerène C60 transmis par C. Thielgen et F. Diederich. D.R.

Sommaire

Editorial

1

Quoi de neuf en chimie organique ?, par **B. Sillion**

1

Synthèse organique : acquis récents et perspectives

4-145

Informations générales

146

Livres et médias

147

Manifestations

149

Activités de la SFC

150

Tribune libre

152

Un démarrage immédiat de vos analyses

Le Titrage Potentiométrique adapté à *VOTRE* application

Nos stations de titrage nouvelle génération vous sont livrées avec le kit application approprié à votre analyse et vous êtes ainsi immédiatement opérationnel.

Avec les Stations de Titrage Potentiométrique TitrLab® 860 et 865, l'installation et la maintenance sont sans effort, et des méthodes préprogrammées permettent un démarrage sans perte de temps. Leur interface de communication permet une navigation parfaitement intuitive et totalement sécurisée dans les différents menus, méthodes ou fichiers de résultats.

Le titrage potentiométrique n'a jamais été aussi simple.

Retrouvez à l'adresse www.titration.com les solutions TitrLab sur mesure pour votre application.



R Radiometer
analytical

RADIOMETER ANALYTICAL SAS
72 rue d'Alsace, 69627 Villeurbanne Cedex, France
E-mail: radomem@analytical.com Web: www.radiometer-analytical.com
Tel.: +33 (0)4 78 03 38 35 - Fax: +33 (0)4 78 88 88 12



- en toute confiance...

Synthèse organique : acquis récents et perspectives

Introduction	4
Avant-propos, par J. Goré et M. Malacria	4
La synthèse organique : un art en pleine évolution, par J. Normant	5
Foreword, par P.A. Wender	7
Synthèse organométallique	11
Les composés organozinciques et organomagnésiens polyfonctionnels : de nouveaux réactifs pour la synthèse de molécules organiques complexes, par P. Knochel , E. Hupe et H. Houte	12
Synthesis and reactivity of geminated organobismetallic derivatives, par I. Marek	17
Catalyse homogène et synthèse organique, par J.-P. Genet	25
Synthèse de molécules énantiopures	34
Recent advances in asymmetric synthesis with chiral imide auxiliaries, par D.A. Evans et J.T. Shaw	35
Catalyse énantiosélective, par O. Riant	39
Les réactions de cyclisation	45
Radical cyclization, par A.-L. Dhimane , L. Fensterbank , E. Lâcote et M. Malacria	46
Metal-assisted cyclizations: cascade and domino reactions, par A. de Meijere et M. Schelper	51
Ring closing metathesis, par A. Fürstner	57
La synthèse propre	61
Recent developments in the use of supercritical CO ₂ in synthetic organic chemistry, par F. Furno , P. Licence , S.M. Howdle and M. Poliakoff	62
A bird's eye view of fluororous reactions and separation techniques, par D.P. Curran	67
Synthèse organique en phase aqueuse, par M.-C. Sherrmann et A. Lubineau	72
Systèmes moléculaires organisés et synthèse organique, par I. Rico-Lattes et A. Lattes	77
La synthèse ciblée	82
Cascade reactions in total synthesis: recent advances, par K.C. Nicolaou et S.A. Snyder	83
Produits naturels anticancéreux : la Navelbine® et le Taxotère®, par D. Guénard , F. Guéritte et P. Potier	89
Nouveaux ligands des récepteurs dopaminergiques D ₃ , par A. Mann et C.-G. Wermuth	93
Maladies génétiques : sur les possibilités de traitements médicamenteux ? Un exemple, la mucoviscidose, par B. Leclaire et J.-Y. Lallemand	97
La chimie combinatoire dans la découverte de nouveaux médicaments : 10 ans d'apprentissage, par J.-Y. Ortholland	103
Matériaux conducteurs et synthèse organique. Exemple des poly(thiophènes), par E. Schulz et M. Lemaire	108
Vers de nouveaux matériaux basés sur les fullerènes, par C. Thilgen et F. Diederich	114
Les nanomachines moléculaires : de la biologie aux systèmes artificiels et aux dispositifs, par J.-P. Sauvage	119
Synthèse organique : quel avenir ?	128
Le pari de la simplicité : le simple et le complexe en synthèse organique, par P. Compain	129
Beyond the genome: future perspectives of drug-discovery chemistry, par S. Halazy	135
Some thoughts on the total synthesis of natural products. Are there still important challenges?, par I.E. Marko	143
Conclusion	145
par J.-C. Bernier	145

Avant-propos

Septembre 2001

La division Chimie organique vient de nous confier une mission (merci Michel Pereyre et Bernard Sillion) : réaliser un numéro spécial de *L'Actualité Chimique* centré sur la synthèse organique. Pourquoi nous ? Le lecteur imaginera sans peine les arguments (convaincants ?) qui nous furent alors présentés. Comment résister, même si l'un de nous avait déjà de nombreuses charges et si l'autre, à l'aube de sa retraite, n'avait d'autres ambitions que de tailler ses rosiers...

Malgré tout, le défi était intéressant ; il semblait temps en effet de réagir et de faire le point devant un désintérêt croissant des « décideurs » pour notre discipline au bénéfice, en particulier, de ce qui relevait du « génobiologique », aux perspectives certes intéressantes mais non exclusives. Il fallait aussi essayer de redonner une « visibilité » à notre domaine en montrant sa créativité, ses possibilités d'opérer aux interfaces et ses interventions souvent décisives dans des actions où sa présence n'avait rien d'évident.

Faire le point, c'était majoritairement consacrer ce numéro spécial aux résultats scientifiques récents en montrant leur diversité. L'outil (les réactions, les stratégies) s'améliore sans cesse et son efficacité est constamment accrue. Les applications sont nombreuses et variées grâce à des coopérations fécondes avec les Sciences de la Vie, les physico-chimistes de la catalyse, les spécialistes des matériaux... La préoccupation de protéger l'environnement est constante avec la recherche de nouveaux réactifs, solvants, processus en cascade etc...

Beaucoup de domaines d'investigation.

Beaucoup de résultats spectaculaires obtenus le plus souvent sans mettre en jeu des moyens considérables.

Mais le panorama de la dernière décennie n'était pas le seul objet de ce numéro spécial. Il fallait aussi tenter de montrer ce que pourrait être l'avenir. Cette prospective apparaît évidemment dans chacun des articles spécialisés, la mise au point dans un domaine incluant obligatoirement des prévisions sur son évolution à court et moyen terme. Nous avons malgré tout souhaité faire intervenir deux réflexions plus générales, l'une sur la synthèse dans son ensemble, l'autre sur le domaine où l'interface avec d'autres disciplines est le plus solidement établi : la conception et la synthèse de molécules bio-actives et plus spécialement l'évolution vers de nouveaux médicaments.

L'objet était défini ; il restait à matérialiser toutes ces ambitions en choisissant, d'abord les têtes de chapitres, ensuite les auteurs. Ces choix ont été rendus difficiles par la multiplicité des thèmes ayant connu un développement

régulier dans la dernière décennie, par celle de talentueux collègues jeunes ou confirmés ayant fait notablement progresser leur domaine. Sur ce dernier plan, nous avons choisi d'internationaliser les participations en faisant intervenir des personnalités étrangères de notoriété incontestable. Parmi nos compatriotes, nous avons donné la parole à quelques jeunes au détriment d'auteurs plus installés qui avaient par là même déjà écrit de nombreuses revues. Nous espérons n'avoir soulevé aucun regret ni mouvement d'humeur. En tout cas, un grand merci à ceux qui ont spontanément accepté notre invitation et qui ont permis à ce numéro d'être intelligemment documenté.

Sur le plan des sujets abordés, le choix paraît, même pour nous, aléatoire. Beaucoup de choses manquent qui représentent des domaines d'activité intense de notre communauté (hétéroéléments, bioorganique, recherche de monomères etc...). Nous avons considéré qu'ils apparaîtraient **nécessairement** dans les articles choisis, et surtout qu'ils avaient souvent fait l'objet de revues récentes dans des journaux spécialisés. Il y a donc des manques certains : *comblez les chers amis par de futures contributions à L'Actualité Chimique.*

Nos remerciements aux uns, toutes nos excuses à certains autres, voilà qui est fait. Reste peut-être l'essentiel : souhaiter une bonne et fructueuse lecture à chacun d'entre vous.

Jacques Goré
Max Malacria



J. Goré

Jacques Goré*

est professeur émérite de l'université Claude Bernard Lyon I.

Max Malacria**

est professeur de l'université Pierre et Marie Curie, où il dirige le Laboratoire de chimie organique (UMR 7611 CNRS-Paris VI).



M. Malacria

* 7 allée du Mont Cindre, 69300 Caluire.

E-mail : gore@univ-lyon1.fr

** Tour 44, 2^e étage, case 229, 4 place Jussieu, 75252 Paris Cedex 05.

Tél. : 01 44 27 35 85. Fax : 01 44 27 73 60.

E-mail : malacria@ccr.jussieu.fr

<http://www.ccr.jussieu.fr/umr7611/home.html>

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 inélectable 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 spartéine.

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 CTFR 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

Foreword

Paul A. Wender

The molecular universe is one of the final frontiers for human exploration. Inaccessible until recently due to the limitations of our senses, this world of nanometer-sized objects is now becoming more accessible through increasingly sophisticated instrumentation and theories that extend our senses and bring understanding to structure and events at the molecular level. Like its cosmic counterpart, the molecular frontier is rich with information, much still unknown, that will profoundly advance our fundamental knowledge of our world, provide the basis for the major discoveries and inventions of the XXIst century, drive global economies and determine our collective and individual well-being. From new materials and medicines to an understanding of how we think and the origins of life itself, the molecular frontier promises to provide an enormous return for those who invest in its exploration.

Chemistry represents the quintessential discipline for the exploration of the molecular universe. This point is reflected in the increasing number of disciplines that have prospered through fusion with chemistry, from chemical physics to chemical biology and the growing list of disciplines that have come to the molecular world to seek insights and opportunities for advancement. From molecular biology, molecular medicine, and molecular pharmacology to molecular paleontology and nanotechnology, *molecular science* is becoming the dominant integrated discipline of this century. We are indeed at the beginning of what can be called a molecular revolution, a time of major change that will more profoundly shape our world than the industrial revolution did one hundred years ago. It is an exciting time for our global community and for science and an unprecedented opportunity for chemistry.

Chemistry enables us to understand the connections between molecular structure, properties and transformations, and macroscopic consequences. With increasing frequency, these connections are being exploited to produce new knowledge, medicines and materials that drive new technologies and determine our well-being. Many human diseases, for example, are associated with molecular « defects » which in turn become the targets for the design of new therapeutic agents or prevention strategies. The world of materials science and nanotechnology is similarly impacted as molecular science seeks to develop devices and materials that exceed the capabilities of living systems and current materials. From molecular « noses », molecular computers and molecular sensors to plastics stronger than steel, organic conductors and « smart » materials, chemistry is not only providing new materials but also materials with new functions.

Driving many of the advances in chemistry is synthesis, the science and often art of making molecules, a central theme of this issue of *L'Actualité Chimique*. Synthesis allows for the

practical supply of materials and medicinals that would otherwise be difficult or impossible to acquire. More importantly, it allows us to create and access new compounds that open new opportunities in research, with profound consequences for human health and our standard of living. One need only to consider the transformation of materials science research that has been enabled by the synthesis of fullerenes, nanotubes, conducting polymers and self-assembled materials to appreciate the enormous impact of basic research on the generation of new product opportunities. Here we see what can be considered a *silent* revolution that in the fullness of time will transform our world at both the fundamental and applied levels. Like the discovery of plastics almost a century ago, the silent revolution in materials research is creating XXIst century materials that will provide the basis for smart materials, devices, sensors and even therapeutic agents of the future. Like all silent revolutions, whether in computers, aviation, health or other fields, the realization of this potential will take time and a serious investment of national and global resources. Those who make these investments will benefit enormously. It is clear, moreover, that only through such investment will our global community be able to reach a higher standard of living and realize the full potential of science. Exciting examples of such materials research are elegantly presented in the final section of this overview.

In addition to materials research, synthesis has also had a close and exceptionally productive association with medicine. Indeed most of the therapeutic agents now in human use are the products of organic synthesis. At one point the role of synthesis was principally to supply therapeutic agents that would be otherwise difficult to obtain from natural sources. Increasingly, synthesis is involved in the creation of new agents, often inspired by Nature but designed and prepared in the laboratory. Taxotère is but one example of such synthetic agents created through synthesis that is now in use to treat cancer. As we learn more about biochemical pathways and therapeutic targets, synthetic chemists are increasingly able to design and, through biased combinatorial approaches, discover molecules with exquisite therapeutic function. While we will continue to use natural sources for structural inspiration, medicinal leads, and drugs, this century will also witness a revolution in the invention and discovery of new therapeutic agents with exceptional functional selectivity. We have already seen, for example, the first agents that selectively target one human kinase out of hundreds in the genome. Such smart drugs will be increasingly encountered through the fusion of synthetic and medicinal chemistry. This, too, is a silent revolution, in this case one that will transform the future of medicine. Representative examples of the powerful interplay of synthesis, drug design and medicine are beautifully presented in this issue in the section on new drugs and targeted synthesis.

Our ability to address opportunities in materials science and medicine depends critically on the advancement of synthesis. While the field has come a long way over the past two centuries, we have much work to do if we are to realize the full potential of synthesis. Investment in green chemistry is critical to progress. Our ability to extend the range of solvents for chemical reactions and even to develop solventless reactions are other areas of opportunity that will greatly expand the reach and efficiency of chemistry. Equally important will be our ability to address separation science in ways beyond what has been possible traditionally. Phase separation of reagents and substrates offers tremendous advantages in accelerating the separation and purification process accompanying most chemical reactions. The introduction of environmentally benign reagents and processes will also have a profound impact on synthesis in this century. Opportunities and research in the green chemistry of solvents, reaction conditions, reagents and separations are impressively addressed by several authors in section « La synthèse propre » of this overview.

The success of synthesis can be measured by our ability to approach the ideal synthesis in which a target molecule, whether it be a medicinal, material or structure of theoretical interest, would be assembled from readily available starting materials in one step that proceeds in 100% yield in a simple, safe, efficient and environmentally acceptable fashion. Much work is needed to approach this goal. In particular, it is critical to improve existing reactions, reagents and strategies and, more significantly, to invent new ones. Of exceptional importance is the goal of step economy. Step economy can be achieved only through the use of reactions that allow a great increase in complexity or through operations that incorporate many steps that collectively achieve the same high complexity increase. The advancement of existing reactions and the invention of new reactions, reaction sequences, reagents and strategies are critical to the realization of step economical syntheses. In the first three

sections of this issue, an impressive group of thought leaders in the field of reaction science insightfully address these issues of critical importance in synthesis and the science and technologies that they enable.

Collectively, the reviews, perspectives and studies reported in this issue beautifully illustrate the rich and exciting palette of molecular science that has been enabled by chemistry and synthesis. Over the past two centuries, chemistry and synthesis have evolved from relatively pure disciplinary pursuits to positions of central importance in the physical and life sciences. More generally, they have provided the language and methodology that have unified the sciences, shaping our understanding of our molecular world and the direction, development and destiny of scientific research. From new reagents, reactions, strategies and processes to materials, medicinals and machines, the investment in molecular science has provided returns of fundamental and technological significance, profoundly impacting all facets of our global economy and our global community. This issue of *L'Actualité Chimique* provides a most exciting perspective on the state of the science and an inspirational assessment of where the field is headed.

**Paul A. Wender**

is Bergstrom Professor of Chemistry in the Department of Chemistry at the Stanford University*.

* Department of Chemistry, Stanford University, Stanford, CA 94305, USA.

Tel.: +1 (650) 723 0208. Fax: +1 (650) 725 0259.
E-mail: wenderp@stanford.edu



ISOICHEM: L'architecte des molécules de la vie

ISOICHEM vous accompagne pour améliorer la qualité de la vie en vous proposant les produits et services de chimie fine adaptés à vos marchés.

GIBRALTAR



Santé



Intermédiaires
de spécialités



Protection
des plantes

La chimie fine – notre unique vocation

Santé : x.jeanjean@snpe.com

Protection des plantes : p.lunel@snpe.com

Intermédiaires de spécialités : l.pichon@snpe.com

Etats-Unis : d.slick@snpe.com

Japon : s.nagai@snpe.com

Angleterre : g.morgan@snpe.com

Allemagne : i.verge@snpe.com

Italie : g.dallocco@snpe.com



ISOICHEM

GRUPE SNPE



ISOICHEM

GROUPE SNPE

ISOICHEM AU CŒUR DE LA CHIMIE FINE POUR L'AMÉLIORATION DE LA QUALITÉ DE VIE

Depuis octobre 2002, le Groupe SNPE a rassemblé ses activités de chimie fine autour d'ISOICHEM qui dispose maintenant de 9 sites répartis sur 3 continents pour un chiffre d'affaires de 275 M€.

Avec une mission unique de chimiste dédiée aux "Molécules de la Vie", ISOICHEM entretient sur tous ses marchés : pharmacie (intermédiaires de synthèse et principes actifs), protection des végétaux (intermédiaires et produits actifs), intermédiaires de spécialité (pour la nutrition, la cosmétique, les parfums ...), une réputation d'expert en synthèse à façon.

Son organisation commerciale par marchés d'applications lui permet de garder les contacts étroits entre les clients et des personnels motivés, rompus aux exigences de leurs métiers. L'efficacité et la réactivité de nos équipes de développement s'appuient sur une longue pratique des synthèses multi-étapes couvrant une large palette de technologies.

Parmi celles maîtrisées par ISOICHEM, la chimie fine du phosgène et de ses dérivés reste plus que jamais une technologie concurrentielle et discriminante. Les équipes R & D d'ISOICHEM ont récemment obtenu d'excellents résultats en matière d'innovation dans ce domaine, notamment pour la protection et l'activation des amino acides indispensables à la synthèse peptidique. A titre d'exemple, ISOICHEM a développé une technique brevetée de phosgénation des amino acides en N-Carboxy Anhydrides (NCAs) qui conduit à des produits exempts de dérivés chlorés. Outre une réduction très importante de la quantité de phosgène dans les réacteurs, cette technique originale permet de préparer les NCAs de très haute pureté à l'échelle de plusieurs tonnes.

ISOICHEM est très bien positionnée par rapport aux exigences actuelles de qualité en particulier sur le marché de la chimie fine à usage pharmaceutique pour la production de principes actifs et d'intermédiaires du DMF (Drug Master File). Ainsi, ISOICHEM vient de recevoir l'agrément de la FDA (Food and Drug Administration) pour la production d'un principe actif sur son site de Toulouse, sur lequel a été construit un atelier de chimie parmi les plus modernes d'Europe. Après les nombreux agréments pour les sites de Gennevilliers (92) et de Pithiviers (45), ce sont 3 sites français d'ISOICHEM sur 4 qui sont agréés C'GMP (Good Manufacturing Practices) par la FDA.

Enfin, la maîtrise de la sécurité et le respect de l'environnement, considérés à ISOICHEM comme des savoir-faire précieux, sont érigés en véritable culture d'entreprise issue de la longue tradition d'excellence de la maison mère SNPE dans ce domaine.

Synthèse organométallique

La formation de liaisons carbone-carbone reste un des actes essentiels de la synthèse organique et, depuis le début du siècle et la découverte historique des réactifs de Grignard, les organométalliques sont des outils de choix dans la construction du squelette d'une molécule. Les années 60 à 70 ont connu un formidable essor des organolithiens et des organocuprates qui comblaient certaines lacunes des magnésiens dans le domaine des chimio- et régiosélectivités, mais il restait encore bien des progrès à faire pour que les organométalliques répondent à plus de problèmes synthétiques.

Dans ce domaine, des avancées notables ont été faites lors de la dernière décennie. La modulation de la réactivité de la liaison carbone-métal a résulté, soit de modes nouveaux d'obtention d'*organomagnésiens*, soit du renouveau de l'utilisation des *organozinciques*. Dans les deux cas, la cohabitation de certains groupes fonctionnels avec la fonction organométallique a été rendue possible en même temps que le contrôle des stéréosélectivités s'effectuait de manière spectaculaire. En se basant sur leurs propres résultats, Paul Knochel et ses collaborateurs rendront compte des éminents progrès obtenus en ce sens.

La forte réactivité d'une liaison carbone-métal a longtemps fait apparaître comme utopique l'idée de préparer et d'utiliser des *bis-organométalliques* et en particulier ceux ayant les deux liaisons sur le même carbone (*bis-organométalliques géminés*). L'article de Ilan Marek montrera que les idées utopiques peuvent devenir réalité : de

tels réactifs sont viables et le jeu subtil du choix des deux métaux leur confère une grande flexibilité et un potentiel considérable en synthèse.

Baucoup de progrès ont donc été accomplis et il convient en ce domaine de souligner l'apport constant du groupe de Jean Normant dont les deux auteurs précités sont issus.

Indispensables depuis longtemps, toujours perfectionnables et constamment perfectionnés, ces réactifs souffrent encore d'un handicap : ils sont toujours utilisés en *quantités stœchiométriques* et leur utilisation industrielle n'est concevable que pour des produits à très haute valeur ajoutée. De nouveaux organométalliques ont parallèlement été développés : ils peuvent entrer dans des processus catalytiques et sont en cela susceptibles d'applications industrielles, parfois en formation de liaisons carbone-carbone, le plus souvent en réactions de fonctionnalisation. C'est ce domaine de la catalyse homogène en synthèse organique, considérablement développé au cours de la dernière décennie, que décrira Jean-Pierre Genet en l'illustrant de nombreux exemples montrant l'utilisation de plus en plus fréquente en chimie fine de réactions métallo-catalysées.

Ces trois articles illustrent, chacun dans leur domaine, les nombreuses facettes de cette synthèse organométallique autour de laquelle des **réactions indispensables** ont été et continueront à être imaginées.



Les composés organozinciques et organomagnésiens polyfonctionnels

De nouveaux réactifs pour la synthèse de molécules organiques complexes

Paul Knochel, Eike Hupe et Henri Houte

Summary Polyfunctional organomagnesium and organozinc reagents: new reagents for the synthesis of complex organic molecules

Since the work of Grignard, synthetic organic chemistry benefits from the use of organometallic reagents. The preparation of polyfunctional organomagnesium and organozinc reagents opens new possibilities in synthetic organic chemistry. By the proper choice of the reaction conditions and the metal, complex organic molecules can be synthesized.

Mots-clés Dérivés organométalliques fonctionnels, dérivés organozinciques, dérivés organomagnésiens, transmétallation, échange halogène-métal.

Key-words Functional organometallics, organozinc compounds, organomagnesium compounds, transmetallation, halogen-metal exchange.

La chimie organique a fait des progrès considérables depuis les travaux pionniers de Woehler, Dumas, Liebig et Wurtz [1]. Un nombre croissant de nouvelles méthodes synthétiques a été développé, permettant des applications dans des domaines très divers de la chimie. Ce développement spectaculaire a pu donner l'impression, surtout à certains de ses protagonistes, que la chimie organique a atteint son apogée et amorce un déclin lent mais inéluctable. Or, il n'en est rien, car les molécules cibles et les études envisagées deviennent de plus en plus complexes et nécessitent un nouvel arsenal synthétique mieux adapté aux composés multifonctionnels que l'on se propose de préparer.

Le but de cet article est d'illustrer cette évolution en chimie organométallique où une part importante de l'effort de recherche se porte sur la préparation d'espèces organométalliques polyfonctionnelles [2]. Ce but peut sembler utopique puisque la polarité d'une liaison carbone-métal lui confère une réactivité souvent considérable vis-à-vis de fonctions organiques à caractère électrophile. La préparation de composés organométalliques réactifs portant des groupements fonctionnels électrophiles peut donc sembler impossible ou réduite à quelques exemples particuliers. Une étude un peu plus détaillée de la littérature en chimie organométallique montre que la réactivité d'une liaison carbone-métal dépend considérablement de la nature du métal (Mét) et des ligands (L) liés à ce métal. Elle est également fortement influencée par les conditions expérimentales (solvant, température et concentration). La présence de catalyseurs organométalliques ou non peut également avoir une influence déterminante sur la réactivité d'une liaison carbone-métal de telle sorte qu'un choix judicieux de toutes ces variables devrait pouvoir permettre la préparation de composés organométalliques

polyfonctionnels ayant également une réactivité acceptable. Deux classes de composés organométalliques ayant chacune un champ d'applications considérable seront présentées dans cette mise au point : les réactifs organozinciques ($RZnX$ et R_2Zn) et les réactifs organomagnésiens ($RMgX$).

Préparation et réactivité des composés organozinciques polyfonctionnels

La liaison carbone-zinc présente un caractère presque covalent qui implique une réactivité modérée vis-à-vis de nombreuses espèces électrophiles. La préparation de composés organozinciques fonctionnalisés devrait être possible. La faible réactivité de ces intermédiaires organométalliques devrait pouvoir être améliorée par des réactions de transmétallation. En effet, la présence d'orbitales p vacantes sur l'atome de zinc permet de nombreuses réactions d'échange avec d'autres métaux. Bien que ces transmétallations soient régies par un contrôle thermodynamique et conduisent toujours à de nouvelles espèces organométalliques possédant une liaison carbone-métal plus forte, cet échange peut néanmoins être bénéfique si le nouveau métal (Mét¹) possède des orbitales du type d qui permettent de suivre de nouveaux chemins réactionnels qui étaient inaccessibles avec le zinc, qui rappelons-le, ne possède pas d'orbitales 3d de basse énergie (schéma 1). Cette approche est très générale et de nombreux métaux de transition (Mét¹ = Pd, Ni, Ti, Zr, Fe, Co ...) ont été utilisés avec succès [3]. Comment préparer des dérivés organozinciques polyfonctionnels ? L'insertion directe de zinc métal est possible avec des halogénures d'alkyle (X = Br

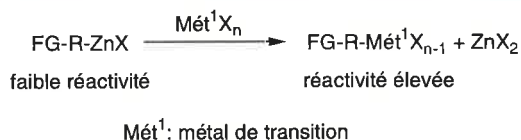


Schéma 1 - Transmétallation de composés organozinciques.

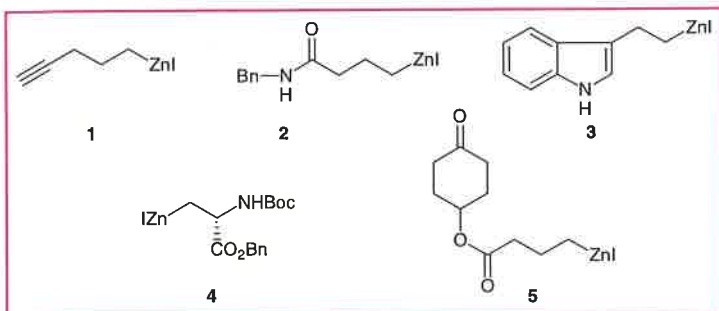


Figure 1.

ou l) et permet de préparer de nombreux composés organozinciques polyfonctionnels tels que **1-5** (figure 1) [4]. La présence de liaisons C-H à caractère acide, comme par exemple d'un alcyne vrai (**1**) ou encore de liaisons N-H (**2-4**) est tolérée. De même, une fonction cétone est compatible avec la présence d'une liaison C-Zn (**5**). L'insertion de zinc dans une liaison carbone-brome est facilitée par une substitution croissante de telle sorte qu'un dibromure du type **6** réagit sélectivement avec du zinc activé (zinc de Rieke) pour conduire uniquement au réactif organozincique tertiaire **6a**. En présence de sels de cuivre (I), une addition conjuguée sur une énone conduit à la bromocétone **7** avec 65 % de rendement (schéma 2) [5].

Bien que d'habitude l'insertion de zinc métal sur des iodures ou bromures d'aryle soit plus difficile et nécessite l'emploi de zinc activé, de nombreux iodures aromatiques ou hétérocycliques tels que l'hétérocycle polyfonctionnel **8** réagit directement avec de la poudre de zinc pour conduire au dérivé zincique **9**. Celui-ci réagit en présence de complexe du palladium (0,5 % mol) avec de l'iodobenzène pour conduire au produit de couplage **10** (schéma 3) [6]. Cette réaction de couplage croisé de composés organozinciques avec des halogénures aromatiques ou hétérocycliques en présence d'un catalyseur au palladium (couplage de Negishi) [7] permet notamment la préparation de nouveaux α -aminoacides chiraux tels que **11** (schéma 3) [8]. La liaison carbone-zinc possède un caractère covalent très important de sorte que la racémisation d'alkylzincs est très lente si les conditions expérimentales sont bien choisies. La meilleure synthèse de dérivés zinciques chiraux consiste à utiliser une réaction d'échange bore-zinc [9]. Cette réaction permet de préparer stéréosélectivement des organozinciques possédant un centre stéréogène en position α du zinc [10]. Elle permet la synthèse du dérivé organozincique **12** possédant quatre centres chiraux avec une diastéréosélectivité de 98 % (schéma 4) [11].

L'utilisation d'agents chiraux d'hydroboration comme (-) IpcBH₂ [12] permet la réalisation d'une addition conjuguée énantiosélective avec inversion de la polarité (Umpolung). L'intermédiaire étant un composé organozincique chiral **13** qui réagit avec rétention de configuration avec différents électrophiles comme les bromures d'alcyne, et conduit après une déprotection de la fonction acétal à l'aldéhyde **14** avec 88 % ee et un rapport *cis:trans* égal à 1:99 (schéma 4) [13]. Les réactifs organozinciques polyfonctionnels ont également été utilisés avec succès dans de nombreuses réactions de catalyse asymétrique. Par exemple, une synthèse énantiosélective du ginnol **15** est possible par l'addition du diorganozinc **16** sur l'aldéhyde **17** en présence d'une quantité catalytique de disulfonamide chiral **18** (schéma 5) [14]. L'emploi d'espèces diorganozinciques mixtes permet d'éviter la perte d'un reste organique. Le groupement Me₃SiCH₂ est un excellent groupe non-transférable et conduit au composé organozincique mixte **19** qui réagit avec une excellente énantiosélectivité [15]. L'alcool secondaire résultant est obtenu avec une énantiosélectivité supérieure à 95 % ee (schéma 5).

Récemment, il a pu être montré que des dérivés organozinciques fonctionnalisés tels que (MeO₂C(CH₂)₆)₂Zn peuvent être additionnés énantiosélectivement sur des cyclopenténones (**20**) pour conduire après aldolisation avec l'aldéhyde **21** à des molécules du type **22** avec 94 % ee. Ce composé conduit à une prostaglandine après quelques étapes réactionnelles (schéma 6) [16]. Le catalyseur chiral **23** utilisé pour cette transformation asymétrique est d'un emploi très général [17] et son efficacité a pu encore être améliorée en utilisant un sel de cuivre : l'acétate cuivrique [18]. Le développement d'un catalyseur modulable qui permette d'optimiser l'excès énantiomérique pour un substrat donné a été étudié par Hoveyda [19]. Obtenu par une approche combinatoire, le nouveau catalyseur multifonctionnel **24** permet d'ajouter une variété de réactifs organozinciques sur des cyclopenténones avec d'excellentes énantiosélectivités (schéma 6) [19].

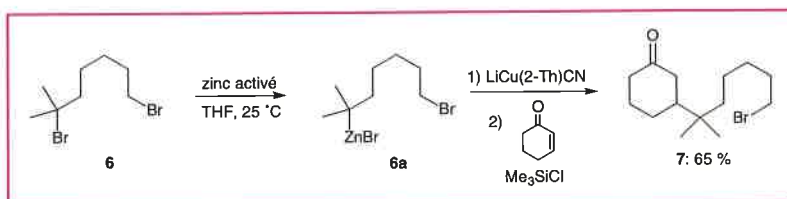


Schéma 2 - Préparation d'un composé organozincique tertiaire.

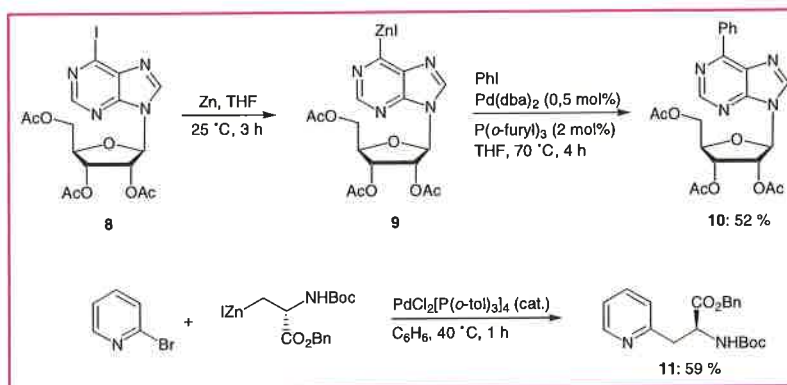


Schéma 3 - Application de la réaction de Negishi.

Les espèces carbénoïdes du type $Zn(CH_2X)_2$ ont trouvé récemment de nouvelles applications dans l'élaboration de cyclopropanes chiraux. Ainsi, Charette [20] et Barrett [21] ont montré qu'en présence du ligand chiral **25**, la

cyclopropanation d'alcools allyliques se fait avec d'excellentes sélectivités (schéma 7).

Préparation et réactivité des composés organomagnésiens polyfonctionnels

Les organomagnésiens occupent une place centrale en synthèse organique de part leur excellente réactivité vis-à-vis de nombreuses espèces électrophiles ainsi que de leur préparation relativement aisée en utilisant la méthode de Grignard, qui consiste à faire réagir un halogénure organique avec du magnésium en poudre. Cette méthode ne peut pourtant pas être utilisée pour la préparation de composés organomagnésiens fonctionnalisés en raison du caractère fortement réducteur de ce métal. La réaction d'échange halogène-magnésium représente une solution générale à ce problème comme l'ont suggéré les travaux pionniers de Villiéras [22]. Cette méthode permet d'obtenir très facilement des réactifs organomagnésiens aromatiques portant

une variété de groupements fonctionnels [23]. L'échange se fait dans des conditions réactionnelles très douces et tolère des groupements fonctionnels aussi sensibles qu'un ester méthylique. C'est ainsi que le traitement du 4-iodobenzoate de méthyle **26** avec le bromure d'isopropylmagnésium à $-20\text{ }^\circ\text{C}$ conduit après une heure à un échange total. L'espèce organomagnésienne **27** obtenue réagit rapidement avec des composés électrophiles très réactifs comme des aldéhydes pour conduire aux alcools correspondants avec de bons rendements (schéma 8) [24]. Bien que l'échange brome-magnésium soit plus lent que l'échange iode-magnésium, cette réaction peut également être utilisée pour préparer des composés magnésiens fonctionnalisés tel que **28**. En présence d'une quantité catalytique de $CuCN \cdot 2 LiCl$, la réaction avec le bromure d'allyle se fait avec un bon rendement (schéma 8) [25].

Cette méthode d'échange élargit considérablement le champ d'applications des réactifs organomagnésiens en synthèse organique. Ces dérivés organomagnésiens peuvent être utilisés pour préparer des hétérocycles fonctionnalisés. Par exemple, la réaction entre le réactif **29** et le phénylisocyanate conduit à l'hétérocycle **30** avec un rendement de 75 % [26]. De la même façon, le dérivé organomagnésien **31**, obtenu par une réaction d'échange, peut être allylé en présence d'un catalyseur au cuivre conduisant à l'éther vinylique **32**. Après un traitement acide, une réaction de cyclisation conduit à l'aminoindole **33** (schéma 9) [27].

Cette réaction d'échange s'applique également aux composés hétérocycli-

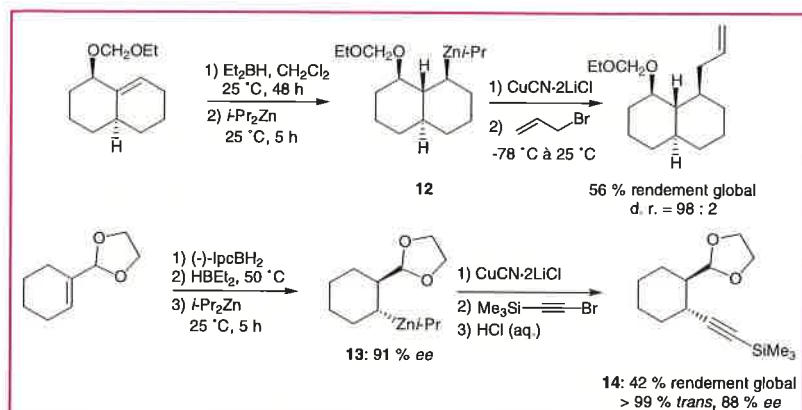


Schéma 4 - Préparation stéréosélective de composés organozinciques chiraux.

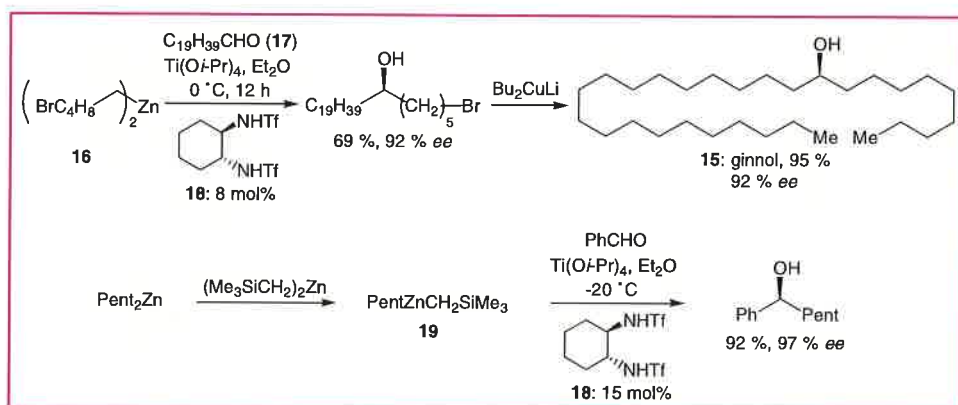


Schéma 5 - Addition énantiosélective de dérivés zinciques sur des aldéhydes.

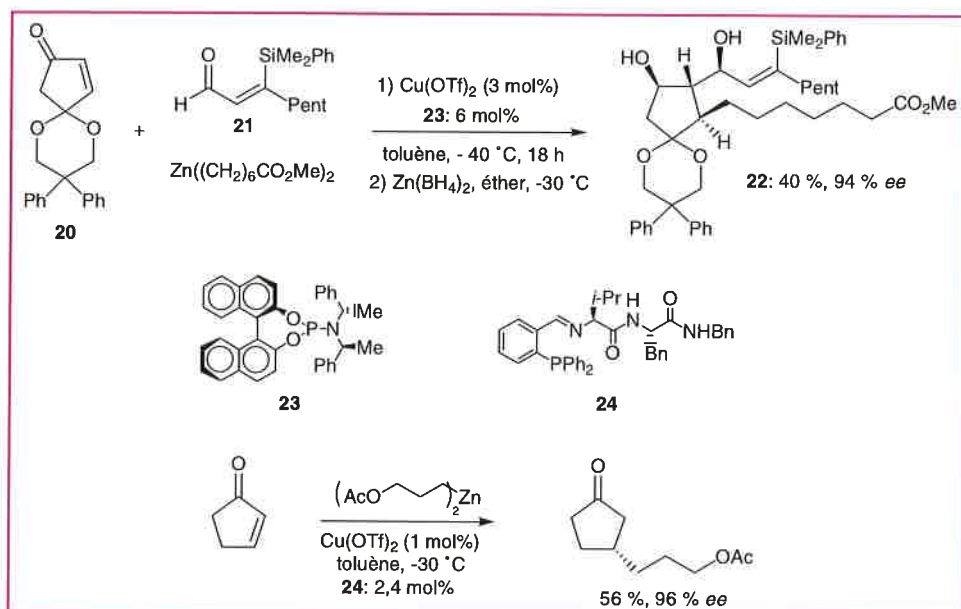


Schéma 6 - Addition conjuguée énantiosélective de composés diorganozinciques fonctionnalisés.

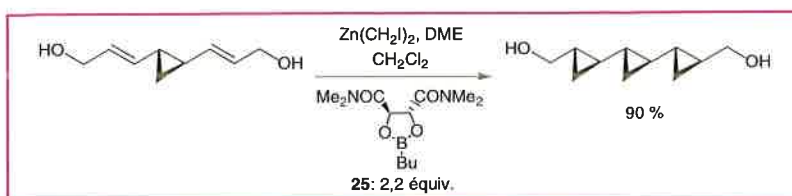


Schéma 7 - Cyclopropanation stéréosélective utilisant des carbénoïdes de zinc.

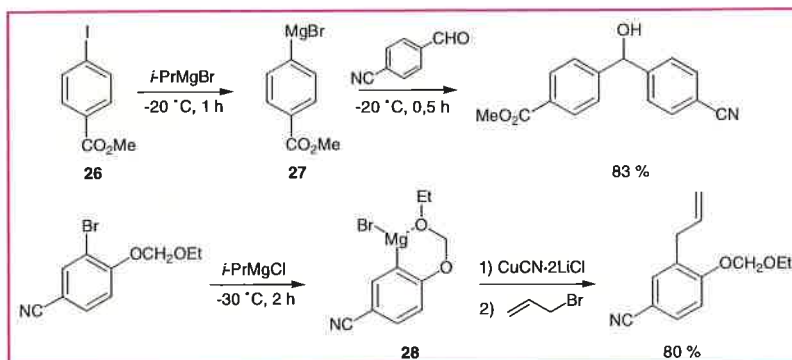


Schéma 8 - Préparation d'arylmagnésiens polyfonctionnels.

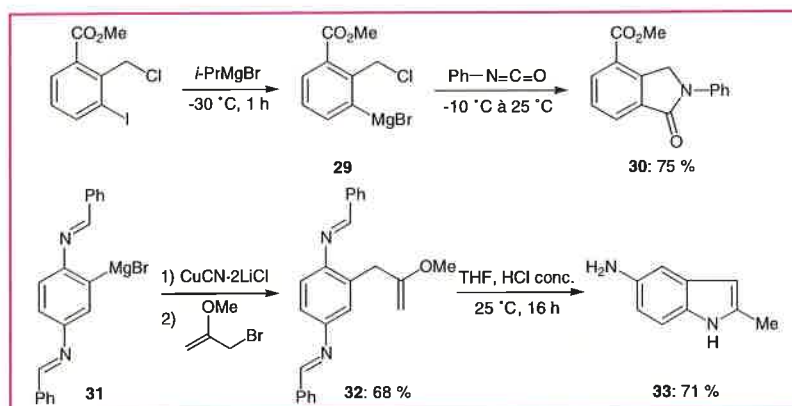


Schéma 9 - Préparation d'hétérocycles fonctionnalisés utilisant des composés organomagnésiens intermédiaires.

ques [28]. Cette réaction étant d'autant plus rapide que l'hétérocycle est pauvre en électrons. Ainsi, la dibromopyridine **34** réagit à $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ avec le bromure d'isopropylmagnésium pour fournir régiosélectivement le composé organomagnésien **35**, qui après allylation conduit à la pyridine polyfonctionnelle **36** (schéma 10) [28].

Les conditions très douces pour la réaction d'échange présentent de nombreux avantages. Alors que le groupement nitro était jugé incompatible avec la présence d'une fonction organométallique, il a pu être montré que la réaction d'échange permet une préparation générale de réactifs organomagnésiens aromatiques portant une fonction nitro. Ainsi, l'iodure aromatique **37** réagit à $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ en l'espace de quelques minutes avec le chlorure de phénylmagnésium pour donner le composé magnésien **38**. A basse

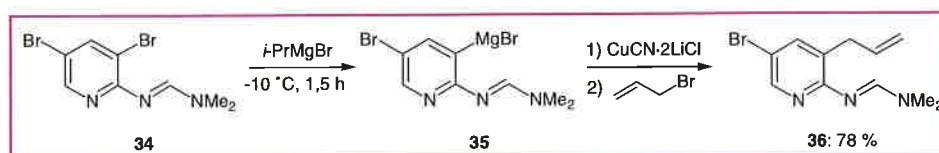


Schéma 10 - Préparation de dérivés magnésiens hétérocycliques polyfonctionnels.

température, ce réactif est parfaitement stable et n'a pas tendance à donner des réactions de transfert monoélectronique. Sa réaction avec le benzaldéhyde conduit à l'alcool benzylique **39** avec un rendement presque quantitatif (schéma 11) [29]. En choisissant les conditions réactionnelles appropriées, il est possible d'utiliser la réactivité d'une fonction nitro vis-à-vis d'un composé organomagnésien et de développer une nouvelle méthode d'amination. Ainsi, la réaction d'un composé aromatique nitré avec deux équivalents d'un composé magnésien aromatique conduit après un traitement réducteur à des amines aromatiques polyfonctionnelles telles que **40a-d**. Ces composés sont difficiles à préparer par des méthodes conventionnelles (schéma 11) [30].

Cette réaction peut également permettre l'amination de systèmes hétérocycliques. Bien que l'échange iode-magnésium soit lent avec les iodoalcènes [31], lorsqu'on utilise des iodures vinyliques fonctionnalisés avec des groupements électroattracteurs, l'échange est beaucoup plus rapide et permet la préparation de réactifs organomagnésiens hautement fonctionnalisés tel que l'intermédiaire organométallique **41**. Ce dérivé organomagnésien dont la configuration est stable avec rétention de la configuration de la double liaison (schéma 12) [32]. Alors que la préparation d'arylmagnésiens polyfonctionnels est toujours un problème synthétique, il est néanmoins possible de préparer des réactifs organomagnésiens cyclopropaniques tel que **42**. L'échange iode-magnésium conduisant à **42** est rapide et l'organomagnésien est configurationnellement stable et réagit avec rétention de configuration (schéma 12) [33].

Conclusion

La préparation d'espèces organométalliques du zinc et du magnésium polyfonctionnelles ouvrent de nouvelles voies en synthèse organique. Elle augmente considérablement le champ d'application de composés organométalliques et démontre que le choix judicieux des conditions expérimentales et de la méthode de préparation permet l'obtention d'espèces organométalliques nouvelles. Cette approche synthétique ne semble pas limitée au zinc et au magnésium puisque récemment une série d'organocouivreux polyfonctionnels a pu être préparée par une réaction d'échange iode-cuivre ou brome-cuivre [34]. Depuis les travaux de Grignard, la chimie organique a constamment bénéficié de l'utilisation d'intermédiaires organométalliques. Ils ont modifié le visage de cette science moderne en lui imposant une perpétuelle cure de jouvence.

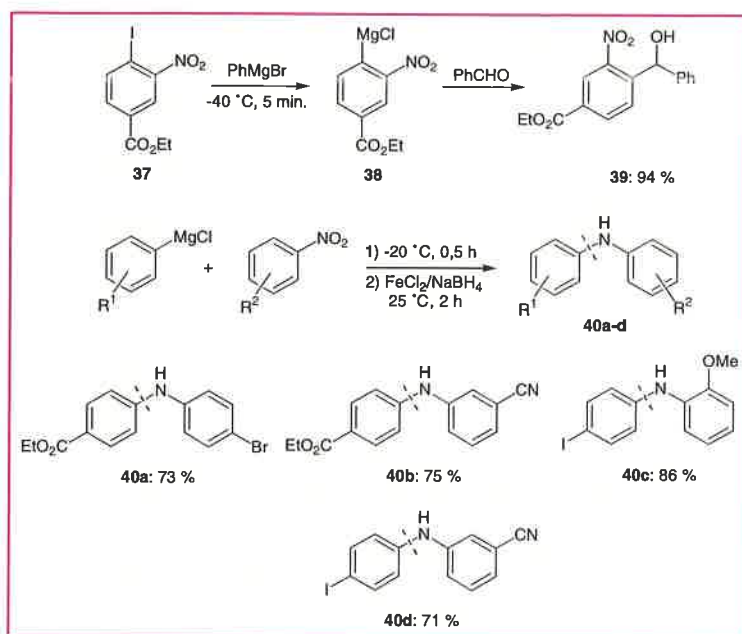


Schéma 11 - Réaction de dérivés organomagnésiens polyfonctionnels avec des nitroarènes.

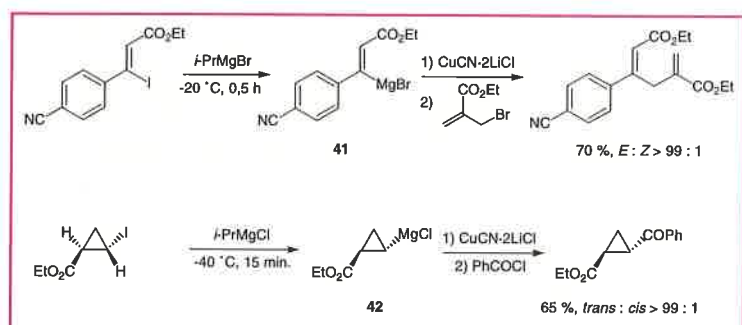


Schéma 12 - Préparation de composés magnésiens vinyliques et cyclopropaniques par réaction d'échange I/Mg.

Références

- [1] Rocke A.J., *Nationalizing Science*, the MIT Press, 2001.
- [2] Boudier A., Bromm L.O., Lotz M., Knochel P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, p. 4414.
- [3] Knochel P., Singer R.D., *Chem. Rev.*, **1993**, *93*, p. 2117.
- [4] Knochel P., Millot N., Rodriguez A.L., Tucker C.E., *Organic Reactions*, **2001**, *58*, p. 417.
- [5] Gujjarro A., Rieke R.D., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, p. 1679.
- [6] Stevenson T., Prasad A.S.B., Citinini J.R., Knochel P., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, p. 8375.
- [7] Negishi E., Valente L.F., Kobayashi M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, p. 3298.
- [8] Dexter C.S., Jackson R.F.W., *Chem. Commun.*, **1998**, p. 75.
- [9] Langer F., Schwink L., Devasagayraj A., Chavant P.-Y., Knochel P., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, p. 8229.
- [10] Boudier A., Darcel C., Flachsman F., Micouin L., Oestreich M., Knochel P., *Chem. Eur. J.*, **2000**, *6*, p. 2748.
- [11] Boudier A., Hupe E., Knochel P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, p. 2294.
- [12] Brown H.C., Mandal A.K., Yoon N.H., Singaram B., Schwier J.R., Jadhav P.K., *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, p. 5069.
- [13] Hupe E., Knochel P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, p. 3022.
- [14] Schwink L., Knochel P., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, p. 9007.
- [15] Lutz C., Knochel P., *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, p. 7895.
- [16] Arnold L.A., Naasz R., Minnaard A.J., Feringa B.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, p. 5841.
- [17] Feringa B.L., Naasz R., Imbos R., Arnold L.A., Copper-catalyzed enantioselective conjugate addition reactions of organozinc reagents, *Modern Organocopper Chemistry*, **2002**, p. 224, ACS.
- [18] Alexakis A., Benhaim C., Rosset S., Humam M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, p. 5262.
- [19] Degrado S.J., Mizutani H., Hoveyda A.H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, p. 755.
- [20] Charette A.B., Lebel H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, p. 10327.
- [21] Barrett A.G. M., Kasdorf K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, p. 11030.
- [22] Villiéras J., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1967**, p. 1511 et p. 1520.
- [23] Boymond L., Rottländer M., Cahiez G., Knochel P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, p. 1701.
- [24] Jensen A.E., Dohle W., Sapountzis I., Lindsay D.M., Vu V.A., Knochel P., *Synthesis*, **2002**, p. 565.
- [25] Abarbri M., Dehmel F., Knochel P., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, p. 7449.
- [26] Delacroix T., Bérillon L., Cahiez G., Knochel P., *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, p. 8108.
- [27] Lindsay D.M., Dohle W., Jensen A.E., Kopp F., Knochel P., *Org. Lett.*, **2002**, *4*, p. 1819.
- [28] Abarbri M., Thibonnet J., Bérillon L., Dehmel F., Rottländer M., Knochel P., *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, p. 4618.
- [29] Sapountzis I., Knochel P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, p. 1610.
- [30] Sapountzis I., Knochel P., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, p. 9390.
- [31] Rottländer M., Boymond L., Cahiez G., Knochel P., *J. Org. Chem.*, **1996**, *64*, p. 1080.
- [32] Sapountzis I., Dohle W., Knochel P., *Chem. Commun.*, **2001**, p. 2068.
- [33] Vu V.A., Marek I., Polborn K., Knochel P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, p. 351.
- [34] Piazza C., Knochel P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, p. 3263.



De gauche à droite : Henri Houte, Paul Knochel et Eike Hupe.

Paul Knochel est professeur de chimie organique à l'Université de Munich*.

Eike Hupe est docteur et **Henri Houte** est post-doctorant au sein du groupe du Professeur Knochel.

* Ludwig-Maximilians-Universität München, Department Chemie, Butenandtstrasse 5-13, Haus F, D-81377 München, Allemagne.
Tél. : +49-(89)-2180-7679. Fax : +49-(89)-2180-7680.
E-mail : Paul.Knochel@cup.uni-muenchen.de

Synthesis and reactivity of geminated organobismetallic derivatives

Ilan Marek

Résumé

Synthèse et réactivité des dérivés organobismétalliques géminés

Comme la complexité synthétique des molécules organiques est toujours croissante, l'élaboration de nouvelles stratégies permettant la création efficace de liaisons carbone-carbone entre différentes entités fonctionnalisées est absolument nécessaire en synthèse organique. Pour répondre à ce besoin, le développement de nouveaux réactifs et intermédiaires organométalliques demeure continuellement une priorité en chimie organique. Dans ce contexte, la préparation et l'étude de la réactivité des dérivés bismétalliques géminés (1,1-dianions) jouent un rôle majeur. Les exemples les plus récents et significatifs dans ce domaine sont décrits dans cette revue.

Mots-clés

Organobismétalliques, dérivés zinciques, carbométallation, synthèse « one-pot », polyfonctionnalisation.

Key-words

Organobismetallics, zinc derivatives, carbometallation, one-pot synthesis, polyfunctionalization.

The complexity of organic target molecules is constantly increasing and novel strategies allowing the efficient formation of new carbon-carbon bonds between functionalized moieties are needed. A serious limitation in practice is set by the mere number of steps accumulating in linear sequences and by the extensive protecting-group strategies used. Despite the tremendous progress in this area, a much larger panel of reactions achieving a significant increase in structural complexity per chemical steps is necessary. This is particularly true for transformations, which involve more than one bond-making event and particularly if functional groups are present in the carbon skeleton. Indeed, the need for preparing complex polyfunctional molecules requires the development of new selective organometallic reagents and catalysts for organic synthesis. Then the chemo-, regio- and even enantioselective creation of several functionalized carbon-carbon bonds in a one-pot reaction in lieu of multiple group manipulations will result in a better orchestration of retrosynthetic analysis. This relatively new topic of research was recently internationally boosted by the launching of a new journal, *Advanced Synthesis and Catalysis*, in which Prof. Ryoji Noyori, chairman of the editorial board and one of the last Wolf and Nobel prize winners in chemistry, stated: « *Despite the extraordinary masterworks of total synthesis in the last century, the development of practical and efficient synthetic methodologies is still in its infancy. The need for efficient and practical synthesis remains one of the greatest intellectual challenges with which chemists are faced in the 21st Century* ».

Among these different intellectual challenges, the preparations of geminated organobismetallic derivatives (1,1-bisanions) have a predominant role as demonstrated by the increasing number of scientific papers published in the last few years. One of the first questions which have to be solved is to define general, easy and straightforward methods for the preparation of molecules bearing two negatives charges on the same sp^3 or sp^2 carbon center.

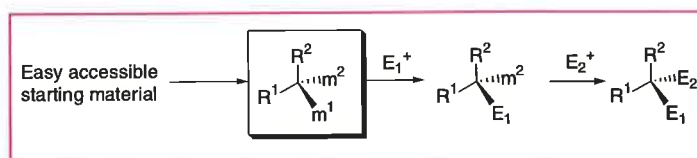


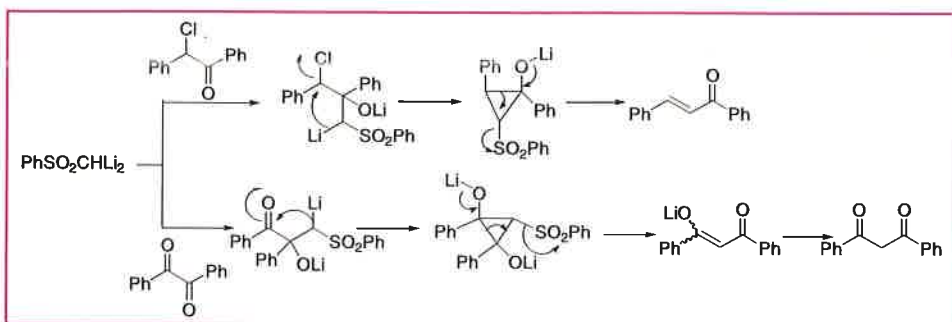
Figure 1:

Then, once we have in hands these new methodologies, the second problem that we have to address is the control of the reactivity of these two carbon-metal bonds towards two different electrophiles (figure 1). No doubt that simple strategies allowing the simultaneous creation of two carbon-carbon bonds in a stereo- and ultimately enantioselective manner on the same carbon center will have a tremendous impact in synthetic organic chemistry.

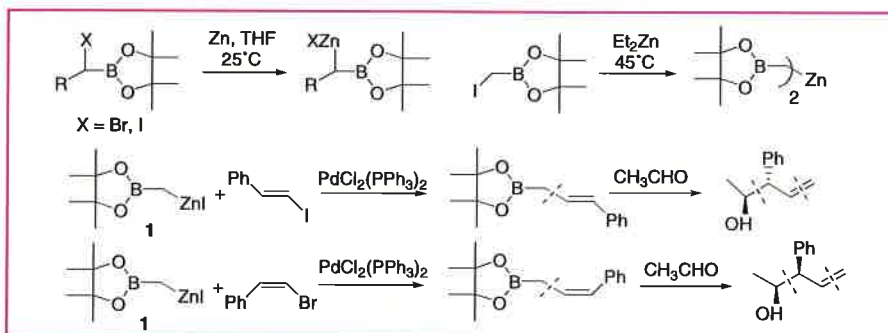
This article is intended to highlight the « state of the art » in this field [1].

Although the simplest member of this family, namely the 1,1-diGrignard reagent $\text{CH}_2\text{C}(\text{Mg})_2$ was reported more than 75 years ago [2], the narrow scope and the low reactivity of this first dianion towards classical electrophiles have limited its application in synthetic organic chemistry [3]. On the other hand, the only example known to date of sp^2 1,1-bismagnesiated species was reported by Duboudin and Jousseau in France, and found several applications in the preparation of substituted allylic alcohols although the selective reactivity of the two carbon-metal bonds with two different electrophiles has still not been investigated [4]. The most convenient preparation of sp^3 gem-dilithioalkane is by double metalation of derivatives containing acidic hydrogen atoms [1] (α to sulfoxides or sulfones) and has been shown in recent years to possess a great synthetic potential as described with the two examples in scheme 1 [5].

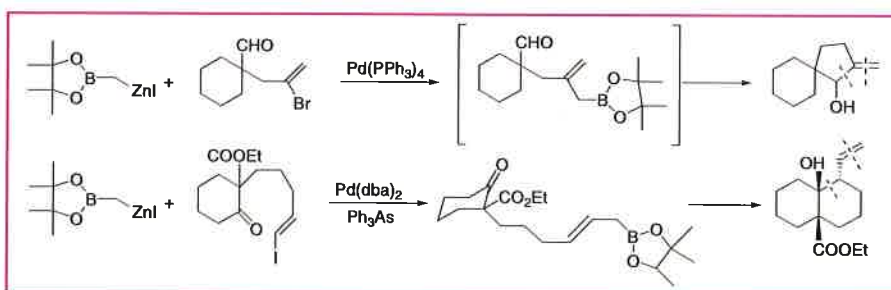
Although the chemistry of 1,1-bisolithio derivatives shows promising results, the major breakthrough came few years



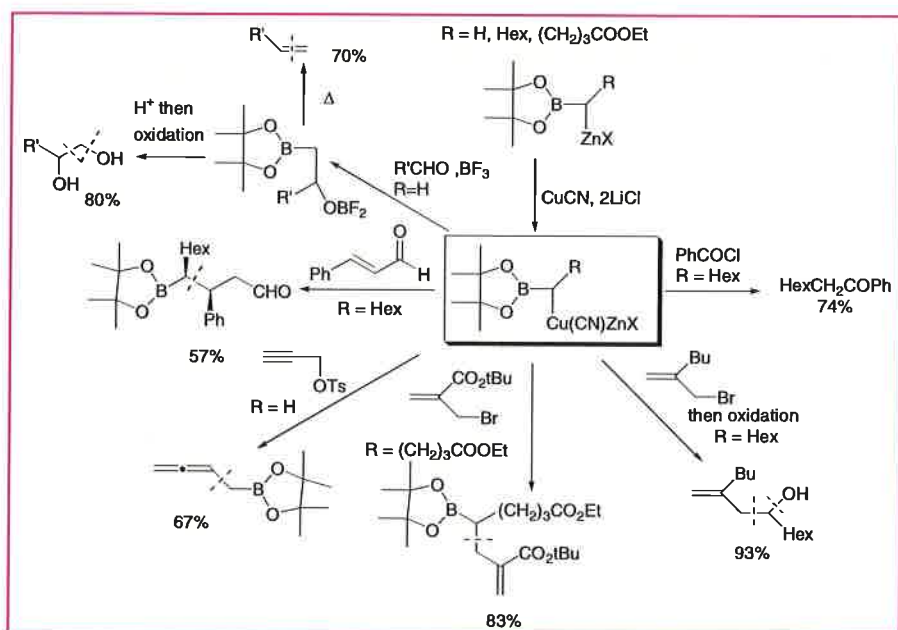
Scheme 1.



Scheme 2.



Scheme 3.



Scheme 4.

later with the development of the 1,1-borio-zincio-, 1,1-borio-zirconio- and the 1,1-bis(zincio)alkanes and alkenes chemistry [1].

The insertion of zinc dust into α -haloboronic esters proceeds smoothly to afford the α -(dialkoxyboryl)alkyl zinc halides, whereas bis(dialkoxyboryl)methylzinc is obtained by the reaction of iodomethyl boronic ester with Et_2Zn (scheme 2) [6]. The cross-coupling reaction of (dialkoxyboryl)methylzinc reagents ($\text{R} = \text{H}$) with E

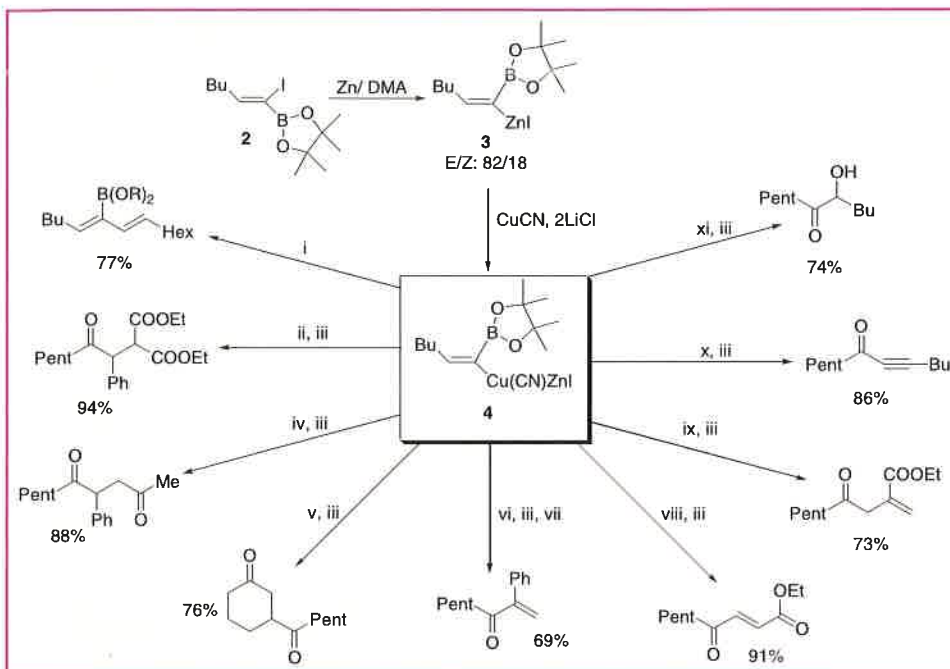
or Z 1-halo-1-alkenes under palladium catalysis, leads to the corresponding stereochemically pure allyboronic acids. Sequential treatment with an excess of acetaldehyde provides the *threo* or *erythro* homoallylic alcohols in 61% and 57% yield respectively as described in scheme 2 [7].

The potential versatility of this coupling reaction was illustrated by the application to intramolecular allylboration reactions (scheme 3) [8].

Addition of the THF soluble copper salt $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ to the α -(dialkoxyboryl)alkylzinc halides converts them to the more reactive copper derivatives, which can react with a wide range of electrophiles in good yields (scheme 4) [6, 9].

On the other hand, the (Z)- α -iodoalkenylboronic ester **2** (prepared by the hydroboration of 1-iodoalkyne with $\text{HBBr}_2\cdot\text{Me}_2\text{S}$ followed by the conversion into 1-iodoalkenylboronic acid and then esterification with pinacol) reacts with zinc dust in N,N-dimethylacetamide (DMA) to furnish the 1,1-boron-zinc-alkenylbismetallic **3** (scheme 5). [10]. The zinc insertion to α -iodoalkenylboronic esters does not occur stereospecifically and the pure (Z)-**2** is converted to an E/Z mixture of alkenylzinc iodides **3** in a 82/18 ratio. Indeed, the iodolysis of **3** provides the parent compound but as a mixture of isomers in a E/Z ratio of 82/18 [10]. However, the transmetallation of **3** with $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ leads to the 1,1-borio-cuprio bismetallic reagent **4**. The different nature of the two metals present in compound **4**, or their different stereotopicity, can be used to make two new bonds successively (scheme 5) [10]. Hydrozirconation of 1-alkynyldioxaborolane with 1.2 equiv. of $\text{HZrCp}_2(\text{Cl})$ in either THF or 1,4-dioxane proceeded readily by a *syn* addition to give essentially pure boryl zirconocene (E)-1,1-bismetallics **5** (scheme 6) [11]. As the carbon-zirconium bond is more reactive than the carbon-boron bond towards hydrolysis, a direct utility of **5** would be the preparation of (Z)-alkenyl boronates [12].

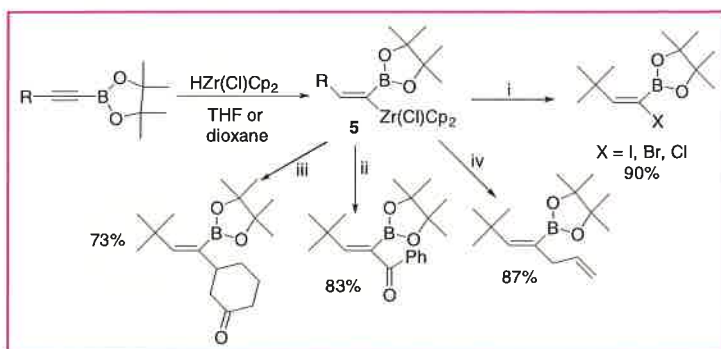
Moreover, since hydrozirconation is tolerant of many functional groups, several functionalized (Z)-vinylboronates were



Scheme 5.

Reaction conditions: (i) (E)-1-iodooctene, Pd(dba)₂ (1 mol %), PPh₃ (4 mol %), 8 h. (ii) Diethyl benzylidenemalonate, 25°C, 8 h. (iii) H₂O₂ oxidation. (iv) benzylideneacetone, TMSCl, -78°C to 20°C, 12 h. (v) cyclohexenone, TMSCl, -78°C to 20°C, 12 h. (vi) nitrostyrene, -78°C to 0°C, 1 h. (vii) DBU, Flash chromatography. (viii) ethyl propiolate, -78°C to -40°C, 1 h. (ix) ethyl α-(bromomethyl)acrylate, -78°C to 0°C, 1 h. (x) 1-iodohexyne, -30°C, 18 h. (xi) pentanal, BF₃, Et₂O, -10°C, 15 h.

prepared by this way. Bismetallics **5** were also reacted with various electrophiles and, as expected, the carbon-zirconium bond always reacts first as described in *scheme 6* [12]. No dialkylated products were observed with one equiv. of electrophile [13].



Scheme 6.

Reaction conditions: (i) N-halogenosuccinimide, (ii) acid chloride, (1 equiv.), CuBr, Me₂S, (0.1 equiv.), THF, 1 h. (iii) cyclohexenone, CuBr, Me₂S, (0.1 equiv.), THF, 1 h. (iv) allylbromide, CuCN, THF, 12 h.

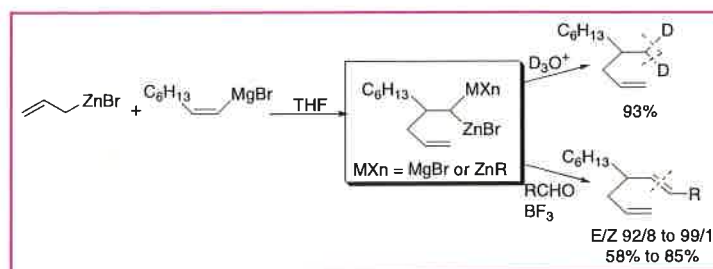
In 1971, an elegant alternative for the synthesis of organogembismetallics has been found by Gaudemar who reported that the addition of allylzinc bromide on substituted vinyl Grignard reagents leads to the organogembimetallic species (*scheme 7*) [14]. Although these organometallic compounds were obtained in moderate chemical yields, this reaction allows an easy approach to the synthesis of gembimetallic reagents via the carbometalation reaction [15]. Some years later, it was found that a wide range of 1,1-bimetallic compounds were available in high yields by carbometalation of alkenyl organometallics with allylic zinc bromide using reaction conditions similar to those described by Gaudemar [16].

The different nature of the two metals present in this bimetallic compounds or their different stereotopicity can be used to make successively two new bonds (*scheme 8*) [17]. More recently, computational studies have shown the zinc nature of the bimetallic species and thus, the different reactivity is most probably coming from the different reactivity of the biszincated species [18].

If we consider the carbometalation transition state, the addition of substituted allylic systems with a stereochemically pure alkenyl metal can generate, at least, three products according to the metalotropic rearrangements of the substituted allylic system. This diastereoselection is highly dependent on the temperature and on the nature of the solvent. Thus, decreasing the Lewis basicity of the solvent, by switching from THF to ether, considerably speeds up the reaction and allows the addition to be carried out at much lower temperatures. Under these conditions, crotyl-zinc bromide leads to a very high diastereoselection at -50 °C within

5 h (*scheme 9*) [19]. The high diastereoselectivity observed in the crotylmatalation of vinyl metals may be accounted for by a preferential or kinetically favored Z configuration of the crotyl metal species, if we consider a chair like transition state [20].

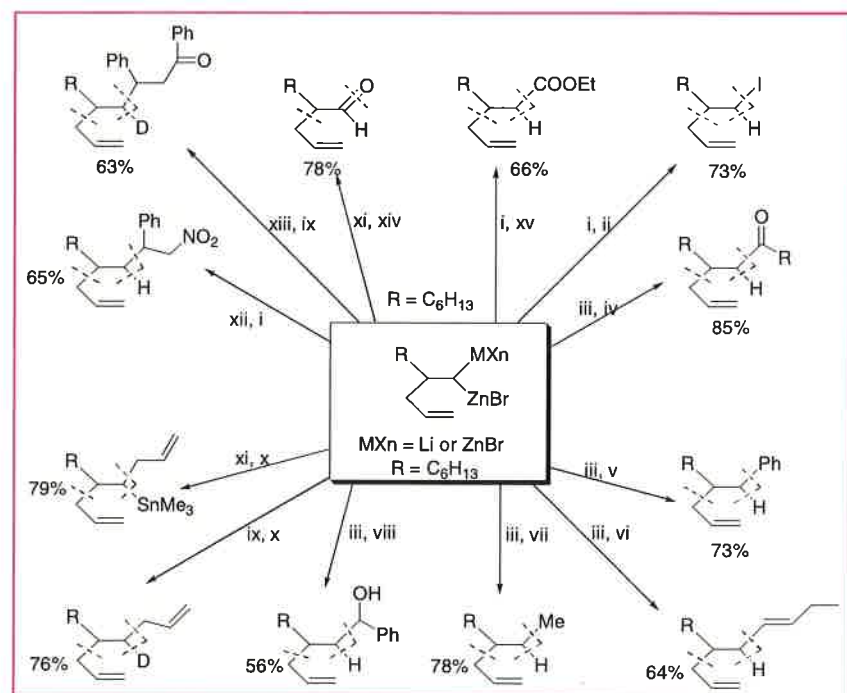
This methodology has been generalized to various functionalized molecules: (γ-amino-2-propenyl), (γ-alkoxy-2-propenyl)- and [β-(alkylthio)vinyl]metals react diastereoselectively with crotyl zinc bromide, but also with an allylzinc bromide bearing an alkoxy group [19]. The *syn* or *anti* product is obtained diastereoselectively in spite of the presence of heteroatoms. By this way, from two prochiral carbon atoms, two stereogenic centers were created with good to excellent diastereoselectivity. Knowing that the chelation between zinc and heteroatoms in ω-heterosubstituted dialkylzinc reagents has already been shown by NMR studies [21], the allylzincation of substituted γ-heterosubstituted vinyl metals was studied. This reaction has been studied starting from (Z)-γ-iodo allylic ethers [22], amines and thioethers [23] easily accessible from a propargylic ether or ethyl propiolate [24] as described in *scheme 10*. In each case, the heteroatom chelates the vinyl metal to form a rigid five-membered ring and the allyl moiety approaches the vinyl part with a diastereofacial selectivity *anti* to the alkyl group. The same



Scheme 7.

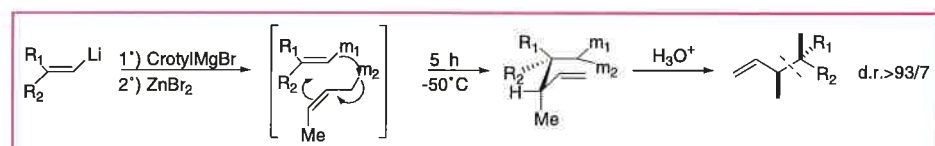
selectivity was obtained, starting directly from the γ -trimethylsilyl propargylic alcohol in a one-pot reaction. If this facial selectivity is combined with the selectivity arising from the use of a substituted allylzinc bromide, two new stereogenic centers are created out of a single starting one (scheme 10) [25].

The chelation between zinc and heteroatoms allows a diastereoselective allyl or crotylzincation of secondary γ -hetero-substituted vinyl metals. However, the intramolecular interactions between the metal center and an olefinic site was also described in the case of di-4-pentenylzinc [26]. This weak dipolar chelation is the result of the inherent polarity of the $Zn^{+2}-C^{-\delta}$ bond and the polarity of the double bond (partial negative charge on the terminal carbon). Such interactions were evidenced by NMR investigations and the *spiro*-structure of di-4-pentenylzinc was postulated to interpret this phenomenon. The oxygen chelation described in scheme 10 is now replaced by a π -chelation between a vinyl organozinc and a ω -olefinic residue. Thus, treatment of 1-lithio-3-methyl-1,4-pentadiene by allylzinc bromide or crotylzinc bromide (scheme 11) leads to the corresponding stereochemically substituted dienes with a good diastereoselectivity [27].

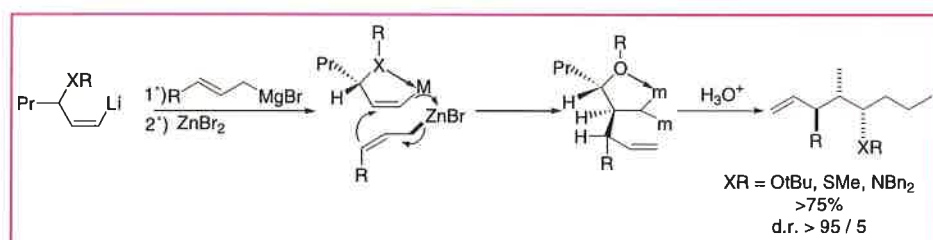


Scheme 8.

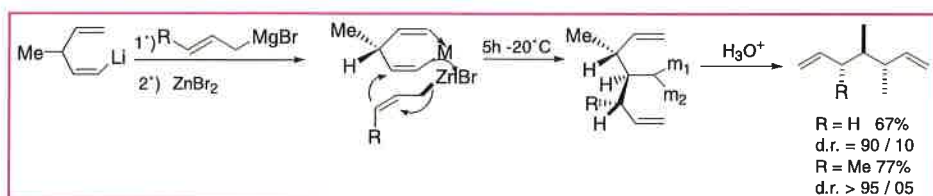
Reaction conditions: i) MeOH; ii) I_2 ; iii) sBuOH; iv) RCOCl, 5% Pd(PPh₃)₄; v) PhI, 5% Pd(PPh₃)₄; vi) (E)-iodo-1-butene; vii) CuI then MeI; viii) TiCl(OiPr)₃ then PhCHO; ix) MeOD; x) CuCN then allyl bromide; xi) Me₃SnCl; xii) nitrostyrene; xiii) benzalacetophenone; xiv) O₂, TMSCl; xv) ClCOOEt, 5% Pd(PPh₃)₄.



Scheme 9.



Scheme 10.



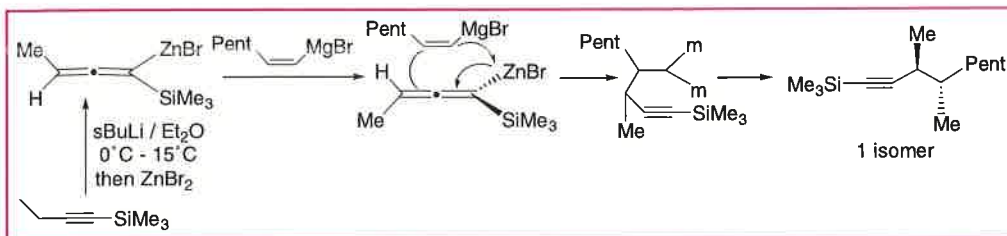
Scheme 11.

The carbometalation of vinyl metals can be also applied to the addition of substituted propargylzinc bromides [22]. The addition of zinc salts to a propargyl/allenyl organolithium reagent leads quantitatively to the allenyl zinc bromide and considering that this latter reacts with the vinyl metal moiety *via* a S_E2' process, the stereochemical result is explained by a minimum steric interaction between the methyl group located on an sp² carbon atom of the allenic system and the prochiral carbon atom of the vinyl metal moiety as described in scheme 12. The other transition state, leading to the *syn* isomer, is highly disfavored by the repulsion between the two alkyl groups [22].

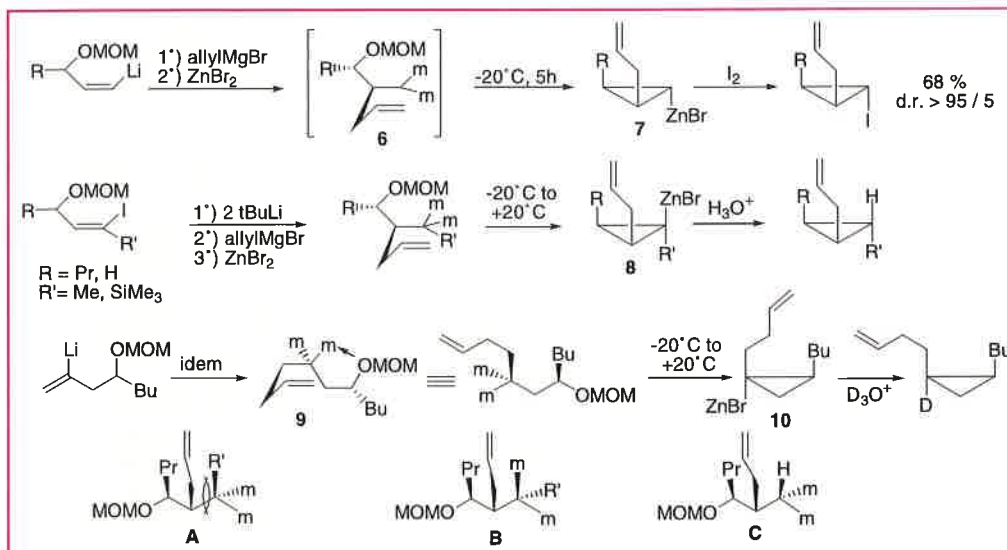
As seen above, the addition of substituted allyl zinc bromides to γ -heterosubstituted vinyl metals

(XR = OtBu, NR₂, SR) allows the creation of stereogenic centers (see scheme 10) [28]. However, if the chelating moiety is a methoxy methyl ether (MOM group), the formed bimetallic species is not stabilized but becomes thermally labile. Warming the mixture to room temperature promotes an internal nucleophilic substitution, leading to a metalated cyclopropane, which can react with different electrophiles [29]. This cyclization reaction corresponds to the reaction of the organogembimetallic with an intramolecular electrophile (the MOM group) followed eventually by the reaction of the configurationally stable cyclopropyl zinc bromide, thus formed, with an external electrophile (scheme 13) [30].

Since the alkyl and allyl groups in **6** were *anti* to each other (see scheme 10), and *syn* in the metalated cyclopropane **7**, this stereochemical outcome clearly shows that the internal nucleophilic substitution of the MOM group by one of the C-M bonds, occurs with inversion of configuration at the electrophilic center, but also means that the chelation has to be broken for the reaction to proceed (scheme 13) [31]. In order to explain the relative configuration of the metalated



Scheme 12.



Scheme 13.

carbon, the mechanism involving an inversion-inversion (at both centers) in a w-shaped conformer [31]. The diastereoselective synthesis of a tetrasubstituted zinc-cyclopropane can also be achieved according to the same procedure (see **8**, *scheme 13*). In this case, the resulting organozinc halide **8** displays a metal *syn* to the allyl and R groups whereas in **7**, the organometallic moiety was *trans* to the latter groups. In the w-shaped transition state **A** (*scheme 13*), a gauche interaction exists between R' and the allyl moiety which is released when turning from **A** to **B**, whereas such hindrance was absent in the non-substituted (R' = H) case **C**. Then, the trimethylsilyl or methyl groups R' are bulkier than the metal. An alternative strategy to prepare tertiary cyclopropyl zinc derivatives is to start from n,n-organogembimetallic reagents **9** bearing an OMOM group β to the metalated carbon. When the latter reagent is submitted to the cyclopropanation reaction, by raising the temperature from -20 °C to +20 °C, a single *syn* diastereomer **10** is formed [31].

The chelated organogembimetallics react with 1 equiv of R_3SnCl to give the α -trialkylstannyl alkyl zinc chlorides and then with 1 equiv. of iodine to give the corresponding α -iodo alkyl trialkylstannanes with a fair to good diastereoselectivity and good chemical yield [32]. These results indicate

clearly that the 1,1-dianions can react diastereoselectively with two different electrophiles to afford the functionalized α -iodo stannanes with one more asymmetric center (*scheme 14*).

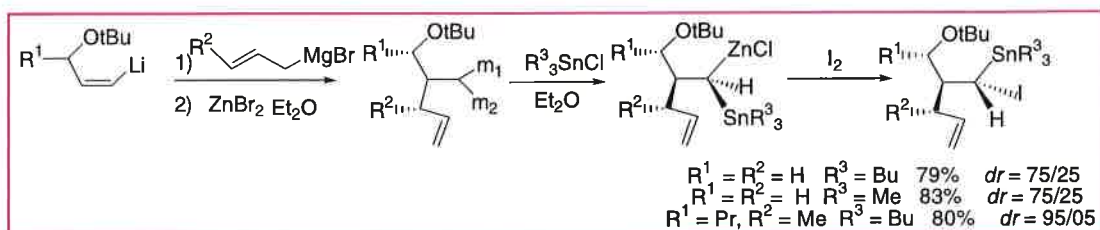
As the allylmethallation reaction of alkynyl metals leads also to a vinylic 1,1-organogembimetallic [14, 33], a new strategy for effecting stereoselective synthesis of carbon-carbon double bonds was successfully described. This strategy requires a secondary propargylic substrate (the presence of a secondary ether avoids the formation of the double addition) bearing a Lewis basic functional group as propargylic ether, in order to differentiate the reactivity of the two metals towards electrophiles (*scheme 15*) [32].

As previously described in *scheme 14*, the coordination of the oxygen atom to the metal m_1 decreases the reactivity of the latter toward the first electrophile, and thus, the non-chelated metal m_2 reacts preferentially with this electrophile.

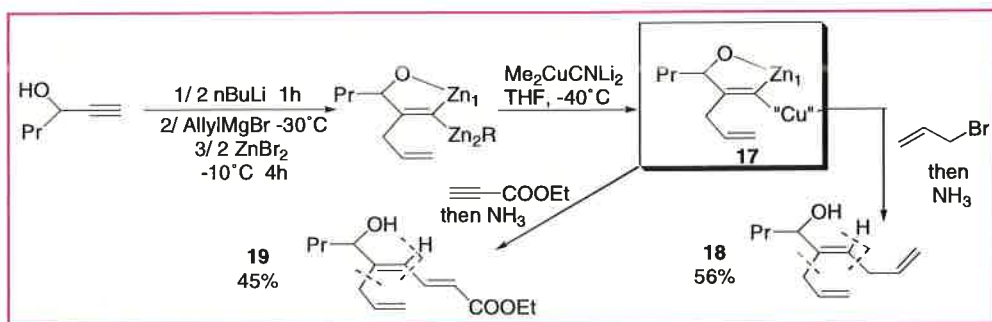
The allylmethallation step has been performed under mild conditions in Et_2O (-10 °C, 30 min) and the presence of the 1,1-dianionic species **11** has been proved by reaction of the latter with electrophiles (*scheme 15*) [34]. For the stereoselective reaction of the bismetallic **11** with different electrophiles (step I, *scheme 15*), it has been chosen mild halogenating agents such as phenylsulfonyl halides which are known to react selectively with sp^3 bismetallics [35].

Thus, addition of phenylsulfonyl chloride to **11** leads to the corresponding vinylic carbenoid **12**. The hydrolysis (or deuteriolysis) of the latter gives the unsaturated vinyl halide in good isolated yield as a unique isomer (*scheme 16*) [34].

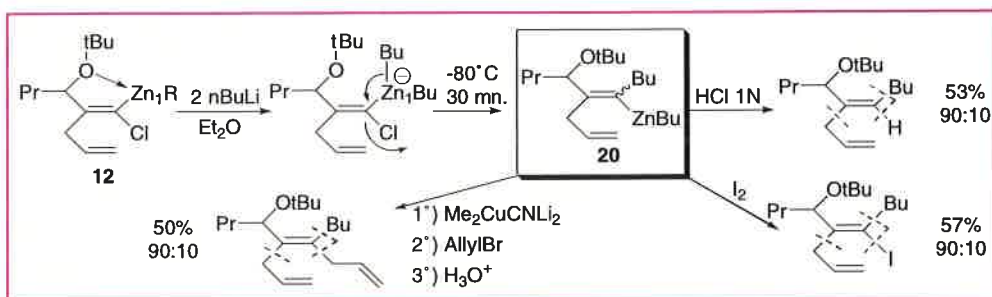
The stereochemistry was determined by NOE effect between the vinylic and allylic hydrogens. This result reflects the chelation of the *tert*-butoxy group toward Zn_1R of **11**. Moreover, even an excess of $PhSO_2Cl$ (4 equiv.) doesn't lead to the vinylic gemdichloro derivative and thus, the resulting vinylic



Scheme 14.



Scheme 18.



Scheme 19.

step with 90:10 stereochemical purity as described in *scheme 19* [36].

By this 1,2-metalate rearrangement, Zn_1R is first alkylated via an *umpolung* reaction and then Zn_2R reacts in a second step with different electrophiles.

A third possible reaction pathway of chlorocarbenoids is known in the literature since 1894, namely the Fritsch-Buttenberg-Wiechell (FBW) rearrangement (*scheme 20*) [37]. This rearrangement is known to be an efficient approach for alkyne synthesis when the migrating group (R_1 or R_2) is a hydrogen, an heteroatom or an aryl moiety. However, when R_1 and R_2 are alkyl groups, the yields in alkynes are very low (< 10%) due to the competitive C-H insertion reaction to form cyclopentenes [38].

Interestingly, the alkylidene carbenoid **12**, generated from the 1,1-dizincioalkene **11** rearranges cleanly in 70% yield, just by warming the reaction mixture to room temperature, into the disubstituted alkyne **21** (*scheme 20*) [39]. This first FBW rearrangement of zincated species is in contradiction with the known results in lithio-, sodio- and potassio analogs [40].

The diastereoselectivity of this process was also studied by the addition of a substituted allylic organometallic derivative (namely crotylzinc bromide, *in situ* generated by the addition of crotylmagnesium bromide and zinc bromide) across the secondary metallated propargylic ether (*scheme 20*) [39].

Although a moderate diastereoselectivity is obtained for the crotylmethylation of **22** (formation of **26** after hydrolysis in a diastereomeric ratio of

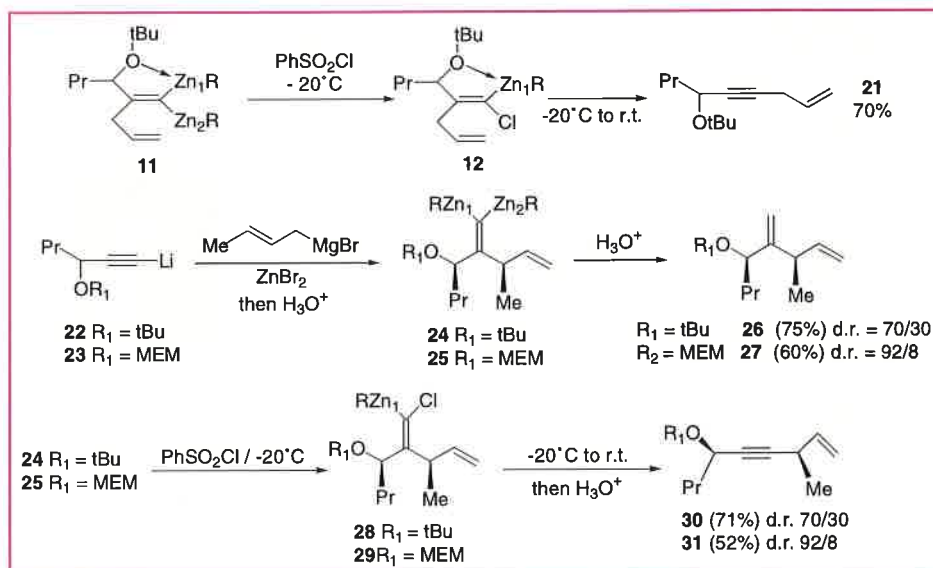
70/30), the replacement of the *tert*-butyl ether into the methoxyethoxymethyl ether (OMEM) as in **23** raises the diastereoselectivity to 92/8 in 60% yield (see **27**, *scheme 20*). Via this strategy, two stereogenic centers and a bismetallated exomethylene moiety such as in **25** were created with a very good diastereomeric ratio.

The question of the fate of a chiral sp^3 carbon center as a migrating group in the FBW is then raised. To answer to this interesting question, **24** and **25** were treated with $PhSO_2Cl$, and then the resulting carbenoids **28-29** were warmed to room temperature. A clean rearrangement takes place to lead to the enyne ethers **30-31** with the same diastereoselectivity as the one obtained for the intermediates **26-27**. Then, from these studies, it

was shown that the migration occurs with a complete transfer of stereoselectivity (from 92/8 for **27** to 92/8 for **31**). Moreover, by chemical correlations, it was demonstrated that the FBW rearrangement occurs, *via* the zinc carbenoids, with a complete *retention of configuration at the migrating atom* (the stereogenic centers in **26** or **27** with the one in **30** or **31** present the same diastereomeric ratios and the same absolute configurations) [39, 41].

Conclusion

In summary, this field has opened the way to many new molecular constructions in few chemical steps (usually in a one-pot reaction) from generally simple starting materials. In many cases, the more reactive carbon-metal bond reacts



Scheme 20.

with the first electrophile, whereas the less reactive carbon-metal bond can be transmetalated to more efficient organometallic derivatives. Up to 4 stereogenic centers were easily created by using sp^3 gem-bismetallated species and the formation of sp^2 1,1-dizincalkene reagents represent a powerful tool for the preparation of polysubstituted double bonds via the successive addition of different electrophiles (up to 3 carbon-carbon bonds formed as unique isomer). Moreover, an interesting application is the synthesis of α,α' -chiral disubstituted alkynes from simple propargylic ether. Considering the importance of these *polyreactions* in a single-pot-operation, these methods are highly useful in organic synthesis and the target of these coming years will be to render such a process asymmetric by a judicious combination of metals and chiral ligands [42]. No doubt that many further applications will appear in the future.

Acknowledgement

This research was supported by the Israel Science Foundation administrated by the Israel Academy of Sciences and Humanities (79/01-1) and by the Fund for the Promotion of Research at the Technion-Israel Institute of Technology.

References

- [1] a) Marek I., *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, p. 2887; b) Marek I., Normant J.-F., *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, p. 3241.
- [2] a) Emschwiller G.C.R., *Hebd. Séances Acad. Sci.*, **1926**, *183*, p. 665; b) Fidler D.A., Jones J.R., Clark S.L., Stange H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, p. 6634; c) Bertini F., Grasselli P., Zubiani G., Cainelli G., *Tetrahedron*, **1970**, *26*, p. 1281.
- [3] a) Van de Heisteeg B.J.J., Schat G., Akkerman O.S., Bickelhaupt P., *J. Organomet. Chem.*, **1986**, *308*, p. 1; b) For a more recent study, see: Doctorovich F., Deshpande A.K., Ashby E.C., *Tetrahedron*, **1994**, *50*, p. 5945, and ref. cited therein; c) Van de Heisteeg B.J.J., Schat G., Tinga M.A.G.M., Akkerman O.S., Bickelhaupt F., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, p. 6123; d) Hogenbirk M., Van Eikema Hommes N.J.R., Schat G., Akkerman O.S., Bickelhaupt F., Klumpp G.W., *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, p. 6195.
- [4] a) Duboudin J.G., Jousseau B., *Synth. Commun.*, **1979**, *9*, p. 53; b) Duboudin J.G., Jousseau B., *J. Organomet. Chem.* **1979**, *168*, p. 1.
- [5] a) For a micro review, see Muller J.F.K., *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2000**, *789*; b) Eisch J.J., Dua S.K., Behrooz M., *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, p. 3674; c) Bonete P., Najera C., *Tetrahedron*, **1996**, *52*, p. 4111.
- [6] a) Knochel P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, p. 7431; b) Rozema M.J., Sidduri A.R., Knochel P., *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, p. 1956.
- [7] Watanabe T., Miyaura N., Suzuki A., *J. Organomet. Chem.*, **1993**, *444*, C1.
- [8] Watanabe T., Sakai M., Miyaura N., Suzuki A., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, *467*.
- [9] a) Gridnev I., Kanai G., Miyaura N., Suzuki A., *J. Organomet. Chem.*, **1994**, *481*, C4; b) Sakai M., Saito S., Kanas G., Suzuki A., Miyaura N., *Tetrahedron*, **1996**, *52*, p. 915.
- [10] Waas J.R., Sidduri A., Knochel P., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, p. 3717.
- [11] Deloux L., Srebnik M., *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, p. 6871.
- [12] a) Deloux L., Skrzypczak-Jankun E., Cheesman B.V., Srebnik M., Sabat M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, p. 10302; b) Petasis N.A., Zavialov I.A., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, p. 567.
- [13] Srebnik M., Deloux L., Sabat M., *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, p. 3276.
- [14] a) Gaudemar M., *C.R. Acad. Sc. Paris*, **1971**, *273*, p.1669; b) Bellassoued M., Frangin Y., Gaudemar M., *Synthesis*, **1977**, *205*; c) Frangin Y., Gaudemar M., *C.R. Acad. Sc. Paris*, **1974**, *278*, p. 885.
- [15] For a review on the carbometalation reaction, see Marek I., Normant J.-F., *Metal-Catalyzed Cross-Coupling reactions*, Eds. P.J. Stang, F. Diederich, Wiley-VCH, **1998**.
- [16] Knochel P., Normant J.-F., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, p. 1039.
- [17] a) Knochel P., Normant J.-F., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, p. 1043; b) Klement I., Lennick K., Tucker C.E., Knochel P., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, p. 4623; c) Knochel P., Normant J.-F., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, p. 4427; Knochel P., Normant J.-F., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, p. 4431.
- [18] a) Marek I., Schreiner P.R., Normant J.-F., *Org. Lett.*, **1999**, *1*, p. 929; b) Hirai A., Nakamura M., Nakamura E., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, p. 11791.
- [19] a) Marek I., Lefrançois J.-M., Normant J.-F., *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, p. 4154; b) Marek I., Lefrançois J.-M., Normant J.-F., *Synlett*, **1992**, p. 633.
- [20] Normant J.-F., *Account Chem. Res.*, **2001**, *34*, p. 640.
- [21] a) Hofstee H.K., Boersma J., Van der Meulen J.D., Van der Kerk G.J.M., *J. Organomet. Chem.*, **1978**, *153*, p. 245; b) Thiele K.H., Heinrich M., Brüser W., Schröder S.Z., *Anorg. Allg. Chem.*, **1977**, *432*, p. 221.
- [22] Brasseur D., Marek I., Normant J.-F., *Tetrahedron*, **1996**, *52*, p. 7235.
- [23] Marek I., Lefrançois J.-M., Normant J.-F., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1994**, *131*, p. 910.
- [24] a) Marek I., Alexakis A., Normant J.-F., *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, p. 5329; b) Meyer C., Marek I., Normant J.-F., *Synlett*, **1993**, *386*.
- [25] Marek I., Lefrançois J.-M., Normant J.-F., *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, p. 5969; b) Marek I., Normant J.-F., *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, p. 5973.
- [26] a) Saint-Denis J., Oliver J.P., Smart J.B., *J. Organomet. Chem.*, **1972**, *44*, C32; b) Albright M.J., Saint-Denis J., Oliver J.P., *J. Organomet. Chem.*, **1977**, *125*, 1; c) Hoaland A., Lehmkuhl H., Nehl H., *Acta. Chem. Scand.*, **1984**, *A38*, p. 547; d) Saint-Denis J., Oliver J.P., Dolzine T.W., Smart J.B., *J. Organomet. Chem.*, **1974**, *71*, p. 315; e) Okninska E., Starowieyski K.B., *J. Organomet. Chem.*, **1989**, *376*, p. 1.
- [27] Marek I., Beruben D., Normant J.-F., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, p. 3695.
- [28] Ferreira F., Herse C., Riguet E., Normant J.-F., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, p. 1733.
- [29] Beruben D., Marek I., Labaudinière L., Normant J.-F., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, p. 2303.
- [30] Beruben D., Marek I., Normant J.-F., Platzer N., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, p. 7575.
- [31] Beruben D., Marek I., Normant J.-F., Platzer N., *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, p. 2488.
- [32] Wang F., Tang J., Labaudinière L., Marek I., Normant J.-F., *Synlett*, **1995**, p. 723.
- [33] Auger J., Courtois G., Miginiac L., *J. Organomet. Chem.*, **1977**, *133*, p. 285; b) Courtois G., Miginiac L., *C.R. Acad. Sci. Paris, Série C*, **1977**, *285*, p. 207; c) Bernardou F., Miginiac L., *C.R. Acad. Sci. Paris, Série C*, **1975**, *280*, p. 1473; d) Bernardou F., Miginiac L., *Tetrahedron Lett.*, **1976**, p. 3083.
- [34] Creton I., Marek I., Normant J.-F., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, p. 7451.
- [35] Chemla F., Marek I., Normant J.-F., *Synlett*, **1993**, p. 665.
- [36] Creton I., Marek I., Normant J.-F., *Synthesis*, **1996**, p. 1499.
- [37] a) Fritsch P., *Liebigs Ann. Chem.*, **1894**, *272*, p. 319; b) Buttenberg W.P., *Liebigs Ann. Chem.*, **1894**, *272*, p. 324; c) Wiechell H., *Liebigs Ann. Chem.*, **1894**, *272*, p. 337; d) Köbrich G., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1965**, *4*, p. 49.
- [38] a) Taber D.F., Meagley R.P., Doren D.J., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, p. 5723 and ref. cited therein; b) Taber D.F., Sahli A., Yu H., Meagley R.P., *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, p. 6571.
- [39] Creton I., Rezaei H., Marek I., Normant J.-F., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, p. 1899.
- [40] Boche G., Marsch M., Muller A., Harms K., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1993**, *32*, p. 1032.
- [41] Rezaei H., Yamanoi S., Chemla F., Normant J.-F., *Org. Lett.*, **2000**, *2*, p. 419.
- [42] For the unique report, see Pereira S., Srebnik M., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, p. 6247.



Ilan Marek

est professeur au Département de chimie du Technion*.

* Department of Chemistry and Institute of Catalysis Science and Technology, Technion-Israel Institute of Technology, Technion City, Haifa 32000, Israel.

E-mail: chilann@tx.technion.ac.il

<http://www.technion.ac.il/technion/chemistry/>

Tél. : +972-4-8293709. Fax : +972-4-8293709.

Catalyse homogène et synthèse organique

Jean-Pierre Genet

Summary

Homogeneous catalysis and organic synthesis

This account covers the presentation of some important reactions in homogeneous catalysis. Recent efficient applications in the field of pharmaceuticals, agrochemicals and fragrances are discussed. Catalysis has become the cornerstone of modern synthetic practice.

Mots-clés

Catalyse, synthèse, énantiosélectivité, cyclisations, biomolécules.

Key-words

Catalysis, synthesis, enantioselectivity, cyclizations, biomolecules.

La chimie organométallique a permis le développement de la catalyse homogène. Ce domaine a structuré très efficacement la chimie organique et la chimie inorganique. La catalyse homogène représente sans aucun doute une voie royale pour le développement de procédés permettant un contrôle parfait de la chimio- et régiosélectivité d'une part et de la stéréosélectivité d'autre part. Ces aspects représentent les formidables enjeux de la synthèse organique moderne et la conception de procédés propres respectueux de l'environnement « chimie verte ». En particulier, le domaine de la catalyse énantiosélective a été reconnu par le couronnement en 2001 des chimistes Ryori Noyori (Japon), William S. Knowles (États-Unis) et K. Barry Sharpless (États-Unis). Innovations synthétiques, applications industrielles et perspectives nouvelles sont illustrées ci-dessous pour les domaines à enjeux importants de la synthèse organique (création de liaison carbone-carbone et carbone-hétéroatome).

Qu'est-ce que la catalyse ?

La catalyse caractérise l'accélération d'une réaction chimique par une substance (le catalyseur) qui n'est pas consommée dans le procédé. Le catalyseur n'étant pas consommé, il peut être utilisé en petite quantité pour produire une grande quantité de produit. Il existe aussi des réactions qui utilisent des quantités stœchiométriques ou plus de catalyseurs. Ces réactions ne sont généralement pas utiles. Dans cet article, nous considérerons principalement les réactions impliquant quelques pour cent de catalyseur. Les réactions seront présentées sous l'angle de leur potentiel synthétique au laboratoire et dans l'industrie pour la formation de liaisons C-C, C-H, C-N, C-O. L'aspect mécanistique ne sera pas discuté. Le lecteur pourra cependant se reporter pour en savoir plus aux ouvrages et revues plus spécialisés. Les catalyseurs sont considérés comme homogènes si la réaction a lieu dans une seule phase.

Panorama de quelques réactions importantes

Carbonylations

Hydroformylation des oléfines (synthèse oxo)

La réaction entre une oléfine et un mélange d'hydrogène et d'oxyde de carbone conduit à un aldéhyde linéaire et substitué (figure 1). Cette réaction découverte à l'aide du cobalt comme catalyseur par Otto Roelen en 1938 n'a connu un réel développement qu'une vingtaine d'années plus tard par des applications industrielles majeures. Plusieurs générations de catalyseurs métalliques ont été utilisées, le cobalt dans divers procédés industriels (BASF, ICI etc.), puis le rhodium (Hoechst, Celanese Corporation, Union Carbide, Ruhrchemie/Rhône Poulenc etc.) [1].

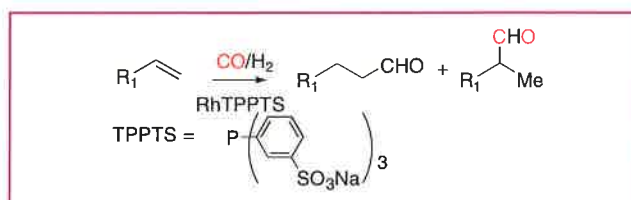


Figure 1.

La technologie au rhodium a permis de développer un procédé plus efficace par l'utilisation d'un ligand phosphine hydrosoluble, la triphénylphosphine métatrisulfonate de sodium (TPPTS). La réaction procède dans la phase aqueuse. Cette catalyse biphasique homogène possède des avantages majeurs sur le système monophasique conventionnel ; la séparation efficace du produit de la réaction et le recyclage du catalyseur ont été étendus depuis à d'autres réactions. Ce procédé établi en 1984 a eu un succès rapide et sa capacité est de plus de 300 000 t/an pour la production de n-butanal à partir du propène. En synthèse organique fine, l'hydroformylation est utilisée pour la préparation du γ -formylcrotyl acétate unité en C_5 ,

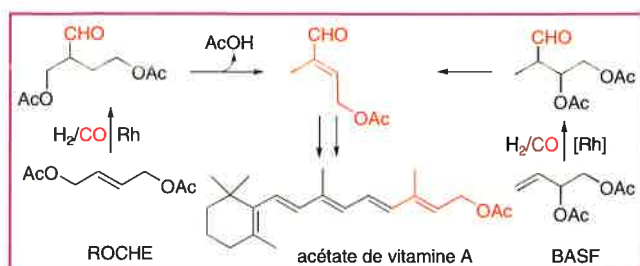


Figure 2.

intermédiaire clé de la synthèse industrielle de la vitamine A (figure 2).

Du méthanol à l'acide acétique

La production de l'acide acétique par carbonylation du méthanol à l'aide de catalyseur au rhodium est un des procédés industriels les plus importants développés par Monsanto. Actuellement, toutes les installations fonctionnent selon la variante de Monsanto, à savoir avec des systèmes catalytiques contenant du rhodium. Un procédé particulièrement efficace et écologique de préparation de l'ibuprofène (anti-inflammatoire) a été développé par Hoechst Celanese (3 500 t/an). Deux réactions successives sont catalysées par le palladium : l'hydrogénation en phase hétérogène, puis la réaction de carbonylation du 1-(4-isobutylphényl)éthanol (figure 3). Ce procédé conduit seulement à la formation d'une molécule d'acide acétique comme sous-produit.

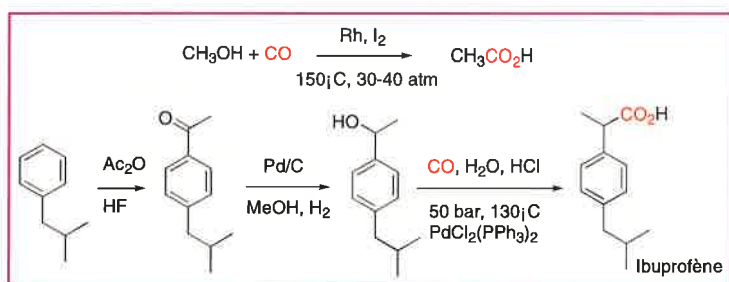


Figure 3.

Oxydation des oléfines et des diènes

Le procédé Wacker-Hoechst

L'oxydation de l'éthylène en acétaldéhyde à l'aide du chlorure de palladium en présence d'oxygène, d'eau et de chlorure cuivrique a été découverte en 1956. Ce procédé à base de palladium symbolise la catalyse homogène et a été certainement le point de départ de l'utilisation intensive de la catalyse en chimie organique fine. La « réaction de Wacker » a été étendue aux oléfines monosubstituées et a lieu régiosélectivement. L'eau s'additionne selon Markovnikov pour donner des cétones (figure 4). Une oléfine terminale est donc une fonction masquée de méthylcétone. Cette technologie a été utilisée élégamment pour la synthèse de stéroïdes d'intérêt biologique [2].

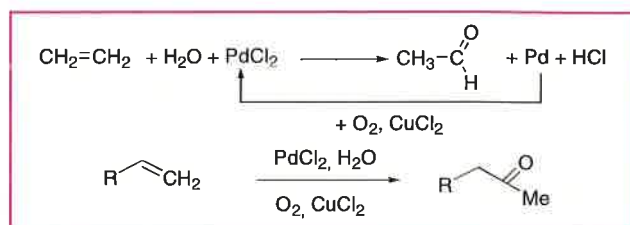


Figure 4.

Réactions d'acétoxylation catalysées par le palladium

La production industrielle de l'acétate de 1,4-butanediol s'effectue par acétoxylation du butadiène à l'aide des complexes de Pd(II). Une remarquable réaction développée par Bäckvall et coll., employant l'acétate de palladium en présence ou en l'absence de chlorure de lithium, permet de catalyser régio- et stéréosélectivement la chloroacétoxylation des diènes 1,4 cycliques en 1,4 diacétoxy cyclohexène *cis* ou *trans* [3] (figure 5). Ces dérivés sont de précieux précurseurs pour la synthèse totale.

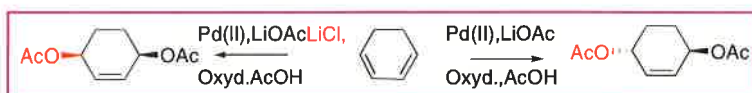


Figure 5.

Réactions d'oxydation, synthèse d'époxydes, d'oléfines, de diols

Les époxydes (oxiranes) tels que l'oxyde d'éthylène et de propylène constituent les matières premières pour la préparation des glycols d'aminoalcools. La synthèse industrielle de l'oxyde de propylène repose sur une oxydation catalysée par le titane supporté sur silice en présence d'hydroperoxyde « oxirane process » (figure 6).

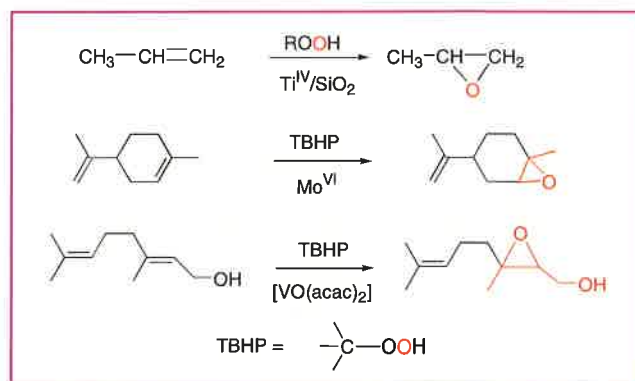


Figure 6.

La technologie « oxirane » est très générale pour la préparation d'époxydes, à l'aide de ter-butyle hydroperoxyde (TBHP) en présence de métaux de transition (vanadium, molybdène, titane). Cette réaction a été étendue en milieu homogène par Sharpless et coll. pour l'époxydation d'oléfines plus complexes. Il est important de distinguer pour

cette réaction l'influence de la nature de l'oléfine et les propriétés particulières du système catalytique. Cette réaction possède une chimiosélectivité fort intéressante. Ainsi, l'époxydation (TBHP-Mo) de dioléfines non conjuguées comme le limonène conduit à l'époxydation de l'oléfine la plus substituée. En revanche, l'orientation de l'oxydation dans le cas du géranol résulte d'une coordination du groupe hydroxyle sur le métal et conduit à l'époxyalcool, la double liaison isolée n'est pas affectée. Cette réaction est unique, elle procède à température ambiante et est complémentaire de l'oxydation à l'aide des peracides qui conduisent principalement à l'oxydation de l'oléfine non fonctionnelle (figure 6).

L'utilité synthétique de cette réaction d'époxydation a été magistralement étendue par Sharpless et Katsuki en version stœchiométrique puis catalytique pour la production d'époxyalcools chiraux et l'utilisation en synthèse organique fine de dérivés pharmaceutiques est extrêmement variée. La société industrielle française SIPSY (PPG-SIPSY depuis 1999) a acquis les droits exclusifs pour la production de (*S*) et (*R*) glycidol précurseur de β -bloquants et d'inhibiteurs de protéases.

Jacobsen et Katsuki ont montré que les oléfines non fonctionnelles sont époxydées énantiosélectivement par des complexes de Mn(III)/bases de Schiff chirales. Les réactions de dihydroylations énantiosélectives Os/dihydroquinone développées par Sharpless ont atteint des degrés de sélectivité remarquables. Les applications en synthèse organique fine de ces réactions sont excessivement nombreuses [4].

Métathèse des oléfines, ène-yne, acétyléniques

La métathèse des oléfines est une réaction catalytique dans laquelle deux oléfines sont transformées en deux nouvelles oléfines par rupture et reformation des deux doubles liaisons (figure 7). Cette réaction a été décrite en version intermoléculaire pour la première fois par Banks et Bailey pour la transformation d'oléfines linéaires. Très rapidement, de nombreuses applications industrielles sont apparues pour la production d'oléfines acycliques et de polymères via « Ring Opening Metathesis » (ROM). Le mécanisme faisant intervenir un carbène métallique a été proposé par Chauvin. Très récemment, la version intramoléculaire de la métathèse « Ring Closing Metathesis » (RCM) est devenue très populaire auprès des chimistes organiciens et a révolutionné la synthèse totale de molécules polyfonctionnelles élaborées, macro lactones, (-)épothilone, balanol, taxol, etc. [5].

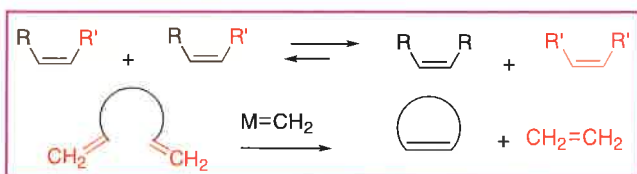


Figure 7.

Ce nouvel outil offre des possibilités infinies pour la production de molécules d'intérêt biologique, d'intermédiaires en synthèse organique fine ou d'objets moléculaires originaux. Une synthèse de caténanes forte élégante développée par Grubbs et Sauvage est représentée figure 8.

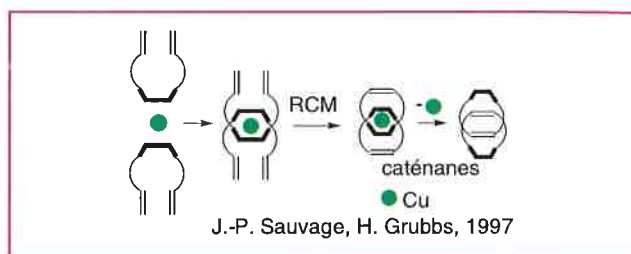


Figure 8.

Cette utilisation intensive en synthèse organique fine est due à la commercialisation de complexes carbéniques développés par Schrock et Grubbs. Elle est également utilisée pour la métathèse des ène-yne et de diyne. Des catalyseurs encore plus efficaces doivent être développés. La synthèse d'oléfines linéaires acycliques de géométrie (*Z*) par réaction de métathèse intermoléculaire est toujours un problème d'actualité.

Réaction de Pauson-Khand

Parmi les réactions catalysées par les métaux de transition utiles en synthèse organique, la réaction de Pauson-Khand est une des plus anciennes [6] et est particulièrement efficace pour la préparation de cycles à cinq chaînons. Dans cette réaction de cycloaddition (2+2+1), une cyclopenténone est formée par traitement d'un alcène et d'un alcyne en présence d'un équivalent cobalt octacarbonyle avec insertion de monoxyde de carbone (figure 9). Le potentiel synthétique a été en particulier démontré dans les réactions intramoléculaires.

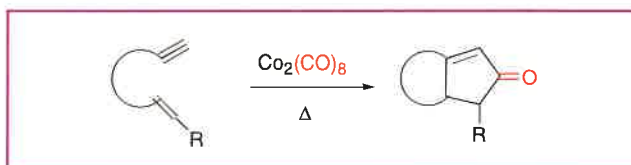


Figure 9.

L'utilisation d'autres catalyseurs tels que les titanocènes, les zirconocènes, le ruthénium, le rhodium ont permis d'obtenir d'excellents rendements en produit de cycloaddition. La réaction de Pauson-Khand a été décrite également dans ses versions inter- et intramoléculaires avec les allènes [7]. Seule la version catalytique satisfait aux critères d'économie d'atomes et l'utilisation de catalyseur en quantité stœchiométrique n'est pas acceptable dans un tel procédé. Le premier exemple catalytique a été décrit par Rautenstrauch pour la synthèse d'un précurseur du déhydrojasmonate [8]. Jeong et coll. ont montré que des catalyseurs au cobalt modifié $\text{Co}_2(\text{CO})_8/\text{P}(\text{OPh})_3$, $\text{Co}(\text{acac})_2/\text{NaBH}_4$ sous pression de CO ou dans des milieux supercritiques étaient extrêmement efficaces [9]. Par photooxydation de $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ et à basse pression de CO, la réaction est également très performante.

Des efforts considérables ont été effectués pour développer des versions asymétriques de la réaction de Pauson-Khand. Péricas et Green ont observé des degrés élevés de diastéréosélectivité par introduction d'auxiliaires chiraux stœchiométriques. Récemment, Buchwald et coll. ont

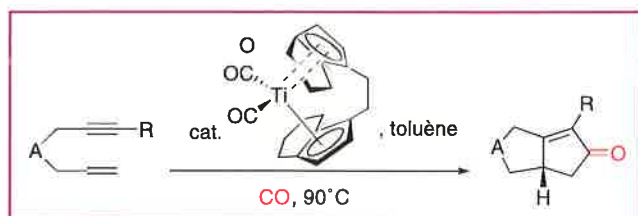


Figure 10.

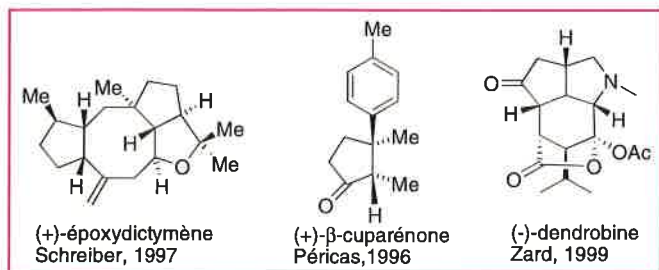


Figure 11.

développé un procédé catalytique très efficace à l'aide de titanocènes chiraux [10] (figure 10).

L'utilité de la réaction de Pauson-Khand est illustrée par la synthèse de produits naturels complexes, telles les impressionnantes synthèses du (+)époxydictymène, de la (+)-β-cuparénone et de la (-)dendrobine (figure 11).

Des réactions séquentielles de type « domino » ont également été mises au point. Un exemple particulièrement élégant de ce type d'approche concerne la synthèse du fenestrene par Keese et coll. (figure 12).

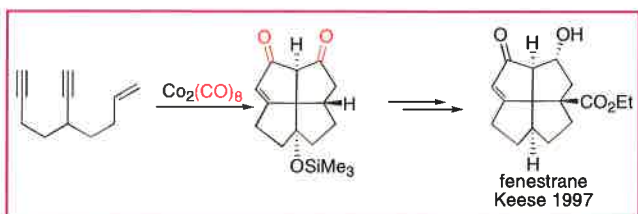


Figure 12.

Réactions de couplage croisé et de substitution

Rôle clé du palladium

Les réactions de couplage entre les électrophiles organiques et les réactifs organométalliques en présence de métaux de transition constituent une méthodologie fondamentale en synthèse. Kumada et Corriu ont décrit les premiers exemples de couplage entre les organomagnésiens et les halogénures vinyliques avec le nickel. En fait, l'utilisation des catalyseurs au palladium a permis des développements importants en synthèse organique [11], impensables il y a 20 ans.

Ces nouveaux outils ont conduit à toute une gamme de réactions nouvelles particulièrement utiles en recherche fondamentale et industrielle (figure 13). Les complexes du palladium sont généralement peu sensibles à l'eau et à l'oxygène et sont également compatibles avec des

hétéroatomes, et avec la présence de nombreux groupes fonctionnels (alcools, cétones, aldéhydes, soufre, etc.) permettant une chimie de synthèse rénovée évitant les étapes laborieuses de protection-déprotection. Le palladium étant par ailleurs non toxique, il ouvre des perspectives en milieu industriel. Ces réactions font intervenir des complexes du Pd(0), ces derniers peuvent être préformés ou générés *in situ* à partir de sels de Pd(II) en présence de phosphine (triphénylphosphine, diphenylphosphino éthane, etc.). Ce mode de formation *in situ* peut être réalisé également dans l'eau en utilisant une phosphine hydrosoluble (TPPTS) [12]. Le catalyseur généré étant hautement soluble dans l'eau, ce système biphasique est extrêmement pratique car en fin de réaction, le produit de la réaction est isolé par simple décantation-extraction, avec généralement une excellente pureté et le catalyseur recyclé. Les principales réactions sont représentées figure 13.

Plusieurs revues et ouvrages ont été dédiés à ces importantes réactions [11]. Le présent article ne peut donner une vue d'ensemble complète car des milliers d'articles ont été publiés ces dernières années. Quelques morceaux choisis seront présentés pour illustrer le formidable potentiel de ces réactions au service de la synthèse totale de molécules complexes en utilisant souvent un nombre d'étapes limité.

Réaction de Mizoroki-Heck

Cette réaction de carbopalladation des oléfines découverte indépendamment par Mizoroki et Heck au début des années 70 est restée sous-exploitée pendant plusieurs années. Il s'agit sans aucun doute d'une des plus importantes réactions de formation de liaison C-C [13]. Ce sous-développement était dû à des conditions de réactions relativement dures. L'utilisation d'additifs ou de catalyseurs hydrosolubles a permis d'effectuer cette réaction dans des conditions plus douces. Parmi les très nombreuses applications en série racémique et dans sa version asymétrique, grâce aux travaux originaux d'Hayashi et Shibasaki, cette réaction a démontré toute sa valeur synthétique [14] pour l'élaboration de molécules biologiquement actives (par exemple la morphine, l'éptazocine et le taxol (figure 14) et pour la synthèse de l'estrone par Tietze [15] via une réaction de double Heck.

Une synthèse totale élégante du capnellene en une seule étape par carbopalladation suivie d'une double cyclisation a

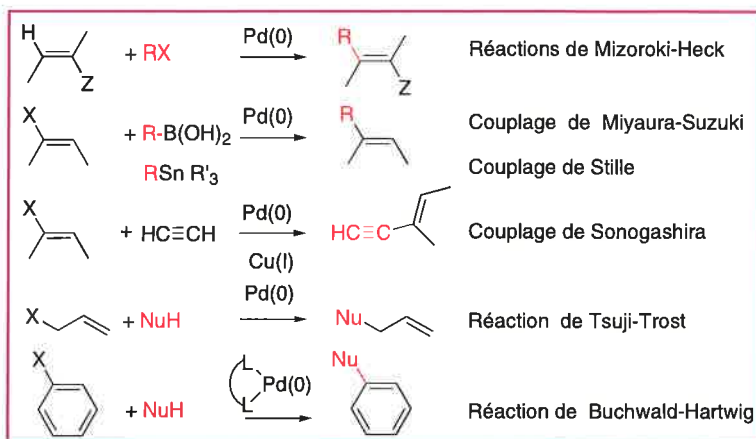


Figure 13.



Figure 14.

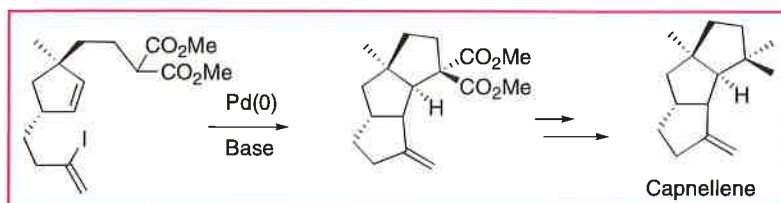


Figure 15.



Figure 16.

été décrite [16] (figure 15). La construction de dérivés tétracycliques a été réalisée de façon spectaculaire par Negishi à l'aide du palladium à partir d'un dérivé acyclique selon une cyclisation de type « fermeture éclair » [17] (figure 16). Ce mode de formation de dérivés polycycliques efficace est conceptuellement apparenté aux cyclisations biomimétiques de polyènes proposées par G. Stork et utilisées par W.S. Johnson.

Réaction de Miyaura-Suzuki

Les organoborés présentent de nombreux avantages par rapport aux autres organométalliques. Ils sont compatibles avec un très grand nombre de groupements fonctionnels ; par ailleurs, ce sont des produits peu ou pas toxiques de même que les sous-produits générés au cours des réactions, contrairement aux organostannanes, leurs principaux concurrents dans les réactions de couplages croisés. Les dérivés organoborés ont connu et continuent à susciter un grand intérêt dans la synthèse de produits naturels contenant des motifs biaryles et polyéniques [18] d'intérêt pharmaceutique. L'optimisation des conditions de réaction, choix de la base ou de l'eau comme solvant [19] ont permis de mettre au point des conditions particulièrement douces de cette réaction. Parmi les très nombreux exemples [11], on peut citer la remarquable synthèse de la palytoxine par Kishi et coll. [20] (figure 17), la mise au point

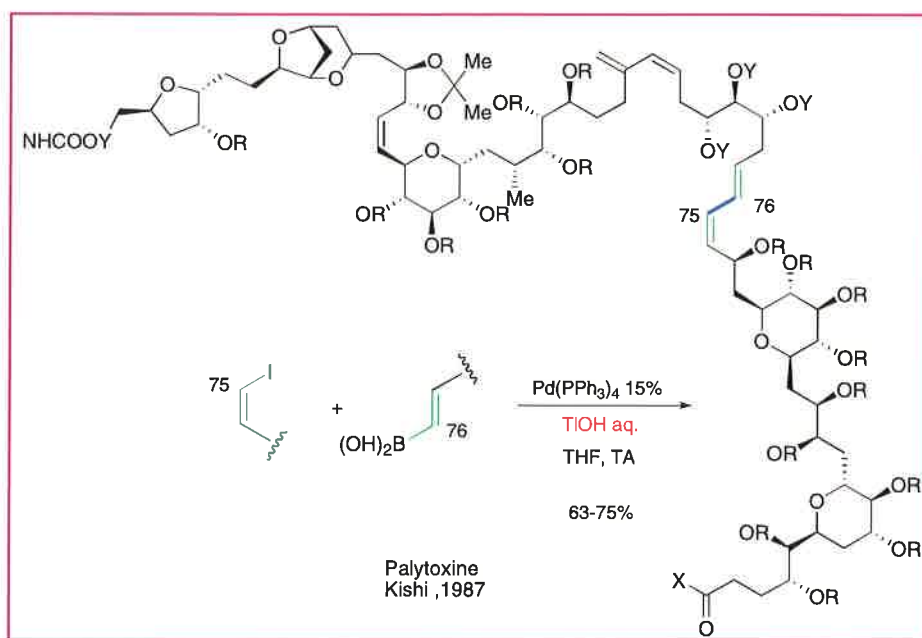


Figure 17.

industrielle par la société Merck du losartan [21], antagoniste non peptidique du récepteur de l'angiotensine II et la synthèse du myxalamide A (antibiotique) par Heathcock [22] (figure 18).

Une évolution récente de cette réaction concerne l'utilisation des organotrifluoroborates de potassium (RBF₃K). Ces espèces sont plus stables vis-à-vis de l'oxygène et de l'eau que les acides et esters boroniques. Les aryles et alcénylstrifluoroborates de potassium sont des agents de couplage extrêmement efficaces avec des partenaires électrophiles comme les aryles diazoniums en présence de palladium et offrent de nouvelles perspectives dans la chimie du bore [23].

Les organostanniques ont également démontré un potentiel remarquable en synthèse organique (réaction de Stille). La synthèse de la rapamycine par Nicolaou et coll. [24] utilise à deux reprises les versions inter- et intramoléculaires de cette technologie.

Réaction de Tsuji-Trost

Cette réaction permet une substitution allylique assistée par le palladium par de nombreux nucléophiles carbonés et hétéronucléophiles (amines, alcools, thiols, etc.). Il s'agit de la technologie la plus performante pour résoudre les problèmes de chimio stéréosélectivité [11] et d'énantiosélectivité [25].

Les versions inter- et intramoléculaires ont permis d'accéder à une très grande variété de composés d'intérêt biologique : stéroïdes, alcaloïdes (un des exemples le plus ancien et spectaculaire dans cette série est la synthèse de l'ibogamine), terpènes, macrolactones, insecticides, etc. [26].

Une synthèse industrielle du jasmonate a été développée par Tsuji et coll., faisant intervenir comme réaction clé un complexe allylique de Pd(0) (figure 19).

La première synthèse énantiosélective courte et élégante de la (-)-strychnine a été effectuée par Overman en 1993, près de

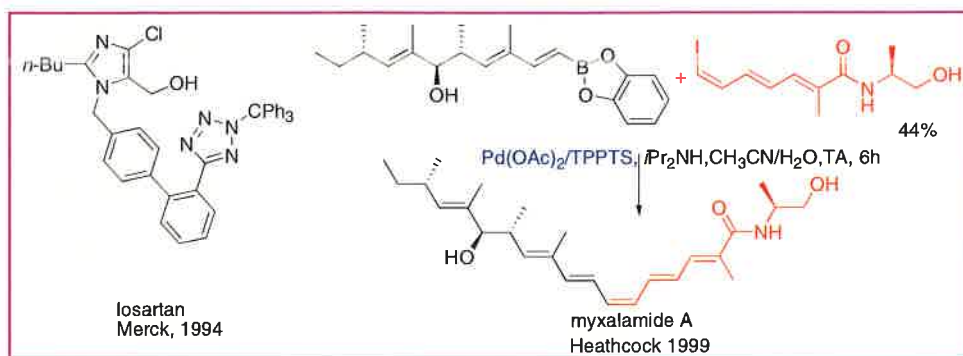


Figure 18.

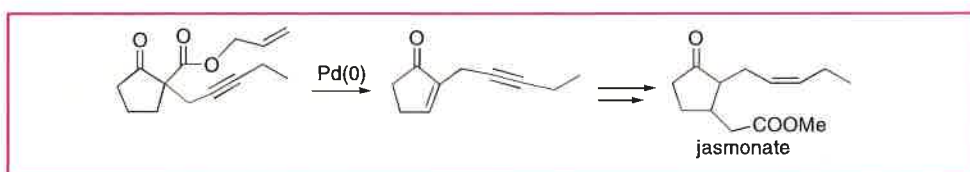


Figure 19.

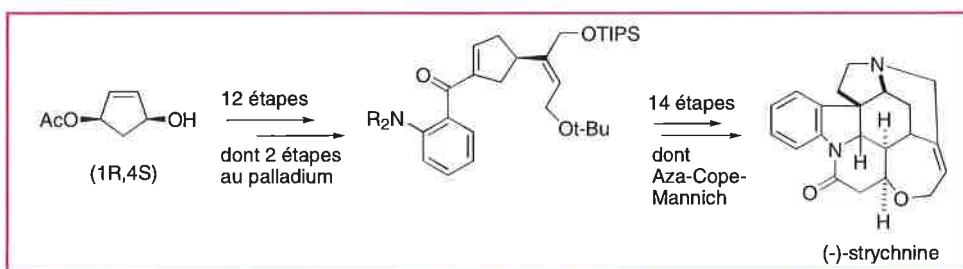


Figure 20.

40 ans après la synthèse racémique de Woodward et coll. Les outils au palladium (réaction de Tsuji-Trost et Stille) ont été utilisés pour élaborer le composé cyclopenténique chiral dont la fonctionnalisation (14 étapes) fournit la (-)-strychnine (figure 20).

Réaction de couplage Sonogashira

La découverte par Castro et Stephen puis Cadiot d'une méthode de synthèse de composés diacétyléniques par couplages d'alcynes non substitués à l'aide du Cu(I) date d'une trentaine d'années. Ce couplage d'acétyléniques vrais avec des électrophiles aromatiques ou vinyliques s'est avéré particulièrement utile pour l'élaboration de matériaux organiques et de produits naturels. Sonogashira et coll. ont montré que les complexes du palladium en présence de cuivre comme co-catalyseur permet d'effectuer ces couplages très efficacement [27], des systèmes insaturés hautement tendus peuvent être préparés. Les réactifs classiques organiques ne permettent pas d'élaborer facilement ces motifs. A titre

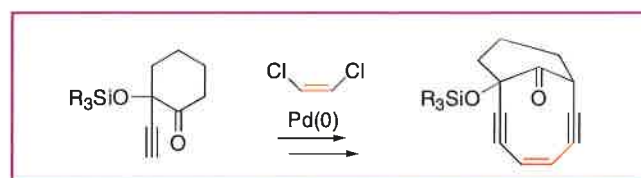


Figure 21.

d'exemple, la synthèse totale d'anti-tumoraux de type calicheamicine a été réalisée par Danishesky et coll. [28] (figure 21).

Réactions de cycloaddition

Les réactions des diènes, acétyléniques et ène-yne en présence des catalyseurs organométalliques variés (cobalt, nickel, palladium, titane, ruthénium) permettent d'effectuer des réactions de cycloadditions variées. Ces méthodes difficiles, voire impossibles à réaliser par les réactifs organiques conventionnels permettent d'accéder en une seule étape à des dérivés polycycliques de manière très sélective.

La formation d'oligomères cycliques à partir du butadiène en présence de nickel(0) est une voie d'accès à des cycles à quatre, six, huit et éventuellement douze chaînons. Wender et coll. ont très élégamment valorisé cette réaction de cycloaddition (4+4) intramoléculaire lors de la synthèse de squelettes précurseurs de taxane et de l'astériscanolide [29] (figure 22).

Réactions de cycloisomérisation

Les réactions de cycloisomérisation d'ène-yne catalysées au palladium ont permis de nouvelles synthèses extrêmement efficaces de métabolites de la vitamine D [30] (figure 23).

D'une façon générale, les réactions de cycloisomérisation d'ène-yne s'effectuent avec de nombreux métaux (Pd, Ni, Ru, Rh...), et offrent des opportunités remarquables pour la synthèse de molécules polycycliques [31].

Cycloadditions (2+2+2) et (4+2)

Les réactions de cycloaddition (2+2+2) d'acétyléniques catalysées par les complexes de Fe, Ni, Pd, Rh... en dérivés aromatiques ont démontré un remarquable potentiel en synthèse organique. La synthèse la plus courte de l'estrone utilisant cette stratégie a été développée par Vollhardt et coll. à l'aide du cobalt. Récemment, le squelette des phyllocladanes a été élaboré stéréosélectivement par formation simultanée de six liaisons C-C et quatre cycles en une seule séquence à partir d'un dérivé acyclique [32] (figure 24).

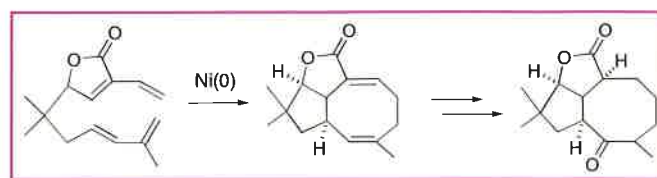


Figure 22.

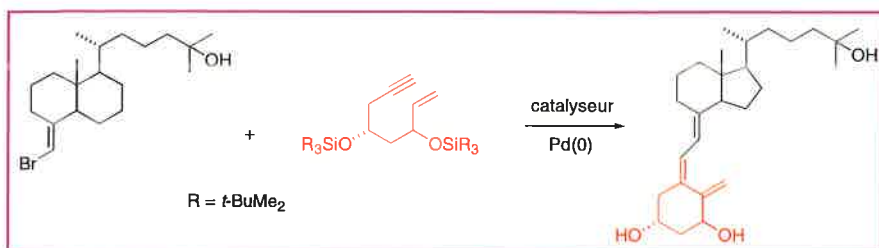


Figure 23.

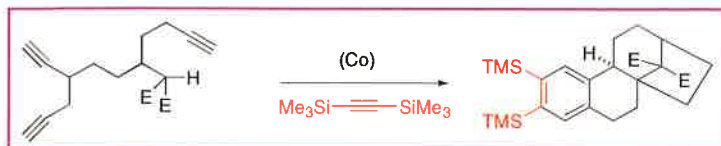


Figure 24.

Cycloadditions (3+2)

Le potentiel synthétique des cycloadditions (3+2) est notable pour le contrôle en synthèse organique de la chimio-, régio-, diastéro- et énantiosélectivité. Le triméthylène méthane (TMM)-Pd et ses équivalents, initialement des curiosités de laboratoire, offrent à présent des possibilités remarquables pour la construction de cycles à cinq chaînons (quinanes). Ce motif est présent dans un grand nombre de produits naturels. L'accessibilité à ces composés a été accrue par Trost et coll. par l'utilisation des réactions de cycloaddition (3+2) catalysées au palladium [33]. A titre d'exemple, la corioline, membre de la famille des hirsutènes (antibiotiques), et la (+)bréfeldine A (5 centres stéréogènes sont contrôlés) ont été efficacement synthétisées selon cette stratégie (figure 25).

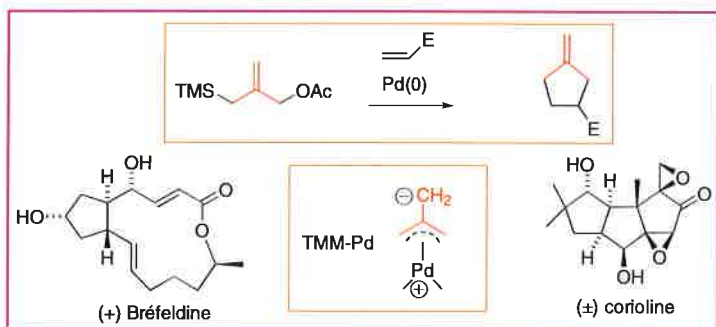


Figure 25.

Réactions de cyclopropanation et d'insertion CH et NH

La génération d'espèces électrophiles par décomposition d' α -diazooesters catalysée par les complexes du cuivre et plus récemment les catalyseurs au rhodium permet d'accéder à des dérivés cycliques de petite taille, les cyclopropanes, mais également aux cycles moyens à cinq et six chaînons. En série cyclopropanique, c'est une voie royale pour la préparation de dérivés chrysanthémiques (insecticides biodégradables et non toxiques pour les mammifères) (figure 26).

Ce type de réaction catalysée par les complexes du rhodium génère catalytiquement des espèces électrophiles (carbénoides) permettant de transformer à distance une liaison C-H ou N-H respectivement en liaison C-C ou C-N avec d'excellents rendements et sélectivités. D'un point de vue pratique, il s'est avéré que ces réactions sont excessivement performantes dans leur version intramoléculaire pour la synthèse de produits naturels et d'intérêt pharmaceutique contenant des cycles à cinq chaînons (butyrolactones, cyclopenténones, lactames) [34] (figure 26).

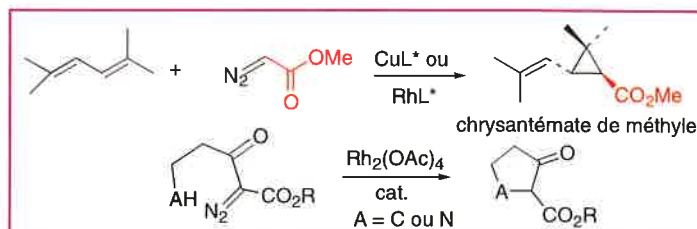


Figure 26.

Réactions d'hydrogénations

L'hydrogénation asymétrique des oléfines ou des doubles liaisons carbone-hétéroatome est un formidable outil pour générer un carbone tertiaire stéréogène. En particulier, l'hydrogénation de déhydro α -aminoacides catalysée par les complexes du rhodium(I) constitue une méthode de choix pour la synthèse d'acides aminés naturels et non naturels avec des puretés énantiomériques élevées. Le premier exemple de ce type de réaction a été décrit par Kagan et coll. avec des excès énantiomériques > 80 % par utilisation du système catalytique DIOP-Rh(I) [35]. Depuis, de nombreux ligands chiraux associés au rhodium ont permis d'obtenir des énantiosélectivités parfaites > 95 % ! [36].

Les catalyseurs dérivés du rhodium ont cependant montré certaines limitations dans le cas de la réduction asymétrique de carbonyle ou d'imines. L'avènement des complexes BINAP ruthénium, indépendamment par les groupes de Noyori et Ikariya, a permis de lever un verrou technologique [37]. Ces réactions d'hydrogénation énantiosélective pouvant être conduites efficacement avec l'hydrogène ou avec des donneurs d'hydrogène (isopropanol/base) [37]. Actuellement, de nombreux systèmes catalytiques chiraux du ruthénium(II) autres que le Ru-BINAP peuvent être utilisés avec succès lors de l'hydrogénation d'oléfines et de cétones [38].

Les applications en synthèse totale de cette technologie sont nombreuses, par exemple plusieurs centres stéréogènes de la roxaticine (antibiotique) utilisent l'hydrogénation énantiosélective. Une nouvelle génération de catalyseurs chiraux cationiques du ruthénium a été découverte et a permis la synthèse industrielle du (+)cis-déhydrojasmonate [39] (figure 27).

Dédoubléement cinétique dynamique (DCD)

L'hydrogénation d'un composé carbonylé racémique possédant un substituant en position 2 est susceptible de conduire à quatre stéréomères (figure 28). Cependant, le

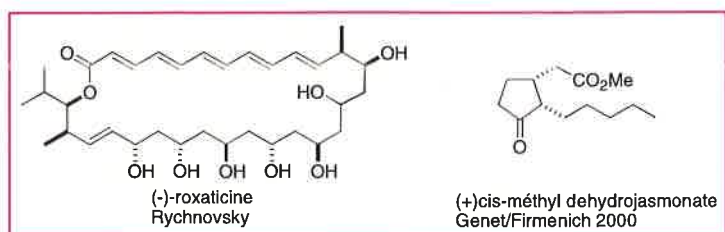


Figure 27.

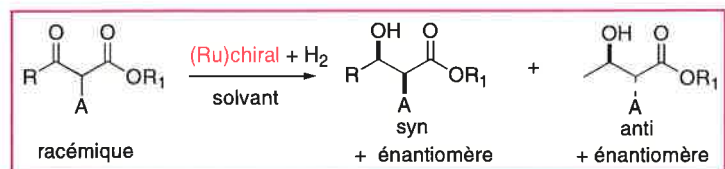


Figure 28.

substituant labile en position 2 dans des conditions expérimentales optimisées « règle » la stéréochimie du produit final et un seul stéréoisomère *syn* ou *anti* peut être obtenu avec un rendement de 100 % [37]. Depuis la découverte en 1989 de cette réaction, de nombreux exemples en synthèse totale ont été décrits. L'exemple de DCD le plus spectaculaire a été décrit par Noyori pour la production industrielle d'acétoxyazétidinone chirale (Takasago). Il est remarquable de noter que le procédé industriel, pour la préparation de cet intermédiaire, fait intervenir deux étapes catalytiques au ruthénium : hydrogénation [37] et oxydation [40] (Noyori/Murahashi/Takasago).

La réaction d'insertion de NH catalysée par le rhodium [34] mise au point par Merck permet d'achever de façon extrêmement efficace la synthèse de méthyl-carbapénèmes utilisés comme antibiotiques (figure 29).

Cette stratégie particulièrement efficace permet de contrôler « à volonté » deux centres stéréogènes (DCD) [41] sur une chaîne acyclique. D'autres molécules d'intérêt pharmaceutique ont été élaborées : L-DOPS (antiparkinsonien), diltiazem (antihypertenseur), balanol (inhibiteur de protéine kinase)... [42] (figure 30).

L'hydrogénation énantiosélective des imines est une voie d'accès rapide aux amines secondaires optiquement actives. Elle est réalisée avec de nombreux catalyseurs chiraux dérivés métalliques (Rh, Ru, Ir...). Un succès remarquable en milieu industriel concerne la synthèse énantiosélective d'un herbicide, le (S)-métolachlor, à l'aide

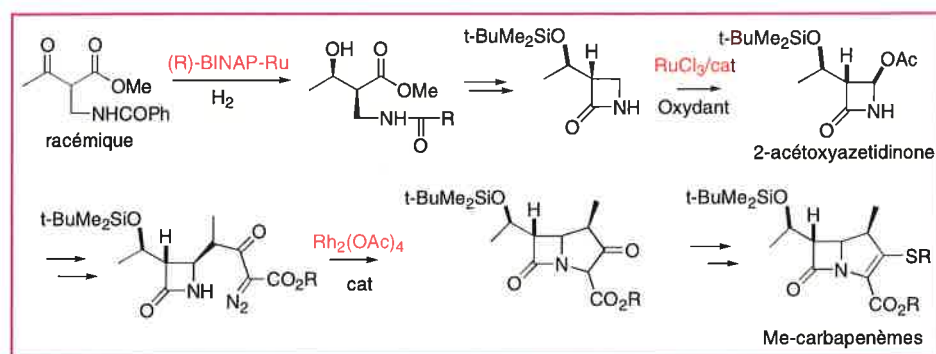


Figure 29.

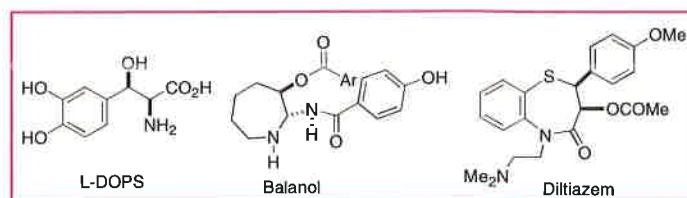


Figure 30.

d'un complexe chiral Ir-Xylyphos [43] (figure 31). Ce procédé est d'une grande efficacité rapport substrat/catalyseur (ton 2 000 000) et tof ($600\,000\text{ h}^{-1}$) !!! La production industrielle annuelle est de 10 000 t/an. Ce procédé contribue de façon remarquable à la notion de « chimie propre ». L'utilisation prépondérante en agrochimie du seul énantiomère (S) biologiquement actif permet également de préserver l'environnement.

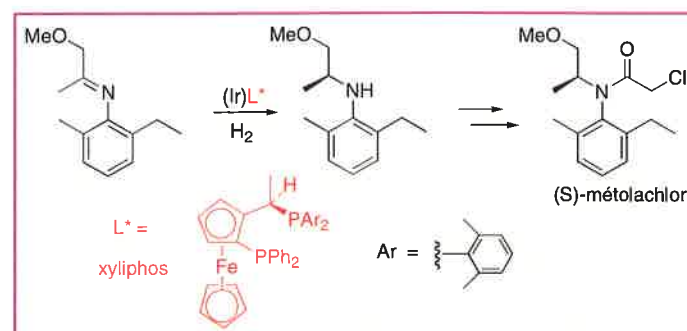


Figure 31.

Isomérisations

Les réactions d'isomérisation catalysées par les métaux de transitions (Rh, Ru, Pd, Fe, Co, V...) sont des méthodes de choix pour la préparation de précurseurs en synthèse organique fine.

C'est dans le domaine de la chimie des parfums et des arômes que triomphe la catalyse. De nombreux processus d'isomérisation de doubles liaisons y ont trouvé des applications industrielles : synthèse de la vitamine A et E (Rhône-Poulenc), préparation du menthol (Takasago) [44].

Conclusion

Au cours de ces dernières années, la catalyse a contribué à la mise au point de voies d'accès particulièrement efficaces en termes d'économie d'atomes. Les réactions catalytiques sont conduites dans des conditions douces, en contrôlant de façon idéale la chimio- et la stéréosélectivité [45]. La catalyse conduite dans des milieux non usuels tels que l'eau, les liquides ioniques, les solvants perfluorés et le dioxyde de carbone en milieu supercritique possède des avantages majeurs pour récupérer simplement les produits de réactions et éventuellement recycler le catalyseur. En milieu industriel et académique, de nombreuses applications ont vu le jour dans des domaines variés de la pharmacie, de l'agrochimie et de la parfumerie. La catalyse contribue à la

mise au point de synthèses multiétapes renouvelées et efficaces, évitant souvent les étapes laborieuses de protection-déprotection [46]. Leur développement industriel nécessite des investissements importants et continus afin de réduire les coûts de fabrication, en particulier l'utilisation de faibles quantités de catalyseurs pour contribuer réellement à la « chimie verte ». De nouveaux développements sont également nécessaires pour la découverte de nouvelles réactions catalytiques encore plus performantes.

Références pour en savoir plus

- [1] *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, B. Cornils (éd.), W.A. Herrmann, **1996**, vol. 1, p. 29.
- [2] Tsuji J., Shimizu I., Suzuki H., Naito Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *110*, p. 5904.
- [3] Backvall J.E., Nordberg R.E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, p. 4959.
- [4] *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, E. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto (Eds), vol. II, **1999**, p. 621-649.
- [5] Furstner A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1997**, *36*, p. 166 ; **1997**, *36*, p. 523 ; *ibid* **2000**, *39*, p. 3012.
- [6] Revue : Brummond K.M., Kent J.L., *Tetrahedron*, **2000**, *56*, p. 3263.
- [7] Ahmar M., Locatelli C., Colombier D., Cazes B., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, p. 5281.
- [8] Rautenstrauch V., Mégard P., Conesa J., Kuster W., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1990**, *29*, p. 1413.
- [9] Jeong N., Hwang S.H., Lee Y., Chung Y.K., *J. Amer. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, p. 3159.
- [10] Hicks F.A., Buchwald S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, p. 7026.
- [11] Ouvrages récents : a) Tsuji J., *Palladium Reagents and Catalysts, Innovations in Organic Synthesis*, J. Wiley, **1995** ; b) *Perspectives in Organopalladium Chemistry for the XXI Century*, J. Tsuji (éd.), Elsevier, **1999** ; c) F. Diederich, P.J. Stang (éds), *Metal-Catalyzed Cross Coupling Reactions*, Wiley-VCH, **1998** ; d) Campagne J.-M., Prim D., *Les Complexes de Palladium en Synthèse Organique*, Initiation et Guide Pratique, CNRS Éditions, **2001**.
- [12] Genet J.-P., Savignac M., *Recent developments of palladium(0) catalyzed reactions in aqueous medium. Perspectives in organopalladium chemistry for the XXI century*, J. Tsuji (éd.), Elsevier, **1999**, p. 305.
- [13] a) de Meijere A., Meyer F.E., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1994**, *244* ; b) Beletskaya I.P., Cheprakov A.V., *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, p. 3009 ; c) Whitecombe N.J., Hii K.K., Gibson S.E., *Tetrahedron*, **2001**, *57*, p. 749.
- [14] Shibasaki M., Vogl E.M., *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, E. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto (Eds), **1999**, vol. I, p. 457.
- [15] Tietze L.F., Nobel T., Specha M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, p. 8971.
- [16] Balme G., Bouyssi D., *Tetrahedron*, **1994**, *50*, p. 403.
- [17] a) Wender P.A., Tebbe M.J., *Synthesis*, **1991**, *1089* ; b) Zhang Y., Wu G., Agnel G., Negishi E.I., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, p. 8590.
- [18] a) Miyaura N., Suzuki A., *Chem. Rev.*, **1995**, *2457* ; b) Hassan J., Sévignon M., Gozzi C., Schulz E., Lemaire M., *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, p. 1359.
- [19] Genet J.-P., Linquist A., Blart E., Mouries V., Savignac M., Vaultier M., *Tetrahedron Letters*, **1995**, *36*, p. 1443.
- [20] Venishi J.I., Beau J.M., Armstrong R.W., Kishi Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, p. 4756 ; Sonogashira K., *Comprehensive Organic Synthesis*, B.M. Trost, I. Fleming (Eds), Pergamon Press, N.Y., **1991**, *3*, p. 521.
- [21] Larsen R.D., King A.O., Chen C.Y., Corley E.G., Foster B.S., Roberts F.E., Yang C., Lieberman D., Reamen R.A., Tschaen D.M., Verhoeven T.R., Reider P.J., *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, p. 6391.
- [22] Mapp A.K., Heathcock C.H., *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, p. 23.
- [23] Darses S., Michaud G., Genet J.-P., *Eur. J. Org.*, **1999**, *1*, p. 875.
- [24] Nicolaou K.C., Dai W.M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1991**, *30*, p. 1387.
- [25] Trost B.M., Lee C., *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd ed., I. Ojima, **2000**, p. 593.
- [26] Revue : Michelet V., Genet J.-P., M. Savignac, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, E. Negishi (éd.), Wiley, **2002**, chap. V, p. 2027.
- [27] a) Sonogashira K., *Comprehensive Organic Synthesis*, B.M. Trost, I. Fleming (Eds), Pergamon Press, N.Y., **1991**, *3*, p. 521 ; b) Nicolaou K.C. et coll., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, p. 3106 ; c) Suffert J., Brückner R., *Synlett*, *51*, p. 1994.
- [28] Danishefsky S.J., Schulte G.K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, p. 3850.
- [29] Wender P.A., Tebbe M., *Synthesis*, **1991**, *1089*.
- [30] Trost B.M., Dumas J., Villa M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, p. 9836.
- [31] a) Aubert C., Buisine O., Malacria M., *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, p. 813 ; b) Negishi E.I., Copéret C., Ma S., Liou S.Y., Liu F., *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, p. 365.
- [32] Aubert C., Gotteland J.-P., Malacria M., *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, p. 4298.
- [33] Trost B.M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1986**, *1*.
- [34] Revue : Doyle M.P., *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd ed., I. Ojima, **2000**, p. 191.
- [35] Dang T.P., Kagan H.B., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1971**, *481*.
- [36] a) Kagan H.B., *Comprehensive Organomet. Chem.*, G. Wilkinson (éd.), Perg. Press, **1982**, *8*, p. 463 ; b) Kagan H.B., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1988**, *846*.
- [37] a) Noyori R., Takaya H., *Acc. Chem. Res.*, **1990**, *23*, p. 345 ; b) Ohkuma T., Kitamura M., Noyori R., *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd ed., I. Ojima, VCH, Weinheim, **2000**, Chapt. 1.4.
- [38] Revues : a) Genet J.-P., *Transition Metal Catalysts for Asymmetric Reduction in Advanced Asymmetric Synthesis*, G.R. Stephenson Blackie A.C. Professional, **1996**, Chapt. 8, p. 146 ; b) Genet J.-P., *Reduction in Organic Synthesis: Recent Advances and Practical Applications* (ACS Symposium Series 641), A.F. Abdel-Magid, Amer. Chem. Society Washington D.C., **1996**, Chapt. 2.
- [39] Rautenstrauch V., Vanhessche K.P., Dolls D.A., Brazzi E., Genet J.-P., Lenoir J.-Y., Bergens V., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *112*, p. 1992.
- [40] Naoto T., Takaya H., Murahashi S.I., *Chem. Rev.*, **1998**, *98*, p. 2599.
- [41] Ratovelomanana-Vidal V., Genet J.-P., *Can. J. Chem.*, **2000**, *78*, p. 846.
- [42] Phansavath P., Ratovelomanana-Vidal V., Duprat de Paule S., Genet J.-P., *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, p. 3903.
- [43] Blazer H.U., *Adv. Synth. Catal.*, **2002**, p. 344.
- [44] a) Mimoun H., *Chimia*, **1996**, *50*, p. 620 ; b) Chapuis C., Jacoby D., *Applied Catalysis, A General*, **2001**, *93* ; c) Akutawa S., Tani K., *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd ed., I. Ojima, **2000**, p. 145.
- [45] Revue : Hoveyda A.H., Evans D.A., Fu G., *Chem. Rev.*, **1993**, *1307*. Cette remarquable revue démontre également tout le potentiel de la catalyse homogène dans des domaines très variés de la synthèse organique fine.
- [46] Nicolaou K.C., Sorensen E.J., *Classic in total synthesis*, V.C.H., **1999**.



Jean-Pierre Genet

est professeur à l'École Nationale Supérieure de Chimie de Paris et directeur du Laboratoire de synthèse organique et produits naturels*.

* ENSCP, Laboratoire de synthèse sélective organique et produits naturels, UMR CNRS 7573, 11 rue Pierre et Marie Curie, 75231 Paris Cedex 05.

Tél. : 01 44 27 67 43. Fax : 01 44 07 10 62.

E-mail : genet@ext.jussieu.fr

<http://www.enscp.jussieu.fr/labos/SOSPN/Isospn.html>

Synthèse de molécules énantiopures

L'obtention d'un seul énantiomère d'une molécule chirale a été depuis une vingtaine d'années une préoccupation majeure de la synthèse organique, guidée en cela par des préoccupations de connaissance fondamentale aussi bien que par des impératifs socio-économiques. La plupart des articles de cet ouvrage aborderont le problème de l'*énantiosélectivité* et la dénomination *excès énantiomérique (ee)* sera sans doute une des plus fréquemment utilisées tout au long de ces pages.

Le principe est simple : utiliser un *auxiliaire chiral* qui va créer une diastéréo différenciation à un stade quelconque du procédé. Pasteur, dès le milieu du XIX^e siècle, avait utilisé le concept pour *dédoubler* l'acide tartrique. Depuis, la différenciation se fait plutôt au niveau de l'état de transition avec un auxiliaire chiral, récupérable et donc *recyclable*, lié soit au réactif, soit au substrat dont il doit pouvoir être séparé à terme par une réaction simple.

De nombreux auxiliaires chiraux structurellement très diversifiés ont été décrits. Ils permettent, grâce à un contrôle strict des conditions opératoires, de parvenir à des excès énantiomériques voisins de 100 %. Dans ce domaine, l'imagination et l'efficacité ont été remarquables et ont permis un foisonnement de résultats spectaculaires. Le groupe de David A. Evans a été l'un des plus actifs ; son

article montrera, en illustration de la méthode, comment les imides oxazolidiniques ont permis d'obtenir de fortes énantiosélectivités dans des réactions courantes.

Malgré cela, toutes ces méthodes utilisent des quantités stœchiométriques de l'auxiliaire chiral, qui peut être complexe et en conséquence difficile d'accès et onéreux. Cet « inconvénient » est mineur car cet auxiliaire est le plus souvent *directement* récupérable. Malgré cela, de nombreux efforts ont été faits pour minimiser ces quantités en se tournant vers la catalyse et en introduisant l'auxiliaire chiral dans le système catalytique. C'est ce formidable essor de la *catalyse énantiosélective* que résume Olivier Riant, issu d'un des groupes qui s'est le plus illustré dans ce domaine.

Stœchiométrie et catalyse : on retrouve la dualité déjà observée en synthèse organométallique ; la complémentarité est la même et elle a conduit à des résultats difficilement imaginables il y a seulement 20 ans.

Reste une dernière manière : utiliser le *réservoir chiral*, source inépuisable de produits de départ énantiopurs. Elle sera illustrée par ailleurs, notamment dans la partie « synthèse ciblée » par Pierre Potier et coll., fervents défenseurs de la « chimie du Bon Dieu ».



Recent advances in asymmetric synthesis with chiral imide auxiliaries

David A. Evans and Jared T. Shaw

Résumé

Progrès en synthèse asymétrique : utilisation d'imides comme auxiliaires chiraux

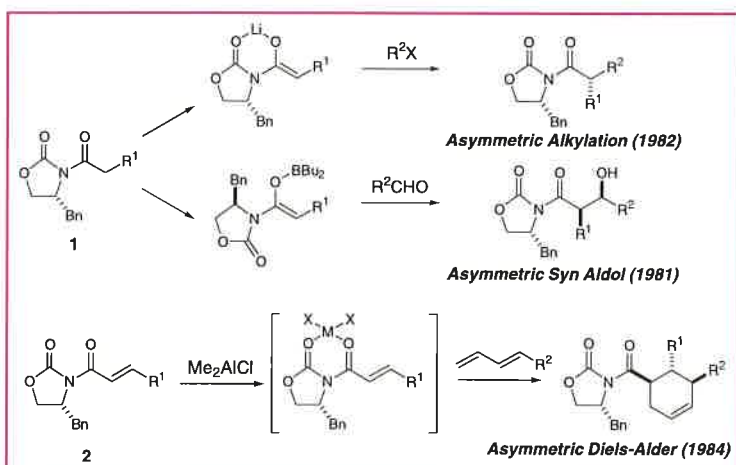
Les oxazolidinones chirales et leur dérivés sont des auxiliaires efficaces en synthèse asymétrique. De nouvelles méthodologies ont été développées, notamment des alkylations de composés glycoliques et des réactions d'aldol utilisant une quantité catalytique de métal, produisant les diastéréoisomères anti. Quelques exemples récents et innovateurs d'utilisations de ce type d'auxiliaires en synthèse totale sont aussi abordés.

Mots-clés

Auxiliaires chiraux, oxazolidinones, thiazolinethiones, synthèse totale, diastéréosélectivité.

Key-words

Chiral auxiliaries, oxazolidinones, thiazolinethiones, total synthesis, diastereoselectivity.



Scheme 1 - Initial reports of asymmetric induction from chiral imides.

to **1**. The most notable imide analog is the thiazolidine thione developed by Nagao and Fujita, then later used by Crimmins and our group [2]. This auxiliary, unlike many others that have been developed, reacts through different modes of metal binding and thus affords a useful complement to imide **1** (*vide infra*).

Stereoselective glycolate alkylation

The alkylation of lithium, sodium, and potassium enolates derived from *N*-acyloxazolidinones have proven useful for the preparation of many chiral building blocks. The reaction is generally limited to reactive alkylating agents such as allyl and benzyl halides. The Crimmins group has recently extended the alkylations reaction for use with glycolic acid equivalents such as **3** in the preparation of chiral substrates for a ring-closing metathesis approach to macrocyclic ethers from *Laurencia Sp* (scheme 2) [3].

The use of chiral *N*-acyloxazolidinone auxiliaries to control absolute stereoinduction has found wide application in a variety of reactions over the last two decades [1]. Despite extensive development by our group and complementary studies by others, new reactions continue to evolve from this useful family of chiral controllers. The most widely employed reactions of these ester surrogates are the asymmetric alkylation, aldol and Diels-Alder reactions (scheme 1). This review covers significant contributions to these areas of development during the last five-year period.

The majority of our work with chiral imides has employed the basic structural elements of oxazolidinone **1** with few exceptions over the last 20 years. Subsequent to our initial reports, many structural variants of **1** have appeared (figure 1). These modified imides have been developed to exhibit different cleavage reactivity or complimentary diastereoselectivity compared

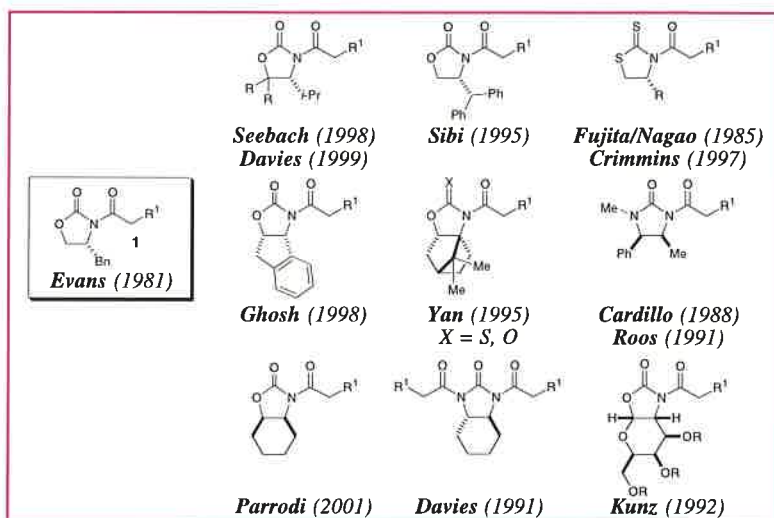
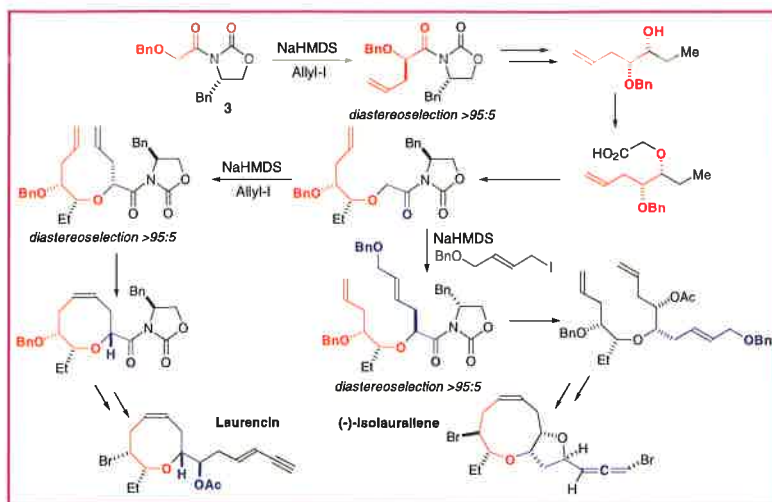
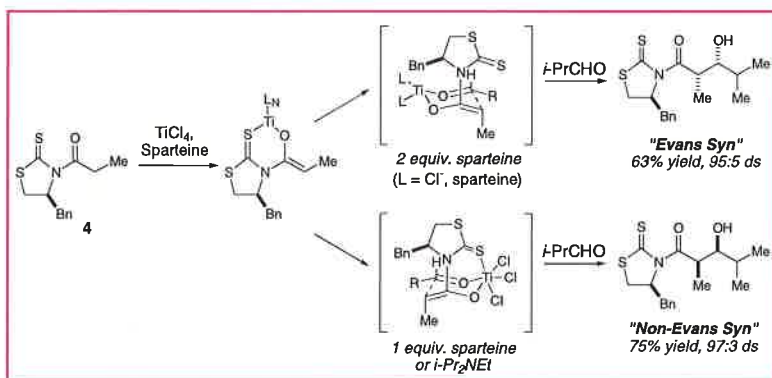


Figure 1 - Selected structural variants of chiral imide **1**.



Scheme 2 - Crimmins' use of asymmetric alkylation of glycolate synthons in recent syntheses of laurencin (1999) and isolaurallene (2001).



Scheme 3 - Crimmins' stereodivergent syn aldol reactions (1997).

New stereo-complementary syn and anti aldol reactions

Our original reports of the asymmetric aldol reactions mediated by boron and titanium produced the « Evans Syn » aldol product in very high diastereoselectivity (scheme 1). A recent report from the Crimmins group has shown that aldol reactions of thiazolidine thiones form each of the two syn diastereomers depending on the amount of base employed (scheme 3). Use of two equivalents of sparteine produces the « Evans Syn » isomer, while use of one equivalent of sparteine gives the opposite isomer with respect to the auxiliary, or the « Non-Evans Syn » isomer. When less base is employed, the thiocarbonyl of the auxiliary coordinates to the titanium center and exposes the transition state of the reaction to a different diastereoface of the auxiliary (scheme 3) [4].

Recent studies in the Evans group have generated the first oxazolidinone aldol reactions that are catalytic in metal (scheme 4). In addition, the reaction

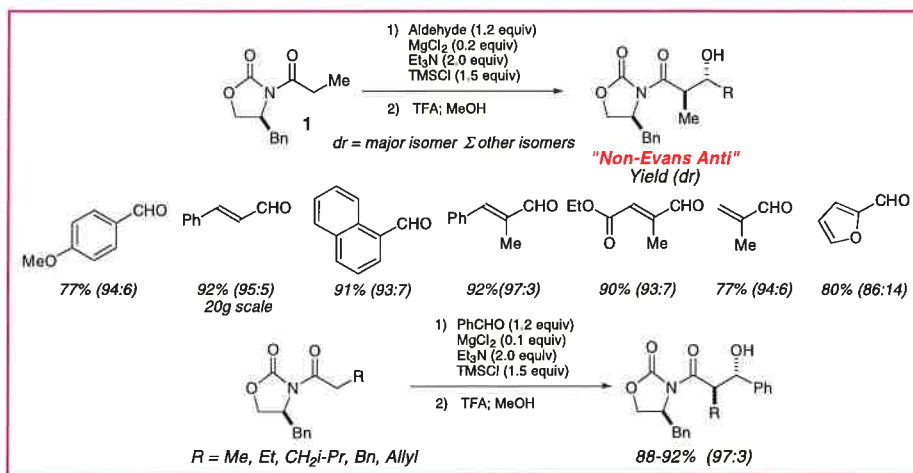
produces anti aldol products, which were previously difficult to access from aldol reactions of this family of substrates. The reaction is limited to non-enolizable aldehydes, since self-condensation of the aldehydes in those cases competes with the desired aldol process [5]. Mechanistic studies have revealed that the aldol reaction of oxazolidinone 1 is reversible, but can be driven to completion by the addition of chlorotrimethylsilane and triethylamine. Control experiments indicate that the aldolate intermediate is silylated and thus the metal source (MgCl₂ in this case) is released and can proceed on to catalyze further reaction cycles (scheme 5). The « Non-Evans Anti » stereochemistry of the product is likely the result of boat-like transition state A.

By employing the thiazolidine thione auxiliary, magnesium halide-catalyzed aldol reactions produce the opposite aldol diastereomer with respect to the auxiliary (scheme 6) [6].

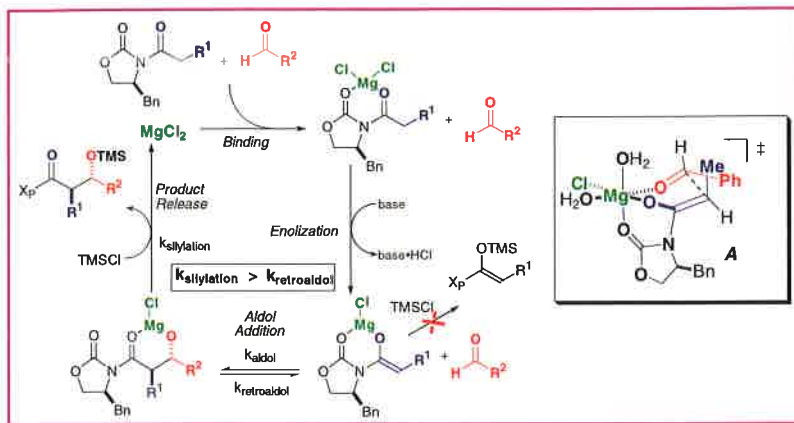
In this case MgBr₂ was found to be a superior catalyst. The scope of the reaction is quite similar to that of the oxazolidinone, though the selectivities are slightly lower. The extreme cost effectiveness and easy scale-up of these two new anti aldol reactions make them superb candidates for the preparation of chiral building blocks and medicinal compounds. In addition, these new magnesium halide-catalyzed aldol reactions allow selective formation of all four diastereomers of product from a single isomer of auxiliary.

Two important Reformatsky reactions have been developed that employ oxazolidinone auxiliaries. Fukuzawa has developed a samarium iodide-mediated reaction that affords acetate aldol products (scheme 7) [7]. This reaction is of interest since, unlike the propionate analogs, acetate aldol reactions of *N*-acyloxazolidinones typically exhibit low diastereoselectivity.

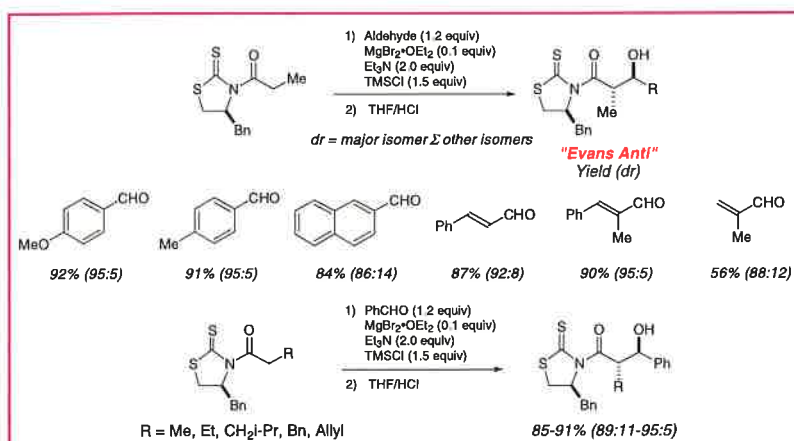
Wesjohann has also developed a Reformatsky process that affords anti aldol products [8]. Previous to our work with the magnesium halide-catalyzed process, Wesjohann's report was one of very few reactions producing anti aldol products with an oxazolidinone auxiliary. The anti diastereoselection delivered by this reaction could well be related to the anti-selective aldol reactions of magnesium enolates (scheme 4) that are proceeding through an octahedrally coordinated metal-based pericyclic transition state (scheme 5).



Scheme 4 - Evans' MgCl₂-catalyzed anti aldol reaction (2002).



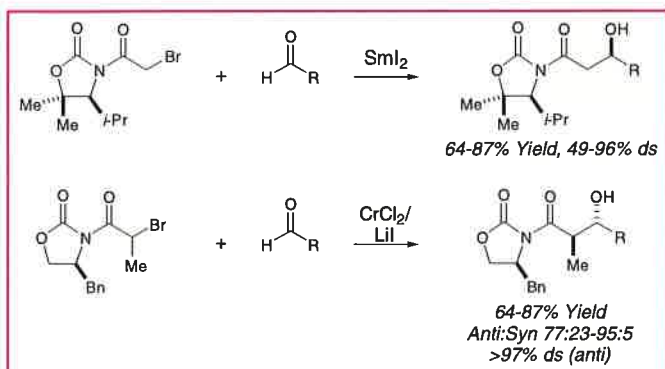
Scheme 5 - Proposed catalytic cycle for the magnesium halide-catalyzed aldol reaction.



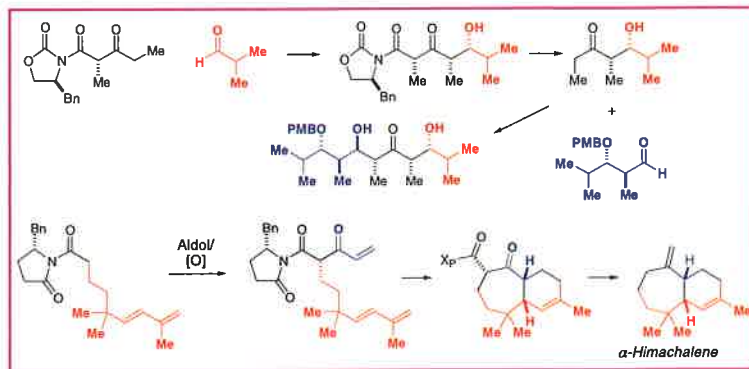
Scheme 6 - Evans' aldol reactions of thiazolidine thiones provide the « Evans Anti » aldol product (2002).

New asymmetric Diels-Alder reactions

Recent approaches to stereoselective Diels-Alder reactions have focused on assembling complex starting materials through auxiliary-controlled aldol processes. Thus, the auxiliary indirectly dictates the outcome of the Diels-Alder process. Evans has recently reported a new cleavage



Scheme 7 - Fukuzawa's Sml₂ (1998) and Wesjohann's CrCl₂ (1997) Reformatsky reactions.



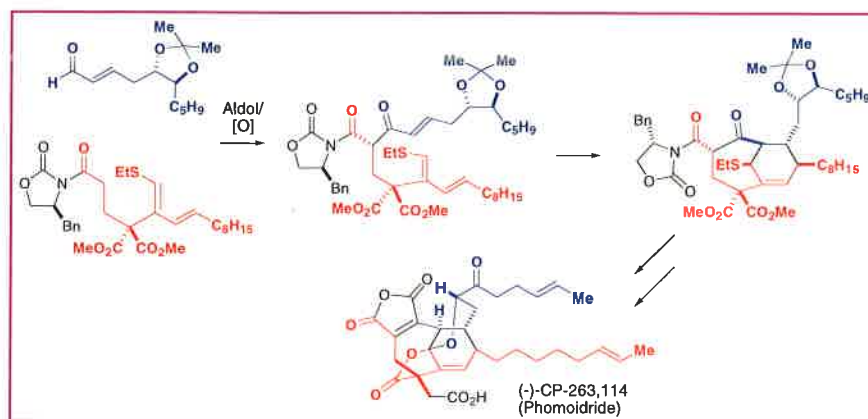
Scheme 8 - Evans decarboxylative auxiliary removal in the synthesis of a complex polypropionate synthon and α -Himachalene.

process for oxazolidinone auxiliaries that greatly expands their scope of synthetic application and allows for new applications to Diels-Alder reactions of complex substrates [9]. Conversion of an acyl imide to a thioester allows for subsequent decarboxylation (scheme 8). As such, the oxazolidinone does not serve merely as an ester synthon, but as a chiral ketone-equivalent for the bi-directional assembly of polypropionates. In addition, an acylation/Diels-Alder process is possible in which the chiral influence of the auxiliary is relayed through the methyl center of the dicarbonyl moiety. This strategy has been demonstrated in a short synthesis of himachalene which features an intramolecular Diels-Alder reaction followed by decarboxylative removal of the auxiliary. An application of this aldol-Diels-Alder reaction process has been employed by Fukuyama in his efficient synthesis of CP-263,114 (Phomoidride). In this synthesis, a « Type-2 » Diels-Alder reaction is executed with a high level of stereocontrol (scheme 9). The auxiliary carbonyl in this case is left intact and carried on to the maleic anhydride residue present in the natural product [10].

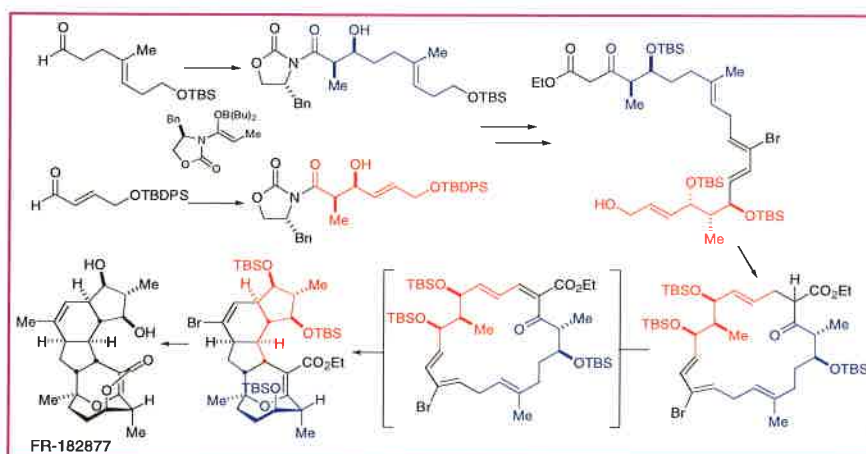
In the recent synthesis of FR-182877 by Evans, all stereochemical relationships in the target structure were obtained from the illustrated oxazolidinone auxiliary [11]. As in the syntheses of himachalene and CP-263,114, asymmetric aldol processes were employed to construct the two principal subunits which were united via a Suzuki cross coupling reaction. Upon macrocyclization and oxidation, a selective Diels-Alder-Hetero-Diels-Alder cascade was employed to produce the hexacyclic FR-182877 structure. A related strategy to this natural products target has been reported by Sorensen [12].

Conclusion

Asymmetric reactions of acyloxazolidinones have experienced an amazing level of evolution over the past two decades. Recent results from our group, as well as others, demonstrate that auxiliary-controlled processes are still essential tools in the construction of complex molecular targets. The ready availability of the starting materials, ease of cleavage, and application to a wide variety of stereoselective reactions allows oxazolidinone auxiliaries to endure as ideal intermediates for asymmetric synthesis.



Scheme 9 - Fukuyama's Auxiliary-controlled Diels-Alder approach to CP-263,114.



Scheme 10 - Evans' Synthesis of FR-182877 by auxiliary controlled aldol reactions followed by a Diels-Alder cascade process.

References

- [1] a) Evans D.A., *Aldrichimica Acta*, **1982**, *15*, p. 23; b) Ager D.J., Prakash I., Schaad D.R., *Aldrichimica Acta*, **1997**, *30*, p. 3.
- [2] a) Nagao Y., Yamada S., Kumagai T., Ochiai M., Fujita E., *Chem. Commun.*, **1985**, p. 1418; b) Crimmins M.T., King B.W., Tabet E.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, p. 7883.
- [3] a) Crimmins M.T., Choy A.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, p. 5653; b) Crimmins M.T., Emmitte K.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, p. 1533.
- [4] Crimmins M.T., King B.W., Tabet E.A., Chaudhary K., *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, p. 894.
- [5] Evans D.A., Tedrow J.S., Shaw J.T., Downey C.W., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, p. 392.
- [6] Evans D.A., Downey C.W., Shaw J.T., Tedrow J.S., *Org. Lett.*, **2002**, *4*, p. 1127.
- [7] Fukuzawa S.-I., Matsuzawa H., Yoshimitsu S.-I., *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, p. 1702.
- [8] Gabriel T., Wessjohann L., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, p. 4387.
- [9] Evans D.A., Ripin D.H.B., Johnson J.S., Shaughnessy E.A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1997**, *36*, p. 2119.
- [10] Waizumi N., Itoh T., Fukuyama T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, p. 7825.
- [11] Evans D.A., Starr J.T., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, p. 1787.
- [12] Vosburg D.A., Vanderwal C.D., Sorensen E.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, p. 4552.



D.A. Evans

David A. Evans

is Abbott and James Lawrence professor of chemistry, Harvard University*.



J.T. Shaw

Jared T. Shaw

is research fellow in the ICCB, Harvard University Medical School**.

* Department of Chemistry & Chemical Biology, Harvard University, 12 Oxford St., Cambridge, Massachusetts 02138, USA.
<http://daecr1.harvard.edu/evans@chemistry.harvard.edu>
 Tel.: 617-495-2948. Fax: 617-495-1460.

** Institute of Chemistry and Cell Biology, Harvard Medical School, 250 Longwood Ave SGM 604, Boston, Massachusetts 02115, USA.
 Tel.: 617-432-2118. Fax: 617-432-3702.
 E-mail: jared_shaw@hms.harvard.edu
http://iccb.med.harvard.edu/chemistry/shaw_group/index.htm

Catalyse énantiosélective

Oliver Riant

Summary

Enantioselective catalysis

Considerations on the evolution and the impact of enantioselective catalysis on both academic research and industrial applications are presented here. Many industrial companies have now decided to bet on this area for future developments in industrial organic synthesis. Actual trends in the academic research shows the necessity for the evolution of this speciality area toward the discovery of new concepts as well as the proper use of new combinatorial technics.

Mots-clés

Catalyse énantiosélective, hydrogénation, catalyse bimétallique, organocatalyse, combinatoire.

Key-words

Enantioselective catalysis, hydrogenation, bimetallic catalysis, organocatalysis, combinatorial.

Une trentaine d'années après la publication des premiers résultats probants réalisés dans ce domaine de recherche, la communauté scientifique a décidé d'honorer les pionniers de la catalyse asymétrique par l'attribution du prix Wolf et du prix Nobel de chimie dans le courant de l'année 2001. Force est maintenant de constater que ce domaine, longtemps considéré comme un type de recherche purement fondamental, est de nos jours entré dans le laboratoire de synthèse et dans l'atelier de production industriel comme un outil utilisable par tous. L'argument le plus classique quand on se réfère à l'impact de la chiralité dans l'industrie, est évidemment de citer les applications dans des domaines aussi variés que l'agrochimie, l'industrie pharmaceutique, l'industrie cosmétique ainsi que les polymères. L'un des domaines les plus impliqués par la chiralité est évidemment l'industrie pharmaceutique, et les évaluations pour l'année 2000 font état d'un chiffre de vente de 133 billions de \$ dans le monde pour les médicaments énantiopurs avec une croissance annuelle de 13 % [1]. Cette évolution est également en parallèle avec le pourcentage de médicaments vendus sous la forme d'un seul énantiomère qui était de l'ordre de 33 % en 1999 et de 40 % en 2000. Ces quelques chiffres résument très bien l'importance de diversifier les voies d'accès aux molécules chirales énantiomériquement enrichies et dans ces différentes voies, la catalyse asymétrique prend une place de plus en plus importante.

Historiquement, les premiers résultats marquants de ce domaine sont à replacer dans le cadre des réactions d'hydrogénation asymétrique d'oléfines à la fin des années 1960 [2]. En 1969, dans les équipes de Horner et de Knowles, les premières modifications chirales du complexe de Wilkinson par des ligands chiraux de type monophosphine mirent ce concept en application.

La seconde percée arriva peu après quand l'équipe de Kagan mit en évidence l'influence bénéfique de l'utilisation de ligands bidentates et introduisit le concept de chiralité C_2 avec la Diop. Les premiers excès énantiomériques significatifs (> 70 %) furent donc décrits avec ce ligand dans le début des années 70, résultats qui furent suivis très rapidement par la première application industrielle de production de la L-Dopa par l'équipe de Knowles de la société Monsanto. Durant toute cette période, les efforts des chercheurs se sont principalement concentrés sur la

conception de ligands bidentates phosphorés et des applications dans des réactions de réduction asymétrique comme l'hydrogénation ou l'hydrosilylation.

Durant les vingt dernières années, les développements des concepts, méthodes analytiques et outils mécanistiques ont permis une évolution considérable de cette discipline, lui permettant ainsi de rentrer dans le domaine des applications industrielles comme un outil très compétitif de production à moyenne et large échelle de molécules énantiomériquement enrichies [3]. Dans ce domaine, le cahier des charges reste encore très difficile à remplir pour qu'un procédé de catalyse asymétrique puisse être considéré comme plus compétitif qu'un procédé alternatif dit classique (dédoublage d'un mélange racémique, synthèse asymétrique stœchiométrique, utilisation du « pool » chiral, méthodes enzymatiques et transformations microbiennes). Le premier facteur reste évidemment la performance du catalyseur en termes de sélectivité et d'activité (le ton représentant le nombre de cycles total par mole de catalyseur et ainsi la charge en catalyseur dans le procédé, et le tof, le nombre de cycles catalytiques par unité de temps, sont les deux paramètres essentiels à optimiser dans un procédé de catalyse). D'autres facteurs vont être également étudiés lors de la mise au point d'un procédé de catalyse asymétrique tels que l'accessibilité et le coût du catalyseur, la désactivation et le recyclage potentiel du catalyseur, ainsi que des facteurs concernant par exemple la toxicité du métal utilisé. De plus, les exigences liées au procédé vont être fonction du type de production envisagé et de la valeur ajoutée de la molécule synthétisée. Il y a en effet une grande différence entre la performance du catalyseur exigée pour une production moyenne d'une molécule à haute valeur ajoutée destinée à l'industrie pharmaceutique et celle d'une molécule destinée à une production de type haut tonnage, par exemple pour l'agrochimie.

A toutes ces exigences, va venir s'en greffer une dernière, l'exigence économique (le « time to market »), qui va finalement gérer la décision finale d'utilisation d'un procédé dans une production industrielle. La catalyse asymétrique est néanmoins capable de se plier dans de nombreux cas aux exigences du monde industriel comme le montre la croissance récente des procédés de synthèse de molécules chirales par cette méthodologie. Une revue récente de l'année 2001 faisait état de 15 procédés de production et de 35 procédés pilotes mis au point par différentes

compagnies [3]. Même si ces chiffres ne peuvent tout à fait refléter la réalité, car les exigences du secret industriel ne permettent pas d'accéder aux chiffres exacts, ils montrent néanmoins que la catalyse asymétrique est de plus en plus présente dans l'industrie chimique.

Il apparaît assez rapidement que la grande majorité de ces procédés et pilotes concernent des réactions d'hydrogénation asymétrique d'oléfines fonctionnalisées et de doubles liaisons carbonyles et imines. Ce fait se justifie par deux facteurs essentiels. D'une part, les réactions d'hydrogénation font partie des classes de réactions les plus anciennes et les plus étudiées. On peut d'ailleurs rappeler que le premier procédé de production de la L-Dopa utilisait cette méthodologie de réduction asymétrique d'un déhydroaminoacide par un complexe Rh/Dipamp. D'autre part, ce sont également les types de catalyse les mieux maîtrisés de par les hautes performances des catalyseurs organométalliques basées sur les métaux de type Rh, Ir et Ru. Dans la *figure 1* ont été regroupés quatre exemples représentatifs de production et de pilotes. Les cas les plus représentatifs et les plus connus concernent les productions à large échelle du (S)-métolachlor (Ciba-Geigy/Syngenta) [4] et du menthol (Takasago) [5]. Dans le premier cas, une réaction de réduction asymétrique d'une imine par un complexe Ir/Josiphos donne une énantiosélectivité moyenne (mais suffisante pour une production en agrochimie), très largement compensée par l'activité exceptionnelle du catalyseur. Pour le menthol, une réaction d'isomérisation asymétrique d'une double liaison par un complexe Rh/binap cationique réunit les exigences de forte énantiosélectivité et haute activité catalytique. De plus, un facteur important concernant le recyclage du catalyseur avec une perte minimale par batch de 2 % est également à souligner. Notons également que dans ces deux cas, le résultat final est aussi à mettre au compte des interactions recherche fondamentale/industrie. Une excellente maîtrise du travail de base, de la conception des ligands et catalyseurs ainsi que des mécanismes de réactions dans les équipes d'A. Togni (hydrogénation d'imines, Josiphos) et de R. Noyori (binap isomérisation d'allylamines) est certainement la clef du

succès de ces deux procédés et met encore une fois en évidence la nécessité d'interactions entre le domaine fondamental et l'industrie chimique. Remarquons également qu'en seconde position après les réactions d'hydrogénation asymétrique, on trouve quelques exemples de procédés d'oxydation de doubles liaisons fonctionnelles (époxydation de Sharpless) ou non fonctionnelles (époxydation de Jacobsen et Katsuki) et de sulfures (sulfoxydation de Kagan).

Actuellement, quelques indicateurs montrent l'intérêt croissant du monde de l'industrie pour la catalyse asymétrique. D'une part, des compagnies ou des filiales fortement spécialisées dans le domaine des procédés de catalyse asymétrique (Solvias, Rhodia-Chirex, Chirotech...) apparaissent dans le secteur industriel. D'autre part, de plus en plus de grandes compagnies consacrent des recherches pour la mise au point de « ligands maison ». On peut par exemple citer dans cette optique les atropodiphosphines de la famille de la binap pour lesquelles de nombreux membres de cette famille ont été brevetés et développés par des compagnies telles que Takasago (Segphos), Roche (MeOBiphep) ou Bayer (ClMeOBiphep).

Le second volet présentant la place de la catalyse asymétrique dans le domaine de la synthèse organique, est à replacer dans le domaine de la recherche académique. Les trente dernières années ont effectivement été marquées par une évolution constante de cette discipline au terme desquelles la catalyse asymétrique a pris un caractère d'outil de synthèse pour le chimiste organicien de synthèse. On peut voir actuellement se multiplier les exemples en synthèse totale multiétapes, et avant de se pencher plus précisément sur les concepts développés, il semble intéressant de détailler quelques exemples récents de synthèse totale de produits naturels incluant une ou plusieurs étapes de catalyse asymétrique.

Dans la *figure 2* sont rassemblés quatre exemples choisis parmi les travaux les plus récents de quelques équipes de recherche spécialisées à la fois dans les domaines de méthodologie de synthèse que dans la synthèse totale multiétapes [6]. Par rapport au chimiste industriel, un

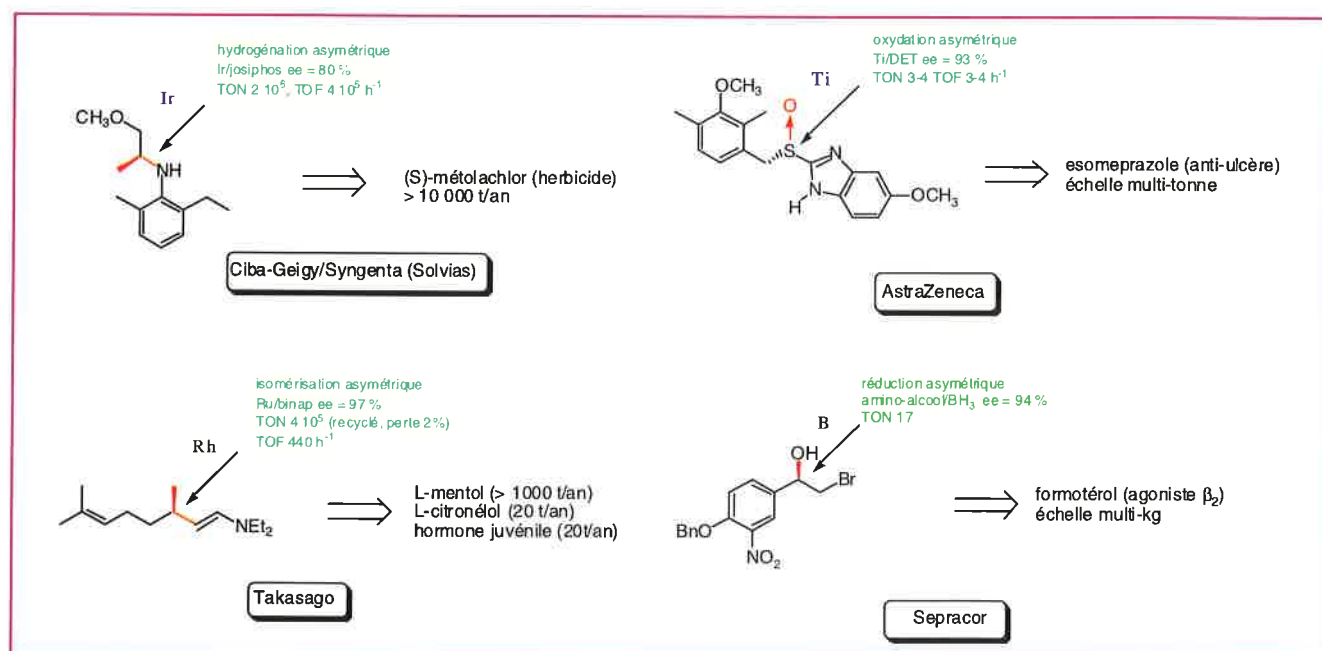


Figure 1.

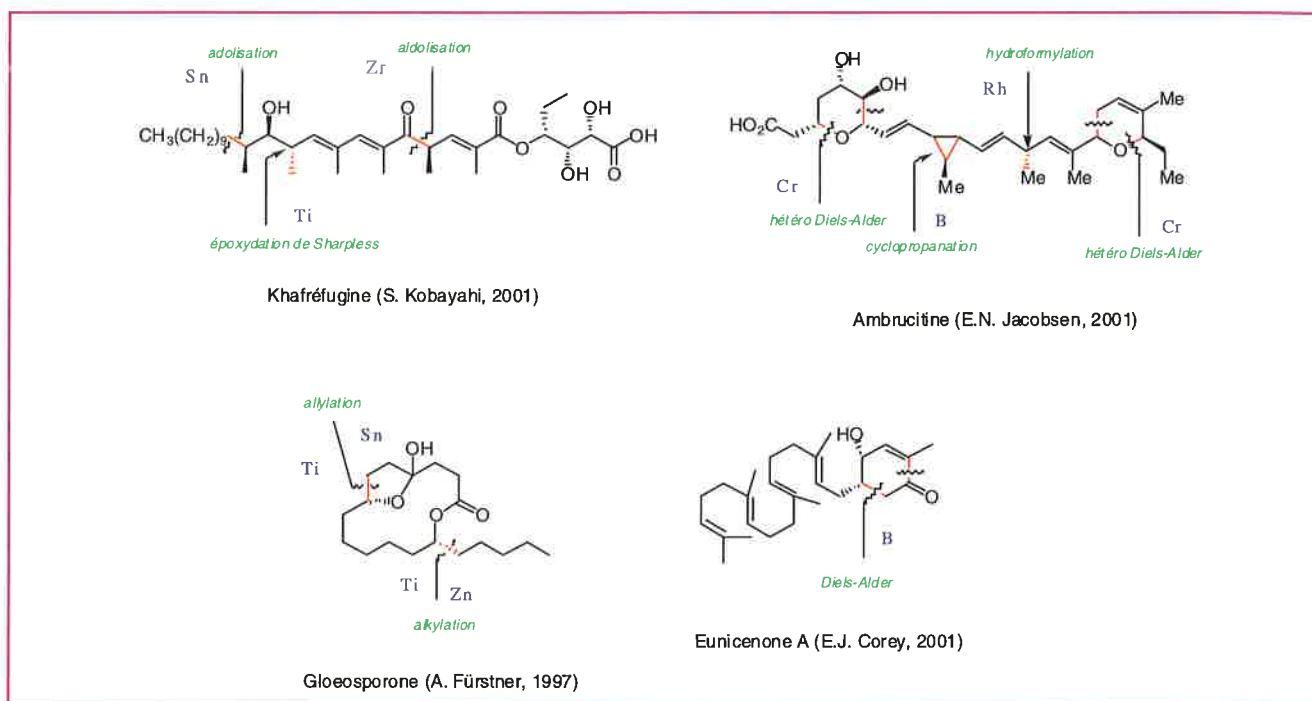


Figure 2.

chercheur travaillant dans le domaine académique est moins limité dans le choix des méthodes pouvant être employées dans les étapes-clés de la construction d'un squelette organique complexe.

Ainsi, si les réactions de création de liaison carbone-carbone sont encore très rares dans le domaine d'étude industriel, elles sont en revanche de plus en plus fréquentes dans le domaine académique. En particulier, le développement portant sur la conception d'acides de Lewis chiraux pour la construction de liaisons C-C a débuté dans le courant des années 80 et est devenu progressivement l'un des domaines les plus étudiés de la catalyse asymétrique [7]. Ayant essentiellement débuté dans le domaine des dérivés d'atomes fortement électropositifs tels que le titane (IV), l'aluminium (III) et le bore (III), l'apparition progressive de nouveaux ligands (tels que les bisoxazolines ou les ligands de type salen et hemisalen), l'évolution des catalyseurs vers d'autres métaux de transition plus mous (chrome, nickel, cuivre...) et vers les dérivés de la famille des lanthanides ont conduit à diversifier les réactions de catalyse asymétrique à des cas de plus en plus complexes. Ainsi, par exemple, la synthèse totale de la Khafréfigine de Kobayashi (figure 2) [6a] fait intervenir deux réactions d'aldolisation catalysées dans un cas par un complexe d'étain (II) et dans l'autre cas, par un complexe de zirconium (IV). Dans la synthèse de l'Ambrucitine par Jacobsen [6b], c'est la réaction d'hétéro Diels-Alder catalysée par un complexe chiral de Cr (III) qui permet la construction des deux cycles pyraniques de la molécule.

Un fait se dégage également des diverses observations quant aux applications en synthèse totale de la catalyse asymétrique. Le succès de l'utilisation de certaines de ces méthodologies provient essentiellement du fait de leur généralité sur la variation des substrats. En effet, comme on le verra par la suite, une grande majorité des études réalisées en catalyse asymétrique sont restreintes à une gamme de substrats très réduite. Néanmoins, il existe maintenant des méthodes très générales et pratiques pour la

catalyse asymétrique de création de liaisons C-C telles que la réaction de Diels-Alder, l'hétéro Diels-Alder ou bien encore les réactions d'aldolisation de type Mukaiyama aldol.

Il est donc possible à l'heure actuelle de tirer parti de l'expérience acquise en catalyse organométallique pour pouvoir créer une modification chirale sur une réaction donnée. Ceci est particulièrement bien mis en évidence dans le cas de la catalyse au palladium pour laquelle il est maintenant classique d'envisager une version chirale pour de très nombreuses réactions catalysées par ce métal. Ici encore, la diversité des ligands disponibles rend cette approche possible. Il faut néanmoins souligner qu'une évolution parallèle et constante des mécanismes de réactions et de la compréhension des propriétés des ligands chiraux (angle de bite, effets stériques et électroniques) [8] conduira à une meilleure maîtrise de leur conception et de leur efficacité en catalyse asymétrique. Pour mettre en évidence cette affirmation, il suffit par exemple de se référer aux ligands de Trost et à leur impact dans le domaine des réactions de substitution en série allylique.

Il est maintenant temps de se pencher sur la question de savoir quel est le futur qui se dessine actuellement pour la catalyse asymétrique. On peut en effet dégager deux voies essentielles et complémentaires qui couvrent d'une part le développement de nouveaux concepts fondamentaux et d'autre part, la mise au point de techniques combinatoires comme outil pour la mise au point de nouveaux procédés performants.

Dans la première voie, il est à mettre en évidence le fait que l'évolution de cette discipline a souvent été motivée et accélérée par l'apparition de concepts dans lesquels on peut citer par exemple, la chiralité C_2 , l'accélération par effet de ligand, les effets non linéaires, les effets d'amplification et l'activation asymétrique [9]. Ces dernières années, de nombreux concepts fondamentaux ont été mis en application de manière significative et quelques exemples

sont résumés dans la *figure 3a* [10]. La réaction de Diels-Alder d'aldéhydes α,β -insaturés sur les diènes catalysée par les sels d'amines chirales secondaires est l'un des exemples récents les plus marquants de l'organocatalyse asymétrique [10a]. Dans cette réaction, la formation d'un sel d'immonium intermédiaire permet d'activer le diénophile en abaissant l'énergie de sa LUMO et, dans le même temps, d'introduire la chiralité sous la forme d'un auxiliaire chiral temporaire. Certes, cette notion d'organocatalyse asymétrique n'est pas nouvelle puisque le premier exemple d'addition de HCN sur le benzaldéhyde catalysé par les alcaloïdes avait été décrit en 1912 par Bredig et cette réaction est souvent citée comme la première réaction de catalyse asymétrique non enzymatique. Néanmoins, ce concept est actuellement remis au goût du jour [11], et les exemples portant sur des réactions d'aldolisation croisées, les réactions à trois composants, les réactions de cycloaddition ou bien la condensation de Stetter se sont multipliés dans les cinq dernières années.

Un second concept important qui tend à se développer en catalyse asymétrique porte sur la catalyse bifonctionnelle ainsi que la catalyse bimétallique [12]. Ces concepts d'inspiration biomimétique permettent souvent d'améliorer les facteurs de réactivité et de sélectivité d'un catalyseur métallique classique. Ainsi, selon le type de catalyseur employé, il est possible d'envisager une double activation (acide de Lewis) d'un substrat par deux métaux disposés à proximité. Cette opération permettrait d'envisager une meilleure activation du substrat et ainsi une diminution du taux catalytique, aspect souvent peu pratique de la chimie des acides de Lewis chiraux. De plus, un double ancrage du substrat sur le catalyseur permet d'envisager une rigidification de l'intermédiaire activé, effet souvent positif pour l'obtention d'une énantiosélectivité élevée.

Une autre manière d'envisager ces concepts consiste à positionner sur le catalyseur deux fonctions différentes et complémentaires de l'activité catalytique. Ici encore, il est possible d'envisager de combiner les effets d'activation et de sélectivité de la réaction de catalyse. Dans le cas de la réaction d'aldolisation croisée décrite par Trost (*figure 3a*) et catalysée par un complexe bimétallique de zinc [10b], l'un des atomes de zinc va servir à activer la fonction aldéhyde par complexation, tandis que l'autre atome de zinc va amener l'énolate de l'acétone à proximité de son partenaire réactionnel. Dans le cas de la catalyse bifonctionnelle dans un sens plus large, il est possible de remplacer l'un des atomes métalliques par une fonction auxiliaire. L'un des exemples les plus élégants a été décrit par l'équipe de Shibasaki (*figure 3b*) pour des réactions d'addition de nucléophiles silylés sur différents types d'électrophiles tels que des sels d'acylpyridinium (réaction de Reissert) [10c]. L'activation de l'électrophile est assurée par l'atome d'aluminium porté par le catalyseur, tandis que le nucléophile silylé est activé par une fonction oxyde de phosphine positionnée sur le ligand chiral.

Enfin, d'autres concepts liés à la réaction chimique elle-même se développent actuellement. L'un des exemples les plus représentatifs concerne la conception d'équivalents chiraux d'acides de Bronsted pour les réactions de cyclisation cationique. Dans cette optique, l'équipe de Yamamoto a mis au point de nouveaux acides de Bronsted chiraux assistés par l'acidité de Lewis d'un atome d'étain (IV), et a appliqué ces catalyseurs dans le premier exemple efficace d'une réaction de cyclisation cationique de dérivés polyprénoides [10d].

La littérature fait actuellement apparaître d'autres nouveaux concepts tournés autour de réactions encore peu étudiées dans le cadre de la catalyse asymétrique. On peut par exemple citer les réactions liées au concept de catalyse asymétrique redox [13]. Les premiers exemples de formation de liaisons carbone-carbone par l'intermédiaire de radicaux anions complexés à un métal de transition ont donné des énantiosélectivités significatives pour les réactions d'ouverture d'époxydes/additions conjuguées [14a] et de pinacolisation [14b]. Dans ces cas, le complexe métallique doit être en mesure d'assurer les transferts redox du réducteur au substrat ainsi que de stabiliser l'intermédiaire radicalaire et de diriger sa réactivité. Le concept de catalyse asymétrique redox a également été appliqué aux réactions de transfert d'allyles nucléophiles et au premier exemple de catalyse asymétrique de la réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi par l'équipe de Cozzi [14c-e].

Ces quelques exemples de concepts récents montrent bien une part de l'évolution de la catalyse asymétrique vers des systèmes de plus en plus complexes. Cette part, si elle est encore due à l'imagination et à la capacité de conception des chercheurs académiques, augure néanmoins des recherches à long terme avant de pouvoir songer à des applications pratiques, et ceci en particulier dans le domaine industriel. Les chimistes commencent maintenant à disposer d'un outil d'appoint pour découvrir de nouveaux « leads » pour la catalyse asymétrique et permettant une approche complémentaire à l'approche traditionnelle dite « rationnelle ». Cet outil est bien évidemment lié aux nombreuses techniques combinatoires qui se sont développées depuis de nombreuses années en synthèse organique et qui font maintenant leur apparition en catalyse homogène et hétérogène.

Cette technique bénéficie de trois facteurs complémentaires développés parallèlement et constituant les étapes essentielles de la mise au point d'un test catalytique efficace. Le premier aspect concerne l'utilisation des techniques combinatoires classiques pour la synthèse de bibliothèques de ligands chiraux [15]. Cette approche peut se faire en utilisant les méthodes maintenant classiques de synthèse combinatoire en phase liquide ou en phase solide. L'essentiel des résultats décrits dans la littérature a pour le moment porté sur des bibliothèques de ligands de taille moyenne préparés par synthèse sur phase solide. A ce jour, les applications ont été consacrées à des réactions tests classiques telles que l'ouverture d'époxydes par le TMSCN, les réactions d'additions 1,2 et 1,4 d'organozinciques et la réaction de Strecker. D'autre part, de nouvelles techniques de tests catalytiques à haut débit permettent maintenant de tester rapidement les bibliothèques de ligands synthétisés. Ces techniques sont liées aux nouvelles techniques de miniaturisation des réacteurs [16] et à l'automatisation des procédés et sont en évolution constante aussi bien dans le laboratoire académique que dans l'industrie.

Enfin, l'évolution parallèle des méthodes d'analyse [17] liées aux problèmes de mesures d'excès énantiomériques est un facteur complémentaire d'efficacité des tests catalytiques à haut débit. Il faut néanmoins souligner encore une fois que les techniques combinatoires doivent agir en tant qu'outil d'appoint pour la découverte de nouveaux catalyseurs et non se substituer à l'approche conceptuelle classique.

En conclusion, si la catalyse asymétrique est devenue actuellement un outil classique de la chimie organique de synthèse, de nombreux défis restent encore à relever pour les spécialistes de ce domaine. En effet, si on constate dans

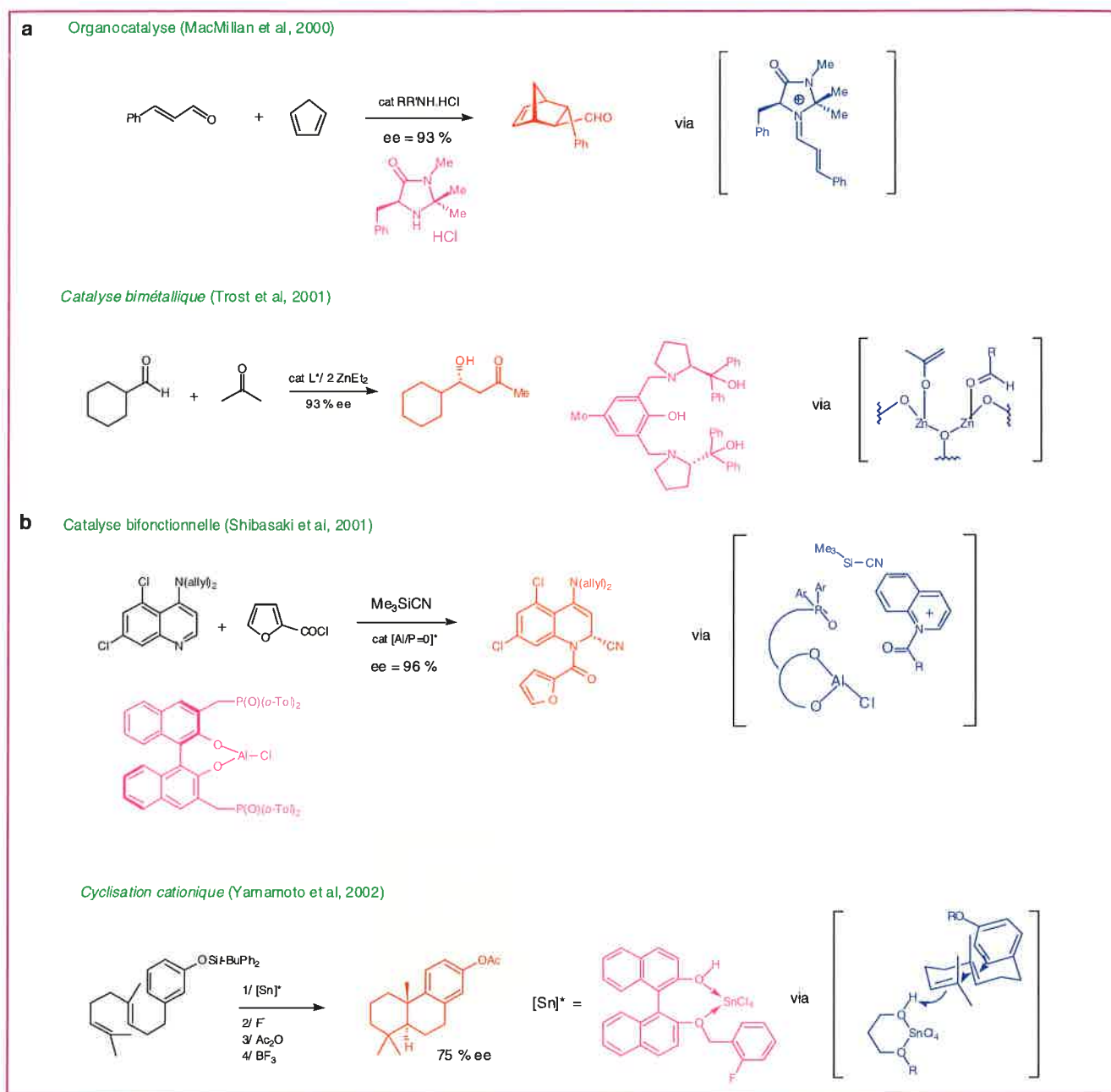


Figure 3.

la littérature de très nombreuses études réalisées sur des réactions de catalyse classique et peu générale, de nombreuses réactions de catalyse restent encore peu ou pas explorées.

Si on prend l'exemple des réactions d'alkylation asymétrique de dérivés carbonylés, on constate qu'une revue récente rend compte de la publication de centaines de ligands chiraux pour la catalyse d'alkylation d'aldéhydes par le diéthylzinc [18]. Or, il est évident pour le spécialiste que cette réaction, initialement importante sur le plan fondamental, est extrêmement limitée quant à son potentiel synthétique. Il n'existe donc pas de méthode générale, efficace et simple à mettre en œuvre pour réaliser une réaction d'alkylation asymétrique par voie catalytique.

De même, de nombreux systèmes très efficaces ont été décrits pour les réactions d'allylation et de crotylation d'aldéhydes. Cette réaction sur des dérivés simples a de

nombreuses applications en synthèse, mais reste souvent encore limitée à des nucléophiles allyliques peu substitués et présente une faible compatibilité fonctionnelle sur le nucléophile. Dans cet ordre d'idée, l'addition de nucléophiles sur les cétones pour la création de carbones quaternaires reste encore très peu développée dans le cadre de la catalyse asymétrique [19]. De même, la conception de réactions de catalyse liées à la chimie cationique et radicalaire reste un excellent défi à l'imagination des spécialistes de catalyse asymétrique. Il faut également insister sur le fait que la catalyse asymétrique a pu se développer grâce aux efforts réalisés dans le domaine des études mécanistiques [20]. Il est évident que les réactions d'hydrogénation asymétrique n'auraient pu connaître autant d'applications dans le domaine industriel sans de nombreuses études mécanistiques réalisées lors de ces trente dernières années.

Enfin, il est nécessaire d'envisager d'abattre les frontières entre les disciplines pour faire évoluer de nombreux domaines de la catalyse asymétrique. La catalyse asymétrique hétérogène reste un domaine encore très peu exploré et pourtant porteur de larges espoirs pour combiner les spécificités et les avantages de ces deux spécialités. De même, la barrière entre la catalyse homogène et la biochimie tend par contre à disparaître pour de nombreuses applications, étant donné les progrès réalisés par exemple dans l'ingénierie des protéines [21]. De nombreux chercheurs rêvent d'ores et déjà aux enzymes modifiées par des cofacteurs organométalliques artificiels et capables de réaliser des opérations de catalyse organométallique classiques. Ces quelques réflexions montrent bien que la catalyse asymétrique a encore un très bel avenir à développer.

Références

- [1] Revue : Stinson, *C&EN News*, Oct. 1 2001, p. 79.
- [2] Kagan H.B., *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, E.N. Jacobsen, A. Pfalz, H. Yamamoto (eds), Springer, Berlin, 1999, 1, p. 9.
- [3] Revue : Blaser H.U., Spindler F., Studer M., *Appl. Cat. A*, 2001, 221, p. 119.
- [4] Revues : a) Blaser H.U., *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, 1999, 3, p. 1427 ; b) Blaser H.-U., *Adv. Synth. Catal.*, 2002, 344, p. 17.
- [5] Akutagawa S., *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, 1999, 3, p. 1461.
- [6] a) Kobayashi S., Mori K., Wakabayashi T., Yasuda S., Hanada K., *J. Org. Chem.*, 2001, 66, p. 5580 ; b) Liu P., Jacobsen E.N., *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, 123, p. 10722 ; c) Fuerstner A., Langemann K., *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, 119, p. 9130 ; d) Lee T.W., Corey E.J., *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, 123, p. 1872.
- [7] Revues : a) Riant O., Kagan H.B., *Chem. Rev.*, 1992, 92, p. 1007 ; b) Gröger G., Vogl E.M., Shibasaki M., *Chem. Eur. J.*, 1998, 4, p. 1137 ; c) Johnson J.S., Evans D.A., *Acc. Chem. Res.*, 2000, 33, p. 325 ; d) Jorgensen K.A., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2000, 39, p. 3558 ; e) Kobayashi S., Manabe K., *Acc. Chem. Res.*, 2002, 35, p. 209.
- [8] Revues : a) Dierkes P., van Leeuwen P.W.N.M., *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1999, p. 1519 ; b) van Leeuwen P.W.N.M., Kamer P.C.J., Reek J.N.H., Dierkes P., *Chem. Rev.*, 2000, 100, p. 2741.
- [9] Revues : a) Girard C., Kagan H.B., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1998, 37, p. 2922 ; b) Vogl E.M., Gröger G., Shibasaki M., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1999, 38, p. 1570 ; c) Feringa B.L., van Delden R.A., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1999, 38, p. 3418 ; d) Soai K., Shibata T., Sato I., *Acc. Chem. Res.*, 2000, 33, p. 382 ; e) Mikami K., Terada M., Korenaga T., Matsumoto Y., Matsukawa S., *Acc. Chem. Res.*, 2000, 33, p. 391 ; f) Mikami K., Terada M., Korenaga T., Matsumoto Y., Ueki M., Angelaud, R., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2000, 112, p. 3532 ; g) Kagan H.B., *Adv. Synth. Catal.*, 2001, 343, p. 227.
- [10] a) Ahrendt K.A., Borth C.J., MacMillan D.W.C., *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, 122, p. 4243 ; b) Trost B.M., Silcoff E.R., Ito H., *Org. Lett.*, 2001, 3, p. 2497 ; c) Takamura M., Funabashi K., Kanai M., Shibasaki M., *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, 123, p. 6801 ; d) Ishihara K., Ishibashi H., Yamamoto H., *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, 124, p. 3647.
- [11] Revues : a) Dalko P., Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2001, 40, p. 3726 ; b) List B., *Synlett*, 2001, p. 1675.
- [12] Revues : a) Rowland G.J., *Tetrahedron*, 2001, 57, p. 1865 ; b) Gröger H., *Chem. Eur. J.*, 2001, 7, p. 5246. c) Woodward S., *Tetrahedron*, 2002, 58, p. 1017 ; d) Matsugana S., Ohshima T., Shibasaki M., *Adv. Synth. Catal.*, 2002, 344, p. 3.
- [13] Revues : a) Hirao T., *Synlett*, 1999, p. 175 ; b) Gansäuer A., Bluhm H., *Chem. Rev.*, 2000, 100, p. 2771 ; c) Bandini M., Cozzi P.G., Umani-Ronchi A., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 2002, p. 919.
- [14] a) Gansäuer A., Lauterbach T., Bluhm H., Noltemeyer M., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1999, 38, p. 2909 ; b) Bensari H., Renaud J.-L., Riant O., *Org. Lett.*, 2001, 3, p. 3863 ; c) Bandini M., Cozzi P.G., Melchiorre P., Umani-Ronchi A., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1999, 38, p. 3357 ; d) Bandini M., Cozzi P.G., Umani-Ronchi A., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2000, 39, p. 2327 ; e) Bandini M., Cozzi P.G., Umani-Ronchi A., *Polyhedron*, 2000, 19, p. 537.
- [15] Revues : a) Hagemeyer A., Jandeleit B., Liu Y., Poojary D.M., Turner H.W., Volpe Jr A.F., Weinberg W.H., *Appl. Cat. A*, 2001, 221, p. 23 ; b) Reetz M.T., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2001, 40, p. 284 ; c) Shimizu K.D., Snapper M.L., Hoveyda A.H., *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, 1999, 3, p. 1389.
- [16] a) Revue : Bein T., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1999, 38, p. 323 ; b) de Bellefon C., Tanchoux N., Caravieilhès S., Grenouillet P., Hessel V., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2000, 39, p. 3442.
- [17] Revue : Tsukamoto M., Kagan H.B., *Adv. Synth. Catal.*, 2002, 344, p. 1.
- [18] Revue : Pu L., Yu H.-B., *Chem. Rev.*, 2001, 101, p. 757.
- [19] Pour une référence récente, voir Deng H., Isler M.P., Snapper M.L., Hoveyda A.H., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2002, 41, p. 1009.
- [20] Les études cinétiques de l'équipe de D.G. Blackmond constituent, par exemple, un support puissant pour l'élucidation de nombreux mécanismes de catalyse asymétrique : a) Blackmond D.G., *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, 123, p. 545 ; b) Rosner T., Sears P.J., Nugent W.A., Blackmond D., *Org. Lett.*, 2000, 2, p. 2511 ; c) Sun Y., Wang J., Leblond C., Landau R.N., Laquirada J., Sowa Jr J.R., Blackmond D.G., *J. Mol. Cat. A*, 1997, 115, p. 495.
- [21] Revue : Powell K.A., Ramer S.W., del Cardayré S.L., Stemmer W.P.C., Tobin M.B., Longchamp P.F., Huisman G.W., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2001, 40, p. 3948. Voir en particulier les travaux de M.T. Reetz : Reetz M.T., Wilensek M., Zha D., Jaeger K.-E., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2001, 40, p. 3589 et références incluses.



Oliver Riant

est professeur à l'Unité de Chimie organique et médicinale du Département de chimie à Louvain-la-Neuve*.

* Unité de Chimie organique et médicinale, Département de Chimie, Bât. Lavoisier, place Louis Pasteur 1, B-1348 Louvain-la-Neuve, Belgique.

Tél. : +32 (10) 47 87 77 ou 27 40 (secrétariat).

Fax : +32 (10) 47 41 68.

E-mail : riant@chim.ucl.ac.be

Les réactions de cyclisation

La mise au point de nouveaux accès à des composés cycliques (carbocycles et hétérocycles) constitue depuis longtemps une préoccupation dominante du chimiste de synthèse. Ce point est fondamental en *synthèse totale* car des éléments cycliques sont présents dans la structure d'un grand nombre de produits naturels. Cela l'est tout autant en recherche de *nouvelles molécules bioactives*, des hétérocycles de structures variées étant des éléments importants de la bioactivité. De très grands classiques de la synthèse organique (annélation de Robinson, réaction de Diels-Alder etc...) sont encore utilisés massivement et soulèvent un grand intérêt pour l'amélioration de leurs performances (recherche de conditions douces, accroissement des sélectivités, mise en « cascade » avec d'autres réactions pour parvenir en une seule opération à un système polycyclique etc...) Tous ces points sont évoqués dans d'autres parties de cet ouvrage, notamment en ce qui concerne la réaction de Diels-Alder.

Cette partie décrira les développements qui ont peut être le plus marqué les années 90. Ils concernent une simplification poussée des modes d'obtention des *molécules polycycliques*, plusieurs cycles se formant successivement en une seule opération avec de fortes sélectivités. Ainsi, Max Malacria et coll. montreront le développement spectaculaire des cyclisations radicalaires et la diversité des édifices

auxquels elles peuvent conduire. Le travail de pionnier de Marc Julia aura été à la base d'un domaine particulièrement fécond. En parallèle, les progrès récents de la catalyse par des complexes de métaux de transition, palladium notamment, auront permis d'envisager des *cascales* de cyclisations à partir de composés acycliques polyinsaturés. C'est ce formidable essor que Armin de Meijere et coll. illustreront par quelques exemples judicieusement choisis.

On pourra au passage noter que ces polycyclisations, radicalaires et métallo-assistées, s'effectuent dans des conditions particulièrement douces et qu'elles constituent d'autres exemples de *synthèse propre* (voir partie suivante).

A côté de ces réactions de polycyclisation, un autre domaine a connu des avancées spectaculaires : celui de l'obtention des « grands cycles » qui restait un défi mal résolu par l'utilisation des hautes dilutions. La cyclisation par métathèse qui extrapole une réaction utilisée de longue date en pétrochimie et valorise des catalyseurs déjà anciens, a fait faire un grand pas dans l'obtention des macrocycles, tout en résolvant des problèmes restés latents dans celle de molécules comportant un cycle à 6 éléments. Par quelques exemples soigneusement sélectionnés, Alois Fürstner rendra compte de ces avancées auxquelles il a notablement contribué.



Radical cyclization

Anne-Lise Dhimane, Louis Fensterbank, Emmanuel Lacôte et Max Malacria

Résumé

La cyclisation radicalaire

Cet article est une revue de l'état de l'art des cyclisations radicalaires. Les caractéristiques générales de ces réactions sont données dans la première partie. Cela inclut un historique avec la mise en perspective de deux principaux développements dédiés aux réactions en cascade conduisant à des molécules polycycliques complexes (incluant la synthèse totale de produits naturels) et aux cyclisations asymétriques.

Mots-clés

Radicaux libres, cascades, synthèse asymétrique, synthèse totale.

Key-words

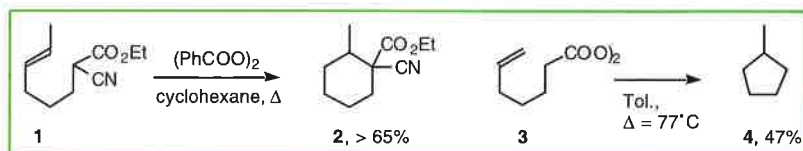
Free-radicals, cascades, asymmetric synthesis, total synthesis.

Because of their high versatility, selectivity and compatibility with densely functionalized substrates, radical cyclizations are now frequently introduced in retrosynthetic strategies and have already led to the total synthesis of various and relevant natural products [1]. Two recent contributions fully illustrate this. Thus, Danishefsky used a 5-*exo-trig* cyclization of a vinyl radical onto a highly congested butenolide system as a key step in the total synthesis of (±)-merrilactone [2], and Lee exploited a 6-*endo-trig*, 6-*exo-trig* tandem of radical cyclizations to construct the central core of Lasonolide A [3]. From an historical point of view [4], it is interesting to note that the first examples of radical cyclizations (5-*exo-trig*) have been described by polymer chemists [5], and then by physical chemists in the gas phase [6] or in photochemical studies [7]. The first studies in solution phase which paved the way for further synthetic interests were reported by Julia in 1960 [8] and by Lamb in 1963 [9]. In Julia's seminal work, it was showed that unsaturated cyanoesters like **1** could undergo a 6-*endo-trig* cyclization (adduct **2**) when heated in presence of peroxide in boiling cyclohexane. Further examples of this process were given including notable entries in the formation of polycyclic adducts via a very pioneering version of what we would call now a radical cascade, as well as probably one of the first example of asymmetric radical cyclization involving a (-)-menthyl ester, resulting in an asymmetric induction of 30% [4a]. In parallel to this, Lamb observed that the thermal decomposition of 6-heptenoyl peroxide **3** gave methylcyclopentane **4** as the major adduct, something that was considered quite puzzling at that time since it corresponded to the anti-Kharash adduct (*scheme 1*). The irreversibility of the reaction in their conditions was demonstrated and it was concluded that the 5-*exo* mode of cyclization originated from kinetic control. This also suggested that the cyclization involving the cyanoester was reversible to afford the most stable cyclohexyl radical. All this was confirmed by physical organic studies [4b] and the 5-hexenyl radical cyclization became the cornerstone of

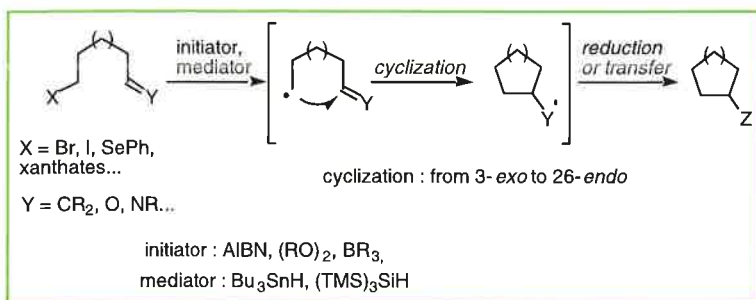
radical chemistry. Its kinetics [10], modelisation (Beckwith-Houk model) [11] and stereochemical attributes [12] have been fully addressed.

So how could things further evolve? It was clear that this system could lend itself to variations on different parameters. With the development of the radical chain reaction [13], different sources of alkyl, vinyl [14], aryl or acyl [15] radicals had to be found and halides (bromide or iodide, seldom chloride), seleno or to a lesser extent thio and nitro groups have been extensively employed. The Barton-type deoxygenation reaction, followed by the development of the xanthate chemistry has also opened versatile alternatives for the generation of cyclizing radicals [16]. It should also be mentioned that heteroradicals like alkoxy [17], nitrogen- [18] and sulfur-centered [19] radicals can also be engaged in radical cyclizations. The radical cyclization step can also follow a previous radical step like an addition to an unsaturated partner [20], or a radical translocation step [21]. Traditional initiators are peroxides, azobisisobutyronitrile (AIBN) and congeners. The recently introduced trialkylborane/O₂ system [22] allows to work at low temperature and in aqueous media [23]. Tin hydride mediators have shown a great versatility [24]. However, for very specialized applications, like slow hydride delivery, germanes and silanes have been utilized. Among them, Chatgililoglu's tris(trimethylsilyl)silane occupies a prominent position [25]. It is commercially available, non toxic and has proven to be a valid substitute for tributyltinhydride in the majority of radical chain reactions. This development of substitutes also corresponds to an important need, since the use of tin-based reagents displays several drawbacks like toxicity and the difficult removal of tin residues. Several options have been looked at including for instance special work-up procedures, catalytic processes, and the developments of new reagents or reducing agents whose enumeration would be beyond the scope of this article [26] (*scheme 2*). In the same line, it should be mentioned that radical cyclizations can also be operated as atom transfer reactions [27] and that a variety of metal-catalyzed or mediated processes relying for instance on manganese (III) [28] (Snider type) or samarium (II) have been worked out [29]. Photochemical processes can also be used for green radical chemistry [30].

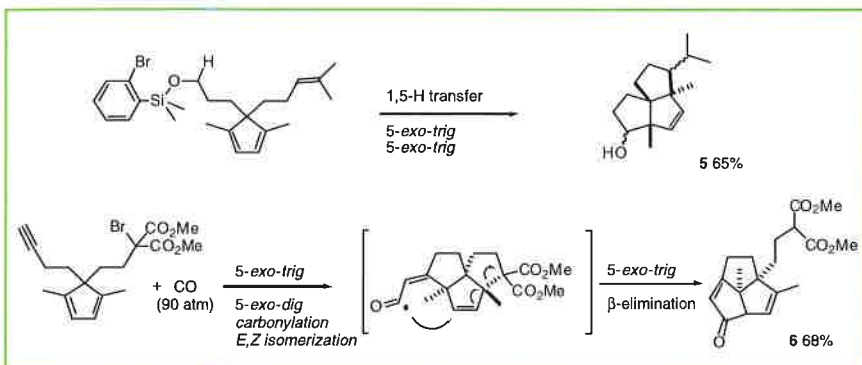
The nature of the radical acceptor is the other key partner. The work of Giese on intermolecular radical



Scheme 1.



Scheme 2.



Scheme 3.

additions (the Giese reaction) has drawn important guidelines on the match/mismatch of radicals with olefinic partners by using the frontier orbital theory. The role of steric effects on the regio- and stereoselectivity was also rationalized [31]. These findings could also be transposed to intramolecular additions. Thus, alkenes, alkynes but also arenes and allenes [32] are common acceptors. But heteropartners like carbonyl derivatives (aldehydes, and ketones) [33], as well as partners based on C-N double bonds (imine, hydrazone, oximes...) and nitriles [34] have yielded versatile synthetic applications.

Another less common, but synthetically useful type of ring closure, is the cyclization by homolytic substitution [35].

Finally an important question raises: what size of cycles can be made? From a rapid glance at the literature, it appears that besides the highly common 5- and also 6-membered rings, small rings (cyclopropanes or cyclobutanes), macrocycles (up to 26-membered ring) [36] and even medium-size rings (cyclooctanes) [37] can be assembled through radical processes. In the latter cases, tricks had to be devised to overcome these difficult modes of cyclization. Thus for cyclopropanes or cyclobutanes, unless a particularly stabilized radical is generated [38], a fast irreversible step has to be consecutive to the cyclization step, serving as a driving force that beats the high reversibility of these cyclizations. This can be for instance a fast oxidation [39] or reduction [40] of the radical intermediate, an intermolecular radical trapping [41] or an intramolecular one like cyclization [42] or translocation step [43], and a β-elimination step [44]. Conformational effects like *gem*-disubstituent effects have also

been used [45]. For macrocycles, high-dilution are often required as well as activated radical traps (Michael acceptors) [46]. It is also noteworthy that radical processes are ideal tools for promoting cyclizations like 5-*endo*-trig [47] or 4-*exo*-dig [43] which are forbidden according to Baldwin.

Cascades

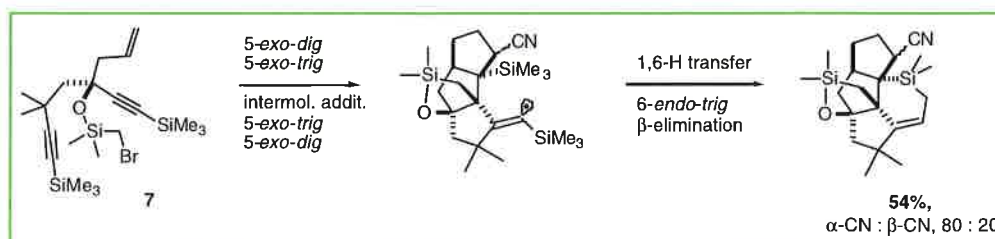
Because a radical cyclization gives birth to a new radical species that can also engage in a new radical cyclization and so on, a great number of synthetic sequences involving radical cyclizations in cascades have been devised. This principle was initially worked out on tandem radical cyclizations relying on a cyclopentene templating ring. Landmarks in this concept include for instance the total synthesis of hirsutene by Curran [48], and a more elaborated version relying on the use of samarium (II) chemistry and leading to an advanced precursor of hypnophillin and coriolin [49]. Among the examples proceeding from a cyclopentadiene precursor, angular triquinane **5** was also reached by Curran based on a key 1,5-H transfer [50] as well as an angularly fused tricyclic ketone **6** prepared by Ryu and Curran through a key isomerization of an α,β-unsaturated acyl radical obtained via a radical carbonylation of a vinyl radical intermediate [51] (scheme 3).

Cascades starting from acyclic precursors are particularly ambitious. Since the first examples reported by Beckwith in 1985 [52], many sophisticated polycyclic skeletons including steroids [53], homosteroids [54], diterpenes [55], and also triquinanes [56] have been assembled. Among them, a linear triquinane framework emerged from an acyclic enediyne bromomethyl dimethyl silyl (BMDMS) ether **7** by a cascade mixing intra and intermolecular radical additions and also H-transfer and β-elimination [57] (scheme 4).

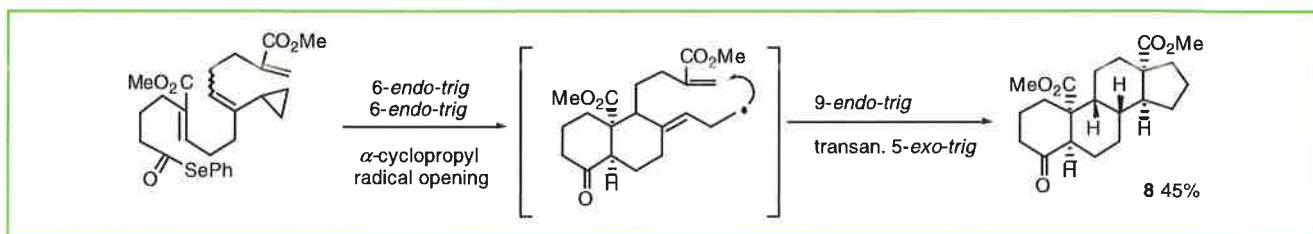
Pattenden recently illustrated the potentiality of the opening of α-cyclopropyl radical associated with a 6-*endo* tandem, 9-*endo* macrocyclization and transannular processes to form efficiently a steroidal skeleton **8** [58] (scheme 5).

Transannular radical cascade constitutes an adaptable strategy to both natural protoilludane, as illustrated by the biomimetic total synthesis of *epi*-illudol **9** [59], or the efficient access to linear triquinane framework **10** [60] depending on the propargylic position chosen for the radical generator BMDMS ether (scheme 6).

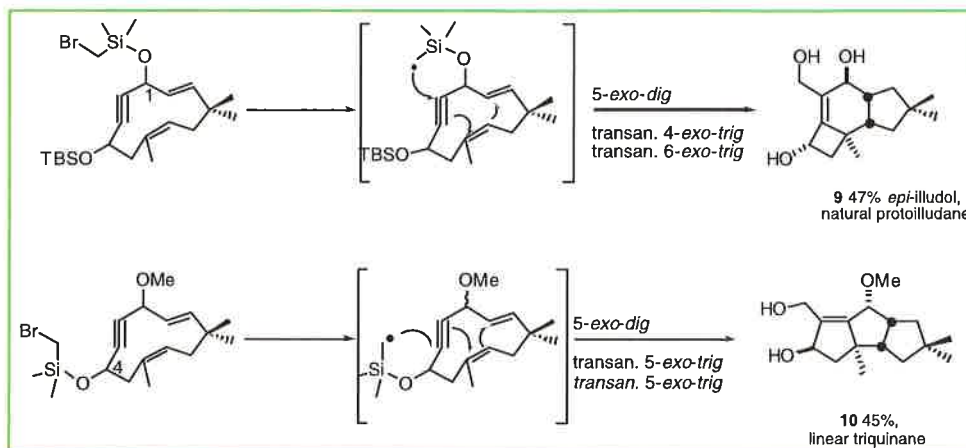
The fascinating structural complexity of natural alkaloids can be solved elegantly by radical cyclizations, as described for example in 2002 by Zard relying on the closure of an amidyl radical **11** to build the tetracyclic skeleton of 13-deoxyserratine [61], and by Murphy proposing a tandem



Scheme 4.



Scheme 5.



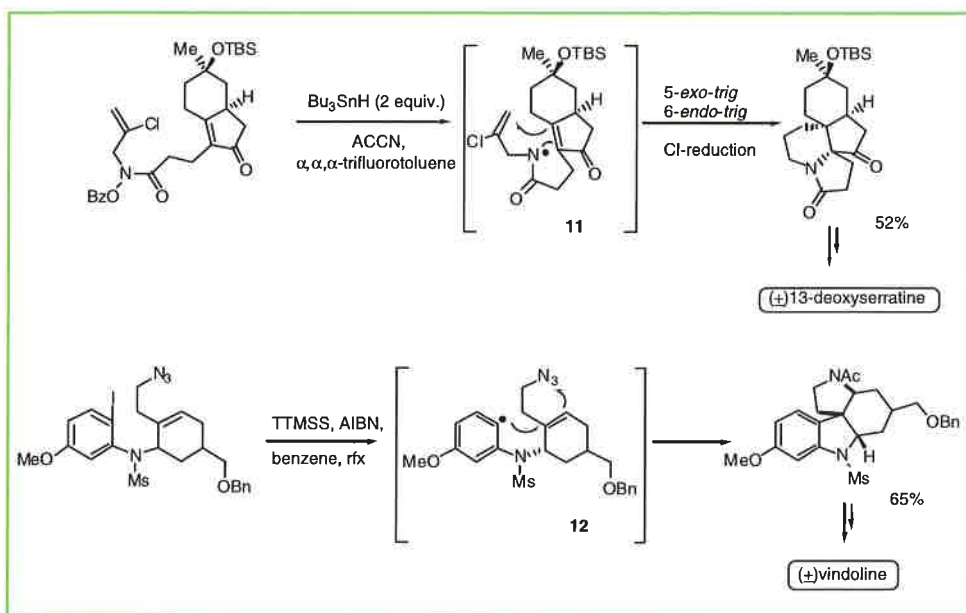
Scheme 6.

radical cyclization from an iodoaryl azide **12** to assemble the ABCDE tetracyclic framework of vindoline [62] (scheme 7).

The few examples presented, chosen among so many contributions [63], constitute a thorough overview of the potentialities of the radical cascade in building highly elaborated polycyclic compounds.

Asymmetric radical cyclizations

Aside of diastereoselective reactions which will not be covered here, asymmetry can be introduced in three



Scheme 7.

possible ways: a chiral auxiliary can be put either on the radical or on the double bond undergoing cyclization; chiral information can be transferred to the reagents from a suitable chiral additive.

Chiral auxiliary on the radical

Following the aforementioned seminal work by Julia, other groups addressed the transfer of chirality from a chiral auxiliary attached to the prochiral radical. One of the main players in this field is the Snider group who reported the Mn(III)-based oxidative cyclization of unsaturated β -ketosulfonides [64]. Thus, precursor **13** led to bicyclic

adduct **14** via a totally selective radical cascade (scheme 8). Yield in **14** is acceptable (44%). A thorough study on the nature of the chiral auxiliary and the length of the tether has shown that yields in cyclized products can be increased with chiral ketoesters, but at the expense of the diastereoselection [65]. Ketoamides give bad yields but good de's.

This findings apply also to cascades (see above). A very nice extension has been reported by Yang, who showed that lanthanide Lewis acids could spectacularly improve the de's obtained with phenylmenthol ester derivatives driving them up to 38:1 ds [66-68].

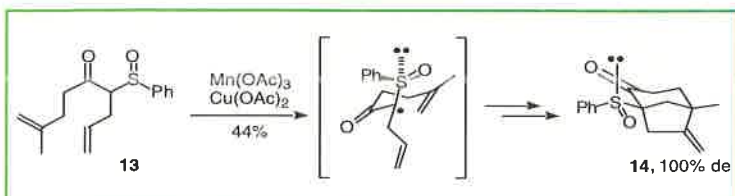
Renaud was recently able to get excellent diastereoselectivity for the tin-mediated radical cyclization of α -sulfinyl radicals [69], a challenge he [70] and Tsai [71] tackled inconclusively ten years ago.

Another important pioneering contribution has been made by Curran, who was able to perform a 9:1 selective cyclization of α -amide radicals derived from the Oppolzer sultam [72].

Other strategies involve activation of a C-H bond of chiral acetals and give good de's in α -chiral cyclopentanones [73]. Nonetheless, the scope of this reaction is limited by unwanted competitive 1,5-H translocation on most of the auxiliaries.

Chiral auxiliaries attached to the unsaturated moiety

The obvious alternative to the previous strategy would be to put the auxiliary

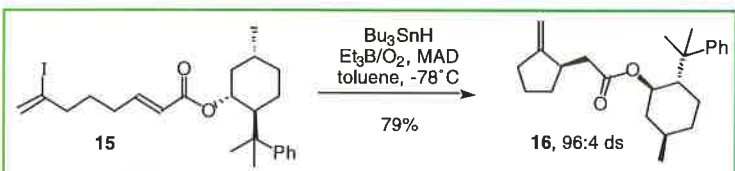


Scheme 8.

onto the double bond undergoing cyclization. A lot of chemists devoted their efforts to that question, which can be divided in two main parts, depending on the position of the chiral group relative to the reacting carbon.

2-1- β -selectivity

Hart was one of the first to address this theme. The cyclization of 8-phenylmenthyl α,β -unsaturated esters was not selective because of the low conformational rigidity of his system [74]. An elegant solution to this problem was reported by Nishida, who carried out the cyclization of iodoester **15** in the presence of a bulky Lewis acid [75]. MAD plays the role of a conformational lock. Approach of the radical occurs *anti* to the π -stacked phenyl group and leads to **16** as a nearly unique diastereomer (scheme 9).



Scheme 9.

Other examples in that domain include our work on 2-sulfinyl enol ethers [76], or Badone's work with Evans' oxazolidinones [77]. In the latter case, a Lewis acid is required to get acceptable selectivities.

Overall, β -control has proved quite difficult to master in a satisfactory manner, mainly because of the conformational freedom and/or the remoteness of the chiral auxiliary from the prochiral carbon characterizing most of the systems. These two limitations see their influence decrease when looking at chiral auxiliaries attached in the α position.

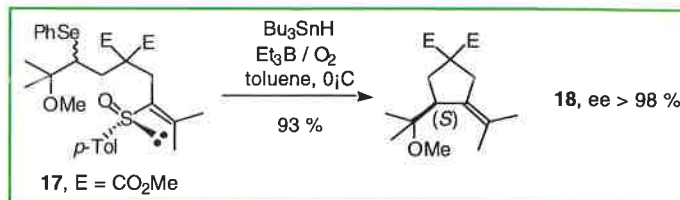
2-2- α -selectivity

Porter was the first to report a high selectivity in such a case [78]. Macrocyclization of a γ -keto C_2 -symmetric acrylamide led to both the 14 and 15-membered rings. The 14-*exo-trig* attack proceeded with no selectivity (β -control), while the 15-*endo-trig* (α -control) was totally diastereoselective. This example illustrates quite nicely the differences between α - and β -control.

Chiral enamines were also studied for asymmetric 4-*exo-trig* cyclizations, but they lead to moderate selectivities [79]. This disappointing result could arise from the nature of the strained transition state.

We devised a tandem α -cyclization/ β -elimination of prochiral radicals onto vinylsulfoxides [80]. In this process, the sulfinyl group acts as a self-immolative chiral auxiliary leading to a totally enantioselective alkenylation of the radical (scheme 10).

Good stereocontrol was made possible by an allylic strain-induced freeze of the system's liberty, which is a prerequisite

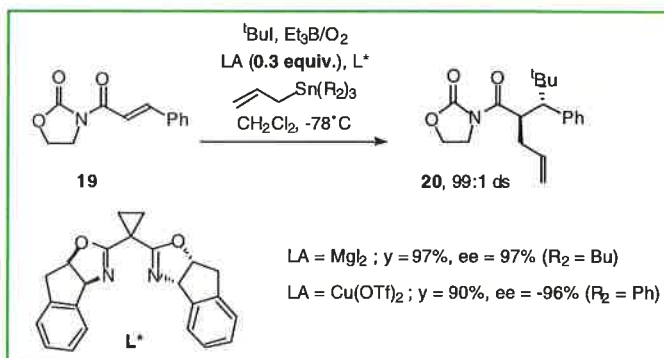


Scheme 10.

for success. More, addition of oxophile aluminum-based Lewis acids leads to almost complete inversion of the selectivity. The absolute configuration of the product can thus be tuned only by choosing the reaction conditions.

Chiral additives

In contrast to the other options, this route has scarcely been studied. This reflects the difficulty in finding catalytic radical processes. Some enantioselectivity has been reported by Nishida who used stoichiometric amounts of binol aluminated derivatives [81]. Ee's are low. The impressive work by Sibi has so far been limited to intermolecular reactions [82-83]. In the example shown below, oxazolidinone could undergo enantioselective catalytic radical addition to quantitatively give **20** (scheme 11). Depending on the choice of the metal, one enantiomer or the other can be prepared from the same ligand. One can just hope such a result can be extended to radical cyclizations, pushing the frontier one step forward.



Scheme 11.

Conclusion

It appears from this overview that the radical process of cyclization is now mature. The variety of precursor patterns giving birth to a myriad of organic substrates, the possibility of running the reactions in cascade as well as the high diastereocontrols that can be reached render the radical cyclizations particularly attractive and versatile for the synthetic community.

References

- [1] Jasperse C.P., Curran D.P., Fevig T.L., *Chem. Rev.*, **1991**, *91*, p. 1237.
- [2] Birman V.B., Danishefsky S.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, p. 2080.
- [3] Lee E., Song H.Y., Kang J.W., Kim D.-S., Jung C.-K., Joo J.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, p. 384.
- [4] For good overviews, see: a) Julia M., *Pure and Applied Chemistry*, **1967**, *15*, p. 167; b) Surzur J.-M., *Reactive Intermediates*, R.A. Abramovitch (éd.), Plenum Press, New York and London, **1982**, *2*.
- [5] a) Butler G.B., Angelo R.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, p. 3128; b) Marvel C.S., Vest R.D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, p. 5771.

- [6] Arai S., Sato S., Shida S., *J. Chem. Phys.*, **1960**, *33*, p. 1277.
 [7] Gordon A.S., Smith S.R., *J. Phys. Chem.*, **1962**, *66*, p. 521.
 [8] Julia M., Surzur J.-M., Katz L., *C. R. Acad. Sci. Ser. C.*, **1960**, *251*, p. 1030.
 [9] Lamb R.C., Ayers P.W., Toney M.K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, p. 3483.
 [10] a) Chatgililoglu C., Ingold K.U., Scaiano J.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, p. 7739; b) Newcomb M., *Tetrahedron*, **1993**, *49*, p. 1151.
 [11] a) Beckwith A.L.J., Schiesser C.H., *Tetrahedron*, **1985**, *41*, p. 3925; b) Spellmeyer D.C., Houk K.N., *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, p. 959.
 [12] Curran D.P., Porter N.A., Giese B., *Stereochemistry of Radical Reactions*, VCH Weinheim, **1996**.
 [13] Walling C., *Tetrahedron*, **1985**, *41*, p. 3887.
 [14] Stork G., Baine N.H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, p. 2321.
 [15] Chatgililoglu C., Crich D., Komatsu M., Ryu I., *Chem. Rev.*, **1999**, *99*, p. 1991.
 [16] a) Crich D., Quintero L., *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, p. 1413; b) Zard S.Z., *Radicals in Organic Synthesis*, P. Renaud, M.P. Sibi, Eds., Wiley-VCH Weinheim, **2001**, *1*, p. 90.
 [17] Hartung J., *Radicals in Organic Synthesis*, P. Renaud, M.P. Sibi, Eds., Wiley-VCH Weinheim, **2001**, *2*, p. 427.
 [18] Stella L., *Radicals in Organic Synthesis*, P. Renaud, M.P. Sibi, Eds., Wiley-VCH Weinheim, **2001**, *2*, p. 407.
 [19] Bertrand M.P., Ferreri C., *Radicals in Organic Synthesis*, P. Renaud, M.P. Sibi, Eds., Wiley-VCH Weinheim, **2001**, *2*, p. 485.
 [20] For the initial addition of a stannyl radical onto an alkyne, see: Stork G., Mook R.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, p. 2829; Onto a carbonyl derivative, see: Enholm E., Burroff J.A., *Tetrahedron*, **1997**, *53*, p. 13583.
 [21] Curran D.P., Shen W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, p. 6051.
 [22] a) Brown H.C., Midland M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1972**, *11*, p. 692; b) Nozaki K., Oshima K., Utimoto K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, p. 2547; c) Ollivier C., Renaud P., *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, p. 3415.
 [23] Yorimitsu H., Shinobuko H., Oshima K., *Synlett*, **2002**, p. 674.
 [24] a) Kuivila H.G., *Synthesis*, **1970**, p. 499; b) Pereyre M., Quintard J.-P., Rahm A., *Tin in Organic Synthesis*, Butterworths London, Boston, **1987**.
 [25] Chatgililoglu C., *Acc. Chem. Res.*, **1992**, *25*, p. 188.
 [26] For good overviews: a) Studer A., Amrein S., *Synthesis*, **2002**, p. 835; b) Baguley P.A., Walton J.C., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, p. 3072.
 [27] Byers J., *Radicals in Organic Synthesis*, P. Renaud, M.P. Sibi, Eds., Wiley-VCH Weinheim, **2001**, *1*, p. 72.
 [28] Melikyan G.G., *Org. React. (N. Y.)*, **1997**, *49*, p. 427.
 [29] Molander G.A., Harris C.R., *Tetrahedron*, **1998**, *54*, p. 3321.
 [30] Cossy J., *Radicals in Organic Synthesis*, P. Renaud, M.P. Sibi, Eds., Wiley-VCH Weinheim, **2001**, *1*, p. 229.
 [31] Giese B., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1983**, *22*, p. 753; Fischer H., Radom L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, p. 1340.
 [32] Apparu M., Crandall J.K., *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, p. 2125.
 [33] a) Flies F., Lalonde R., Maillard B., *Tetrahedron Lett.*, **1976**, *17*, p. 439; b) Huang C.-H., Chang S.-Y., Wang N.-S., Tsai Y.-M., *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, p. 8983 and references therein.
 [34] Fallis A.G., Brinza I.M., *Tetrahedron*, **1997**, *53*, p. 17543.
 [35] a) Curran D.P., Gabarda A.E., *Tetrahedron*, **1999**, *55*, p. 3327; b) Schiesser C.H., Wild L.M., *Tetrahedron*, **1996**, *52*, p. 13265.
 [36] Handa S., Pattenden G., *Contemporary Organic Synthesis*, **1997**, p. 196.
 [37] a) Lee E., Yoon C.H., Lee T.H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, p. 10981; b) Fensterbank L., Mainetti E., Devin P., Malacria M., *Synlett*, **2000**, p. 1342; c) Marco-Contelles J., de Opazo E., *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, p. 3705 and references therein.
 [38] a) Fremont S.L., Belletire J.L., Ho D.M., *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, p. 2335; b) Srikrishna A., Viswajananani R., Jagadeeswar Reddy T., Vijaykumar D., Praveen Kumar P., *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, p. 5232 and references therein.
 [39] D'Annibale A., Pesce A., Resta S., Trogolo C., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, p. 1829.
 [40] a) Ozaki S., Matsui E., Waku J., Ohmori H., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, p. 2705; b) Johnston D., McCusker C., Procter D.J., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, p. 4913; c) David H., Afonso C., Bonin M., Doisneau G., Guillerez M.G., Guibé F., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, p. 8557.
 [41] Gill G.B., Pattenden G., Reynolds S.J., *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, p. 3229.
 [42] Devin P., Fensterbank L., Malacria M., *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, p. 6764 and references therein.
 [43] Bogen S., Fensterbank L., Malacria M., *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, p. 819.
 [44] a) Ferjonc Z., Saicic R.N., Cekovic Z., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, p. 4165; b) Denis R.C., Gravel D., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, p. 4531; c) Cassayre J., Quiclet-Sire B., Saunier J.-B., Zard S.Z., *Tetrahedron*, **1998**, *54*, p. 1029.
 [45] Jung M.E., Marquez R., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, p. 6521 and references therein.
 [46] Porter N.A., Magnin D.R., Wrigth B.T., *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, p. 2787.
 [47] Ishibashi H., Sato T., Ikeda M., *Synthesis*, **2002**, p. 695.
 [48] Curran D.P., Flakiewicz D.M., *Tetrahedron*, **1985**, *41*, p. 3943.
 [49] Fevig T.L., Elliott R.L., Curran D.P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *110*, p. 5064.
 [50] Schwartz C.E., Curran D.P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, p. 9272.
 [51] Curran D.P., Sisko J., Balog A., Sonoda N., Nagahara K., Ryu I., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, p. 1591.
 [52] Beckwith A.L.J., Schiesser C.H., *Tetrahedron*, **1985**, *41*, p. 3925.
 [53] a) Batsanov A., Chen J., Gill G.B., Pattenden G., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, p. 7845; b) Heinemann C., Demuth M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, p. 4894.
 [54] Zoretic P.A., Fang H., Ribeiro A.A., *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, p. 7213.
 [55] Snider B.B., Kiselgof J.Y., Foxman B.M., *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, p. 7945.
 [56] Saicic R.N., Cekovic Z., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, p. 7845.
 [57] Devin P., Fensterbank L., Malacria M., *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, p. 6764.
 [58] Handa S., Pattenden G., Li W.-S., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1998**, *63*, p. 311.
 [59] Rychlet Elliott M., Dhimane A., Malacria M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, p. 3427.
 [60] Aïssa C., Dhimane A.-L., Malacria M., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2002**, *41*, p. 3284.
 [61] Cassayre J., Gagosz F., Zard S.Z., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2002**, *41*, p. 1783.
 [62] Zhou S.-Z., Bommezzijn S., Murphy J.A., *Org. Lett.*, **2002**, *4*, p. 443.
 [63] *Radicals in Organic Synthesis*, P. Renaud, M.P. Sibi, Eds., Wiley-VCH Weinheim, **2001**, *2*.
 [64] Snider B.B., Wan B.Y.F., Buckman B.O., Foxman B.M., *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, p. 328.
 [65] Zhang Q., Mohan R.M., Cook L., Kazanis S., Peisach D., Foxman B.M., Snider B.B., *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, p. 7640.
 [66] Yang D., Ye X.-Y., Gu S., Xu M., *Book of Abstracts, 218th ACS National Meeting, New Orleans, Aug. 22-26 1999*, ORGN-148.
 [67] Yang D., Xu M., Bian M.-Y., *Org. Lett.*, **2001**, *3*, p. 111.
 [68] For a review of the effect of Lewis acids in radical chemistry, see: Renaud P., Gerster M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, p. 2562.
 [69] Imboden C., Bourquard T., Corminboeuf O., Renaud P., Schenk K., Zahouily M., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, p. 495.
 [70] Renaud P., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, p. 4601.
 [71] Tsai Y.-M., Ke B.-W., Lin C.-H., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, p. 6047.
 [72] Curran D.P., Shen W., Zhang J., Heffner T.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, p. 6738.
 [73] Bertrand M.P., Crich D., Nougier R., Samy R., Stien D., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, p. 3588.
 [74] Hart D.J., Tsai Y.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, p. 8209.
 [75] Nishida M., Ueyama E., Hayashi H., Ohtake Y., Yamaura Y., Yanaginuma E., Yonemitsu O., Nishida A., Kawahara N., *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, p. 6455.
 [76] Zahouily M., Journet M., Malacria M., *Synlett*, **1994**, p. 366.
 [77] Badone D., Bernassau J.-M., Cardamone R., Guzzi U., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, p. 535.
 [78] Porter N.A., Lacher B., Chang V.H.T., Magnin D.R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, p. 8309.
 [79] Ishibashi H., Kameoka C., Sato T., Ikeda M., *Synlett*, **1994**, p. 445.
 [80] Delouvié B., Fensterbank L., Lacôte E., Malacria M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, p. 11395.
 [81] Nishida M., Hayashi H., Nishida A., Kawahara N., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1996**, p. 579.
 [82] Sibi M.P., Ji J., Wu J.H., Guertler S., Porter N.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, p. 9200.
 [83] Sibi M.P., Chen J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, p. 9472.



A.-L. Dhimane



L. Fensterbank

Anne-Lise Dhimane¹ est maître de conférences, Louis Fensterbank² et Emmanuel Lacôte³ sont chargés de recherche dans le Laboratoire de chimie organique (UMR 7611 CNRS-Paris VI)*, dirigé par le professeur Max Malacria⁴.



E. Lacôte



M. Malacria

* Tour 44, 2^e étage, case 229, 4 place Jussieu, 75252 Paris Cedex 05.
 Tél. : 01 44 27 35 85.
 Fax : 01 44 27 73 60.
<http://www.ccr.jussieu.fr/umr7611/home.html>
 E-mails : ¹adhimane@ccr.jussieu.fr
²fensterb@ccr.jussieu.fr
³lacote@ccr.jussieu.fr
⁴malacria@ccr.jussieu.fr

Metal-assisted cyclizations

Cascade and domino reactions

Armin de Meijere and Michael Schelper

Summary Domino and cascade cyclizations provide one of the most elegant and economic accesses to complex carbon frameworks. In particular, transition metal-mediated and -catalyzed reactions offer an almost endless number of synthetic pathways from simple precursors to elaborate molecules. In the following overview emphasis is placed on some of the more impressive developments in this field within the last decade, spanning a circle from the very recent developments of rhodium-catalyzed cycloaddition reactions over the almost classical palladium-catalyzed oligocyclizations to the multifold reaction possibilities of Fischer carbene complexes.

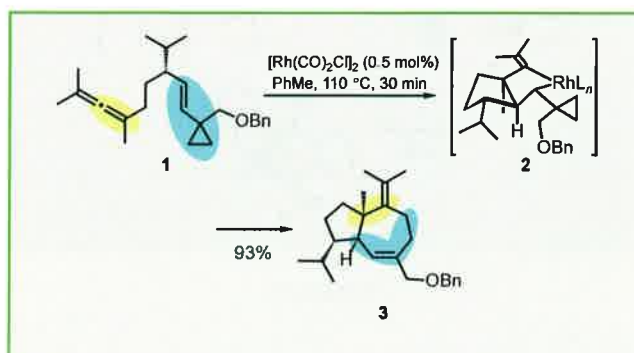
Key-words Transition metals, domino reactions, cascade cyclizations, catalysis, metal-template synthesis.
Mots-clés Métaux de transition, réactions en dominos, cyclisations en cascade, catalyse, synthèse assistée par les métaux.

During the last two decades, impressive new synthetic methodologies based on transition metal-mediated and -catalyzed transformations have surfaced. Among them, so-called domino or cascade reactions, in which substantially more than two new carbon-carbon or carbon-heteroatom bonds are formed in a single operation, provide the most elegant and efficient access to carbo- and heterooligocyclic systems with two or more annelated and/or spiroannellated rings. Although a variety of metals – such as aluminum, chromium, cobalt, indium, iron, manganese, magnesium, platinum, samarium, titanium, tungsten, zinc and zirconium – have been applied to mediate cascade cyclizations, the majority of metal-catalyzed cascade cyclizations have been reported for ruthenium, rhodium and in particular palladium catalysts.

In general, cascade reactions either start with the coordination of two carbon-carbon multiple bonds at the metal center or by oxidative addition of a carbon-heteroatom bond to the catalytically active metal species and subsequent carbometallation of a further multiple bond. In order to make multiple consecutive couplings possible, it is necessary to prevent premature separation of the catalyst from the substrate. The possibility to generate « living » metal intermediates by blocking β -hydride elimination or similar reductive elimination steps therefore is crucial for the success of these cascade reactions. The term « relais » has been introduced to describe a carbon-carbon multiple bond, that may undergo carbometallation to yield an intermediate which has no facile elimination process available and can thus carry the reaction cascade ahead. Most frequently, alkynes yielding kinetically stable alkenyl-palladium species, bicycloalkenes (like norbornene) giving bicycloalkylpalladium intermediates without *syn*-orientated β -hydrogens due to prevented internal rotation, and simple alkenes lacking β -hydrogens, are employed for this purpose. Eventually, all of such cascades are terminated by either a reductive elimination, a β -hydride elimination or by trapping of the intermediate metal complex by nucleophiles.

Ruthenium and rhodium catalysis

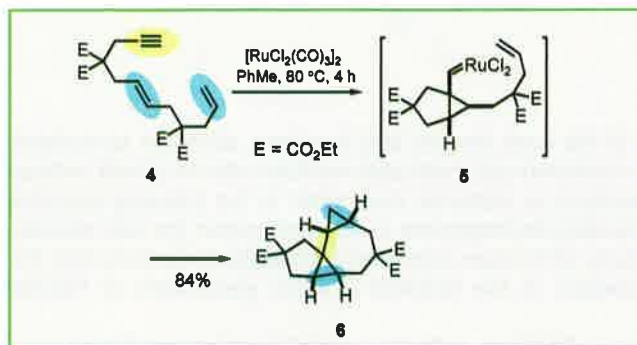
As far as the mechanisms are concerned, many organometallic transformations, the outcome of which looks like a straightforward cycloaddition, are actually cascade events. A particularly elegant example is the synthetically important rhodium(I)-catalyzed cocyclization of a vinylcyclopropane and an alkyne which has been conceived and developed by Wender et al. [1]. First executed in an intramolecular fashion, this formal [5+2] cycloaddition leading to ring-annellated or highly substituted seven-membered carbocycles, has subsequently also been developed for intermolecular cocyclizations with alkynes and also with alkenes and allenes. The latter variant was utilized as the key step to convert the allenylvinylcyclopropane **1** to the bicyclo[5.3.0]decene derivative **3** (93% yield) in the recently reported synthesis of (+)-aphanamol, which was obtained from **3** in three additional steps (*scheme 1*) [1c].



Scheme 1.

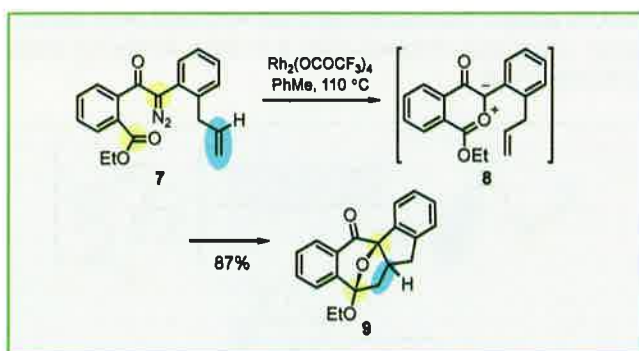
For many substrates, rhodium and ruthenium catalysts promote the same reactions and therefore in certain cases these catalysts may be exchanged for one another. A striking example is the highly efficient cascade cyclization of the acyclic dieneyne **4** to the interesting tetracycle **5** as

published by Murai et al. [2]. This overall cycloisomerization can be catalyzed by rhodium, platinum as well as ruthenium, and it presumably proceeds via a metalcarbene complex intermediate of type **5** which is held responsible for the generation of the second cyclopropane ring. Four new C,C bonds and four rings are formed in a single operation (scheme 2). Related cycloisomerizations catalyzed by ruthenium complexes and proceeding via rutheniumcarbene intermediates have been reported by Mori et al. [3].



Scheme 2.

The complexities of final products from cascade cyclizations are frequently also further enhanced by an additional inter- or intramolecular cycloaddition step, which may or may not be accelerated by the metal present in the reaction mixture. Padwa et al. utilized a rhodium(II) catalyst in their model studies towards the synthesis of (\pm)-ribasine **4**. By employing a domino cyclization-cycloaddition sequence starting from the rather simple diazo ketoester **7**, they were able to isolate the pentacyclic fused ring system **9** in an excellent 87% yield. Apparently, the rhodium catalyst first attacks the diazoketone moiety and the thus formed rhodiumcarbene complex subsequently inserts into the neighboring ester carbonyl group forming a carbonylylide, which then undergoes an intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition onto the remaining double bond (scheme 3).



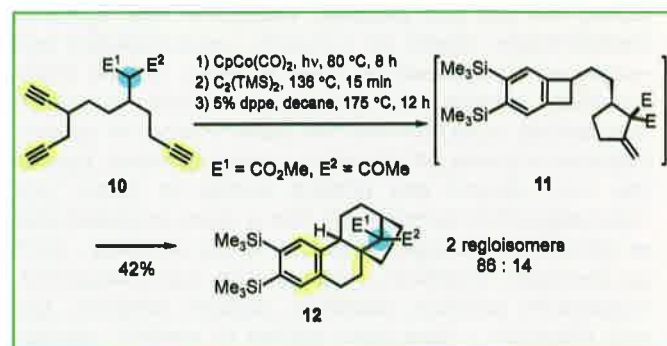
Scheme 3.

Cobalt and nickel mediation and catalysis

Most cobalt-mediated cascade cyclizations are of the formal [2+2+2] cycloaddition type of three multiple bond systems, as independently developed by Vollhardt et al. and Bönnemann et al. [5]. The reaction sequence is generally accepted to proceed via cobaltacyclopentadienes, initially

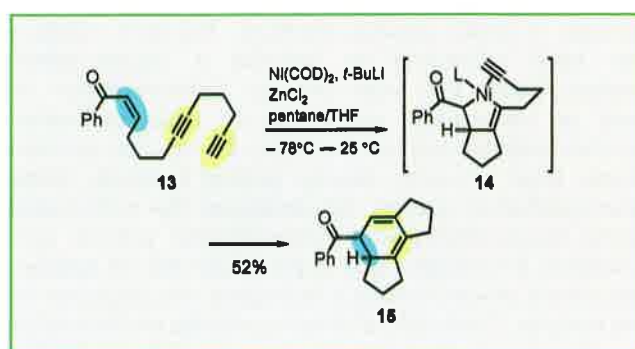
formed from two alkynes and the cobalt mediator, and the metallacyclopentadiene subsequently undergoes a [4+2] cycloaddition with another alkyne, a nitrile or an alkene. Reductive elimination of the metal finally yields the carbo- or heterocyclic six-membered ring. Much effort has been devoted to further develop cocyclizations of two alkynes with different multiple bond systems, and allenes have been found to favorably serve as the third multiple bond moiety as well.

Malacria et al. have tied-up an ene-type cycloisomerization with a subsequent cyclotrimerization, both mediated by cobalt, and an intramolecular [4+2] cycloaddition into a single cascade event. The initial Co(I)-mediated ene-type cycloisomerization of one acetylenic terminus in **10** with the β -keto ester moiety, as developed by the same group, forms the methylenecyclopentane moiety in the intermediate **11**. The two remaining triple bonds are then cocyclized with bis(trimethylsilyl)acetylene to give a cyclobutabenzene derivative which, after ring opening to an orthoquinodimethane, undergoes [4+2] cycloaddition with the initially formed methylene-cyclopentane at elevated temperatures. Thus, this remarkable one-pot operation very efficiently leads to the basic tetracyclic skeleton of the phyllocladane family of sesquiterpenes in a chemo-, regio- and stereoselective fashion (scheme 4) [6].



Scheme 4.

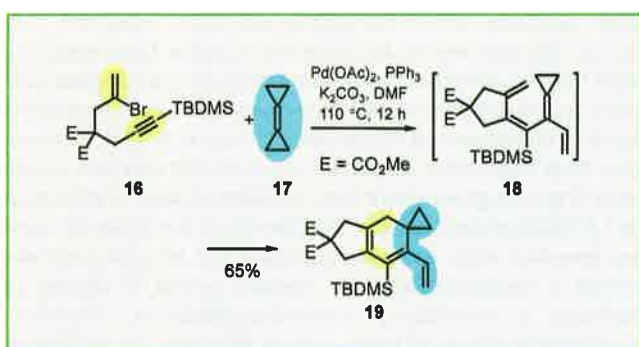
Quite similar in the underlying mechanism is the rarely utilized nickel-catalyzed cycloisomerization of enonediynes like **13** in the presence of organozincs (*in situ* generated from an alkyllithium and zinc chloride), developed by Montgomery et al. [7]. The acetylenic precursor **13** presumably first forms the nickellacyclopentene **14** which, by a subsequent alkyne insertion, and eventual reductive elimination yields the tricycle **15** (scheme 5).



Scheme 5.

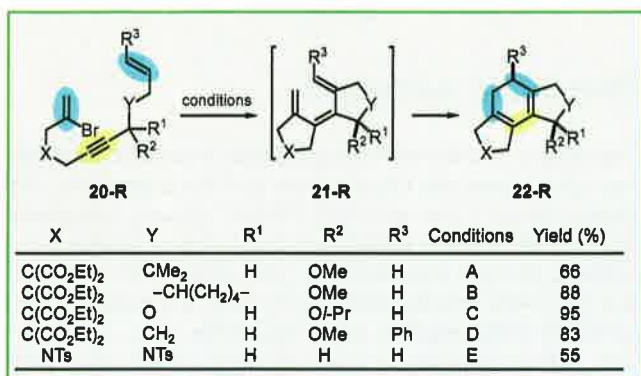
Palladium catalysis

Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of the Stille, Suzuki and Heck type have – in recent years – been developed almost to perfection to approach bi-, tri-, tetra- and even higher oligocyclic carbon skeletons in single operation reaction cascades [8]. One of the most recent examples is that of de Meijere et al., in which an intramolecular Heck coupling of a 2-bromo-1,6-eneyne **16** is combined with a subsequent intermolecular trapping of the generated alkenylpalladium species by the highly reactive bicyclopropylidene (**17**) to yield the spiroannulated bicyclo[4.3.0]nonadiene **19**. After the intramolecular carbopalladation of the triple bond in **16** the reaction cascade proceeds with an intermolecular carbopalladation of **17**, followed by cyclopropylmethyl to homoallyl rearrangement, β -dehydropalladation and subsequent 6π -electrocyclization of **18**. At lower reaction temperatures (e.g. 80 °C in MeCN), the tetraene intermediate **18** can actually be isolated (scheme 6) [9].



Scheme 6.

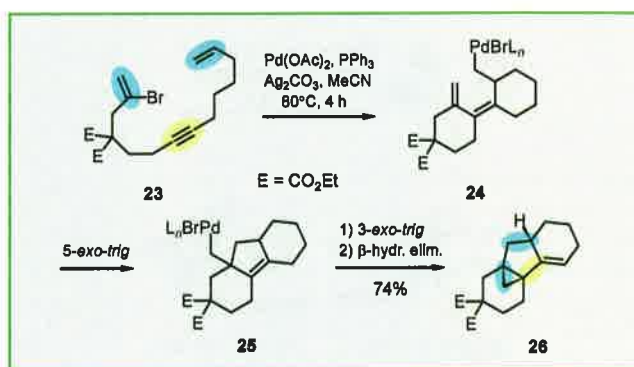
Three- and even four-step all-intramolecular cascade reactions have been designed and successfully executed as well. One concept relies on the generation of conjugated 1,3,5-hexatrienes which subsequently undergo a thermal 6π -electrocyclization to form an additional ring. This strategy has been developed into a quite general route to substituted carbo- as well as heterotri- and tetracyclic skeletons [10]. A large variety of acyclic 2-bromoenediynes **20-R** have been shown to cleanly undergo a twofold intramolecular Heck-type cross coupling to bicyclic trienes **21-R** which, at the elevated temperatures in the reaction medium (60-110 °C), smoothly undergo 6π -electrocyclization to give the tri- or tetracycles **22-R** in good yields (scheme 7) [11].



Scheme 7.

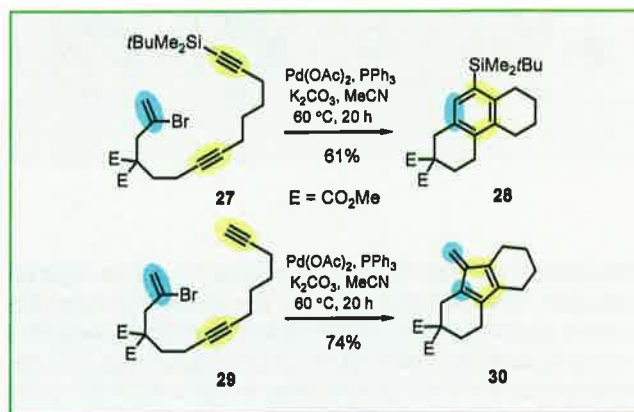
Conditions. A: Pd(OAc)₂, PPh₃, Ag₂CO₃, MeCN, 80 °C, 36 h; B: As in A, but 3 h; C: As in A, but 60 °C, 4 h; D: Pd(OAc)₂, PPh₃, K₂CO₃, MeCN, 110 °C, 3 d; E: Palladacycle (generated from Pd(OAc)₂ and P(*o*-Tol)₃), PPh₃, K₂CO₃, MeCN, 80 °C, 48 h.

The main limitation of this methodology is that of the achievable ring-size combinations. While the formation of 5-6-5 tricycles works best, and those of 6-6-5 combinations can be achieved with reasonable yields, any acyclic precursor with four atoms in both tethers between the bromoene, the alkyne relays and the ene moiety such as in **23**, did not yield the expected decahydrophenanthrene skeleton (6-6-6 ring size combination), but a tetracycle of type **26** with a cyclopropane bridging the A-B ring juncture. Apparently, the intermediate alkylpalladium bromide **24**, rather than suffering β -hydride elimination, undergoes intramolecular carbopalladation of the exomethylene group in a 5-*exo-trig* cyclization mode (scheme 8) [12]. It is noteworthy that this 3-*exo-trig* cyclization mode of forming a cyclopropane moiety, which corresponds to the reversal of a cyclopropyl to homoallyl rearrangement (see above, scheme 6) is frequently observed in this kind of cascade cyclizations [13].



Scheme 8.

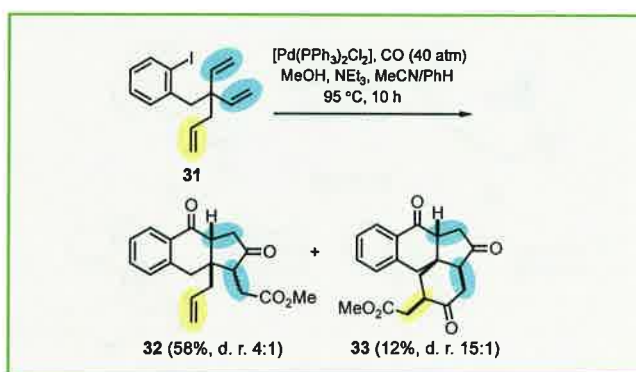
Although all of these oligocyclizations can be rationalized with nowadays mechanistic understanding, the real outcome of such cascade reactions is not always predictable as shown by the above example. Slight structural changes in the cyclization precursor may lead to dramatic changes in the final product. When the 2-bromo-enediynes **27** with a trialkylsilyl group at the acetylenic terminus was treated with a common palladium catalyst, it yielded the (desired) bisannulated benzene derivative **28**. However, the completely analogous 2-bromoenediynes **29** with an unsubstituted alkyne terminus, obtained by protodesilylation of **27**, upon treatment with the same catalyst cocktail, gave the fulvene **30** in good yield (scheme 9) [14]. The dichotomy between



Scheme 9.

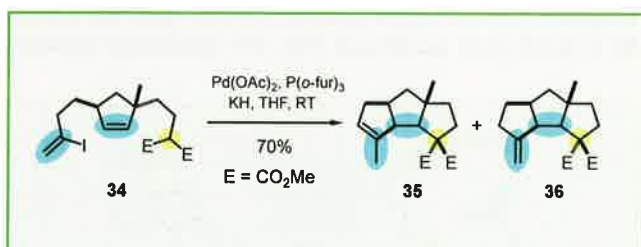
benzene and fulvene formation is intriguing, since both modes of cyclization can be rationalized and are found in multicomponent cocyclizations as well [15].

Additional complexity of the final products can be achieved by carbon monoxide insertion which may occur between consecutive carbopalladations within a cascade. Since carbon monoxide serves as a weakly bound ligand on palladium – being able to insert reversibly into carbon-palladium bonds – aryl-, alkenyl- and alkynylpalladium species undergo carbonylation reactions quite easily. Dependencies on the catalyst cocktail and the applied pressure (and therefore the concentration) of carbon monoxide have been studied to a great extent, and often the number of carbon monoxide insertions during the reaction cascade correlates with the latter. Negishi et al. reported quite striking examples of multiple CO insertions including one, in which seven new carbon-carbon bonds were formed in one single operation (scheme 10) [16].



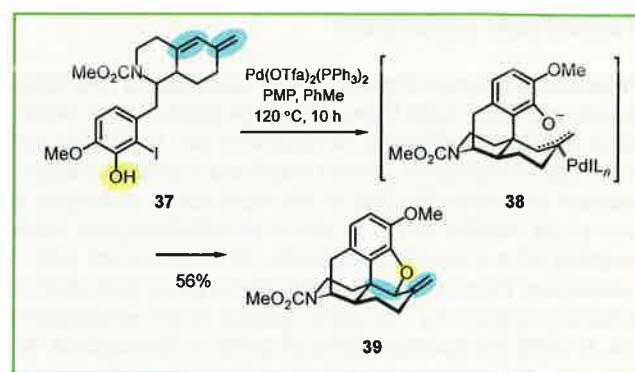
Scheme 10.

Other reaction modes result, when carbopalladation intermediates are trapped by internal or external nucleophilic components, since the metal-bearing carbon center of an organypalladium species is electrophilic. Carbon nucleophiles are the most commonly used partners, and one of the most remarkable examples of an all-intramolecular cascade involves the nucleophilic trapping of a homoallylpalladium intermediate by a malonic ester enolate moiety in **34** to yield the triquinanes **35** and **36** in a key step for the synthesis of capnellene by Balme et al. (scheme 11) [17].



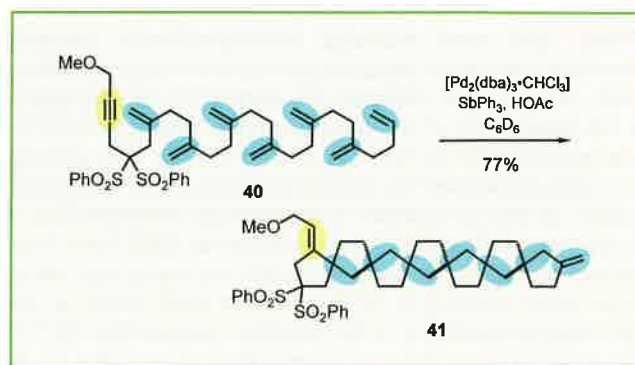
Scheme 11.

Heteroatom nucleophiles may also serve to capture organypalladium intermediates. Amines are employed most frequently, but trapping by oxygen and even sulfur nucleophiles have also been reported [18]. A convincing example of a cascade cyclization in which a hydroxy group is involved as the nucleophile has been developed into a key step for an elegant synthesis of morphine by Overman et al. The precursor **37** undergoes an intramolecular carbopalladation

Scheme 12.
PMP = 1,2,2,6,6-pentamethylpiperidine.

forming a σ -allyl/ π -allyl complex which is intramolecularly trapped by the phenolate ion (scheme 12) [19].

Directed syntheses of larger oligocycles become more difficult with an increasing number of fused rings, because side reactions within the oligounsaturated precursor may occur. The best results are obtained by zipper type reactions, that may be initiated by an intramolecular carbopalladation as in a conventional Heck cross coupling or as in an enyne cycloisomerization as developed by Trost et al. [20]. In one of the most impressive examples of a cascade reaction, seven new rings are generated in one operational step. In this case, a 1,1-disubstituted alkenyl unit serves as the relays for each consecutive step, since carbopalladation of such a moiety yields a neopentylpalladium species which is unable to undergo a terminating β -dehydropalladation. Therefore, cycloisomerization of heptaeneyne **40** yields the hexaspiro compound **41** in 77% yield (scheme 13) [21].



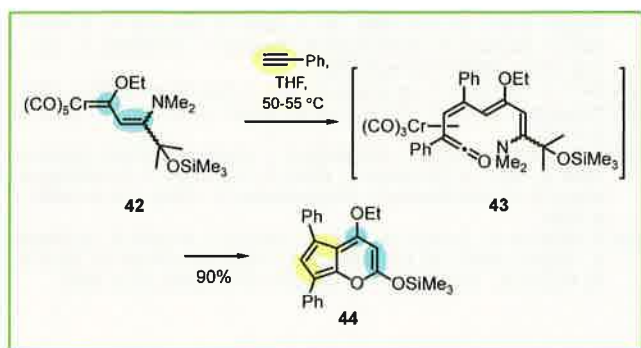
Scheme 13.

Chromium mediation

The advent of chromium being applied in organic synthesis has come about with the discovery by Fischer and Dötz, that certain types of the so-called Fischer carbene complexes [22], namely the aryl-substituted and α,β -unsaturated ones, undergo [3+2+1] cocyclizations with acetylenes under carbon monoxide insertion [23]. Hundreds of applications of this so-called Dötz reaction have meanwhile been published. Yet, α,β -unsaturated Fischer carbenes have also been found to undergo a multitude of other reactions, and by careful choice of the substrate structure as well as the reaction conditions, most of these reaction modes can be addressed selectively, so that α,β -unsaturated Fischer

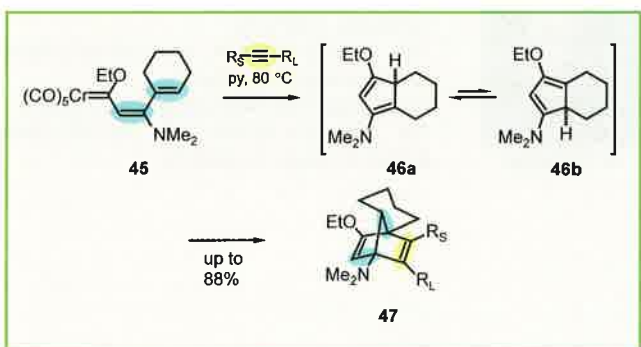
carbene complexes have rightly been termed « chemical multitalents » [24].

A cascade reaction which, in analogy to the Dötz reaction, starts with the insertion of an alkyne into the chromium-carbon double bond, has been discovered by de Meijere et al. for certain β -amino-substituted Fischer carbene complexes to lead to cyclopenta[*b*]pyrans [25]. The cascade continues with a second alkyne as well as CO insertion to yield **43**, which subsequently undergoes an intramolecular [4+2] cycloaddition, and it is terminated by 1,4-elimination of dimethylamine to give **44**. Overall this reaction corresponds to a [3+2+2+1] cocycloaddition (scheme 14).



Scheme 14.

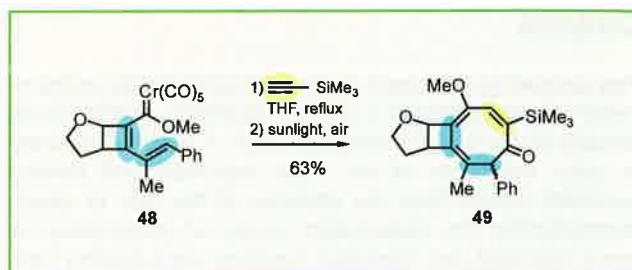
With an additional double bond in conjugation to the α,β -unsaturated chromiumcarbene moiety such as in **45**, these complexes constitute 1-metalla-1,3,5-hexatrienes that can undergo thermal 6π -electrocyclization and reductive elimination. The resulting ring-annulated cyclopentadiene **46a** equilibrates by rapid 1,5-hydride shift with **46b**, which can undergo intermolecular [4+2] cycloaddition with an added alkyne to yield tricyclic compounds of type **47** (scheme 15) [26].



Scheme 15.

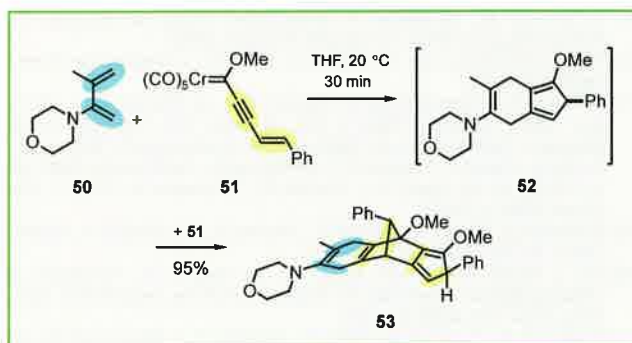
Barluenga et al. have recently found that 1-metalla-1,3,5-hexatrienes of type **48** can also insert an alkyne and one molecule of carbon monoxide, and then – instead of the usual 6π -electrocyclization – undergo 8π -cyclization to an eight-membered ring **49** with participation of the additional double bond present in the starting material **48** (scheme 16) [27].

As shown above for various examples, reaction cascades may consist of any number of metal-mediated and non-metal-mediated steps. Although frequently the metal-mediated process sets the scene for a subsequent thermal



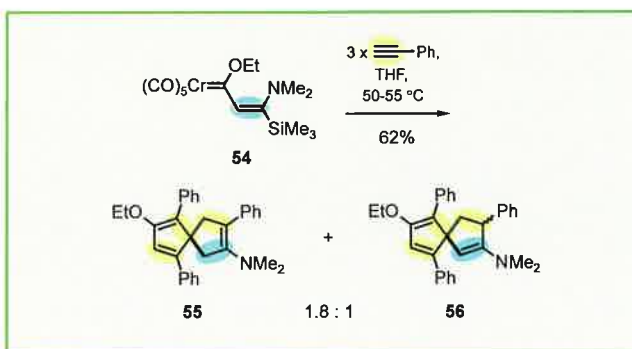
Scheme 16.

reaction, e.g. an electrocyclization or a cycloaddition, the sequential events can also occur the other way around. Barluenga et al. reported a striking example of a reaction cascade involving two thermal [4+2] cycloadditions, each immediately followed by a chromium-mediated cyclization [28]. The cascade commences with the Diels-Alder reaction of the morpholinyl-substituted diene **50** onto the α,β -unsaturated carbene complex **51** with subsequent electrocyclization and reductive elimination to give the ring-annulated cyclopentadiene **52**, and this smoothly undergoes a second [4+2] cycloaddition with another molecule of the carbene complex **51**, to be followed by a second electrocyclization and reductive elimination to eventually give the tetracycle **53** in 95% yield (scheme 17).



Scheme 17.

Finally, one of the mechanistically most puzzling cascade reactions is that involving one molecule of the β -dimethylamino- β -trimethylsilyl substituted α,β -unsaturated Fischer carbene **54** and three molecules of an aryne (e.g. phenylacetylene) leading to isomeric spiro[4.4]nonatrienes **55** and **56** in up to 62% yield (scheme 18) [29].



Scheme 18.

Outlook

This account is not meant to be a comprehensive review of metal-assisted cascade or domino reactions, as this would actually far exceed this complete issue. It is rather intended to point out some of the most important and striking examples picked from the literature of the last 12 years, demonstrating the tremendous variety of possibilities for metal-catalyzed and mediated reactions each leading from small building blocks to complex molecules in a single operational step. Considering the myriads of possible mechanisms and types of products, cascade and domino reactions surely offer a wide-open field of challenging research for the next decade to come.

References

- [1] a) Wender P.A., Takahashi H., Witulski B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, p. 4720; b) Wender P.A., Rieck H., Fuji M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, p. 10976; c) Wender P.A., Zhang L., *Org. Lett.*, **2000**, *2*, p. 2323.
- [2] Chatani N., Kataoka K., Murai S., Furukawa N., Seki Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, p. 9104.
- [3] Kinoshita A., Mori M., *Synlett*, **1994**, p. 1020.
- [4] Padwa A., Precedo L., Semones M.A., *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, p. 4079.
- [5] a) Vollhardt K.P.C., Bergmann R.G., Bercaw J.E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, p. 4996; b) Schore N.E., *Comprehensive Organic Synthesis*, B.M. Trost, I. Fleming, L. A. Paquette (eds), Pergamon Press, Oxford, **1991**, *5*, p. 1141.
- [6] Cruciani P., Aubert C., Malacria M., *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, p. 2664.
- [7] Montgomery J., Seo J., *Tetrahedron*, **1998**, *54*, p. 1131.
- [8] For comprehensive reviews see: *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, F. Diederich, P.J. Stang (eds), Wiley-VCH, New York, **1998**.
- [9] a) Schelper M., de Meijere A., unpublished results; b) Schelper M., forthcoming dissertation, *Universität Göttingen*, **2003**.
- [10] For a recent review see: de Meijere A., Bräse S., *J. Organomet. Chem.*, **1999**, *576*, p. 88.
- [11] a) Meyer F.E., Brandenburg J., Parsons P.J., de Meijere A., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1992**, p. 390; b) Meyer F.E., Henniges H., de Meijere A., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, p. 8039; c) Henniges H., Meyer F.E., Schick U., Funke F., Parsons P.J., de Meijere A., *Tetrahedron*, **1996**, *52*, p. 11545; d) van Boxtel L.J., Koerbe S., de Meijere A., *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, p. 2283.
- [12] Schweizer S., Song Z.Z., Meyer F.E., Parsons P.J., de Meijere A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, p. 1452.
- [13] For a recent review see: Bräse S., de Meijere A., *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Negishi E.I. (ed.), Wiley, New York, **2002**, p. 1223.
- [14] Schweizer S., Schelper M., Thies C., Parsons P.J., Noltemeyer M., de Meijere A., *Synlett*, **2000**, p. 920.
- [15] For the formation of other bisannellated benzene derivatives see: a) Meyer F.E., de Meijere A., *Synlett*, **1991**, p. 777; b) Negishi E., Ay M., Sugihara T., *Tetrahedron*, **1993**, *49*, p. 5471. For fulvenes see: Silverberg L.J., Wu G., Rheingold A.L., Heck R.F., *J. Organomet. Chem.*, **1991**, *409*, p. 411.
- [16] Coperet C., Ma S., Negishi E., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, p. 2125.
- [17] Balme G., Bouyssi D., *Tetrahedron*, **1994**, *50*, p. 403.
- [18] For a recent review see: Bräse S., de Meijere A., *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, E.I. Negishi (ed.), Wiley, New York, **2002**, p. 1405.
- [19] Hong C.Y., Kado N., Overman L.E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, p. 11028.
- [20] Trost B.M., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, *34*, p. 259.
- [21] a) Trost B.M., Shi Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, p. 701; b) Trost B.M., Shi Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, p. 9421.
- [22] Fischer E.O., Maasböl A., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1964**, *3*, p. 580.
- [23] a) Dötz K.H., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1975**, *14*, p. 644; b) For a comprehensive review see: Zaragoza Dörwald F., *Metal Carbenes in Organic Synthesis*, VCH, Weinheim, **1999**.
- [24] de Meijere A., Schirmer H., Duetsch M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, p. 3964.
- [25] a) Stein F., Duetsch M., Lackmann R., Noltemeyer M., de Meijere A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1991**, *30*, p. 1658; b) Schirmer H., Funke F., Stein F., Duetsch M., Noltemeyer M., Belgardt T., de Meijere A., *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, to be submitted.
- [26] Wu Y.T., Schirmer H., de Meijere A., *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, p. 2501.
- [27] Barluenga J., Aznar F., Palomero M.A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, p. 4346.
- [28] a) Barluenga J., Aznar F., Barluenga S., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1995**, p. 1973; b) Barluenga J., Aznar F., Barluenga S., Fernández M., Martín A., García-Granda S., Piñera-Nicolás A., *Chem. Eur. J.*, **1998**, *4*, p. 2280.
- [29] a) Schirmer H., Duetsch M., Stein F., Labahn T., Knierim B., de Meijere A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, p. 1285; b) Schirmer H., Flynn B., de Meijere A., *Tetrahedron Symposium in Print*, **2000**, *56*, p. 4977.



A. de Meijere

Armin de Meijere¹

is professor of the Faculty of Chemistry at the University of Göttingen*.



M. Schelper

Michael Schelper²

is doctoral student in the research group of Prof. A. de Meijere.

* Institut für Organische Chemie, Georg-August-Universität Göttingen, Tammannstr. 2, D-37077 Göttingen, Germany.

¹ Tel. : +49 (551) 393231. Fax : +49 (551) 399475. E-mail: ameijer1@gwdg.de

Homepage: <http://www.gwdg.de/~ucoc/adm>

² Tel. : +49 (551) 393296. Fax : +49 (551) 399475. E-mail: mschelp1@gwdg.de

Ring closing metathesis

Alois Fürstner

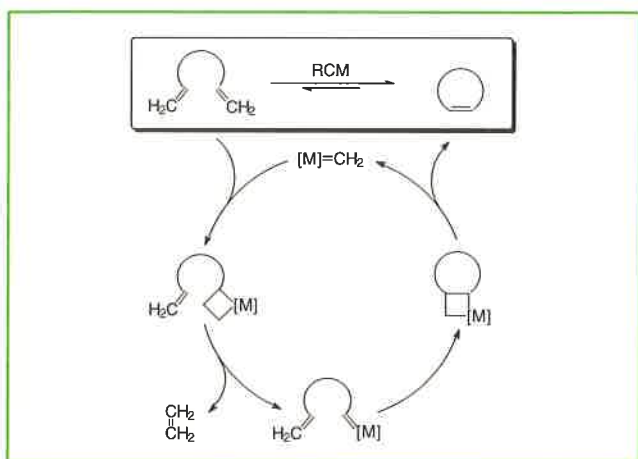
Résumé

Réaction de métathèse cyclisante

Cet article présente un aperçu des plus récents développements en métathèse des alcènes et alcynes, en mettant particulièrement l'accent sur des nouvelles possibilités ouvertes en synthèse par les meilleurs catalyseurs actuels.

Mots-clés Key-words

Alcènes, alcynes, carbènes, métathèse, produits naturels.
Alkenes, alkynes, carbenes, metathesis, natural products.



Scheme 1 - Basic catalytic cycle of RCM.

Although not specifically shown, all elementary steps – and hence the overall transformation – are reversible.

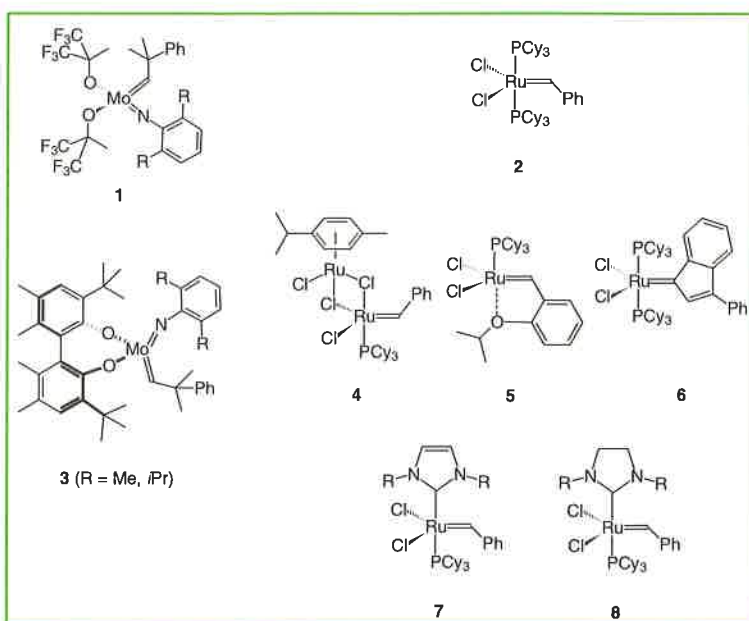
Although olefin metathesis has already been discovered during early studies on Ziegler polymerization and has found industrial applications shortly thereafter, it was not until the 90's that this transformation gained real significance for advanced organic synthesis [1]. The last decade, however, has seen an explosive growth of interest in metathetic conversions in general, making clear that this reaction is one of the most fascinating and versatile processes in the realm of homogeneous catalysis [2].

Alkene metathesis refers to the redistribution of the alkylidene moieties of a pair of olefins effected by catalysts that are able to cleave and to form C-C-double bonds under the chosen reaction conditions. This mutual alkylidene exchange occurs via a sequence of formal [2+2] cycloadditions/cycloreversions (Chauvin mechanism) [3] involving metal alkylidene and metallacyclobutane species as the catalytically competent intermediates. Among the many possible uses of metathesis, the ring closing olefin metathesis (RCM) of dienes to cycloalkenes depicted in *scheme 1* is certainly the most popular application.

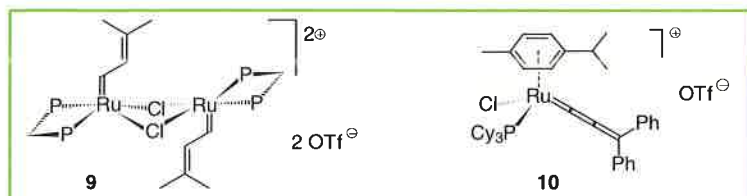
It was the development of well defined metal alkylidene complexes combining high catalytic activity with an excellent tolerance towards polar functional groups that has triggered this avalanche of interest. The most prominent and versatile ones are the molybdenum alkylidene **1** developed by Schrock [4] and the ruthenium carbene **2** introduced by

Grubbs (*scheme 2*) [5]. These commercially available complexes define the standard in this field and have reached an immense popularity as witnessed by a truly prolific number of successful applications. They also serve as « lead structures » for the development of even more powerful « second generation » catalysts such as **3-8** [6-9]. Among them, the heteroleptic ruthenium complexes **7** and **8** containing one N-heterocyclic carbene (NHC) ligand are particularly noteworthy because they exhibit activities similar to that of the molybdenum complex **1** while being highly robust and easy to use [10]. They effect even the formation of tetrasubstituted cycloalkenes and are sufficiently reactive to activate electron deficient (acrylates, vinyl sulfones, vinyl phosphonates etc.) [11] as well as certain electron rich alkenes (silylenol ethers, enamides) [12] that were beyond reach of the parent compound **2**. This panel of standard catalysts is further complemented by a set of additional metathesis (pre)catalysts such as the cationic complexes **9-10** that are similarly versatile tools (*scheme 3*) [13-14].

RCM is essentially driven by entropy; the ensuing equilibrium is constantly shifted towards the cycloalkene by loss of ethylene (or another volatile olefin) formed as the by-product (cf. *scheme 1*). The inherent competition between cyclization of a given diene and its polymerization via acyclic diene



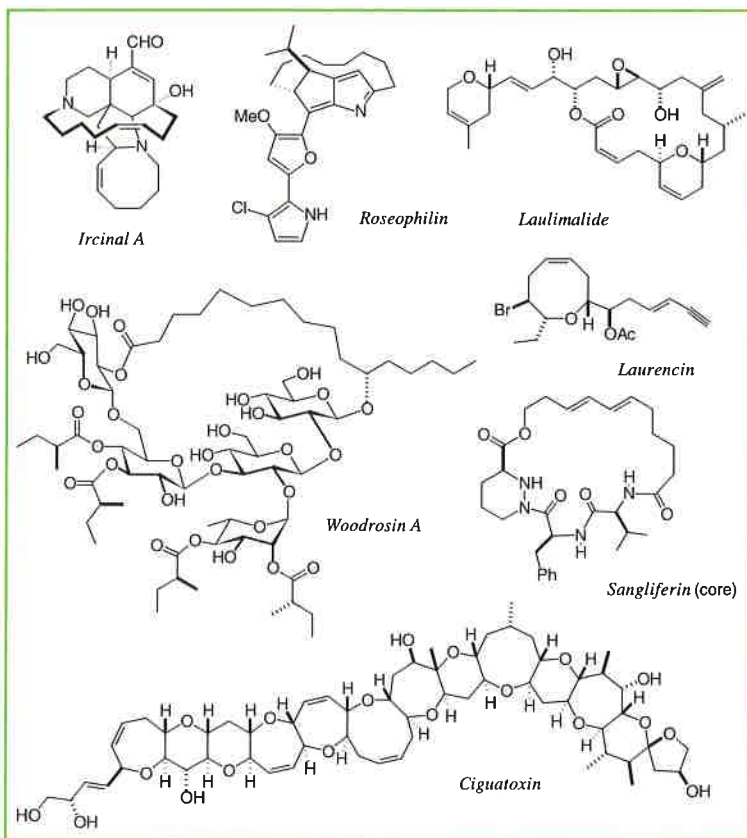
Scheme 2 - Major metathesis (pre)catalysts.



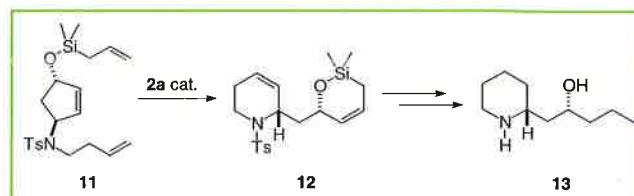
Scheme 3 - Cationic metathesis catalysts.

metathesis (ADMET) strongly depends on the ring size formed as well as on pre-existing conformational constraints and can be influenced to some extent by adjusting the dilution. While 5-7 membered carbo- and heterocycles usually form without incident (sometimes even by adding the catalyst to the neat diene in the absence of any solvent), medium and large rings are more delicate and deserve careful consideration during retrosynthetic planning. It is known that chelation of the metal carbene intermediates by the polar substituents in the substrates plays a decisive role for productive macrocyclization; hence, proper analysis of the donor strength of the heteroatoms, their distance and relative orientation towards the alkene groups allows for reliable planning even of complex target molecules of virtually any ring size [15]. A few recent highlights of bioactive compounds formed by RCM-based total synthesis protocols are shown in *scheme 4*.

A major advantage of RCM over more conventional approaches stems from the exceptional chemoselectivity of the available metathesis catalysts for the activation of olefins



Scheme 4 - Recent examples of natural products prepared by RCM based approaches [16].



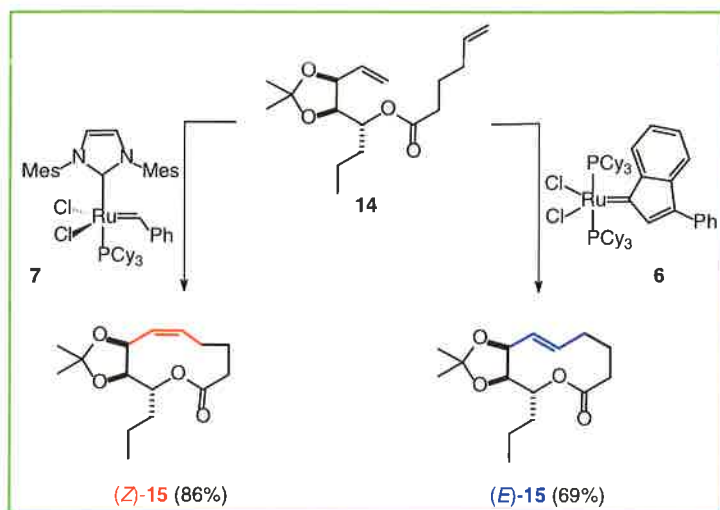
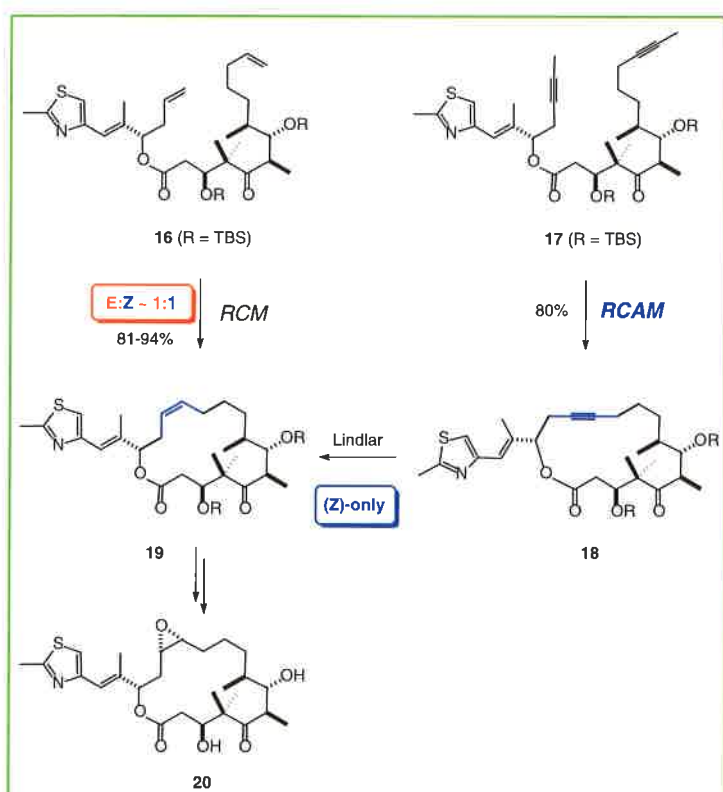
Scheme 5 - Key step of a total synthesis of (-)-halosaline.

in the presence of most other functional groups. This, in turn, allows to avoid lengthy protecting group manipulations, thus rendering many metathesis based approaches unprecedentedly short and economic in the overall number of steps. As a consequence, modern metathesis chemistry has a profound impact on the logic of synthesis and might also reach industrial practice in the near future. This notion is further supported by the fact that the modern metathesis catalysts are fully operative under aqueous conditions [17] as well as in unconventional media such as ionic liquids [18] or supercritical CO₂ [19].

The seemingly trivial aspect that metathesis transforms olefins into olefins opens yet other vistas for advanced organic synthesis. Not only it is possible to convert the cycloalkenes obtained by RCM into a variety of different products by exploiting prototype alkene reactivity (cycloadditions, oxidations, reductions, isomerizations etc.) but imaginative and highly productive reaction cascades can also be performed. An illustrative example is shown in *scheme 5*, wherein a fully atom economical ring-closing/ring opening/ring closing manoeuvre converts the readily accessible triene **11** into the key intermediate **12** of a total synthesis of the piperidine alkaloid (-)-halosaline **13** [20]. In view of the foregoing it comes as no surprise that metathesis is rapidly gaining importance in the context of combinatorial chemistry and diversity oriented synthesis [21].

Despite this highly attractive overall profile and the maturity reached in recent years, several problems remain to be solved. This does not only pertain to various practicality issues (price and lifetime of the catalyst, total turnover numbers etc.) but also to some inherent chemical aspects. A most prominent one is the missing control over the geometry of the emerging double bond during the formation of macrocycles as well as in cross metathesis reactions. However, the reaction depicted in *scheme 6*, the key step of the first total synthesis of the herbicidal lactone herbarumin I, shows that « catalyst tuning » can be a successful way to address this issue [22]. While treatment of diene **14** with the phenylindenyliene catalyst **6** [9] leads to the formation of the (*E*)-configured nonenolide, the « second generation » catalyst **7** delivers the (*Z*)-isomer with excellent selectivity. Since this outcome is deemed to reflect kinetic versus thermodynamic control, it holds the promise of being relevant wherever the stereoisomers are sufficiently different in energy.

Yet another way to form (*Z*)-alkenes in a predictable manner takes recourse to ring closing alkyne metathesis (RCAM) followed by Lindlar reduction of the cycloalkynes thus formed (e.g. **17** → **18** → **19**) [23]. This indirect approach has been successfully implemented into various total syntheses, including a fully selective and high yielding route to the promising anti-cancer agent epothilone **A 20** (*scheme 7*) [24-25].

Scheme 6 - First example of *E/Z*-control by « catalyst tuning ».

Scheme 7 - Comparison of the RCM and RCAM approaches to epothilone A.

References

- [1] For recent monographs see: a) Ivin K.J., Mol J.C., *Olefin Metathesis and Metathesis Polymerization*, Academic Press, San Diego, **1997**; b) *Alkene Metathesis in Organic Synthesis*, A. Fürstner (ed.), Springer, Berlin, **1998**.
- [2] Selected reviews: a) Trnka T.M., Grubbs R.H., *Acc. Chem. Res.*, **2001**, *34*, 18; b) Fürstner A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, p. 3012; c) Grubbs R.H., Chang S., *Tetrahedron*, **1998**, *54*, p. 4413; d) Schuster M., Blechert S., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, *36*, p. 2037; e) Armstrong S.K., *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1998**, *1*, p. 371; f) Schrock R.R., *Tetrahedron*, **1999**, *55*, p. 8141.
- [3] a) Hérisson J.-L., Chauvin Y., *Makromol. Chem.*, **1970**, *141*, p. 161; b) Katz T.J., *Adv. Organomet. Chem.*, **1977**, *16*, p. 283.
- [4] a) Schrock R.R., Murdzek J.S., Bazan G.C., Robbins J., DiMare M., O'Regan M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, p. 3875; b) Schrock R.R., *Top. Organomet. Chem.*, **1998**, *1*, p. 1.
- [5] a) Nguyen S.T., Johnson L.K., Grubbs R.H., Ziller J.W., *J. Am. Chem.*

Soc., **1992**, *114*, p. 3974; b) Nguyen S.T., Grubbs R.H., Ziller J.W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, p. 9858; c) Schwab P., Grubbs R.H., Ziller J.W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, p. 100.

- [6] Hoveyda A.H., Schrock R.R., *Chem. Eur. J.*, **2001**, *7*, p. 945.
- [7] Dias E.L., Grubbs R.H., *Organometallics*, **1998**, *17*, p. 2758.
- [8] Kingsbury J.S., Harrity J.P.A., Bonitatebus P.J., Hoveyda A.H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, p. 791.
- [9] Fürstner A., Guth O., Düffels A., Seidel G., Liebl M., Gabor B., Mynott R., *Chem. Eur. J.*, **2001**, *7*, p. 4811.
- [10] a) Scholl M., Trnka T.M., Morgan J.P., Grubbs R.H., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, p. 2247; b) Huang J., Stevens E.D., Nolan S.P., Pedersen J.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, p. 2674; c) Ackermann L., Fürstner A., Weskamp T., Kohl F.J., Herrmann W.A., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, p. 4787; d) Weskamp T., Kohl F.J., Hieringer W., Gleich D., Herrmann W.A., *Angew. Chem.*, **1999**, *38*, p. 2416; e) Fürstner A., Ackermann L., Gabor B., Goddard R., Lehmann C.W., Mynott R., Stelzer F., Thiel O.R., *Chem. Eur. J.*, **2001**, *7*, p. 3236.
- [11] See *inter alia*: a) Fürstner A., Thiel O.R., Ackermann L., Schanz H.-J., Nolan S.P., *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, p. 2204; b) Timmer M.S.M., Ovaia H., Filippov D.V., van der Marel G.A., van Boom J.H., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, p. 8231; c) Grela K., Bieniek M., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, p. 6425; d) Chatterjee A.K., Choi T.-L., Grubbs R.H., *Synlett*, **2001**, p. 1034; e) BouzBouz S., Cossy J., *Org. Lett.*, **2001**, *3*, p. 1451.
- [12] See *inter alia*: a) Arisawa M., Theeraladanon C., Nishida A., Nakagawa M., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, p. 8029; b) Okada A., Ohshima T., Shibasaki M., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, p. 8023; c) Kinderman S.S., van Maarseveen J.H., Schoemaker H.E., Hiemstra H., Rutjes F.P.J.T., *Org. Lett.*, **2001**, *3*, p. 2045.
- [13] Hansen S.M., Volland M.A.O., Rominger F., Eisenberger F., Hofmann P., *Angew. Chem.*, **1999**, *111*, p. 1360; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1999**, *38*, p. 1273.
- [14] Fürstner A., Liebl M., Lehmann C.W., Picquet M., Kunz R., Bruneau C., Touchard D., Dixneuf P.H., *Chem. Eur. J.*, **2000**, *6*, p. 1847.
- [15] a) Fürstner A., Langemann K., *Synthesis*, **1997**, p. 792; b) Fürstner A., Thiel O.R., Lehmann C.W., *Organometallics*, **2002**, *21*, p. 331.
- [16] Incinal A: a) Martin S.F., Humphrey J.M., Ali A., Hillier M.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, p. 866. Roseophilin: b) Kim S.H., Figueroa I., Fuchs P.L., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, p. 2601; c) Fürstner A., Gastner T., Weintritt H., *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, p. 2361; d) Bamford S.J., Luker T., Speckamp W.N., Hiemstra H., *Org. Lett.*, **2000**, *2*, p. 1157; e) Boger D.L., Hong J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, p. 8515; f) Harrington P.E., Tius M.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, p. 8509. Laulimalide: g) Mulzer J., Öhler E., *Angew. Chem.*, **2001**, *113*, p. 3961; h) Ghosh A.K., Wang Y., Kim J.T., *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, p. 8973. Sangliferrin: i) Martin Cabrejas L.M., Rohrbach S., Wagner D., Kallen J., Zenke G., Wagner J., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1999**, *38*, p. 2443. Laurencin: j) Crimmins M.T., Choy A.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, p. 5653. Woodrosin: k) Fürstner A., Jeanjean F., Razon P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, p. 2097. Ciguatoxin: l) Hiram M., Oishi T., Uehara H., Inoue M., Maruyama M., Oguri H., Satake M., *Science*, **2001**, *294*, p. 1904.
- [17] Rölle T., Grubbs R.H., *Chem. Commun.*, **2002**, p. 1070.
- [18] a) Semeril D., Olivier-Bourbigou H., Bruneau C., Dixneuf P.H., *Chem. Commun.*, **2002**, p. 146; b) Buijsman R.C., van Vuuren E., Sterrenburg J.G., *Org. Lett.*, **2001**, *3*, p. 3785.
- [19] Fürstner A., Ackermann L., Beck K., Hori H., Koch D., Langemann K., Liebl M., Six C., Leitner W., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, p. 9000.
- [20] Stragies R., Blechert S., *Tetrahedron*, **1999**, *55*, p. 8179.
- [21] For a representative example see: Micalizio G.C., Schreiber S.L., *Angew. Chem.*, **2002**, *114*, p. 160.
- [22] Fürstner A., Radkowski K., Wirtz C., Goddard R., Lehmann C.W., Mynott R., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, p. 7061.
- [23] a) Fürstner A., Seidel G., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1998**, *37*, p. 1734; b) Fürstner A., Guth O., Rumbo A., Seidel G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, p. 11108.
- [24] For a timely review on RCM-based and other syntheses of the epothilones see: Nicolaou K.C., Ritzen A., Namoto K., *Chem. Commun.*, **2001**, p. 1523.
- [25] For the RCAM-based approach see: a) Fürstner A., Mathes C., Grela K., *Chem. Commun.*, **2001**, p. 1057; b) Fürstner A., Mathes C., Lehmann C.W., *Chem. Eur. J.*, **2001**, *7*, p. 5299.



Alois Fürstner

is professor at the University of Dortmund and director at the Max-Planck-Institut für Kohlenforschung*.

* Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Kaiser-Wilhelm-Platz 1, D-45470 Mülheim an der Ruhr, Germany.

Tel.: +49 (208) 306 2342. Fax: +49 (208) 306 2994.

E-mail: fuerstner@mpi-muelheim.mpg.de



EurJOC

European Journal of
Organic Chemistry

Your Journal

Higher ISI Impact Factor: 2.193

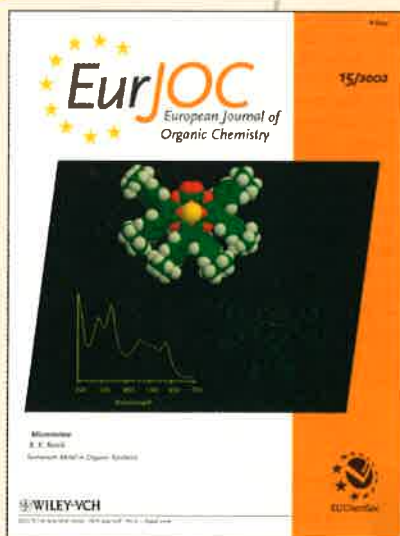
- Easy online submission through the Web
- Rapid publication times, especially for short communications

EurJOC is owned and supported by 13 national chemical societies: Austria, Belgium, Czech Republic, France, Germany, Greece, Hungary – together with the Hungarian Academy of Sciences – Italy, The Netherlands, Portugal, Spain and Sweden.

Members benefit from attractive personal subscription rates

For more information please see www.EurJOC.org

European Journal of Organic Chemistry



Wiley-VCH
2003 24 issues
ISSN Print 1434-193X
ISSN Electronic 1099-0690

The *European Journal of Organic Chemistry* publishes full papers, short communications and microreviews covering the entire spectrum of synthetic organic, physical organic and bioorganic chemistry, as well as that of natural products.

Chairman of the Editorial Board:
Henning Hopf (Germany)
Editor: Haymo Ross

FREE SAMPLE COPY

European Journal of Organic Chemistry is available online through Wiley InterScience: www.Interscience.wiley.com
Register to browse the FREE online sample copy and receive FREE Tables of Contents automatically by E-mail.

Order your copy now

Just fill in and fax to:
+49 (0) 6201 606 172

- Please send a FREE sample copy
- Please enter our/my 2003 subscription to the *European Journal of Organic Chemistry*
ISSN Print 1434-193X
ISSN Electronic 1099-0690

Institutional rates:

print or electronic
Europe € 2798
Switzerland sFr 4748
All other countries US\$ 3298
Institutions can also choose both print and electronic access for only 5% more.

Personal rates for members of the owner societies:

Europe € 304
Switzerland sFr 598
All other countries US\$ 328

Prices include postage and handling charges.

Please tick: private business

Name _____

Address _____

City/Postcode _____

Country _____

Membership-No. _____

Date/Signature _____

Please return this order to your local subscription agent or to:

Customers in Germany, Austria and Switzerland:

Wiley-VCH Customer Service
P.O. Box 10 11 61,
D-69451 Weinheim, Germany
Phone: +49 (0) 6201-606 147
Fax: +49 (0) 6201-606 172
e-mail: subservice@wiley-vch.de

Customers in all other areas:

John Wiley & Sons, Ltd.
Journals Administration Department
1 Oldlands Way
Bognor Regis West Sussex, PO22 9SA,
England
Phone: +44 (0) 1243-779 777
Fax: +44 (0) 1243-843 232
e-mail: cs-journals@wiley.co.uk

 WILEY-VCH

La synthèse propre, exemples d'avancées

C'est une évidence que, en ce début du XXI^e siècle, l'image de la chimie est altérée par son côté « science à risque », et plus particulièrement par son caractère polluant et les dommages qu'elle cause à l'environnement. Ce fait, exagérément grossi par les médias, masque ses apports fondamentaux dans le confort du quotidien, dans l'allongement de la durée moyenne de la vie et dans l'amélioration des conditions du vieillissement.

En conséquence, toute la communauté s'est mobilisée pour diminuer risques et pollution dans le développement de ce qui est maintenant communément appelé « la chimie verte ».

La synthèse organique a apporté sa pierre à cet édifice commun en tentant, par de multiples moyens, d'améliorer l'outil en adoucissant autant que faire se peut les conditions réactionnelles. Comme montré dans d'autres parties de cet ouvrage, beaucoup de transformations, même complexes, utilisent maintenant des *quantités catalytiques* de réactifs, diminuant en cela fortement le volume des effluents. Simultanément, l'utilisation de catalyseurs a souvent permis de baisser les températures de réaction, augmentant le rendement en composés-cibles et diminuant notablement le coût du procédé.

Une des causes de pollution, mais aussi de risque, réside dans l'utilisation massive de solvants faiblement toxiques, parfois malodorants et souvent inflammables. La recherche de nouveaux solvants a donc constitué une préoccupation constante, et ceci d'autant plus que la modification du solvant pouvait avoir un effet bénéfique sur les caractéristiques générales de la réaction. Ceci est parfaitement illustré dans le cas de l'eau, solvant *a priori* idéal par les contributions de Marie-Christine Scherrmann et André Lubineau d'une part, d'Isabelle Rico-Lattes et Armand Lattes d'autre part, qui montrent que la structuration du milieu par des systèmes moléculaires organisés ou le choix judicieux de catalyseurs compatibles ont des effets considérables sur le rendement et les sélectivités de certaines réactions.

Plus récente et plus prospective est l'utilisation d'autres solvants inédits : Steven M. Howdle et coll. montrent quelques utilisations du CO₂ supercritique, dont l'utilisation (comme celle de l'électrochimie) est malheureusement encore limitée par des problèmes d'appareillage. Enfin, Dennis P. Curran illustre l'intérêt des solvants et réactifs fluorés pour l'amélioration tant des réactions que des purifications, ce qui leur confère un potentiel important, garant d'un probable développement.



Recent developments in the use of supercritical CO₂ in synthetic organic chemistry

Franck Furno, Peter Licence, Steven M. Howdle and Martyn Poliakoff

Résumé

Avancées dans l'utilisation du CO₂ supercritique pour la chimie organique de synthèse

Les milieux supercritiques présentent l'avantage de permettre la découverte d'une large variété de phénomènes peu observés dans les milieux conventionnels. L'utilisation du CO₂ supercritique permet une séparation aisée des réactifs, des catalyseurs et des produits et peut constituer une alternative aux solvants traditionnels, plus acceptable car moins toxique pour l'environnement. Cependant, malgré des avantages certains, l'emploi du dioxyde de carbone pour la synthèse organique reste largement inexploité. Cet article présente les dernières avancées dans le domaine de la chimie organique en milieu CO₂ supercritique.

Mots-clés

CO₂ supercritique, chimie propre, catalyse en milieu homogène et hétérogène, réacteur en flux continu.

Key-words

Supercritical CO₂, green technology, homogeneous and heterogeneous catalysis, continuous flow reactor.

Because of a global increase in environmental awareness, the chemical industry is continually searching for new « cleaner » alternatives to its current processes [1-5]. Supercritical CO₂ (scCO₂) has considerable potential as a green solvent; it has several advantages over conventional hydrocarbon solvents, including low-toxicity, non-flammability, and low cost. As a result, supercritical fluids (SCFs) are playing an increasingly important role in many areas of chemistry, as illustrated by numerous recent reviews and books [6-12]. The book by McHugh and Krukonis [13] remains one of the best introductions to the field of SCFs. Here we describe some recent applications in organic synthesis.

Properties of supercritical fluids

SCFs are gases that are compressed until their densities are close to those of liquids. They are completely miscible with other permanent gases, such as hydrogen. SCFs only exist above the so-called critical temperature (T_c) and critical pressure (p_c), and with a density close to or higher than their critical density [9]. scCO₂ has relatively mild critical parameters (p_c of 73.8 bar and T_c of 31.1 °C). General properties and experimental considerations on the use of scCO₂ are well documented [7, 9, 13] and will not be discussed here. By varying the pressure and temperature, the density and solvation power of the SCFs become « tunable ». This key factor leads to an increased control over reactions rates and selectivity, with results often superior to those obtained using conventional solvents [6]. Carbon dioxide is chemically inert to most conditions, it is non-protic, not strongly Lewis acidic or basic, and is inert to radical and oxidising conditions. One major drawback to scCO₂ as a solvent for synthetic transformations is its incompatibility with primary or secondary amines, due to carbamate formation and precipitation of solid residues. However, scCO₂ is a non-polar molecule with poor

solubilising power (solvent power comparable to *n*-hexane), and this has considerably restricted the choice of catalysts, reagents, and substrates to a narrow range of nonpolar, nonionic, and low molecular weight compounds. Intensive research has been carried out over the last 5 years to overcome this problem. Research strategies employed to overcome this include: increasing the bulk density of the scCO₂ by increasing reaction pressure, the addition of co-solvents (modifiers such as MeOH or toluene undergo strong specific interaction such as hydrogen bonding with the solute), modification of the solute to make it more CO₂-philic (molecules with longer hydrocarbon, fluorocarbons or silicone chains) [14], careful choice of counterions ([[(3,5-(CF₃)₂C₆H₃)₄B]⁻, « BARF⁻ » [15-16] or CF₃SO₃⁻) for charged complexes. Recent reports of cheaper, more sustainable approaches to solubility enhancement are likely to have a significant impact in the future [17].

Hydrogenation reactions in scCO₂

Present studies on hydrogenation in supercritical media mainly capitalise on the enhanced mass transfer as a result of the increased solubility of hydrogen to SCFs. This often has a marked influence on the reaction rate and selectivity. Homogeneously catalysed reactions have been extensively reviewed [10, 18-19] and compared to analogous

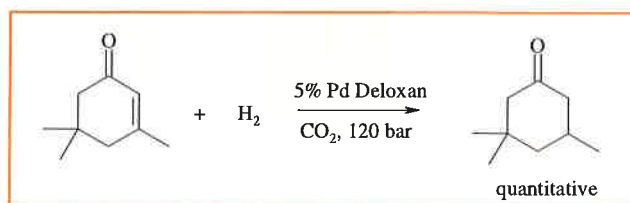


Figure 1.

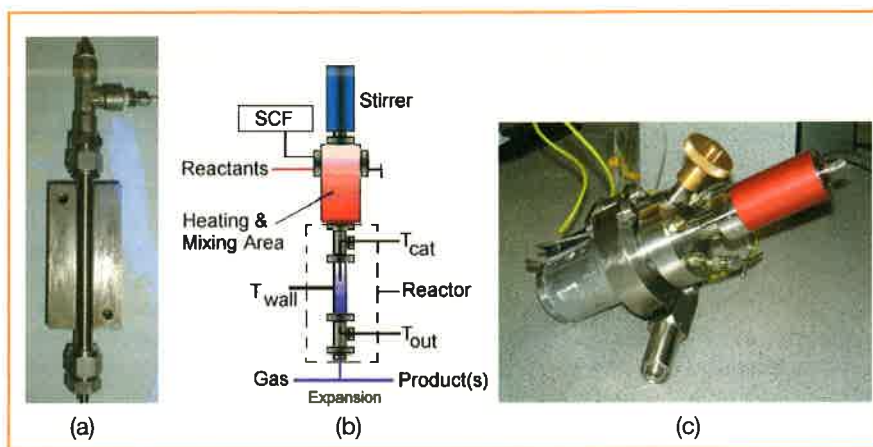


Figure 2 - (a) and (b): illustration of the typical layout of a continuous flow supercritical reactor. The close-up photograph of the actual reactor (a) represents the area within the dotted box in (b). The actual reactor is 10 cm in length. Picture (c) represents a batch reactor, equipped with a quick release clamp system and a safety valve.

heterogeneously catalysed reactions [8, 20]. scCO_2 has already been successfully employed as both the reaction medium and reactant in the synthesis of formic acid and its derivatives [21-23] with reaction rates comparing favourably with those achieved in conventional solvents. The homogeneous catalytic synthesis of *N,N*-dimethylformamide (DMF) and methyl formate (MF) from carbon dioxide are also reported [8, 23-26]. Heterogeneous variants of the above solvent-free homogeneous processes have also been designed [21, 27]. Indeed, the hydrogenation of cyclopropene by $\text{MnH}(\text{CO})_5$ via a radical mechanism was the first example of scCO_2 being employed as a solvent in such reaction systems [28]. Custom designed Rh complexes have been described as active catalysts for hydrogenation reactions [29-30]. Homogeneous enantioselective asymmetric hydrogenation of prochiral α -enamides [15], and hydrogenation of α,β -unsaturated carboxylic acids such as tiglic acid have been reported [31]. Leitner also reported the use of scCO_2 as a reaction medium for the homogeneous iridium catalysed enantioselective hydrogenation of prochiral imines [32]. Poliakoff and co-workers have developed a system for the continuous hydrogenation in SCFs, over a range of supported noble metal catalysts [25]. The selective catalytic hydrogenation of a number of organic functionalities including aromatic and aliphatic alcohols, aldehydes, ketones, nitro-compounds, imines, oximes, olefins and acetylenes have successfully been carried out in this continuous system (figure 1) [33-34]. Continuous reactors for SCFs have the advantage over batch reactors that they do not require depressurisation to feed in the reactants or to recover the products. The design of one type of fixed bed continuous reactor and one batch reactor are shown in figure 2.

The hydrogenation of oleochemicals [35-36], and mechanistic aspects of dihydrogen activation and transfer during asymmetric hydrogenation in scCO_2 have been reported [37]. Selective hydrogenation of maleic

anhydride to either γ -butyrolactone or succinic anhydride over simple Pd/ Al_2O_3 catalyst in scCO_2 has been described for the first time [38]. Water-soluble trialkylphosphine-ruthenium(II) complexes have also been reported as efficient catalysts for hydrogenation in scCO_2 [39].

Hydroformylation reactions in scCO_2

Hydroformylation is the catalytic addition of CO and H_2 (« syn-gas ») to olefinic precursors. In 1991, Rathke described the first example of the homogeneous hydroformylation in scCO_2 [40]. Subsequently, Leitner reported that a CO_2 -soluble Rh complex with a polyfluoroalkyl-substituted triarylphosphine ligand facilitated the hydroformylation of 1-octene to linear

aldehyde in a good yield with 82% selectivity [41], with very little evidence of side reactions such as hydrogenation or isomerisation of the olefin. In 1998, the same group reported the asymmetric hydroformylation of styrene [42]. A continuous process for the selective hydroformylation of higher olefins in scCO_2 can also be found [43]. Recently, Xiao and co-workers synthesised a fluorosubstituted polymeric phosphine which when combined with scCO_2 and rhodium, effects unprecedented, fast and highly chemoselective hydroformylation of acrylates, one of the least reactive olefins in hydroformylation reactions (figure 3) [44-45].

Diels-Alder cycloaddition reactions in scCO_2

Using a series of alternative dienes and dienophiles, with differing steric and electronic properties, the Diels-Alder reaction was investigated in scCO_2 . In 1987, Paulaitis and Alexander reported the Diels-Alder reaction of maleic anhydride with isoprene; it was one of the earliest reported synthetic reactions in a SCF media [46]. In all of the investigated cases, regioselectivities similar to those observed in conventional solvents were achieved. In 1998, Chapuis *et al.* reported the first SCF Diels-Alder reaction controlled by a chiral auxiliary [47]. Danheiser reported a silica catalysed

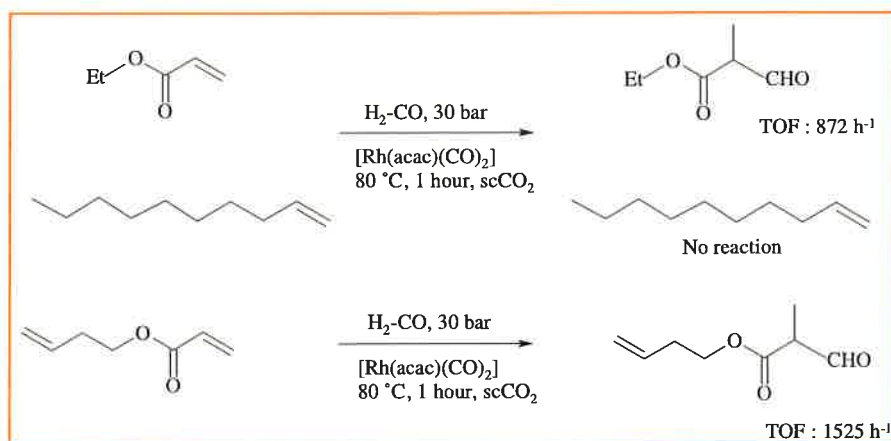


Figure 3 - Chemoselective hydroformylation of C=C bonds in scCO_2 .

Diels-Alder reaction in $scCO_2$ [48]. Kobayashi reported the application of scandium perfluoroalkanesulfonates as Lewis acid catalysts in Diels-Alder reactions [49]. Roberts investigated the effect of pressure on the bimolecular rate constant of the Diels-Alder reaction between maleic anhydride and isoprene [50], a further discussion of the kinetics of this reaction has been described [51].

Oxidation reactions in $scCO_2$

A wide range of studies of heterogeneously catalysed oxidations in SCFs can be found, in contrast to homogeneously catalysed oxidations. Recent papers have reviewed catalytic oxidations in dense CO_2 [8, 52]. Functionalisation of alkanes by oxidation has been of interest both in liquid solvents and in SCFs. The aerobic oxidation of cyclohexane in the presence of an iron-porphyrin catalyst $FeCl(tpfpp)$ ($tpfpp = 5,10,15,20$ -tetrakis(pentafluorophenyl)porphyrin) and acetaldehyde in $scCO_2$ was reported by Koda [53]. Jiang reported a palladium(II) catalysed oxidation of acrylic esters to acetals [54]. Recently, Wei and co-workers have shown that CO_2 -expanded solvents provide optimal properties for maximising oxidation rates [55]. Epoxidation of alkenes by hydroperoxides in $scCO_2$ in the presence of $Mo(CO)_6$ [7, 56-57], or other transition metal catalysts have also been examined [57-59]. A continuous epoxidation of propylene with oxygen and hydrogen over a Pd-Pt/TS-1 catalyst has been developed [60]. Recently, Leitner reported the steel-promoted oxidation of olefins using oxygen in the presence of aldehydes [61]. The diastereoselective epoxidation of olefins has also been reported [62].

Palladium-mediated coupling reactions in $scCO_2$

Palladium-catalysed coupling reactions in $scCO_2$ have received much recent attention. Tumas reported work on the development of the Heck and Stille coupling reactions in $scCO_2$ [63]. Stille cross-coupling reactions catalysed by perfluoro-tagged and un-tagged Pd complexes have been developed [64]. Recently, intramolecular Heck cyclisation reactions in $scCO_2$ were reported, suppressing the double bond isomerisation reaction often present in conventional solvents [65]. Arai detailed a Heck reaction employing water-soluble catalysts in a $scCO_2$ -water biphasic system [66]. The reaction of aryl iodides with a variety of olefins in $scCO_2$ in the presence of triethylamine and an immobilised palladium catalyst has been reported [67-68]. Carroll and Holmes [69] prepared unusual polyfluoroalkylphosphine ligands to enhance the solubility of Pd(II) catalysts for coupling reactions of phenyl iodide. Dendrimer-encapsulated nanoparticles have also been shown to be versatile catalysts for both the hydrogenation of styrene and Heck heterocoupling of iodobenzene and methacrylate [70]. However, the few studies done so far suggest that most cyclisation and coupling reactions (Suzuki and Sonogashira couplings) are neither faster nor offer greater yields in $scCO_2$ than in liquid solvents, Heck reactions being the possible exception. Jessop suggested that the potential advantage to using SCFs for these reactions might lie in the tunable dielectric constant [71] or local solute/solute clustering effects that have been beneficial in non-catalysed reactions [72].

Miscellaneous catalytic synthetic reactions in supercritical fluids

$scCO_2$ has been shown to be a unique solvent in which to perform polymer synthesis, reflected in the commercialisation of a number of supercritical polymerisation processes. DeSimone and co-workers are responsible for a large proportion of the research in this area [18, 73-74]. Recently, the ionic ring-opening polymerisation of several heterocycles in $scCO_2$ has been described for the first time [75]. Hydrosilylation of poly(methylhydrosiloxane) with a fluorinated olefin in $scCO_2$ using a Pt catalyst has been successfully demonstrated [76]. Catalytic intermolecular Pauson-Khand reactions in $scCO_2$ have been described [77]. Transition metal-catalysed olefin metathesis, and ring-opening metathesis polymerisation (ROMP) of a number of cyclic olefins in both liquid CO_2 and $scCO_2$ are reported [78-79]. The chemical yield and molecular weight of the polymers are comparable to those in conventional solvents. Leitner found that some carbene complexes effected ring-closing metathesis (RCM) of even functionalised dienes to cyclic olefins [29, 78]. Yoshida reported the use of $scCO_2$ both as the reaction media and carbonyl source for the production of urethanes from amines [80]. This is an attractive catalytic one-pot alternative to the use of phosgene in urethane synthesis. Poliakoff, Ross and co-workers used a fixed bed heterogeneous supported acid catalyst to perform continuous Friedel-Crafts alkylation of aromatics in SCF media [81]. Using the same continuous flow reactor apparatus, the acid catalysed dehydration of alcohols in $scCO_2$ was also investigated [82]. SCFs can also greatly reduce the coking contamination of catalysts in reactions such as alkylation and Fischer-Tropsch synthesis [83]. Tumas reported a Rh catalysed alkene hydroboration reaction in $scCO_2$ [84]. Li Fan investigated the effect of SCFs on alkylation reactions on Y-type zeolites [85]. Finally, the prospect of using enzymes as heterogeneous catalysts in SCF media has created a significant interest since the mid 1980s. A large amount of literature exists, reporting enzymatic catalysis in $scCO_2$, performing hydrolyses, oxidations, esterifications and transesterification reactions [86]. The application of synthetic organic building blocks in SCFs is the subject of an excellent recent review by Oakes [12].

Conclusion

SCFs, and $scCO_2$ in particular, are rapidly emerging as versatile media for carrying out a diverse range of synthetic organic reactions, and we are only just beginning to see the real potential and benefits they offer in addition to environmental aspects. Used either as solvents or reactants, SCFs provide several opportunities to enhance and control homogeneous and heterogeneous catalytic reactions. Johnston [87-88] showed that specific aqueous microemulsions may extend the use of dense carbon dioxide as a solvent for hydrophilic substances and ions. Despite the high costs of supercritical process technology, the reactivity of SCFs will continue to be explored in the fixation of gases, the recovery of catalysts and many other aspects. Furthermore, several classical spectroscopic techniques are becoming amenable to high-pressure investigations. SCFs have already established themselves as useful solvents in materials applications [89], in pharmacy [90], and in industry, in several classical industrial processes (ethylene polymerisation [91], ammonia synthesis [92], and methanol



Figure 4 - View of the reactors in the Thomas Swan and Co. Ltd. scCO₂ plant in Consett, Co. Durham (UK).
Photograph, courtesy of Thomas Swan and Co. Ltd.

synthesis [93]) and for the extraction of hops, spices, flavours, perfumes and for the decaffeination of coffee [94-96]. Dupont have build a \$40M development plant for producing fluoropolymers in scCO₂ [97]. Hydrogenation in the fine chemicals industry is carried out on a relatively modest scale, and it is here that the prospects look best for the most immediate commercialisation of SCF catalysis. This year, a « world first » 1000 t per annum multi-purpose plant using SCF for a new generation of faster, cleaner and more selective synthesis has been commissioned in the UK by Thomas Swan & Co. Ltd. in conjunction with the University of Nottingham (figure 4). The key chemical technologies include hydrogenation, Friedel-Crafts alkylations and acylations, hydroformylations and etherification [98].

References

[1] Baker R.T., Tumas W., *Science*, **1999**, 284(5419), p. 1477.
 [2] Anastas P.T., Williamson T.C., *Green Chemistry: Frontiers in Benign Chemical Syntheses and Processes*, Oxford University Press, **1998**.
 [3] Anastas P.T., Warner J.C., *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, **1998**.
 [4] Sheldon R., *Nature*, **1999**, 399(6731), p. 33.
 [5] Poliakov M., King P., *Nature*, **2001**, 412(6843), p. 125.
 [6] Clifford A.A., *Fundamentals of Supercritical Fluids*, Oxford University Press, **1998**.
 [7] Jessop P.G., *Top. Cat.*, **1998**, 5(1-4), p. 95.
 [8] Baiker A., *Chem. Rev.*, **1999**, 99(2), p. 453.
 [9] Darr J.A., Poliakov M., *Chem. Rev.*, **1999**, 99(2), p. 495.
 [10] Leitner W., *Top. Curr. Chem.*, **1999**, 206, p. 107.
 [11] Leitner W., *Modern Sol. Org. Synth.*, **1999**, 206, p. 107.
 [12] Oakes R.S., Clifford A.A., Rayner C.M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 9, p. 917.
 [13] McHugh M.A., Krukonis V.J., *Supercritical Fluid Extraction - Principles and Practice*, 2nd ed., Butterworth-Heinemann, Boston, **1994**.
 [14] Smart N.G., Carleson T., Kast T., Clifford A.A., Burford M.D., Wai C.M., *Talanta*, **1997**, 44, p. 137.
 [15] Burk M.J., Feng S., Gross M.F., Tumas W.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117(31), p. 8277.
 [16] Brookhart M., Grant B., Volpe Jr A.F., *Organometallics*, **1992**, 11(11), p. 3920.

[17] Sarbu T., Styraneč T., Beckman E.J., *Nature*, **2000**, 405(6783), p. 165.
 [18] Leitner W., Jessop P.G., *Chemical Synthesis Using Supercritical Fluids*, Wiley-VCH, **1999**.
 [19] Jessop O.G., Ikariya T., Noyori R., *Chem. Rev.*, **1999**, 99(2), p. 475.
 [20] Hyde J.R., Leitner W., Poliakov M., *High Pressure Chemistry*, R. van Eldik, L. Klöner, eds, **2001**, chapter 13.
 [21] Kröcher O., Köppel R.A., Fröba M., Baiker A., *J. Catal.*, **1998**, 178(1), p. 284.
 [22] Jessop P.G., Ikariya T., Noyori R., *Nature*, **1994**, 368(6468), p. 231.
 [23] Jessop P.G., Hsiao Y., Ikariya T., Noyori R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118(2), p. 344.
 [24] Jessop P.G., Ikariya T., Noyori R., *Science*, **1995**, 269, p. 1065.
 [25] Hitzler M.G., Poliakov M., *Chem. Commun.*, **1997**, 17, p. 1667.
 [26] Devetta L., Canu P., Bertuccio A., Steiner K., *Chem. Eng. Sci.*, **1997**, 52(21-22), p. 4163.
 [27] Kröcher O., Köppel R.A., Baiker A., *Chem. Commun.*, **1997**, 5, p. 453.
 [28] Jessop P.G., Ikariya T., Noyori R., *Organometallics*, **1995**, 14(3), p. 1510.
 [29] Kainz S., Koch D., Leitner W., *Selective Reactions of Metal Activated Molecules*, H. Werner, W. Schreiber, eds., Vieweg, Wiesbaden, **1998**.
 [30] Guzel B., Omary M.A., Fackler J.P., Akgerman A., *Inorg. Chim. Acta*, **2001**, 325(1-2), p. 45.
 [31] Xiao J.-L., Nefkens S.C.A., Jessop P.G., Ikariya T., Noyori R., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37(16), p. 2813.
 [32] Kainz S., Brinkmann A., Leitner W., Pfaltz A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121(27), p. 6421.
 [33] Hitzler M.G., Smail F.R., Ross S.K., Poliakov M., *Org. Process Res. Dev.*, **1998**, 2(3), p. 137.
 [34] Hyde J.R., Licence P., Carter D., Poliakov M., *Appl. Cat. A-Gen*, **2001**, 222(1-2), p. 119.
 [35] Van den Hark S., Härröd M., *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2001**, 40(23), p. 5052.
 [36] Van den Hark S., Härröd M., Møller P., *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **1999**, 76(11), p. 1363.
 [37] Lange S., Brinkmann A., Trautner P., Woelk K., Bargon J., Leitner W., *Chirality*, **2000**, 12(5-6), p. 450.
 [38] Pillai U.R., Sahle-Demessie E., *Chem. Commun.*, **2002**, p. 422.
 [39] Kayaki Y., Suzuki T., Ikariya T., *Chem. Lett.*, **2001**, 10, p. 1016.
 [40] Rathke J.W., Klinger R.J., Krause T.R., *Organometallics*, **1991**, 10(5), p. 1350.
 [41] Kainz S., Koch D., Baumann W., Leitner W., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1997**, 36(15), p. 1628.
 [42] Kainz S., Leitner W., *Catal. Lett.*, **1998**, 55(3-4), p. 223.
 [43] Meehan N.J., Sandee A.J., Reek J.N.H., Kamer P.C.J., van Leeuwen P.W.N.M., Poliakov M., *Chem. Commun.*, **2000**, 16, p. 1497.
 [44] Hu Y.L., Chen W.P., Osuna A.M.B., Iggo J.A., Xiao J.L., *Chem. Commun.*, **2002**, 7, p. 788.
 [45] Hu Y.L., Chen W.P., Osuna A.M.B., Stuart A.M., Hope E.G., Xiao J.L., *Chem. Commun.*, **2001**, 8, p. 725.
 [46] Paulaitis M.E., Alexander G.C., *Pure Appl. Chem.*, **1987**, 59(1), p. 61.
 [47] Chapuis C., Kucharska A., Rzepecki P., Jurczak J., *Helv. Chim. Acta*, **1998**, 81(12), p. 2314.
 [48] Weinstein R.D., Renslo A.R., Danheiser R.L., Tester J.W., *J. Phys. Chem. B*, **1999**, 103(15), p. 2878.
 [49] Matsui J., Tsuchiya T., Odashima K., Kobayashi S., *Chem. Lett.*, **2000**, p. 179.
 [50] Reaves J.T., Roberts C.B., *Chem. Eng. Commun.*, **1999**, 171, p. 117.
 [51] Glebov E.M., Krishtopa L.G., Stepanov V., Krasnoperov L.N., *J. Phys. Chem. A*, **2001**, 105(41), p. 9427.
 [52] Musie G., Wei M., Subramaniam B., Busch D.H., *Coord. Chem. Rev.*, **2001**, 219, p. 789.
 [53] Wu W.-W., Oshima Y., Koda S., *Chem. Lett.*, **1997**, p. 1045.
 [54] Jia L., Jiang H., Li J., *Chem. Commun.*, **1999**, p. 985.
 [55] Wei M., Musie G.T., Busch D.H., Subramaniam B., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124(11), p. 2513.
 [56] Kreher U., Schebesta S., Walther D.Z., *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **1998**, 624, p. 602.
 [57] Haas G.R., Kolis J.W., *Organometallics*, **1998**, 17(20), p. 4454.
 [58] Campestrini S., Tonellato U., *Adv. Synth. Cat.*, **2001**, 343, p. 819.
 [59] Pesiri D.R., Morita D.K., Glaze W., Tumas W., *Chem. Commun.*, **1998**, 9, p. 1015.
 [60] Jenzer G., Mallat T., Maciejewski M., Eigenmann F., Baiker A., *Appl. Cat. A-Gen*, **2001**, 208(1-2), p. 125.
 [61] Loeker F., Leitner W., *Eur. J. Chem. A*, **2000**, 6(11), p. 2011.
 [62] Haas G.R., Kolis J.W., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39(33), p. 5923.
 [63] Morita D.K., Pesiri D.R., David S.A., Glaze W.H., Tumas W., *Chem. Commun.*, **1998**, 13, p. 1397.
 [64] Osswald T., Schneider S., Wang S., Bannwarth W., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42(16), p. 2965.
 [65] Shezad N., Clifford A.A., Rayner C.M., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42(2), p. 323.
 [66] Bhanage B.M., Ikushima Y., Shirai M., Arai M., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40(35), p. 6427.
 [67] Cacchi S., Fabrizi G., Gasparri F., Villani C., *Synlett.*, **1999**, p. 345.
 [68] Kayaki Y., Noguchi Y., Iwasa S., Ikariya T., Noyori R., *Chem. Commun.*, **1999**, 13, p. 1235.
 [69] Carroll M.A., Holmes A. B., *Chem. Commun.*, **1998**, 13, p. 1395.
 [70] Yeung L.K., Lee C.T., Johnston K.P., Crooks R.M., *Chem. Commun.*, **2001**, 21, p. 2290.

- [71] Wynne D.C., Jessop P.G., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1999**, *38*(8), p. 1143.
- [72] Ellington J.B., Park K.M., Brennecke J.F., *Ind. Eng. Chem. Res.*, **1994**, *33*, p. 965.
- [73] Kendall J.L., Canelas D.A., Young J.L., DeSimone J.M., *Chem. Rev.*, **1999**, *99*(2), p. 543.
- [74] Young J.L., DeSimone J.M., *Pure Appl. Chem.*, **2000**, *72*(7), p. 1357.
- [75] Mingotaud A.F., Dargelas F., Cansell F., *Macromol. Symposia*, **2000**, *153*, p. 77.
- [76] Mera A.E., Morris R.E., *Macromol. Rapid Commun.*, **2001**, *22*, p. 513.
- [77] Jeong N., Hwang S.H., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **2000**, *39*(3), p. 636.
- [78] Furstner A., Koch D., Langemann K., Leitner W., Six C., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1997**, *36*(22), p. 2466.
- [79] Hori H., Six C., Leitner W., *Macromolecules*, **1999**, *32*, p. 3178.
- [80] Yoshida M., Hara N., Okuyama S., *Chem. Commun.*, **2000**, p. 151.
- [81] Hitzler M.G., Smail F.R., Ross S.K., Poliakoff M., *Chem. Commun.*, **1998**, *3*, p. 359.
- [82] Gray W.K., Smail F.R., Hitzler M.G., Ross S.K., Poliakoff M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*(46), p. 10711.
- [83] Clark M.C., Subramaniam B., *AIChE J.*, **1999**, *76*, p. A260.
- [84] Carter C.A.G., Baker R.T., Nolan S.P., Tumas W., *Chem. Commun.*, **2000**, *5*, p. 347.
- [85] Fan L., Nakamura I., Ishida S., Fujimoto K., *Ind. Eng. Chem. Res.*, **1997**, *36*, p. 1458.
- [86] Mesiano A.J., Beckman E.J., Russell A.J., *Chem. Rev.*, **1999**, *99*(2), p. 623.
- [87] Johnston K.P., Harrison K.L., Clarke M.J., Howdle S.M., Heitz M.P., Bright F.V., Carlier C., Randolph T.W., *Science*, **1996**, *271*(5249), p. 624.
- [88] Clarke M.J., Harrison K.L., Johnston K.P., Howdle S.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*(27), p. 6399.
- [89] Cooper A.I., *J. Mat. Chem.*, **2000**, *10*(2), p. 207.
- [90] Wang S.N., Kienzie F., *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2000**, *39*, p. 4487.
- [91] Kaminsky W., Arndt M., *Handbook of Heterogeneous Catalysis*, G. Ertl, H. Knözinger, J. Weitkamp, eds., Wiley-VCH, Weinheim, **1997**, *5*.
- [92] Jennings J.R., *Catalytic Ammonia Synthesis: Fundamentals and Practice*, Plenum Press, New York, **1991**.
- [93] Hansen J.B., *Handbook of Heterogeneous Catalysis*, G. Ertl, H. Knözinger, J. Weitkamp, eds., Wiley-VCH, Weinheim, **1997**, *4*.

- [94] Poliakoff M., Howdle S.M., *Chem. Brit.*, **1995**, *31*(2), p. 118.
- [95] Eckert C.A., Knutson B.L., Debenedetti P.G., *Nature*, **1996**, *383*(6598), p. 313.
- [96] Zosel K., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1978**, *71*, p. 702.
- [97] McCoy M., *Chem. Eng. News*, **1999**, *77*(45), p. 11.
- [98] Freemantle M., *Chem. Eng. News*, **2001**, *79*(22), p. 30.



F. Furno



P. Licence

Franck Furno¹ is Marie-Curie fellow, Peter Licence² is research fellow, Steven M. Howdle³ and Martyn Poliakoff⁴ are professors in the School of Chemistry, University of Nottingham*.



S.M. Howdle



M. Poliakoff

* School of Chemistry, University of Nottingham, University Park, Nottingham, NG7 2RD, UK.
 Fax: +44 115 951 3058.
<http://www.nottingham.ac.uk/supercritical>

¹ Tel.: +44 115 951 34 79.

E-mail: pczff@gwmail.nottingham.ac.uk

² Tel.: +44 115 951 34 96.

E-mail: Peter.Licence@nottingham.ac.uk

³ Tel.: +44 115 951 34 86. E-mail: Steve.Howdle@nottingham.ac.uk

⁴ Tel.: +44 115 951 35 20. E-mail: Martyn.Poliakoff@nottingham.ac.uk



Dessin de A. Novitskii : le Professeur Poliakoff dans son laboratoire. Illustration publiée avec son aimable autorisation.

A bird's eye view of fluororous reaction and separation techniques

Dennis P. Curran

Résumé

Un survol des techniques de réaction et de séparation fluorées

Cet article présente une sélection diverse de techniques basées sur des composés fluorés récemment présentées, utilisables pour la synthèse et la séparation *in situ*. Les techniques de séparation incluent l'extraction liquide-liquide, l'extraction liquide-solide, de même que la chromatographie sur gel de silice fluorée. Les réactions monophasiques, biphasiques et triphasiques présentées ici utilisent des réactifs, des agents d'extraction et des groupes protecteurs fluorés dans un cadre de synthèse traditionnelle, de synthèse parallèle en solution ou encore de synthèse de mélanges. La facilité de la séparation et de la collecte des produits rendent les méthodes basées sur des molécules fluorées attrayantes pour la chimie à grande échelle, de même que leurs vitesses et leurs fiabilités représentent de grands avantages pour la chimie sur échelle réduite.

Mots-clés Key-words

Phase fluorée, stratégie de séparation, réactions biphasiques et triphasiques, réaction de Mitsunobu.
Fluorous phase, strategic separation, biphasic and triphasic reactions, Mitsunobu reaction.

Reaction chemistry and separation chemistry comprise organic synthesis. Target products are formed by reacting precursors with reagents, reactants and catalysts under suitable reaction conditions, and then these products are separated from any residual reaction components and byproducts. The development of efficient, economical reactions is an important and enduring theme in organic synthesis. More recently, new separation methods and strategic methods to combine reaction and separation have come to the fore [1]. The need for innovative reaction and separation methods emanates both from large scale (process) chemistry, where inexpensive, atom economical and environmentally friendly methods are at a premium, and from small scale (discovery) chemistry, where general applicability and speed are the prime drivers. This short article provides a bird's eye view of the kinds of fluororous reaction and separation techniques that are actively being developed throughout the world [2]. This is a young field, with much promise for the future.

In a simple view, fluororous molecules consist of an organic domain and a fluororous (fluoroalkyl) domain, as illustrated by the representative examples in *figure 1* [3]. Ideally, the organic domain controls the reaction chemistry of the hybrid molecule and the fluororous domain controls the separation chemistry. This « division of labor » allows synthetic chemists to design and fine tune these reaction and separation features independently, and that in turn allows for strategic separations [1]. A strategic separation is one in which the outcome can be predicted in advance, even if some components of the reaction mixture are new compounds whose physical and chromatographic properties are not yet known. The outcome of separation methods used in traditional solution phase synthesis –

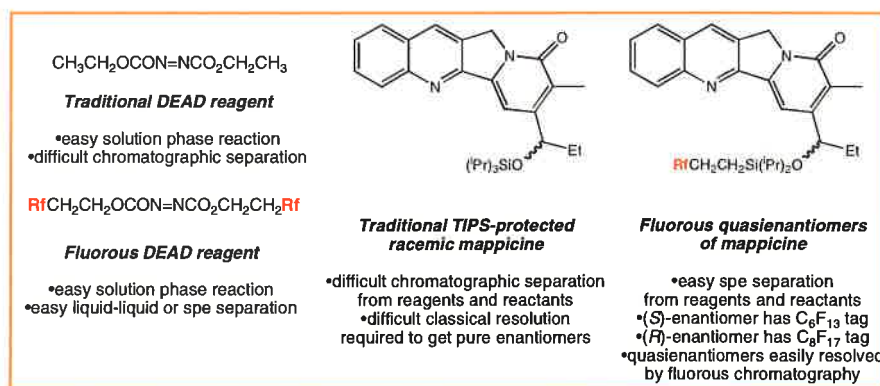


Figure 1 - Representative fluororous molecules.

crystallization, distillation and chromatography – is difficult to predict; trial and error is the *modus operandi*. In contrast, the outcome of a typical separation in solid phase synthesis is easy to predict; all resin-bound products can readily be separated from soluble products by filtration. The predictability of fluororous separation techniques approaches that of solid phase synthesis without going to the extreme of using materials rather than small molecules as reaction components.

Fluororous molecules can be separated from organic molecules and from each other by three main types of separations: liquid/liquid (or solid/liquid) phase separation, solid phase extraction (spe, sometimes also called solid-liquid extraction) and chromatography [4]. Each of the three main separation methods is illustrated schematically in *figure 2*. All rely on the affinity that fluoroalkyl chains have for each other and on the phobia that they have for organic and inorganic molecules or molecular fragments. Liquid-liquid methods are targeted towards fluororous compounds with a high fluorine content (60% or more fluorine by molecular

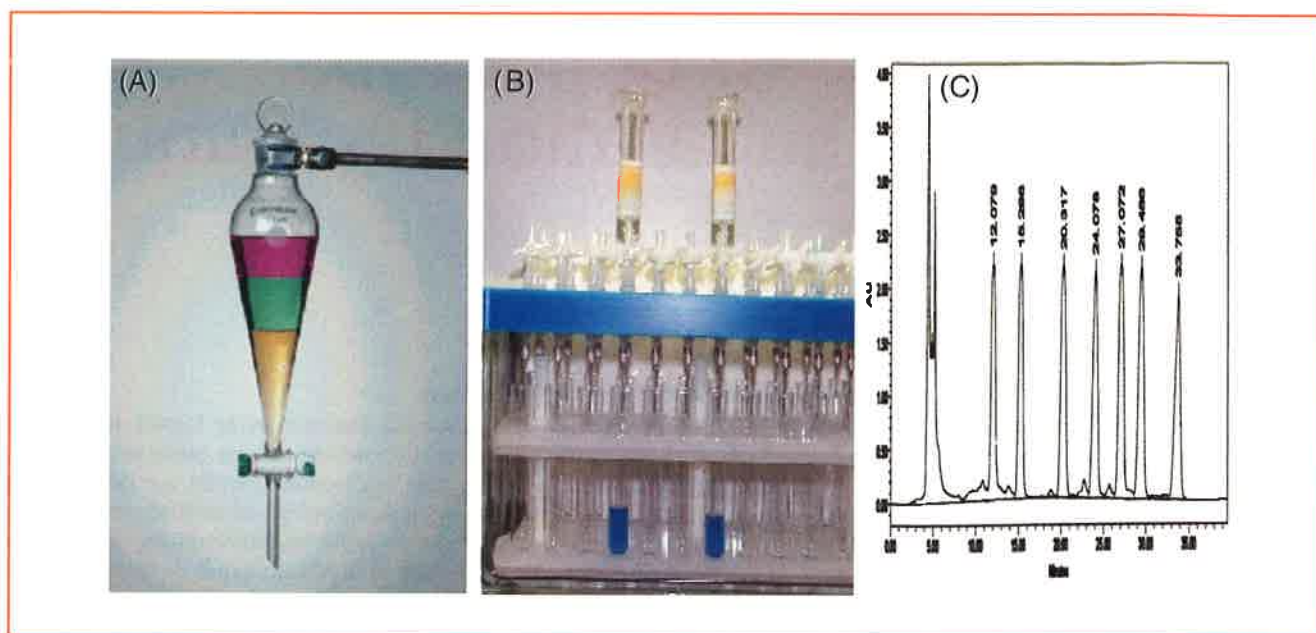


Figure 2 - Illustrations of fluorinated liquid-liquid extraction, solid phase extraction and chromatography.

(A) a three-phase liquid-liquid extraction with organic (top, ether), aqueous (middle) and fluorinated (bottom, perfluorohexanes) layers.

(B) the intermediate stage of a fluorinated solid phase extraction over FluoroFlash™ silica gel. An organic (blue) dye has been separated from a fluorinated (gold) dye of similar polarity. With 85% aq. MeOH, the organic dye elutes immediately while the fluorinated dye is immobilized. Changing the solvent to THF elutes the fluorinated dye.

(C) a fluorinated chromatographic separation of seven analogs of mappicine over FluoroFlash™ silica gel. The analogs have different functional groups on the ring and different fluorinated tags on a protecting group. The fluorinated tags control the separation.

weight). These « heavy » fluorinated molecules often have 18 or more difluoromethylene groups (each added CF_2 group adds 50 *mu*) and they are best used in catalytic applications for atom economy reasons. Solid-liquid and chromatographic methods use fluorinated silica gel (silica gel with a fluorocarbon bonded phase) [5]. These methods are applicable to heavy fluorinated molecules as well as to « light » fluorinated molecules having 4-10 difluoromethylene groups, and they have significantly expanded the realm of fluorinated chemistry.

The original technique of « fluorinated biphasic catalysis » continues to increase in importance as more is learned about reaction and separation behavior of fluorinated systems [6]. Briefly, this is a powerful liquid phase catalyst immobilization method where a heavy fluorinated catalyst in a fluorinated solvent like perfluorohexanes or perfluoromethylcyclohexane is contacted with a substrate in an organic solvent under conditions to promote formation of a new product. Fluorinated solvents are immiscible with many organic solvents, so reactions are sometimes biphasic. But with proper solvent selection and temperature control, it is often possible to form a single phase during the reaction and to induce (usually by cooling) the formation of the biphasic at the end of the reaction. Ideally, simple separation of the two liquid phases

provides the product in the organic phase and the catalyst ready for reuse in the fluorinated phase. In practice, a number of fluorinated biphasic systems exhibit behavior sufficiently close to ideal to be of significant use, and the technique shows great promise for large scale applications in pharmaceutical manufacturing, fine and commodity chemical production, and other areas.

A recent and potentially broadly useful variant of fluorinated biphasic catalysis is the limiting case where there is no fluorinated solvent at all; the fluorinated catalyst itself forms the fluorinated phase. Called fluorinated thermomorphic reactions, this technique capitalizes on the large temperature dependence of solubilities of some fluorinated molecules in organic solvents. *Figure 3* shows a recent example of this class of reaction from the group of Gladysz [7]. Two organic reactants and a fluorinated phosphine catalyst are heated in octane. The catalyst dissolves and promotes a conjugate addition. The reaction mixture is cooled and the precipitated fluorinated catalyst is removed by filtration while evaporation of the octane provides the target product. The recovered catalyst can be reused. Fluorinated solid supports such as Teflon™ can be added to facilitate the separation and to reduce the residual catalyst left in the organic liquid phase.

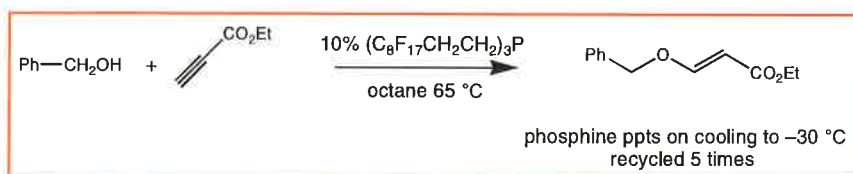


Figure 3 - Thermomorphic reactions: an example of fluorinated biphasic catalysis without a fluorinated solvent.

Fluorinated triphasic reactions have just been introduced, and they offer unique opportunities to combine reaction and separation steps in a number of settings [8]. Among these, resolution has been an early focus [9], and the demonstration experiment in *figure 4* highlights some of the features of this technique. A racemic mixture of 2-naphthyl ethanol derivatized with a fluorinated ester tag is

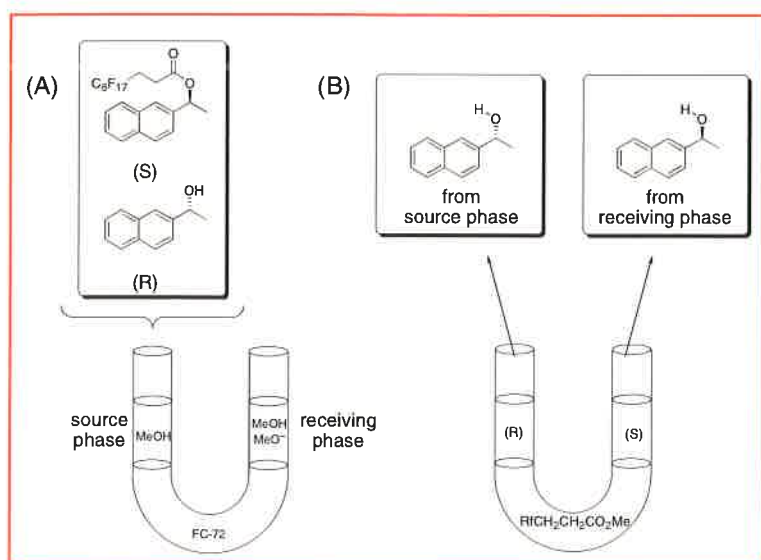


Figure 4 - A fluorous triphasic resolution.

(A) Start: a mixture of (S)-ester and (R)-alcohol generated by enantioselective cleavage of the racemic ester with *Candida antarctica B* lipase is added to the source phase. Over time, the ester (but not the alcohol) transports through the fluorous phase to the receiving phase, where it is hydrolyzed and stranded.

(B) Finish: the (R)-alcohol is recovered from the source phase and the (S)-alcohol is isolated from the receiving phase.

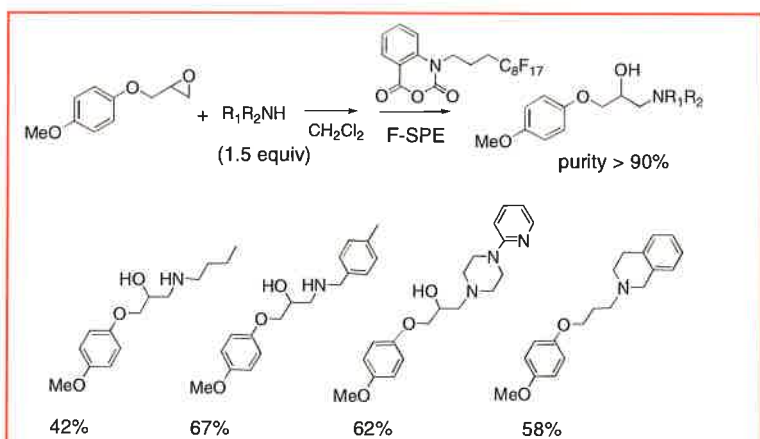


Figure 5 - Scavenging of unreacted amines with a fluorous isatoic anhydride.

first enantioselectively detagged with the enzyme *Candida antarctica B* lipase. The resulting mixture is then added to the source side of a triphasic reactor. The receiving side contains a detagging reagent (NaOMe, in this case), and the two sides are separated by a fluorous solvent (perfluorohexanes). The detagged *R*-enantiomer cannot transport through the fluorous phase, while the tagged *S*-enantiomer passes through to the other side, where it is detagged and stranded. At the end of the experiment, the *R*-enantiomer is on the source side of the reactor, the *S*-enantiomer is on the receiving side, and the residual tag is in the middle. Because of the simplicity and

small solvent volumes, resolutions and other triphasic reactions are very promising process methods of the future.

Reaping the benefits of fluorous biphasic reactions often requires an investment of time to develop suitable catalysts and reaction conditions. This is a worthwhile investment that should pay large dividends in the process chemistry arena. But it is a detraction in small scale discovery chemistry, where speed and reliability are at a premium. Here, the features of light fluorous reactants, reagents and catalysts shine [10]. Due to their reduced fluorine content, these compounds are much more soluble in typical organic reaction solvents, and standard literature conditions for related non-fluorous reactions can usually be used with little or no modification. Yet the light fluorous products can still be separated from non-fluorous ones by quick and easy solid phase extractions over silica gel with a fluorocarbon bonded phase.

Relying on the above features of light fluorous molecules and solid phase extractions, fluorous scavenging is an up-and-coming technique with broad potential applications in solution phase parallel synthesis [11]. The use of a fluorous isatoic anhydride scavenger, as illustrated in figure 5, is representative of this class of reaction [12]. An amine diversity element is used in modest excess to drive its reaction with an epoxide to completion. The fluorous isatoic anhydride is then added, and after a suitable reaction time, the scavenged amine and the unreacted scavenger are filtered away from the desired product by fluorous spe. Because the scavenging reactions occur in solution, they are rapid and clean and using large excesses of scavengers is neither necessary nor desirable.

For many applications in multi-step and parallel synthesis, the option to add a fluorous tag to the substrate and derived products becomes attractive. A single fluorous tag, often in the guise of a modified protecting group, can render a whole library of substrates fluorous. Multi-step reactions can then be conducted in solution with standard (non-fluorous) reactants, reagents and catalysts, and the fluorous target products can readily be separated from the other unreacted or spent reaction components by spe.

Figure 6 illustrates some of the fluorous protecting groups that are now commercially available for fluorous tagging exercises.

Fluorous mixture synthesis [13] takes fluorous tagging to the next level by allowing a unique leveraging of effort. Different

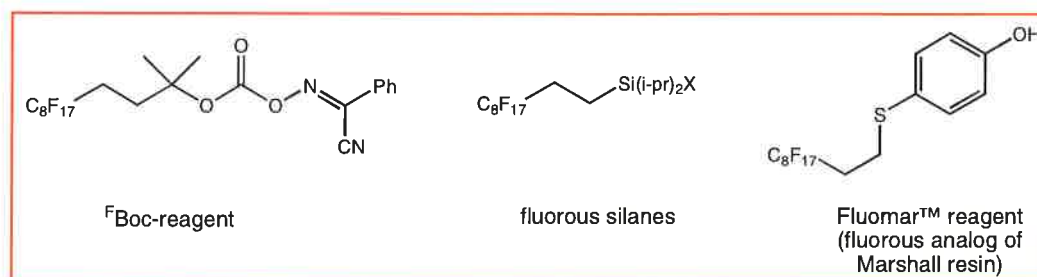


Figure 6 - Selected commercially available fluorous tagging reagents.

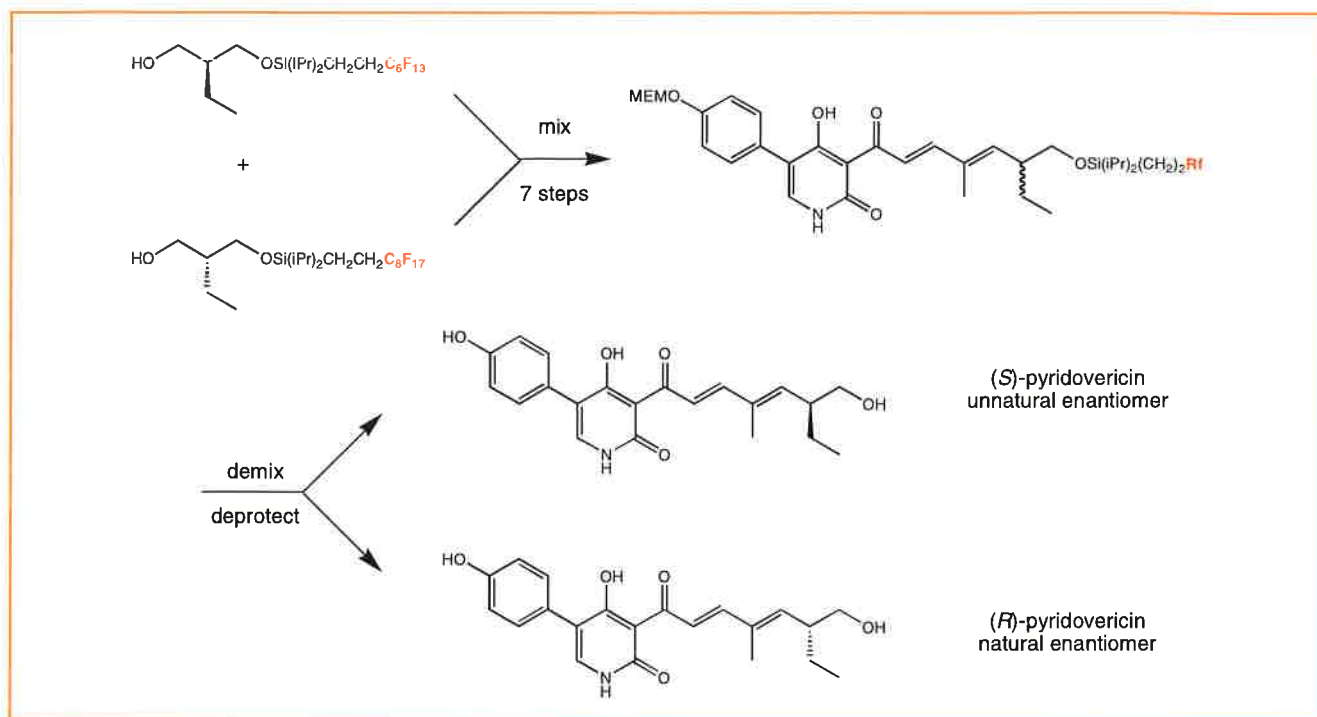


Figure 7 - Summary of the quasiracemic synthesis of pyridovericin.

substrates are tagged with homologous fluorinated tags and then the tagged substrates are mixed in small groups (typically two to seven compounds). The resulting mixtures are then taken through a multi-step reaction sequence to provide mixtures of tagged products. In turn, just prior to removal of the fluorinated tag, these mixtures are resolved into the individual components by fluorinated chromatography. The process, called demixing, is (loosely speaking) the reverse of mixing and it relies on the ability of fluorinated silica gel to separate compounds based on the fluorine content of their tags. The compounds emerge in order of increasing fluorine content, so the demixing is also an identification. Early applications range from preparing of both enantiomers of natural products in a single synthesis (quasiracemic synthesis [14]) through making multiple analogs by traditional synthesis [15], to a combination of mixture synthesis with splitting and diversification to provide libraries of hundreds of analogs of drug candidates [16]. The quasiracemic synthesis of pyridovericin is summarized in figure 7. Fluorinated mixture synthesis is a powerful new tool in discovery chemistry because it produces more compounds in individual pure form without a proportional increase in effort.

An impediment to the academic and especially industrial use of fluorinated chemistry has been the lack of commercially available reagents and separation media. Many chemical and sorbent suppliers, including Aldrich, Fluka, Keystone and a number of specialty fluorine companies provide a selection of highly fluorinated raw materials, but these must often be parlayed through several steps into more sophisticated fluorinated reagents and tags. Recently, a startup company spun out of the University of Pittsburgh and called Fluorous Technologies, Inc. [17] has begun to offer an increasing supply of reagents, tags, scavengers, etc. along with complementary separation media and technological expertise.

Looking forward, the future of fluorinated chemistry looks bright indeed. Fluorinated chemistry is poised to advance from a niche research area to a broad based suite of tools to solve real-world synthesis and separation problems. New reagents, techniques and applications should continue to appear from academic groups. And the availability of increasing varieties of fluorinated compounds and separation media will make small scale applications of fluorinated techniques more accessible to all. Additional research and development in both academic and industrial settings will be needed to realize the potential of fluorinated chemistry in large scale settings, and the high potential benefits of economy and environmental friendliness provide a strong impetus to propel this work forward [18].

References and notes

- [1] Curran D.P., Strategy-level separations in organic synthesis: from planning to practice, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, **1998**, *37*, p. 1175.
- [2] a) Gladysz J.A., Curran D.P., Introduction - fluorinated chemistry: from biphasic catalysis to a parallel chemical universe and beyond, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, p. 3823; b) See the Tetrahedron-Symposium-in-Print that follows this introduction.
- [3] Curran D.P., Fluorous techniques for the synthesis of organic molecules: a unified strategy for reaction and separation, *Stimulating concepts in chemistry*, Wiley-VCH, New York, **2000**, p. 25.
- [4] a) Barthel-Rosa L.P., Gladysz J.A., Chemistry in fluorinated media: a user's guide to practical considerations in the application of fluorinated catalysts and reagents, *Coord. Chem. Rev.*, **1999**, *192*, p. 587; b) Curran D.P., Hadida S., Studer A., He M., Kim S.-Y. et al., Experimental techniques in fluorinated synthesis: a user's guide, *Combinatorial chemistry: a practical approach*, Oxford Univ. Press, Oxford, **2001**, p. 327.
- [5] Curran D.P., Fluorous reverse phase silica gel. A new tool for preparative separations in synthetic organic and organofluorine chemistry, *Synlett*, **2001**, p. 1488.
- [6] a) Horvath I.T., Rabai J., Facile catalyst separation without water: fluorinated biphasic hydroformylation of olefins, *Science*, **1994**, *266*, p. 72; b) Horvath I.T., Fluorous biphasic chemistry, *Acc. Chem. Res.*, **1998**, *31*, p. 641; c) de Wolf E., van Koten G., Deelman B.J., Fluorous phase separation techniques in catalysis, *Chem. Soc. Rev.*, **1999**, *28*, p. 37; d) Cavazzini M., Montanari F., Pozzi G., Quici S., Perfluorocarbon-soluble catalysts and reagents and the application of fbs (fluorous biphasic system) to organic synthesis, *J. Fluorine Chem.*, **1999**, *94*, p. 183; e) Fish R.H., Fluorous biphasic catalysis: a new paradigm for the separation of homogeneous catalysts from their reaction substrates and products,

- Chem. Eur. J.*, **1999**, *5*, p. 1677; f) Hope E.G., Stuart A.M., Fluorous biphasic catalysis, *J. Fluorine Chem.*, **1999**, *100*, p. 75-83; g) Gladysz J.A., Recoverable catalysts. Ultimate goals, criteria of evaluation, and the green chemistry interface, *Pure Appl Chem.*, **2001**, *73*, p. 1319.
- [7] Wende M., Meier R., Gladysz J.A., Fluorous catalysis without fluoruous solvents: a friendlier catalyst recovery/recycling protocol based upon thermomorphic properties and liquid/solid phase separation, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, p. 11490.
- [8] Nakamura H., Linclau B., Curran D.P., Fluorous triphasic reactions: Transportative deprotection of fluoruous silyl ethers with concomitant purification, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, p. 10119.
- [9] Luo Z.Y., Swaleh S.M., Theil F., Curran D.P., Resolution of 1-(2-naphthyl)ethanol by a combination of an enzyme-catalyzed kinetic resolution with a fluoruous triphasic separative reaction, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, p. 2585.
- [10] a) Curran D.P., Luo Z.Y., Fluorous synthesis with fewer fluorines (light fluoruous synthesis): separation of tagged from untagged products by solid-phase extraction with fluoruous reverse-phase silica gel, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, p. 9069; b) Zhang Q., Luo Z., Curran D.P., Separation of « light fluoruous » reagents and catalysts by fluoruous solid-phase extraction: synthesis and study of a family of triarylphosphines bearing linear and branched fluoruous tags, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, p. 8866.
- [11] a) Lindsley C.W., Zhao Z., Leister W.H., Fluorous-tethered quenching reagents for solution phase parallel synthesis, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, p. 4225; b) Zhang W., Curran D.P., Chen C.H.T., Use of fluoruous silica gel to separate fluoruous thiol quenching derivatives in solution-phase parallel synthesis, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, p. 3871.
- [12] Zhang W., Chen C.H.-T., Nagashima T., Fluorous electrophilic scavengers for solution phase parallel synthesis, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, p. 2065.
- [13] Luo Z.Y., Zhang Q.S., Oderaotoshi Y., Curran D.P., Fluorous mixture synthesis: a fluoruous-tagging strategy for the synthesis and separation of mixtures of organic compounds, *Science*, **2001**, *291*, p. 1766; b) Curran D.P., Oderaotoshi Y., Thiol additions to acrylates by fluoruous mixture synthesis: relative control of elution order in demixing by the fluoruous tag and the thiol substituent, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, p. 5243.
- [14] Zhang Q.S., Rivkin A., Curran D.P., Quasiracemic synthesis: concepts and implementation with a fluoruous tagging strategy to make both enantiomers of pyridovericin and mappicine, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, p. 5774.
- [15] Curran D.P., Furukawa T., Simultaneous preparation of four truncated analogues of discodermolide by fluoruous mixture synthesis, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, p. 2233.
- [16] Zhang W., Chen C.H.-T., Luo Z., Curran D.P., Solution-phase preparation of a 560-compound library of individually pure mappicine analogs by fluoruous mixture synthesis, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, p. 10443.
- [17] Fluorous Technologies, Inc., UPARC, 970 William Pitt Way, Harmarville, PA, 15238 USA (www.fluorous.com). DPC is the Founder and Chief Scientific Advisor and holds an equity interest in FTI.
- [18] I am indebted to my coworkers at the University of Pittsburgh and to the scientists at Fluorous Technologies, Inc for their many experimental and intellectual contributions. Some of their names are mentioned in the above references. I thank the National Institutes of Health, Merck and Bayer for support.



Dennis P. Curran

is distinguished service professor and Bayer professor of chemistry, University of Pittsburgh.

* Department of Chemistry, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, 15260 USA.
Tel. : 412-624-8240. Fax : 412-624-9861

E-mail : curran@pitt.edu

<http://radical.chem.pitt.edu/index.html>



Synthèse organique en phase aqueuse

Marie-Christine Scherrmann et André Lubineau

Summary

Synthetic reactions in aqueous media

Numerous reactions can be performed in water, an economical, easy available, non toxic and safe solvent. In this media, reactions are generally realised in smooth conditions with improvements in term of yield and selectivity with respect to organic solvents. Recent developments are illustrated *via* selected examples including pericyclic reactions, carbonyl additions, transition metal catalysed reactions, radical reaction, oxidations and reductions.

Mots-clés

Eau, solvant, synthèse organique, réactivité.

Key-words

Water, solvent, organic synthesis, reactivity.

Chacun s'accordera pour dire que le choix du solvant en synthèse organique est un paramètre essentiel pour la réussite d'une réaction. Pendant longtemps, ce choix a été rationalisé par la théorie de Hugues-Ingold en comparant les enthalpies libres de solvatation des réactifs et de l'état de transition. Pour l'essentiel, cette comparaison porte sur les paramètres d'enthalpie. Par exemple, les réactions de solvolyses de type S_N1 dont l'état de transition est proche d'un carbocation sont fortement accélérées dans les solvants polaires comme l'eau, grâce à des interactions fortes entre les molécules de solvants et l'état de transition chargé. Ainsi, les notions de solvants polaires, apolaires, protiques et aprotiques ont gouverné le choix du solvant pendant des décennies. Et pourtant, l'eau resta pendant longtemps un solvant d'exception. A cela plusieurs raisons : le chimiste croit souvent, à tort ou à raison, que certains des intermédiaires qu'il postule ne sont pas compatibles avec l'eau (pourtant la chimie du vivant avec sa complexité évidente vient démentir cette affirmation) ; mais surtout, les produits sur lesquels il travaille sont rarement solubles dans l'eau et les réactions hétérogènes sont plus difficiles à mettre en œuvre et sont en tous cas plus difficiles à rationaliser. En fait, cette exception a duré jusqu'aux années 80 où Breslow montra que la réaction de Diels-Alder était considérablement accélérée dans l'eau et que cette accélération n'était pas due à la polarité de l'eau, puisque des solvants plus polaires (par exemple le formamide) étaient moins efficaces. Au-delà de la vitesse, la réaction était également plus sélective en faveur de l'isomère *endo*.

Depuis cette époque, et surtout ces dix dernières années, l'utilisation de l'eau s'est très fortement développée dans des domaines très différents, comme par exemple les réactions péricycliques, les réactions d'addition sur le groupe carbonyle, les réactions mettant en œuvre des composés organométalliques, ou encore des réactions d'oxydo-réduction, et comme on le verra ci-dessous, l'utilisation de l'eau permet souvent des réactions impossibles autrement [1]. Ce développement de l'utilisation de l'eau s'est trouvé conforté par la recherche de conditions de synthèse plus sûres. En effet, c'est un solvant très abondant, bon marché, non-toxique et ininflammable,

qualités actuellement très convoitées à juste raison. On donnera comme exemple, pour mesurer tout l'intérêt de l'utilisation de l'eau en faveur d'une chimie moins dangereuse, la réaction de cycloaddition (4+3) d' α,α' -dibromocétone sur le furanne ou le cyclopentadiène décrite par Noyori [2] dans le benzène pendant 25 h à reflux en présence de fer nonacarbonylé, qui peut être réalisée dans l'eau à température ambiante avec un rendement similaire et une meilleure sélectivité en présence de simple limaille de fer [3] (schéma 1).

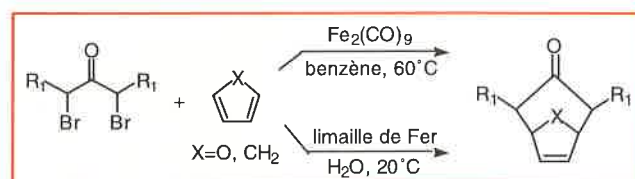


Schéma 1.

Mais quel est donc le rôle de l'eau ? Il est deux effets que l'on ne retrouve dans aucun autre solvant avec la même force : d'une part l'effet hydrophobe qui tend à rapprocher deux molécules lipophiles en solution dans l'eau, et d'autre part, une énergie de cohésion considérable (la plus forte parmi tous les solvants, essentiellement due aux quatre liaisons hydrogène par molécule d'eau), le premier étant pour l'essentiel une conséquence du second. Cette forte cohésion exerce comme une pression sur les cavités du réseau liquide créées par les molécules étrangères, comme pour les faire disparaître, afin de minimiser les interactions défavorables essentiellement de nature entropique dues à un agencement plus rigide autour de l'interface entre les molécules d'eau et les molécules lipophiles (l'énergie de cohésion de l'eau est en effet de 550 cal.mL^{-1} , soit en terme de pression, plus de 22 000 atm.). On peut ainsi faire l'hypothèse que toutes réactions entre deux petites molécules lipophiles ayant un volume d'activation négatif, profitant tout à la fois de l'effet hydrophobe et de l'énergie de cohésion de l'eau, devraient être fortement accélérées dans

l'eau comme sous une pression externe, traduisant ainsi le gain d'énergie libre résultant d'une diminution de l'interface hydrophobe avec l'eau dans l'état de transition par rapport à l'état initial. Cette variation de surface, qui peut être évaluée par l'ajout de co-solvants « antihydrophobes », a été utilisée par Breslow comme indicateur de la nature de l'état de transition dans des réactions d'alkylation [4]. Naturellement, on ne peut pas éliminer dans certains cas des interactions favorables de nature enthalpique avec l'état de transition dans lequel se seraient développées des charges dans la phase d'activation. Ainsi, un cas très favorable serait une réaction avec un état initial hydrophobe déstabilisé conduisant à un état de transition polaire stabilisé où le gain d'enthalpie libre dans la phase d'activation pour la réaction serait alors considérable. Un exemple de cette situation peut être trouvé dans la réaction citée ci-dessus (schéma 1) entre une α, α' -dibromocétone et le furanne ou le cyclopentadiène dans l'eau en présence de limaille de fer, où l'état de transition est proche d'un cation oxyallylique qui, de manière surprenante et grâce à l'effet hydrophobe, réagit plutôt avec le diène qu'avec l'eau.

Bien sûr, un des inconvénients de l'utilisation de l'eau pour la synthèse reste souvent la faible solubilité généralement observée pour les composés organiques le plus souvent hydrophobes. Ce problème a été résolu par l'utilisation de co-solvants miscibles à l'eau, de milieux biphasiques et/ou l'utilisation de surfactants, et de nombreuses réactions ont été réalisées dans ces conditions tout en continuant à profiter des avantages dus à l'eau. Une autre approche consiste à greffer des appendices hydrophiles chargés ou non chargés (carboxylates, ammoniums, sucres...) qui apportent la solubilité tout en permettant les interactions hydrophobes sur le reste de la molécule.

Une découverte décisive, qui a contribué au fort développement de la synthèse organique en phase aqueuse ces dernières années, fut celle d'acides de Lewis parfaitement compatibles avec l'eau. Ainsi, les triflates de lanthanides [$\text{Yb}(\text{OTf})_3$, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$...] ne sont pas décomposés par l'eau et ne modifient pas le pH de l'eau, tout en activant très fortement le groupe carbonyle dans des réactions d'aldolisation ou d'addition d'organométalliques. De nombreux autres catalyseurs comme AlCl_3 , TiCl_4 , SnCl_4 etc., qui eux modifient le pH de l'eau, ont également été utilisés dans différentes réactions comme l'ouverture nucléophile d'époxydes [5]. D'autres exemples incluant des dérivés chiraux sont donnés ci-dessous. Un développement très récent combine les avantages de surfactants avec les acides de Lewis (Lewis acid-surfactant-combined catalysis : LASC) [6].

On trouvera ci-après quelques exemples récents de synthèse organique en phase aqueuse.

Réactions péricycliques

Parmi les réactions étudiées en milieu aqueux, la réaction de Diels-Alder est certainement celle qui a reçu le plus d'attention et qui a fortement participé au développement de l'utilisation de l'eau comme solvant en synthèse [7]. Les avancées récentes dans ce domaine concernent principalement l'utilisation d'additifs permettant une catalyse plus efficace ou une sélectivité plus marquée. Des agents complexants tels que $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$, $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$, $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ ou $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ ont été utilisés comme acides de Lewis dans l'eau dès 1995 [8-9]. La catalyse est efficace seulement si le cation forme un chélate avec le diénophile. La

chélation concomitante avec des α -amino-acides a permis de réaliser la première cycloaddition de Diels-Alder énantiosélective en milieu aqueux, catalysée par un acide de Lewis [10-11].

L'utilisation d'acide de Lewis [12] en présence de micelles conduit à une catalyse exceptionnellement efficace [13]. Par exemple, la réaction de Diels-Alder avec des micelles de didodécylsulfate de cuivre montre une accélération de $1,8 \cdot 10^6$ comparée à la réaction menée dans le nitrométhane [14]. L'utilisation de métallo-vésicules est également efficace et permet d'utiliser des concentrations d'additifs plus faibles que les métallo-micelles [15].

La réaction d'hétéro Diels-Alder a également été étudiée en milieu aqueux [16]. Ainsi, l'acide glyoxylique donne lieu à des cycloadditions dans l'eau avec divers diènes [17-19], alors que la fonction carbonyle est presque totalement sous forme hydrate. La catalyse par des triflates de lanthanides permet d'augmenter la réactivité.

Si l'effet bénéfique de l'utilisation de l'eau comme solvant a été particulièrement illustré pour la réaction de Diels-Alder, d'autres réactions péricycliques comme les cycloadditions 1,3-dipolaires [20-21] ou encore le réarrangement de Claisen [22-23] sont également accélérées dans l'eau. Dans le cadre du développement de la « click chemistry » [24], où pour l'essentiel les réactions peuvent être réalisées dans l'eau, Sharpless a décrit un accès commode dans l'eau aux 1H-tétrazoles par addition de l'anion azoture sur différents nitriles en présence de bromure de zinc [25].

Réactions d'addition sur le groupe carbonyle

Les développements récents dans ce domaine concernent essentiellement la réaction d'aldolisation de Mukaiyama entre un éther d'énol silylé et un dérivé carbonyle d'une part [26] et la réaction de Barbier entre un halogénure allylique et un dérivé carbonyle en présence d'indium d'autre part [27]. Ainsi dans le premier cas, l'utilisation de triflates de lanthanides permet une réaction de Mukaiyama pratiquement quantitative et de nombreux exemples ont été décrits [28]. L'addition d'un éther-couronne chiral conduit à de bons excès énantiomériques [29]. Pour la réaction de Barbier, plusieurs études mécanistiques ont été conduites et un intermédiaire allylindium (I) a été postulé [30]. La réaction a été utilisée pour la synthèse de plusieurs produits naturels, notamment dans le domaine des sucres [31], avec un accroissement de la sélectivité syn (*thréo*) déjà observée avec les α -hydroxy aldéhydes par Paquette [32]. La réaction entre un bromure allylique dérivé de sucres et divers aldéhydes conduit à divers sucres branchés, dont un analogue de C-disaccharides [33] (schéma 2).

D'autres réactions ont été réalisées dans l'eau avec profit comme la réaction de Henry, de Baylis-Hillmann ou encore de nombreuses réactions de Michael dont on trouvera des exemples dans la référence [1].

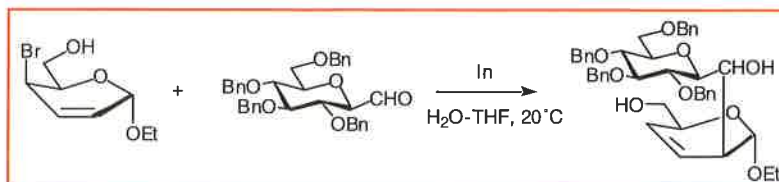


Schéma 2 - Exemple de couplage dans le domaine des sucres.

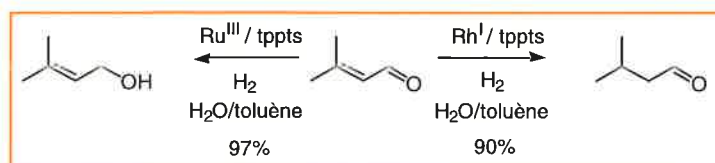


Schéma 3 - Hydrogénation du préral en milieu aqueux.

Réactions catalysées par les métaux de transition

Après le rôle pionnier de Kuntz qui a introduit la triphényl phosphine trisulfonée (tppts) en catalyse organométallique [34], ces dernières années ont été marquées par un intérêt croissant pour l'utilisation de l'eau dans ce type de chimie tant d'un point de vue académique qu'industriel [1, 35-37]. L'utilisation de métaux de transition comme catalyseurs en milieu aqueux (eau ou systèmes biphasiques) offre les mêmes avantages qu'en milieu organique ; mais souvent, la séparation des produits de la réaction et du catalyseur est facilitée et le recyclage de ce dernier est envisageable. Les réactions sont le plus souvent catalysées par des métaux chélatés par des ligands hydrosolubles portant des groupements ioniques [38-41] ou des groupements polaires neutres, en particulier des sucres [42].

Ces ligands, chiraux ou non, sont utilisés dans des réactions de carbonylation, d'alkylation, de couplage, de polymérisation, d'oxydation, d'hydroformylation ou d'hydrogénation.

La réaction d'hydrogénation a été l'une des premières réactions catalysées par des métaux de transition à avoir été étudiée en milieu aqueux. Un exemple intéressant est la réduction chimiosélective d'aldéhydes α,β -insaturés [43-44] (schéma 3).

De nombreux cas d'hydrogénations énantiosélectives ont été décrits récemment [36-37]. Un exemple d'hydrogénation par transfert à partir du 2-propanol est présenté dans le schéma 4 [45].

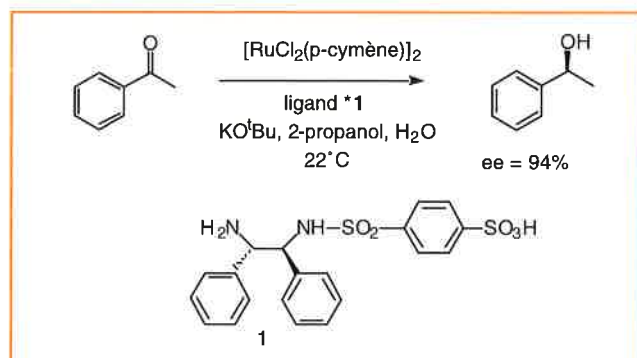


Schéma 4 - Réduction énantiosélective de l'acétophénone.

L'importance de la réaction d'hydrocarbonylation en milieu aqueux biphasique est illustrée par le procédé développé par Ruhrchemie AG, utilisé pour produire plus de 300 000 t/an d'aldéhydes en C_4 [46-47]. Cette réaction est toujours largement étudiée [48] et deux revues récentes ont été publiées à ce sujet [49-50].

Les réactions de couplage catalysées par le palladium en phase aqueuse sont nombreuses et font l'objet d'une revue récente [51]. Les équipes de Genêt et de Sinou ont largement

contribué à l'étude des réactions de Tsuji-Trost [52-53], Suzuki [54], de Sonogashira [55] ou de Heck [55-56].

Réactions radicalaires

L'eau n'a été, jusqu'à présent, que rarement utilisée comme solvant pour effectuer des réactions radicalaires. Pourtant, des effets de solvants remarquables ont été observés dans ce type de réactions. Une revue très récente fait le point des quelques travaux réalisés [57]. Ainsi, le groupe d'Oshima a étudié la réaction de cyclisation d'iodoacétals en iodoacétates (schéma 5) et montré que cette réaction est nettement plus efficace en milieu aqueux que dans des solvants organiques [58-59].

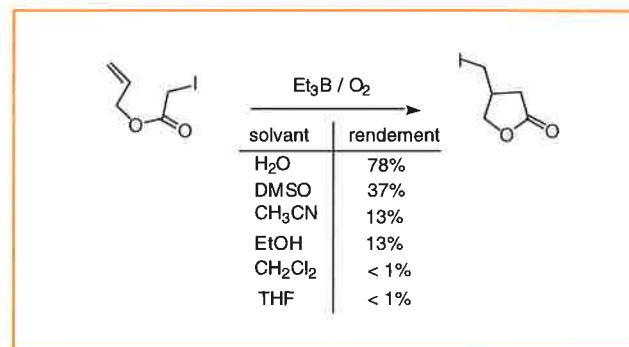


Schéma 5 - Rendements de la cyclisation radicalaire d'un iodoacétal en fonction du solvant.

Le même groupe a également étudié le couplage radicalaire intermoléculaire de dérivés carbonylés α -bromés sur des alcènes [60] ou sur des dérivés allylgallium [61].

Le groupe de Naito a décrit l'addition de radicaux alkyles générés soit par l'indium [62], soit par le triéthylborane [63], sur des hydrazones dérivées du glyoxylate de méthyle (schéma 6). La réaction n'a pas lieu dans le dichlorométhane alors qu'elle donne de bons rendements en milieu aqueux.

L'utilisation d'initiateurs de radicaux solubles dans l'eau et de surfactants a permis de réaliser des cyclisations radicalaires de molécules particulièrement hydrophobes [64]. De même, l'ajout de surfactants permet l'addition 1,4 de radicaux alkyles sur des cétones α,β insaturées en présence d'indium [65].

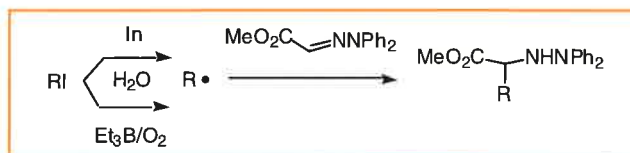


Schéma 6 - Addition de radicaux alkyle sur des hydrazones en milieu aqueux.

Réactions d'oxydation et de réduction

Au-delà des oxydations classiques en milieu aqueux (permanganate de potassium, hypochlorite de sodium ou de calcium, acide chromique etc.), beaucoup d'efforts ont été faits pour utiliser l'eau oxygénée dans les réactions d'époxydation d'alcènes ou pour l'oxydation d'alcools. Ainsi, les alcènes non déficients en électron sont facilement époxydés par l'eau oxygénée en présence d'additifs

comme l'anhydride diphenyldiphosphinique [66]. Les alcools sont oxydés par l'eau oxygénée en présence de sulfophthalocyanine de fer ou de ruthénium [67]. Sous activation par micro-ondes, et en présence de tungstate de sodium, les alcools primaires donnent les acides, et les alcools secondaires les cétones correspondantes [68]. En présence de catalyseur métallique (Pt, Pd...), l'oxygène oxyde les alcools en milieu basique aqueux. Dans ces conditions, les polyols donnent souvent des mélanges. A l'inverse, en présence d'or déposé sur charbon, le glycérol est oxydé en acide glycérique avec 100 % de sélectivité dans la soude aqueuse [69].

L'oxydation de Bayer-Villiger est très rapide dans l'eau en présence de divers peracides solubles (persuccinique) [70] ou insolubles (métachloroperbenzoïque) [71]. Notons enfin un accès facile à l'acide 2-iodoxy benzoïque (IBX) par oxydation en milieu aqueux de l'acide 2-iodo benzoïque par l'oxone [72].

Mises à part les réactions d'hydrogénation catalysées par les métaux de transition (*vide supra*), les réactions de réduction, notamment la réduction du groupe carbonyle, utilisent surtout les borohydrures, mais ceux-ci ne donnent pas de chimiosélectivité. A l'inverse, les aldéhydes sont réduits sélectivement par l'hydruure de tributylétain dans l'eau avec de bons rendements [73]. De même, le monohydrure de molybdocène [Cp₂Mo(H)OTf] réduit le groupe carbonyle dans l'eau dans des conditions très douces au pH naturel [74]. Le développement de l'utilisation de l'indium en synthèse organique, notamment dans l'eau, a conduit récemment à de nombreuses réactions de réduction intéressantes. Ainsi, l'indium réduit les β-nitrostyrènes en oximes, réduit certains alcynes terminaux, les groupes nitro et azide, les nitrones, les N-oxydes, déprotègent les éthers ou esters 4-nitrobenzylés etc.

Conclusion

On le voit, il est de plus en plus difficile d'ignorer l'eau comme solvant pour la synthèse organique, et les exemples sont maintenant nombreux démontrant que beaucoup des réactions habituellement menées dans les solvants organiques peuvent être réalisées dans l'eau, le plus souvent avec profit. L'exigence, tout à fait légitime, de réaliser une chimie « non dangereuse » devrait encore accélérer son utilisation, d'autant que le plus souvent, cela s'accompagne d'un gain en réactivité et permet l'utilisation de conditions plus douces, plus respectueuses de l'environnement. L'ensemble des propriétés de l'eau, pour la plupart dues à sa structure remarquable où une molécule est solidement attachée à quatre autres par de solides liaisons hydrogènes, lui confèrent un comportement remarquable sans doute encore sous-exploité, notamment sur le plan industriel ; pourtant, au delà de son coût très réduit, sa formidable capacité calorifique jointe à un point d'ébullition élevé en font un excellent réservoir à chaleur qui devrait être utile pour les réactions à fort tonnage.

Références

- [1] Plusieurs revues rassemblent les résultats récents : Lubineau A., Augé J., Queneau Y., *Synthesis*, **1994**, *8*, p. 741 ; *Organic Reactions in Aqueous Media*, C.-J. Li, T.-H. Chan (eds.), Wiley-Interscience, New York, **1997** ; *Organic Synthesis in Water*, P.A. Grieco (ed.), Blackie, Londres, **1998** ; *Aqueous-Phase Organometallic Catalysis*, B. Cornils, W.A. Herrmann (eds.), Wiley-VCH, Weinheim, **1998** ; Lubineau A., Augé J., *Modern Solvents in Organic Synthesis, Top. Curr. Chem.*, P. Knochel (ed.), Springer-Verlag, Berlin, **1999**, *206*, p. 1.
- [2] Takaya H., Makino S., Hayakawa Y., Noyori R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, p. 1765.
- [3] Lubineau A., Bouchain G., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38(46)*, p. 8031.
- [4] Breslow R., Groves K., Mayer M.U., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, p. 3622.
- [5] Fringuelli F., Pizzo F., Vaccaro L., *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, p. 4719.
- [6] Kobayashi S., Wakabayashi T., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, p. 5389 ; Kobayashi S., Manabe K., *Acc. Chem. Res.*, **2002**, *35*, p. 209.
- [7] Otto S., Engberts J.B.F.N., *Pure & Appl. Chem.*, **2000**, *72*, p. 1365 ; voir également [1].
- [8] Otto S., Engberts J.B.F.N., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, p. 2645.
- [9] Otto S., Bertoncin F., Engberts J.B.F.N., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, p. 7702.
- [10] Otto S., Boccaletti G., Engberts J.B.F.N., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, p. 6798.
- [11] Otto S., Boccaletti G., Engberts J.B.F.N., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, p. 4238.
- [12] Fringuelli F., Piermatti O., Pizzo F., Vaccaro L., *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, p. 439.
- [13] Manabe K., Mori Y., Kobayashi S., *Tetrahedron*, **1999**, *55*, p. 11203.
- [14] Otto S., Engberts J.B.F.N., Kwak J.C.T., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, p. 9517.
- [15] Rispens T., Engberts J.B.F.N., *Organic Lett.*, **2001**, *3*, p. 941.
- [16] Parker D.T., *Organic Synthesis in Water*, P.A. Grieco (ed.), Blackie, Londres, **1998**, p. 47.
- [17] Lubineau A., Augé J., Lubin N., *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, p. 7529.
- [18] Lubineau A., Augé J., Grand E., Lubin N., *Tetrahedron*, **1994**, *34*, p. 10265.
- [19] Lubineau A., Grand E., Scherrmann M.-C., *Carbohydrate Res.*, **1997**, *297*, p. 169.
- [20] Lubineau A., Bouchain G., Queneau Y., *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1995**, p. 2433.
- [21] Molteni G., Orlandi M., Brogini G., *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **2000**, p. 3742.
- [22] Gajewski J.J., *Organic Synthesis in Water*, P.A. Grieco (ed.), Blackie, Londres, **1998**, p. 83.
- [23] Lubineau A., Augé J., Bellanger N., Caillebourdin S., *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1992**, p. 1631.
- [24] Kolb H.C., Finn M.G., Sharpless K.B., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, p. 2004.
- [25] Demko Z.P., Sharpless K.B., *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, p. 7945.
- [26] Lubineau A., *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, p. 2142.
- [27] Li C.J., Chan T.H., *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, p. 7017.
- [28] Kobayashi S., Manabe K., Nagayama S., *Modern Carbonyl Chemistry*, J. Otera (ed.), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
- [29] Kobayashi S., Hamada T., Nagayama S., Manabe K., *Organic Lett.*, **2001**, *3(2)*, p. 165.
- [30] Chan T.H., Yang Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, p. 3228.
- [31] Warwel M., Fessner W.D., *Synlett*, **2000**, *6*, p. 865.
- [32] Paquette L.A., Mitzel T.M., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, p. 6863.
- [33] Canac Y., Levoirier E., Lubineau A., *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, p. 3206.
- [34] Kuntz E., FR 2. 314. 910 (Rhône-Poulenc), **1975**.
- [35] Cornils B., Herrmann W.A., Eckl R.W., *J. Mol. Cat. A: Chemical*, **1997**, *116*, p. 27.
- [36] Sinou D., *Modern Solvents in Organic Synthesis, Top. Curr. Chem.*, P. Knochel (ed.), Springer-Verlag, Berlin, **1999**, *206*, p. 41.
- [37] Beletskaya I.P., Cheprakov A.V., *Organic Synthesis in Water*, P.A. Grieco (ed.), Blackie, Londres, **1998**, p. 141.
- [38] Thorpe T., Brown S.M., Crosby J., Fitzjohn S., Muxworthy J.P., Williams J.M.J., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, p. 4503.
- [39] Beller M., Cornils B., Frohning C.D., Kohlpaintner C.W., *J. Mol. Cat. A: Chemical*, **1995**, *104*, p. 17.
- [40] Cornils B., Kuntz E.G., *J. Organomet. Chem.*, **1995**, *502*, p. 177.
- [41] Amengual R., Genin E., Michelet V., Savignac M., Genet J.-P., *Adv. Synth. Catal.*, **2002**, *344*, p. 393.
- [42] Beller M., Krauter J.G.E., Zapf A., Bogdanovic S., *Catal. Today*, **1999**, *48*, p. 279.
- [43] Grosselin J.M., Mercier C., Allmang G., Grass F., *Organometallics*, **1991**, *10*, p. 2126.
- [44] Hernandez M., Kalck P., *J. Mol. Cat. A: Chemical*, **1997**, *116*, p. 131.
- [45] Bubert C., Blacker J., Brown S.M., Crosby J., Fitzjohn S., Muxworthy J.P., Thorpe T., Williams J.M.J., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, p. 4037.
- [46] Cornils B., Hibbel J., Konkol W., Lieder B., Much J., Schmidt V., Wiebus E., EP01 03 810 (Ruchchemie), **1982**.
- [47] Kohlpaintner C.W., Fischer R.W., Cornils B., *Applied Cat. A*, **2001**, *221*, p. 219.
- [48] Jayasree S., Seayad A., Sarkar B.R., Chaudhari R.V., *J. Mol. Cat. A: Chemical*, **2002**, *181*, p. 11.
- [49] Bertoux F., Monflier E., Castanet Y., Mortreux A., *J. Mol. Cat. A: Chemical*, **1999**, *43*, p. 221.
- [50] Kalck P., Dessoudeix M., *Coord. Chem. Rev.*, **1999**, *190-192*, p. 1185.
- [51] Genet J.-P., Savignac M., *J. Organomet. Chem.*, **1999**, *576*, p. 305.
- [52] Blart E., Genet J.-P., Safi M., Savignac M., Sinou D., *Tetrahedron*, **1994**, *50*, p. 505.
- [53] Sigismondi S., Sinou D., *J. Mol. Cat. A: Chemical*, **1997**, *116*, p. 289.
- [54] Dupuis C., Adiey K., Charruault L., Michelet V., Savignac M., Genet J.-P., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, p. 6523.
- [55] Genet J.-P., Blart E., Savignac M., *Synlett*, **1992**, p. 715.

- [56] Lemaire-Audoire S., Savignac M., Dupuis C., Genet J.-P., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, p. 2003.
- [57] Yorimitsu H., Shinokubo H., Oshima K., *Synlett*, **2002**, *5*, p. 674.
- [58] Yorimitsu H., Nakamura T., Shinokubo H., Oshima K., *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, p. 8604.
- [59] Yorimitsu H., Nakamura T., Shinokubo H., Oshima K., Omoto K., Fujimoto H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, p. 11041.
- [60] Yorimitsu H., Shinokubo H., Matsubara S., Oshima K., *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, p. 7776.
- [61] Usugi S., Yorimitsu H., Oshima K., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, p. 4535.
- [62] Miyabe H., Ueda M., Nishimura A., Naito T., *Org. Lett.*, **2002**, *4*, p. 131.
- [63] Miyabe H., Ueda M., Naito T., *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, p. 5043.
- [64] Kita Y., Nambu H., Ramesh N.G., Anilkumar G., Matsugi M., *Org. Lett.*, **2001**, *8*, p. 1157.
- [65] Jang D.J., Cho D.H., *Synlett*, **2002**, *4*, p. 631.
- [66] Kende A.S., Delair P., Blass B.E., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, p. 8123.
- [67] D'Alessandro N., Liberatore L., Tonnucci L., Morvillo A., Bressan M., *J. Mol. Cat. A: Chemical*, **2001**, *175*, p. 83.
- [68] Bogdal D., Lukasiewicz M., *Synlett*, **2000**, *1*, p. 143.
- [69] Carretin S., McMorn P., Johnston P., Griffin K., Hutchings G.J., *Chem. Commun.*, **2002**, p. 696.
- [70] Meziane S., Lanteri P., Longerey R., Arnaud C., *C. R. Acad. Paris*, t. 1, Serie IIc, **1998**, p. 91.
- [71] Fringuelli F., Germani R., Pizzo F., Savelli G., *Gazz. Chim. Ital.*, **1989**, *119*, p. 249.
- [72] Frigerio M., Santagostino M., Sputore S., *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, p. 4537.
- [73] Kamiura K., Wada M., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, p. 9059.
- [74] Kuo L.Y., Weakley J.R., Awana K., Hsia C., *Organometallics*, **2001**, *20*, p. 4969.



Marie-Christine Scherrmann¹ est maître de conférences dans le Laboratoire de chimie organique multifonctionnelle à l'Université de Paris-Sud*, laboratoire dirigé par le Professeur **André Lubineau**².

* Laboratoire de chimie organique multifonctionnelle, Institut de chimie moléculaire et des matériaux d'Orsay (ICMMO), UMR 8614, Université Paris-Sud, bât. 420, 91405 Orsay Cedex.
Fax : 01 69 15 47 15.

¹ Tél. : 01 69 15 47 19. E-mail : mcscherr@icmo.u-psud.fr

² Tél. : 01 69 15 72 33. E-mail : lubin@icmo.u-psud.fr

Numéros à thème à venir

Les biomatériaux

Juillet 2003

Les isotopes stables

Août-septembre 2003

La chimie dans les sciences médicales

Novembre-décembre 2003

Systemes moléculaires organisés et synthèse organique

Isabelle Rico-Lattes et Armand Lattes

Summary

Organized molecular systems and organic synthesis

By using organized molecular systems as media, it was possible to realize many synthetic reactions, for example: Wacker process, olefine amidation, polymerization, large rings formation, oxidation of sulfurous compounds and phosphorus esters hydrolysis (chemical decontamination). The spontaneous association of functionalized amphiphiles gave enzyme artificial system. High asymmetric induction was obtained during the reduction of prochiral ketones with coated sugar dendrimers, similar to rigid micelles, working in heterogeneous conditions.

Mots-clés

Milieux organisés, réactivité, enzymes artificielles, surfactifs cationiques, dendrimères, énantiosélectivité, micelles, microémulsions, vésicules.

Key-words

Organized media, reactivity, artificial enzymes, cationic surfactants, dendrimers, enantioselectivity, micelles, microemulsions, vesicles.

Les systèmes moléculaires organisés (SMO) formés par l'agrégation spontanée de molécules amphiphiles, dans l'eau ou les solvants structurés, constituent des milieux réactionnels de choix par leurs nombreuses propriétés :

- synthèses organiques en milieu aqueux,
- localisation privilégiée des réactifs,
- orientation des molécules,
- augmentation des concentrations locales permettant d'accélérer les vitesses des réactions,
- modification de la position des équilibres,
- modification des constantes d'ionisation, des potentiels redox.

La nature diverse des objets colloïdaux formés par ces amphiphiles en solution aqueuse, ou organique, permet de diriger les réactions en favorisant l'orientation des processus vers une direction privilégiée : on peut ainsi faire « tout et son contraire », empêcher ou favoriser une réaction.

Les milieux généralement utilisés sont constitués de micelles directes, de micelles inverses, de microémulsions (et plus spécifiquement des systèmes bicontinus de celles-ci), de vésicules.

La dernière décennie a été riche en développements synthétiques. Alors que la plupart des travaux précédents avaient trait à des études de cinétique [1] ou se limitaient, par exemple, à des réactions simples d'hydrolyse [2], une meilleure connaissance des milieux et l'utilisation de solvants structurés ont permis la réalisation de processus plus complexes. A titre d'exemple, on peut citer dans un premier temps :

Le procédé Wacker d'oxydation des oléfines [3]

Un système de microémulsion où le solvant organique est remplacé par l'oléfine elle-même et l'eau par un mélange eau + formamide (le formamide étant un meilleur solvant des sels de palladium) permet à l'aide de tensioactif/cotensioactif (nonylphénol éthoxylé/propan-2-ol) de conduire cette

oxydation dans d'excellentes conditions (figure 1). C'est ainsi que la réaction s'effectue sans période d'induction (habituelle dans les solvants usuels) et avec une vitesse telle que dans la microémulsion, le processus est terminé avant même qu'il ne débute en milieu solvant.

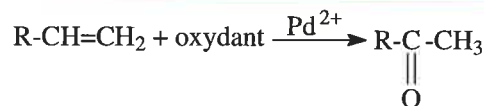


Figure 1.

Ce premier exemple met en évidence deux résultats importants : une augmentation considérable de la **vitesse de réaction** et l'utilisation de l'un des réactifs comme constituant de la microémulsion, ce qui caractérise une stratégie désignée par le nom de « principe de l'économie moléculaire » [4].

L'amidation des oléfines

L'**amidation des oléfines**, et plus précisément des oléfines fluorées [5] illustre parfaitement les potentialités de ce principe (figure 2).

Dans une microémulsion composée des constituants suivants : solvant organique (l'oléfine fluorée), milieu structuré (formamide) – deux composés qui sont **en même temps** réactifs et constituants de la microémulsion –, tensioactif et cotensioactif fluorés, la réaction (radicalaire) conduit à d'excellents rendements (94 %) et à une cinétique

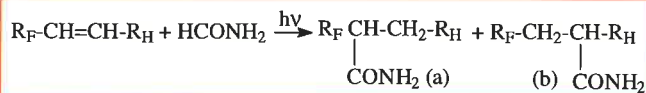


Figure 2.

favorable. Elle s'effectue ici dans la partie de microémulsion ayant une structure bicontinue (canaux interpénétrés d'oléfine et de formamide), et non dans un système micellaire direct ou inverse.

Les enseignements à retirer de cet exemple sont :

- un développement du principe d'économie moléculaire, montrant que l'on peut constituer un milieu réactionnel complexe en utilisant directement les réactifs ;
- la nécessité d'opérer en milieu bicontinu pour permettre la propagation des réactions radicalaires, en général limitée lorsqu'on utilise des objets micellaires ;
- la localisation interfaciale du processus conduisant à une orientation privilégiée des molécules qui se traduit par un changement de **régiosélectivité** ($b/a = 7,71$ dans le butan-1-ol et 0,40 en microémulsion).

La métathèse polymérisante

La **métathèse polymérisante** de norbornène [6] met en évidence le rôle des systèmes moléculaires organisés sur la stéréosélectivité (figure 3).

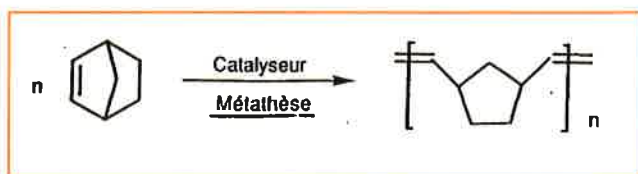


Figure 3.

Réalisée en milieu alcoolique (butan-1-ol) avec comme catalyseur $RuCl_3 \cdot 3H_2O$, cette polymérisation est stéréosélective (au minimum 95 % de doubles liaisons trans).

La même réaction conduite **sans tensioactif**, mais dans le formamide, a permis de changer cette stéréosélectivité qui peut atteindre des rapports égaux à 45 % de cis pour 55 % de trans. La nature différente du formamide et du norbornène amène à proposer la formation d'objets colloïdaux (gouttelettes de l'un des composés en suspension dans l'autre) analogues à des micelles directes ou inverses suivant les proportions. La conduite de la réaction dans une **vraie** microémulsion (norbornène, formamide, SDS/butan-1-ol) a permis de vérifier cette hypothèse [7].

On en déduit qu'il est possible que dans certaines réactions de synthèse organique des assemblages collectifs se forment **en l'absence de tensioactif** influençant fortement l'orientation du processus.

La formation de latex

La **formation de latex** est aussi possible par un autre mécanisme de polymérisation du norbornène (ou de ses dérivés) (figure 4).

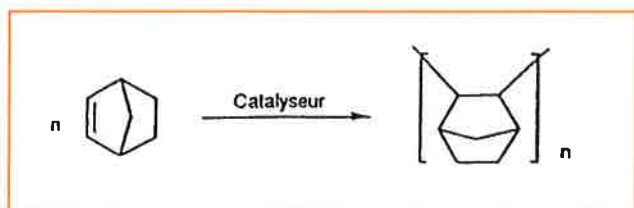


Figure 4.



Figure 5.

Cette polymérisation vinylique, qui a lieu classiquement à haute température et en l'absence de solvant, conduit à des polymères polydispersés avec de mauvais rendements.

En émulsion aqueuse stabilisée par un tensioactif anionique, le dodécylsulfate de sodium (SDS), le catalyseur Pd^{2+} se localise à l'interface micelle-eau et la polymérisation s'effectue de façon très douce. Les polymères sont obtenus avec d'excellents rendements (90 %), sous forme de nanoparticules monodispersées de très petite taille (moins de 10 nm de diamètre) [8] (figure 5).

Ce processus de polymérisation peut être étendu à des dérivés du norbornène (voir figure 6).

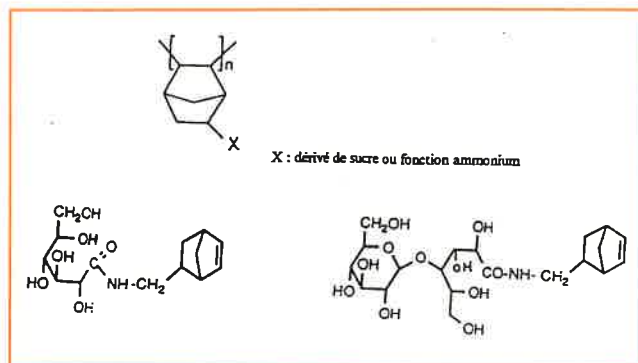


Figure 6.

Dans l'eau, en l'absence de tensioactif (car ils sont eux-mêmes des amphiphiles potentiels), tous ces monomères conduisent à des particules stables de petite taille [9] qui ont montré des propriétés intéressantes pour des applications aussi diverses que la compaction et la transfection de l'ADN [10] et l'élaboration de capteurs biochimiques [11].

La formation de grands cycles

La **formation de grands cycles** par cyclisation intramoléculaire de composés bifonctionnels est un exemple de la façon dont les SMO permettent de maîtriser l'orientation d'une réaction. Ces composés peuvent en effet être l'objet de deux processus compétitifs : polymérisation et cyclisation (figure 7).

Par modification d'un agent d'activation du carboxyle mis au point par Mukaiyama [12], un nouvel agent, amphiphile cette fois, a été synthétisé : l'iodure de N-hexadécyl-2-chloropyridinium [13] (figure 8).

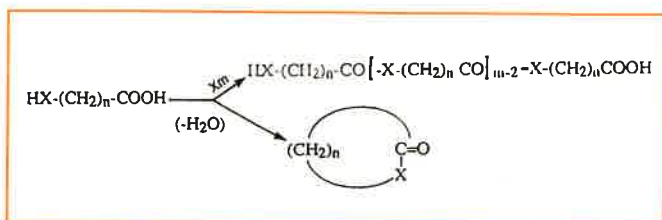


Figure 7.

En utilisant ce réactif comme tensioactif dans un solvant organique (le 1,2-dichloroéthane), solvant dans lequel les composés bifonctionnels sont insolubles, on obtient des micelles inverses. L'orientation interfaciale du composé bifonctionnel, obligeant les extrémités polaires à se localiser près de la tête de l'agent cyclisant, permet à la cyclisation de se dérouler facilement. Il en résulte un **doublé rendement** par rapport au processus classique de Mukaiyama [14]. Deux autres enseignements peuvent être déduits de cette cyclisation :

- on peut rendre amphiphile un réactif ;
- la nature particulière des SMO permet d'éviter des réactions parasites de polymérisation et de travailler à des concentrations préparatives en produit permettant d'éviter les conditions de haute dilution ;
- enfin, ce procédé peut être appliqué à la synthèse des cyclopeptides [15].

L'oxydation de composés soufrés

L'oxydation de composés soufrés en milieu micellaire constitue un défi important pour résoudre un problème appliqué majeur à notre époque : la décontamination chimique des toxiques de guerre soufrés (ypérite). Cette décontamination peut être effectuée par oxydation de ces toxiques, mais la réaction doit être très sélective et s'arrêter

à la formation du sulfoxyde car la sulfone est à son tour toxique (figure 9).

A partir de substrats modèles de lipophilie proches de l'ypérite et à l'aide d'un milieu micellaire constitué de chlorure de cétypyridinium et d'un binaire de solvant eau/formamide, des rendements quantitatifs d'oxydation ont été obtenus avec des sélectivités supérieures à 90 % de sulfoxyde [16]. En microémulsion, avec la butanone comme cotensioactif, cette sélectivité peut atteindre 99 % [17]. **Cette stratégie peut être appliquée de façon efficace à la synthèse de tout sulfoxyde.**

De plus, l'arme chimique étant utilisée souvent avec des polymères épaississant pour augmenter son efficacité (!), une nouvelle microémulsion a permis d'élargir cette réaction à de tels milieux visqueux [18].

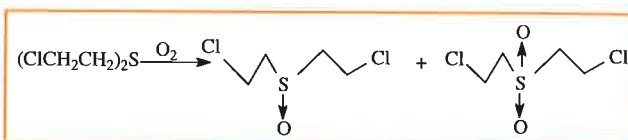


Figure 9.

L'hydrolyse d'esters phosphorés

L'hydrolyse d'esters phosphorés est également l'une des composantes de la décontamination chimique des toxiques de guerre. La formulation de milieux réactionnels (solutions micellaires dans des binaires eau/glycérol) permet la mise au point de systèmes détruisant ces esters très rapidement [19]. Une comparaison des résultats obtenus avec ces milieux et les réactions enzymatiques a permis de mettre en évidence les nombreuses analogies existant entre les micelles et les enzymes (poches hydrophobes et fonctionnalités périphériques responsables de la réactivité).

La mise au point de **systèmes micellaires modèles d'enzymes** devient donc l'un des objectifs privilégiés des spécialistes des systèmes moléculaires organisés. Par analogie avec l' α -chymotrypsine, enzyme qui possède dans son site actif trois fonctionnalités (acide carboxylique, imidazole, alcool), il a été possible de modéliser ce site catalytique en associant à des micelles cationiques un hétérocycle (l'imidazole) et un hydrate d'aldéhyde (le chloral) [20].

Ce système artificiel présente une activité remarquable vis-à-vis de l'hydrolyse de l'acétate de p-nitrophényle (figure 10). Il est, de plus, doté d'une excellente faculté de régénération.

Avec un dérivé de l'imidazole (voir figure 11) associé à du CTAB (tensioactif cationique), le rapport des constantes de vitesse k_a/k_{CTAB} peut atteindre une valeur supérieure à 5 000 [21].

Il s'agit là d'un véritable modèle de système enzymatique qui ouvre de grandes perspectives en synthèse.

L'utilisation des enzymes en synthèse organique

L'utilisation des enzymes en synthèse organique est également un défi intéressant pour les chimistes organiciens avec le handicap des différences de solubilité entre l'enzyme et ses

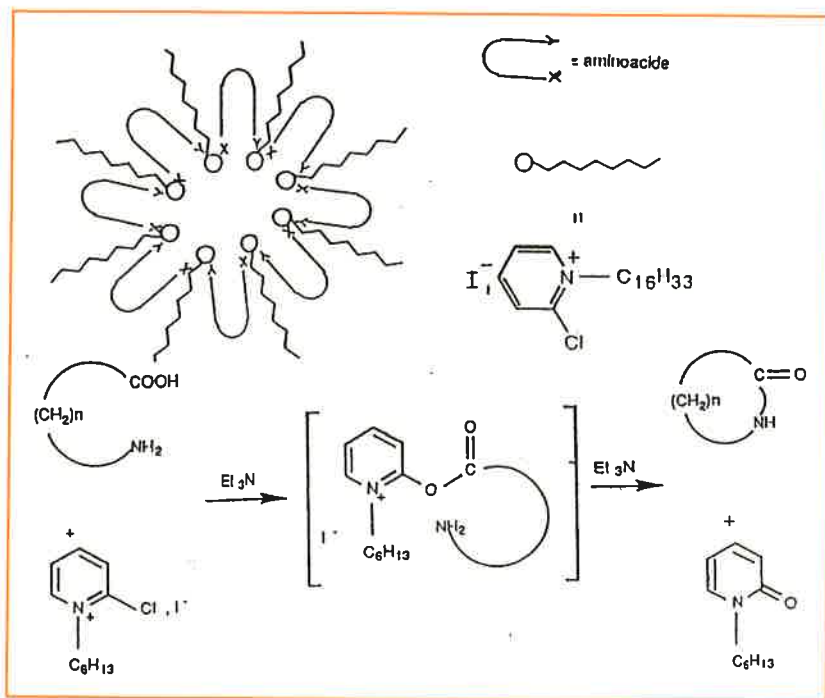


Figure 8.

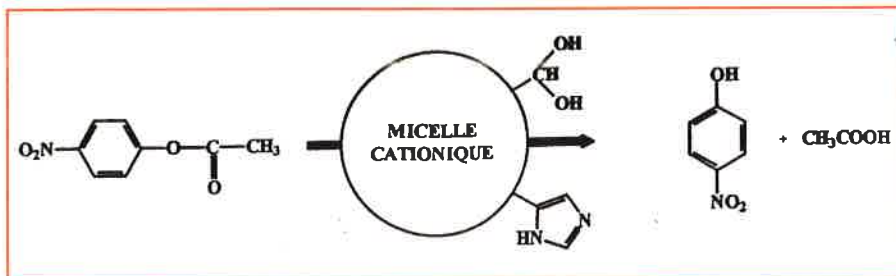


Figure 10.

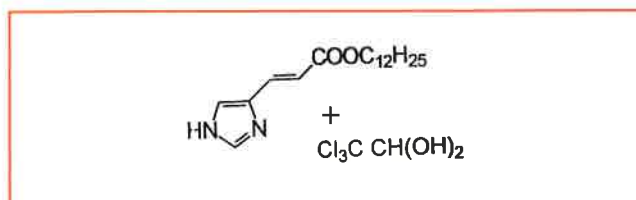


Figure 11.

substrats. Les micelles inverses permettent dans leur cœur aqueux la dissolution des enzymes, tandis que la phase continue sert de solvant aux substrats.

Les tensioactifs sont malheureusement des agents de dénaturation des enzymes limitant parfois leur utilisation.

Le choix de tensioactifs particuliers à 2 têtes polaires (les bolaamphiphiles ou bolaformes) permet d'éviter cet écueil tout en constituant des milieux dispersants de choix pour les substrats organiques. De tels surfactifs, à 2 têtes sucre, sont en ce sens très efficace [22] (figure 12).

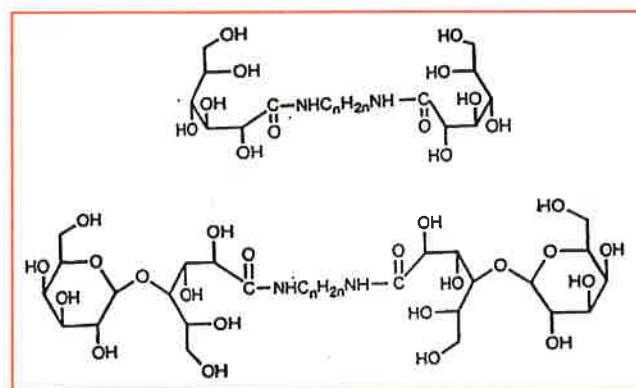


Figure 12.

Ainsi, grâce à ces substances, il devient possible d'oxyder l'acide linoléique à l'aide de la lipoxygénase du soja. L'activité spécifique de cette enzyme est supérieure à celle que l'on trouve dans des solutions micellaires habituelles. De plus, cette activité n'est pas perturbée après 60 heures de fonctionnement en présence des bolaformes, alors que la même réaction effectuée dans des solutions de Tween 20 ne conserve une activité spécifique relative que de 4 % [23].

Et les vésicules ?...

Les exemples précédents montrent la diversité des réactions que la multiplicité des milieux permet de réaliser. En aucun

cas cependant (sauf avec les bolaformes), nous n'avons développé d'exemples à partir de vésicules : la réalisation de surfactifs bicaténaires, dont la synthèse est parfois longue sinon difficile, et la stabilité très grande de ces objets sont deux obstacles à un développement important. Une stratégie nouvelle permet d'éviter ces deux handicaps : l'utilisation de tensioactifs catanioniques (mélange de cationiques et d'anioniques). Afin d'éviter la présence de sels minéraux,

de tels surfactifs ont été obtenus par simple neutralisation d'amphiphiles aminés par des acides carboxyliques conduisant à des analogues de tensioactifs bicaténaires et des dérivés géminés [24] (figure 13).

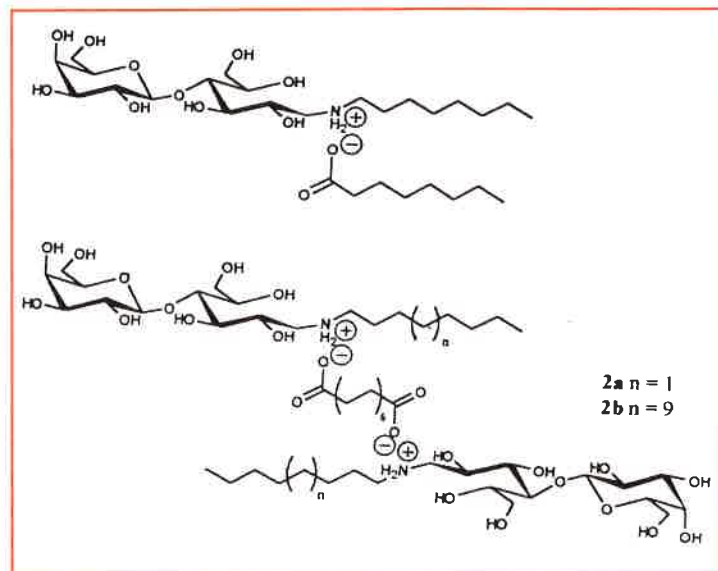


Figure 13.

En solution aqueuse, les interactions hydrophobes sont suffisamment fortes pour éviter la dissociation des ions permettant ainsi la préparation facile et spontanée de vésicules. Un simple changement de paramètre (pH par exemple) détruit le système en libérant les produits éventuellement dissous dans la vésicule [25].

Outre les activités biologiques de telles substances (vecteur d'AZT par exemple), elles permettent de constituer des milieux réactionnels qui restent à explorer.

Systèmes moléculaires organisés et énantiosélectivité

Un examen approfondi des résultats de la littérature montre que la réalisation des synthèses énantiosélectives dans les SMO reste un défi important.

Ainsi, il a été rapporté seulement quelques exemples de réactions énantiosélectives à l'aide de tensioactifs chiraux, en micelles directes ou inverses. Dans tous les cas cependant, les excès énantiomériques obtenus restent faibles, variant de 17 % à 27 % pour la réduction de cétones prochirales aromatiques [26] et inférieures à 10 % pour l'oxydation des thioéthers [27].

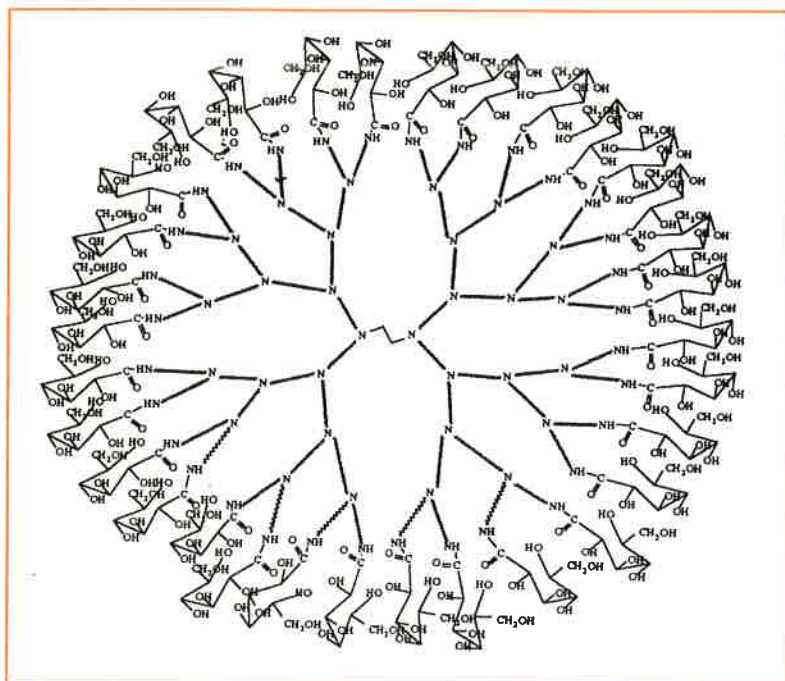


Figure 14.

Deux facteurs principaux sont à considérer pour comprendre et améliorer ces résultats : la localisation interfaciale des réactifs et la rigidité de leur environnement immédiat chiral. Les mauvaises énantiosélectivités observées dans les systèmes micellaires classiques sont principalement liées à ce deuxième facteur : la dynamique trop rapide des micelles. Les deux contraintes ci-dessus peuvent être dépassées à partir de molécules amphiphiles portant des motifs chiraux dérivés de sucres et susceptibles de conduire à des objets à dynamique restreinte, dont les interfaces seraient suffisamment rigides pour orienter sélectivement l'attaque des réactifs. Une nouvelle famille de **dendrimères amphiphiles** à tête polaire de type gluconamide, mimant parfaitement des micelles rigides, a pu être synthétisée [28] (figure 14).

Ces dendrimères se sont révélés extrêmement efficaces dans des réductions de cétones prochirales :

- des excès énantiomériques proches de 100 % ont été obtenus avec des cétones aromatiques [29] ;
- la réaction est également intéressante avec des cétones aliphatiques [30] ;
- le recyclage facile des dendrimères est un avantage économique indéniable.

Une remarque importante est à souligner : ces dendrimères peuvent être utilisés dans le THF permettant ainsi d'observer le comportement d'analogues de **micelles directes** dans un milieu où l'agrégation de surfactifs devrait conduire à des **micelles inverses**.

Références

- [1] Brinchi L., Di Profio P., Germani R., Marte L., Savelli G., Bunton C.A., *Journal of Colloid and Interface Science*, **2001**, *243*(2), p. 469.
- [2] Niyaz K., Ismail E., Misran O., *Journal of Molecular Liquids*, **2002**, *95*(1), p. 75.
- [3] Alandis N., Rico-Lattes I., Lattes A., *New J. Chem.*, **1994**, *18*, p. 1147.
- [4] Lattes A., *J. Chim. Phys.*, **1987**, *84*, p. 1061.
- [5] Gautier M., Rico I., Lattes A., *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, p. 1500.
- [6] Perez E., Alandis N., Laval J.-P., Rico I., Lattes A., *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, p. 2343.
- [7] Alandis N., thèse, université Paul Sabatier, Toulouse, **1990**.

- [8] Eychenne P., Perez E., Rico I., Bon M., Lattes A., Moisan A., *Colloid Polym. Sci.*, **1993**, *271*, p. 1049.
- [9] Puech L., Perez E., Rico-Lattes I., Bon M., Lattes A., *Colloids and Surfaces A*, **2000**, *167*, p. 123.
- [10] Noel T., Franceschi S., Perez E., Vicendo P., Rico-Lattes I., *Langmuir*, **2000**, *16*, p. 8980.
- [11] Cosnier S., Szunerits S., Marks R.S., Novoa A., Puech L., Perez E., Rico-Lattes I., *Electrochemistry Communications*, **2000**, *2*, p. 851.
- [12] Mukaiyama T., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1979**, *18*, p. 707.
- [13] Rico I., Halvorsen K., Dubrule C., Lattes A., *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, p. 415.
- [14] Caparros A., Perez E., Rico-Lattes I., Lattes A., *Thermodynamic Modeling and Materials Data Engineering*, **1998**, p. 313.
- [15] Caparros A., thèse, université Paul Sabatier, Toulouse, **1996**.
- [16] Gonzaga F., Segues B., Perez E., Rico-Lattes I., Lattes A., *C. R. Acad. Sci. Paris, Série IIc*, **1998**, p. 209.
- [17] Gonzaga F., Perez E., Rico-Lattes I., Lattes A., *Langmuir*, **1999**, *15*, p. 8328.
- [18] Gonzaga F., Perez E., Rico-Lattes I., Lattes A., *New J. Chem.*, **2001**, *25*, p. 151.
- [19] Segues B., Perez E., Rico-Lattes I., Rivière M., Lattes A., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1996**, *133*, p. 925.
- [20] Sirieix J., Lauth-de-Viguerie N., Rivière M., Lattes A., *Langmuir*, **2000**, *16*(24), p. 9221.
- [21] Sirieix J., Lauth-de-Viguerie N., Rivière M., Lattes A., *New J. Chem.*, **2000**, *24*(12), p. 1043.
- [22] Lattes A., Rico-Lattes I., Perez E., Blanzat M., *Reactions and Synthesis in Surfactant Systems*, M. Dekker ed., **2001**, chap. 4, p. 111.
- [23] Brisset F., Garelli-Calvet R., Azema J., Chebli C., Rico-Lattes I., Lattes A., *New J. Chem.*, **1996**, *20*, p. 595.
- [24] Blanzat M., Perez E., Rico-Lattes I., Promé D., Promé J.-C., Lattes A., *Langmuir*, **1999**, *15*, p. 6163.
- [25] Blanzat M., Perez E., Rico-Lattes I., Lattes A., *New J. Chem.*, **1999**, *23*, p. 1063.
- [26] Zhang Y., San P., *Tetrahedron Asymmetry*, **1996**, *7*, p. 3055.
- [27] Zhang Y., Fu C., Fan W., *Chin. J. Chem.*, **1990**, *1*, p. 89.
- [28] Schmitzer A., Perez E., Rico-Lattes I., Lattes A., *Langmuir*, **1999**, *15*, p. 4397.
- [29] Rico-Lattes I., Schmitzer A., Perez E., Lattes A., *Chirality*, **2001**, *13*, p. 24.
- [30] Schmitzer A., Franceschi S., Perez E., Rico-Lattes I., Lattes A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*(25), p. 5956.



Isabelle Rico-Lattes¹

est directeur du Laboratoire des IMRCP, UMR 5623 CNRS, de l'université Paul Sabatier à Toulouse*.

Armand Lattes²

est professeur d'université dans ce même laboratoire.

* Laboratoire des IMRCP, UMR 5623 CNRS, Université Paul Sabatier, Bât. 2R1, 118 route de Narbonne, 31062 Toulouse Cedex 4.

<http://imrcp.ups-tlse.fr>

¹ Tél. : 05 61 55 62 70 ou 05 61 55 68 08.

Fax : 05 61 55 81 55.

E-mail : rico@chimie.ups-tlse.fr

² Tél. : 05 61 55 62 73.

E-mail : lattes@chimie.ups-tlse.fr

La synthèse ciblée

Comme montré dans les précédentes contributions, beaucoup d'imagination et d'efforts ont été consacrés à l'amélioration de *l'outil de synthèse*. Les conditions réactionnelles ont été adoucies ou modifiées (préservation de l'environnement) et les stéréosélectivités ont été spectaculairement accrues, même, et peut être surtout, dans les conditions de la catalyse.

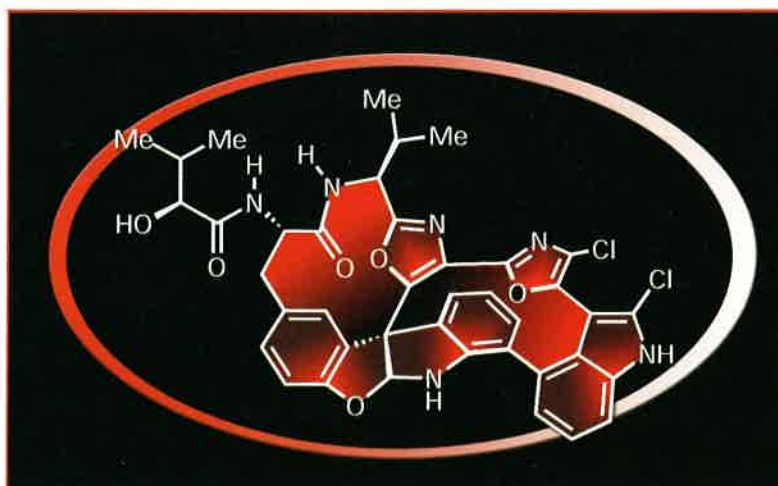
Toute cette activité tendait vers un but unique : donner le maximum de chances de parvenir efficacement à un édifice moléculaire, éventuellement, mais le plus souvent complexe, susceptible de posséder des propriétés spécifiques et donc candidat à un développement pour une application socioéconomique. On peut en cela considérer que la **synthèse ciblée** constitue le but unique de la chimie organique, sans perdre de vue que toute réaction nouvelle peut conduire à des molécules jusque-là inaccessibles et dotées de propriétés intéressantes (la chimie crée son objet...). Le développement récent et spectaculaire de la **chimie combinatoire** illustre ce dernier point tout autant que l'article de Kyriacos C. Nicolaou, digne héritier d'une grande famille dont « l'ancêtre » a été Robert B. Woodward, qui montre que la *synthèse totale* peut (et doit) allier l'art dans sa stratégie, la créativité dans sa méthode et l'utilité dans ses cibles ; la contribution de Pierre Potier et coll. en constitue un autre exemple spectaculaire avec deux points forts : l'utilité (deux nouveaux anticancéreux commercialisés) et l'utilisation de la Nature comme source, à la fois d'inspiration et de produits complexes modifiables pour obtenir des composés plus actifs.

La recherche de nouveaux médicaments a été sans nul doute la principale préoccupation en ce domaine et les groupes français ont apporté une contribution notable, encouragés par des interactions fortes avec le secteur des Sciences de la Vie (interface chimie-biologie soutenue par les pouvoirs publics) et le milieu industriel dont les acteurs principaux se

sont (malheureusement ?) fondus dans de puissants groupes internationaux avec lesquels les contacts deviennent plus aléatoires. Elle a aussi été vivifiée par l'activité importante des bioorganiciens qui a permis une meilleure définition des molécules cibles. Les articles retraçant les travaux des groupes de Camille Georges Wermuth et Jean-Yves Lallemand illustrent ce type d'approche qui leur a permis de développer des thérapies inédites. Enfin, le « screening aveugle » est devenu plus réfléchi et systématique, encouragé par le progrès des tests biologiques (haut débit) à la base du développement de la chimie combinatoire. Après une décennie d'efforts et une position peut-être (sans doute ?) trop exclusive, l'analyse critique de Jean-Yves Ortholland présente un intérêt certain.

Mais les molécules bioactives n'ont pas constitué une cible unique et la recherche de produits à propriétés définies s'est exercée dans d'autres domaines, notamment dans celui des *matériaux* grâce sans doute à de nouvelles collaborations avec les polyméristes, certains physiciens et industriels. Emmanuelle Schultz et Marc Lemaire illustrent ce fait en décrivant la recherche de nouveaux matériaux conducteurs, dans leur cas les (poly)thiophènes, en montrant comment le chimiste de synthèse peut intervenir dans la conception et l'obtention de monomères appropriés.

Carlo Thilgen et François Diederich mettent en valeur le potentiel des fullerènes C_{60} et C_{70} englobés dans des édifices tridimensionnels constituant, entre autres, de nouveaux matériaux ionophores. Enfin, les développements de la *chimie supramoléculaire* et la possibilité d'accéder par synthèse et assemblage à des édifices inédits ont donné naissance à de nouveaux matériaux aptes à constituer des *machines moléculaires* (ou nanomachines) qui pourraient à l'avenir recevoir des applications. C'est ce secteur inédit et fascinant que nous fait approcher l'article de Jean-Pierre Sauvage.



Cascade reactions in total synthesis

Recent advances

K.C. Nicolaou and Scott A. Snyder

Résumé

Réactions en cascade en synthèse organique : avancées récentes

L'un des objectifs les plus importants de la synthèse organique au XXI^e siècle est sans aucun doute de trouver des méthodes permettant d'élaborer des architectures moléculaires complexes et variées de manière plus efficace et plus sélective. Bien que différentes approches peuvent répondre à ce besoin, des réactions-tandem, des réactions en cascade ou encore des stratégies biomimétiques offrent souvent les solutions les plus attrayantes à cet égard. Cet article souligne quelques-unes de ces tactiques mises au point dans notre laboratoire dans le cadre de programmes de recherche orientés vers la synthèse de produits naturels complexes.

Mots-clés

Synthèse totale, réactions en cascade, produits naturels, synthèse biomimétique, réactions-domino.

Key-words

Total synthesis, cascade reactions, natural products, biomimetic synthesis, domino sequences.

The principle of cascade reactions in organic synthesis has a long and proud lineage, whose roots can be traced forward to the present day from such landmark achievements as Sir Robert Robinson's elegant union of succindialdehyde, methylamine, and acetone in a one-pot biomimetic formation of tropinone in 1917 [1], and W.S. Johnson's synthesis of progesterone in 1971 which defined polyolefinic cation- π cyclizations as an invaluable synthetic tool [2]. Today, with ever increasing pressure to create molecular complexity rapidly, through efficient and atom-economical [3] processes with high degrees of selectivity, cascade transformations offer a magical level of power that is unsurpassed by any other weapon in the current synthetic arsenal.

In order to advance the state of the art of cascade reactions, however, contemporary as well as future generations of practitioners of the art of chemical synthesis will require increasingly advanced mechanistic understanding of organic transformations combined with a large dose of intellectual flexibility and creativity. In this mini review, we have elected to focus on cascade sequences developed in our laboratories over the past two years as part of our efforts directed towards the expedient total synthesis of natural products. Our goal is not only to demonstrate the effectiveness (or limits) of current synthetic technology in the context of some of the most advanced synthetic problems presently facing the chemical community, but also to provide inspiration that will hopefully lead to the design and development of even more impressive tandem reaction processes in the future.

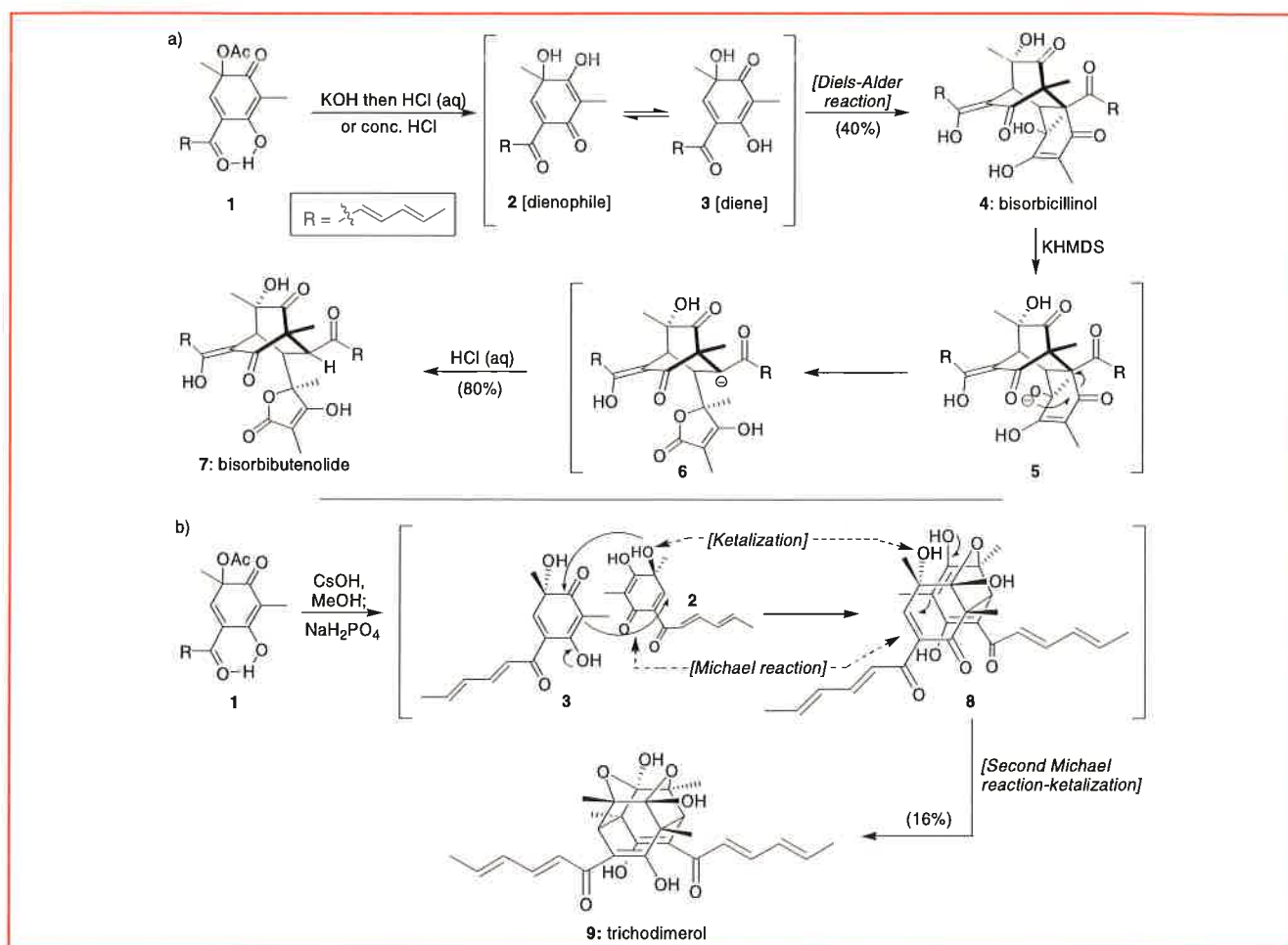
Synthetic approaches based on biogenetic cascade hypotheses have long been a mainstay of retrosynthetic analysis in our group, in view of the extremely concise and elegant construction of molecular complexity that often results by adopting such strategies. Indeed, these

sequences represent the closest that chemists can currently come to emulating nature's efficient and seemingly effortless construction of complex molecules. Recent examples along these lines include our program directed towards the biomimetic synthesis of three members of the bisorbicillinoids (*scheme 1*), natural products with potent inhibitory activity against lipopolysaccharide-induced production of tumor necrosis factor α .

Careful examination of these dodecaketides has led to several biosynthetic hypotheses which uniformly implicate an expected highly reactive intermediate quinol (masked as its acetate in **1**, *scheme 1a*) as the key building block leading to the biosynthesis of all members of this family of natural products [4].

In 1999, our group was the first to achieve verification of this concept when exposure of a THF/H₂O solution of **1** to NaOH, followed by an aqueous HCl quench, led to the Diels-Alder adduct **4** (bisorbicillinol) in 40% yield with complete regio- and diastereocontrol deriving from the *endo* selectivity of the union [4b, 5]. NMR spectroscopic studies verified the course of the reaction as deacetylation followed by formation of a quinolate system which rapidly equilibrated to a mixture of dienophile (**2**) and diene (**3**) units; these monomers then united in a Diels-Alder fashion to form **4** with concomitant generation of four chiral centers, two of which are quaternary. With compound **4** in hand, subsequent exposure to KHMDS in THF at ambient temperature with eventual acidic work-up smoothly led to the formation of bisorbibutenolide (**7**) in 80% yield, presumably through the delineated mechanism. As such, this successful conversion completed the original biosynthetic hypothesis for the formation of **4** and **7** first advanced by Abe [4a].

We next set out to achieve the synthesis of trichodimerol (**9**) from **1** via our own biosynthetic hypothesis [4b] based



Scheme 1 - Cascade sequences features in the biomimetic syntheses of the bisorbicillinoids. a) cascade transformation of bisorbicillinol (4) to bisorbibutenolide (7); b) synthesis of trichodimerol (9) from 1.

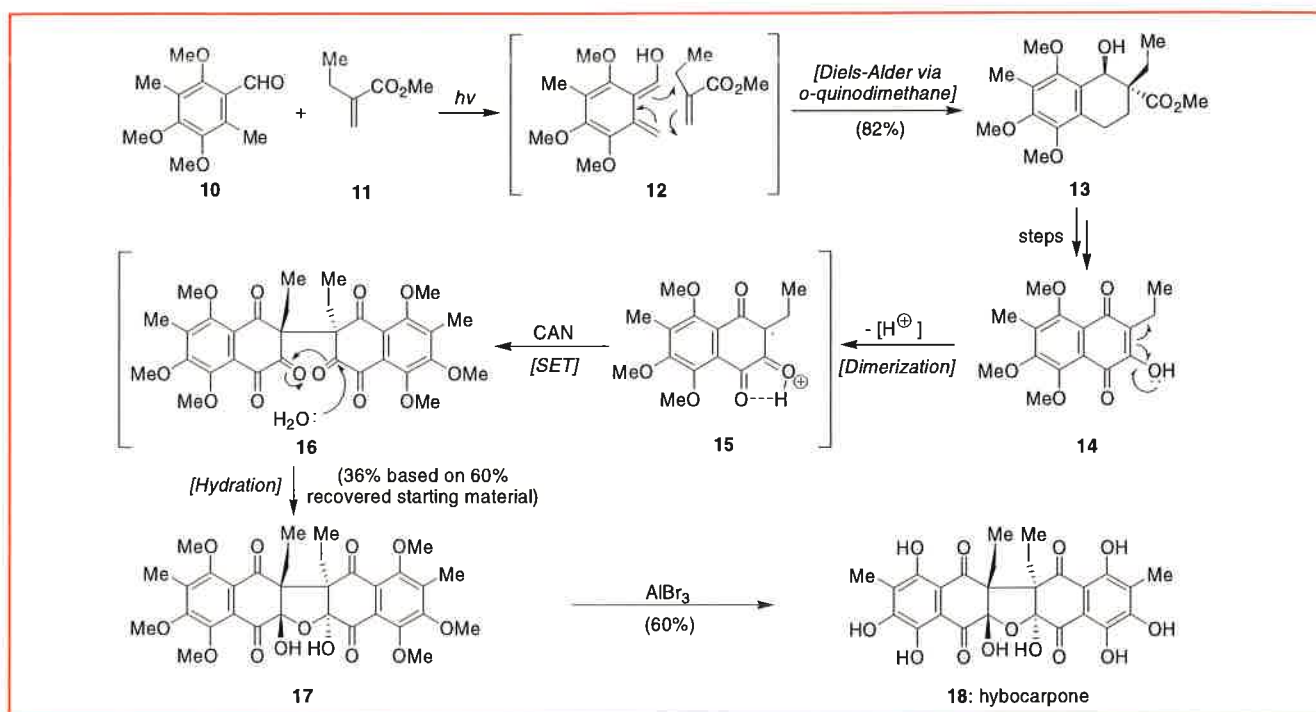
on an oxidation-Michael reaction-ketalization cascade (scheme 1b). Success in this endeavor was realized by treating 1 with $\text{CsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ in MeOH, followed by neutralization with finely powdered $\text{NaH}_2\text{PO}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ and further stirring at ambient temperature, providing 9 in an isolated yield of 16%. Overall, this extraordinary dimerization provided eight chiral centers, no less than six of which are fully substituted. Moreover, extension of this cascade to generate novel analogs of the parent structure was readily achieved, furnishing new tools with which to explore the chemical biology of this important class of natural products. The key to the success of this cascade sequence, as well as those events leading to 4, rested in the reliable generation of the desired quinolates (2 and 3) under protic conditions, with minimal water present, followed by slow neutralization. Additionally, we should note that the synthesis of enantiomerically pure 9 was elegantly achieved in a similar manner from 1 by Corey and Barnes-Seeman prior to the full disclosure of our work [6].

Along related lines, we were enticed by the unique and cytotoxic natural product hybocarpone (18, scheme 2) which possesses an aesthetically pleasing C_2 -symmetric molecular structure. One can readily envision a plausible biosynthetic origin of this compound as dimerization of a precursor naphtharazin (14) initiated by a single-electron transfer (SET) process followed by a hydration event. This hypothesis was confirmed in 2001 with an expedient total synthesis of hybocarpone guided by this concept [7].

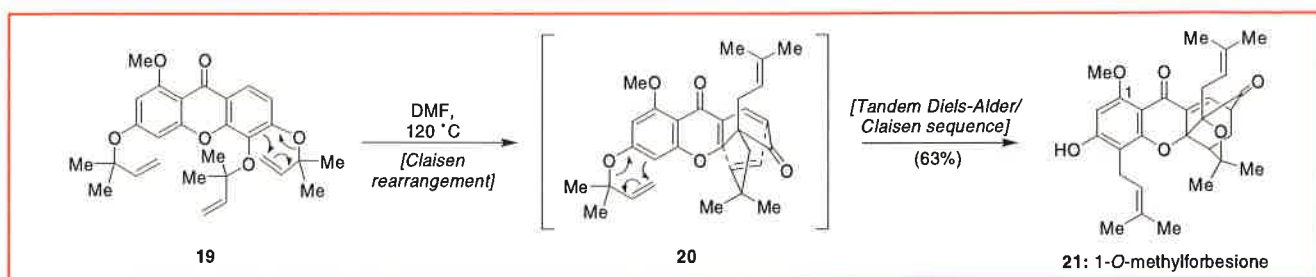
After an exhaustive search of suitable SET reagents, it was discovered that use of cerium ammonium nitrate (CAN), followed by a basic work-up, led to the desired parent structure in protected form (17) in 36% yield which was then readily converted to the natural product (18) upon treatment with AlBr_3 . This SET-initiated cascade sequence is particularly impressive, as it enabled concomitant formation of a highly hindered carbon-carbon bond and the selective installation of four stereogenic centers.

Among the steps employed to prepare the dimerization precursor (14), one transformation of note was the generation of an intermediate hydroxy-*o*-quinodimethane (12) from an aromatic aldehyde (10) using ultraviolet irradiation, followed by its successful engagement of methyl-2-ethylacrylate (11) in a Diels-Alder reaction to form the requisite bicyclic system. Although scant reports of this latter cascade process are reported in the chemical literature on simple precursors, the sequence has been virtually ignored in total synthesis endeavors. As such, this particular example of photo-generation and trapping of quinodimethanes in the context of hybocarpone represents one of the most complex applications of this technology achieved to date. Further optimization of this technology for both intra- and intermolecular cycloadditions has recently enabled us to synthesize several members of the hamigeran family of natural products [8].

As a final biomimetic entry, we note our recently achieved verification [9] of a biosynthetic hypothesis first advanced by



Scheme 2 - Dimerization-hydration cascade of a naphtharazin (**14**) to hybocarpone hexamethyl ether (**17**) initiated by single-electron transfer (SET).



Scheme 3 - A Claisen rearrangement/Diels-Alder cycloaddition/Claisen rearrangement sequence in a biomimetic cascade, generating 1-O-methylforbesione (**21**) from **19**.

Quillinan and Scheinmann over thirty years ago [10] in which a Claisen rearrangement followed by an intramolecular Diels-Alder reaction was postulated for the formation of the 4-oxatricyclo[4.3.1.0]decan-2-one ring system found in numerous natural products isolated from the Guttiferae family of plants, which include forbesione (the C-1 phenol analog of **21**, *scheme 3*). Thus, an expedient synthesis of the tri-prenylated derivative **19** was followed by heating of the latter compound in DMF at 120 °C for 20 minutes, furnishing O-methylforbesione (**21**) in 63% yield, presumably via the anticipated biosynthetic route involving a double Claisen/Diels-Alder sequence. The successful development of this technology bodes well for the future construction of the entire functionalized skeleton of other members of this constantly expanding class of important natural products.

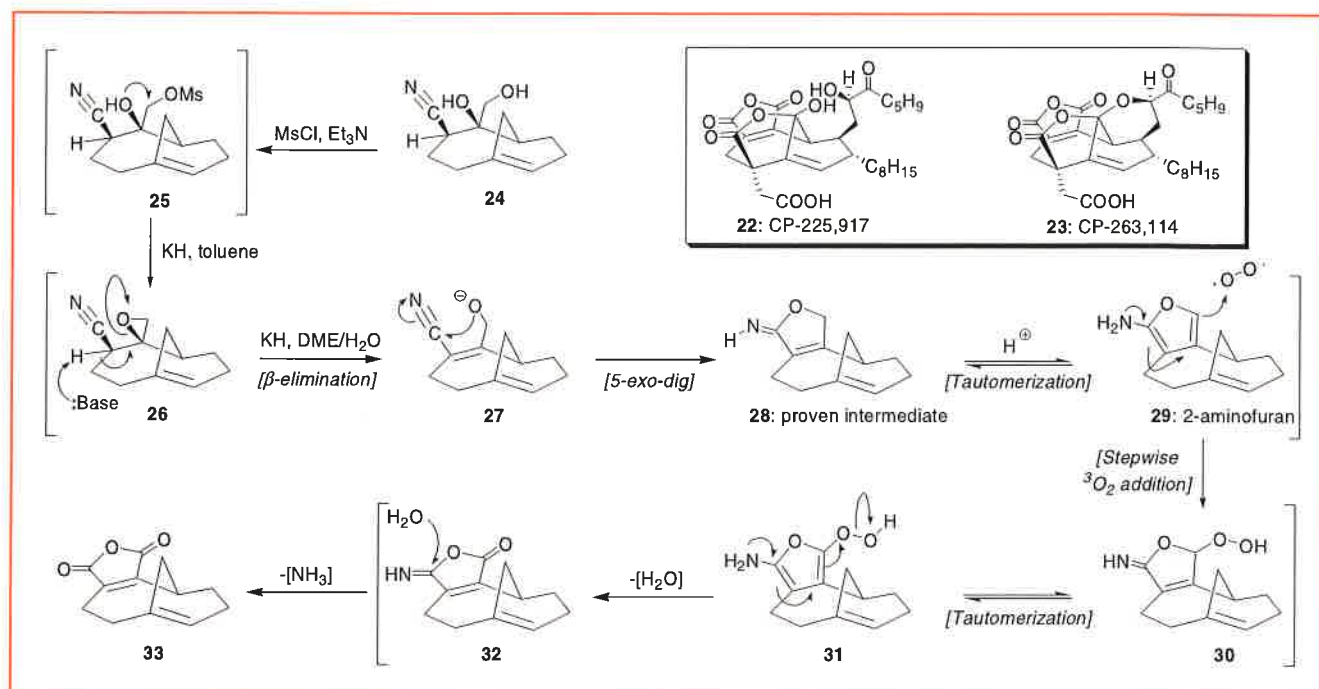
Besides biomimetic routes, unique molecular motifs in complex natural products typically afford golden opportunities for cascade development, as conventional and laborious step-wise syntheses often prove inadequate to overcome the synthetic challenge at hand. A seminal example of this

concept includes our successful total synthesis of the CP-molecules (**22** and **23**, *scheme 4*), accomplished in 1999 [11]. In addition to a novel, base-induced cascade sequence which was developed to successfully convert **23** to **22**, a key transformation in the drive to complete the carbogenic skeleton was the formation of the maleic anhydride, a structural unit of the molecule which posed a persistent and unique challenge throughout the synthetic campaign. After considerable experimentation and deep mechanistic analysis, it was shown that diol **24** could be converted to the coveted anhydride domain (**33**) in 60% yield through a one-pot operation. In the event, initial treatment with mesyl chloride, followed by exposure to base, induced a domino sequence of epoxide formation and β -elimination to alkoxide derivative **27**, with eventual conversion to **28** achieved through a favored 5-*exo*-dig cyclization.

Next, it was anticipated, and realized, that mildly acidic conditions would promote the tautomerization of **28** to the highly reactive 2-aminofuran (**29**), an intermediate which combined with triplet oxygen immediately upon formation to afford hydroperoxide **30**. A second, rapid tautomerization

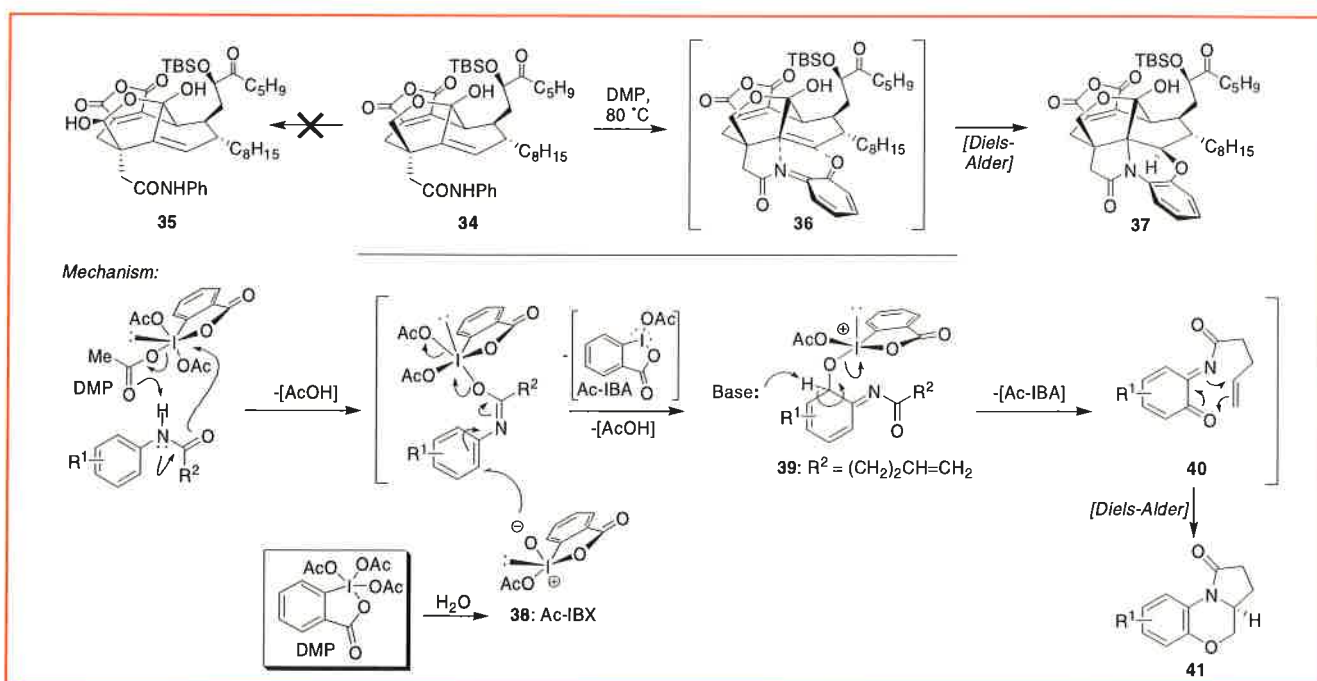
followed by the loss of water then furnished intermediate **32**, which ultimately provided the desired anhydride surrogate **33** after expulsion of ammonia facilitated by hydrolytic collapse. Extensive mechanistic studies verified the existence of intermediates **26** and **28** along this cascade sequence, lending credence to the proposed set of conversions as defined in *scheme 4*.

In addition to designed sequences, the complex and multifaceted campaign toward the CP-molecules also demonstrated the opportunistic development of cascade reactions based on serendipitous discoveries. For example, as shown in *scheme 5*, treatment of **34** with Dess-Martin periodinane (DMP) at elevated temperatures was expected to provide **35**; instead, the sole product of the reaction was



Scheme 4 - The designed cascade sequence enabling generation of the coveted maleic anhydride portion (**33**) of the CP-molecules (**22** and **23**).

Note: appendages on the core have been removed for clarity.



Scheme 5 - Cascade sequence discovered by serendipity as part of the CP-campaign.

Dess-Martin periodinane-initiated polycyclization reaction through the intermediacy of *o*-quinodimethanes (**36**) and proposed mechanism for the series of transformations.

the polycyclic adduct **37**. The determined pursuit of the mechanistic underpinnings of this reaction led to the recognition of a cascade reaction sequence initiated by Dess-Martin periodinane (DMP) and involving Ac-IBX (**38**) in which initial generation of an intermediate *o*-quinodimethane (**36**) was followed by a merger with the pendent dienophile in an intramolecular cycloaddition reaction. These mechanistic insights, in turn, have led to the design of further reactions based on the chemistry of hypervalent iodine reagents, including the formation of α,β -unsaturated compounds, *cis*-aminosugars, and aromatic aldehydes and ketones [13].

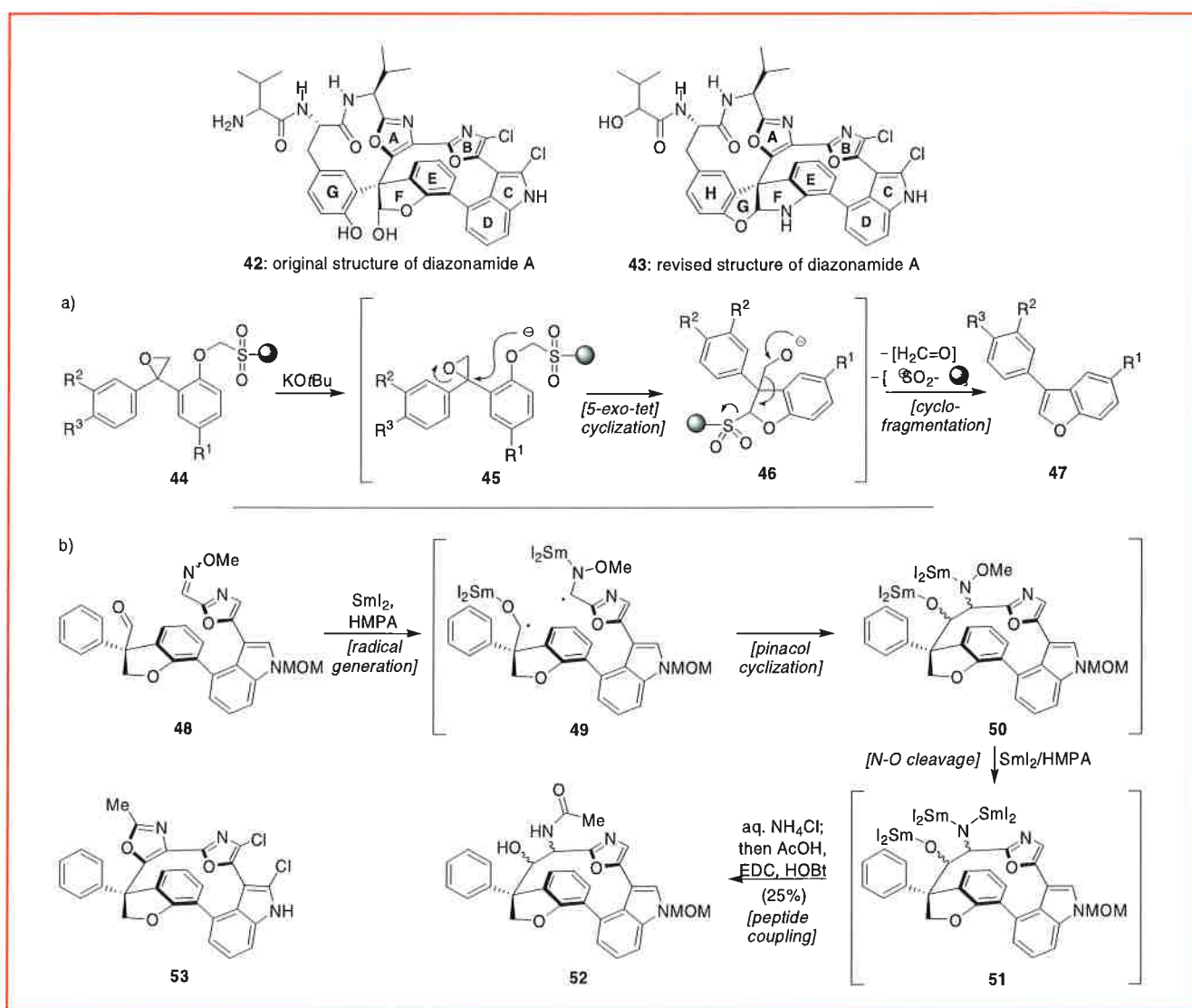
As a final set of examples, our recent forays directed towards the total synthesis of the marine-derived antitumor agent diazonamide A, whose originally proposed structure (**42**) has recently been revised to **43** (scheme 6), have afforded numerous opportunities for both the design and serendipitous discovery of cascade sequences in a manner similar to the CP-molecule expedition.

For instance, early efforts directed towards the generation of the quaternary center linking the AG and ABCDEF macrocycles were based on effecting a 5-*exo*-tet cyclization on a

precursor such as **44**, leading to **46** (scheme 6a). Although this transformation was eventually realized, initial experiments brought about the discovery of a novel cyclofragmentation cascade sequence instead. The powerful process evidently proceeded from **46** *via* concomitant expulsion of formaldehyde and a sulfone unit, leading to the highly desirable 3-arylbenzofuran nucleus (**47**), a privileged structural motif found in numerous clinically-employed pharmaceuticals.

Based on the unique synthetic fertility of this novel transformation, the methodology was extended to split-and-pool combinatorial synthesis by linking the sulfone moiety to a polystyrene resin. This design enabled traceless cleavage of the final product from the resin and included a safety-catch feature as only the desired benzofuran skeleton could undergo release in the final cyclization cascade, thereby affording the ultimate compounds in high purity [14].

The opportunity to design and develop a *de novo* cascade sequence in the context of diazonamide came with roadblocks confronted in forging the A-ring oxazole after an initial macrocyclization event. Inspired by literature



Scheme 6 - Cascade sequences featured in synthetic efforts towards the originally disclosed structure of diazonamide A (**42**) in efforts targeting model system **53**.

a) creation of 3-arylbenzofurans by a cyclofragmentation sequence; b) closure of the 12-membered heterocyclic macrocycle.

precedent in systems of reduced complexity, we anticipated that a hetero pinacol coupling reaction could be enlisted to fashion a fully functionalized macrocyclic system directly suitable for A-ring oxazole formation through the use of SmI_2 , a powerful reagent introduced to organic synthesis by Henri Kagan [15]. Specifically, it was envisioned that diradical generation from an aldehyde-oxime precursor could initiate an unprecedented domino sequence involving hetero pinacol macrocyclization, *in situ* N-O cleavage to generate an amino alcohol, and subsequent peptide formation.

After significant optimization, treatment of aldehyde-oxime **48** with a pre-mixed complex of SmI_2 and HMPA in THF at ambient temperature, followed by quenching with aqueous NH_4Cl , extraction, solvent removal, and subsequent peptide coupling using EDC and HOBt led to the formation of **52** as a mixture of stereoisomers in an isolated yield of 25% (63% per step). Significantly, this process was found to be applicable to other related systems in even higher overall yields. With functionality successfully installed in this cascade sequence, elaboration to the targeted model system **53** was readily achieved in just a few additional steps [16].

Not only does this example represent the first macrocyclization using a hetero pinacol reaction, but it also greatly extends our knowledge on the power of SmI_2 to achieve selective transformations on complex substrates.

This brief summary of recent advances in the field of cascade reactions in total synthesis reflects the stunning capacity of such processes to effect complex molecule construction. Although this concept has been practiced for nearly a century, its full potential has barely been tapped. It is our contention that the future of total synthesis will depend heavily on such programmed tandem sequences where the product of one reaction becomes the substrate for the next under the activating influence of heat, light, or various reagents and catalysts [17]. If we include the efficiency of multi-component reactions and the emerging field of multi-component catalysis, then one can only begin to imagine the anticipated power of artificial synthesis as it strives to approach nature's adeptness in fashioning its own molecules.

Acknowledgments

Financial support for this work was provided by The Skaggs Institute for Chemical Biology, the National Institutes of Health (USA), predoctoral fellowships from the National Science Foundation and Pfizer (S.A.S.), and grants from Abbott, Amgen, Array Biopharma, Boehringer-Ingelheim, Glaxo, Hoffmann-LaRoche, DuPont, Merck, Novartis, Pfizer, and Schering Plough.

References

- [1] Robinson R., *J. Chem. Soc.*, **1917**, p. 762.
- [2] a) Johnson W.S., Gravestock M.B., Parry R.J., Myers R.F., Bryson T.A., Miles D.H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, p. 4330; b) Johnson W.S., Gravestock M.B., McCarry B.E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, p. 4332; c) Gravestock M.B., Johnson W.S., McCarry B.E., Parry R.J., Ratcliffe B.E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, p. 4274.
- [3] Trost B.M., *Science*, **1991**, *254*, p. 1471.
- [4] a) Abe N., Murata T., Hirota A., *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **1998**, *62*, p. 2120; b) Nicolaou K.C., Simonsen K.B., Vassilikogiannakis G., Baran P.S., Vidali V.P., Pitsinos E.N., Couladouros E.A., *Angew. Chem.*, **1999**, *111*, p. 3762; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, p. 3555.
- [5] Nicolaou K.C., Vassilikogiannakis G., Simonsen K.B., Baran P.S., Zhong Y.-L., Vidali V.P., Pitsinos E.N., Couladouros E.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, p. 3071.
- [6] Barnes-Seeman D., Corey E.J., *Org. Lett.*, **1999**, *1*, p. 1503.
- [7] Nicolaou K.C., Gray D., *Angew. Chem.*, **2001**, *113*, p. 783; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, p. 761.
- [8] a) Nicolaou K.C., Gray D., Tae J., *Angew. Chem.*, **2001**, *113*, p. 3787; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, p. 3675; b) Nicolaou K.C., Gray D., Tae J., *Angew. Chem.*, **2001**, *113*, p. 3791; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, p. 3679.
- [9] Nicolaou K.C., Li J., *Angew. Chem.*, **2001**, *113*, p. 4394; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, p. 4264.
- [10] Scheinmann F., Quillinan A.J., *J. Chem. Soc.*, **1971**, p. 966.
- [11] a) Nicolaou K.C., Baran P.S., Jautelat R., He Y., Fong K.C., Choi H.-S., Yoon W.H., Zhong Y.-L., *Angew. Chem.*, **1999**, *111*, p. 532; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, p. 549; b) Nicolaou K.C., Baran P.S., Zhong Y.-L., Fong K.C., Choi H.-S., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, in press.
- [12] Nicolaou K.C., Sugita K., Baran P.S., Zhong Y.-L., *Angew. Chem.*, **2001**, *113*, p. 208; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, p. 207; b) Nicolaou K.C., Zhong Y.-L., Baran P.S., Sugita K., *Angew. Chem.*, **2001**, *113*, p. 2203; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, p. 2145.
- [13] For a review of these conversions, see: Nicolaou K.C., Baran P.S., *Angew. Chem.*, **2002**, *114*, p. 2800; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, p. 2678.
- [14] Nicolaou K.C., Snyder S.A., Bigot A., Pfefferkorn J.A., *Angew. Chem.*, **2000**, *112*, p. 1135; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, p. 1036.
- [15] a) Namy J.-L., Girard P., Kagan H.B., *Nouv. J. Chem.*, **1977**, *1*, p. 5; b) Girard P., Namy J.-L., Kagan H.B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, p. 2693.
- [16] Nicolaou K.C., Huang X., Giuseppone N., Bheema Rao P., Bella M., Reddy M.V., Snyder S.A., *Angew. Chem.*, **2001**, *113*, p. 4841; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, p. 4705.
- [17] Nicolaou K.C., Montagnon T., Snyder S.A., *Chem. Commun.*, **2003**, p. 551.



K.C. Nicolaou

K.C. Nicolaou¹

is professor and chairman of the Department of Chemistry at the Scripps Research Institute*, and professor at the University of California San Diego.

Scott A. Snyder²

is Graduate student at the same Institute.



S.A. Snyder

* Department of Chemistry, The Scripps Research Institute, 10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, California 92037 (USA).

¹ corresponding author.

Tel. : +1 (858) 784 2400. Fax : +1 (858) 7842469.

E-mail : kcn@scripps.edu

² Tel. : +1 (858) 784 2496. Fax : +1 (858) 784 2103.

E-mail : snyder@scripps.edu

Produits naturels anticancéreux

La Navelbine[®] et le Taxotère[®]

Daniel Guénard, Françoise Guéritte et Pierre Potier

Summary Anticancer natural products: Navelbine[®] and Taxotere[®]

Research on natural substances extracted from the Madagascar periwinkle (*Catharanthus roseus*) and the European yew tree (*Taxus baccata*) led to the discovery of two major anticancer drugs: Navelbine[®] and Taxotere[®]. Phytochemical studies on these plants, mastery of an appropriate biochemical assay (tubulin assay) together with efficient semisynthesis allowed to select these two compounds which have then been developed by two French pharmaceutical companies.

Mots-clés Taxus, Catharanthus, vinorelbine, docetaxel, tubuline.

Key-words Taxus, Catharanthus, vinorelbine, docetaxel, tubulin.

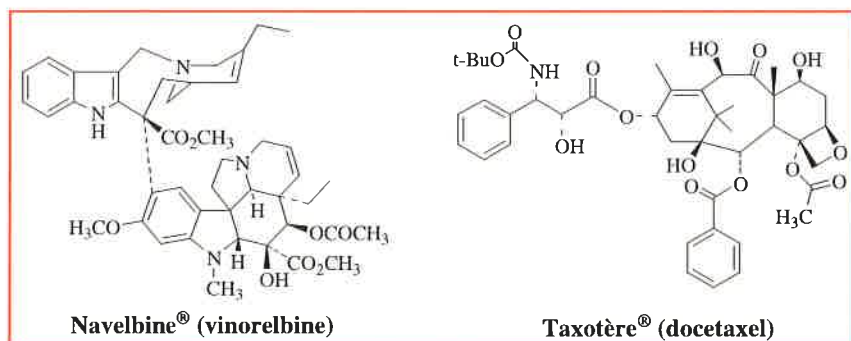


Schéma 1 - La Navelbine[®] et le Taxotère[®].

Les études chimiques portant sur les substances naturelles ont été l'un des principaux axes de recherches développés à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles depuis sa création en 1960. Progressivement, l'activité biologique liée à ces substances s'est imposée comme un moteur essentiel de ces travaux. Ceci s'est particulièrement vérifié dans les études menées dans les années 70 sur les composés de type Vinblastine, alcaloïde bis-indolique antitumoral isolé de *Catharanthus roseus* [1], et dans les années 80-90, sur les diterpènes de type Taxol[®], taxoïde extrait, à l'origine, des écorces de l'if du Pacifique, *Taxus brevifolia* [2].

Dans ces deux exemples, l'hypothèse biogénétique de la formation *in vivo* (dans la plante) des composés naturels a été d'une importance capitale dans la réalisation de synthèses biomimétiques efficaces conduisant non seulement à la Vinblastine[®] et au Taxol[®], mais aussi à de nombreux analogues non naturels dans chacune de ces deux familles. De plus, la juxtaposition de ce savoir-faire en synthèse chimique et les études réalisées sur un modèle biologique impliqué dans la division cellulaire, le système tubuline-microtubule, ont naturellement conduit à la mise en évidence d'autres

composés actifs susceptibles de développement thérapeutique.

Grâce à des collaborations efficaces entre le CNRS et l'industrie pharmaceutique, la Navelbine[®] (vinorelbine) et le Taxotère[®] (docetaxel) (schéma 1) ont ainsi pu être développés en tant que médicaments anticancéreux, respectivement par les Laboratoires Pierre Fabre et Rhône-Poulenc Rorer (RPR), devenu Aventis après sa fusion avec Hoechst.

La Navelbine[®] ou vinorelbine D.C.

Dans les années 70, plusieurs équipes se sont intéressées à la synthèse de la vinblastine (schéma 2), composé naturel isolé des feuilles de *Catharanthus roseus*, et utilisé, notamment, dans le traitement de la maladie de Hodgkin et de lymphomes. Les études réalisées à l'ICSN (équipe de Nicole et Yves Langlois) sur la synthèse

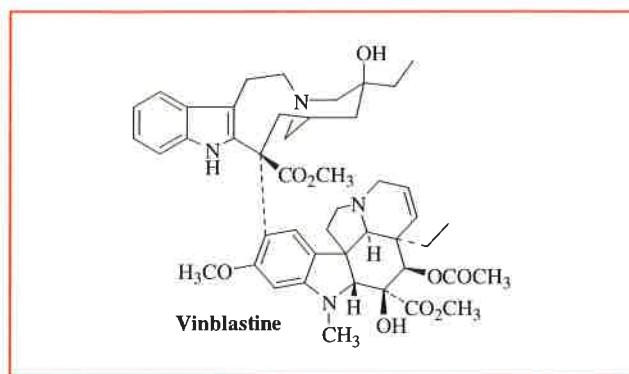


Schéma 2 - La vinblastine.

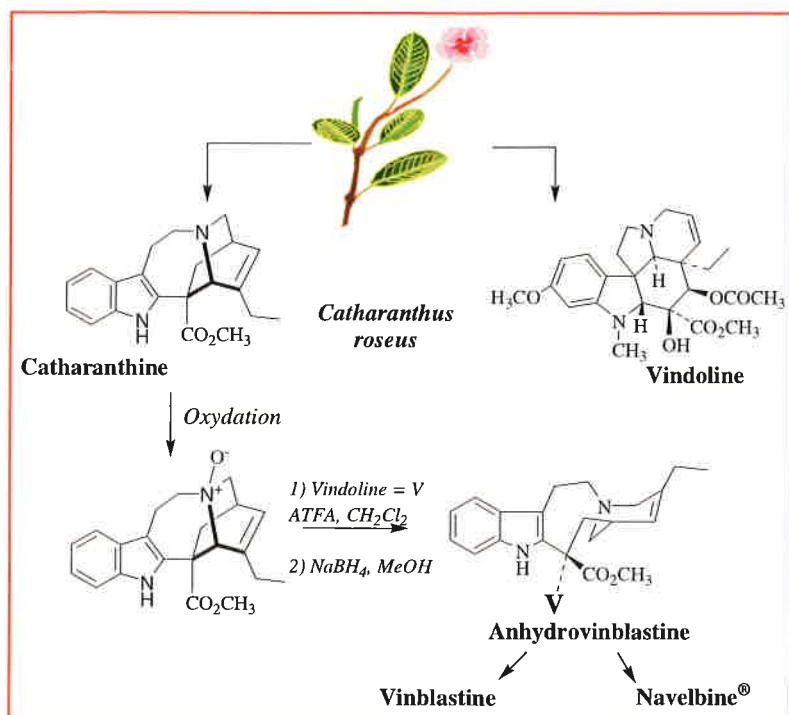


Schéma 3 - Synthèse de l'anhydrovinblastine.

biomimétique de cet alcaloïde ont conduit à l'obtention du premier alcaloïde de type vinblastine : l'anhydrovinblastine. Cette synthèse (schéma 3) fait intervenir le couplage de deux alcaloïdes majoritaires isolés de *Catharanthus roseus* (la catharanthine et la vindoline) [3]. Dans un premier temps, la catharanthine est oxydée pour conduire au N₅-oxyde correspondant ; puis, par traitement dans les conditions de la réaction de Polonovski-Potier et réduction, l'anhydrovinblastine, correspondant à l'une des formes déshydratées de la vinblastine, est obtenue. Des études biosynthétiques ont démontré plus tard que ce nouveau composé était bien un produit naturel formé dans la plante à partir de catharanthine et de vindoline [4] : la « paille » avait précédé la Nature ! Ce procédé de synthèse et les modifications chimiques réalisées sur l'anhydrovinblastine ont ensuite conduit à la vinblastine [5], ainsi qu'à de nouvelles séries chimiques, inaccessibles jusqu'alors et « non naturelles » [6].

Dans les années 70, la cible biologique responsable de l'activité anticancéreuse de la vinblastine était identifiée [7] : il s'agissait de la tubuline, protéine hétérodimérique d'environ 100 000 Da., responsable, sous sa forme polymérisée (le microtubule), de la constitution du fuseau mitotique. Ces études ont montré que la vinblastine et les composés de cette famille sont des inhibiteurs de la polymérisation de la tubuline en microtubules. Ce système biologique pouvait, de plus, être facilement préparé à partir de cervelles de mammifères et constituer un test assez simple de prédiction d'activité. L'application de ce test aux dérivés de la vinblastine a permis d'avoir une connaissance rapide et assez fiable de l'intérêt de ceux-ci. L'observation fine de l'interaction de ces composés avec la tubuline a montré que, parmi tous les analogues synthétisés, un dérivé (la Navelbine®), produit secondaire d'une réaction [6], possédait un comportement un peu différent de celui des produits de référence [8]. Après de multiples efforts, aussi bien chimiques que pharmacologiques, la Navelbine® fut commercialisée par les Laboratoires Pierre Fabre et utilisée

en chimiothérapie anticancéreuse, notamment dans le traitement des cancers du sein et du poumon non à petites cellules.

Le Taxotère® (docetaxel)

C'est à la fin des années 70 que le Taxol® a été décrit en tant que nouveau poison du fuseau avec un mécanisme d'action original sur la tubuline : inhibition de la dépolymérisation des microtubules en tubuline. Cette substance avait été sélectionnée au cours d'une campagne mondiale, organisée par le NCI, de prospection de nouveaux agents anticancéreux dans le monde végétal. Le Taxol® (schéma 4), extrait en très faible quantité des écorces de l'if du Pacifique (*Taxus brevifolia*) [2], présentait une forte cytotoxicité et une activité de type antimitotique. En 1979, Susan Horwitz mettait en évidence le mécanisme d'action original du Taxol® [9].

Compte-tenu de l'origine naturelle du Taxol® et de l'activité biologique *in vitro* que nous maîtrisons, il nous était possible d'entreprendre une étude complète sur cette famille de produits en tenant compte des directions suivantes : i) l'étude chimique serait conduite sur l'if commun européen (*Taxus baccata*), dont de nombreux spécimens croissaient autour du

laboratoire, afin de trouver des substances bioactives analogues au Taxol® ou pouvant servir de base à la synthèse du Taxol® et de ses dérivés, et ii) l'activité biologique des composés naturels isolés et synthétiques serait suivie systématiquement par le test tubuline. Parallèlement, une relation était établie entre un laboratoire pharmaceutique, Rhône-Poulenc Santé, et nous-mêmes de manière à assurer les évaluations biologiques *in vivo* et un éventuel développement.

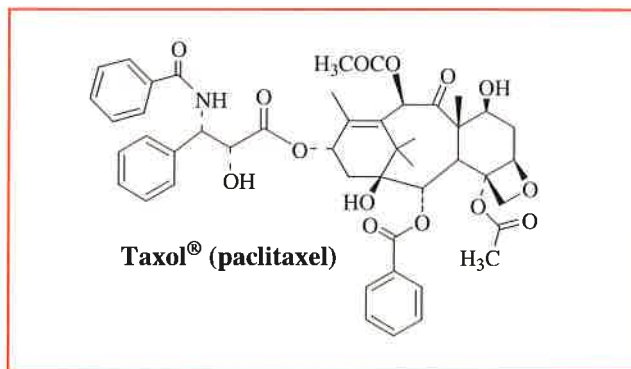


Schéma 4 - Le Taxol®.

Le test tubuline s'est révélé tout à fait prédictif puisque le Taxol®, ainsi que d'autres taxoïdes actifs, ont été isolés rapidement des écorces de l'if [10]. De plus, la sensibilité du test tubuline permet de déceler la présence, dans les feuilles de *Taxus baccata*, de la 10-désacétylbaccatine III (DAB) atoxique sur les lignées cellulaires cancéreuses [10]. Ce produit naturel, isolé en plus grandes quantités que le Taxol®, d'une source naturelle renouvelable (les feuilles d'if), représentait une excellente matière première pour une synthèse biomimétique du Taxol® et d'autres analogues structuraux. En effet, si la 10-désacétylbaccatine III peut être isolée facilement des feuilles de l'if avec des rendements

satisfaisants (environ 1 g/kg de feuilles sèches), l'obtention du Taxol[®] à partir des écorces est laborieuse, peu rentable (environ 100 mg/kg d'écorces sèches), et nécessite l'abattage des arbres.

La mise au point d'une synthèse biomimétique du Taxol[®] et d'analogues structuraux a été immédiatement envisagée. Compte tenu de la structure de la 10-désacétylbaccatine III, et de sa réactivité chimique, les groupements en C-7 et C-10, plus réactifs que l'hydroxyle en C-13, ont tout d'abord été protégés afin d'estérifier ce dernier par un acide correspondant à la chaîne latérale du Taxol[®] (schéma 5, voie b), ou par un acide précurseur de cette chaîne (schéma 5, voie a). Dans un premier temps, l'estérification par l'acide cinnamique commercial permettait l'accès à l'ester *trans*-cinnamate susceptible de conduire au dérivé 2'-hydroxy-3'-aminé de type Taxol[®]. Ainsi, en appliquant une réaction d'hydroxyamination selon Sharpless sur cet ester, les atomes d'azote et d'oxygène ont été correctement placés pour conduire à un dérivé présentant un groupement BOC (choisi pour sa déprotection aisée permettant l'accès au 10-désacétyltaxol) sur l'azote en 3' et une fonction hydroxyle libre en 2' [11]. Le test tubuline révéla l'activité supérieure au Taxol[®] de ce composé après déprotection en C-7 et C-10. Ce produit, dénommé Taxotère[®], a été immédiatement breveté [12] et son intérêt biologique étudié *in vivo* par le groupe de François Lavelle (directeur du département Oncologie des Laboratoires RPR) [13]. L'hémisynthèse du Taxol[®] fut également mise au point par cette stratégie à partir de la baccatine III [14], autre taxoïde isolé du bois de *Taxus baccata* (schéma 5, voie b).

Si, historiquement, l'application de la réaction d'hydroxyamination a été à l'origine de la première hémisynthèse du Taxol[®] et du Taxotère[®], elle ne constitue pas le procédé de choix pour la préparation à l'échelle industrielle de ces deux composés ou d'analogues. Seule une synthèse convergente utilisant le couplage direct d'une chaîne complète avec la 10-désacétylbaccatine III protégée est applicable à un développement industriel. Grâce à la disponibilité de quantités plus importantes de 10-désacétylbaccatine III, nous avons pu, après préparation de l'acide correspondant à la chaîne latérale du docetaxel, greffer avec de bons rendements les deux molécules [15] (schéma 6, voie a). En collaboration avec l'équipe d'Andrew Greene du Laboratoire d'études dynamiques et structurales de la sélectivité du CNRS à

Grenoble, nous avons également réalisé la première synthèse convergente du paclitaxel à partir de 10-désacétylbaccatine III et d'un dérivé protégé de la N-benzoyl-3-phényl-isosérine [16] (schéma 6, voie b).

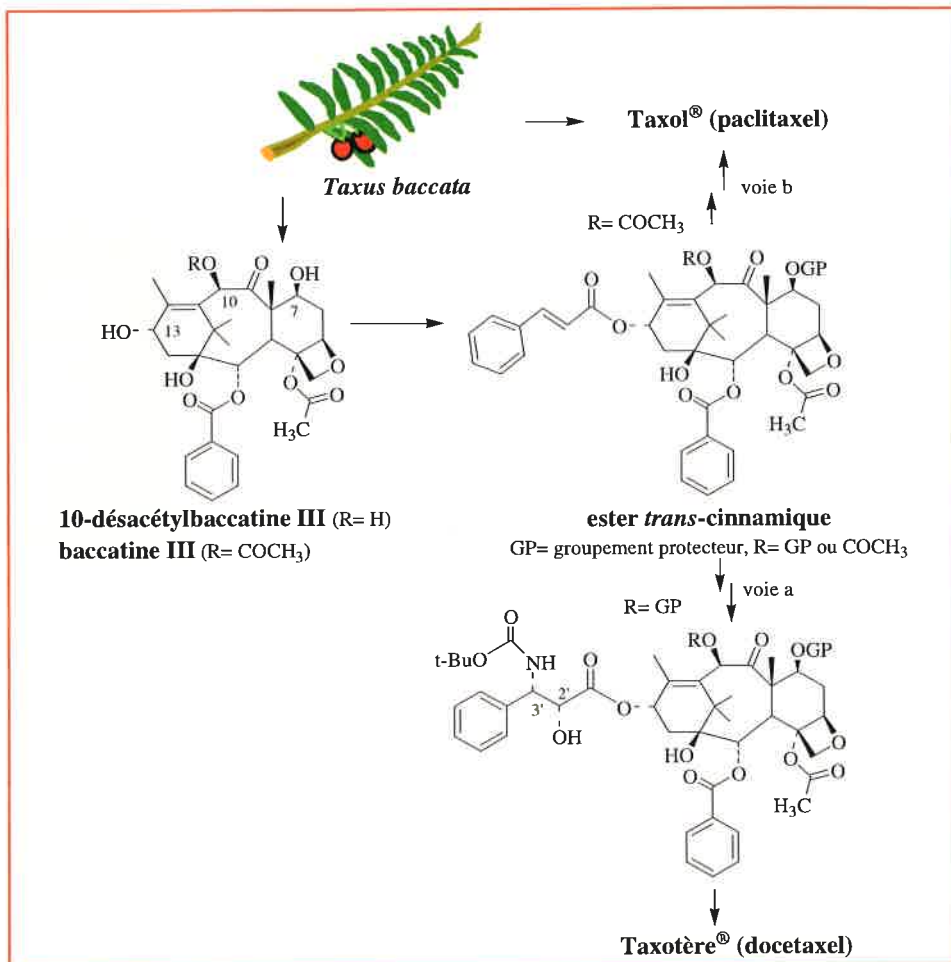


Schéma 5.

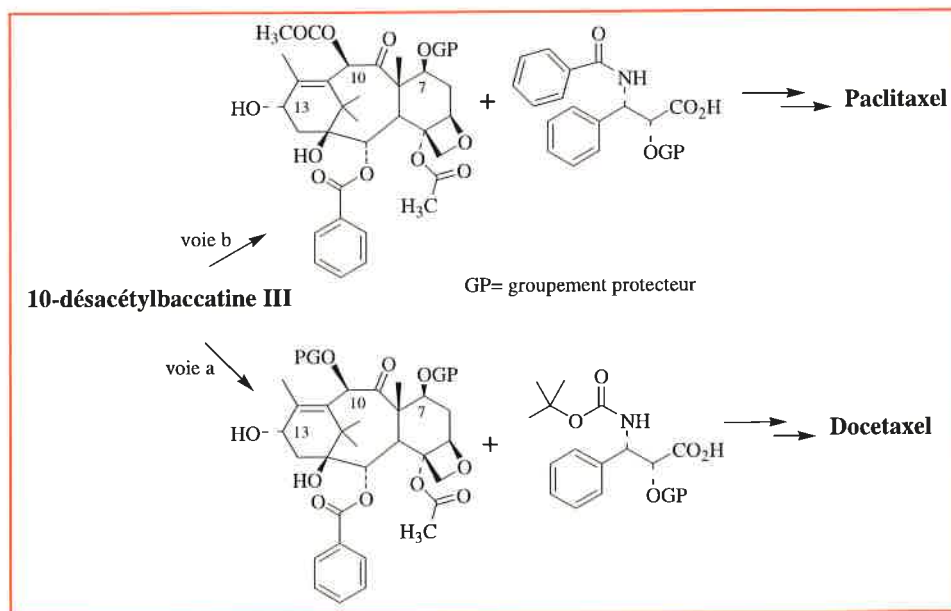


Schéma 6.

De manière complémentaire à nos recherches, les laboratoires Rhône-Poulenc Rorer entreprenaient un programme de synthèse d'analogues et d'essais *in vivo* pour amener le docetaxel vers la phase I d'évaluation clinique.

Le Taxotère® ou docetaxel, mis sur le marché depuis 1995, est utilisé en chimiothérapie anticancéreuse, notamment, dans le traitement des cancers du sein et du poumon non à petites cellules. Ce produit antitumoral connaît un développement rapide au niveau mondial.

Conclusion

De nombreux médicaments sont issus de la Nature : plantes, animaux, microorganismes d'origine terrestre ou marine. C'est, en effet, près de 80 % des médicaments utilisés actuellement qui proviennent de la Nature, la Navelbine® et le Taxotère® en sont deux excellents exemples. Or, on peut chiffrer à environ 10 % l'inventaire de la Nature par rapport aux ressources estimées. Il y a donc encore beaucoup de travail à réaliser pour préparer des produits utiles à l'Homme.

Références

- [1] a) Noble R.L., Beer C.T., Cutts J.H., *Ann. Acad. Sci.*, **1958**, *76*, p. 882 ;
b) Svoboda G.H., *J. Am. Pharm., Assoc. Sci. Ed.*, **1958**, *47*, p. 834.
- [2] Wani M.C., Taylor H.L., Wall M.E., Coggon P., McPhail A.T., *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, p. 2325.
- [3] Langlois N., Guéritte F., Langlois Y., Potier P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, p. 7017.
- [4] Scott A.I., Guéritte F., Lee S.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, p. 6253.
- [5] Mangeney P., Andriamialisoa R.Z., Langlois N., Langlois Y., Potier P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *8*, p. 2243.
- [6] a) Mangeney P., Andriamialisoa R.Z., Langlois N., Langlois Y., Potier P., *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, p. 3765 ; b) Mangeney P., Andriamialisoa R.Z., Lallemand J.-Y., Langlois N., Langlois Y., Potier P., *Tetrahedron*, **1979**, *35*, p. 2175.
- [7] Borisy G.G., Taylor E.W., *J. Cell. Biol.*, **1967**, *34*, p. 549.
- [8] Potier P., Guénard D., Zavala F., *C. R. Soc. Biol.*, **1979**, *173*, p. 414.
- [9] Schiff P.B., Fant S., Horwitz S.B., *Nature*, **1979**, *277*, p. 655.
- [10] Senilh V., Colin M., Guénard D., Picot F., Potier P., Varenne P., *J. Nat. Prod.*, **1984**, *47*, p. 131.
- [11] Mangatal L., Adeline M.-T., Guénard D., Guéritte-Voegelein F., Potier P., *Tetrahedron*, **1989**, *45*, p. 4177.
- [12] Colin M., Guénard D., Guéritte-Voegelein F., Potier P., *FR. Appl.* 86/10,400 (17/7/86).
- [13] Bissery M.C., Guénard D., Guéritte-Voegelein F., Lavelle F., *Cancer Research*, **1991**, *51*, p. 4845.
- [14] Colin M., Guénard D., Guéritte-Voegelein F., Potier P., *FR Appl.* 86/10,401, (17/7/86).
- [15] Colin M., Guénard D., Guéritte-Voegelein F., Potier P., *FR Appl.* 884513 (6/04/88).
- [16] Denis J.N., Greene A., Guénard D., Guéritte F., Mangatal L., Potier P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, p. 5917.



De gauche à droite : P. Potier, F. Guéritte et D. Guénard.

Daniel Guénard¹ et **Françoise Guéritte²** sont directeurs de recherche à l'Institut de chimie des substances naturelles*.

Pierre Potier³ est directeur émérite de cet Institut, membre de l'Académie des sciences.

* Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS, avenue de la Terrasse, 91198 Gif-sur-Yvette.

E-mails :

¹ guenard@icsn.cnrs-gif.fr

² gueritte@icsn.cnrs-gif.fr

³ potier@icsn.cnrs-gif.fr

Nouveaux ligands des récepteurs dopaminergiques D₃

André Mann et Camille-Georges Wermuth

Summary New ligands for the D₃ dopaminergic receptor

Dopamine is a major neurotransmitter in the brain. In combining molecular biology and medicinal chemistry it was possible to identify 5 sub-types of the dopaminergic receptor (D₁...D₅). A lead-optimisation strategy applied to the neuroleptic drug sulpiride, provided two potent and selective ligands for the D₃ receptor (nafadotride and BP 897). As the implication of the D₃ receptor in schizophrenia, Parkinson's disease and drug addiction has been postulated, BP 897 seems an ideal drug candidate to evaluate the function of the D₃ receptors in man.

Mots-clés Dopamine, récepteur D₃, nafadotride, BP 897, addiction, schizophrénie.
Key-words Dopamine, D₃ receptor, nafadotride, BP 897, addiction, schizophrenia.

Longtemps la dopamine a été considérée comme un précurseur de la biosynthèse de la noradrénaline. Ce n'est qu'en 1957 que fut proposé un rôle physiologique propre à la dopamine dans le système nerveux central (SNC). Arvid Carlsson notamment a démontré que la dopamine était impliquée dans le contrôle de la motricité et que sa délétion était responsable des symptômes extrapyramidaux (apparition de tremblements) dans la maladie de Parkinson. Par la suite, la découverte du mode d'action des neuroleptiques et surtout l'identification de leurs cibles, les récepteurs dopaminergiques, ont établi avec certitude que la dopamine était également le neuromédiateur impliqué dans l'étiologie de certains désordres psychiatriques. L'utilisation massive en neurologie et en psychiatrie de médicaments anti-parkinsoniens et anti-psychotiques qui agissent sur le système dopaminergique, explique l'intérêt considérable porté à la dopamine et à ses fonctions dans le SNC. Il est à noter que malgré des efforts de recherche importants, il n'existe toujours pas de bons médicaments pour soigner efficacement ni la maladie de Parkinson, ni les schizophrénies. Enfin, il est apparu récemment que l'addiction aux drogues pourrait également être traitée par des ligands dopaminergiques.

Dans les années 80, la classification des récepteurs dopaminergiques en récepteurs D₁ et D₂ a été proposée par Keibadian d'après des considérations pharmacologiques. L'occupation des récepteurs D₁ produit l'augmentation de la concentration intracellulaire d'adénylate cyclique (un second messenger) et celle des récepteurs D₂ conduit à sa diminution. Par la suite, des expériences de radio-liaison (ligands radioactifs) ont confirmé l'existence de ses deux sous-classes et leur couplage positif et négatif à l'adényl cyclase. Mais progressivement, la classification en deux sous-classes, D₁ et D₂, s'avéra insuffisante pour expliquer un certain nombre d'anomalies. Il apparaissait de plus en plus évident que ce qu'il était convenu d'appeler récepteur D₂ était une préparation non homogène.

C'est dans ce cadre que Jean-Charles Schwartz et Pierre Sokoloff nous ont proposé, au début des années 80, une collaboration en vue de trouver des molécules discriminantes entre des sous-classes (D₂, D₃, D₄...) dont ils soupçonnaient l'existence à l'intérieur des récepteurs D₂. Disons tout de suite que ces auteurs ont été clairvoyants puisque cinq sous-classes de récepteurs dopaminergiques (D₁...D₅) ont été finalement identifiés depuis, grâce à la biologie moléculaire.

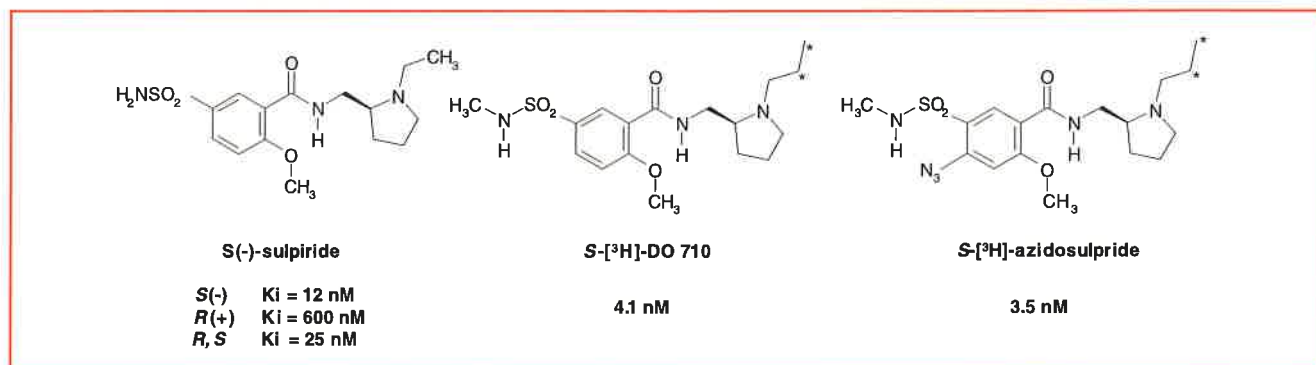


Figure 1 - Structure du sulpiride et de deux analogues.

Les valeurs de K_i représentent l'affinité des ligands pour les récepteurs D₂, le radioligand de référence a été le [¹²⁵I]-iodosulpride.

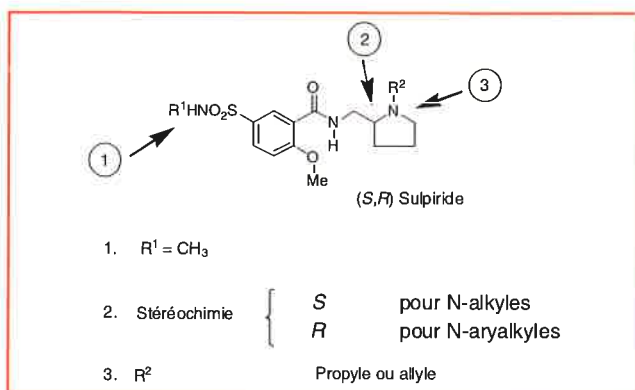


Figure 2 - Optimisation de la structure du sulpiride.

Une étude systématique de trois motifs fonctionnels nous a permis de déterminer les requis structuraux nécessaires pour une bonne affinité sur les sites D_2 : la présence sur le groupement sulfamoyle d'un reste méthyle est optimum ; éthyle ou propyle sont équivalents ainsi que cyclopropyle. Nous avons conservé le résidu méthyle pour des commodités de synthèse ; la stéréochimie du carbone de la pyrrolidine est liée à la nature du substituant sur l'azote basique ; le cycle pyrrolidine conduit à de meilleurs ligands que l'homologue supérieur pipéridine...

La molécule de départ pour notre programme de synthèse a été le sulpiride (figure 1). Ce composé est un neuroleptique atypique, possédant une sélectivité marquée pour les récepteurs D_2 . L'activité antagoniste des récepteurs dopaminergiques est concentrée dans l'énantiomère S. Mais surtout, le sulpiride présentait l'avantage de ne pas être reconnu par des récepteurs de neurotransmetteurs autres que dopaminergiques. En tirant partie de la structure polyfonctionnelle du sulpiride, nous avons réalisé des modifications chimiques traditionnelles en chimie thérapeutique, dans l'espoir d'obtenir des ligands plus puissants, plus sélectifs pour l'une ou l'autre des sous-classes, et aussi de nouveaux outils radio-marqués et/ou photoactivables. L'un des résultats de ce travail a été l'identification de deux ligands le S-[^3H]-DO 710 et le S-[^3H]-azidosulpiride [1-2] (figure 1).

Ces deux ligands ont grandement facilité le séquençage et le clonage des récepteurs D_2 et D_3 . Au cours de nos recherches, nous avons observé que, pour les analogues du DO 710 portant des restes aliphatiques sur l'azote de l'hétérocycle, c'est l'énantiomère S qui produit l'activité biologique ; par contre, si l'azote porte un reste alkylaryle, c'est l'énantiomère R qui porte l'activité [3]. Ce résultat suggère la présence au niveau du récepteur D_2 de deux poches hydrophobes de taille et de localisation différente. La construction d'une molécule possédant à la fois deux restes, l'un alkyle l'autre aryle, nous a permis en partie de valider cette hypothèse (figure 2).

C'est à ce moment, au début des années 90, que Pierre Sokoloff et son équipe ont réalisé le séquençage et le clonage du récepteur D_3 . L'étude des relations structure-activité devenait alors beaucoup plus simple, puisque chaque molécule synthétisée par nous pouvait être étudiée sur un sous-type unique D_2 ou D_3 . Nous pouvions alors comparer les scores de puissance et de sélectivité pour chacune de nos molécules. C'est ainsi que les premières synthèses nous ont montré que la région « sud-ouest » du sulpiride pouvait être occupée par un reste lipophile (iode ou phényle) et que le substituant sulfonamide pouvait être remplacé par d'autres substituants électro-attracteurs. Nous sommes ainsi passés de la série benzamide à la série

naphtamide. Ces variations nous ont amenés au nafadotride [4] qui présente une excellente affinité ($K_i = 0,11 \text{ nM}$) et une sélectivité D_2/D_3 égale à 10 (figure 3).

Le nafadotride, antagoniste puissant, est devenu le ligand de référence des sites D_3 . Il a permis aux biologistes de valider l'existence du récepteur D_3 , de le localiser dans le système nerveux central et d'en étudier le rôle physiologique. Rappelons que pour les benzamides, la liaison hydrogène intramoléculaire entre l'oxygène du groupement méthoxyle et le proton de la fonction amide a été postulée et considérée comme indispensable à l'activité biologique. Dans le nafadotride, le groupement cyano en para du méthoxyle agit sans doute également comme un modulateur de cette liaison hydrogène.

Le nafadotride avait été choisi pour un développement clinique, mais sa trop faible biodisponibilité n'a pas permis d'aller au bout de l'étude. Nous avons poursuivi notre programme chimique en conservant la structure naphtamide et en variant fortement la nature des chaînes latérales basiques. Ces dernières ont été progressivement allongées, puis le cycle pyrrolidine a été remplacé par un cycle pipérazine, puis N-aryl-pipérazine. En examinant le rôle des substituants sur le noyau naphthalénique pour ces dernières molécules, nous avons observé que, d'une manière surprenante, ceux-ci n'étaient plus du tout nécessaires. Cela est notamment le cas pour le composé le BP 897 (figure 4) qui a été identifié comme un agoniste partiel nanomolaire sur le récepteur D_3 avec une sélectivité D_2/D_3 de 50 environ. Ajoutons que malgré la présence du groupe N-aryl-pipérazine, le composé BP 897 ne présente qu'une faible affinité pour les autres récepteurs comme 5-HT, α ...

Il est remarquable de noter que si l'on trouve les mêmes éléments structuraux dans le nafadotride et dans le BP 897 – un noyau naphtyle, un hétérocycle azoté et un reste méthoxyle –, ces deux molécules ne s'ajustent certainement pas de la même façon dans le site de liaison du récepteur D_3 et les résidus similaires jouent des rôles différents. Dans le sulpiride et dans le nafadotride, l'ensemble arylcarboxamide lié à la pyrrolidine mime la dopamine. Au contraire, dans le

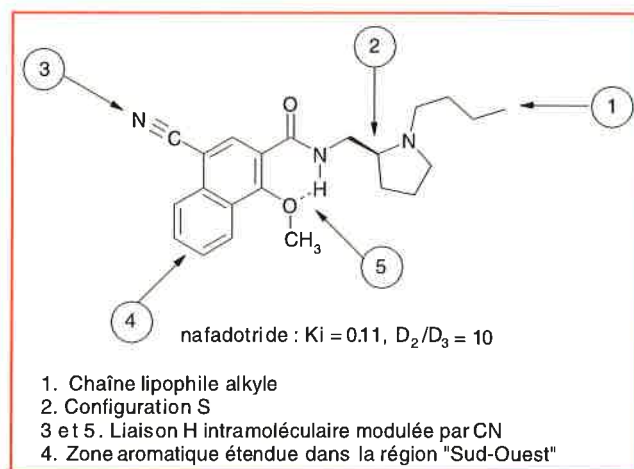


Figure 3 - Le nafadotride.

Premier ligand sélectif des récepteurs D_3 , il a été identifié parmi une centaine d'analogues que nous avons préparés. Ses principales caractéristiques structurales sont : une plage aromatique étendue, la présence d'un substituant cyano (qui module la liaison hydrogène intramoléculaire entre l'oxygène du reste méthoxyle et l'hydrogène de la fonction amide secondaire) ; l'azote hétérocyclique porte un reste optimal butyle, la configuration du carbone asymétrique est S. Le nafadotride présente une constante d'affinité subnanomolaire (le radioligand référence étant le [^{125}I]-sulpiride) et une sélectivité D_2/D_3 égale à 10.

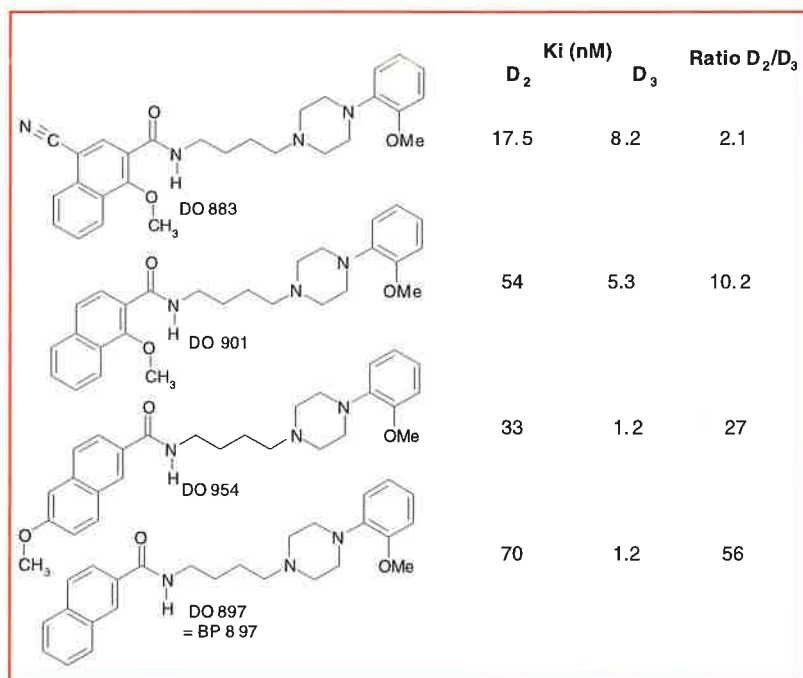


Figure 4.

Par un travail d'optimisation sur le noyau naphthoïque, nous avons identifié le BP 897, une molécule extrêmement simple, accessible en peu d'étapes. Sa caractéristique principale est de posséder une conformation étendue, comme le montre sa structure cristalline (RX). En comparant les quatre molécules DO 883, 901, 954 et 897, il en ressort que la puissance et aussi la sélectivité pour les sites D₃ n'est plus liée à l'existence d'une liaison hydrogène intramoléculaire (passage de DO 883 à DO 901 puis DO 954).

BP 897, c'est la partie o-méthoxy-phénylpipérazine qui se fixerait dans la cavité réceptrice de la dopamine. Le reste naphamide engagerait des liaisons accessoires (hydrogènes, hydrophobes...), avec des résidus d'acides aminés à l'extérieur de la cavité. Une modélisation qualitative montre que dans cette zone d'interaction les deux récepteurs D₂ et D₃ avaient en commun une thréonine et que le site D₃ possédait une thréonine supplémentaire (figure 5).

La question qui se pose maintenant est d'imaginer une application thérapeutique au BP 897 en tant qu'agoniste partiel D₃. Chez le rat, les récepteurs D₃ sont localisés dans une zone très limitée du cerveau, le *noyau accumbens*, qui est impliqué dans la mise en mémoire des plaisirs (renforcement positif). Une première indication du BP 897 serait son utilisation dans les syndromes d'addiction (à la cocaïne, à l'alcool, au tabac etc.) [5]. Chez le rat, l'administration de la cocaïne inhibe la recapture de la dopamine au niveau des synapses du *noyau accumbens* et réalise ainsi une augmentation de sa concentration dans la fente synaptique. Celle-ci est associée à l'activation du faisceau de la récompense, donc à un renforcement positif, autrement dit au désir de renouveler l'expérience. Le mode d'action du composé BP 897 pourrait alors

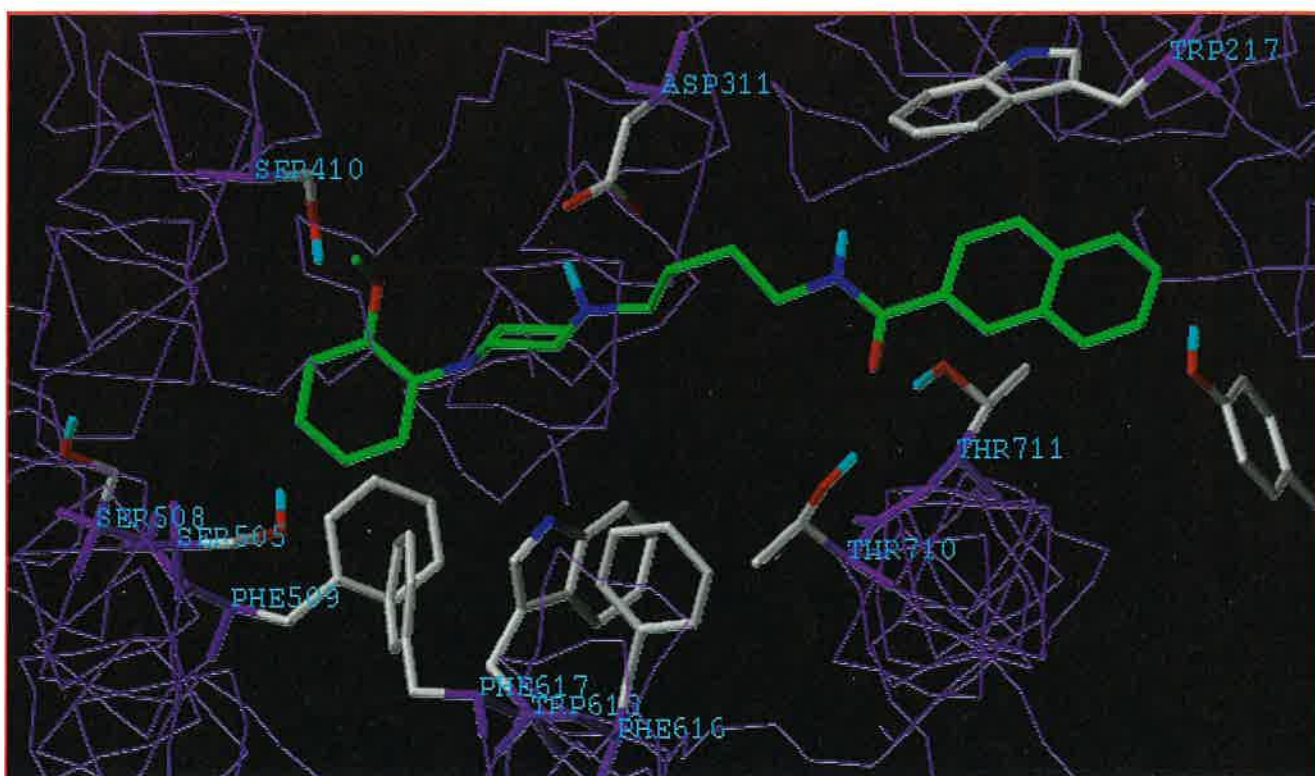


Figure 5.

Le positionnement du BP 897 dans la cavité du site D₃, montre qu'il présente les caractéristiques idéales pour un ligand D₃ et que chacun des éléments structuraux trouve son complémentaire sur la protéine. En partant de gauche à droite : la Ser 410 engage une liaison hydrogène avec l'oxygène du groupe méthoxy, le noyau aromatique est situé dans une cavité où se réalisent des transferts de charge avec les Phe 509, 616, 617 et Trp 613 ; l'azote protonable est positionné en face de l'Asp 311 ; la fonction amide engage des liaisons hydrogène avec deux Thr 710 et 711, et pour finir le noyau naphthalénique est situé en face d'un Trp 217. La quasi perfection !

s'expliquer par une sorte « d'effet tampon ». Chez le rat drogué en situation de manque, le niveau insuffisant de dopamine serait partiellement compensé par l'effet *agoniste* du BP 897, rendant ainsi le sevrage plus supportable. Au contraire, chez le rat drogué saturé en cocaïne, Barry Everitt a montré qu'un traitement préalable au BP 897 facilite le sevrage de la drogue. Dans ce cas, le composé BP 897 réalise l'occupation des récepteurs D_3 du *noyau accumbens* et y exerce son effet propre qui est très faible puisque la molécule n'est qu'un *agoniste partiel*. L'excès de dopamine présente dans les fentes synaptiques ne peut alors plus interagir avec les récepteurs D_3 puisqu'ils sont bloqués. Divers essais récents ont montré que le composé BP 897 lui-même ne créait ni accoutumance, ni dépendance.

Chez l'Homme, on peut également envisager l'utilisation du composé BP 897 pour faciliter le sevrage à la nicotine ou à la cocaïne. Après une évaluation de la non-toxicité chez l'animal, puis auprès de volontaires sains (phase I), des études cliniques en phase II sont actuellement en cours pour valider cette hypothèse pharmacologique.

La grande surprise dans cette recherche aura été la découverte suivante : chez l'Homme, les récepteurs dopaminergiques D_3 sont présents dans un nombre bien plus important de structures du SNC que chez le rat, où ils n'étaient localisés que dans le *noyau accumbens*. Cela ouvre d'autres champs d'investigations cliniques. Dans la maladie de Parkinson, l'association L-DOPA et BP 897 pourrait éviter les dyskinésies. Dans la schizophrénie, le BP 897, par son caractère antagoniste, pourrait produire un effet bénéfique en empêchant l'excès de dopamine de stimuler les récepteurs dopaminergiques.

Finalement, le composé BP 897 devrait être un outil pharmacologique de choix pour étudier les récepteurs D_3 . Cependant, dans l'arsenal des ligands D_3 , il manque l'antagoniste sélectif et puissant que nos collègues Pierre Sokoloff et Jean-Charles Schwartz appellent de leurs vœux pour comprendre vraiment l'implication physiologique des sites D_3 dans le système nerveux central.

Références

- [1] Sokoloff P., Brann M., Redouane K., Martres M.-P., Schwartz J.-C., Bouthenet M.-L., Sales N., Mann A., Hamdi P., Wermuth C.-G., Roy J., Morgat J.-L., *Eur. J. Pharmacol.*, **1985**, *107*, p. 243.
- [2] Rognan D., Mann A., Hamdi P., Wermuth C.-G., Sokoloff P., Schwartz J.-C., Roy J., Morgat J.-L., *J. Lab. Comp.*, **1986**, *24*, p. 1362.
- [3] Rognan D., Sokoloff P., Mann A., Martres M.-P., Schwartz J.-C., Costentin J., Wermuth C.-G., *Eur. J. Pharmacol. (Mol. Pharmacol. Section)*, **1990**, *189*, p. 59.
- [4] Sautel F., Griffon N., Sokoloff P., Schwartz J.-C., Lauray C., Simon P., Costentin J., Schoenfelder A., Garrido F., Mann A., Wermuth C.-G., *J. Pharm. Exp. Ther.*, **1995**, *275*, p. 1239.
- [5] Pila M., Perachon S., Garrido F., Mann A., Wermuth C.-G., Schwartz J.-C., Everitt B.J., Sokoloff P., *Nature*, **1999**, *400*, p. 371.



A. Mann

André Mann

Docteur es science et ingénieur chimiste, il est directeur de recherche au Laboratoire de pharmacochimie de la communication cellulaire à la Faculté de pharmacie de Strasbourg*.



C.-G. Wermuth

Camille-Georges Wermuth

est pharmacien et docteur es sciences, professeur de chimie organique à la Faculté de pharmacie de Strasbourg. Il a pris sa retraite en 2002. Actuellement, il est président et directeur scientifique de la « start-up » Prestwick Chemical**.

* Laboratoire de pharmacochimie de la communication cellulaire, UMR 7081 du CNRS, Faculté de pharmacie, 74 route du Rhin, BP 24, 67401 Illkirch Cedex.

Tél. : 03 90 24 42 27. Fax : 03 90 24 43 10.

E-mail : Andre.mann@pharma.u-strasbg.fr

<http://med-chem.u-strasbg.fr/Faculté de Pharmacie>

** Prestwick Chemical, Inc., rue Tobias Stimmer, bât. Tycho Brahe, 67400 Illkirch.

Tél. : 03 88 55 07 01. Fax : 03 88 67 00 06.

E-mail : wermuth_cg@prestwickchemical.fr

Maladies génétiques : sur les possibilités de traitements médicamenteux ?

Un exemple : la mucoviscidose

Bayésté Leclaire et Jean-Yves Lallemand

Summary

Approach of a therapy of a genetic disease by a chemical way : the cystic fibrosis

Mutations in the *cftr* gene located on chromosome 7 are responsible for the most frequent severe genetic disease among the caucasian population: cystic fibrosis. More than 800 mutations have been identified so far but the most common one (75% in France) leads to the deletion of a phenyl-alanine residue at position 507 in the 1480 residues CFTR protein coded by the gene. This amino acid is located in a cytosolic ATP binding domain called NBD1. Very little is known about the 3D structure of CFTR or related proteins of the large family of ABC transporters and our goal was to a study by NMR, the changes in the 3D structure of the NBD1 domain induced by the mutation.

Considerable efforts to produce this domain led to a new definition of its boundaries, and a procedure allowing to obtain it at mg scale. We have also reconstructed by homology with the F1 fragment of bovine ATP-ase a 3D fold which seems relevant on the basis of the location of the various known mutations. By the way, we have been led to suspect that the CFTR protein could have, besides its well-recognised function of chloride channel, a second function of detoxification using glutathion adducts. The role of one of them, leukotriene C-4, seems of particular interest.

Moreover, starting from the observation of a patient claimed to be cured from cystic fibrosis after a chemotherapy against a myosarcoma, we have proposed a possible functional complementation of CFTR by related proteins of the multidrug resistance family MDR and MRP. In collaboration with Pr. G. Lenoir (Hôpital Necker), a phase II test has been run to test this hypothesis using colchicine as inductor of the overexpression of these proteins. The results will be presented and discussed.

Mots-clés

CFTR, mucoviscidose, NBD1, ABC transporters, MDR, MRP.

Key-words

CFTR, cystic fibrosis, NBD1, transporteurs ABC, MDR, MRP.

Parmi les grands problèmes de santé publique, les maladies génétiques ont une place à part dans la mesure où, pour l'instant, on ne conçoit pas qu'un traitement médicamenteux puisse corriger une anomalie génétique. La seule stratégie, considérée comme raisonnable, consiste à corriger le défaut génétique dans l'ensemble de l'organisme ou seulement au niveau des organes particulièrement concernés, par insertion dans le génome de matériel génétique extérieur. Cette approche a donné naissance à une quantité énorme de travaux dans le domaine appelé « thérapie génique » [1].

Dans le cas de la mucoviscidose, cette stratégie a été particulièrement étudiée, car chez l'Homme, les cellules les plus atteintes étant les cellules épithéliales du système respiratoire, on pouvait envisager de les « transfecter » directement par voie aérienne afin d'éviter les difficultés et complications liées à une « transfection » par voie générale et touchant tout l'organisme. Après une première phase d'engouement, cette approche thérapeutique est apparue comme encore loin d'avoir l'efficacité clinique escomptée. L'une des difficultés majeures sur le plan technique provient d'une absence d'efficacité durable de la transfection. Les cellules cibles – les cellules épithéliales bronchiques et bronchiolaires – sont incapables de réplication et ont une

durée de vie d'une trentaine de jours. Une efficacité thérapeutique durable exige donc une répétition des administrations. Les vecteurs les plus étudiés sont des adénovirus. Ils peuvent induire un risque d'infection virale, de réactions inflammatoires et immunitaires compromettant ainsi l'efficacité d'une ré-administration.

Face à ces résultats décevants, on peut en fait s'interroger sur la pertinence d'une autre stratégie ne visant pas à corriger le défaut génétique, mais à en corriger les effets dans la mesure où c'est l'absence de la fonction de la protéine codée par le gène déficient qui est à l'origine de la maladie. Prenant en compte le grand nombre de gènes qui restent silencieux, une telle fonction pourrait être assurée par l'activation de l'expression de protéines voisines qui ne sont pas ou peu exprimées dans les conditions normales, mais qui ont joué ou pourraient jouer une fonction analogue. C'est le cas pour les protéines exprimées pendant la vie fœtale, dont l'expression s'arrête à la naissance et que l'on peut considérer comme « mises en réserve ». D'autres sont en réserve aussi pour permettre à l'organisme de répondre à des conditions particulières, par exemple à des conditions de stress. C'est l'approche que nous avons explorée pour la mucoviscidose, et pour les raisons qui vont être exposées

dans la suite, il semble que l'activation de l'expression de protéines normalement très peu exprimées et spécialisées dans l'élimination de composés toxiques soient en mesure de compenser, au moins en partie, le dysfonctionnement de la protéine mutée.

La mucoviscidose

La mucoviscidose, aussi appelée la fibrose kystique (cystic fibrosis, CF, pour les anglo-saxons) est la plus fréquente des maladies héréditaires mortelles dans la population blanche originaire du nord de l'Europe. L'incidence annuelle de la maladie est en France de 1/3 000 naissances environ. Elle a pour origine la modification du gène *cftr* pour « cystic fibrosis transmembrane regulator », situé sur le chromosome 7 et codant pour une protéine transmembranaire de 1 480 acides aminés appelée CFTR.

Bien que plus de 800 mutations aient été identifiées, la mutation la plus fréquente (environ 75 % des cas) est nommée mutation $\Delta F508$, correspondant à la délétion au niveau de la protéine d'un seul acide aminé, une phénylalanine, en position 508. Mais d'autres parties codantes ou non du gène peuvent être le siège de mutations. La maladie n'affecte que les porteurs homozygotes, c'est-à-dire ayant reçu de son père et de sa mère une copie déficiente du gène *cftr*, les déficiences pouvant être de natures différentes. Une personne sur 25 en France est porteur hétérozygote (n'ayant qu'une copie altérée du gène). Ceci n'entraîne en général pas de manifestations, mais parfois une sensibilité à des affections inflammatoires ou allergiques est observée (polyarthrite, asthme, bronchite chronique...).

La fonction de la protéine CFTR est universellement reconnue comme celle d'un canal transmembranaire capable d'exporter les ions chlorures et est très largement documentée. Le diagnostic précoce de la maladie est lié à cette fonction et consiste en la mesure de la quantité de sel contenu dans la sueur qui est deux fois supérieure à la normale.

La pathologie se manifeste chez l'Homme essentiellement au niveau des poumons dont les voies aériennes sont obstruées progressivement par un mucus trop visqueux. La fonction d'épuration ciliaire est également affectée. On observe une inflammation des voies respiratoires dès la naissance ; puis, plus tard, la colonisation de celles-ci par des bactéries pathogènes comme *Pseudomonas aeruginosa* dont il est très difficile de se débarrasser et qui nécessitent des cures lourdes d'antibiothérapie en hospitalisation. Le tableau clinique s'aggrave progressivement avec fibrose et destruction du tissu pulmonaire, conséquence de l'inflammation et de l'infection, et diminution des capacités respiratoires. Actuellement, l'espérance de vie est de l'ordre de 25 à 30 ans.

D'autres organes sont également touchés : le pancréas qui est détruit après la naissance dans 80 % des cas par obstruction du canal pancréatique entraînant des troubles digestifs sérieux, le colon avec des cas d'occlusions intestinales, le système reproducteur chez l'homme avec obstruction ou absence des canaux déférents et le foie au niveau duquel on observe des cirrhoses ou des cancers. 20 % des jeunes adolescents développent aussi des polyarthrites rhumatoïdes, et présentent une sensibilité à la toxicité des métaux lourds (syndrome de Young).

Il n'existe pas de traitement efficace autre que la kinésithérapie permettant de dégager les voies respiratoires ou en phase terminale, la greffe de poumon ou foie-poumon

avec un taux de réussite faible. Cependant, certains sujets sont peu affectés par la maladie et ne développent que des troubles de type bronchites chroniques à partir de 40-50 ans. Les raisons de cette apparente résistance ne sont pas connues et seront évoquées ultérieurement.

Toutes les mutations sont caractérisées par l'absence de CFTR fonctionnelle au niveau de la partie apicale de la membrane des cellules épithéliales, zone en contact avec l'extérieur, conduisant à une altération de la fonction canal chlorure couplée à une diminution du potentiel membranaire ; mais ce dysfonctionnement peut avoir une origine différente selon le type de mutation : défaut de synthèse (cas de mutation stop par exemple), de maturation, de positionnement dans la membrane cellulaire ou de fonction de la protéine CFTR.

CFTR appartient à la famille des transporteurs ABC (pour ATP binding cassette). Les protéines ABC représentent la plus grande famille des transporteurs connue à ce jour et ont une fonction commune qui est le transport d'une variété considérable de substrats, en allant des ions aux macromolécules. Chez l'Homme, les plus connues sont outre CFTR, la P-glycoprotéine (P-gP), appelée aussi MDR1, produit du gène *mdr1* (multidrug resistance), et les MRP (multidrug resistance associated proteins). Un certain nombre de ces protéines, en particulier les MDR et MRP, sont largement impliquées dans les mécanismes de résistance médicamenteuse, bien connus en cancérologie où leur expression massive (*10 à 100) par les cellules cancéreuses capables de réaliser une amplification génique, est responsable de la récurrence de cancers après traitement par chimiothérapie.

Actuellement, il y aurait 48 transporteurs de la famille ABC chez l'Homme, mais seulement une douzaine sont relativement bien connus. Il n'existe à ce jour aucune structure de l'un de ces transporteurs et le mécanisme de leur fonctionnement est également très discuté. Chez l'Homme, des mutations de certains de ces transporteurs sont à l'origine d'autres maladies génétiques : cholestases hépatiques pour MDR3, maladie de Dubin-Johnson pour MRP2 ou la dégénérescence de la macula de la rétine pour ABCR (maladie de Stargardt). Plusieurs structures de fragments de transporteurs ABC entiers bactériens ou celles de certains fragments sont maintenant disponibles [2].

CFTR est formé de deux sous-unités de même nature. Chacune comprend six domaines transmembranaires et un domaine de liaison à l'ATP ou nucléotide binding domain (NBD) (figure 1). Ces deux structures sont liées entre elles par un domaine cytoplasmique dit régulateur et appelé R, dont la phosphorylation intervient dans la fonction de CFTR.

Quelques observations surprenantes

Observations fondamentales

La perte de la fonction canal chlorure attribuée à CFTR est loin d'expliquer la globalité de la pathologie de la mucoviscidose. L'argumentation classique, rendant compte de l'augmentation de la viscosité du mucus, repose sur le fait que CFTR n'exportant pas correctement le sel, il y a importation d'eau par compensation osmotique et donc dessèchement du mucus.

Par ailleurs, les mesures de transport d'ions chlorure par CFTR montrent que cette protéine est un canal chlorure de faible conductance régulé par l'AMP cyclique agissant par phosphorylation du domaine R.

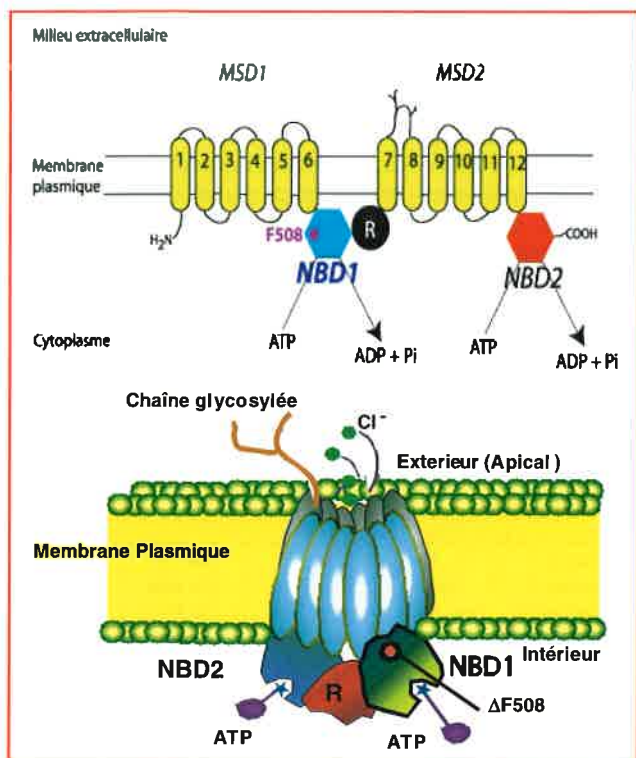


Figure 1 - Schémas de l'organisation des différents domaines de CFTR.

Récemment, des études ont montré un rôle régulateur de CFTR pour d'autres canaux ioniques. Elle activerait des canaux appelés ORCC (canal chlorure rectifiant sortant ou outwardly rectifying chloride channel) qui sont des canaux chlorure de conductance plus élevée que CFTR (10 à 100 fois) et également les canaux chlorure calcium dépendant. Ceci provoquerait une sécrétion d'ions chlorures supplémentaire.

Comme par ailleurs CFTR régule négativement l'activité du canal sodium appelé EnaC ou canal sodique, on comprend qu'un défaut de CFTR puisse conduire à une rétention intracellulaire majeure d'ions chlorures résultant du défaut d'activité de CFTR et de son action sur des canaux chlorure non CFTR en association avec une hyper-absorption sodique *via* le canal EnaC.

En plus d'une analogie de séquence élevée, il est admis qu'il existe une analogie de structure entre les protéines CFTR, P-gP et MRP [3]. La comparaison des profils d'expression des gènes *mdr1* et *cftr* chez le rat montre une régulation complémentaire de ces deux protéines ABC. Ceci suggère une analogie de mécanisme. D'autres données de la littérature suggèrent également une ressemblance fonctionnelle entre ces protéines. L'acquisition progressive de la résistance aux médicaments de cellules épithéliales HT29, qui expriment naturellement CFTR, est associée à l'augmentation correspondante de MDR et à une diminution importante du niveau de CFTR exprimées [4], confirmant une corrélation dans l'expression de ces deux protéines. De même, une fonction de type « multidrug resistance », analogue à celle assurée par MDR1, est jouée par CFTR lorsqu'elle est surexprimée [5].

La forte « ressemblance » entre CFTR, les MDR's et MRP's nous a conduit à penser que CFTR pouvait jouer en plus de son rôle de transporteur et/ou de régulateur de transport des

ions chlorures, un rôle de transporteur d'autres molécules chargées ou non.

L'hypothèse du glutathion

Parmi les substrats potentiels de CFTR, notre attention s'est portée sur le transport du glutathion, un tripeptide ubiquitaire impliqué dans les processus d'oxydo-réduction et de détoxication, et ceci pour au moins cinq raisons :

1- Le taux de glutathion dans le fluide bronchique est dix fois inférieur à la normale alors que le taux intracellulaire est normal.

2- Lors d'essais de production du fragment NBD1 de la protéine CFTR sous forme de protéine chimère avec la glutathion-S-tranfère (GST), nous n'avons pu séparer ce fragment de la GST sur colonne d'affinité greffée au glutathion, ce qui laisse penser que celui-ci pouvait présenter une affinité pour le glutathion.

3- Le glutathion intervient dans la régulation de l'inflammation.

4- L'exportation des ions chlorures ne nécessite pas l'hydrolyse de l'ATP alors que les autres transporteurs ABC l'utilisent.

Un cinquième indice sera évoqué plus loin.

De là est venue l'hypothèse que CFTR pouvait avoir comme deuxième fonction celle d'une « pompe » pour le glutathion ou ses dérivés conjugués [6], ce qui a été ensuite confirmé sur des modèles cellulaires [7]. Le glutathion est une molécule capable de « piéger » par conjugaison divers agents toxiques endobiotiques ou xénobiotiques ainsi que des radicaux libres libérés en grande quantité lors des processus inflammatoires. En particulier, un des adduits intéressants du glutathion est le leukotriène-C4 (LTC4) : c'est un puissant vaso et broncho-constricteur, stimulant la sécrétion du mucus et le développement de réactions inflammatoires. Un désordre dans la fonction de transport du glutathion ou de ses adduits pourrait donc rendre bien mieux compte de la nature de la maladie que la perturbation du transport des ions chlorures. Pour l'instant, ceci reste au niveau d'une hypothèse et n'a pas pu être encore formellement démontré, même s'il est bien connu que le métabolisme des leukotriènes est perturbé dans la maladie, ainsi que la proportion de son précurseur, l'acide arachidonique, parmi les lipides membranaires.

Observation clinique

Notre collègue, le professeur Gérard Lenoir (directeur du service de pédiatrie à l'Unité R. Debré, Hôpital Necker) nous avait signalé l'observation de l'amélioration notable et durable de l'état d'un patient atteint de mucoviscidose, dont les problèmes pulmonaires avaient fortement régressé à la suite d'un traitement anti-tumoral, l'ayant conduit à arrêter tout traitement [6]. Il a pu être vérifié que son état pulmonaire était normal au niveau de l'inflammation et de la viscosité du mucus, mais que par contre, ce patient présentait toujours un excès de sel dans la sueur.

L'explication que nous avons proposée est celle d'une compensation fonctionnelle de CFTR mutée et inactive par une ou plusieurs autres protéines ABC induites par la chimiothérapie. De fait, le traitement par chimiothérapie avait provoqué chez ce malade la surproduction, toujours détectable après arrêt du traitement, des gènes *cftr*, *mdr* et *mrp*. La persistance d'un test de la sueur clairement positif prouvait par ailleurs que la CFTR était restée non

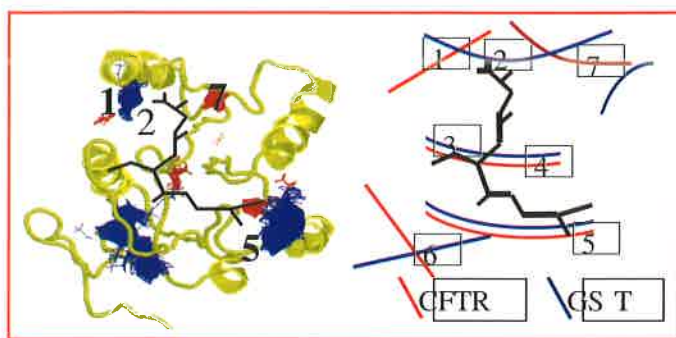


Figure 2 - Structure tridimensionnelle proposée pour le domaine NBD1 et obtenue par homologie avec le domaine F1 de l'ATP-ase bovine.

En trait noir épais, le squelette du glutathion. Les zones en rouge et en bleu correspondent au positionnement des acides aminés interagissant avec le glutathion dans la glutathion-S-tranfèrase en bleu et dans le modèle de NBD1 en rouge. Ces résultats ont été obtenus par la technique du « fonctionnal mapping ».

fonctionnelle au niveau du transport des ions chlorures et permet de s'interroger sur l'importance de cette fonction dans la maladie. Cependant, le caractère persistant (quatre ans) de cette guérison reste inexpliqué. D'autres cas similaires de guérison de mucoviscidose lors d'une chimiothérapie ont été ensuite répertoriés. Il nous est alors apparu plausible que MRP1 et/ou MDR1 se soient « substituées » sur le plan fonctionnel à CFTR déficient pour une fonction que nous proposons être principalement celle de transport d'adduits du glutathion. De très nombreux cas de substitutions fonctionnelles ont déjà été rapportés chez la levure pour d'autres protéines très proches de CFTR (YCF1 et STE6).

Approche de la structure du domaine NBD1 par RMN

Depuis la découverte du gène *cftr* par Riordan en 1989, l'importance du domaine NBD1 a toujours été soulignée car c'est dans cette région que se rencontre l'essentiel des mutations graves et les plus fréquentes : $\Delta F508$, G542X, G551D. On considère que ces mutations doivent induire une altération de la structure tridimensionnelle incompatible avec une maturation correcte ou le transport de CFTR à la membrane, par l'intermédiaire de protéines chaperonnes. CFTR étant une protéine membranaire dont l'expression est difficile et qui est beaucoup trop grosse pour pouvoir être étudiée par RMN, nous nous sommes intéressés à la production de ce fragment sous forme recombinante dans *E. Coli* en vue d'en réaliser la structure tridimensionnelle. Le premier essai de production a été mené avec la glutathion-S-tranfèrase (GST) comme protéine « porteuse » selon une procédure très classique, mais nous avons été incapable de séparer, après clivage de la GST, le fragment NBD1 de la GST sur colonne greffée au glutathion. Ceci nous a conduit à l'hypothèse de l'existence d'une certaine affinité du domaine NBD1 pour le glutathion, mais nous a empêché de préparer des quantités suffisantes de protéine pour une étude RMN.

Une étude de modélisation moléculaire par homologie à partir de la structure du fragment F1 de l'ATP-ase bovine nous a permis de proposer un modèle tridimensionnel (figure 2) de NBD1 redéfini et comprenant trente acides aminés de plus du côté C-terminal [8]. D'autres groupes ont par la suite confirmé cette définition et le repliement global

avec quelques différences au niveau des alignements de séquences. Le même type de repliement a été retrouvé dans les structures établies par RX de transporteurs ABC d'origine bactérienne.

De façon surprenante, et peut-être ne s'agit-il que d'un artefact, on retrouve sur ce modèle les sept acides aminés impliqués dans le site de fixation du glutathion dans les GST avec une disposition spatiale très similaire. Ces mêmes acides aminés se retrouvent dans les domaines NBD1 de MRP1, YCF1 qui sont des transporteurs ABC d'adduits du glutathion (tableau I).

Tableau I - Liste des acides aminés du site de fixation du glutathion dans les GST. Liste des acides aminés correspondant dans le modèle du domaine NBD1 de CFTR, et ceux de MRP1 et YCF1 obtenus par alignement de séquences entre ces trois protéines.

	GST	MRP1	YCF1	CFTR
Position 1	Ser, Thr	Pro 712	Ser 697	Ser 492
Position 2	Gln	Gln 713	Gln 698	Gln 493
Position 3	Leu, Val	Ile 726	Ile 711	Ile 506
Position 4	Asn, Gln	Asn 725	Asn 710	Asn 505
Position 5	Lys	Lys 820	Lys 805	Lys 598
Position 6	Trp	Trp 716	Trp 701	Trp 496
Position 7	Asp	Asp 757	Asp 742	Asp 537

Après des efforts considérables, nous sommes parvenus à mettre au point la production dans *E. Coli* d'un fragment de NBD1 de 248 résidus comportant un « tag-histine » avec enrichissement en isotope ^{15}N des azotes, en utilisant un choc thermique froid (induction et production à 16 °C). Ce fragment soluble donne un spectre RMN de corrélation ^{15}N - ^1H présenté sur la figure 3, avec une bonne dispersion des corrélations en accord avec la présence d'une protéine possédant un repliement stable et bien défini.

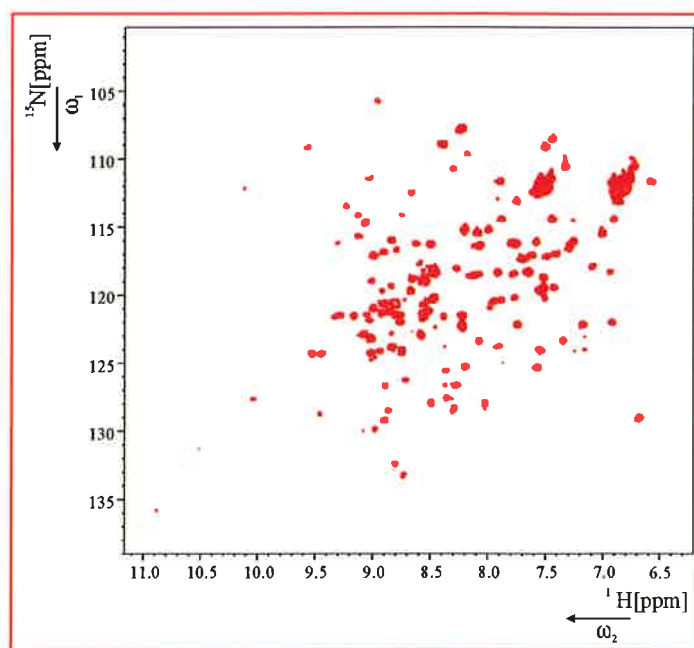


Figure 3 - Expérience de corrélation de déplacements chimiques ^{15}N - ^1H (HSQC) réalisée sur un appareil à 600 MHz équipé d'une cryosonde (concentration 40 μM). La dispersion des corrélations est en accord avec une protéine structurée.

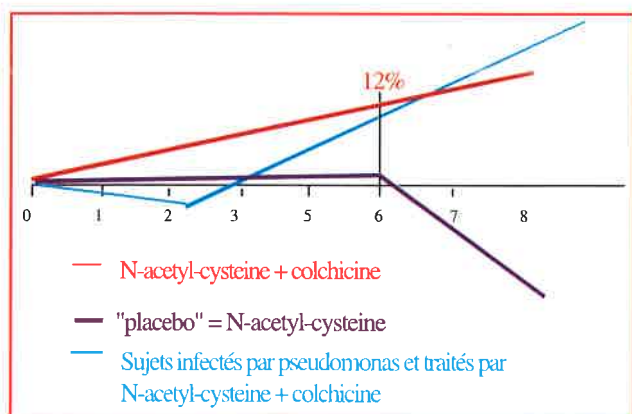


Figure 4 - Évolution en fonction du nombre de mois de traitement du volume d'expiration forcée en une seconde (FEV1) chez différents patients traités ou non par la colchicine versus placebo (N-acétyl-cystéine).

Des tests ont montré que ce domaine recombinant est capable de fixer l'ATP, c'est-à-dire qu'il présente bien une fonction qui lui est attribuée dans CFTR.

Toutes ces observations nous ont conduit à entrevoir une nouvelle stratégie pour le traitement de la mucoviscidose. Le principe est de substituer la protéine CFTR non fonctionnelle ou absente par une autre protéine ABC de fonction très proche.

Une thérapeutique de ce type est réaliste puisque l'on connaît déjà des molécules capables d'induire l'expression de certaines de ces protéines ABC, en particulier par les drogues utilisées en chimiothérapie anticancéreuse. Des antipaludéens et des antibiotiques (azithromycine) sont également de bons candidats.

Vers une nouvelle stratégie thérapeutique

Pour valider cette hypothèse, un essai de traitement (phase II) de la mucoviscidose par la colchicine a été lancé il y a 18 mois, par l'équipe du professeur Gérard Lenoir. Plusieurs arguments militent en faveur de cet antimétabolite utilisé jusqu'à présent essentiellement dans la goutte : ses propriétés inflammatoires par son action au niveau des polynucléaires, ses capacités connues d'être un bon inducteur de la production de MDR, et surtout son autorisation d'administration à des enfants pour une autre maladie génétique : la fièvre méditerranéenne héréditaire avec un mécanisme d'action inconnu.

Un essai en « double aveugle » de phase II, utilisant la N-acétyl-cystéine comme placebo, a été réalisé sur 80 enfants de plus de 5 ans atteints de formes moyennement sévères de la maladie. Les résultats sont schématiquement représentés sur la figure 4 (capacité respiratoire : volume en expiration forcée pendant une seconde). Tous les sujets (40) ayant reçu de la colchicine ont été globalement améliorés ($p = 0,02$), avec cependant une forte dispersion ; quatre cas ont donné des résultats remarquables.

La dispersion forte des résultats laisse penser qu'ils dépendent de la variabilité du patrimoine génétique de chacun et de la capacité à induire des protéines de « secours » non exprimées sans traitement et capables de se substituer à CFTR dans sa ou ses fonctions. Ceci est à

rapprocher de la découverte d'homozygotes de mutation graves de CFTR qui ne présentent pas les symptômes de la maladie. On peut penser que chez ces personnes, le mécanisme de compensation que nous proposons soit déjà spontanément activé.

Conclusion

D'une manière générale, et quelle que soit l'issue des premiers tests thérapeutiques, la molécule employée n'étant pas optimisée, une piste est ouverte : elle s'appuie sur la possibilité d'amplifier l'expression de transporteurs ABC voisins de CFTR capables de se substituer fonctionnellement à elle.

Il reste encore beaucoup de chemin à faire pour trouver la « super-colchicine », pour évaluer l'origine de la disparité des réponses et également les effets à long terme.

Une telle stratégie pourrait également s'appliquer à d'autres pathologies inflammatoires, comme certaines formes de polyarthrite rhumatoïde (dont un des traitements utilise le métotrèxate, un anticancéreur) ou l'asthme, qui sont plus fréquemment rencontrés chez certains porteurs hétérozygotes de la mucoviscidose.

Une voie générale de recherche sur les maladies génétiques pourrait donc être l'identification de mécanismes similaires et leur activation par des substances chimiques. Deux stratégies de ce type sont actuellement à l'étude pour l'anémie falciforme et la myopathie de Duchenne, par réactivation des protéines fœtales correspondant aux protéines déficientes, mais il en existe certainement bien d'autres.

Remerciements

Les auteurs remercient particulièrement Jean-Philippe Annereau, François Bontems, Julien Boucher, Francis Duffieux, Gérard Lenoir et ses collaborateurs, Véronique Stoven qui a initié ce programme de recherche, la société Transgène pour la fourniture de c-DNA de fragments de CFTR et de différents anticorps, l'AFLM et l'association ABCF-protéines pour leur soutien financier.

Références

- [1] Cavazzana-Colvo M., Hacıen-Bey S., de Saint-Basile G., Gross F., Yvon E., Nussbaum P., Selz F., Hue C., Certain S., Casanova J.-L., Bouso P., Le Deist F., Fischer A., Gene therapy of human severe combined immunodeficiency disease (SCID)-X1, *Science*, **2000**, *288*, p. 669.
- [2] Locher K.P., Lee A.T., Rees D.C., The E. Coli BtuCD structure: a framework for ABC transporter architecture and mechanism, *Science*, **2002**, *296*(5570), p. 1091 ; Chang G., Roth C.B., Structure of MsaA from E. Coli: a homolog of the multidrug resistance ATP binding cassette (ABC) transporters, *Science*, **2001**, *293*(5536), p. 1793 ; Gaudet R., Wiley D.C., Structure of the ABC ATPase domain of human TAP1, the transporter associated with antigen processing, *EMBO J.*, **2001**, *20*(17), p. 4964 ; Karpowich N., Martsinkevich O., Millen L., Yuan Y.R., Dai P.L., MacVey K., Thomas P.J., Hunt J.F., Crystal structures of the MJ1267 ATP binding cassette reveal an induced-fit effect at the ATPase active site of an ABC transporter, *Structure*, **2001**, *9*(7), p. 571 ; Yuan Y.R., Blecker S., Martsinkevich O., Millen L., Thomas P.J., Hunt J.F., The crystal structure of the MJ0796 ATP-binding cassette. Implications for the structural consequences of ATP hydrolysis in the active site of an ABC transporter, *J. Biol. Chem.*, **2001**, *276*(34), p. 32313 ; Diederichs K., Diez J., Greller G., Muller C., Breed J., Schnell C., Vornrhein C., Boos W., Welte W., Crystal structure of MalK, the ATPase subunit of the trehalose/maltose ABC transporter of the archaeon *Thermococcus litoralis*, *EMBO J.*, **2000**, *19*(22), p. 5951 ; Hung L.W., Wang I.X., Nikaido K., Liu P.Q., Ames G.F., Kim S.H., Crystal structure of the ATP-binding subunit of an ABC transporter, *Nature*, **1998**, *396*(6712), p. 703.
- [3] Annereau J.-P., Stoven V., Bontems F., Barthe J., Lenoir G., Blanquet S., Lallemand J.-Y., Insight into cystic fibrosis by structural modelling of CFTR first nucleotide binding fold (NBF1), *C.R. Acad. Sci. Paris, Sciences de la vie*, **1997**, *320*, p. 113.

- [4] Breuer W., Slotki I.N. *et al.*, Induction of multidrug resistance downregulates the expression of CFTR in colon epithelial cells, *Am. J. Physiol.*, **1993**, *265*(6 Pt 1), C1711-5.
- [5] Wei L.Y., Stutts M.J. *et al.*, Overexpression of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in NIH 3T3 cells lowers membrane potential and intracellular pH and confers a multidrug resistance phenotype, *Biophys. J.*, **1995**, *69*(3), p. 883.
- [6] Lallemand J.-Y., Stoven V. *et al.*, Induction by antitumoral drugs of proteins that functionally complement CFTR: a novel therapy for cystic fibrosis?, *Lancet*, **1997**, *350*(9079), p. 711.
- [7] Linsdell P., Hanaharan J.W., Glutathione permeability of CFTR, *Am. J. Physiol.*, **1998**, *275*, C 323.
- [8] Annereau J.-P., Wulbrand U. *et al.*, A novel model for the first nucleotide binding domain of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, *FEBS Lett.*, **1997**, *407*(3), p. 303.



B. Leclaire

Bayésté Leclaire

est ingénieur 1A à l'École polytechnique de Palaiseau*.

Jean-Yves Lallemand

est directeur de l'ICSN**, membre de l'Académie des sciences.



J.-Y. Lallemand

* École polytechnique, 91128 Palaiseau cedex.

E-mail : leclaire@poly.polytechnique.fr

** Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS, avenue de la Terrasse, 91198 Gif-sur-Yvette cedex.

Tél. : 01 69 82 30 89. Fax : 01 69 07 77 52.

E-mail : Lallemand@icsn.cnrs-gif.fr

La chimie combinatoire dans la découverte de nouveaux médicaments

10 ans d'apprentissage

Jean-Yves Ortholand

Summary **Combinatorial chemistry in the discovery of new medicines: 10 years of progress**

Combinatorial chemistry entered the field of pharmaceutical research 10 years ago. Different strategies have been gradually integrated for high throughput synthesis, markedly modifying the features of medicinal chemistry laboratories. Looking back on this past decade gives us the opportunity to illustrate the impact of this technique on the development of new clinical candidates.

Mots-clés Nouveaux médicaments, chimie combinatoire, synthèse organique supportée, développement clinique.

Key-words New medicines, combinatorial chemistry, solid-supported organic synthesis, clinical development.

La chimie combinatoire est née de l'avènement à la fin des années 80 des tests biologiques miniaturisés à haut débit (HTS). Grâce notamment aux avancées de la biologie moléculaire durant cette période, les cibles utilisées dans ces tests (enzymes ou protéines fonctionnelles) sont devenues accessibles facilement en quantité plus importante, permettant ainsi de tester des collections de composés de taille, d'origine et de diversité croissantes.

La synthèse classique itérative ou la collecte d'échantillons d'origine naturelle ne permettant pas d'obtenir rapidement de grandes chimiothèques, les chimistes ont élaboré des technologies de synthèse de masse, communément regroupées maintenant sous l'appellation de chimie combinatoire.

La chimie combinatoire est en fait entrée dans le domaine de la recherche de nouveaux médicaments il y a 11 ans cette année. En effet, Ellman démontrait de façon très innovante

en 1992, la possibilité de préparer rapidement, au moyen de la synthèse sur support solide (schéma 1), un grand nombre d'analogues de benzodiazépines [1].

Cette première marche franchie ouvrait de nouveaux horizons, et l'on se mit à espérer la découverte rapide et facilitée de nouveaux médicaments, satisfaisant à la fois patients et compagnies pharmaceutiques.

Avant de proposer une analyse du phénomène « combinatoire », il convient de revenir sur les principales avancées réalisées au cours des 10 dernières années dans ce domaine.

Chronologie de la chimie combinatoire

Le concept de la synthèse à haut débit d'un grand nombre de molécules organiques différentes remonte aux années 80. Furka énonce en 1982 le principe théorique de la préparation

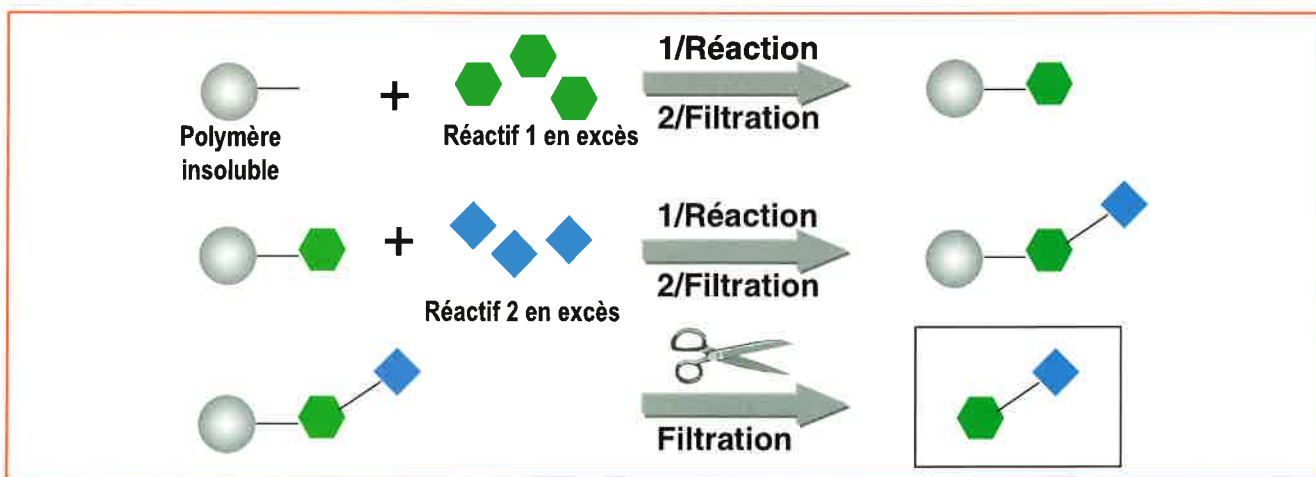


Schéma 1 - Principe de la synthèse sur support.

Les réactifs 1 et 2 sont utilisés en excès, pour déplacer l'équilibre réactionnel dans le sens favorable, et le polymère insoluble permet une purification aisée par simple filtration.

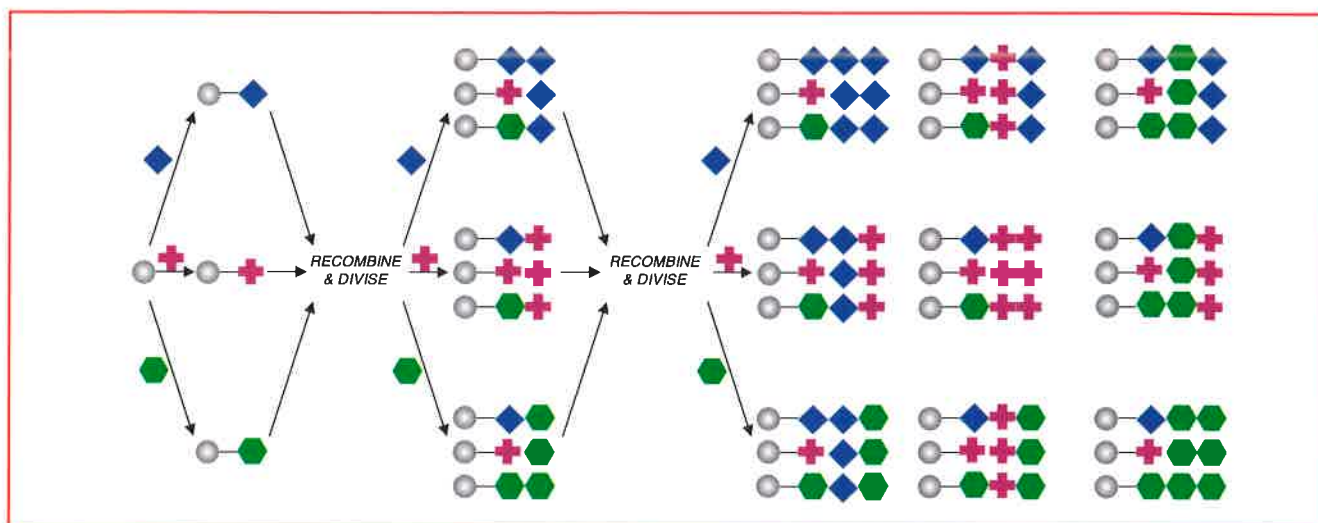


Schéma 2 - Principe du « divide-recombine » (« split-mix »).

27 (3^3) composés sont formés en 9 (3x3) étapes. Une bille donnée ne porte qu'un seul type de composé. Les composés sont obtenus en mélange après clivage (\gg), ce qui nécessite après test biologique une déconvolution du mélange trouvé actif.

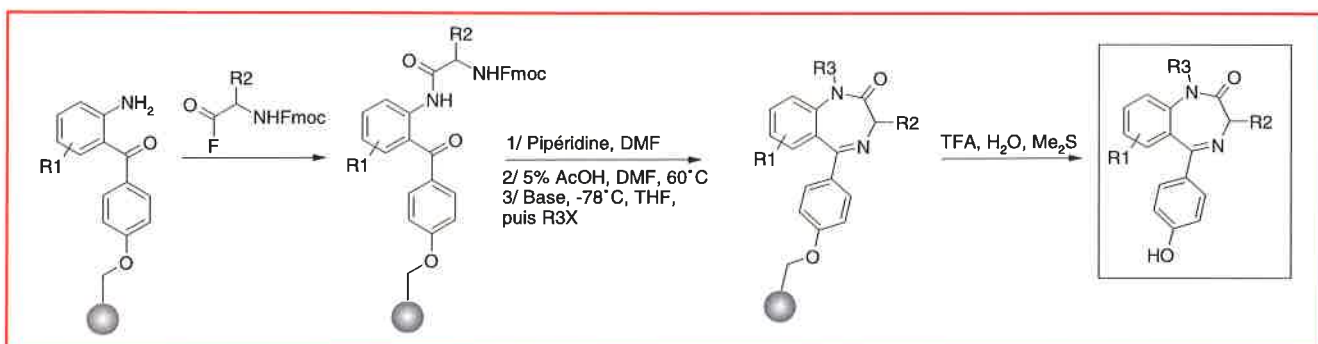


Figure 1 - Synthèse supportée de benzodiazépines par Ellman.

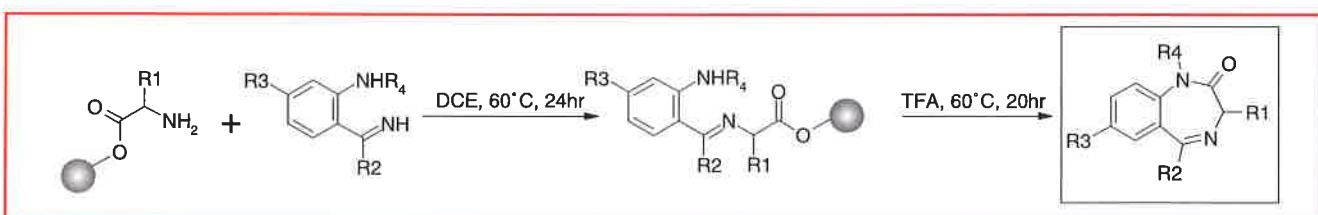


Figure 2 - Synthèse supportée de benzodiazépines par DeWitt.

de collections d'oligomères en phase supportée (peptides, oligonucléotides, oligosaccharides) par un nombre restreint d'étapes chimiques [2]. Les composés seraient obtenus en mélange selon une stratégie particulière, appelée « divide-recombine » [3] (schéma 2).

Geysen [4] et Houghten [5] démontrent ensuite la réalité expérimentale de synthèses sur support en parallèle en utilisant d'astucieuses techniques opératoires, permettant ainsi l'accès à quelques centaines de peptides de façon simultanée [6]. L'avenir des peptides en tant que futurs médicaments étant cependant limité (stabilité et biodisponibilité faibles), la chimie combinatoire franchit un nouveau cap avec la préparation simultanée par synthèse en phase solide de molécules « médicinales » reconnues, les benzodiazépines. Ellman [1] et DeWitt [7] (figures 1 et 2) étendent ainsi le

champ d'application de l'invention de Merrifield à la chimie médicinale et démontrent l'intérêt pharmaceutique de la synthèse supportée pour la préparation de petites molécules organiques non oligomériques. Ce potentiel est rapidement confirmé avec la synthèse en phase solide d'analogues de l'antihypertenseur captopril [8], de l'antifongique miconazole [9] et de l'anticancéreux tamoxifen [10].

Ainsi, la possibilité d'accéder rapidement à de multiples analogues d'un composé actif par synthèse supportée, conjuguée au potentiel du « split-mix », accélère le développement de ces techniques et leur introduction dans les laboratoires de recherche.

Pour pallier à un processus fastidieux d'identification du composé responsable de l'activité au sein d'un mélange actif (déconvolution), des techniques très élaborées de codage

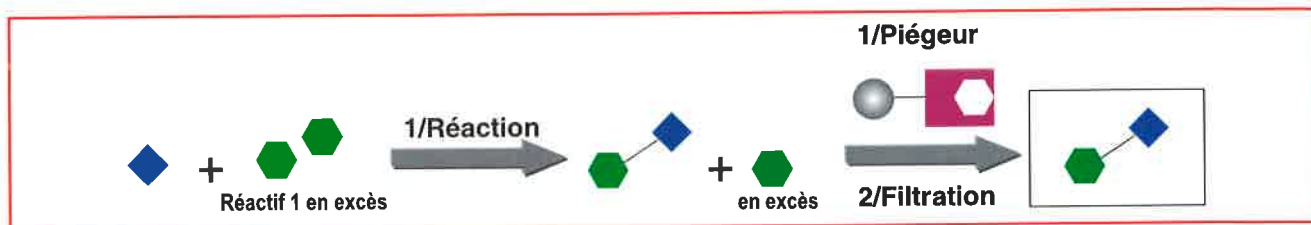


Schéma 3 - Utilisation de « piègeurs » supportés.

Le réactif 1 est utilisé en léger excès, qui est éliminé à la fin de la réaction par ajout d'un piègeur « complémentaire ».

sont mises en place [11]. Elles permettent, après avoir effectué le test biologique sur les billes prises séparément, de remonter plus facilement à l'identité structurale du composé actif. Néanmoins, la synthèse supportée qui est nécessairement associée à ces différentes méthodes est souvent perçue comme un inconvénient car elle exige en général un investissement important en temps de mise au point.

Plusieurs stratégies de synthèse à haut débit, alternatives et complémentaires de la synthèse en phase solide, ont alors été proposées :

- Utilisation de réactifs supportés, ou de « scavengers » permettant d'effectuer la synthèse de façon classique en phase homogène, et d'obtenir après simple filtration la molécule pure (schéma 3) [12]. Cette technique, plus accessible et facilement utilisable pour de petites séries de molécules, a été rapidement adoptée dans les laboratoires de recherche pharmaceutique, et son potentiel pour la préparation de composés d'activité pharmacologique reconnue a notamment été validé par Ley pour la synthèse du sildenafil [13] (ViagraTM), de la nicotine et de l'épipibatidine [14].
- Utilisation par Janda d'un support polymérique soluble (linéaire) [15], permettant de combiner les avantages du support insoluble (précipitation du polymère linéaire dans l'éther diéthylique en fin de réaction, et purification par simple filtration) avec les avantages de la synthèse homogène classique. Cette technique a été appliquée avec succès pour la synthèse de plusieurs prostaglandines [16], illustrant ainsi le potentiel d'accès à des analogues de ces composés pharmacologiques reconnus.
- Synthèse « fluorée », décrite par Curran [17], utilisant les propriétés d'immiscibilité de chaînes carbonées perfluorées en remplacement du support insoluble, pour faciliter le traitement et l'isolement du composé final.

Les différentes stratégies décrites ci-dessus ne représentent qu'une sélection de l'arsenal aujourd'hui à la disposition des chercheurs des laboratoires de chimie. L'ensemble est vaste et peut sembler très hétérogène sous la seule désignation de « chimie combinatoire » [18]. Cependant, et quelle que soit l'appellation choisie : synthèse combinatoire, synthèse parallèle ou à haut débit, il est incontestable que 10 ans à peine ont suffi à implanter l'une ou l'autre de ces stratégies dans un très grand nombre de laboratoires publics et privés, en recherche pharmaceutique, mais également cosmétique, agrochimique ou en chimie de spécialités (catalyse, matériaux...) [19]. L'impact est d'ailleurs visible et important au niveau de l'outil et des techniques de travail en chimie organique : le laboratoire de chimie de ce début de XXI^e siècle, grâce à l'implantation de systèmes robotisés haut débit et miniaturisés, tant en synthèse qu'en analyse (utilisation en routine de techniques de pointe, comme les couplages HPLC/MS ou HPLC/RMN par exemple), est très différent de l'environnement classique des années 80 [20].

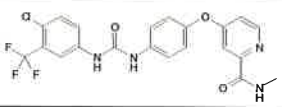
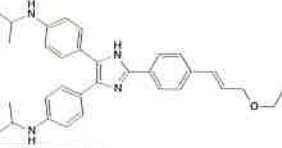
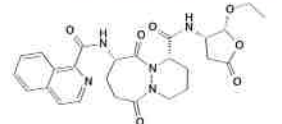
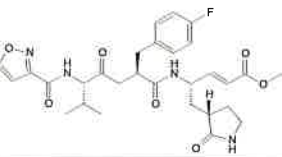
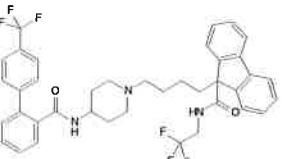
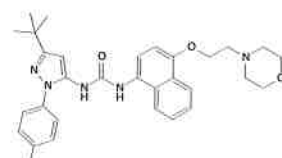
Quelle réussite pour de nouveaux médicaments ?

En intégrant dès le début des années 90 la chimie combinatoire dans de nombreux programmes de recherche, les laboratoires pharmaceutiques souhaitaient freiner la baisse régulière du nombre de molécules candidates à l'autorisation de mise sur le marché (AMM), tout en réduisant le temps mis pour les découvrir. Qu'en est-il après 10 ans ? L'objectif est partiellement rempli : un certain nombre de composés découverts en partie à l'aide de la chimie combinatoire ont atteint des phases d'études cliniques avancées, démontrant ainsi très rapidement la validité du concept de la synthèse à haut débit (tableau 1). A cette liste non exhaustive s'ajoute vraisemblablement un plus grand nombre de composés actuellement en phase clinique I ou en développement préclinique, et pour lesquels la structure exacte et les informations issues de la recherche ne sont pas encore divulguées [21]. De plus, la probabilité pour que les familles chimiques actuellement en cours d'optimisation dans les groupes pharmaceutiques soient explorées par des techniques de synthèse à haut débit augmente. En effet, les échantillons propriétaires de chaque société, desquelles sont majoritairement issues ces nouvelles familles, ont massivement augmenté au cours des cinq dernières années grâce à l'apport de molécules produites par chimie combinatoire [22]. La probabilité d'y trouver des hits après criblage HTS, puis de les optimiser, au moins en partie, par chimie parallèle est forte.

La réduction effective du temps de découverte est plus difficile à démontrer. Néanmoins, selon une étude récente [23], la perception de responsables de grandes entreprises pharmaceutiques mondiales montre que les phases de découverte où est fortement impliquée la chimie (découverte et optimisation de séries actives) demandent moins de temps en 2000 qu'en 1997. La chimie combinatoire, de façon directe par l'implantation de techniques de synthèse à haut débit, ou indirecte par le changement culturel associé (miniaturisation, utilisation d'automates de synthèse et de purification) a contribué à cette amélioration.

Ce premier bilan peut néanmoins apparaître insuffisant au regard des investissements très importants réalisés par les laboratoires dans le domaine de la chimie combinatoire. Il faut cependant se souvenir que le temps passé entre la découverte d'un nouveau composé et son AMM est évalué en moyenne à 11 ans, ce qui permet d'envisager un nombre croissant de composés découverts à l'aide de la chimie combinatoire dans la seconde moitié des années 90, approchant de leur commercialisation dans les années futures. D'autre part, et même si la synthèse à haut débit a largement participé à l'augmentation de la productivité en chimie, les exigences se sont également accrues (notamment au niveau des études de biodisponibilité et de

Tableau I - Exemples de composés découverts en partie à l'aide de la chimie combinatoire et ayant atteint des phases d'études cliniques avancées.

Composé	Cible et indication	Compagnie	Stade clinique	Réf.
	Inhibiteur de la RAF Kinase (oncologie)	Bayer/Onyx	I/II	27
	Inhibiteur de la P-glycoprotéine (oncologie)	Ontogen	II	28
	Inhibiteur de l'ICE (arthrose)	Vertex	II	29
	Inhibiteur de la protéase du rhinovirus 3C (traitement du rhume)	Agouron-Pfizer	II	30
	Inhibiteur de la MTP (hypolipémiant)	Bristol-Myers Squibb	II	31
	Inhibiteur de la p38 MAP Kinase (arthrose)	Boehringer Ingelheim	II	32

toxicité des composés candidats au développement), augmentant ainsi de façon proportionnelle les échecs en phase préclinique, afin d'éviter le risque beaucoup plus conséquent d'échec lors des phases cliniques.

Conclusion

La chimie combinatoire, à l'instar d'autres technologies précédemment intégrées en « drug discovery » (la modélisation moléculaire dans les années 80 par exemple), a parfois été mal interprétée lors de son arrivée en recherche pharmaceutique. Voie royale pour les uns, « garantissant » l'accès à de nombreuses molécules actives *via* la synthèse rapide et systématique de millions de composés, technique réductrice et peu rationnelle pour les autres, elle a souvent divisé les chimistes à son sujet.

Elle a aujourd'hui gagné en maturité [24], et s'affirme comme un outil de choix lors des phases d'identification et d'optimisation de familles actives. Décrite au départ aux antipodes du « rational drug design », elle en est finalement un complément approprié [25] : les calculs de prédiction permettent de réduire de façon pertinente la taille des bibliothèques visées en sélectionnant les synthons selon des critères de diversité ou de similarité, et les résultats obtenus après les tests biologiques sont utilisés en retour pour

obtenir des corrélations structure-activité sur des échantillons plus représentatifs.

De même, les limitations initiales, dues aux réactions organiques simples utilisées au départ, et provenant logiquement de celles utilisées en chimie peptidique, ne sont plus d'actualité : des chimiothèques d'analogues de molécules naturelles complexes commencent à être accessibles par synthèse parallèle sur support solide [26].

Finalement, et avec le recul de quelques années (d'ailleurs nécessaire à toute technique nouvelle !), gageons que ce nouvel outil de la panoplie des chimistes médicaux sera, comme le HTS en biologie, l'une des clés du succès pour l'exploitation des nombreuses cibles issues de la génomique, sur le chemin de la découverte des médicaments de demain.

Remerciements

Je remercie mes collègues pour leurs conseils, en particulier D. Roche pour ses commentaires, R. Dolle (Adolor) et D. Marteaux (Current Drugs Ltd.) pour leur aide sur les composés en études cliniques.

Notes et références

- [1] Bunin B.A., Ellman J.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, p. 10997.
- [2] Furka A., *Drug Discovery Today*, **2002**, *7*, p. 1.

[3] Ce principe sera finalement démontré presque 10 ans plus tard, avec la synthèse d'une bibliothèque de ~2,5 millions de peptides : Lam K.S., Salmon S.E., Hersh E.M., Hruby V.J., Kazmierski W.M., Knapp R.J., *Nature*, **1991**, *354*, p. 82.

[4] Geysen H.M., Meloen R.H., Barteling S.J., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1984**, *81*, p. 3998.

[5] Houghten R.A., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1985**, *82*, p. 5131.

[6] Les technologies récentes de type « Irori » et de « Chiron Mimotopes » (pins) sont directement inspirées de ces avancées initiales.

[7] Hobbs DeWitt *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1993**, *90*, p. 6909.

[8] Murphy M.M., Schullek J.R., Gordon E.M., Gallop M.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, p. 7029.

[9] Tortolani D.R., Biller S.A., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, p. 5687.

[10] Brown S.D., Armstrong R.W., *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, p. 7076.

[11] Nestler H.P., Bartlett P.A., Still W.C., *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, p. 4723 ; Nielsen J., Brenner S., Janda K.D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, p. 9812.

[12] Kaldor S.W., Siegel M.G., Fritz J.E., Dressmann B.A., Hahn P.J., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, p. 7193 ; Flynn D.L., Crich J.Z., Devraj R.V., Hockerman S.L., Parlow J.J., South M.S., Woodard S.S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, p. 4874 ; Booth R.J., Hodges J.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, p. 4882.

[13] Baxendale I.R., Ley S.V., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, *10*, p. 1983.

[14] Baxendale I.R., Brusotti G., Matsuoka M., Ley S.V., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, p. 143.

[15] Han H., Wolfe M.M., Brenner S., Janda K.D., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1995**, *92*, p. 6419.

[16] Chen S., Janda K.D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, p. 8724 ; *ibid.*, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, p. 3943.

[17] Curran D.P., Hoshino M., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, p. 6480 ; Studer A., Hadida S., Ferritto R., Kim S.-Y., Jeger P., Wipf P., Curran D.P., *Science*, **1997**, *275*, p. 823.

[18] Plusieurs tentatives ont été faites pour préciser le terme de « chimie combinatoire ». Voir en particulier : *Chemical & Engineering News*, **1997**, Feb'00, 4 ; *ibid.*, **1997**, Mar'17, 6 ; *ibid.*, **1997**, Apr'14, 4.

[19] Différents périodiques ont d'ailleurs été créés avec pour thématique principale la chimie combinatoire : *Molecular Diversity* (Kluwer Academic

Publishers) ; *Combinatorial Chemistry* (Elsevier Science) ; *Journal of Combinatorial Chemistry* (American Chemical Society Publication).

[20] Coates W.J., Hunter D.J., MacLachlan W.S., *Drug Discovery Today*, **2000**, *5*, p. 521.

[21] Un aperçu représentatif peut cependant être obtenu dans la littérature : Dolle R., *J. Comb. Chem.*, **2001**, *3*, p. 1.

[22] Ces apports sont majoritairement réalisés par achat de molécules auprès de sociétés à façon, dont l'offre cumulée peut être estimée à 5 millions de molécules différentes environ, soit au moins un ordre de grandeur plus important que la taille des chimiothèques des compagnies pharmaceutiques au début des années 90 ! La plupart de ces molécules sont issues de chimie combinatoire.

[23] HPDD2 Study, *Accenture*, **2000**.

[24] Bellamy F., *L'Actualité Chimique*, **2000**, *9*, p. 4.

[25] Leach A.R., Bryce R.A., Robinson A.J., *J. Mol. Graphics*, **2000**, *18*, p. 358.

[26] Wessjohann L.A., *Current Opinion in Chemical Biology*, **2000**, *4*, p. 303.

[27] Smith R.A. *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, *11*, p. 2775.

[28] Sarshar S. *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, *10*, p. 2599.

[29] Harbeson S., *Combinatorial Chemistry: Conventional Tools from Revolutionary Technologies*, September 22-25, **2002**, Leesburg, VA.

[30] Matthews D.A. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1999**, *96*, p. 11000.

[31] Wettreareu J.R. *et al.*, *Science*, **1998**, *282*, p. 751.

[32] Regan J. *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, p. 2994 ; Dumas J. *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, *10*, p. 2047.

Jean-Yves Ortholand

travaille actuellement aux États-Unis pour Merck Santé*.



* Merck Santé, Centre de Recherche et Développement, 115 avenue Lacassagne, 69003 Lyon.
E-mail : ortholand@sbcglobal.net

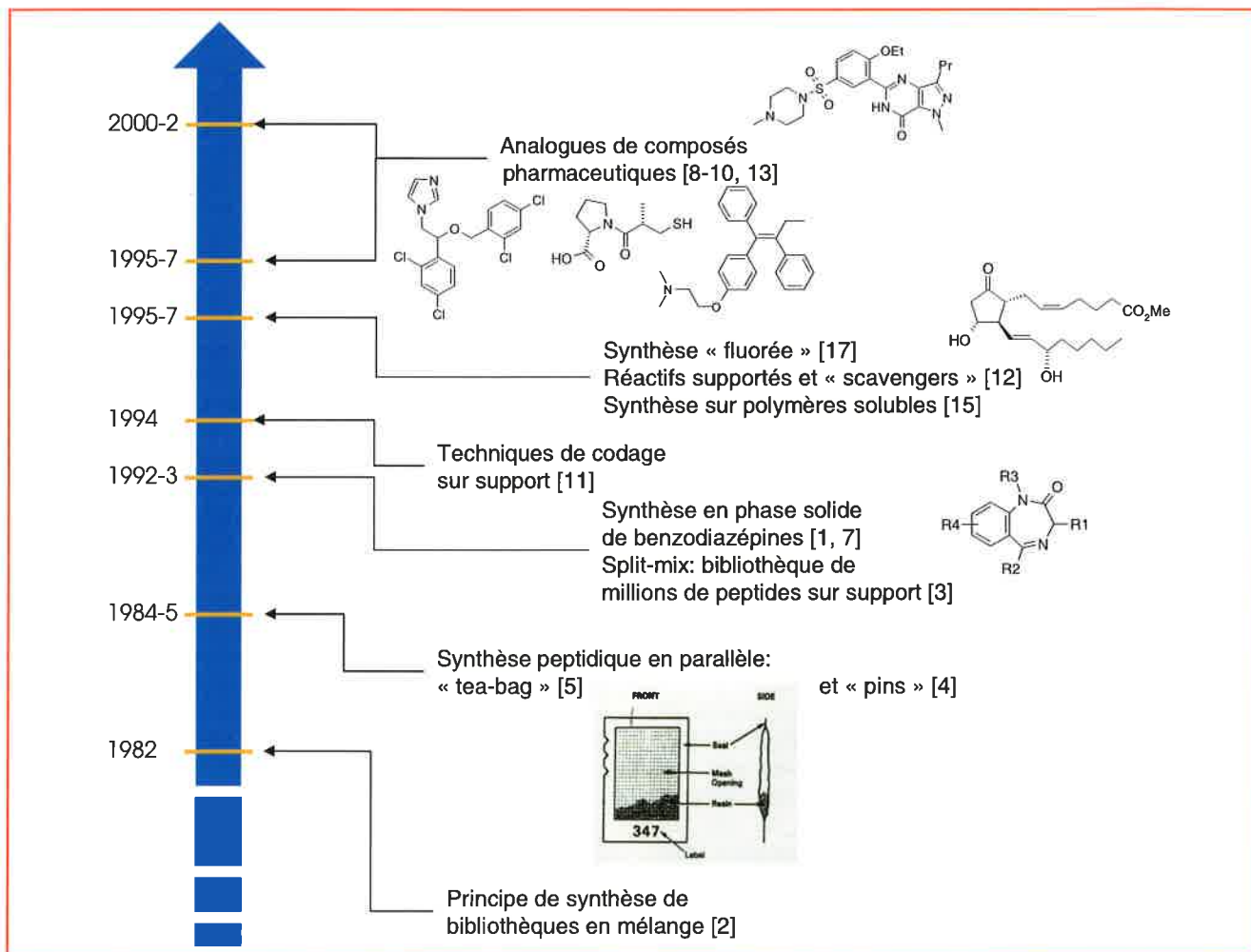


Figure 3 - Les grandes étapes de la chimie combinatoire.

Matériaux conducteurs et synthèse organique

Exemple des poly(thiophènes)

Emmanuelle Schulz et Marc Lemaire

Summary

Conducting materials and organic chemistry. Poly(thiophenes) as example

Organic conductors were aimed to find various applications such as anti-electrostatic or anti-electromagnetic systems, field effect transistors, light emitting devices (LED's)... The main limitation for these developments lay in the difficult (costly) synthesis of the functionalized monomers and of the corresponding polymers. Moreover, the different polymerization methods, *i.e.* the oxidative polymerization (performed by electrochemistry or by chemical oxidation, as FeCl_3 for example) as well as coupling reactions *via* organometallic species, possess all specific advantages and drawbacks. New synthetic methods are still required as efficient and selective tools for preparing conducting materials, in a large scale at a reasonable price, aimed to be used in various applications.

Mots-clés

Polymères organiques conducteurs, poly(thiophènes), méthodes de couplage d'aromatiques.

Key-words

Organic conducting polymers, poly(thiophenes), aromatic coupling methods.

En 1974, Shirakawa [1] a publié une méthode de synthèse des polyacétylènes puis, quelques années plus tard, MacDiarmid et Heeger [2] ont montré que ces matériaux pouvaient atteindre des conductivités électriques très élevées. Cet ensemble de découvertes a eu un retentissement important qui a abouti à la création d'un nouveau champ d'investigation associant synthèse organique, physico-chimie et physique. Cette « révolution scientifique » a valu aux trois précurseurs précités le prix Nobel de chimie en 2000, ce qui souligne l'importance fondamentale de leurs découvertes. Après le polyacétylène, de nombreux autres conducteurs organiques ont été découverts ou redécouverts. Ainsi, le poly(pyrrole) (Diaz [3]), les poly(thiophènes) (Tourillon et Garnier [4]) et d'autres polymères conjugués ont été décrits avec différents types de fonctionnalisation et méthodes d'obtention. Dès les premiers résultats publiés, de nombreuses applications industrielles ont été proposées, quelquefois avec des dates de commercialisation prévues de manière particulièrement optimiste. Ainsi, les applications anti-électrostatiques, anti-électromagnétiques, les piles et batteries, devaient être réalisées en matériaux organiques conducteurs et induire la production de volumes importants de polymères conducteurs.

D'une part, les technologies plus anciennes (préparation de composites pour les matériaux anti-électrostatiques par exemple) ont continué à progresser et d'autre part, les méthodes de synthèse des monomères et des polymères se sont avérées complexes et coûteuses. De ce fait, les applications à grande échelle ne sont maintenant plus vraiment d'actualité, du moins dans un court délai. L'intérêt pour les applications électroniques, telles les diodes luminescentes (light-emitting devices, LEDs) [5] ou les transistors à effet de champs (field-effect transistors, FETs) [6] par exemple, ont remplacé les piles et autres applications

de masse dans les introductions des articles concernant les polymères conducteurs. De réelles percées [7-9] ont été réalisées ces dernières années dans ces domaines et l'espoir mis dans des développements concrets semble bien fondé. Ces applications « électroniques » sont moins demandeuses en quantité de matériau à produire et probablement moins exigeantes en terme de coût que les premières applications proposées. Elles imposent cependant une sophistication du matériau (monomère fonctionnalisé) et un niveau de pureté (masse moléculaire, régiorégularité, polydispersité) bien supérieurs.

Le principal frein au développement de ces nouveaux matériaux aux propriétés exceptionnelles reste donc le coût et la difficulté d'accès aux monomères et aux polymères. Parmi les polymères conducteurs, les poly(thiophènes) substitués sont parmi les plus étudiés et sont souvent cités dans la bibliographie comme les meilleurs candidats pour un développement industriel. Les poly(thiophènes) ont reçu beaucoup d'attention de la part des chimistes de synthèse tant pour l'optimisation des structures des monomères que pour les méthodes de préparation des oligomères et des polymères. Au cours des 25 dernières années, près de 6 800 brevets ont ainsi été publiés, revendiquant la synthèse et les applications des oligo- ou poly(thiophènes) différemment substitués. Malgré toutes ces marques d'intérêt et tous ces résultats, l'accès aux monomères, aux oligomères et aux polymères du thiophène reste difficile.

Synthèse de thiophènes fonctionnalisés

De nombreuses méthodes permettent la préparation de ces monomères substitués, mais peu sont exploitables à l'échelle industrielle. Par exemple, les 3-alkylthiophènes peuvent être préparés au laboratoire par couplage de

Grignard catalysé par le nickel. Cependant, à l'échelle pilote (25 kg/unité), cette réaction conduit majoritairement au bithiophène, un sous-produit de couplage symétrique, inutilisable. Il est toutefois possible de préparer ces monomères à l'échelle pilote avec des rendements convenables et la pureté nécessaire pour les étapes de polymérisation. Cette méthode nécessite quatre étapes dont une réaction de Grignard, ce qui conduit à un coût d'accès plus proche de celui de certains principes actifs de médicaments que du coût classique de monomères (schéma 1) [10].

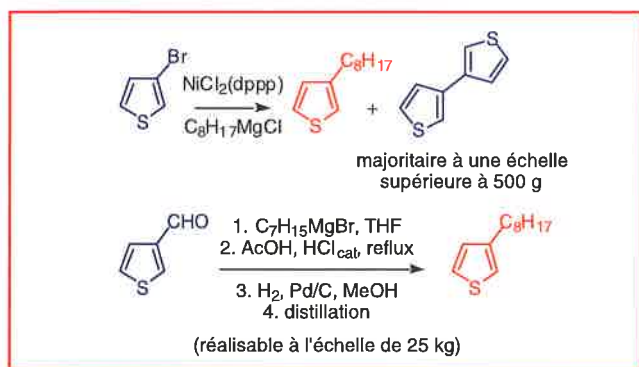


Schéma 1.

Synthèse des oligomères et des polymères du thiophène

Les méthodes d'oligomérisation ou de polymérisation des thiophènes peuvent être classées en deux catégories, celle conduisant au matériau sous sa forme oxydée (électro-oxydation ou oxydation par des sels, FeCl_3 essentiellement), et celle passant par un organométallique et conduisant au matériau neutre [11]. La polymérisation électrochimique anodique a été étudiée en détail dès la découverte de ces nouveaux matériaux [12], et conduit avantageusement à des polymères conducteurs dopés, directement greffés sur la surface de l'électrode, pouvant être caractérisés *in situ* par des analyses électrochimiques. Cependant, la productivité volumique est faible et les matériaux obtenus présentent une faible régiorégularité (70 % tête-queue dans le cas des poly(alkylthiophènes)). La polymérisation chimique analogue est effectuée en présence de FeCl_3 et permet l'obtention de polymères à haut poids moléculaire qui ont peu de défauts de couplage [13]. Cependant, cette méthode nécessite six molécules de FeCl_3 par monomère (soit 10 kg de FeCl_3 à retraiter par kg de poly(3-méthylthiophène)).

Les limitations évidentes des deux premières méthodes d'obtention des poly(thiophènes) ont conduit de nombreuses équipes à évaluer les techniques utilisant les organométalliques et la catalyse par les métaux de transition. La plus ancienne des méthodes de formation de liaison aryl-aryl (la réaction d'Ullmann [14]) a été utilisée, ainsi que les plus modernes (Kumada-Corriu, Negishi, Stille, Suzuki) et l'extension de la réaction de Heck aux thiophènes.

Couplage d'Ullmann et méthodes analogues catalysées par le cuivre

La réaction d'Ullmann a été appliquée par Pomerantz *et al.* [15] comme méthode de polymérisation générale,

compatible avec des monomères diversement fonctionnalisés. Appliquée à la polymérisation du 3-carboxythiophène, cette synthèse a permis l'obtention de polymères possédant une faible polydispersité et une importante conjugaison. Bäuerle *et al.* [16] ont synthétisé une série d'oligo(alkylthiophènes) possédant une structure parfaitement définie. Le précurseur monomérique, un quaterthiophène obtenu par une réaction de couplage catalysée par du nickel, a permis la préparation d'homologues supérieurs par une dimérisation du dérivé lithié en présence de CuCl_2 (schéma 2).

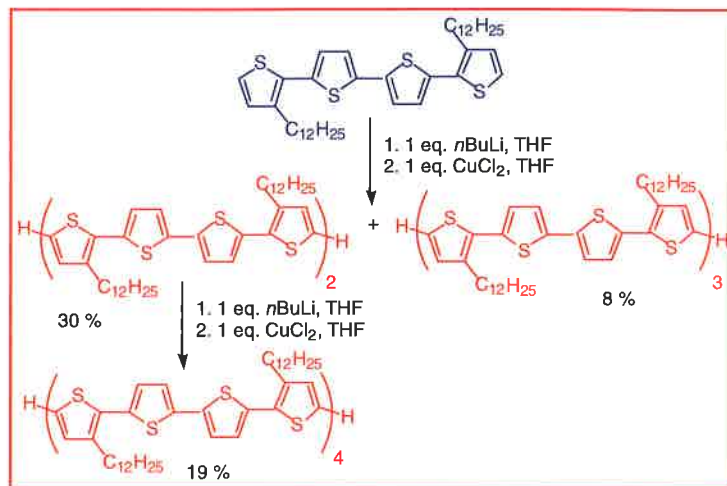


Schéma 2.

Un couplage analogue utilisant le $\text{Fe}(\text{acac})_3$ comme réactif oxydant a été décrit par Li *et al.* [17], pour la dimérisation de dérivés du thiophène fusionné avec un rendement de 57 % (schéma 3).



Schéma 3.

Couplage catalysé par le nickel, via des organomagnésiens (Kumada-Corriu)

La formation de liaisons aryl-aryl catalysée par du nickel a particulièrement été étudiée depuis 1972 [18-19]. Cette réaction a été appliquée à la préparation d'oligomères (par couplages pas à pas) ou de polymères (*via* le couplage de monomères bifonctionnalisés). De nombreux exemples dans la chimie des dérivés du thiophène illustrent cette méthodologie. Yamamoto *et al.* [20] ont ainsi synthétisé des poly(thiophènes) parfaitement régioréguliers en réalisant la polycondensation du 2,5-dibromothiophène en présence de magnésium, catalysée par du $\text{NiCl}_2(2,2'$ -bipyridine). McCullough *et al.* [21], à partir de 3-alkylthiophènes non symétriques, ont utilisé cette méthode pour préparer des polymères solubles, possédant des enchaînements tête-queue réguliers (schéma 4). Cette synthèse nécessite la préparation du 2-bromo-3-alkyl-5-bromomagnésiothiophène, l'homocouplage étant ensuite réalisé *in situ*, catalysé par du $\text{NiCl}_2(\text{dppp})$.

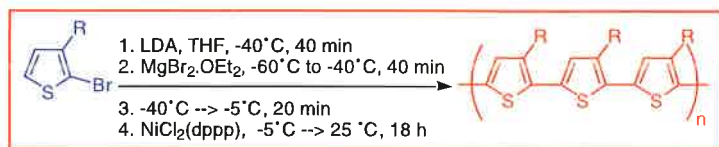


Schéma 4.

La difficulté majeure de cette méthode réside dans la préparation d'un monomère parfaitement pur, nécessaire pour la synthèse d'un polymère régiorégulier. Les mêmes auteurs ont pu contourner cette difficulté en utilisant la réaction de métathèse de Grignard qui implique le traitement du 2,5-dibromo-3-alkylthiophène (facilement préparé) avec du bromure de méthylmagnésium pour conduire à un mélange de dérivés organomagnésiens régioisomères [22]. Ils obtiennent des poly(3-alkylthiophènes) avec 99 % de couplages tête-queue, alors que la régiosélectivité de la métathèse de Grignard conduit à un mélange 80:20 d'isomères (schéma 5). Le mécanisme de cette transformation est encore à l'étude, mais la très grande sensibilité à l'encombrement stérique de l'étape de couplage de Grignard est sans doute un facteur important qui contrôle et permet d'augmenter cette sélectivité.

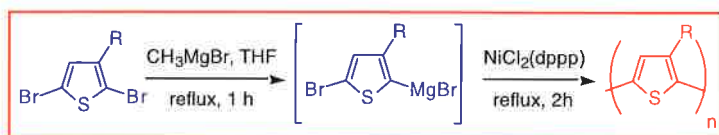


Schéma 5.

Couplage via des dérivés organozinciques (Negishi)

La réaction analogue impliquant l'utilisation de zinc comme métal actif à la place du magnésium a été utilisée par Albers *et al.* [23] pour la préparation d'oligomères di(4-pyridyl) thiophène comme modèle de conducteurs moléculaires transmembranaires (schéma 6).

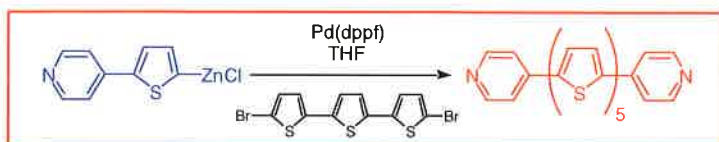


Schéma 6.

Chen et Rieke [24] ont développé une méthode similaire à celle décrite par McCullough en ajoutant du zinc activé à du 2,5-dibromo-3-hexylthiophène, pour conduire avec une régiosélectivité de 90 % au 2-bromo-5-(bromozincio)-3-hexylthiophène. L'utilisation de NiCl₂(dppp) a permis la synthèse d'un polymère régiorégulier, tête-queue.

Des réactions d'homocouplage en présence de Ni(0) en quantité stœchiométrique ont été réalisées pour la préparation de poly(thiophènes) et de poly(*p*-phénylènes) par polycondensation des dérivés 2,5-dihalogénés correspondants [25]. Ce type de couplage a été étendu à l'utilisation de

dérivés du nickel en quantités catalytiques, en présence d'un co-réducteur, le zinc en général. Huang *et al.* [26] ont ainsi récemment synthétisé un matériau électroluminescent où l'étape de polymérisation est réalisée avec un rendement de 60 % par un homocouplage réducteur catalysé par du nickel (schéma 7).

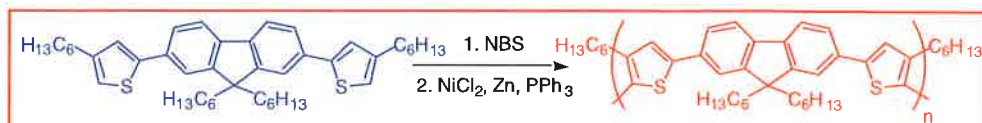


Schéma 7.

Couplage via des dérivés organostanniques (Stille)

Yu *et al.* [27] ont étudié la possibilité de réaliser des couplages de Stille pour préparer des polymères conducteurs. Cette réaction peut en effet être réalisée dans des conditions douces et conduit généralement à des rendements importants. D'autre part, pour obtenir un polymère à haut poids moléculaire, il est préférable de coupler un monomère distannylé riche en électrons à un dihalogénure (ou ditriflate) appauvri en électrons. En suivant ces principes, les auteurs ont préparé différents types de polymères conjugués (voir en exemple schéma 8) pour des propriétés et applications variées.

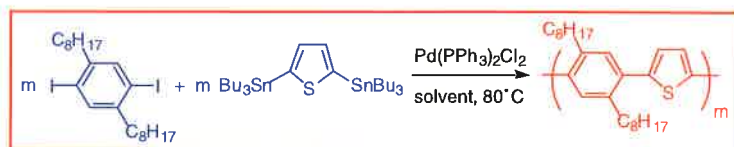


Schéma 8.

Le couplage de Stille s'est de plus révélé particulièrement performant pour l'homopolymérisation régiorégulière de thiophènes fonctionnalisés : McCullough [28] a ainsi préparé des polythiophènes régioréguliers, solubles dans l'eau (schéma 9). Ces matériaux possèdent des conductivités électriques élevées et de très faibles gaps. Les polythiophènes-oxazolines sont ainsi obtenus avec de très bons rendements en utilisant un homocouplage de type Stille modifié par addition de CuO.

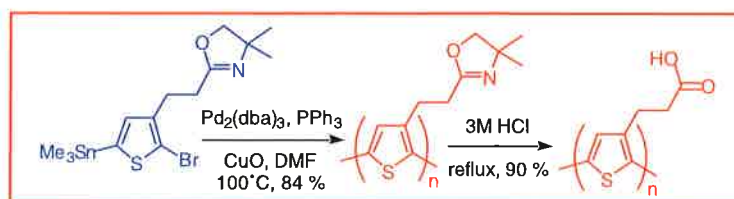


Schéma 9.

Des analyses RMN ont prouvé que la polymérisation avait lieu avec pratiquement 100 % de couplages tête-queue. Iraqi [29] a étudié en détail ces couplages de Stille pour obtenir des poly(3-alkylthiophènes) régioréguliers avec

des enchaînements tête-queue, en utilisant les 2-iodo-3-alkyl-5-tri-*n*-butylétain-thiophènes comme monomères stables à l'air et à l'humidité (schéma 10).

Les polymères ont été purifiés en préservant les fonctionnalisations en bout de chaîne. Les polymères de faible degré de polymérisation (environ 14), mis en présence de quantités catalytiques de Pd(PPh₃)₄, ont permis d'obtenir des polymères de plus haut degré de polymérisation (environ 28). Malenfant et Fréchet [30] ont publié la première synthèse sur phase solide d'oligothiophènes. Cette préparation réalisée sur une résine macroporeuse chlorométhylée, a permis l'obtention d'oligomères (jusqu'aux pentamères) avec de très bons rendements et une excellente pureté, en alternant des séquences de bromation et des réactions de couplage de Stille.

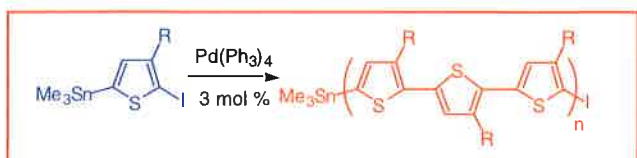


Schéma 10.

Couplage via des dérivés organoboriques (Suzuki)

La réaction de Suzuki a été particulièrement étudiée pour la synthèse d'oligomères aromatiques et de polyarylènes. En effet, ce couplage permet la préparation de polymères régiospécifiques avec des poids moléculaires élevés et il est compatible avec de nombreux groupes fonctionnels. L'utilisation répétitive du couplage de Suzuki a été décrite par Bidan *et al.* [31] pour la synthèse (pas à pas) d'oligoalkylthiophènes ($n \leq 6$) substitués régioréguliers (schéma 11).

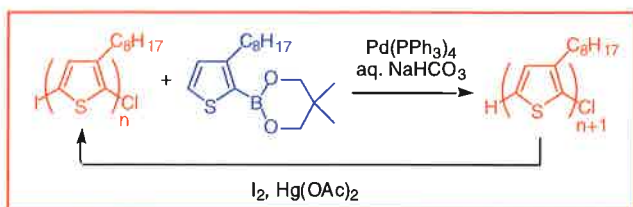


Schéma 11.

L'atome de chlore a été introduit pour protéger une des deux positions réactives tout au long de la synthèse. Cette méthodologie a été réalisée jusqu'à l'obtention d'un hexamère avec des rendements avoisinants les 80 %. Cependant, cette méthode ne permet pas d'éviter l'apparition, même en très petite quantité des produits d'homocouplage qui compliquent la purification. Pour résoudre ces problèmes, Bäuerle *et al.* [32] ont développé une synthèse sur phase solide d'oligo(3-hexylthiophènes) purs en utilisant une alternance de réactions de iodation et de couplage de Suzuki.

Le 5-bromo-3',4'-dihéxyl-2,2'-bithiophène est le monomère clé de cette synthèse puisqu'il peut être converti en acide

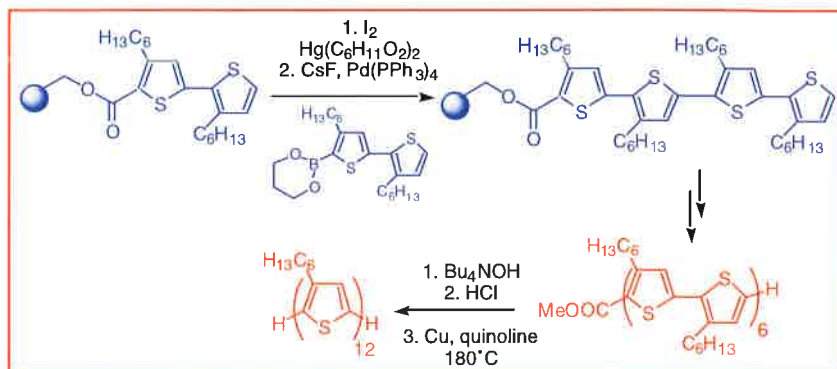


Schéma 12.

carboxylique correspondant, ce qui permet l'ancrage sur le support solide (une résine polystyrène chlorométhylée), mais également en ester boronique. Au cours d'un procédé itératif consistant en une réaction d'halogénéation suivie d'un couplage de Suzuki, les oligomères ont été synthétisés puis coupés de la résine (schéma 12).

Ce couplage de Suzuki a été également adapté à la préparation de polymères. Par exemple, et en suivant la procédure décrite pour la préparation des oligomères, Guillerez et Bidan ont préparé un précurseur polymérisable pour l'obtention de poly(3-octylthiophènes) régioréguliers [33]. Ce monomère, porteur d'un iode et d'un dérivé d'ester boronique (dans les positions 2 et 5 respectivement), a été obtenu en deux étapes à partir du 3-octylthiophène (schéma 13).

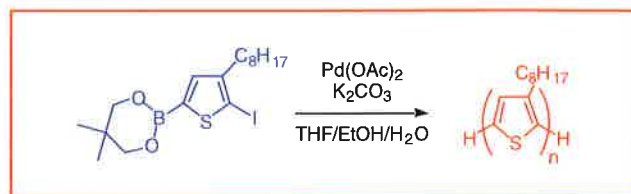


Schéma 13.

Le poly(3-octylthiophène) ainsi obtenu contient 96 à 97 % de couplages tête-queue (confirmé par des expériences RMN), avec un poids moléculaire moyen de 27 000. Tamao *et al.* [34] ont publié la préparation de polymères silolethiophène (schéma 14). Le couplage de Suzuki entre l'acide

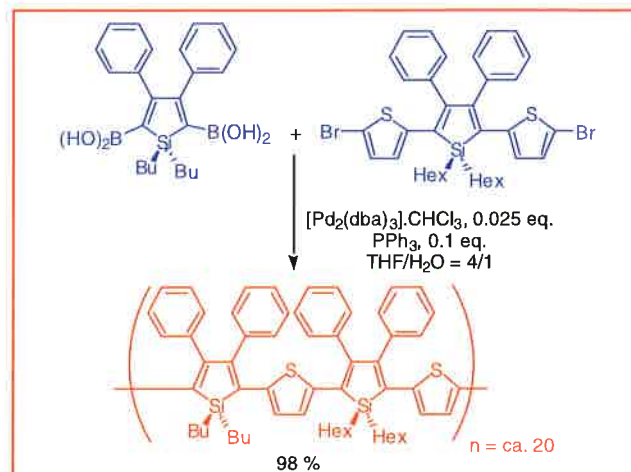


Schéma 14.

silole-2,5-diboronique et le 2,5-bis(5-bromo-2-thienyl)silole est réalisé dans des conditions basiques avec un système catalytique $[Pd_2(dba)_3].CHCl_3/4 PPh_3$ qui conduit au copolymère alterné avec 98 % de rendement.

Couplages en présence de dérivés organomercuriques

Curtis [35] a décrit la polymérisation d'alkylthiophènes via la préparation d'organomercuriques (schéma 15). Cette synthèse est basée sur le couplage de 2,5-bis(chloromercurio)-3-alkylthiophènes en présence de cuivre et de quantités catalytiques de $PdCl_2$.

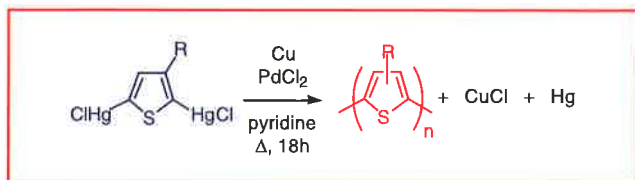


Schéma 15.

Des homopolymères solubles, mais régio-irréguliers, ont pu être obtenus par cette méthode avec de bons rendements (65-80 %), ce qui indique la faible discrimination stérique de ce couplage.

Couplages sans organométalliques

Les méthodes faisant intervenir des composés organométalliques permettent l'obtention de polymères à haut degré de polymérisation et régioréguliers en couplages tête-queue (dans le cas des alkylthiophènes). Les désavantages principaux de ces méthodes proviennent de la difficulté d'accès à des monomères souvent instables qui doivent être obtenus avec une très grande pureté, et de la nécessité d'utiliser des quantités stœchiométriques d'intermédiaires organométalliques. La polymérisation directe catalysée par le palladium a alors été étudiée récemment. Luo *et al.* [36] ont, de cette manière, synthétisé des oligohétérocycles (thiophène/furane, schéma 16) par couplage réducteur en utilisant un catalyseur de type palladacycle. Le solvant, dans ce type de réaction, intervient probablement aussi comme réducteur.

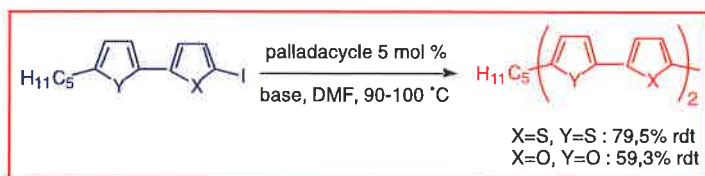


Schéma 16.

Nous avons également pu réaliser la polymérisation directe de 2-bromo- ou 2-iodo-3-alkylthiophènes en présence de $Pd(OAc)_2$ en quantité catalytique, de carbonate de potassium, ainsi que de bromure de tétrabutylammonium comme agent de transfert de phase (schéma 17) [37]. Les oligomères obtenus par cette méthode (avec un degré de polymérisation de l'ordre de 12 à 16) sont régioréguliers et possèdent un halogène en bout de chaîne, selon des analyses RMN et MALDI-TOF.

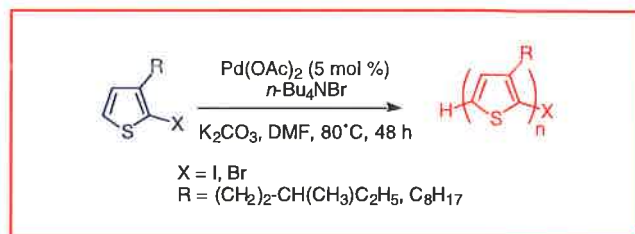


Schéma 17.

Conclusion

Des travaux spectaculaires ont été entrepris pour mettre en œuvre les poly(thiophènes) comme matériaux organiques dans des systèmes électroniques. Parallèlement, des recherches riches et variées sont conduites pour les synthétiser en quantité et pureté suffisantes pour des applications spécifiques. Malheureusement, les méthodes actuelles semblent bien éloignées de ce qui est concevable industriellement pour la préparation de monomères, d'oligomères ou de polymères. Comme dans beaucoup de domaines, l'aspect « synthèse » appliquée a été relativement délaissé ces dernières années et un effort particulièrement important doit être fourni pour que les poly(thiophènes), mais aussi probablement les autres polymères conducteurs, puissent aboutir concrètement aux applications que la physique et la physico-chimie ont permis d'envisager.

Références

- [1] Ito T., Shirakawa H., Ikeda S., *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, **1974**, *12*, p. 11.
- [2] Shirakawa H., Louis E.J., MacDiarmid A.G., Chiang C.K., Heeger A.J., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1977**, p. 578.
- [3] Diaz A.F., Kanazawa K.K., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, p. 635.
- [4] Tourillon G., Garnier F., *J. Electroanal. Chem. Interfacial Electrochem.*, **1982**, *135*, p. 173.
- [5] Kraft A., Grimsdale A.C., Holmes A.B., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, p. 403.
- [6] Katz H.E., Bao Z., Gilat S.L., *Acc. Chem. Res.*, **2001**, *34*, p. 359.
- [7] Halls J.J.M., Walsh C.A., Greenham N.C., Marseglia E.A., Friend R.H., Moratti S.C., Holmes A.B., *Nature*, **1995**, *376*, p. 498.
- [8] Greenham N.C., Moratti S.C., Bradley D.D.C., Friend R.H., Holmes A.B., *Nature*, **1993**, *365*, p. 628.
- [9] Garnier F., Hajlaoui R., Yassar A., Srivastava P., *Science*, **1994**, *265*, p. 1684.
- [10] Schulz E., Kinderli P., Perrard A., Lemaire M., *Applied Catalysis A: General*, **1996**, *144*, p. 293.
- [11] Hassani J., Sévignon M., Gozzi C., Schulz E., Lemaire M., *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, p. 1359.
- [12] Roncali J., *Chem. Rev.*, **1992**, *92*, p. 711 ; Roncali J., *Chem. Rev.*, **1997**, *97*, p. 173.
- [13] Sugimoto R.-I., Takeda S., Gu H.B., Yoshino K., *Chem. Express*, **1986**, *1*, p. 635.
- [14] Ullmann F., Bielecki J., *Chem. Ber.*, **1901**, *34*, p. 2174.
- [15] Pomerantz M., Yang H., Cheng Y., *Macromolecules*, **1995**, *28*, p. 5706.
- [16] Bäuerle P., Fischer T., Bidlingmeier B., Stabel A., Rabe J.P., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1995**, *34*, p. 303.
- [17] Li X.-C., Siringhaus H., Garnier F., Holmes A.B., Moratti S.C., Feeder N., Clegg W., Teat S.J., Friend R.H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, p. 2206.
- [18] Tamao K., Sumitani K., Kumada M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, p. 4374.
- [19] Corriu K.J.P., Masse J.P., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1972**, p. 144.
- [20] Yamamoto T., Sanechika K., Yamamoto A., *J. Polym. Sci.: Polym. Lett. Ed.*, **1980**, *18*, p. 9.
- [21] McCullough R.D., Lowe R.D., Jayaraman M., Anderson D.L., *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, p. 904.
- [22] Loewe R.S., Khersonsky S.M., McCullough R.D., *Adv. Mater.*, **1999**, *11*, p. 250.
- [23] Albers W.M., Canters G.W., Reedijk J., *Tetrahedron*, **1995**, *51*, p. 3895.
- [24] Chen T.-A., Wu X., Rieke R.D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, p. 233.
- [25] Yamamoto T., Morita A., Miyazaki Y., Maruyama T., Wakayama H., Zhou Z.-H., Nakamura Y., Kanbara T., Sasaki S., Kubota K., *Macromol.*, **1992**, *25*, p. 1214.

- [26] Pei J., Tu W.-L., Huang W., Heeger A.J., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **2000**, p. 1631.
- [27] Bao Z., Chan W.K., Yu L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, p. 12426.
- [28] McCullough R.D., Ewbank P.C., Loewe R.S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, p. 633.
- [29] Iraqi A., Barker G.W., *J. Mater. Chem.*, **1998**, *8*, p. 25.
- [30] Malenfant P.R.L., Fréchet J.M.J., *Chem. Commun.*, **1998**, p. 2657.
- [31] Bidan G., De Nicola A., Enée V., Guillerez S., *Chem. Mater.*, **1998**, *10*, p. 1052.
- [32] Kirschbaum T., Briehn C.A., Bäuerle P., *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **2000**, *1*, p. 1211.
- [33] Guillerez S., Bidan G., *Synth. Met.*, **1998**, *93*, p. 123.
- [34] Yamaguchi S., Goto T., Tamao K., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, p. 1695.
- [35] McClain M.D., Whittington D.A., Mitchell D.J., Curtis M.D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, p. 3887.
- [36] Luo F.T., Jeevanadam A., Basu M.K., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, p. 7939.
- [37] Sévignon M., Papillon J., Schulz E., Lemaire M., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, p. 5873.



E. Schulz

Emmanuelle Schulz

est chargée de recherche au Laboratoire de catalyse moléculaire de l'université Paris-Sud à Orsay*.



M. Lemaire

Marc Lemaire

est professeur à l'université Claude Bernard Lyon I - CPE**.

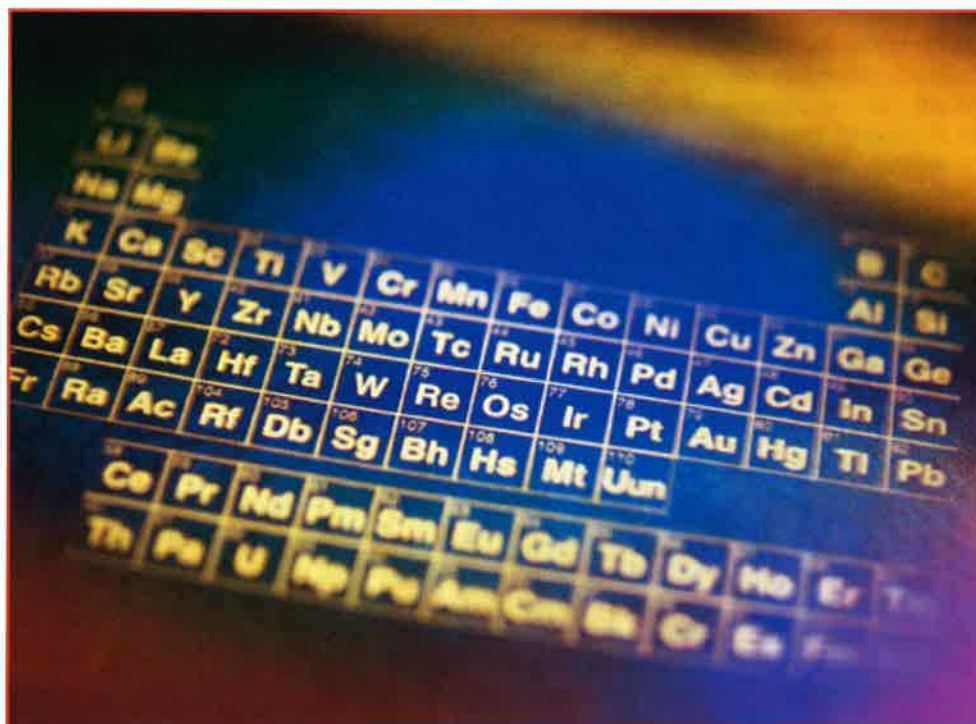
* Laboratoire de catalyse moléculaire, UPRESA 8075, Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay, Université Paris-Sud, 91405 Orsay Cedex. Tél. : 01 69 15 73 56. Fax : 01 69 15 46 80. E-mail : emmaschulz@icmo.u-psud.fr

** Laboratoire de catalyse et synthèse organique, UMR 5622, Université Claude

Bernard Lyon I, CPE, 43 bd du 11 Novembre 1918, 69622 Villeurbanne Cedex.

Tél. : 04 72 43 14 07. Fax : 04 72 43 14 08.

E-mail : marc.lemaire@univ-lyon1.fr



Vers de nouveaux matériaux basés sur les fullerènes

Carlo Thilgen et François Diederich

Summary On the way to new fullerene-based materials

Regio- and stereoselective tether-directed remote functionalization was used to prepare three-dimensional building blocks for supramolecular construction and advanced materials. A C₆₀-ionophore conjugate was prepared selectively as *trans-1* regioisomer in a K⁺-templated *Bingel* addition of a bismalonate derived from dibenzo[18]crown-6. It can act as an ion sensor and the close proximity of complexed potassium ions to the fullerene sphere induces anodal shifts in the redox potentials of the latter. A similar but even more pronounced effect is seen in a C₇₀ cage which is sandwiched between two crown ethers. Favorable C₆₀-porphyrin ground state interactions were detected by steady-state and time-resolved absorption and luminescence spectroscopy of a *trans-1* type, doubly bridged dyad as well as in a fullerene connected to two porphyrins by single linkages. In toluene, both the zinc-porphyrin- and the fullerene-centered excited states are deactivated to a lower-lying charge-transfer (CT) state which emits in the infrared (IR) spectral region. Enantiopure bis-adducts of C₆₀ with the chiral *cis-3* functionalization pattern were prepared by regio- and stereoselective *Bingel* macrocyclizations using non-racemic chiral tethers. Configurational assignment was possible by a combination of computational and ¹H NMR-spectroscopic conformational analysis and it was confirmed by a comparison of its circular dichroism (CD) spectra with the measured and calculated spectra of another C₆₀ adduct with the same π-chromophore. Finally, a polysiloxane-supported fullerene derivative was prepared and proven to act as a heterogeneous sensitizer for the selective photooxidation of sulfides to sulfoxides by ¹O₂.

Mots-clés Fullerènes, chiralité, fonctionnalisation dirigée par espaceur, senseurs d'ions, diades fullerène-porphyrine, sensibilisateur pour photooxydation sur support solide.

Key-words Fullerenes, chirality, tether-directed remote functionalization, ion sensors, fullerene-porphyrin dyads, solid-supported photooxidation sensitizer.

La conception de nouveaux matériaux à base de fullerènes [1] requiert souvent un assemblage supramoléculaire à deux ou trois dimensions de molécules constituantes qui, de par le fait, doivent posséder une fonctionnalisation adéquate. De plus, les propriétés physiques et chimiques d'adduits multiples des fullerènes dépendent singulièrement de leur motif chromophorique π résiduel après fonctionnalisation. Étant donné le grand nombre d'isomères pouvant théoriquement résulter d'additions multiples sur les « cages de carbone », le contrôle de la régio- et de la stéréosélectivité est une condition *sine qua non* pour le développement de nouveaux matériaux à base de fullerènes.

Fonctionnalisation dirigée par espaceur

Synthèse d'assemblages fullerène-ionophore

Au cours des dernières années, la fonctionnalisation dirigée à distance par un espaceur [2] s'est révélée comme étant la méthode la plus générale et la plus performante pour la synthèse régio- et, le cas échéant, stéréosélective d'adduits multiples du C₆₀ (figure 1) [3]. Une des approches les plus communes dans ce contexte consiste à faire réagir le fullerène, en présence de DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène), avec deux 2-halomalonates reliés par un espaceur qui déterminera la sélectivité d'une double cyclopropanation nucléophile dite « de *Bingel* » (figure 1) [4]. Depuis que la

fonctionnalisation dirigée par espaceur a été appliquée à la chimie des fullerènes [5], l'addition d'une grande variété de réactifs bifonctionnels ayant différents espaceurs a permis la préparation sélective de pratiquement tous les motifs de double addition sur le C₆₀ (figure 1). Pendant longtemps toutefois, cette méthode n'a pas permis l'obtention de

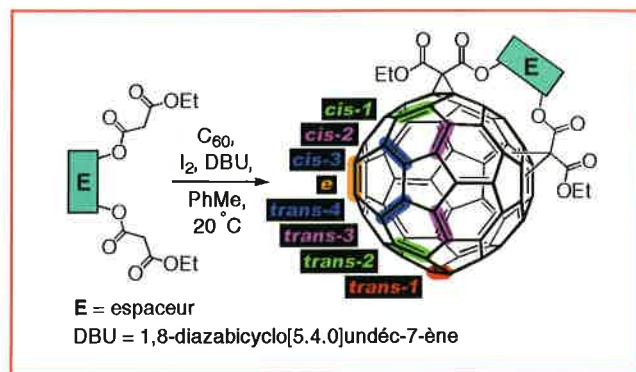


Figure 1 - Application de la fonctionnalisation dirigée par espaceur au C₆₀.

Macrocyclisation de *Bingel* régio- et, éventuellement, stéréosélective par addition de malonates reliés par un espaceur. La double addition d'un bismalonate symétrique peut en principe donner lieu à huit régioisomères pour lesquels la position de seconde addition ainsi que sa désignation courante [6] sont indiquées en couleur. Deux résidus additionnés peuvent se trouver dans le même hémisphère (*cis*), dans des hémisphères opposés (*trans*) ou au pôle et à l'équateur (*e*).

bis-adduits de type *trans-1* dans lesquels les groupes additionnés se situent aux pôles de la sphère de carbone. Parmi les huit bis-adduits régioisomériques pouvant résulter de deux additions successives et indépendantes d'un réactif symétrique en l'absence d'espaceur (cf. *figure 1*) [6-7], l'isomère *trans-1* est généralement le moins abondant pour des raisons cinétiques et statistiques. La conception d'un espaceur suffisamment grand, faisant pont entre les deux pôles et présentant une homogénéité conformationnelle adéquate afin de cibler une addition régiosélective de type *trans-1*, a longtemps représenté un défi considérable. Une solution élégante, basée sur la modélisation moléculaire, a été trouvée sous la forme d'un dérivé du macrocycle dibenzo[18]couronne-6 (DB18C6) (**1**, *figure 2*) pouvant jouer le rôle à la fois d'espaceur et d'ionophore [8]. Soumis à la macrocyclisation de *Bingel* avec le C₆₀, **1** fournit les adduits (±)-**2** (*trans-1*) et (±)-**3** (*trans-2*) avec respectivement des rendements de 30 % et 3 % (*figure 2*). Lorsque la flexibilité conformationnelle du bis-malonate **1** est réduite par complexation d'un ion K⁺, un remarquable effet assembleur permet d'obtenir (±)-**2** comme unique régioisomère avec un rendement de 50 %.

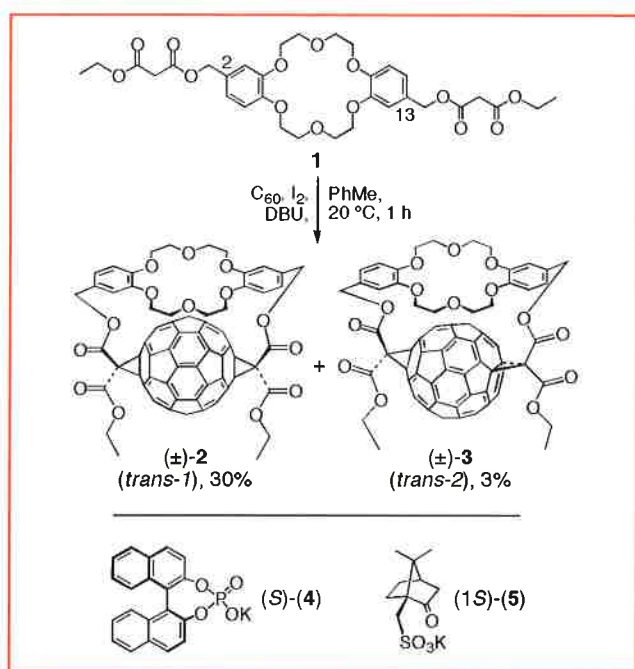


Figure 2 - Haut : synthèse de dérivés ionophoriques du C₆₀ par macrocyclisation de *Bingel*. Bas : réactifs décaleurs chiraux utilisés pour démontrer la chiralité de (±)-**2** par spectroscopie RMN ¹H.

Comme l'indiquent les spectres RMN ¹H et ¹³C, les deux assemblages (±)-**2** et (±)-**3** possèdent une symétrie C₂ avec l'éther couronne substitué en *anti* (positions C(2) et C(13) de l'hétérocycle condensé) constituant un élément de chiralité planaire (*figure 2*). Dans le cas de (±)-**2**, la présence d'un mélange racémique a été démontrée dans le cadre d'une étude par RMN ¹H de la complexation des sels de potassium de l'hydrogénophosphate de (S)-1,1'-binaphthalène-2,2'-diyle ((S)-**4**) et de l'acide (1S)-camphre sulfonique ((1S)-**5**) (*figure 2*) agissant comme réactifs décaleurs chiraux. La proximité entre le fullerène et l'éther couronne empêche ce dernier de tourner autour des « bras » qui le relie au premier, et ceci même à une température de 393 K. Dans le cas de (±)-**3**, la chiralité inhérente du motif de bis-addition *trans-2* (autrement dit, la chiralité de l'adduit ne dépend pas

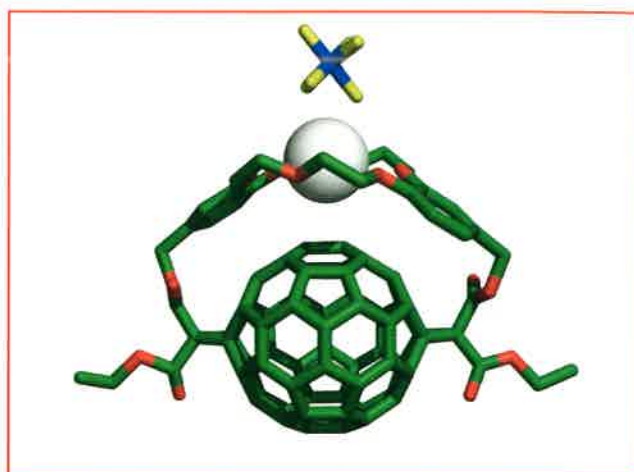


Figure 3 - Structure à l'état solide du bis-adduit (±)-**2** (cf. *figure 2*) obtenue par radiocristallographie aux rayons X.

de la nature des résidus attachés) [9-10] vient s'ajouter à la chiralité planaire du fragment DB18C6. Sur un total de quatre stéréoisomères possibles, seule une paire d'énantiomères ((±)-**3**) a pu être observée. La seconde addition de cette fonctionnalisation dirigée par espaceur est donc hautement diastéréosélective.

L'incorporation de (±)-**2** dans la membrane d'une électrode à ions sélective a permis d'étudier ses propriétés ionophoriques qui ont révélé que le potassium subit la plus forte complexation parmi les cations alcalins. La structure du complexe de (±)-**2** avec KPF₆ à l'état solide, obtenue par radiocristallographie aux rayons X, confirme l'orientation tangentielle de l'éther couronne par rapport à la sphère de carbone ainsi qu'un étroit contact entre cette dernière et l'ion K⁺ (*figure 3*). Pour la première fois dans un assemblage fullerène-ionophore, un effet relatif à la complexation d'un cation sur les propriétés redox du fullerène a pu être décelé par voltamétrie cyclique : l'addition de KPF₆ à une solution de (±)-**2** entraîne un déplacement anodique de 90 mV du potentiel électrochimique de la première réduction du fullerène. Ce comportement est lié à un effet électrostatique du cation fixé à proximité de la cage et représente un signal sensoriel associé à l'événement de reconnaissance moléculaire. D'autre part, du fait d'un plus grand espacement entre l'ionophore et le fullerène dans le dérivé (±)-**3**, un déplacement du potentiel de réduction d'uniquement 50 mV a été observé.

L'addition du bis-malonate **1** (cf. *figure 2*) sur le C₇₀ représente la première application d'une fonctionnalisation dirigée par espaceur à ce fullerène [11]. Elle a fourni avec une totale régiosélectivité les bis-adduits diastéréoisomériques (±)-**6** et (±)-**7** (*figure 4*) dont le motif d'addition ne correspond pas au produit principal résultant de deux cyclopropanations de *Bingel* successives et indépendantes. Comme dans le cas de (±)-**3** (*figure 2*), il s'agit d'un motif d'addition à chiralité inhérente [9-10] qui se trouve combiné à la chiralité planaire de l'éther couronne. Il est intéressant de noter que l'effet assembleur, observé lorsque la synthèse est effectuée en présence de KPF₆, influence le rendement global en produit ((±)-**6** et (±)-**7**) qui passe de 41 % à 68 %, ainsi que la diastéréosélectivité de la réaction, mais n'en affecte pas la régiosélectivité. La réaction des bis-adduits (±)-**6** et (±)-**7** avec le bis-malonate **8** comprenant comme espaceur un groupement DB18C6 substitué en *syn* (positions C(2) et

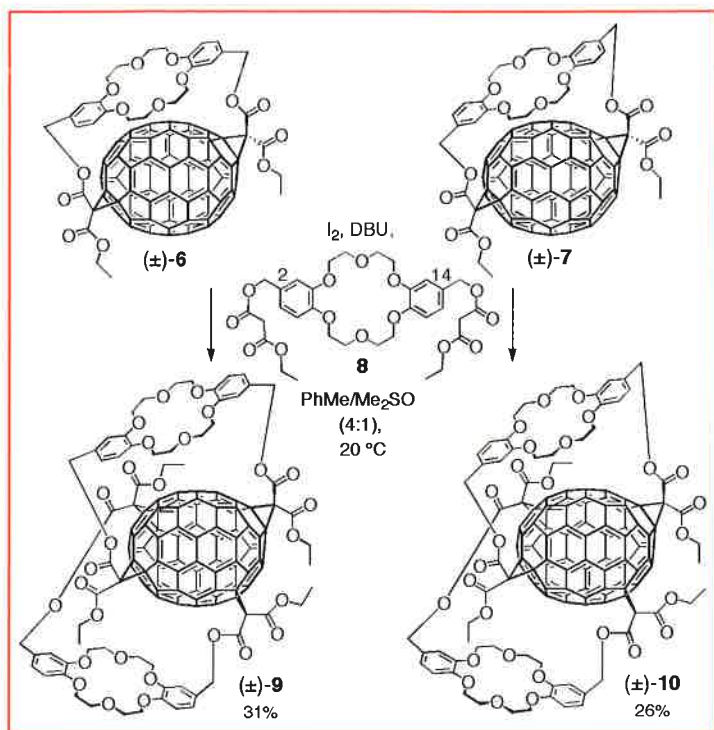


Figure 4 - Synthèse de dérivés ionophoriques du C_{70} par macrocyclisation de Bingel.

Les stéréoisomères (±)-6 et (±)-7 sont obtenus par addition du bis-malonate 1 (cf. figure 2). Leur réaction avec le bis-malonate 8 fournit les stéréoisomères (±)-9 et (±)-10.

C(14) de l'hétérocycle condensé) donne de manière régio- et stéréosélective respectivement les tétrakis-adduits (±)-9 et (±)-10 (figure 4) [12]. Il est important de noter que, par opposition au motif de substitution *anti* de 1, le motif de substitution *syn* de 8 évite l'introduction d'un élément de chiralité planaire supplémentaire.

Des mesures par voltamétrie cyclique ont montré que l'ajout de KPF_6 ou de $NaBF_4$ à une solution de (±)-6 ou de (±)-7 entraîne un déplacement anodique de 70 mV du potentiel de la première réduction du fullerène. Comme dans le cas de (±)-2, cette perturbation est liée à un effet électrostatique du cation, complexé par l'éther couronne se trouvant à très courte distance de la cage de carbone. Cette proximité est clairement observable dans la structure à l'état solide de (±)-6 obtenue par radiocristallographie aux rayons X (figure 5). Un effet encore plus prononcé est observé quand le fullerène est pris entre deux cations : en présence de deux

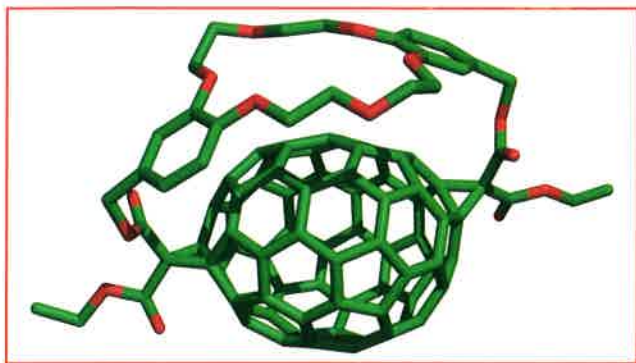


Figure 5 - Structure à l'état solide du bis-adduit (±)-6 (cf. figure 4) obtenue par radiocristallographie aux rayons X.

équivalents de K^+ , le potentiel électrochimique du couple redox $0/1^-$ de (±)-9, ou (±)-10, est déplacé de 170 mV par rapport à la valeur observée en l'absence de potassium. Ce déplacement anodique, correspondant approximativement au double de celui observé pour les complexes (±)-6• K^+ et (±)-7• K^+ , démontre qu'il n'y a pas de coopérativité dans la complexation de K^+ par les bis-ionophores (±)-9/(±)-10.

Synthèse d'assemblages C_{60} -porphyrine

Ces dernières années, les diades moléculaires composées d'un donneur d'électrons capable de transfert photoinduit d'énergie ou d'électrons vers un fullerène, agissant comme accepteur, ont été très activement étudiées de par l'intérêt qu'elles représentent dans le développement de systèmes photosynthétiques artificiels [13]. Dans ce cadre, les diades $11\bullet 2H$ et $11\bullet Zn$ (figure 6) ayant un motif d'addition *trans-1* (cf. figure 1) ont été préparées régiosélectivement par macrocyclisation de Bingel. Leurs structures obligent les deux chromophores à adopter un arrangement tangentiel statique à distance de van der Waals, et leur permettent ainsi de développer des interactions électroniques fortes [14]. Des produits secondaires de ces synthèses sont les assemblages $12\bullet 2H$ et $12\bullet Zn$ dans lesquels deux fullerènes sont reliés à une porphyrine par un lien simple (figure 6). Malgré la proximité entre chromophores dans les diades $11\bullet 2H$ et $11\bullet Zn$, aucun signe d'interactions électroniques importantes entre donneur et accepteur à l'état fondamental n'a pu être observé par voltamétrie cyclique. Toutefois, l'absorption UV/Vis et la luminescence de $11\bullet Zn$ et de $12\bullet Zn$, mesurées dans le toluène en régime stationnaire ainsi qu'avec résolution temporelle, ont montré que les états électroniques excités centrés sur le fullerène et la porphyrine sont désactivés par passage à un état de transfert de charge (TC) de plus faible énergie qui émet dans l'infrarouge. Dans un solvant polaire, le benzonitrile, cet état TC reste détectable mais n'est plus luminescent de par sa plus faible énergie ($< 1,4$ eV) et sa plus courte durée de vie que dans le toluène. La ressemblance frappante entre les propriétés photophysiques de $11\bullet Zn$ et $12\bullet Zn$ suggère qu'un fort couplage entre un donneur et un accepteur peut avoir lieu non seulement dans des architectures macrocycliques, mais aussi entre chromophores reliés par une simple chaîne à condition qu'ils développent des interactions favorables à l'état fondamental. L'existence de telles interactions dans $12\bullet 2H$ et $12\bullet Zn$ est appuyée par le fait que les diades possèdent une symétrie moyenne C_s déduite de leurs spectres RMN 1H et ^{13}C à 298 K [14].

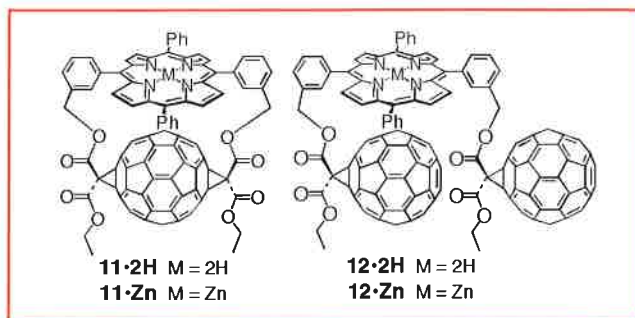


Figure 6 - Assemblages macrocycliques ($11\bullet 2H$ et $11\bullet Zn$) et non-macrocycliques ($12\bullet 2H$ et $12\bullet Zn$) entre le C_{60} (accepteur d'électrons) et la tétraphénylporphyrine (donneur d'électrons).

Synthèse stéréosélective de bis-adduits chiraux de C₆₀ et détermination de leur configuration absolue

Parmi tous les motifs possibles de double addition sur le C₆₀, trois présentent une chiralité inhérente (*cis*-3, *trans*-2 et *trans*-3, cf. figure 1) [9-10]. Les chromophores π associés à ces motifs d'addition sont caractérisés par des effets de Cotton très prononcés sur l'entière région UV/Vis des spectres de dichroïsme circulaire (DC) [9-10] et la synthèse stéréosélective de tels motifs représente un but particulièrement attractif. Le bis-malonate (*R,R*)-**13**, comprenant un espaceur énantiomériquement pur, soumis à une cyclopropanation de Bingel, produit avec quasi totale régio- et diastéréosélectivité le bis-adduit (*cis*-3)-(*R,R*,^fC)-**14** (figure 7) [15-16]. Cette observation a pu être rationalisée par analyse conformationnelle faisant usage de calculs

basés sur des méthodes semi-empiriques [16]. Les substituants du fragment glycolique de (*R,R*,^fC)-**14** sont en conformation décalée avec des relations *gauche* entre les groupes méthyle ainsi qu'entre les fonctions ester et un arrangement antipériplanaire (*ap*) des hydrogènes (figure 7, projection de Newman). Quant au diastéréoisomère (*R,R*,^fA)-**14**, qui n'a pu être observé, les calculs semi-empiriques ont anticipé des relations *gauche* entre les groupes ester ainsi qu'entre les atomes d'hydrogène, et *ap* entre les résidus méthyle. Ces calculs suggèrent également que les préférences conformationnelles de l'espaceur ont un impact capital sur l'état de transition de la deuxième étape de la macrocyclisation de Bingel qui détermine la régio- et stéréosélectivité. La constante de couplage ³J(H,H) de 7,9 Hz entre protons vicinaux du fragment glycolique indique clairement qu'ils adoptent un arrangement *ap*, correspondant au conformère de (*R,R*,^fC)-**14** le plus stable (figure 7, projection de Newman). Cette approche, combinant une analyse conformationnelle par calcul semi-empirique et par spectroscopie, a donc permis de déterminer la configuration absolue ^fC du motif d'addition *cis*-3 obtenu à partir du bis-malonate (*R,R*)-**13**. Le résultat se trouve en accord avec une détermination indépendante de la configuration de (*cis*-3)-(^fC)-**15**, obtenu au cours d'une synthèse comprenant une cyclisation dirigée par un espaceur dérivé du thréitol, à savoir (*S,S*)-**16** (figure 7) [17-18]. Il est à noter que, du fait de la contribution dominante des chromophores fulleréniques, les spectres DC de (*R,R*,^fC)-**14** et de (^fC)-**15** présentent des caractéristiques très similaires (figure 7, a et b). La configuration de (^fC)-**15** a pu être établie par comparaison entre le spectre DC mesuré et celui calculé par la méthode « π -electron SCF-CI-DV MO » (self consistent field - configuration interaction - dipole velocity molecular orbital) (figure 7, b et c) [18]. Dans ce contexte de dérivés chiraux de fullerènes, il reste à mentionner qu'un premier couplage d'excitations électroniques entre deux chromophores de fullerène a été décelé par spectroscopie DC d'un composé reliant un dérivé de (*R,R*)-thréitol à deux fragments méthanofullerène [60] [16].

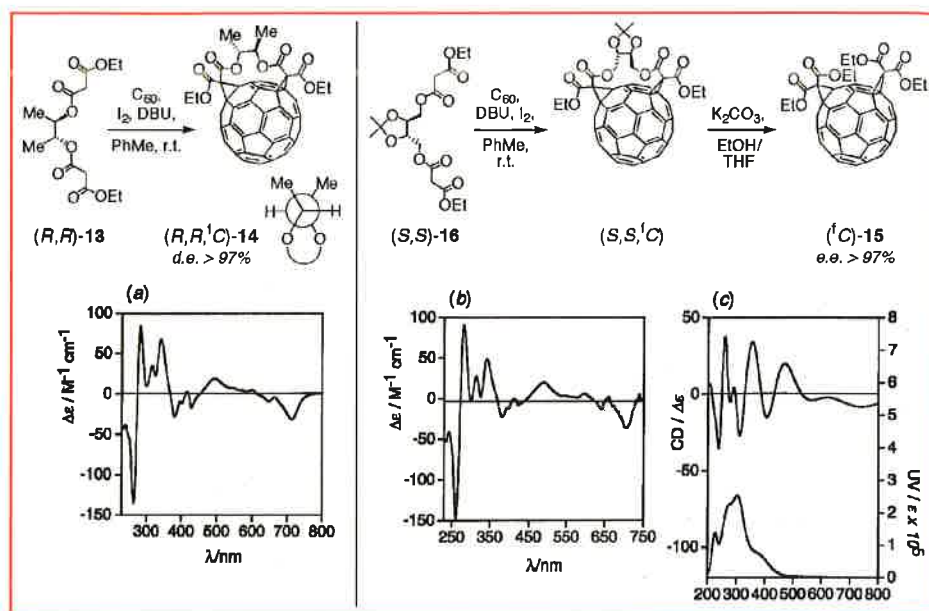


Figure 7 - Haut : synthèses stéréosélectives dirigées par des espaceurs énantiomériquement purs imposant un motif d'addition *cis*-3 de configuration ^fC. Bas : (a) spectre DC expérimental de (*R,R*,^fC)-**14** ; (b) spectre DC expérimental de (^fC)-**15** ; (c) spectres DC et UV théoriques de (^fC)-**15**.

Mono-adduit de C₆₀ attaché à un support solide de type polysiloxane : sensibilisateur hétérogène pour la photooxydation sélective de sulfides en sulfoxydes par l'oxygène singulet

Le C₆₀ et la plupart de ses dérivés simples ayant un système π peu perturbé sont des photosensibilisateurs très efficaces pour la génération de ¹O₂ [19]. Toutefois, la mise en œuvre de cette propriété dans une application pratique mettant en jeu de l'oxygène singulet est limitée par la très faible solubilité des cages de carbone dans la plupart des solvants organiques, ou par un recyclage difficile du sensibilisateur au terme de la réaction lorsque des dérivés plus solubles sont utilisés. Une solution éventuelle à ces problèmes consiste à attacher le fullerène à un support solide, ce qui permettrait sa dispersion au niveau moléculaire dans pratiquement tous les solvants et faciliterait son recyclage par filtration.

Ce principe a été vérifié par l'étude de la réaction de photooxygénation des sulfides, pouvant donner lieu à la formation de sulfoxydes ou de sulfones selon les conditions réactionnelles [20]. A cette fin, un sensibilisateur hétérogène comprenant un dérivé monocyclopropané du C₆₀ attaché par l'intermédiaire d'une liaison peptidique aux fonctions amine d'un support solide Deloxan[®] DAP a été préparé (figure 8) [21]. Le support solide se présente sous la forme de billes macroporeuses de polysiloxane dont la surface (350-500 m².g⁻¹) est recouverte de groupes amine primaire fonctionnalisables (1,7 mmol.g⁻¹). Ainsi, le sensibilisateur peut être utilisé dans des solvants protiques comme le méthanol, permettant de minimiser la désexcitation de ¹O₂ et d'augmenter les rendements en sulfoxydes [22]. La photooxydation de sulfides en sulfoxydes a donc été étudiée en irradiant, à l'aide d'une lampe à Hg à moyenne pression, différentes solutions méthanoliques de sulfides en présence d'une quantité catalytique de sensibilisateur hétérogène basé sur le C₆₀ (1 mol % de méthanofullerène par rapport au

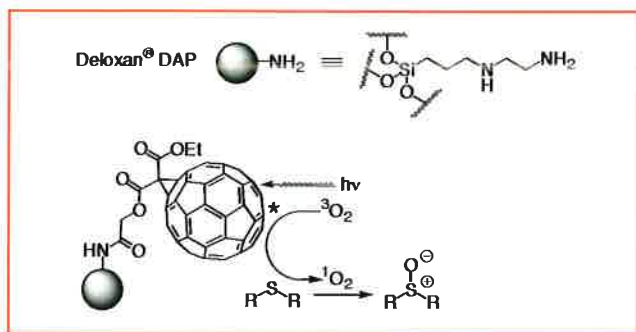


Figure 8 - Haut : structure des billes de polysiloxane fonctionnalisées (Deloxan® DAP) utilisées comme support solide pour la fixation d'un dérivé du C₆₀. Bas : mécanisme de photosensibilisation et de photooxydation sélective de sulfides en sulfoxydes à l'aide du catalyseur hétérogène basé sur le C₆₀.

substrat) et à travers lesquelles de l'oxygène a été barboté. Parmi les composés étudiés, ceux dont le soufre est substitué par de simples chaînes alkyle ou des groupements benzyle ont donné lieu à une conversion hautement sélective en sulfoxydes avec de bons, voire excellents, rendements ((*n*-C₈H₁₇)₂SO : 98 %, BnMeSO : 90 %, Bn₂SO : 98 % ; Bn = C₆H₅CH₂-), et ceci sans formation de quantités détectables de sulfones ou autres produits secondaires. Cependant, des rendements nettement moins élevés dans les cas du tétrahydrothiophène (52 %) et du diisopropyl sulfide (28 %), et une réactivité quasiment nulle du diphenyl sulfide, en raison de sa moindre nucléophilicité, ont été observés.

Au terme de la réaction, le sensibilisateur hétérogène peut être aisément recyclé par filtration, lavage et séchage. Sa réutilisation au cours de photooxydations ultérieures a démontré qu'il reste actif, mais à un niveau perceptiblement plus faible. Cette réduction de l'efficacité du catalyseur peut être expliquée par la forte réactivité de l'oxygène singlet. En effet, ce dernier peut conduire à l'oxydation partielle des chromophores fulleréniques ou à une coupure des groupements reliant les fullerènes et le support solide. Toutefois, la raison précise reste à éclaircir.

Remerciements

Les auteurs tiennent à exprimer leur gratitude aux collaborateurs dont les noms apparaissent dans une grande partie des références citées, notamment à O. Enger pour la lecture critique de ce manuscrit. Ils remercient le Fonds National Suisse de la Recherche et Degussa AG pour leur aide financière, ainsi que Hoechst AG et Degussa AG pour des dons respectivement de C₇₀ et de billes Deloxan® DAP.

Références

- [1] Prato M., *J. Mater. Chem.*, **1997**, 7, p. 1097 ; Diederich F., Gómez-López M., *Chimia*, **1998**, 52, p. 551 ; Prato M., *Top. Curr. Chem.*, **1999**, 199, p. 173.
- [2] Breslow R., *Acc. Chem. Res.*, **1980**, 13, p. 170.
- [3] Diederich F., Kessinger R., *Acc. Chem. Res.*, **1999**, 32, p. 537 ; Diederich F., Kessinger R., *Templated Organic Synthesis*, F. Diederich, P.J. Stang, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, p. 189.

- [4] Bingel C., *Chem. Ber.*, **1993**, 126, p. 1957 ; Pour une variante de la réaction de Bingel où le 2-iodomalonate est généré *in situ*, voir [17].
- [5] Isaacs L., Haldimann R.F., Diederich F., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1994**, 33, p. 2339 ; Isaacs L., Diederich F., Haldimann R.F., *Helv. Chim. Acta*, **1997**, 80, p. 317.
- [6] Hirsch A., Lamparth I., Karfunkel H.R., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1994**, 33, p. 437.
- [7] Djojo F., Herzog A., Lamparth I., Hampel F., Hirsch A., *Chem. Eur. J.*, **1996**, 2, p. 1537 ; Lu Q., Schuster D.I., Wilson S.R., *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, p. 4764.
- [8] Bourgeois J.-P., Echegoyen L., Fibbioli M., Pretsch E., Diederich F., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, p. 2118 ; Bourgeois J.-P., Seiler P., Fibbioli M., Pretsch E., Diederich F., Echegoyen L., *Helv. Chim. Acta*, **1999**, 82, p. 1572.
- [9] Diederich F., Thilgen C., Herrmann A., *Nachr. Chem. Tech. Lab.*, **1996**, 44, p. 9 ; Thilgen C., Gosse I., Diederich F., *Top. Stereochem.*, **2003**, 23, p. 1.
- [10] Thilgen C., Herrmann A., Diederich F., *Helv. Chim. Acta*, **1997**, 80, p. 183.
- [11] van Eis M.J., Alvarado R.J., Echegoyen L., Seiler P., Diederich F., *Chem. Commun.*, **2000**, p. 1859.
- [12] van Eis M.J., Pérez Núñez I.P., Muslinkina L.A., Alvarado R.J., Pretsch E., Echegoyen L., Diederich F., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2001**, p. 1890.
- [13] Martín N., Sánchez L., Illescas B., Pérez I., *Chem. Rev.*, **1998**, 98, p. 2527 ; Imahori H., Sakata Y., *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, p. 2445 ; Guldi D.M., *Chem. Commun.*, **2000**, p. 321 ; Gust D., Moore T.A., Moore A.L., *Acc. Chem. Res.*, **2001**, 34, p. 40.
- [14] Bourgeois J.-P., Diederich F., Echegoyen L., Nierengarten J.-F., *Helv. Chim. Acta*, **1998**, 81, p. 1835 ; Armadori N., Marconi G., Echegoyen L., Bourgeois J.-P., Diederich F., *Chem. Eur. J.*, **2000**, 6, p. 1629.
- [15] Pour une explication des descripteurs de configuration ^tC et ^lA (f = fullerène, C = clockwise, A = anticlockwise), voir [10]. Les descripteurs des dérivés de C₆₀ et de C₇₀ aux motifs d'addition chiraux peuvent être aisément calculés en utilisant le site interactif www.diederich.chem.ethz.ch/chirafull.
- [16] Kessinger R., Thilgen C., Mordasini T., Diederich F., *Helv. Chim. Acta*, **2000**, 83, p. 3069.
- [17] Nierengarten J.-F., Gramlich V., Cardullo F., Diederich F., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1996**, 35, p. 2101 ; Nierengarten J.-F., Habicher T., Kessinger R., Cardullo F., Diederich F., Gramlich V., Gisselbrecht J.-P., Boudon C., Gross M., *Helv. Chim. Acta*, **1997**, 80, p. 2238.
- [18] Goto H., Harada N., Crassous J., Diederich F., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1998**, p. 1719.
- [19] Arbogast J.W., Darmanyan A.P., Foote C.S., Rubin Y., Diederich F., Alvarez M.M., Anz S.J., Whetten R.L., *J. Phys. Chem.*, **1991**, 95, p. 11 ; Foote C.S., *Top. Curr. Chem.*, **1994**, 169, p. 347.
- [20] Latassa D., Enger O., Thilgen C., Habicher T., Offermanns H., Diederich F., *J. Mater. Chem.*, **2002**, 12, p. 1993.
- [21] Marque déposée de Degussa AG, Düsseldorf (Allemagne). Voir aussi : Deschler U., Kleinschmidt P., Panster P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1986**, 25, p. 236.
- [22] Foote C.S., Peters J.W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, p. 3795.



C. Thilgen

Carlo Thilgen¹

est adjoint scientifique au Laboratoire de chimie organique de l'ETH de Zurich*.

François Diederich²

est professeur dans ce même laboratoire*.



F. Diederich

* Laboratorium für Organische Chemie, ETH-Hönggerberg, Wolfgang-Pauli-Strasse 10, CH-8093 Zurich, Suisse.

¹ Tél. : +41 (1) 632 29 35.

Fax : +41 (1) 632 11 09.

E-mail : thilgen@org.chem.ethz.ch

² Tél. : +41 (1) 632 29 92.

Fax : +41 (1) 632 11 09.

E-mail : diederich@org.chem.ethz.ch

Les nanomachines moléculaires

De la biologie aux systèmes artificiels et aux dispositifs

Jean-Pierre Sauvage

Summary

From biology to artificial systems and devices

In biology, many rotary or linear motors play an essential role in numerous processes: synthesis and hydrolysis of ATP, transport of molecules (kinesin and dynein), functioning of the striated muscle, etc. In the course of the last decade, a few laboratories have proposed complex molecular systems, made in a totally artificial way, whose behavior is reminiscent of primitive machines or motors. A recent example is that of a molecular « muscle » based on a rotaxane dimer. Under the action of an external signal, the molecule is stretched or contracted, in a reversible way. The overall length of the « muscle » is either 8.5 nm (stretched situation) or 6.5 nm (contracted form). A few long-term potential applications will be discussed in the article.

Mots-clés

Machines moléculaires, moteurs moléculaires, caténanes, rotaxanes, dispositifs moléculaires.

Key-words

Molecular machines, molecular motors, catenanes, rotaxanes, molecular devices.

L'élaboration de « machines » et « moteurs » moléculaires de synthèse représente un domaine particulièrement actif, domaine qui a vu le jour il y a environ une dizaine d'années. Ces machines sont des objets pour lesquels il sera possible de mettre en mouvement une partie du composé ou de l'assemblée molécule considérée, par l'intervention d'un signal envoyé de l'extérieur, alors que d'autres parties resteront immobiles. Si une source d'énergie alimente le système de manière continue, et qu'un mouvement périodique en résulte, l'assemblée moléculaire en mouvement pourra être considérée comme un « moteur ».

Quelles sont les raisons qui ont incité des chimistes des molécules, des physiciens, des biologistes et également des ingénieurs à s'intéresser aux machines moléculaires ?

• Tout d'abord, il apparaît de plus en plus clairement que les processus biologiques essentiels font intervenir des moteurs moléculaires naturels. Ces *moteurs nanométriques* sont constitués de protéines dont la mise en mouvement, le plus souvent déclenchée par l'hydrolyse d'ATP (le « fioul » biologique), correspond à une fonction précise et importante. Que ce soit en biologie ou en ce qui concerne les machines ou moteurs de synthèse, deux grandes familles de mouvements peuvent être facilement identifiées : mouvement rotatif (figure 1) ou mouvement linéaire.

L'ATP synthase (schématisée figure 2) est une enzyme universelle, dont la fonction est de fabriquer l'ATP des organismes vivants, à partir d'ADP et de phosphate inorganique (Pi). Pour ce faire, cette enzyme utilise l'énergie fournie par le gradient de protons développé de part et d'autre de la membrane sur laquelle elle est fixée. Cette enzyme (force proto-motrice de Mitchell) est un véritable

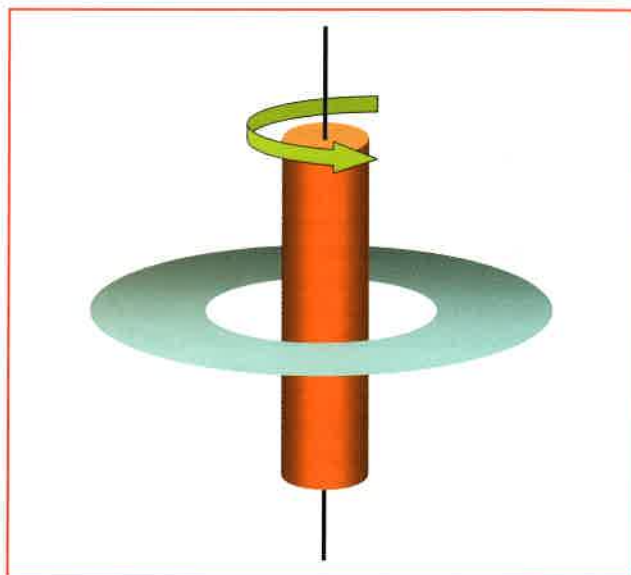


Figure 1. Dans un moteur rotatif, l'axe (« rotor ») tourne à l'intérieur de la roue (« stator ») ; il est essentiel de contrôler le sens de la rotation.

moteur rotatif. De manière très simplifiée, on peut distinguer un *rotor*, constitué de l'ensemble γ , ϵ et c12, et un *stator* formé des autres protéines. En particulier, l'axe γ est localisé à l'intérieur de la « roue » $\alpha_3\beta_3$.

Lorsque des protons sont transportés de la face inférieure de la membrane vers sa face supérieure, le « cylindre » c12 est mis en mouvement. La protéine γ étant solidaire de c12, elle

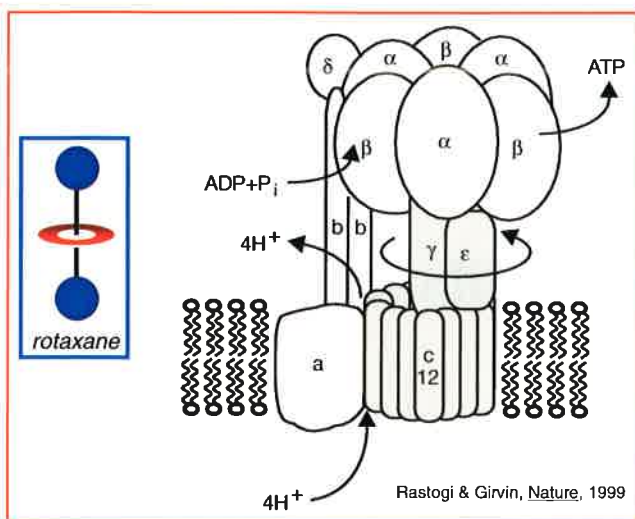


Figure 2 - L'ATP synthase.

L'ATP synthase est le rotaxane naturel le plus important.

subit un mouvement de rotation continu autour de son grand axe, comme indiqué sur la figure. A chaque fois que l'ensemble grisé (γ , ϵ , c12) subit une rotation complète, trois molécules d'ATP sont produites. L'ATP synthase fonctionne également *dans l'autre sens*. Lorsque de l'ATP est présent dans le milieu, l'enzyme est capable d'hydrolyser l'ATP (en ADP et P_i), pour reconstituer le gradient de pH de la cellule. Il est admis que cette réaction d'hydrolyse est directement couplée à la rotation de l'axe γ à l'intérieur de l'ensemble $\alpha_3\beta_3$. Cette observation a conduit un groupe de recherche japonais (Yoshida et coll., au Tokyo Institute of Technology) à visualiser le mouvement de rotation. Lors de cette expérience spectaculaire, les chercheurs ont immobilisé des sous-unités protéiques essentielles au mouvement ($\alpha_3\beta_3\gamma$) sur une surface de verre, tout en ayant au préalable attaché un très long filament (1 à 3 μm) fluorescent à l'extrémité accessible du rotor γ . En immergeant ce dispositif dans une solution d'ATP, le système est mis en mouvement. Yoshida et ses collègues ont pu clairement observer la rotation du filament par microscopie à fluorescence. Une expérience similaire, mais plus complète, a été réalisée par Futai et coll. en 1999. Elle est représentée de manière schématique sur la figure 3.

De nombreux moteurs linéaires revêtent également une grande importance en biologie ; par exemple, des protéines moteurs telles que la dynéine ou la kinésine sont capables de « voyager » le long de microtubules, pour transporter les produits de la biosynthèse, là où ils sont nécessaires au sein de la cellule. De la même manière, les muscles striés, présents chez tous les animaux supérieurs, fonctionnent comme des moteurs linéaires. Nous reviendrons plus loin sur ce point.

• Au cours des 25 dernières années, la chimie moléculaire a subi une véritable révolution. Les méthodes de synthèse nouvelles ont permis aux chercheurs de concevoir et d'élaborer des systèmes moléculaires de plus en plus complexes, souvent formés de plusieurs constituants. En particulier, les concepts de la chimie supramoléculaire (utilisation d'interactions faibles) et l'introduction de techniques de synthèse fondées sur l'effet de matrice (en anglais : « template ») ont constitué des avancées importantes. Par exemple, des composés constitués d'anneaux entrelacés (« caténanes ») sont

aujourd'hui très accessibles, alors qu'ils étaient considérés comme des molécules hypothétiques ou extrêmement difficiles à obtenir par les chimistes de synthèse, il y a encore 20 ans. Cette vaste famille de composés, ainsi que des molécules analogues comme les « rotaxanes » (un anneau traversé par un axe), constitue la base des machines moléculaires artificielles actuellement étudiées.

Les développements synthétiques récents dont nous avons été témoins n'auraient jamais pu avoir lieu sans les avancées remarquables des méthodes physiques d'analyse, adaptées à la caractérisation de molécules d'une grande complexité. La RMN à haut champ, la diffraction des rayons X et la spectroscopie de masse, en particulier, ont fait progresser les techniques de caractérisation et d'étude des composés. Ces deux facteurs combinés (méthodes de synthèse et techniques d'analyse) ont incité les chimistes de synthèse à tenter de fabriquer des machines moléculaires depuis le début des années 1990. Sachant que les progrès des outils synthétiques et des méthodes d'analyse sont rapides, il est permis de penser que les machines primitives proposées aujourd'hui seront rapidement remplacées par des machines moléculaires performantes, capables de remplir des fonctions très variées.

• Le développement rapide des techniques de microscopie à champ proche (Binnig et Rohrer, prix Nobel de physique en 1986) a changé radicalement notre relation à la molécule. La possibilité d'observer et de manipuler des objets nanométriques ouvre un champ d'investigation large, et permet aux chimistes de passer du comportement d'un ensemble de molécules (en solution, par exemple) à celui de la molécule isolée. Ce que les biologistes et les physiciens ont mis en évidence avec des moteurs biologiques (rotation de l'ATP synthase, par exemple), semble aujourd'hui être à la portée des chimistes avec des assemblées moléculaires artificielles.

• L'intérêt marqué par nos sociétés pour les nanosciences et les nanotechnologies, en accord avec les propos visionnaires de Richard Feynman en 1959 (« *There is plenty of room at the bottom* »), coïncide avec les progrès récents ayant permis d'élaborer les premières machines moléculaires de synthèse. Le potentiel d'application de ces objets est vaste et nous en discuterons à la fin de cet article.

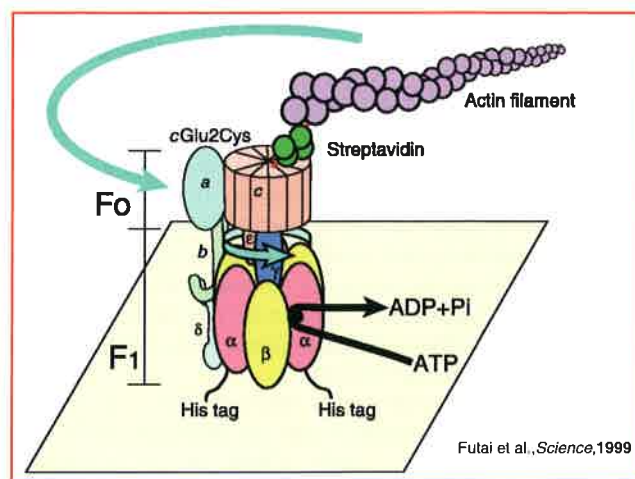


Figure 3.

La rotation de l'axe (« rotor » γ , ϵ , c12) a pu être visualisée en attachant un long filament à une extrémité et en alimentant le système en ATP.

Moteurs artificiels à l'échelle moléculaire

C'est au cours des dix dernières années que les premières machines moléculaires artificielles ont été conçues et élaborées. Le développement très rapide du domaine nous interdit de passer en revue, de manière exhaustive, l'ensemble des travaux réalisés. Une illustration relativement détaillée du domaine peut être trouvée dans deux ouvrages récents : un numéro spécial du journal américain *Accounts of Chemical Research*, paru en 2001 [1] et un volume de la série de livres *Structure & Bonding*, paru également en 2001 [2]. Une revue écrite par Balzani et coll. fait également office de référence [3]. Deux types de systèmes doivent être clairement différenciés :

- les composés en solution (ou arrangés en mono- ou multicouches), qui font intervenir un très grand nombre de molécules ; ces systèmes représentent l'essentiel du domaine ;

- les molécules isolées, que l'on va étudier et utiliser comme des objets individuels. Aujourd'hui, il n'y a que de très rares exemples de cette famille de systèmes, dont l'étude passe par l'utilisation des techniques de microscopie à champ proche.

Dans la section qui va suivre, nous allons nous intéresser à la première famille de systèmes et nous discuterons brièvement quelques exemples.

Vers des moteurs rotatifs

Quelques équipes ont proposé des moteurs rotatifs, encore très primitifs, fondés sur des molécules multifonctionnelles. L'un des systèmes les plus prometteurs a été réalisé par l'équipe de Feringa (Groningen, Pays-Bas). Il repose sur l'isomérisation photochimique d'une double liaison fortement encombrée. Bien que la molécule soit relativement simple, celle-ci est capable de subir un mouvement de rotation unidirectionnel, à la suite d'une séquence complexe de stimuli photochimiques et thermiques. Cependant, les recherches les plus actives sont probablement orientées vers l'utilisation de molécules à plusieurs constituants, comportant des anneaux entrelacés (caténanes) ou un anneau traversé par un axe (rotaxane). D'une certaine manière, ces composés semblent parfaitement adaptés à l'élaboration de machines, puisque l'on peut facilement imaginer des mouvements continus d'un constituant par rapport à l'autre, sans qu'aucun processus de dégradation n'intervienne.

L'exemple représenté sur la *figure 4* correspond sans doute au premier caténane pour lequel il a été possible d'induire, de manière contrôlée, un mouvement de rotation d'un anneau à l'intérieur d'un autre anneau (1994). Aujourd'hui, la direction du mouvement n'est pas encore contrôlée ; par conséquent, l'anneau (de gauche, dans le dessin de la *figure 4*) subit deux mouvements de rotation de un demi-tour chacun, plutôt qu'une véritable rotation d'un tour complet.

L'anneau de gauche contient un fragment *terdenté* (2,2',6',2''-terpyridine), ne participant pas à la coordination au métal, sur la ligne du haut. Un ligand *bidenté* (1,10-phénanthroline) est également présent dans chacun des deux anneaux. Le degré d'oxydation du métal (cuivre (I) ou cuivre (II)) détermine la géométrie d'équilibre du caténane. Cu(I) est stable dans une géométrie *tétraédrique* (tétracoordination, en haut à gauche). Par contre, la situation la plus stable pour Cu(II) correspond à une *penta-coordination* (pyramide à base carrée ou bipyramide

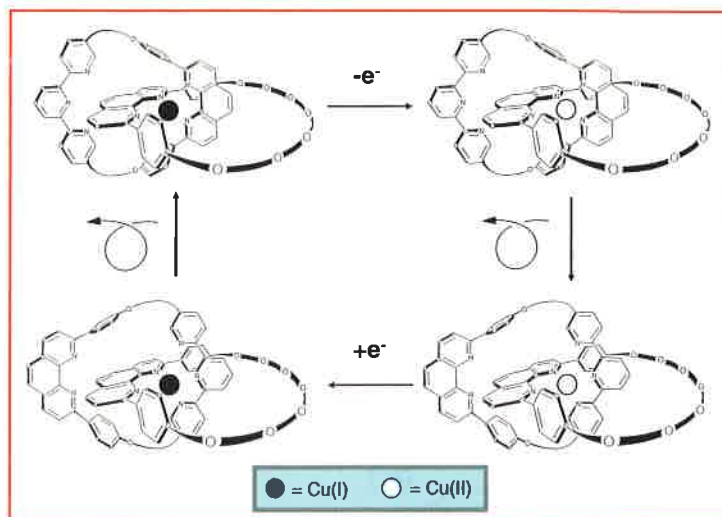


Figure 4.

La mise en mouvement du caténane est réalisée par voie électrochimique.

trigonale, en bas à droite). La séquence de réactions est la suivante, en partant du coin supérieur gauche : une oxydation ($-e^-$) déplace le système loin de sa position d'équilibre thermodynamique, le complexe tétracoordonné de cuivre (II) du coin supérieur droit est instable. Le processus de relaxation du caténane implique que l'anneau de gauche subisse une rotation d'un demi-tour, pour placer le fragment *terdenté* à l'intérieur de l'autre anneau, en interaction avec le centre Cu(II). L'espèce stable, représentée en bas à droite, est alors obtenue. Par réduction ($+e^-$), un processus symétrique du précédent a lieu, conduisant tout d'abord à un complexe pentacoordonné de cuivre (I), très instable (coin inférieur gauche). Celui-ci se réarrange rapidement, par rotation de l'anneau, pour fournir l'espèce de départ. Les premières molécules ont été modifiées au cours des dernières années, afin d'accélérer les mouvements de rotation. Aujourd'hui, certaines rotations d'anneau peuvent avoir lieu en quelques dizaines de millisecondes.

Le groupe de Stoddart (UCLA, États-Unis) est certainement l'un des plus actifs dans le domaine des machines moléculaires. Un exemple récent, représenté *figure 5*, a connu un très vif succès.

Sans entrer dans le détail du fonctionnement, notons que le caténane comporte deux anneaux différents : l'anneau bleu (comportant quatre charges positives dans l'état de repos du système) présentant un caractère d'accepteur d'électrons marqué, et un anneau à deux sites donneurs d'électrons (D). A l'état de repos $[A^0]$, l'anneau bleu interagit fortement avec le groupement vert (TTF). Après oxydation, ce groupe est repoussé vers l'extérieur et le groupement naphthalénique (rouge) vient occuper l'espace disponible au centre de l'anneau bleu. Ce travail a permis d'élaborer un *interrupteur moléculaire* qui peut être reconfiguré. En effet, le caténane se comporte comme un véritable système à hystérésis, lorsqu'il est utilisé dans une monocouche disposée entre une électrode de silicium-n polycristallin et une électrode métallique. L'interrupteur est ouvert ou fermé en fonction du potentiel (+ 2 volts ou -2 volts) appliqué entre les électrodes. Le dispositif montre un véritable comportement *bistable*, un potentiel de -0,1 volt permettant de « lire » l'information stockée par l'interrupteur. Les chercheurs américains pensent que cela représente une étape importante vers les

« ordinateurs moléculaires », même si de nombreuses questions restent aujourd'hui ouvertes. Les découvertes des équipes de Stoddart et Heath ont récemment abouti à la fabrication d'un circuit à mémoire de 16 bits, fondé sur des rotaxanes très semblables aux caténanes de la figure 5. Ce travail a été élu « breakthrough

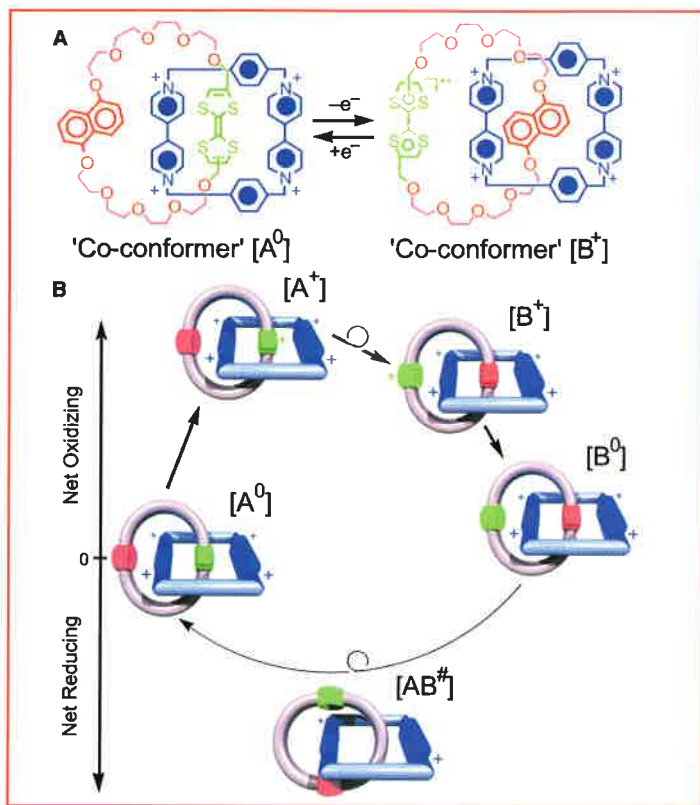


Figure 5.

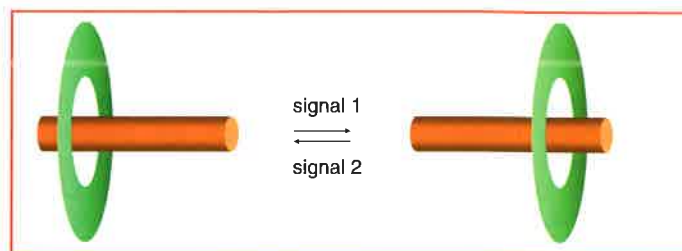
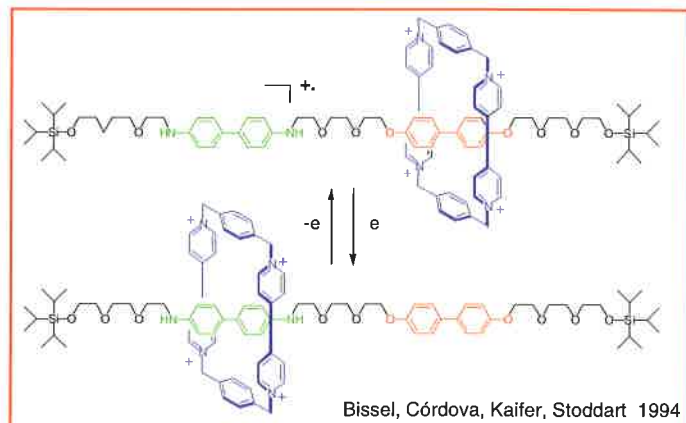


Figure 7 - Un rotaxane en mouvement. Déplacement de anneau le long de l'axe.

of the year » pour l'année 2001, par le magazine *Science*. Le titre et l'illustration sont représentés figure 6.

Les « navettes » moléculaires

Sur le schéma de la figure 6, illustrant de manière très schématique les travaux récompensés par *Science*, nous reconnaissons des « rotaxanes », disposés verticalement entre les éléments d'une grille croisée, et dont les anneaux subissent vraisemblablement des mouvements de translation d'une position basse à une position haute et inversement. En ce sens, chaque anneau pourra être considéré comme une « navette », susceptible de subir un mouvement de va-et-vient de manière contrôlée, par voie électrique ou électrochimique. La mise au point de ce dispositif trouve son origine dans des travaux antérieurs, dont le principe est décrit dans les figures 7 et 8.



Bissel, Córdova, Kaifer, Stoddart 1994

Figure 8 - Un rotaxane « commutable » fondé sur des complexes accepteur d'électron/donneur d'électron.

L'anneau bleu (accepteur) interagit avec la « station » verte (donneur) avant que celle-ci ne soit oxydée. Après l'oxydation de cette dernière, il est repoussé vers la station rouge (donneur).

La première « navette » moléculaire a été décrite par Stoddart, Kaifer et coll. en 1994. Le principe de fonctionnement ressemble à celui du caténane discuté au paragraphe précédent. L'anneau bleu (accepteur d'électrons) a le choix entre deux « stations » : une station verte, plus riche en électrons sous sa forme neutre que la station rouge, et la station rouge. Par oxydation (-e), la station verte perd tout caractère donneur d'électrons. Elle repousse l'anneau bleu vers la station rouge. Le processus inverse (retour vers la station verte) est obtenu en réduisant (+e) la station verte oxydée. Un autre rotaxane, pour lequel l'anneau coulisse le long de l'axe, sous l'impulsion d'un signal électrochimique, a été

BREAKTHROUGH OF THE YEAR

In 2001, scientists assembled molecules into basic circuits, raising hopes for a new world of nanoelectronics

Molecules Get Wired

Computer chip technology and scientific breakthroughs have been marching in step for decades. Without computers, scientists couldn't track climate change, sequence the genomes of entire organisms or image the human brain at work. But the ability to cram ever more circuitry onto silicon chips now faces fundamental limits. Ironically, it's now possible to make the mirrors of a circuit. The transistors, resistors, capacitors, and wires—so small they're no longer visible to the naked eye—can now be made from molecules. In recent years, scientists have tried to get around these limits by going for the ultimate in shrinkage: turning single molecules and small chemical groups into transistors and other standard components of computer chips. It's a provocative idea, but many have doubted that researchers would ever manage to link such devices together into more complex circuits. Today, those doubts are diminishing. This year, researchers strung up their first molecular-scale circuits: a Kat N. Houk, selected as the Breakthrough of 2001. If researchers can wire these circuits into intricate computer chip architectures, this new generation of molecular electronics will undoubtedly provide computing power to launch scientific breakthroughs for decades.

It's easy to see the allure of computing with molecules. Today's state-of-the-art computer chips pack some 40 million transistors onto a slab of silicon no bigger than a postage stamp. The smallest features in

ments. But their suggestion remained little more than a pipe dream until the advent of scanning probe microscopes in the 1980s, which gave researchers the tools to probe individual molecules and move them around at will. That led to a spate of studies in the late 1990s that showed that individual molecules could conduct electricity like wires or semiconductors, the building blocks of modern microprocessors.

Linking individual molecules into devices was not far behind. In 1997, groups led by Robert Metzger of the University of Alabama, Itzhak Kaloski and Chung-Wai Zhou of Yale University created molecular diodes, one-way current valves that are among the most basic and essential elements in the chip designer's tool kit. In July 1999, another group led by James Heath and Fraser Stoddart of the University of California, Los

carry out rudimentary computing operations. In January, a team led by Charles Lieber, a chemist at Harvard University, got the ball rolling. In the 26 January issue of *Nature*, Lieber's team reported arranging radiophilic semiconducting nanowires into a simple configuration that resembled the lines in a radioactive board. The team then used a technique called electron beam lithography to place electrical contacts at the ends of the nanowires in order to show that the array was electronically active. The tiny arrangement wasn't a circuit yet, but it was the first step showing that separate nanowires could communicate with one another.

The next step came at the American Chemical Society meeting in April. Heath and his colleagues at UCI reported making semiconducting crossbars. But in this case, Heath's team placed molecules called rotaxanes, which function as molecular transistors, at each junction. By controlling the input voltage to each arm of the crossbar, the scientists showed that they could make working 1-bit memory circuits.

But molecular crossbars were only part of the success story. Researchers also made heady progress with their favorite nanomaterial, carbon nanotubes. These tiny strands of carbon are among the finest materials in the nanotech world because they have an atomically perfect structure, resembling a rolled-up sheet of chicken wire. (Depending on how these carbon sheets are rolled, so that chains of carbon atoms circle or spiral

Good connections: Molecules can now be crafted into working circuits. Constructing real molecular chips will be a big challenge.

Figure 6.

Science, vol. 294, 21 December 2001, p. 2442.

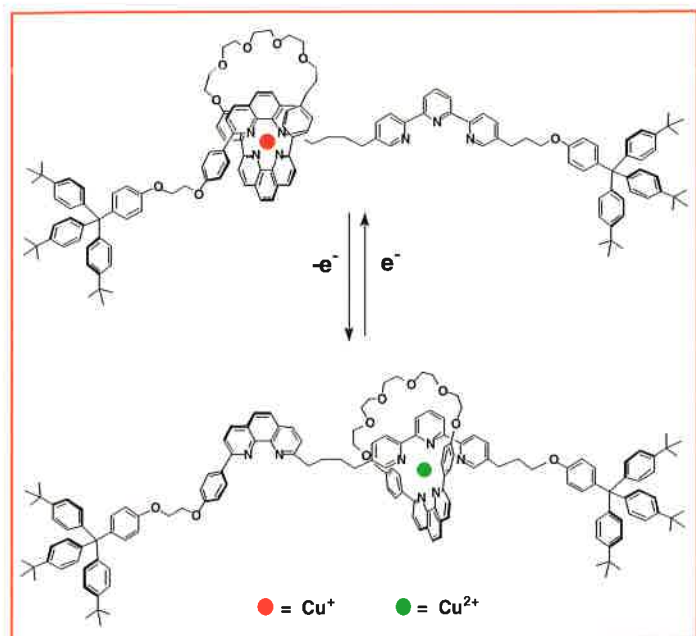


Figure 9 - Un rotaxane complexé à Cu(I) ou Cu(II). Glissement de l'anneau le long de l'axe qui le traverse, sous l'action d'un signal électrochimique.

proposé (figure 9). Le système est fondé sur le couple Cu(I)/Cu(II). Son fonctionnement rappelle celui du caténane de cuivre mentionné auparavant : l'atome de cuivre(I) (en rouge) a un entourage constitué de 4 atomes d'azote. Après oxydation en cuivre (II), le système évolue vers un complexe à 5 coordinats azotés autour du centre métallique, ce qui provoque le mouvement de glissement de l'anneau vers la droite. Ce système est parfaitement réversible. Il correspond à la translation d'un fragment cyclique, dans un sens ou dans un autre, sur une longueur d'environ 1 nm.

Vers des « muscles » moléculaires de synthèse

La fabrication d'objets nanométriques unidimensionnels, que l'on peut contracter ou allonger à volonté, sous l'action d'une impulsion extérieure, représente un défi important. De tels systèmes pourraient constituer des éléments actifs de dispositifs nano- ou microscopiques complexes, en liaison avec l'élaboration de microrobots, de contacteurs électriques ou de valves de petites dimensions, capables de piloter des processus divers (micropompes à applications médicales, circuits électriques de très faibles dimensions, etc.).

Tout un ensemble de travaux porte sur la mise au point de matériaux composites associant généralement un film de polymère conducteur et un film isolant. Le dopage et le « dé-dopage » du polymère conducteur provoquent une dilatation ou une contraction qui se traduisent par un mouvement du dispositif. Des dispositifs millimétriques basés sur de tels principes ont été proposés. Bien sûr, l'utilisation de molécules, subissant au niveau individuel une telle transformation, représente un objectif ambitieux mais important à moyen terme.

En s'inspirant du mode de fonctionnement du muscle strié (le muscle le plus courant), une équipe a décrit récemment un composé capable de se contracter ou de s'allonger sous l'action d'un signal chimique. Là encore, il s'agit d'études réalisées en solution, sur un grand nombre de molécules désordonnées les unes par rapport aux autres. Il est très

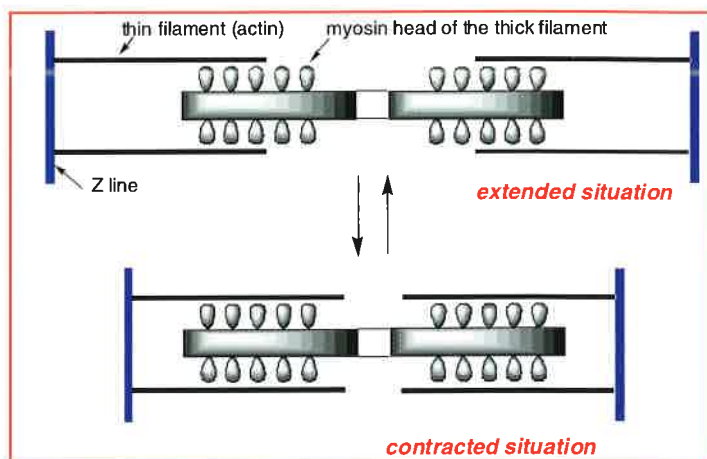


Figure 10 - Une représentation très schématique du fonctionnement du muscle strié.

Le glissement du filament fin le long du filament épais conduit à contracter ou allonger le muscle.

raisonnable de penser que de telles recherches pourront rapidement être transposées au niveau de la molécule isolée. Le principe (très simplifié) du muscle biologique et l'approche utilisée par le groupe de chimie moléculaire sont représentés figures 10 et 11.

Un attrait important d'un dimère de rotaxane réside dans le caractère réversible du mouvement : le coulisage d'un des deux constituants le long de l'autre ne devrait en aucun cas conduire à la dissociation du système. La situation serait probablement très différente si l'on essayait de faire glisser deux filaments l'un sur l'autre, sans que ceux-ci ne soient reliés entre eux par une liaison mécanique (ou topologique).

La synthèse réalisée est complexe. L'une des clés a été de fabriquer un composé précurseur, possédant la topologie désirée. La structure de la molécule, obtenue par diffraction des rayons X, est représentée sur la figure 12.

Les atomes colorés en rouge sont des atomes d'oxygène. Deux atomes de cuivre (I) sont présents (couleur verte). La sous-unité gris clair et celle colorée en gris anthracite sont identiques. Elles sont disposées comme cela est schématisé sur la figure décrivant la stratégie de l'approche : l'anneau gris clair est enfilé par le filament sombre ; ce dernier est rattaché à l'anneau sombre (à gauche) qui est, à son tour, traversé par le filament clair.

A partir du précurseur de la figure précédente, la molécule complète a pu être élaborée. Aujourd'hui, sa mise en mouvement est réalisée par voie chimique (figure 13).

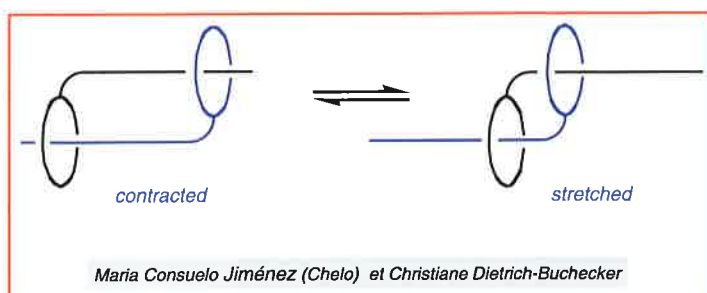


Figure 11.

Un dimère de rotaxane représente la topologie idéale pour interconvertir une structure allongée et un système contracté.

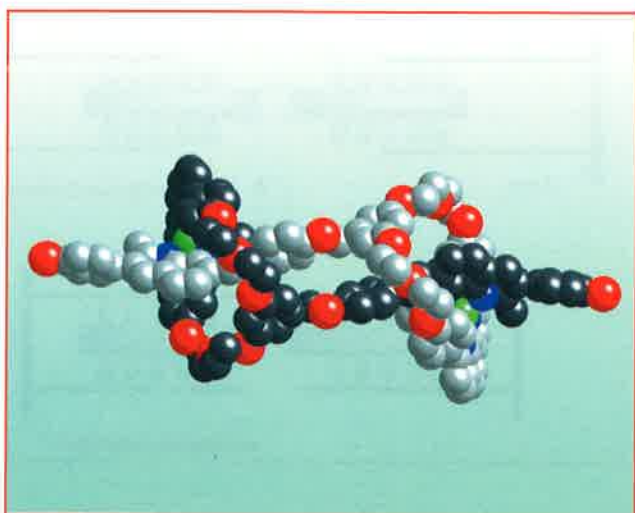


Figure 12 - Structure aux rayons X du précurseur du « muscle » de synthèse.

Le complexe de cuivre (I), de forme allongée, est transformé en complexe de zinc par simple échange de cation. Ceci provoque la contraction du dimère de rotaxane. L'échange inverse a lieu quantitativement par ajout d'un sel de cuivre (I) provoquant instantanément la conversion de la forme contractée en forme allongée. Des travaux sont en cours, afin de synthétiser de nouveaux composés rappelant ceux de la figure précédente, mais dont la mise en mouvement serait plus facile et d'un intérêt pratique plus grand : signal électrochimique ou, mieux, photonique. Notons cependant que la molécule subit un mouvement de grande amplitude, puisque sa longueur hors-tout varie de 8,5 à 6,5 nm (et inversement).

Des machines moléculaires aux dispositifs

Comme nous l'avons mentionné ci-dessus, des machines moléculaires fondées sur des rotaxanes et des caténanes organiques, dont la forme et les propriétés de conduction électrique peuvent être modifiées et contrôlées par un signal externe, ont conduit à des applications spectaculaires dans le domaine de l'électronique et du traitement de l'information au niveau moléculaire. Les possibilités de développement de machines et interrupteurs ont été largement discutées dans la littérature scientifique, mais d'autres possibilités d'applications sont également très prometteuses.

Des capteurs ou détecteurs moléculaires (en anglais « sensors ») dont le fonctionnement serait proche d'une machine moléculaire pourraient voir le jour rapidement. Par exemple, un mouvement moléculaire de grande amplitude pourrait être déclenché par la « reconnaissance » (complexation) d'un substrat ionique ou moléculaire. Ce mouvement pourrait conduire à des modifications importantes de

certaines propriétés physiques de la « machine » (couleur, propriétés d'émission, conductivité électrique, dichroïsme circulaire, etc.) ; ces modifications étant mises à profit pour détecter de faibles quantités de substrat. Le dosage d'espèces ciblées dans les fluides biologiques représente un domaine d'application immense. La mise au point de tels dispositifs passe vraisemblablement par l'organisation des molécules (dépôts sur une surface, cristaux liquides, mono- ou multicouches, etc.). La mise au point de *portes logiques*, analogues à celle de l'électronique, est actuellement en cours. Le principe de ces portes est proche de celui des capteurs mentionnés ci-dessus. En fonction des signaux envoyés de l'extérieur (deux ou plusieurs types différents), la molécule répondra par un signal retour traduisant une fonction (« yes, not, and, or, nor », etc...). L'utilisation d'un signal lumineux provenant de la molécule est particulièrement prometteuse.

Le domaine des *nanodispositifs mécaniques* suscite également un grand intérêt. Il s'agit maintenant d'élaborer de véritables machines dont le mouvement aura une action mécanique conduisant à une opération. Par exemple, dans le domaine médical, certains envisagent de fabriquer *des pompes, des valves ou des leviers nanométriques* fondés sur des machines moléculaires (« drug-delivery »). Il serait ainsi possible d'ouvrir ou de fermer une valve, libérant une quantité donnée d'une molécule à fonction thérapeutique, dans un endroit précis de l'organisme (par exemple, libération d'insuline à partir d'un réservoir, déclenchée par une variation de la concentration de glucose).

Un certain nombre de travaux préliminaires ont déjà vu le jour, portant sur des *actionneurs* (en anglais : « actuators »), capables de contrôler entre autres les mouvements d'un film polymère par voie électrochimique. Un autre exemple spectaculaire est celui d'une « pince », capable de se saisir d'un objet microscopique. Ces travaux reposent sur des objets *microscopiques* (polymères) plutôt que *nanoscopiques*, mais on peut espérer que des molécules isolées ou de petits agrégats moléculaires permettront, à moyen terme, de réaliser des opérations mécaniques analogues. A long terme, on peut espérer que des micro- ou (mieux) nanorobots verront le jour. Ces robots devront posséder des

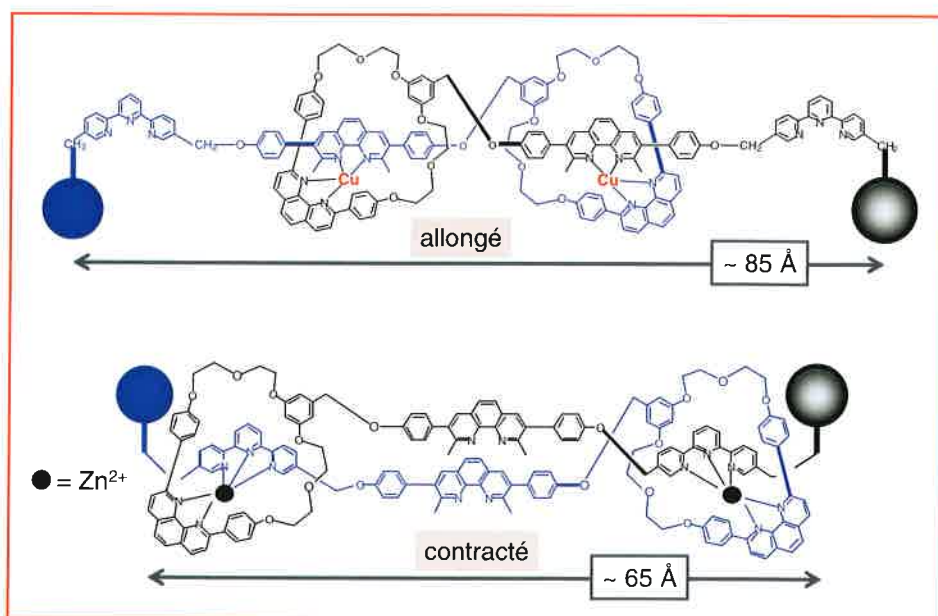


Figure 13 - Les deux états du « muscle ».

« articulations » et des « muscles » nécessairement moléculaires, mis en mouvement par voie chimique, électro- ou photochimique.

La catalyse homogène peut également utiliser le potentiel de machines moléculaires. Là encore, un mouvement contrôlé pourrait permettre de piloter un système catalytique (admission du substrat, mise en route de la fonction catalytique ou son arrêt). A l'inverse, il est intéressant de noter que pratiquement tous les moteurs biologiques sont eux-mêmes des catalyseurs (hydrolyse de l'ATP). Les chimistes seront certainement capables un jour d'élaborer des moteurs, dont la fonction catalytique sera couplée à un mouvement continu, lorsque les réactifs sont transformés en produit (c'est-à-dire par référence au monde macroscopique lorsqu'un combustible est consommé).

La fonction de transport des protéines moteurs, telles que la dynéine ou la kinésine, pourra certainement être mimée par des systèmes de synthèse. Par exemple, nous avons vu que dans un rotaxane, un anneau peut se déplacer le long d'un fil qui le traverse. Si l'on imagine que l'anneau est porteur d'un récepteur moléculaire, la molécule contenue dans le récepteur sera elle aussi déplacée sur une certaine distance. Si l'on est capable de déclencher la libération de cette molécule lorsque l'anneau occupe une position bien définie, on est tout près de réaliser un processus de transport. Par exemple, un rotaxane de ce type dont l'axe traverserait une membrane, pourrait agir comme transporteur d'un substrat donné à travers la membrane. D'une certaine manière, ce comportement rappellerait la manière dont la kinésine transporte les *organelles* dans la cellule, sur de longues distances.

Sans prétendre que le domaine débouchera à court terme sur des applications, nous sommes cependant convaincus que son originalité et son potentiel à long terme sont

indiscutables et devraient conduire à des applications (peut-être pas encore identifiées) importantes.

Une question simple demeure, qui représente un défi particulièrement stimulant pour le chimiste : est-il possible de concevoir et d'élaborer des composés, vraisemblablement à plusieurs constituants, dont la mise en mouvement (déclenchée et entretenue par une réaction chimique, une irradiation lumineuse, etc.) conduise à la production d'une énergie mécanique et, finalement, d'un travail à l'échelle moléculaire ?

Références

- [1] *Accounts of Chemical Research*, numéro spécial sur les machines moléculaires, juin 2001.
- [2] *Structure & Bonding*, volume spécial sur les machines et les moteurs moléculaires, J.-P. Sauvage (éd.), 2001, vol. 99.
- [3] Balzani V., Credi A., Raymo F.M., Stoddart J.F., *Artificial Molecular Machines*, *Angew.Chem. Int. Ed.*, 2000, 39, p. 3348.



Jean-Pierre Sauvage

est directeur de recherche au Laboratoire de chimie organo-minérale à l'université Louis Pasteur de Strasbourg*, membre de l'Académie des sciences.

* Laboratoire de chimie organo-minérale (UMR 7513-CNRS), Faculté de Chimie Institut Le Bel, Université Louis Pasteur, 4 rue Blaise-Pascal, 67070 Strasbourg Cedex.
Tél. : 03 90 24 13 61 ou 03 90 24 13 64. Fax : 03 90 24 13 68.
E-mail : sauvage@chimie.u-strasbg.fr
<http://wwwchimie.u-strasbg.fr/~lcom/>

Formation de chimiste ou d'ingénieur chimiste



ÉCOLE POLYTECHNIQUE
FÉDÉRALE DE LAUSANNE

Un environnement scientifique et géographique idéal...



L'Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL) est l'Ecole sœur et francophone de l'Eidgenössische Technische Hochschule de Zürich (ETHZ).

Située à Lausanne sur les rives du lac Léman, elle comprend :

- 6000 étudiants encadrés par 250 professeurs et 2800 collaborateurs scientifiques et techniques.
- 14 domaines de recherche et d'enseignement scientifiques et techniques dont celui de la chimie.

Les études à l'EPFL <http://scgc.epfl.ch>

La chimie étant une science expérimentale, nos plans d'études dédient une place très importante au travail individuel au laboratoire. Ainsi, les travaux pratiques puis les projets de recherche représentent entre un quart et la moitié du temps de contact entre étudiants et enseignants/chercheurs.

Le Bachelor en sciences (BSc)

Le BSc en sciences de l'EPFL, est une formation de base de 3 ans adapté à une profession interdisciplinaire en chimie et en génie chimique. Parallèlement à sa formation d'ingénieur, l'étudiant bénéficie aussi d'un enseignement non technique en management, création d'entreprise, droit, histoire des sciences, etc.

BSc 1e année : tronc commun de chimie comprenant principalement une solide formation dans les sciences de base que sont les mathématiques, la physique, la biologie et la chimie

BSc 2e et 3e années : spécialisation en chimie ou génie chimique. L'étudiant approfondit ses connaissances en méthodes analytiques et spectroscopiques, chimie inorganique, synthèse organique, chimie biologique, chimie physique et biophysique ou en génie chimique comportant les sciences des procédés et des réacteurs, la biotechnologie, les polymères et les matériaux.



Les Diplômes d'ingénieur avec Master

Les titulaires du Bachelor européen entrent sur dossier, dans le Diplôme d'ingénieur EPFL avec Master en chimie ou Master en ingénierie chimique. Cette formation avancée est répartie sur un an et un semestre de travail expérimental dans un de nos Laboratoires de recherche ou dans l'industrie. La majeure partie des cours est dispensée en anglais de manière à immerger les étudiants francophones dans un environnement international.

Admission à l'EPFL : http://daawww.epfl.ch/daa/sac/fr_sac_guide_pratique.htm

Pour les étudiants français, admission directe pour les titulaires d'un baccalauréat de l'enseignement du second degré avec une moyenne générale égale ou supérieure à 70% dans les branches "Mathématiques, Physique ou Chimie" (mention bien), la langue maternelle et une autre langue moderne

La Section de chimie et de génie chimique, c'est...
**une formation de qualité suisse
avec un diplôme reconnu en France.**

- **22 professeurs de chimie et génie chimique avec des méthodes modernes d'enseignement (Information Center, e-learning).**
- **250 étudiants.**
- **des partenariats d'échange avec les plus prestigieuses Ecoles de chimie du monde.**
- **des laboratoires d'enseignement à la pointe de l'instrumentation moderne.**
- **des laboratoires de recherche de renommée internationale.**

Contact : Section de chimie et de génie chimique, EPFL - BCH, CH-1015 Lausanne;
tél : +41 216 939 850; fax : +41 216 939 855; e-mail : jean-luc.marendaz@epfl.ch



ÉCOLE POLYTECHNIQUE
FÉDÉRALE DE LAUSANNE

NOUVEAU PROGRAMME DOCTORAL DE CHIMIE A L'ECOLE POLYTECHNIQUE FEDERALE DE LAUSANNE

Le Programme Doctoral de Chimie et de Génie Chimique s'adresse à tous les étudiants diplômés en chimie, génie chimique, biochimie... et vous offre une excellente post-formation rémunérée. Il forme, par la recherche académique, des ingénieurs-chimistes et des chercheurs en sciences moléculaires qui sont fondamentales pour les sciences de la vie et les sciences des matériaux.

Tous les aspects modernes en biotechnologie, chimie biophysique, chimie, biologie moléculaire, chimie bioorganique et bioinorganique, chimie préparative inorganique et organique, produits naturels et synthèse orientée, glycochimie et glycobiologie, chimie physique, chimie théorique, modélisation moléculaire, électrochimie, spectroscopie, chimie analytique, photonique et sciences des surfaces, peuvent y être approfondis.

Notre Ecole offre la possibilité aux chimistes et biochimistes de devenir experts dans la fabrication de substances sophistiquées et dans des matériaux à haute valeur ajoutée utilisant les méthodes de génie chimique et de biotechnologie les plus actuelles.

Notre Programme bénéficie de collaborations privilégiées avec nos voisines, les Universités de Genève et Lausanne et d'un partenariat particulier avec l'Ecole Polytechnique de Palaiseau près de Paris et les Universités de Paris 6, Paris 11, Bordeaux et Louvain-la-Neuve en Belgique.

La description des différents laboratoires participant à notre programme, avec description des domaines de recherche, se trouve à l'adresse suivante :

http://scgc.epfl.ch/prof_mer_scgc.htm.

L'accès aux formulaires de candidature se trouve sous le lien :

<http://www2.epfl.ch/VPFormation/EcoleDoctorale/page6909.html>

dans la rubrique "Informations pratiques".

L'Ecole Doctorale offre ainsi des cours de haut niveau dans les douze programmes doctoraux de l'Ecole, permettant des interactions dépassant le cadre spécifique de chaque laboratoire. Ils sont répertoriés dans le livret des cours de l'Ecole doctorale que vous trouverez sous le lien suivant : <http://www2.epfl.ch/VPFormation/DoctoralSchool/page8772.html>.

Des pages donnant des informations plus générales sur le doctorat à l'EPFL se trouvent sous le lien <http://www2.epfl.ch/VPFormation/EcoleDoctorale>.

Synthèse organique : quel avenir ?

Voilà l'exemple parfait de question piège...

En apparence, il est facile d'y répondre : tous les spécialistes de tout domaine pensent à ses lendemains, à quelques moyens pour le faire évoluer dans ses aspects fondamentaux aussi bien que dans ses applications. Leurs réflexions alimentent les repas et les soirées de congrès et colloques aussi bien que les rencontres avec les « décideurs » (ou celles entre « décideurs » eux-mêmes en l'absence de tout spécialiste...); elles remplissent aussi les nombreux projets de recherche qu'il faut à longueur de temps produire aux organismes de tutelle, responsables d'actions prioritaires etc...

Mais écrire un article de quelques pages décrivant la vision du futur est un autre exercice dans lequel bien peu acceptent de se risquer. Le manque de temps, bien sûr, est une cause importante, mais la raison principale paraît résider dans une sorte de « pudeur » : faire des prévisions sur l'avenir, c'est dévoiler un peu de ses pensées personnelles avec la crainte inévitable d'être banal, peu ambitieux et déjà un peu dépassé. Et puis, politiquement, peut-il être tentant, en France notamment, de parler du devenir de la synthèse organique quand on voit fondre les moyens et disparaître les fleurons de la recherche industrielle dans ce domaine. Il y a chez les plus anciens du regret et des craintes qu'ils ne souhaitent pas exprimer de peur, ce qu'il ne faut surtout pas faire, de décourager les plus jeunes.

Cette partie sera donc limitée, en tous les cas plus limitée que ce que nous avions souhaité dans notre insondable candeur. Toutes ces réserves des « Anciens » étant apparues, nous avons délibérément fait appel à un très jeune pour nous donner, avec enthousiasme, sa vision de l'évolution de notre domaine et nous dire sa confiance dans le rôle d'une synthèse créative et à l'écoute des autres. Philippe Compain est déjà un habitué de cette revue dans laquelle il a écrit deux articles remarquables alliant science et réflexion sémantique. Il fait ici le *pari de la simplicité*. Merci à lui d'avoir pris le risque de l'exprimer.

Comme déjà vu auparavant, la recherche de nouveaux médicaments constitue, à l'interface de la chimie et de la biologie, une des préoccupations constante du chimiste de synthèse qui a beaucoup apporté à la thérapie de nombreuses maladies, contribuant notablement à l'allongement et à la qualité de la vie. Dans ce secteur, l'engouement de certains de nos « décideurs » pour le « tout biologique » nous fait craindre des lendemains encore plus

désenchantés. Serge Halazy, homme de terrain confirmé, nous livre sa vision des années à venir dans lesquelles les petites molécules, et donc la synthèse, continueront à jouer un rôle important. Nous lui sommes reconnaissants, non seulement de sa contribution, mais aussi de ses encouragements à poursuivre les efforts.

Mais quels efforts ?

Tout d'abord celui de toujours découvrir de nouvelles réactions, de peaufiner celles qui existent. L'outil s'en trouvera amélioré dans tous ses aspects mais, et peut-être surtout, des édifices moléculaires ou supramoléculaires inédits deviendront accessibles avec de nouvelles propriétés génératrices de collaborations promettant des idées originales et fructueuses. Mais pour cela, il faut que ces réactions soit réellement **nouvelles** et basées sur des concepts innovants. Ensuite, de ne pas faire « de l'art pour l'art » : la synthèse organique n'est pas une fin en soi et les acteurs du futur devront tout à la fois, ce que font heureusement déjà les acteurs actuels, se soucier autant d'applications que d'innovation. Pour cela, **l'interface avec toutes les autres disciplines est primordial** : la synthèse peut et doit être un maillon essentiel d'actions pluridisciplinaires axées vers le « mieux être » de l'ensemble de la population.

Sur ce point, le problème de l'utilité de la synthèse totale est une préoccupation constante de notre communauté et de nos interlocuteurs. L'article de Istvan Markó, qui conclut cette partie, donne un point de vue sur les défis qui se posent en ce secteur.

Reste un dernier problème, toujours débattu et encore imparfaitement résolu : comment, sans forfanterie mais aussi sans fausse modestie, faire passer l'idée que l'apport de la synthèse est essentiel dans le développement de nombreuses applications et faire que nos partenaires (par exemple du secteur biomédical) expriment clairement que « leur » découverte était celle d'une équipe dans laquelle le chimiste avait joué un rôle important. Notre reconnaissance, et par voie de conséquence les moyens qui seront mis à disposition, pour découvrir de nouvelles réactions, de nouvelles molécules, de nouveaux matériaux, sont au prix d'un **effort de vulgarisation** que notre communauté n'a encore qu'imparfaitement abordé.

La synthèse organique : quel avenir ? Celui que sa volonté de communiquer saura lui donner.

Le pari de la simplicité

Le simple et le complexe en synthèse organique

Philippe Compain

Summary

The challenge of simplicity. The simple and the complex in organic synthesis

Simplicity may be defined by the combination of simplicity and complexity within the context of a dynamic relationship between means and ends. The quest for simplicity constitutes the basis for all future challenges of organic synthesis: diversity, selectivity, green chemistry, and beauty. Due to the infinity of structures, i.e. properties, that has to be discovered, the focus of synthetic research is shifting gradually from target-oriented synthesis to diversity-oriented synthesis. A scientific approach based on the power of the molecular construction game and guided by an ideal for simplicity, has a high potential for discovery. For example, the creative combination of synthetic methodologies, mixing simplicity and maximization of structural complexity, is a powerful tool to produce surprising molecular structures or to uncover unexpected properties. Access to an infinite molecular diversity that would generate a new man-made complexity, comparable to Life itself, would raise fundamental questions such as what is Life? What are the root properties of Life? Where is the frontier between inanimate matter and living matter, between the natural and the non-natural?

Mots-clés Key-words

Synthèse organique, prospective, diversité, simplicité, épistémologie.
Organic synthesis, futurology, diversity, simplicity, epistemology.

« *Voyageur il n'est point de chemin, en marchant se construit le chemin* » (A. Machado) [1].

Toute démarche scientifique est une aventure dont le but est de trouver du nouveau. L'imprévisible est donc par définition au cœur même des sciences théoriques et expérimentales. *Quel sera le futur de la synthèse organique* est une question d'autant plus stimulante qu'il est impossible d'y répondre sans prendre le risque de se tromper lourdement. Et pourtant, si nous cherchons à nous définir comme scientifique, ou plus largement à définir la spécificité de la synthèse organique en tant que science, cette question est fondamentale. Ainsi, selon le philosophe P. Ricoeur : « *Les symboles qui règlent notre identité ne proviennent pas seulement de notre présent et de notre passé mais aussi de nos attentes à l'égard du futur. [...] L'identité d'une communauté ou d'un individu est aussi une identité prospective* » [2]. Tout à la fois un art, une science et une industrie, la chimie occupe une position stratégique à l'interface de la biologie, de la géologie, de l'astronomie, de la physique, de la science des matériaux et même des sciences historiques [3] ! Mais la multiplicité des interfaces peut aussi conduire à une position marginale. Le risque est grand pour la chimie d'y perdre son âme en étant « *partout et nulle part à la fois* » [4] et de devenir une simple technologie au service des autres sciences et de leurs buts. Alors que la physique, entre deux infinis microscopiques et macroscopiques, tend vers une théorie du tout [5], touche au mystère des origines et la biologie à celui du vivant, la chimie semble en quête d'un grand « *frisson cognitif* » [6]. L'identification d'un dessein, d'un but à atteindre, ou tout simplement d'un rêve, pourrait contribuer à définir ou à redéfinir la nature épistémologique de la chimie et plus particulièrement de la chimie organique. L'interrogation presque inquiète que l'on sent dans le titre de la revue de

D. Seebach publiée en 1990, *Organic Synthesis - Where now?*, résonne toujours comme un défi [7]. Quel futur pour la synthèse organique en tant que science ? Quel chemin tracer entre ces deux abîmes : devenir une technologie, devenir l'autre (le biologiste ou le physicien) ?

Pour tenter de répondre à cette interrogation fondamentale, il faut faire appel d'avantage à l'intuition qu'à la rationalité. Une démarche prospective est forcément plus qualitative et subjective que logico-déductive. Ce n'est pas en prolongeant les courbes que l'on peut deviner et inventer le devenir de la synthèse organique. La synthèse totale de n'importe quelle molécule complexe en une étape avec 100 % de rendement de façon complètement stéréosélective n'est probablement pas l'objectif scientifique suprême à atteindre. Pour imaginer mais aussi inventer l'avenir de la synthèse organique, il faut peut-être s'inspirer de ce magnifique vers de R. Char : « *Agir en primitif et prévoir en stratège* » [8], faire preuve d'instinct, de réactivité, de créativité face à l'incertitude, tout en restant dans le cadre conceptuel de cette discipline scientifique. Tenter d'appliquer cette formule, c'est combiner ce que le poète F. Hölderlin appelait « *les deux états idéaux pour l'homme : l'extrême simplicité et l'extrême culture* » [9], c'est-à-dire pour le chimiste organicien, le simple et le complexe.

Complexité

Depuis sa naissance, symbolisée par la synthèse de l'urée en 1828 par F. Wöhler, la synthèse organique s'est caractérisée par une complexité sans cesse croissante au niveau des méthodes utilisées et des cibles visées. La course vers des sommets toujours plus hauts a permis de conquérir de nombreux « Everest moléculaires » [10], comme la palytoxine [11] ou la calcheamicine γ_1 [12], qui cumulent presque tous les éléments possibles de complexité : dimension,

multiples centres asymétriques, taille et connectivité des cycles, nouvelles fonctions chimiques, instabilité. La même tendance a aussi accompagné le développement des réactifs. Alors qu'en 1944, R.B. Woodward, lors de la synthèse totale de la quinine [13], n'avait presque pour seules armes que des acides ou des bases simples, le chimiste organicien dispose aujourd'hui de réactifs aussi élaborés que l'AD-mix ou les catalyseurs de métathèse. De façon plus générale, une prise de conscience de la complexité a récemment émergé en philosophie des sciences. Ce mouvement a progressivement montré les limites d'une pensée scientifique simplificatrice qui serait uniquement fondée sur une approche quantitative et réductionniste. Le principe de séparabilité qui isole les objets de leur contexte et conduit au cloisonnement des disciplines scientifiques est également remis en cause. La pensée complexe a pour objectif de traiter l'incertitude et de prendre en compte les phénomènes qualitatifs et les propriétés émergentes (« *le tout est plus que la somme des parties* ») [14]. Cette approche globale, initiée par le philosophe des sciences E. Morin [15], cherche à relier et à contextualiser. Elle met en évidence que toute démarche scientifique est un processus dynamique où les moyens pour atteindre une fin modifient nécessairement cette fin et engendrent ainsi de nouveaux moyens.

En synthèse organique, cette évolution vers une intelligence de la complexité s'est traduite par une plus grande volonté de raisonner « à la frontière de ». La chimie supramoléculaire, « *la chimie au-delà de la molécule* » [16], s'est construite autour des liaisons intermoléculaires et a conduit à des concepts aussi fondamentaux que la reconnaissance moléculaire ou l'auto-organisation. La synthèse organique s'ouvre de plus en plus aux autres disciplines scientifiques et, dans une approche interdisciplinaire, intègre leurs problématiques, cherche à apporter ses propres solutions et utilise la force de l'analogie pour progresser elle-même. Ceci est particulièrement vrai avec la biologie comme le démontre la création de nouvelles sous-disciplines comme la chimie bioorganique ou la génétique chimique (« *Chemical genetics* ») [17]. En suivant une démarche biomimétique, la synthèse organique a pu incorporer les anticorps catalytiques parmi ses réactifs traditionnels, trouver de nouvelles stratégies de synthèse ou concevoir des molécules artificielles bien plus actives que leurs modèles naturels. A l'heure du défi constitué par l'aventure post-génomique et ses dizaines de milliers de nouvelles cibles biologiques, la diversité chimique, la chimiodiversité, est devenue un élément essentiel de la complexité. On estime entre 10^{62} [18] et 10^{200} [19] le nombre de molécules organiques de poids moléculaire inférieur à 850 que l'on pourrait théoriquement découvrir ou imaginer. Alors que le nombre de molécules décrites dans les *Chemical Abstracts*

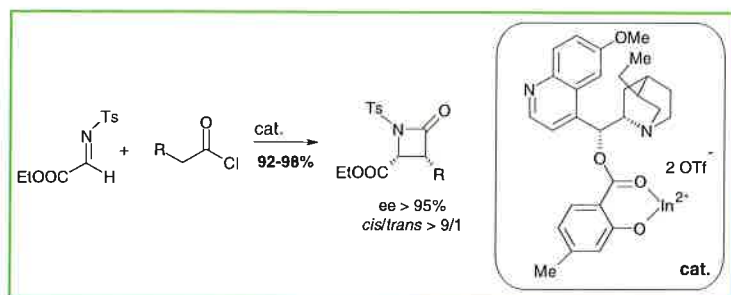


Schéma 1.

tourne autour de $25 \cdot 10^6$, le territoire connu pour le chimiste organicien n'est même pas de quelques nanomètres carrés à l'échelle de la Terre dont la surface est de $5 \cdot 10^{20}$ mm². La quête d'une nouvelle *terra incognita*, aussi grande qu'une moitié d'infini, est en train de renverser de nombreux paradigmes en synthèse organique. Le chimiste, dans une démarche devenue globalisante, pense de plus en plus en termes de propriétés et non simplement de structures moléculaires, comme le souligne cette phrase d'A. Eschenmoser : « *The emphasis in synthetic research is shifting toward the synthesis of properties and not just compounds* » [20]. Le champ des possibles moléculaires devenant une infinité de propriétés physiques ou biologiques nouvelles à explorer, la synthèse n'est plus verrouillée sur la molécule naturelle, cible unique et intangible. Au contraire, son but est de produire rapidement un grand nombre de structures avec pour seul critère la nouveauté. C'est une inversion complète de paradigme. La priorité n'est plus la synthèse de la cible, mais la diversité de la synthèse elle-même. Après l'ère de la « *target-oriented synthesis* » symbolisée par E.J. Corey et l'analyse rétrosynthétique [21], nous assistons à la naissance de la « *diversity-oriented synthesis* » théorisée par S.L. Schreiber [22]. Pour de nombreux chimistes, le grand dessein à atteindre en synthèse organique s'est longtemps confondu avec le dessin de la cible à synthétiser. C'est ainsi que la synthèse de la vitamine B-12 en 1973 par R.B. Woodward et A. Eschenmoser a pu sembler à la fois comme l'aboutissement mais aussi comme la mort scientifique de la synthèse organique à partir du moment où il semblait possible de faire n'importe quelle molécule. La prise en compte de la complexité et de sa composante essentielle, la diversité, a bouleversé les notions de buts et de moyens. La stratégie de synthèse, le moyen, devient la partie essentielle du but, c'est-à-dire de la volonté, dans une approche globalisante, d'explorer l'infinité des « *molécules-propriétés* » non encore découvertes. Dans ce contexte, le prochain grand défi de la synthèse organique pourrait être celui de la simplicité ou plus précisément de la complexité.

Simplexité

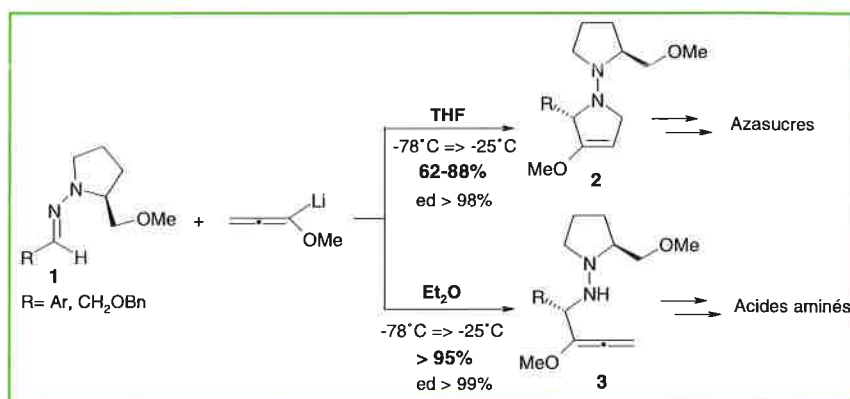
« *One could create the richest possible reality by the most economical means, and this, it now seemed to me, was everywhere apparent: in the beautiful economy by which millions of compounds could be made from a few dozen elements, and the hundred-odd elements from hydrogen itself...* » (O. Sacks) [23].

La simplexité, c'est s'attacher à l'idée simple pour affronter ou générer le complexe. Inversement, c'est aussi créer un outil complexe pour simplifier un processus synthétique comme dans le cadre des catalyseurs chiraux bifonctionnels (schéma 1) [24].

La simplexité pourrait se définir par la combinaison de la simplicité et de la complexité dans le cadre d'une relation dynamique entre moyens et fins [25]. L'addition diastéréoselective du méthoxyallène lithié sur les SAMP-hydrazones **1** est une illustration simple de cette notion (schéma 2). Un changement subtil de solvant, de l'éther éthylique au THF, permet d'obtenir soit une pyrrolidine fonctionnalisée **2**, soit un hydrazinure α -allénique **3** [26]. Ainsi, la flexibilité de la méthodologie, et donc la diversité structurale qu'elle induit, est obtenue par un procédé simple qui influe sur le but à atteindre et l'oriente vers deux familles

de molécules possédant un intérêt biologique différent, les azasucres et les acides aminés.

De façon plus fondamentale, la dialectique du simple et du complexe est au cœur de tous les grands défis qui font la spécificité de la synthèse organique. La simplicité sous-tend les notions de création, de diversité, de sélectivité et de beauté. L'avenir de la synthèse organique pourrait bien être l'histoire d'une quête sans fin du simple dans un environnement complexe de structures et de concepts.



Synthèse et simplicité

La question n'est plus tant de savoir que nous pouvons faire n'importe quelles molécules complexes, mais de réduire au maximum l'investissement pour atteindre l'infinité des nouvelles « structures-propriétés » théoriquement accessibles. Dans le cadre de synthèses orientées vers la diversité, l'objectif est de générer de nouvelles molécules complexes en un minimum d'étapes en utilisant des méthodologies judicieusement choisies. L'objectif est le même pour ce que K.B. Sharpless a appelé la « click chemistry » [27], mais avec un souci de simplification supplémentaire. Seules les réactions de création de liaisons carbone-hétéroatome qui sont stéréospécifiques, efficaces, et qui utilisent des conditions réactionnelles simples sont sélectionnées. Paradoxalement, ce sont typiquement des réactions anciennes de la chimie organique (cycloadditions dipolaires, substitutions nucléophiles d'hétérocycles tendus ou additions oxydantes sur des doubles liaisons). La création plus difficile de liaison carbone-carbone est systématiquement rejetée. Un exemple caractéristique de ce type d'approche est présenté sur le schéma 3. Le composé tricyclique 5 est ainsi synthétisé efficacement en trois étapes à partir du bis-époxyde 4 et peut-être identifié comme un mime original de stéroïdes [27]. La stratégie utilisée peut parfaitement être adaptée à une synthèse combinatoire.

D'un point de vue purement stratégique [28], la « click chemistry » en concentrant ses forces sur la diversité et non plus sur la synthèse d'une seule structure intangible voit sa liberté d'action démultipliée. De nouvelles méthodologies doivent être inventées et développées pour aller encore plus loin dans cette direction comme cela a été montré récemment par la combinaison de réactions domino avec des réactions à composants multiples [29]. En faisant le choix d'une simplification apparente des moyens utilisés, le chimiste peut espérer atteindre des structures de plus en plus originales et ainsi faire des avancées qualitatives dans

la recherche de nouvelles propriétés. La synthèse organique peut alors espérer hisser sa puissance créatrice à la hauteur de celle de son plus ancien maître : la Nature. La biologie est caractérisée par une complexité extrême, mais théoriquement limitée à un nombre fini de structures [16]. Le chimiste n'a pas à sa disposition une combinatoire de plusieurs millions d'années, mais en s'inspirant du précepte pascalien « *Nature diversifie et imite* » [30] et en relevant le défi de la simplicité, l'élève peut espérer dépasser le maître et atteindre une nouvelle complexité artificielle.

Le simple comme nouveau moteur de la création

De façon paradoxale, la créativité s'épanouit toujours dans un cadre rigide et contraignant. Le vivant est né de l'action du hasard, mais aussi de la nécessité selon le mot célèbre de Démocrite. De nombreux poètes, dont J.L. Borges [31], ont souligné qu'il était plus facile d'écrire un sonnet que de la prose. Il en est de même pour la synthèse organique. La synthèse totale d'une molécule naturelle complexe est un puissant moteur de découvertes [32]. Dans cette discipline, il n'existe aucun compromis possible, aucune échappatoire à la structure intangible donnée par la nature. Si à la fin d'une longue synthèse totale vous créez, malgré une étude modèle ou théorique, une liaison carbone-carbone possédant la mauvaise configuration, vous êtes dans l'obligation absolue de comprendre et d'innover pour éviter un échec cuisant [33]. En ne mettant plus la cible synthétique mais la diversité au cœur de la synthèse organique, le risque peut sembler grand de perdre l'entrave nécessaire à toute innovation. Pour que cette quête de la diversité n'ait pas un intérêt purement quantitatif, il faut lui imposer le principe d'économie comme cadre rigide dans lequel s'épanouira une créativité qualitative. Dans ce changement de paradigme, c'est la recherche constante de la plus grande simplicité qui est la force motrice de la création. De récentes avancées en chimie organique prennent leur source dans cette recherche du simple. La chimie supramoléculaire est née en partie de la volonté de faire rapidement des édifices moléculaires complexes par auto-assemblage au moyen d'interactions intermoléculaires et non plus par un long processus multi-étapes de formation de liaisons covalentes [16]. L'acte fondateur de la chimie combinatoire a été le renversement du dogme de pureté qui a permis, par la simplification des procédures de traitement et le test de mélanges, d'accélérer la découverte de nouvelles têtes de série. Le groupe de S.V. Ley a récemment décrit la synthèse d'un alcaloïde tétracyclique, la (+)-plicamine, en utilisant uniquement une

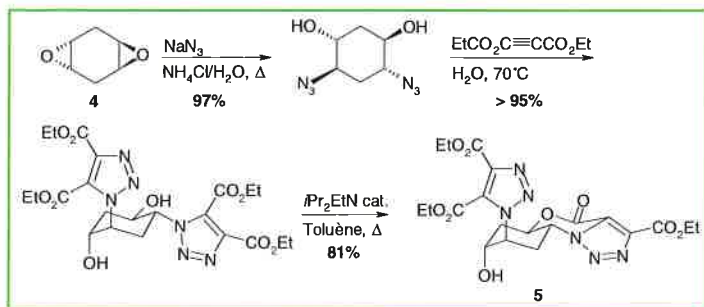


Schéma 3.

combinaison de réactifs supportés, évitant ainsi la purification fastidieuse des produits formés par les méthodes chromatographiques conventionnelles [34].

Les défis de la simplicité

Tenter d'appliquer le principe d'économie passé à la postérité sous le nom de « rasoir d'Ockham » en suivant la règle du philosophe franciscain « *il est futile de faire avec plus ce qui peut être fait avec moins* » [35] impose un cadre intellectuel rigide propice à la découverte. Car sous la simplicité apparente se dissimule une redoutable complexité. Ainsi, la quête du simple constitue le fondement de tous les futurs grands défis de la synthèse organique : sélectivité, chimie verte, économie d'atomes, beauté.

L'une des étapes les plus importantes de cette quête devra être marquée par l'abandon des groupements protecteurs qui furent longtemps le symbole de notre ingéniosité mais sont aujourd'hui de plus en plus celui de notre incapacité à contrôler la sélectivité. Le chimiste utilise des molécules équipées de lourdes armures qui les font ressembler de façon un peu ridicule à un chevalier médiéval hissé péniblement sur son cheval avant de partir au combat [36]. La volonté de faire simple, c'est tenter de réduire au maximum l'utilisation des groupements protecteurs en cherchant à comprendre et à maîtriser la régio- et la chimiosélectivité, mais aussi en trouvant de nouvelles alternatives. La synthèse rapide de la (+)-hyacinthacine A₂ en 6 étapes est un exemple encore imparfait vers ce but [37]. La benzylation régiosélective de l'alcool allylique **7** permet de différencier les deux hydroxyles secondaires issus de l'addition diastéréosélective du divinyl zinc sur le 2,3,5-tri-O-benzyl-D-arabinofuranose **6** (schéma 4). De groupement protecteur lors de la réaction d'oxydation de Swern, l'ester de benzoyle devient groupement partant lors de la formation du cycle pyrrolidinique **8**. Lors de cette étape, l'atome d'azote est protégé par un groupement allylique qui sera utilisé pour achever le squelette bicyclique de la (+)-hyacinthacine A₂ par réaction de métathèse. Ainsi, l'impératif de simplicité a conduit à faire de l'armure plus qu'une armure : le groupement protecteur devient un élément clé de la stratégie de synthèse en prenant le rôle de nucléofuge ou d'élément de construction [38].

Simplifier et rendre possible la synthèse de molécules aussi complexes que les glycoconjugués ou les dendrimères peptidiques a conduit à développer des méthodes innovantes de conjugaisons chimiosélectives qui permettent de former dans des conditions douces une liaison covalente, sans protection des autres fonctions présentes [39]. Cette méthodologie exploite habilement la réactivité unique de deux fonctions chimiques données. Dans l'exemple

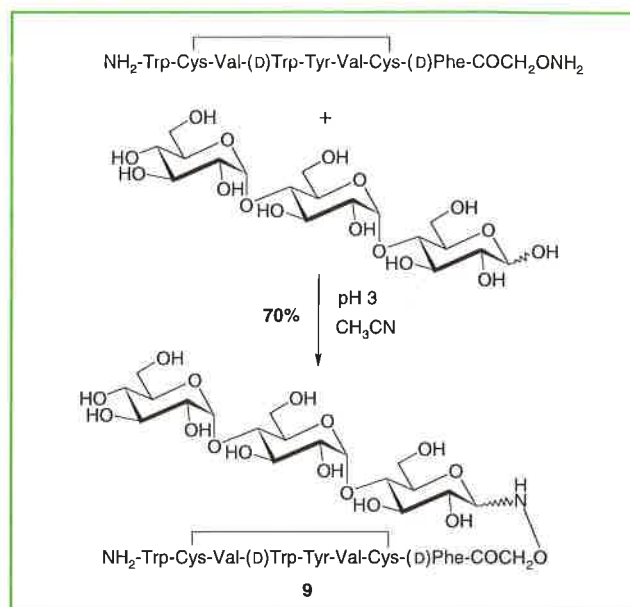


Schéma 5.

présenté sur le schéma 5, le néoglycopeptide **9** est synthétisé de façon remarquablement simple, sans protection de la partie oligosaccharidique et peptidique, par formation chimiosélective d'un lien oxime qui mime la liaison glycosidique naturelle [40].

D'autres défis attendent le chimiste organicien. Le progrès étant indissociable de la notion de développement durable, la chimie doit évoluer vers une « chimie verte » dont la principale problématique est la recherche du simple [41]. Cette nécessaire contrainte est à nouveau un fabuleux moteur d'innovation. Le chimiste doit inventer des réactions de plus en plus efficaces et simplifier au maximum les conditions réactionnelles pour limiter l'utilisation de produits et de solvants polluants. Revenir à l'eau, un des quatre éléments essentiels de la physique aristotélicienne, est à la fois un défi complexe posé à la synthèse organique et une formidable opportunité de mettre en évidence des réactivités uniques qui ne seraient pas observées avec des solvants classiques. La sélectivité, la catalyse et l'économie d'atome sont les trois enjeux principaux de la chimie verte. Dans ce dernier concept théorisé par B.M. Trost [42], il s'agit d'intégrer tous les atomes des réactifs dans le produit attendu de la réaction. Associée au développement de nouvelles réactions catalytiques, l'économie d'atome peut se révéler particulièrement efficace comme dans le cadre de la synthèse du macrodiolide polyfonctionnalisé **10** (schéma 6) [43].

La beauté en science réside principalement dans l'économie pure des moyens. En mathématiques, les démonstrations les plus belles sont toujours les plus simples. Il en va de même en synthèse organique où l'élégance est toujours associée à la notion de simplicité. Dans cette science artistique, créant ses outils et ses objets d'études, l'esthétique est une composante essentielle de l'innovation. L'art du raccourci synthétique, le pouvoir d'attraction de molécules à la fois simples et belles comme le cubane [44] ou le dodécahédane [45], inspire le chimiste et stimule sa *vis creativa*, sa force

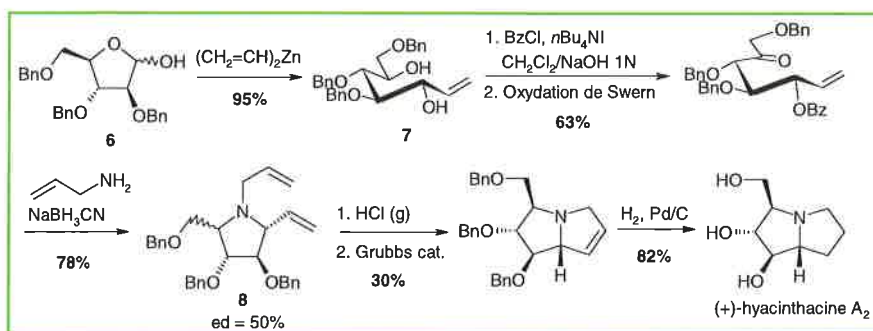


Schéma 4.

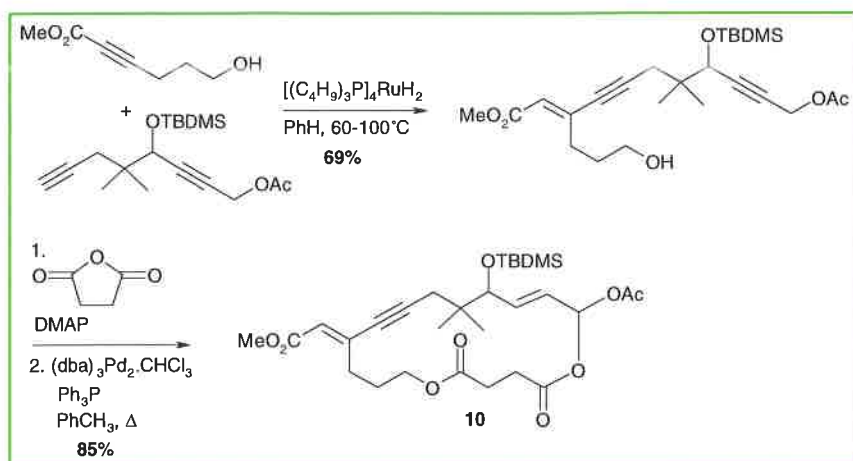


Schéma 6.

créatrice. Les réactions à composants multiples sont de formidables bijoux de simplicité dans leurs approches de la diversité tout en satisfaisant les critères d'économie d'atomes, de sélectivité, de généralité et de convergence [46]. Selon K.B. Sharpless [27], I. Ugi, grâce à sa réaction à quatre composants, peut-être ainsi considéré à la fois comme un pionnier génial et comme le second après la Nature en chimie combinatoire. Le stratagème élégant présenté schéma 7 consiste à transformer une cycloaddition dipolaire classique en réaction à trois composants en dissociant l'espèce dipolaire en deux précurseurs stables (un acide aminé et une cétone). En une réaction, il est ainsi possible de préparer théoriquement 400 000 composés tricycliques à partir de produits commerciaux [47]. Ce raccourci vers la diversité possède à la fois une grande qualité opérationnelle et esthétique. La recherche du simple pour affronter le complexe se retrouve une fois encore associée aux fondements de la synthèse organique, art utile par excellence.

Conclusion

« N'ira pas loin celui qui sait d'avance où il veut aller » Napoléon [48].

L'histoire du vivant est celle d'un va-et-vient constant entre diversité et complexité. L'océan originel prébiotique était sans doute riche de composés possédant une grande variété structurale avant que l'évolution ne sélectionne des molécules capables de s'auto-organiser et d'atteindre des propriétés émergentes aussi complexes que la pensée. C'est maintenant cette pensée rationnelle qui est en mesure d'engendrer une variété infinie de structures et de propriétés dont découlera une nouvelle complexité.

Mettre la diversité au cœur de la synthèse organique, c'est optimiser sa puissance de construction en libérant la créativité et l'imagination pour inventer de nouvelles « molécules-propriétés » sans limite d'aucune sorte. C'est utiliser la force de l'analogie et du hasard, se placer aux frontières et forger des espèces hybrides mêlant éléments structuraux de biomolécules et fonctionnalités chimiques nouvelles. Cette liberté de création totale, loin de faire de la synthèse organique un jeu esthétique inutile, transforme cette discipline en une source pratiquement infinie de moyens, de

modèles et d'objets. Mettre la diversité au cœur, c'est donc redonner à la synthèse organique une place centrale en science en construisant une nouvelle complexité comparable à celle de la Nature.

Avant de mettre le pied sur cette nouvelle *terra incognita*, si démesurément riche en objets magnifiques, effrayants, salutaires ou stériles, ce continent gigantesque qui n'existe pas encore et qu'il faudra découvrir autant qu'inventer, le chimiste organicien peut trouver dans la recherche du simple à la fois un guide et une force créatrice. La notion de simplicité, qui traduit la richesse de l'interdépendance entre complexité et simplicité, permet d'instaurer un rapport souple et dynamique entre moyens et fins. Dans une chimie focalisée sur la cible, le potentiel de découverte est tout entier lié à la

structure de cette cible : choisir la vitamine B₁₂ conduit de façon attendue à des progrès dans la synthèse des porphyrines et de façon inattendue aux règles de Woodward-Hoffman. En se libérant d'une cible intangible, le chimiste organicien peut simplifier des structures naturelles complexes afin d'augmenter leurs activités, mais aussi modifier leurs fonctions et découvrir ainsi de nouvelles applications qui dépassent le cadre de la biologie. La combinaison créative de méthodologies de synthèse, mêlant simplicité et maximisation de la complexité structurale, est une formidable machine à produire des structures moléculaires surprenantes présentant des propriétés inédites. La simplicité rejoint alors l'ancestrale doctrine asiatique de la stratégie fondée sur l'exploitation du « potentiel de situation » et non d'un plan préétabli qu'il faut imposer au monde [49]. Une démarche scientifique focalisée sur la puissance du jeu de construction moléculaire et un idéal de simplicité sont porteurs d'un fort potentiel de découverte. La quête du simple est une source presque infinie d'innovation, tandis que la diversité est le moyen de réaliser l'objectif fixé par F. Bacon, il y a maintenant quatre siècles, « de reculer les bornes de l'Empire Humain afin de réaliser toutes les choses possibles » [50]. Dans cette chimie nouvelle et opportuniste, la diversité serait l'arc, la corde le simple, et l'inconnu la cible. En exploitant ce dispositif conceptuel, le chimiste pourrait innover au niveau des moyens et des fins, domestiquer le hasard et mieux épouser l'évolution imprévisible du réel au lieu de l'affronter. La synthèse organique pourrait alors prétendre à un maximum

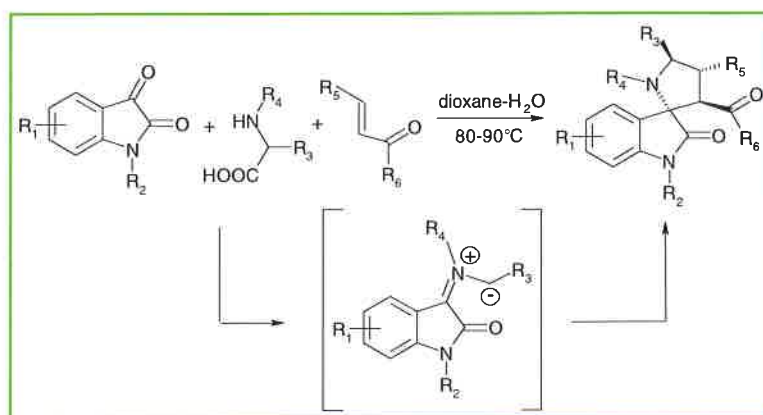


Schéma 7.

d'efficacité et par là même atteindre l'ambition de toute science, c'est-à-dire la « *suprême simplification des règles et donc de la matière* » [51]. Une chimie de la diversité, qui chercherait à engendrer de façon simple une nouvelle complexité, ranimerait des questions aussi fondamentales que celles de la spécificité de la vie ou du rapport entre le vivant et l'artificiel. La synthèse organique, de par son pouvoir créateur, est la seule science qui peut à la fois chercher, dessiner et inventer une frontière entre le vivant et l'inanimé, l'artificiel et le naturel. Combien faudra-t-il de générations de chimistes pour voir des machines moléculaires qui se construisent elles-mêmes, des objets synthétiques vivants ou une intelligence artificielle fondée sur des ordinateurs moléculaires ?

Remerciements

L'auteur tient à remercier Olivier R. Martin, Valérie Desvergnès-Breuil et Sabine Chierici pour leurs commentaires constructifs et avisés.

Notes et références

- [1] « *Caminando, no hay camino, se hace el camino al andar* », A. Machado cité par E. Morin [15].
- [2] Ricoeur P., *L'idéologie et l'utopie*, Seuil, Paris, 1997.
- [3] Walter P., *L'Act. Chim.*, 1999, 11, p. 134.
- [4] Bensaude-Vincent B., Stengers I., *Histoire de la chimie*, La découverte, Paris, 1993.
- [5] Weinberg S., *Le rêve d'une théorie ultime*, Odile Jacob, Paris, 1997.
- [6] Matrieur J.-P., *L'Act. Chim.*, 1987, 3, p. 9.
- [7] Seebach D., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1990, 29, p. 1320.
- [8] Char R., *Fureur et mystère*, Gallimard, Paris, 1962.
- [9] Hölderlin F., *Hyperion*, Gallimard, Paris, 1973.
- [10] Service R.F., *Science*, 1999, 285, p. 184.
- [11] Suh E.M., Kishi Y., *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116, p. 11205.
- [12] Nicolaou K.C., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1993, 32, p. 1377.
- [13] a) Woodward R.B., Doering W.E., *J. Am. Chem. Soc.*, 1944, 66, p. 849 ; b) Woodward R.B., Doering W.E., *J. Am. Chem. Soc.*, 1945, 67, p. 860.
- [14] « *L'organisation en système produit des qualités ou propriétés inconnues des parties conçues isolément* » [15]. Voir aussi : Andler D., Fagot-Largeault A., Saint Sernin B., *Philosophie des Sciences II*, Folio essais, Paris, 2002.
- [15] Morin E., Le Moigne J.-L., *L'intelligence de la complexité*, L'Harmattan, Paris, 1999.
- [16] Lehn J.-M., *La chimie supramoléculaire, concepts et perspectives*, De Boeck Université, Paris, 1997.
- [17] Schreiber S.L., *Bioorg. Med. Chem.*, 1998, 6, p. 1127.
- [18] Bohacek R.S., McMartin C., Colin G., Wayne C., *Med. Res. Rev.*, 1996, 16, p. 3.
- [19] Czarnik A.W., *Acc. Chem. Res.*, 1996, 29, p. 122.
- [20] Cité par Giese B., *Synlett*, 1999, S1, p. III.
- [21] Corey E.J., Cheng X.-M., *The logic of organic synthesis*, Wiley, New York, 1989.
- [22] Schreiber S.L., *Science*, 2000, 287, p. 1964.
- [23] Sacks O., *Uncle Tungsten: Memories of a chemical boyhood*, Picador, 2001.
- [24] a) France S., Wack H., Hafez A.M., Taggi A.E., Witsil D.R., Lectka T., *Org. Letters*, 2002, 4, p. 1603 ; b) Taggi A.E., Hafez A.M., Wack H., Young B., Ferraris D., Lectka T., *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, 124, p. 6626.

- [25] « *On peut réduire ces deux conditions, la simplicité des voies et la fécondité, à un seul avantage qui est de produire le plus de perfection qu'il est possible. [...] Si l'effet était supposé plus grand mais les voies les moins simples, je crois que l'on pourrait dire que tout pesé et tout compté, l'effet lui-même serait moins grand. [...] Car le plus sage fait en sorte que les moyens soient fins aussi en quelque façon, c'est-à-dire désirables, non seulement par ce qu'ils font, mais encore par ce qu'ils sont* », Leibniz G.W., *Essai de théodicée*, Garnier-Flammarion, Paris, 1969.
- [26] a) Breuil-Desvergnès V., Compain P., Vatèle J.-M., Goré J., *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40, p. 5009 ; b) Breuil-Desvergnès V., Goré J.-M., *Tetrahedron*, 2001, 57, p. 1939.
- [27] Kolb H.C., Finn M.G., Sharpless K.B., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2001, 40, p. 2004.
- [28] Compain P., *L'Act. Chim.*, 2000, 12, p. 12.
- [29] Janvier P., Sun X., Bienaymé H., Zhu J., *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, 124, p. 2560.
- [30] Pascal B., *Pensées*, Folio, 1995.
- [31] Borges J.-L., *L'art de la poésie*, Gallimard, Paris, 2002.
- [32] Nicolaou K.C., Vourloumis D., Winssinger N., Baran P.S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2000, 39, p. 44.
- [33] Sierra M.A., de la Torre M.C., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2000, 39, p. 1538.
- [34] Badenxale I.R., Ley S.V., Piutti C., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, 41, p. 2194.
- [35] Biard J., *Guillaume d'Ockham, Logique et philosophie*, PUF, Paris, 1997.
- [36] J.W. Cornforth employa cette image lors de la Sir Robert Price Lecture « *The Trouble with Synthesis* », voir : Cornforth J.W., *Aust. J. Chem.*, 1993, 46, p. 157.
- [37] Rambaud L., Compain P., Martin O.R., *Tetrahedron: Asymmetry*, 2001, 12, p. 1807.
- [38] Pour une illustration avec le groupement protecteur tert-butoxy-carbonyl (Boc), voir : Agami C., Couty F., *Tetrahedron*, 2002, 58, p. 2701.
- [39] Lemieux G.A., Bertozzi C.R., *Trends in biotechnology*, 1998, 16, p. 506.
- [40] Cervigni S.E., Dumy P., Mutter M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1996, 35, p. 1230.
- [41] Anastas P.T., Warner J.C., *Green chemistry: Theory and practice*, Oxford University Press, 1998.
- [42] a) Trost B.M., *Science*, 1991, 254, p. 1471 ; b) Trost B.M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1995, 34, p. 259.
- [43] Trost B.M., Brieden W., Baringhaus K.H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1992, 31, p. 1335.
- [44] Eaton P.E., Cole T.W., *J. Am. Chem. Soc.*, 1964, 86, p. 962 et p. 3157.
- [45] Ternansky R.J., Balogh D.W., Paquette L.A., *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, 104, p. 4503.
- [46] a) Tietze L.F., *Chem. Rev.*, 1996, 96, p. 115 ; b) Bienaymé H., Schmitt P., *L'Act. Chim.*, 2000, 9, p. 29.
- [47] Fokas D., Ryan W.J., Casebier D.S., Coffen, D.L., *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, p. 2235.
- [48] Napoléon cité par Regenbogen L. dans *Napoléon a dit*, Les belles lettres, Paris, 1996.
- [49] Jullien F., *Traité de l'efficacité*, Grasset et Fasquelle, Paris, 1996.
- [50] Bacon F., *La nouvelle atlantide*, Payot, Paris, 1983.
- [51] Novalis, *Le monde doit être romantisé*, Allia, Paris, 2002.



Philippe Compain

est chargé de recherche CNRS à l'Institut de chimie organique et analytique*.

* Institut de chimie organique et analytique, UMR 6005 CNRS-Université d'Orléans, BP 6759, 45067 Orléans.

Tél. : 02 38 49 48 55. Fax : 02 38 41 72 81.

Email : philippe.compain@univ-orleans.fr

Beyond the genome

Future perspectives of drug-discovery chemistry

Serge Halazy

Dedicated to Professor Alain Krief, at the occasion of his 60th Birthday.

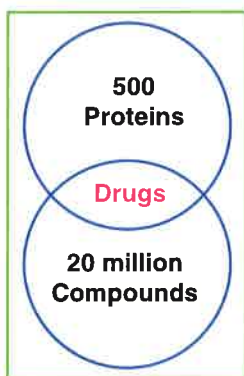
Summary

Au-delà du génome : de nouvelles perspectives en chimie thérapeutique

Small molecules drug discovery in the post-genome era can be defined as the intersection of the genome and the chemical space. The fraction of the genome of interest is the one which is coding for proteins which play a critical role in diseases or pathological states and which are also considered as druggable (amenable to proteins function modulation by small molecules). The chemical space, per se, has almost no limit, and has to be reduced to practice, on the basis of chemical feasibility, compounds drug-like properties and compounds ability to modulate proteins function. The aim of chemical genetics is to provide tools to discover new drugs at the intersection between these two worlds. One way is to extend the diversity of existing collection of compounds with respect to pharmacologically relevant diversity. The other approach consists of identifying new targets (kinases or phosphatases for example) within known « druggable » families, by exploring intra-cellular signal transduction pathways. Moving from chemical genomics (one ligand for every gene product) to chemical genetics (one drug like molecule modulating the function of one druggable target) will be a critical success factor in post-genomic drug discovery.

Mots-clés Key-words

**Médicaments, chimie thérapeutique, chimie génétique, kinases, phosphatases.
Drugs, medicinal chemistry, chemical genetics, kinases, phosphatases.**



Most of known drugs (around 10'000) discovered to date achieve their activity through interactions with 500 different proteins. Chemists, so far, have identified and characterised around 20 millions of discrete molecules (either synthetic molecules or natural products) which cover a large panel of very distinct properties, including the ones which make useful therapeutic agents (figure 1).

Functional genomics and proteomics efforts aimed to characterise the 30/35K genes of the human genome will probably and rapidly identify 5 to 10K new proteins of

therapeutic relevance (defined as the ones which play a critical role in diseases or pathological states and which are also considered as druggable, in other words, amenable to protein function modulation by small molecules). It means that the number of targets for small molecule drug discovery may suddenly increase by a factor of at least 10 to 20.

How are chemists going to face this challenge?

The portion of the chemical space which has been explored so far is indeed very small: it has been estimated that the theoretical number of small molecules (MW < 650) obtainable by combining the most frequent atoms found in drugs or nature, while respecting valence rules is between 10^{40} to 10^{60} (figure 2). Of course, these numbers are totally unrealistic but simply (?) tell us that the chemical space is essentially unexplored and has almost no limit. This is in sharp contrast with the human genome, which is fully decrypted and well defined. The good news here is that

chemistry has a bright future in the post-genome era since we are mastering a field of investigations which has never been as open and promising as it is today (in particular in terms of generating competitive advantages in the drug discovery race of the next decades). The bad news is the syndrome of « the needle in a haystack ». It is nice to have a boundaryless chemical space, but how to focus and reduce it to practice without spending time and resources in useless and endless directions?

How will combichem offer the diversity we need to hit forthcoming unknown new targets?

So the challenge of small molecules drug discovery in the post genomic era is to find new drugs at the intersection

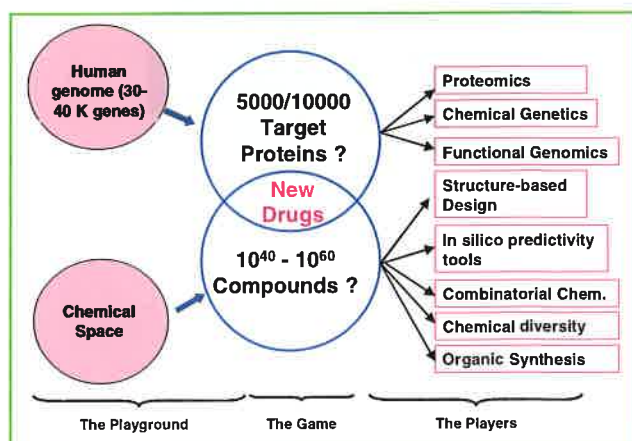


Figure 2 - The challenge of the XXIst Century.

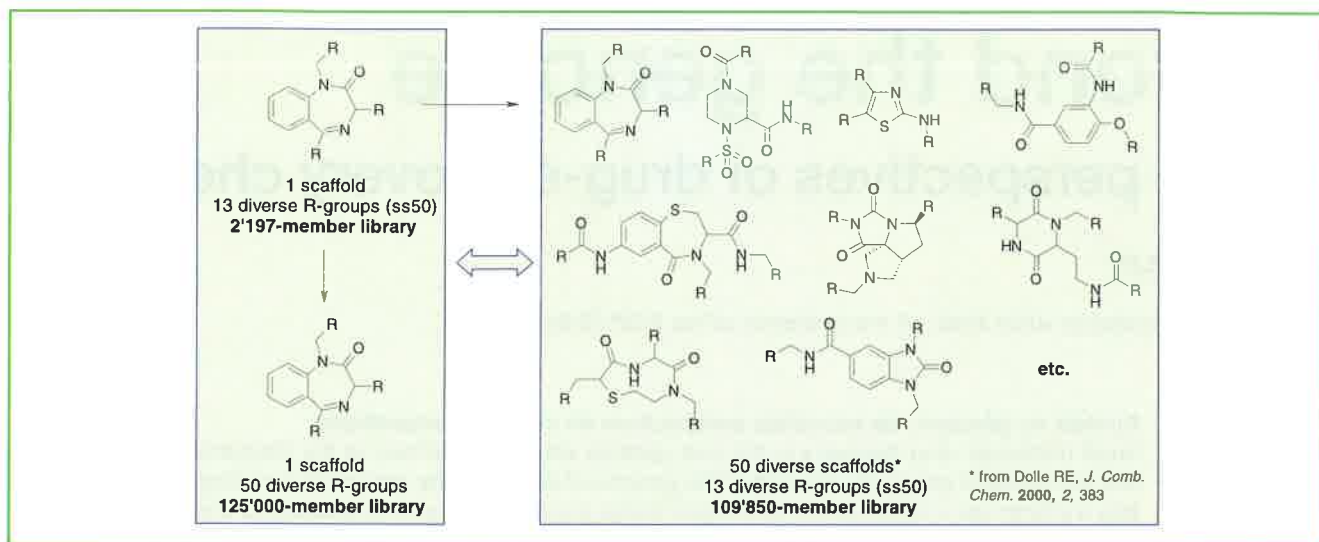


Figure 3 - Primary library of benzodiazepine derivatives.

between the genome (proteome) and the chemical space. One way to face this challenge is to extend the chemical diversity of compounds to be initially screened for their ability to bind to newly discovered proteins and evaluated further for their ability to modulate the function of these new proteins. Synthesis of compounds libraries through combinatorial chemistry techniques is generally recognised as the method of choice towards that goal. But... how can we optimise combinatorial chemistry to increase diversity for efficient drug discovery? And one frequently asked relevant question is the following: is it better to synthesise a huge library around a single scaffold or is it better to prepare small libraries around various scaffolds? Let's take the example (figure 3) of a primary library of benzodiazepine derivatives

with 3 points of diversity, each with 13 different groups (leading to a total of 2'197 member library). In order to increase the diversity (and ultimately increase the chance to hit novel unknown proteins), is it better to prepare a single benzodiazepine library of 125'000 cpds (by combining 50 different R groups instead of 13 (in each position) or is it better to prepare a 50 scaffolds library of 2'197 cpds each (keeping 13 different substituents in all 3 positions)?

In order to address that question, chemists at Serono have developed a new computational method to assess and visualise diversity in terms of 3D molecular shape. Normalised ratios of principal moments of inertia (calculated from Corina 3D structures of individual molecules) are plotted into 2-dimensional triangular graphs defined by three corners, corresponding to archetype « envelope » shapes of spheres, discs and rods. Some examples of molecules exhibiting these extremes as well as intermediate geometries are shown figure 4.

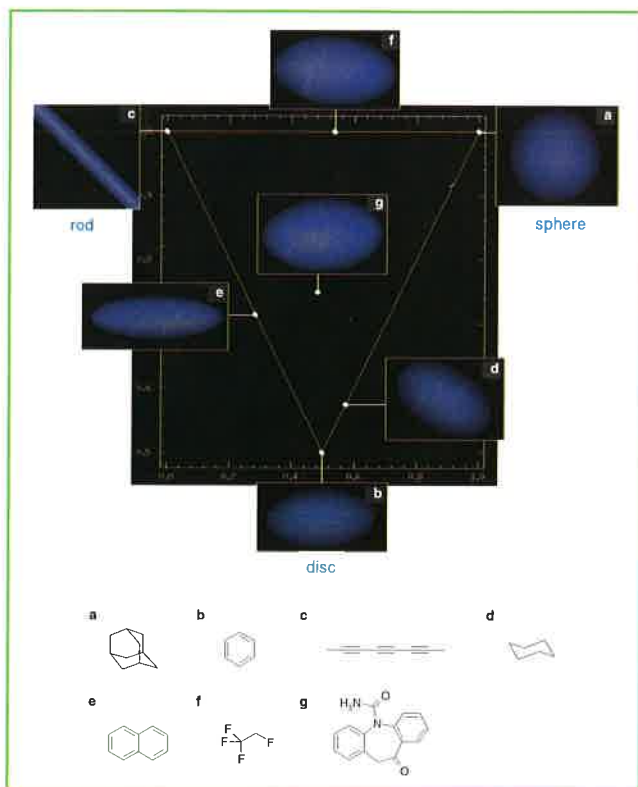


Figure 4.

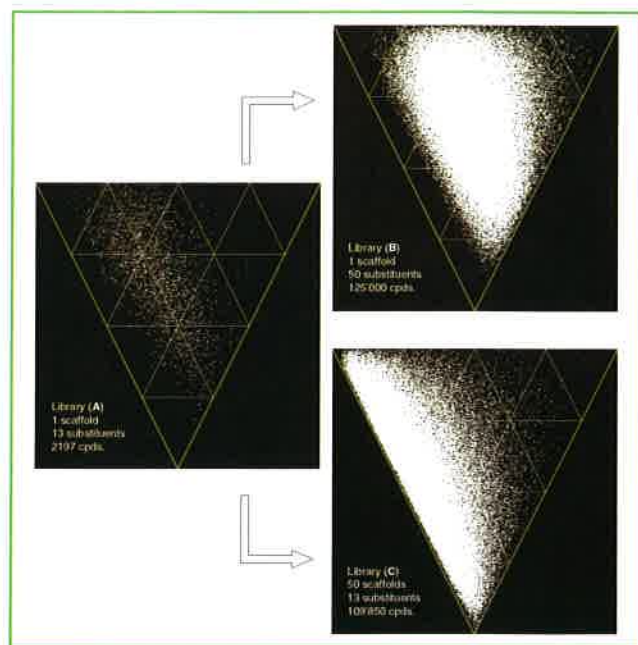


Figure 5 - Comparative visualisation of the 3 libraries described in figure 3.

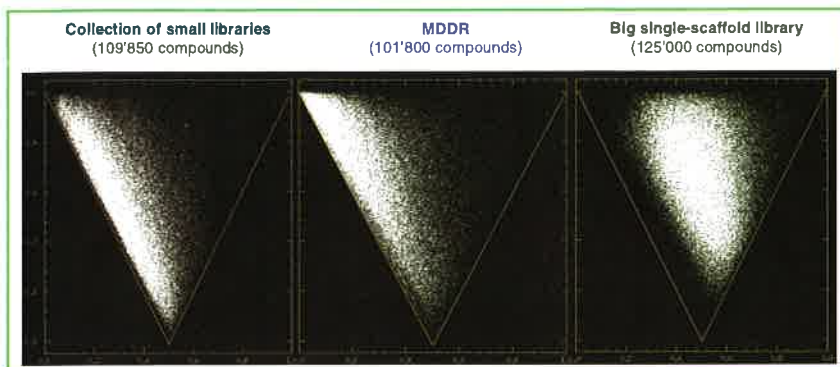


Figure 6 - Comparison with MDDR (101'800 compounds).

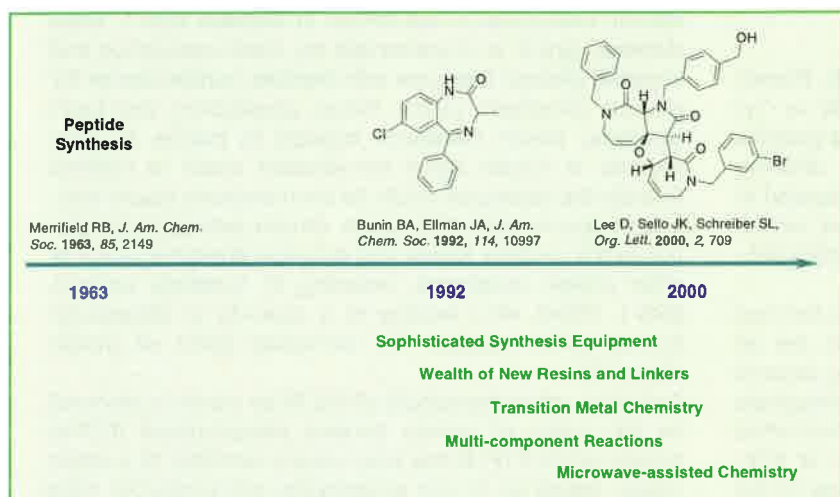


Figure 7 - Future evolution of combichem.

The *figure 5* displays a comparative visualisation of the 3 test libraries described in *figure 3*, according to the shape diversity analysis described above.

It appears clearly that the multi-scaffold library (C) is more diverse than the single-scaffold library (B) in terms of molecular shape, in that it contains more compounds with disordered and elongated shape. But... is this pharmacologically meaningful? To address this question, the shape diversity analysis has been applied to a collection of compound known to interact with biological targets, namely the MDL Drug Data Report (MDDR) collection, comprising 101800 compounds, currently under investigation as potential drugs.

Results analysis (*figure 6*) show that there is a high similarity between the « multiple scaffolds » collection and MDDR, while the empty regions of the « big library » appear pharmacologically relevant. The other observation is that none of the displayed library is populated by « sphere » shaped or « globular » molecules. Instead, libraries built from a broad selection of currently available scaffolds (as the multiple scaffolds library described here) tend to be quite redundant among each other. On the other hand, we know that many natural products have got unique 3D-architectures found to interact with a broad range of biological targets. The lesson is that combichem in the future should not only focus on the generation of new and diverse scaffolds, but particularly also on new more « natural product-like » chemotypes. This is where the new generation of combichem should go (*figure 7*) and where the chemical diversity will come from.

In practice, this means that synthetic chemists will need access to large amounts of natural-product derived building blocks, will require sophisticated synthetic and purification equipments for library production, will look for new resins and linkers to increase the scope of application of solid-phase chemistry, and will rely tightly on the invention or validation of new reactions (as for example transition metal chemistry) or new technologies (as for example micro-wave assisted synthesis) to push limit of chemical feasibility. Combichem will move its focus from quantity to **quality**, in terms of numbers (less molecules but better chosen, more scaffolds), in terms of purity (no mixture, each individual compound will be properly analysed) and amount of material produced (at least a few mgs each, in order to evaluate and confirm activity of library compounds in sophisticated, diverse, functional assays, and not only in a single-shot binding assay).

Do we have new targets to fit our diversity?

Most of protein functions associated with pathological conditions are mediated by protein conformational changes and protein-protein interactions. In terms of drug discovery, what counts is to find ways to modulate a target protein function, not to hit the protein itself. This means that, partner proteins (upstream or downstream), which are able to control the function of a target protein, become themselves exciting targets for drug discovery.

Understanding the complex processes of protein crosstalk becomes therefore essential, in particular to discover new individual target proteins belonging to well-known classes of therapeutic targets (enzymes for example). This is the world of « signal transduction » (*figure 8*), which for chemists has the tremendous advantage to propose new targets for drug discovery within the scope of current knowledge and know-how.

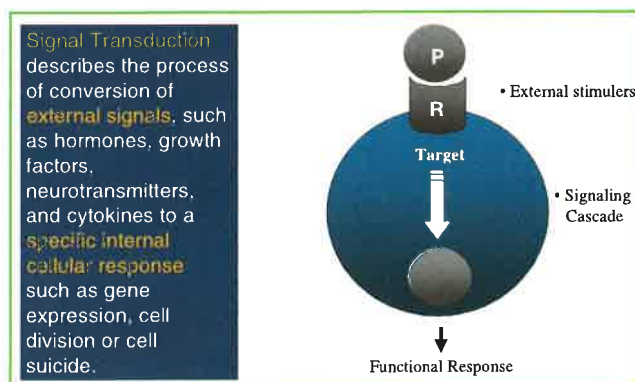


Figure 8 - Signal transduction.

Indeed, plenty of signal transduction molecular mechanisms involve proteins conformational changes, which are under the control of kinases and phosphatases, two enzyme

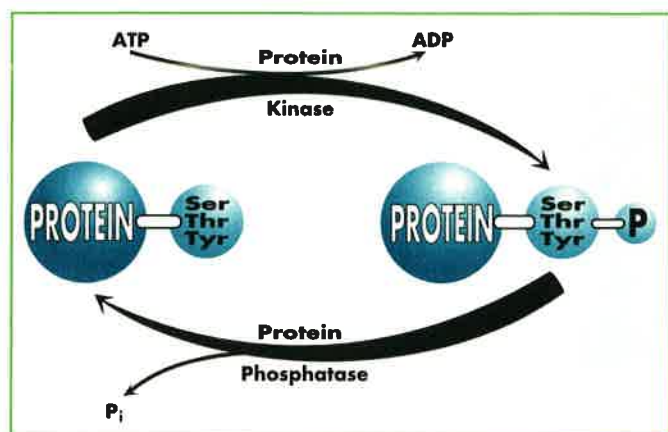


Figure 9.

classes that are tractable targets for drug design. Protein kinases catalyse the phosphorylation of Ser, Thr or Tyr residues (figure 9) of proteins, leading to phospho-proteins which generally adopt a different conformation, allowing them to interact with different partner proteins compared to the native, un-phosphorylated ones. Phosphatases, on the contrary, catalyse the de-phosphorylation of these phospho-proteins.

It is important to note that both enzyme types function through very distinct mechanism since kinases are all characterised by a well-preserved ATP-binding site, close to the catalytic site (since kinases transfer one phosphate residue to proteins, generating ADP as a by-product) while phosphatases work in a way totally independent of ATP, generating inorganic phosphate upon the cleavage of the phospho-protein bond.

Since the pioneering work of Ed Fisher and Ed Krebs (who were awarded the Nobel prize in 1992), the reversible phosphorylation of proteins has been widely recognised as central to the regulation of most aspects of cell function and cell physiology. Increasing numbers of human diseases are known to involve mutations, over-expression, genetic association or malfunctioning of protein kinases and phosphatases, and their regulators and effectors. Signal transduction, mediated by protein phosphorylation is extremely complex and our understanding of signalling mechanisms and their implication in diseases is still in its infancy. However, it represents a fantastic field of investigation to explore where small molecules will play a critical role, both in helping understand cell biology mechanisms to gain knowledge and progress, but also,

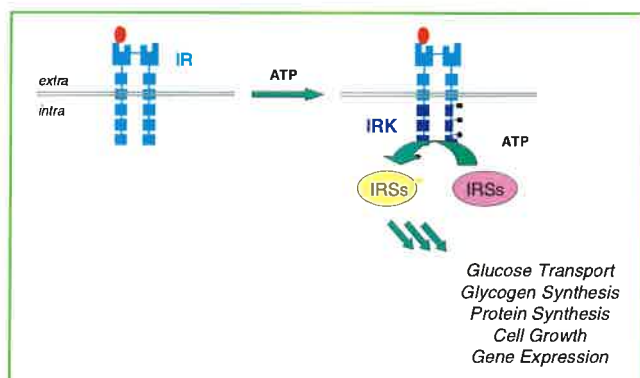


Figure 10 - The insulin receptor mediated signal transduction.

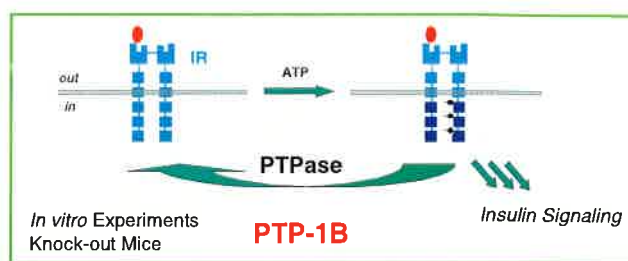


Figure 11 - PTP1b and insulin receptor desensitisation.

hopefully, in proposing therapeutic solutions to unmet medical needs.

Let's take the example of insulin which implication and therapeutic usefulness is well-known in diabetes type 1, while diabetes type 2 is characterised by insulin-resistance and impaired glucose tolerance with dramatic consequences for patients (blindness, kidney failure, amputations and heart diseases). Insulin resistance appears to involve an early process in insulin signal transduction which is initiated through the binding of insulin to the membrane insulin tyrosine kinase receptor (IR), which causes auto-phosphorylation of the receptor kinase and activates phosphorylation of other protein substrates, including IR substrate proteins (IRS-1, IRS-2, etc.) leading to a cascade of intracellular events which mediate the biological effect of insulin (figure 10).

Activation (phosphorylation) of the IR by insulin is reversed by the action of protein tyrosine phosphatases (PTP's) among which PTP1B has been clearly identified as a major player, based on in vitro experiments and knock-out mice models (figure 11).

Interestingly enough, it has also been found that PTP1B is involved in regulating the leptin-signalling pathway as well, and resistance to the leptin hormone is a hallmark of obesity. Thus, PTP1B is thought to function as a negative regulator of insulin and leptin signal transduction; PTP1B inhibitors have therefore the potential to restore insulin/leptin sensitivity and should be effective in treating type 2 diabetes and obesity, which are linked diseases.

The search for PTP1B inhibitors is currently extensively pursued by several pharma and biotech companies. Our efforts in Serono, based on rationale design (screening of focused libraries around proprietary scaffolds design with the help of PTP1B X-ray structures and in-house SAR studies), followed by drug-like properties optimisation led us to identify PTP1B inhibitors which increase glucose uptake in C2C12 muscle cells and decrease plasma glucose and insulin levels in genetically modified obese mice (db/db) upon oral administration in a dose dependant manner, with no sign of toxicity. Efforts are currently pursued to move the most promising PTP1B inhibitors to the clinic and evaluate their therapeutic potential in diabetic or obese patients.

The insulin/PTP1B example illustrates in a powerful way that blocking phosphatases can stimulate a signal transduction cascade and therefore mimic or replace a secreted protein which action is beneficial in pathological conditions. Inhibition of kinases (which, most of the time positively relay signalling events) is, on the opposite, a powerful way to inhibit or control signal transduction cascades, which become particularly relevant in drug discovery when pathological conditions are associated with stimulation of

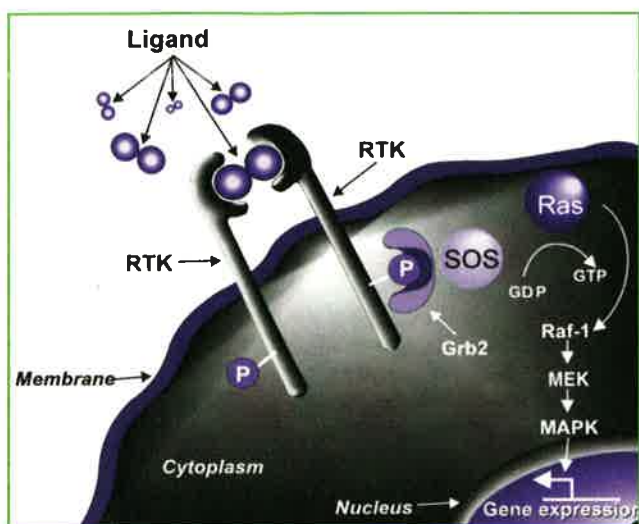


Figure 12 - The MAP kinase cascade in drug discovery.

intra-cellular signalling (see the example of MAP kinase cascade in *figure 12*). This is the case in important therapeutic areas like cancer, inflammation and apoptosis-related disorders where efforts to find selective kinase inhibitors have literally exploded in the last five years. A landmark event occurred in May 2001 when Gleevec, the first important drug targeting specifically a protein kinase (ABL) was approved for clinical use to treat chronic myeloid leukaemia.

The human genome encodes for around 500 different kinases, which control most of cellular events, directly or indirectly. This is what makes kinases attractive as a drug target class. However this also raises immediately two important questions: what kinase for what disease? And how to design selective inhibitors for specific kinases of therapeutic interest?

What kinase for what disease?

Validation of individual kinases for drug discovery (which means to get enough convincing evidence that inhibitors of such kinases will demonstrate a therapeutic effect in patients during phase II clinical trials) is not trivial and remains one of the most challenging aspect of post-genomic drug

discovery. Dissection of signal transduction mechanisms is certainly a good starting point, generally followed by knock-out animal experiments and/or pharmacological studies with known inhibitors. However, none of these approaches is fully satisfactory and new ones are currently under investigation based on chemical genetics, as for example the Analog-Sensitive Kinase Allele (ASKA) technology where chemists have engineered modified kinases and inhibitors (by generating functionally active kinase mutants which are specifically inhibited by chemically modified inhibitors), thus allowing to study specific responses in vivo in knock-in animals (and therefore validate the kinase for a given disease) prior to start « Med Chem ». Such mouse disease models with functionally intact, specifically and pharmacologically inhibitable kinase targets will also provide invaluable information with respect to therapeutic index linked to the target kinase inhibition, new substrates identification and biomarkers discovery. This is a beautiful example where a multidisciplinary approach (chemistry, together with structural biology, molecular biology, genomics and pharmacology) is providing new breakthrough tools which will allow drug discovery to progress very rapidly.

Designing selective kinase inhibitors

Beyond the choice of the kinase, the next challenge will be to design selective inhibitors. So far, the vast majority of kinase inhibitors reported to date are ATP competitive, which means that they bind to the ATP binding site, which is common for all kinases and which is highly conserved in terms of amino acid sequence. It is therefore not surprising that plenty of ATP-competitive inhibitors are poorly selective (as for example staurosporine). But... is it possible to design selective ATP-competitive inhibitors? As part of our programme directed toward the discovery of JNK inhibitors in inflammation/apoptosis related disorders, we have discovered a new chemical class of ATP-competitive inhibitors derived from the benzothiazole scaffold. First compounds from this series which were identified as potent JNK inhibitors also displayed strong activity against a few other kinases, as shown by the selectivity profile depicted in *chart A* below (*figure 13*).

Chemical modifications based on JNK 3D-structure, docking experiments and in-house SAR data provided second generation JNK inhibitors, which were found highly selective

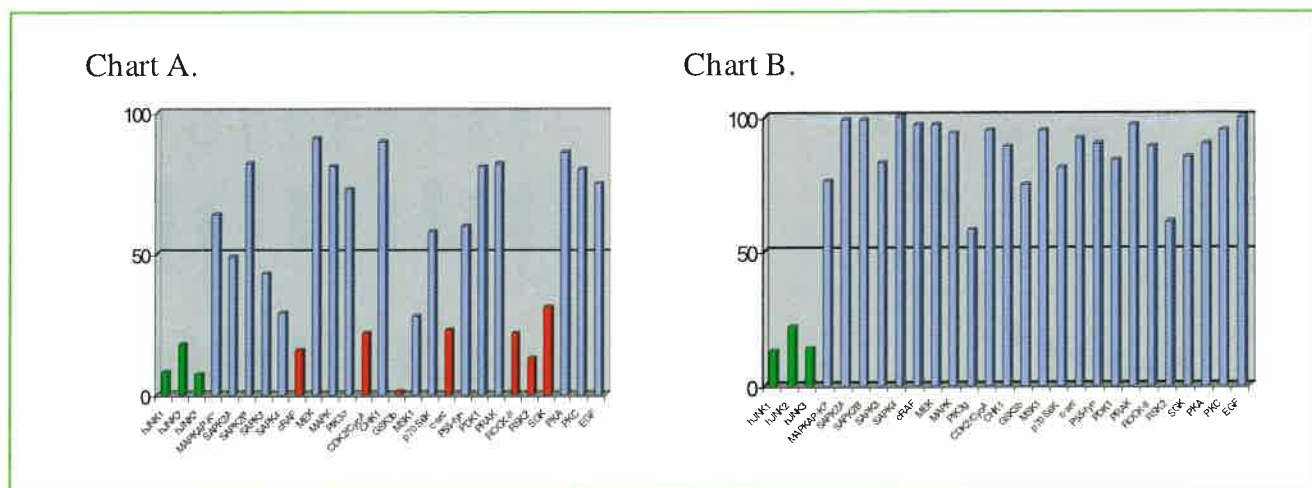


Figure 13 - Kinase selectivity profile.

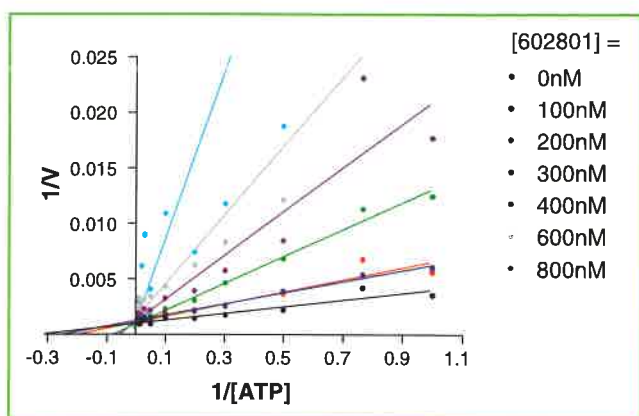


Figure 14.

versus other kinases, as shown by the selectivity profile depicted in chart B (figure 13). Kinetic experiments at various ATP and inhibitor concentrations demonstrate that this compound is purely ATP competitive as shown by Lineweaver-Burk representation of figure 14.

The best JNK inhibitors identified so far from this project are currently evaluated in pre-clinical studies, based on preliminary promising results in animal models of autoimmune diseases and neuronal apoptosis.

This example shows that it is possible to design new potent selective inhibitors of kinases, which are ATP competitive. The starting point is a generic kinase scaffold (hopefully proprietary) from which selectivity can be achieved through proper substitution driven by rationale design based on the kinase specific sequence and its 3D structure. This is a powerful tool, because it can be applied to different kinases, from the same central scaffold, providing proper information is available to direct chemists efforts in the right direction. Forthcoming kinases of therapeutic interest (among the 500 ones encoded by the human genome) will benefit from recent progresses in bioinformatics (in particular prediction of 3D structure based on primary sequence) and high-throughput production of protein constructs associated with new crystallisation technologies, which will provide new kinase 3D models or real structures for *in silico* design of selective inhibitors.

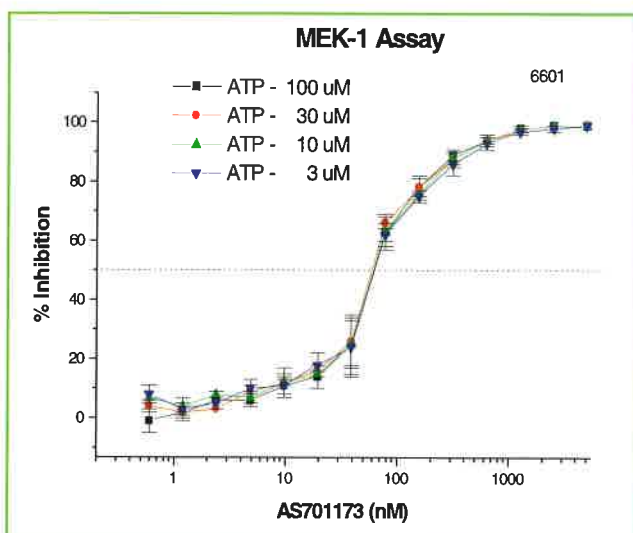


Figure 15 - AS701173 does not compete with ATP.

What about non-ATP competitive inhibitors?

An alternative way to avoid promiscuity in the design of kinase inhibitors is to look for non-competitive inhibitors with respect to ATP, with the aim to hit interactions at kinase sites, which are not commonly found within the enzyme class. Very little is known to really define a strategy based on rationale design for such type of inhibitors and therefore high-throughput screening of highly diverse collection of compounds remains as one of the most promising approach. This is the one we have followed as part of our efforts to find new MEK inhibitors as potential anti-cancer agents (see figure 12). Screening of 50K compounds led to the identification of a few positives among which AS701173 was characterised as a potent ($IC_{50} = 30nM$) non ATP-competitive inhibitor since inhibition of MEK by that particular inhibitor was independent of ATP concentrations used in the assay conditions (figure 15).

Evaluation of AS701173 against a panel of 40 available kinases show that this compound is highly selective for MEK since none of the other kinase was inhibited by more than 20% at $10\mu M$ (figure 16).

Lead optimisation based on this new selective MEK inhibitor is in progress and promising preliminary results have recently been obtained with newly found analogs demonstrating potent activity in tumour cell proliferation assays and in *in vivo* models of cancer.

From a chemist perspective, these two examples show that combinatorial chemistry and chemical diversity (cfr MEK selective inhibitors) on one side, as well as « surgical » modifications of molecules in a precise way driven by rationale design (cfr JNK selective inhibitors design) on the other side are complementary tools in drug discovery; both of them can only lead to success if chemists master the art of organic chemistry, and if the art of organic chemistry is continuously offering new methods, reactions, reagents, strategies to solve new emerging challenges.

Kinases and phosphatases inhibitors described above illustrate the potential of signal transduction in drug discovery where understanding of cell biology events has allowed to identify druggable targets which play a critical role in diseases and for which chemists are able to design potent and selective inhibitors with promising therapeutic

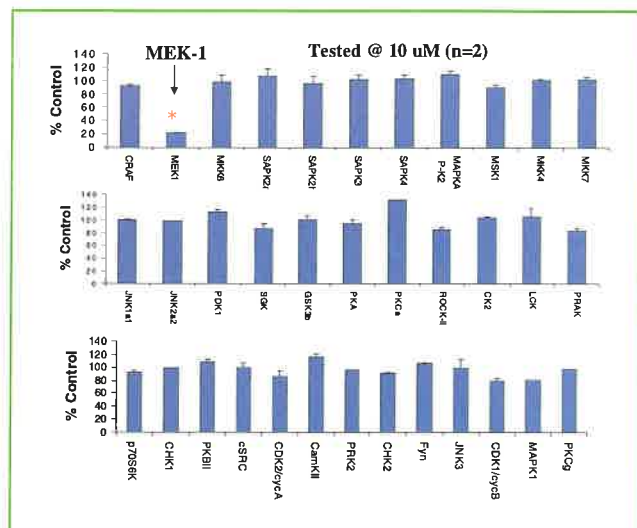


Figure 16 - AS701173 selectivity between 40 kinases.

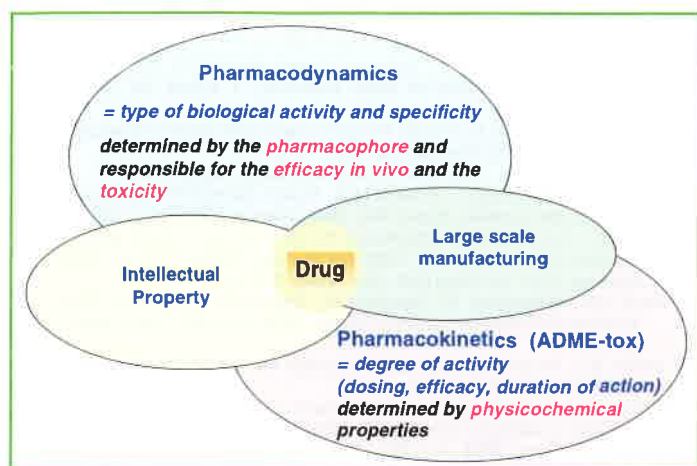


Figure 17 - A successful drug has a good balance of potency, safety and appropriate pharmacokinetics.

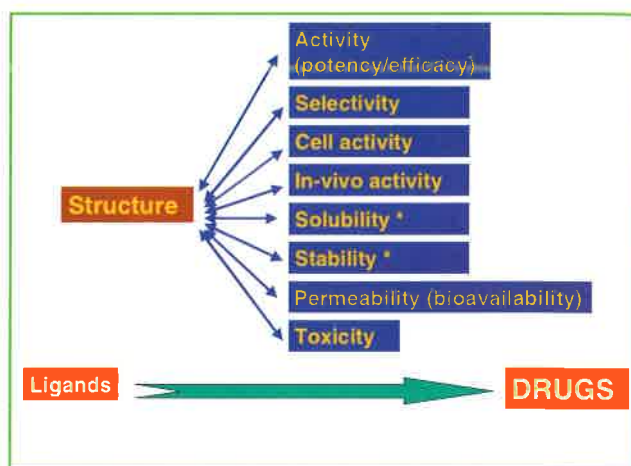


Figure 18 - A multidimensional challenge.

applications. This drug discovery strategy has enormous potential since, on one hand many proteins that will be identified as key players in pathological conditions will be up- or down-regulated, directly or indirectly by kinases or phosphatases. On the other hand, the design and synthesis of selective, potent, cell permeable drug-like inhibitors of kinases and phosphatases is within the scope of chemists current expertise. Synergy between synthetic chemistry, computational chemistry, enzymology, bioinformatics, cheminformatics, cell biology, structural biology and molecular pharmacology will provide the necessary technology platform to speed-up the discovery of inhibitors and improve the quality of drug candidates.

The goal is to find drugs, not ligands or inhibitors

A lot of emphasis has been given in the last few years to the first steps of drug discovery, which consist in finding the best possible molecules to interact with target proteins. This is important, since it is the basis of molecular drug discovery, but certainly not enough to have a drug which will cure patients. To become a drug (figure 17), a molecule must not only hit the molecular target, but has also to get access to it *in vivo*, hopefully upon oral administration, without being metabolised or excreted too fast or too slowly, and without significant unwanted side-effects (toxicity).

For economic reasons, new drug candidates must also demonstrate sufficient novelty to insure strong intellectual property, and last but not least, the synthesis of the molecule must be scalable to allow manufacturing production for clinical trials and the market.

All these important properties are determined by the chemical structure of the drug candidate and therefore are additional challenges for drug discovery chemists. This is not new; what's changing is the simultaneous integration of all these drug-like properties as early as possible in the drug discovery programs. In the past, chemists used to optimise molecule properties in a sequential manner, taking care of drug-like properties improvement at the very last stage of the process. In the future, chemists will have to consider all these parameters in parallel (figure 18) and progress molecules by improving various requested properties at the same time.

Drug design is becoming a multi-dimensional challenge where mastering experimental data (with the help of sophisticated cheminformatics tools) and *in silico* predictive tools (in collaboration with computational chemists) will become key success factors. Understanding structure-activity is not sufficient anymore, but being able to anticipate and modulate structure-permeability, structure-metabolism, structure-toxicity relationships will become a serious competitive advantage. This is not easy, because the molecular basis of these complex processes is not yet well understood and tools available today are far from being satisfactory. This is a challenge for the future and we should keep in mind that «old» areas like pharmacology, pharmacokinetics and toxicology remain essential pillars for successful drug discovery. Of course, these areas are also progressing very fast, thanks to genomics/proteomics efforts which won't only help understanding role of proteins in diseases but also roles of proteins and protein networks in metabolism, toxicology or drug transport and biodistribution. In addition, pharmacogenomics and pharmacogenetics will also dramatically change the face of drug discovery. It will be the job of the chemists to understand progresses made there to rapidly apply new findings to the design of better, safer molecules to be developed as medicines (the right drug at the right dose for the right patient, at the right time).

Conclusions

We are now in the post-genomic era. The way to conduct drug discovery is changing a lot as illustrated by the emergence of new terms like proteomics, kinome, signalsome, metabonomics, etc. which, in science, are symptomatic of deep transition periods. Doors open by the human genome initiative easily lead scientists to the XXIst Century version of the Middle-Age alchemist dream: find one small molecule ligand for every gene product (sometimes referred as the new chemical genomics paradigm). Successful drug discovery needs more focus, and the focus will be at the intersection (figure 19) of the druggable genome and the drug-like chemical space.

This is the challenge for the future and it will be a multidisciplinary adventure since the only way to success will be through interactions between disciplines on both sides (as illustrated here by signal transduction as a way to explore the druggable genome and kinases/phosphatases as targets

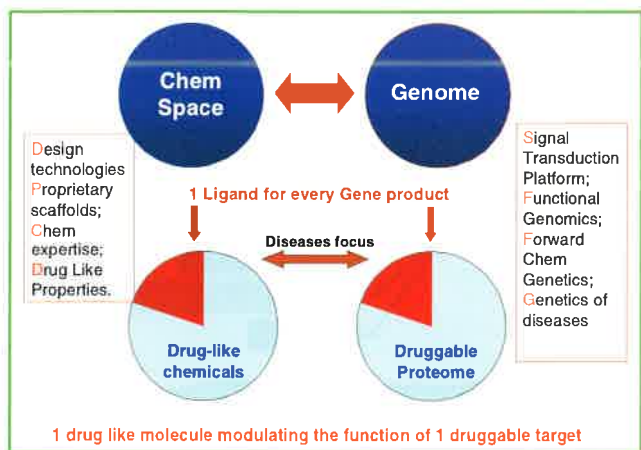


Figure 19.

to design drug-like molecules). If we move from the alchemist dream to the real life, our goal will be to find for each therapeutic project, one drug-like molecule modulating the function of one druggable target (figure 19). But this is only one step ahead, not the end of the story. Because biology is much more complex than a simple collection of individual proteins characterised by their structure and function, because proteins work as multifunctional pieces of very complex networks; and this is what makes the future so exciting!

Acknowledgments

The author thanks Wolfgang Sauer and Matthias Schwarz (diversity analysis); Rob Hooft, Agnès Bombrun, Dominique Swinnen and Pierre-Alain Vitte (PTP1b); Pascale Gaillard, Christian Rommel, Montse Camps, Yolande Chvatchko, Dominique Perrin, Anthony Nichols and Jean-Pierre Gotteland (JNK); Robert Murray, Sharad Magar and Peter Blume-Janssen (MEK).

Bibliography

- Sauer W.H., Schwarz M.K., Molecular Shape Diversity of Combinatorial Libraries: a prerequisite for broad bioactivity, *J. Chem. Inf. Comput. Sciences*, in press.
- Graves J.D., Krebs E.G., Protein Phosphorylation and Signal Transduction, *Pharmacology and Therapeutics*, **1999**, *82*, p. 111.
- Hunter T., Signaling - 2000 and Beyond, *Cell*, **2000**, *100*, p. 113.
- Johnson T.O., Ermoloeff J., Jirousek M.R., Protein Tyrosine Phosphatase 1B Inhibitors for Diabetes, *Nature Rev. Drug Discovery*, **2002**, *1*, p. 696.
- Tobin J.F., Tam S., Recent Advances in the Development of Small Molecule Inhibitors of PTP1b for the Treatment of Insulin Resistance and type 2 Diabetes, *Curr. Op. Drug Disc. Dev.*, **2002**, *5*, p. 500.
- Hooft van Huijsduijnen R., Bombrun A., Swinnen D., *Selecting Protein Tyrosine Phosphatases as Drug Targets*, *Drug Discovery Today*, **2002**, *7*, p. 1013.
- Druker B.J., STI571 (Gleevec) as a Paradigm for Cancer Therapy, *Trends in Mol. Med.*, **2002**, *8*, p. 514.
- Capdeville R., Buchdunger E., Zimmermann J., Matter A., Glivec (5TI571, Imatinib), a rationally Developed Targeted anti cancer drug, *Nature Rev. Drug Discovery*, **2002**, *1*, p. 493.
- Manning G., Whyte D.B., Martinez R., Hunter T., The Protein Kinase Complement of the Human Genome, *Science*, **2002**, *298*, p. 1912.
- Bishop C. *et al.*, A Chemical Switch for Inhibitor-Selective Alleles of any Protein Kinase, *Nature*, **2000**, *407*, p. 395.
- Bishop C., Buzko O., Shokat K.M., Magic Bullets for Protein Kinases, *Trends in Cell Biology*, **2001**, *11*, p. 167.
- Bridges J., Chemical Inhibitors of Protein Kinases, *Chem Rev*, **2001**, *101*, p. 2541.
- Cohen T., Protein Kinases - the Major Drug Targets for the Twenty-First Century?, *Nature Rev. Drug Discovery*, **2002**, *1*, p. 309.
- Sebold-Leopold J.S., Development of Anti-cancer Drugs Targeting the MAP Kinase Pathway, *Oncogene*, **2000**, *19*, p. 6594.
- Lindpaintner K., The Impact of Pharmacogenetics and Pharmacogenomics on Drug Discovery, *Nature Rev. Drug Discovery*, **2002**, *1*, p. 463.

Serge Halazy

is head of chemistry in the Serono Pharmaceutical Research Institute*.



* Serono Pharmaceutical Research Institute, 14 chemin des Aulx, 1228 Plan-Les-Ouates, Geneva, Switzerland.
E-mail: serge.halazy@serono.com

Some thoughts on the total synthesis of natural products

Are there still important challenges?

Istvan E. Markó

Résumé **Quelques réflexions sur la synthèse totale de produits naturels. Reste-t-il encore des défis importants ?**

La synthèse totale de produits naturels demeure l'une des aventures les plus excitantes et les plus difficiles de la chimie organique. Ce bref article présente quelques réflexions personnelles sur les succès, les difficultés et les défauts de la synthèse totale et propose quelques futurs défis aux chimistes de synthèse.

Mots-clés **Synthèse totale, produits naturels, méthodologies, efficacité, groupes protecteurs.**

Key-words **Total synthesis, natural products, methodology, efficiency, protecting groups.**

The total synthesis of complex natural products still remains the most formative, exciting and daunting endeavour in organic chemistry, requiring not only a broad knowledge of chemistry but also inspiration, dedication, patience, innovative ideas and creative artistic qualities. For decades, the total synthesis of natural products has occupied a cardinal position in the discovery of novel transformations and in the development and optimisation of useful and widely applicable reactions. The fall-out of organic synthesis have radically altered our vision of chemistry, bringing in new theoretical concepts that have expanded and better rationalised our understanding of chemistry whilst at the same time stimulating the development and use of modern physical and spectroscopic techniques. The enormous impact of total synthesis on the advancement of chemistry in general is exquisitely illustrated by the Eschenmoser-Woodward synthesis of vitamin B12. This formidable endeavour took 11 years to reach completion and involved over 100 co-workers. Novel bond-forming strategies, elegant solutions to daunting synthetic predicaments, new biosynthetic hypotheses and the principles of orbital symmetry conservation have all evolved from this synthetic venture and have deeply altered our vision and knowledge of our science.

The sizes and complexities of the natural products being synthesised today bear little resemblance to the substrates that were investigated at the beginning of this century. The construction of such architecturally complex targets has emulated the search for powerful synthetic methodologies aimed at the rapid and efficient assembly of structures of undreamed complexities.

The enormous success of organic synthesis has sadly led to a feeling of self-satisfaction and to the growing belief that « no natural product was beyond the reach of a capable organic chemist provided time, manpower and money were made available ». In other words, organic synthesis is

believed by some of us to have now reached maturity and to become a decaying science in the future.

Whilst the argumentation that any natural product could be prepared nowadays might bear some truth, it is beside the point and the real question should not be « can we synthesise this molecule? », but rather « how can we synthesise it efficiently, in a minimum number of steps, with optimum convergency, with as little as possible functional group transformations, few, if any, protecting group manipulations, little or no by-products and maximum atom-efficiency? Which new reaction(s) or concept(s) can be derived from this endeavour? ». Obviously, such a philosophical attitude towards total synthesis is far broader ranging than the sheer assembly of a natural product at all cost. In this regard, I am always fascinated by the elegance, the conciseness and the apparent simplicity of the synthesis of Reserpine by R.B. Woodward. The ingenuity of this « great master » in taking advantage of the shape and functionalities of the very first synthetic intermediate to derive, after only a few steps, the properly substituted ring E of Reserpine is simply magnificent.

All too often nowadays, the total synthesis of complex natural products embodies the skilful use of well-established methodologies and protecting groups compatibility and consists more in a race towards the final objective than in attempting to widen our general knowledge of chemistry by providing the chemical community with novel transformations or innovative concepts. In this context, it is always instructive to read the accounts of visionary chemists such as K. Wiesner, who synthesised several times the same but amazingly complex natural product. However, every second and third generation synthesis would embrace novel transformations, shortcut some steps and improve the overall route to the final product. Only by comparing the ultimate approach with the initial synthesis, could one really appreciate the exquisite level of elegance achieved and the breathtaking advances that were realised by this iterative process.

Being the first one to assemble a natural product is, of course, a laudable enterprise of paramount importance since the subsequent strategies often benefit from the successes and failures observed during this initial venture. However, many of the key-problems that generally hamper our ability to efficiently construct these complex structures are simply being ignored in this approach. Thus, the key-question should not be: « Can we synthesise Taxol? », but rather: « How can we synthesise Taxol in, let's say, 10 steps? » Of course, one will strongly object that this proposal is ridiculous and that no-one can assemble Taxol in 10 steps. True... for the moment, that is. Indeed, let's remember that Willstätter prepared Tropinone in 21 steps in 1901 and that this was a landmark achievement at that time. Only a few years later, Robinson obtained the same natural product in only three steps. Thus, our inability to assemble Taxol in 10 steps stems from the paucity of suitable methodologies. The development of novel and efficient methods for the rapid construction of complex structures should therefore be strongly encouraged.

Most of today's syntheses of complex natural products are rather long and tedious and proceed with poor overall yields. These are typically due to the necessity to append and remove, with great selectivity and often repetitively, various protecting groups and to effect regularly a number of delicate functional group interconversions. Of paramount importance for organic chemistry in general, would therefore be the development of novel strategies that would obviate the need for selective protecting groups and that would allow the efficient construction of the product's backbone without interfering with the various functionalities already present in their correct oxidation levels. Clearly, such an ideal approach is well beyond our reach nowadays and it would require significant efforts from numerous research groups throughout the world to provide suitable solutions to these formidable problems.

Besides the necessary and cumbersome use of protecting groups and functionalities interconversions, the greatest toll paid in a total synthesis often arises from our long-standing inability to create the desired carbon-carbon bonds at will. Sequential assembly is typically required if control is to be exercised. The recent advent of multicomponent condensation reactions or cascade-type processes, that form multiple C-C bonds or ring systems in a single operation, raises exciting promises and there is little doubt that a growing number of them shall be used in the future, though much work still remains to widen their synthetic scope and functional group tolerance.

These are only but a few examples of the challenges that awaits a modern synthetic chemist. In contrast to the previous – and a little self-indulgent – claims, I believe wholeheartedly that the total synthesis of complex natural products is in its infancy. Like a child, we have learned to stand on our feet and to slowly walk, one step after another. It is now time to gather how to run, drive a car and fly a plane or a rocket. However, these far-reaching objectives will require asking the correct questions and solving the most challenging and daunting problems. The future of organic synthesis is at that price.



Istvan E. Markó

est professeur à l'Université catholique de Louvain*.

* Laboratoire de chimie organique, Université catholique de Louvain, place Louis Pasteur, 1, B-1348 Louvain-la-Neuve, Belgique.

Tél. : +32 (10) 47 87 73. Fax : +32 (10) 47 27 88.

E-mail : marko@chim.ucl.ac.be



Les Editions D'Ile de France
Régisseur exclusif
de la Revue
L'Actualité Chimique de la
SFC

Sarl au capital de 100.000 €
 102, avenue Georges Clemenceau
 94700 Maisons-Alfort - France
 e-mail : edif@wanadoo.fr

Tél. : 33. 1. 43. 53. 64. 00
Fax : 33. 1. 43. 53. 48. 00

Quel régal et quel encouragement que de voir les signatures de scientifiques d'aussi grande qualité figurer dans ce numéro spécial ! Je suis très heureux qu'ils aient accepté l'offre de Jacques Goré et Max Malacria de faire le point sur la chimie de synthèse organique, dans leurs différents domaines de compétence...

On pouvait penser, il y a quelques dizaines d'années et certains l'avaient dit, que la recherche en synthèse organique était une science mature et que rien de bien neuf n'était à attendre de ce champ de la chimie : les chapitres de ce numéro spécial et les exemples donnés par nos collègues français et étrangers sont là pour nous donner une éclatante démonstration de l'outrance et du non fondé de cette affirmation.

Je reprendrais volontiers les termes de Jean Normant, « *un art en pleine évolution* », pour dire après lui combien moi, qui suis non spécialiste de la synthèse organique, j'ai appris, reconnu et apprécié les efforts, l'imagination et l'intuition d'une communauté qui a entraîné et réalisé une véritable « révolution silencieuse » dans les laboratoires de recherche, dans les sites industriels et jusqu'aux répercussions dans notre vie ordinaire.

Je ne peux rappeler dans une brève conclusion tous les aspects soulignés par les éminents spécialistes qui ont signé les contributions précédentes. La diversification des solvants, les synthèses sur supports solides, la catalyse énantiosélective, les dérivés organométalliques, la belle chimie des composés fluorés, la chimie des hétéroéléments de façon plus générale, les cascades réactionnelles... ont émergé et marqué les développements de la recherche ces dernières années. Plus fondamentales encore ont été les évolutions des esprits et des motivations : synthèses ciblées pour des molécules à propriétés spécifiques, thérapeutique, électronique, optique... Démarche vers les matériaux moléculaires à nouvelles propriétés conductrices ou magnétiques, orientations vers la nanochimie initiées par la

supramolécularité ou les objets moléculaires auto-organisés, germes des futures macromolécules ou polymères nano-ordonnés. Les grandes préoccupations de société, la santé, l'environnement, l'énergie ont, elles aussi, eu des influences sur les objectifs de la synthèse organique, molécules à propriétés biologiques, synthèses « one pot » économes en atomes et en solvants, réactions catalytiques plutôt que stœchiométriques... La richesse et la variété des chemins de synthèse, des astuces de séparation, l'arsenal de l'enchaînement des étapes mis au service de ces différents objectifs et que nous retrouvons dans ce numéro m'ont toujours émerveillé !

Depuis plusieurs années, au CNRS, j'ai toujours essayé de placer la synthèse au cœur de notre métier et au sein des axes prioritaires de nos plans d'action. Je ne me suis pas contenté de le dire mais j'ai tâché de redonner par des budgets en augmentation constante (avant que la rigueur ne nous frappe) une place meilleure aux communautés de synthèse organique. Je les ai aussi encouragées à s'ouvrir par des programmes ciblés (physique et chimie du vivant, molécules et cibles thérapeutiques, nano-objets) vers les sciences du vivant, la chimie thérapeutique, les matériaux. J'aurais voulu les rassembler au sein d'une même section du Comité national car les divers aspects de synthèse organique, synthèse des hétéroéléments et organométalliques auraient pu s'enrichir de discussions, synergies, évaluations entre communautés pas si éloignées les unes des autres. Des craintes, des hésitations, ne l'ont pas permis cette fois-ci. Je pense que l'idée mûrira car je souhaite que cette communauté attachante et créatrice puisse renouveler constamment ses concepts, ses objectifs, et attirer de jeunes chimistes qui pourraient acquérir le savoir-faire et perpétuer l'œuvre de ces générations de créateurs.

Jean-Claude Bernier

Directeur scientifique du
Département Sciences chimiques du CNRS

Industrie

Solvay se diversifie à Tavaux

Solvay Fluor, filiale du groupe Solvay, a ouvert fin mars une unité de production spécialisée dans son usine de Tavaux. D'une capacité de 15 000 t/an, elle doit permettre la production en quantité industrielle de l'hydrofluorocarbone (HFC) Solkane® 365 mfc mis au point en mars 2000.

Cet agent isolant et gonflant sert à la réalisation de mousses en polyuréthane pour la construction et le bâtiment. Il a passé avec succès les tests toxicologiques nécessaires.

Selon le directeur général de Solvay Fluor, le Solkane® est le substitut idéal des HCFC, actuellement interdits aux États-Unis et au Japon.

Micromass devient Waters

Micromass a été récemment intégré à Waters, qui commercialise dorénavant la gamme de spectromètres de masse et en assure le service après-vente ainsi que le support. Les technologies proposées sont : quadripôle, temps de vol, hybride quadripôle-temps de vol, Maldi, secteur magnétique, couplages LC et GC.

• Centre de réception des appels client : 0 820 885 885.
www.waters.com.

Enseignement, formation et emploi

CultureSciences-chimie

CultureSciences-Chimie a ouvert officiellement fin mars. Il s'agit d'un site de ressources scientifiques en chimie de niveau universitaire (de bac + 1 à bac + 3), en lien direct avec l'avancement des connaissances dans les laboratoires de recherche, accessibles à tous mais plus particulièrement destinés aux enseignants du secondaire. Il est piloté par la Direction de l'enseignement scolaire (DESCO) et est hébergé par l'ENS. Vous y trouverez :

- une information scientifique validée par les laboratoires de recherche des universités, du CNRS et d'autres EPST,
 - des compléments scientifiques demandés par les enseignants de chimie,
 - des précisions sur les programmes et thèmes abordés en lycée,
 - une introduction des thématiques émergentes en recherche,
 - une aide sur des points d'actualité.
- Pour parvenir à ses objectifs et per-

mettre des échanges entre enseignements supérieur et secondaire, CultureSciences-Chimie s'appuie sur un réseau de correspondants parmi les chercheurs et enseignants-chercheurs chimistes (acceptant de répondre aux questions posées par les utilisateurs, de proposer des petits articles de mise au point sur différents thèmes de la chimie et de relire des articles). Ce réseau est en phase de constitution et une quarantaine de chercheurs ont déjà répondu présents. Si vous êtes intéressé par ce projet, prenez contact avec Édith Florentin qui coordonne la mise en place et la maintenance du site (edith.florentin@ens.fr) en lui indiquant vos domaines de compétence !

• <http://culturesciences.chimie.ens.fr>

XIX^e Olympiades nationales de la chimie

Sous le thème « **Chimie et Beauté** », près de 3 000 élèves de terminales et 1^{ères} scientifiques ont découvert cette année une chimie au service de la beauté au travers de visites d'entreprises, de rencontres avec des ingénieurs et des chercheurs, et de travaux de laboratoires. A la suite d'une première sélection, 48 finalistes se sont rencontrés à Paris pour les épreuves conduisant au palmarès final : entretien de groupe, questionnaire puis manipulation et protocole.

Le 28 mars, la Maison de la Chimie a accueilli la cérémonie de remise des prix, ouverte par le spectacle « La chimie véritable de la beauté ».

Tous les candidats sont repartis avec des cadeaux offerts par les entreprises partenaires (dont la SFC). Il faut souligner les prises de positions très nettes de chacun d'eux en faveur des Olympiades dans cette période de désaffection des jeunes vis-à-vis des études scientifiques. Les jeunes ont ainsi été largement invités à rejoindre les rangs de leurs aînés dans les grandes écoles et les universités, puis dans les entreprises, les laboratoires de recherche, les systèmes éducatifs. Leurs professeurs et les personnels techniques des lycées, ont été encouragés et soutenus dans leur mission.

22 prix spéciaux, accompagnés de chèques, ont été remis à 15 lauréats. Enfin, Thibaut Bondoux (terminale S, lycée Montchapet, Dijon), grand lauréat de ces XIX^e Olympiades, a reçu un nouveau prix spécial : une médaille personnelle de l'Académie des sciences. Depuis la création de l'Académie, seuls 4 jeunes scientifiques recevaient cette médaille.

• Le texte intégral, la liste des prix spéciaux, des lauréats et des partenaires sont consultables sur le site de la SFC <http://www.sfc.fr/Olympiades/olympiades.htm>

Hygiène, sécurité, environnement

Débat sur les énergies

Nicole Fontaine, ministre déléguée à l'Industrie, a présenté le dispositif du débat national sur les énergies. Elle a souhaité que les Français « s'approprient cette initiative », détaillée le 4 mars 2003 au ministère de l'Industrie et des Finances de Bercy.

Deux structures ont été créées afin d'encadrer ce débat. Un comité des sages réunissant Edgar Morin, philosophe et sociologue, Pierre Castillon, scientifique et président de l'Académie des technologies, et Mac Lesggy, journaliste scientifique, aura pour objectif de garantir « l'équilibre et le pluralisme des discussions ». Ces trois « sages » sont chargés de la rédaction d'une synthèse des réflexions lorsque le débat sera achevé, fin mai 2003. Le ministre en charge du projet a également mis en place un comité consultatif, présidé par M. Jancovici, chargé d'élaborer le programme des rencontres.

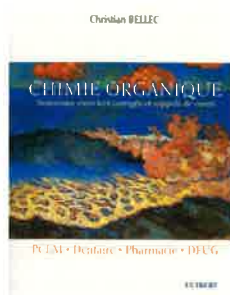
L'objectif, selon Mme le ministre, est « d'aller à la rencontre des Français », lors de cinq rendez-vous régionaux et deux parisiens, répartis entre le 3 avril et le 24 mai. L'ensemble des citoyens est appelé à s'intéresser à ce problème d'importance vitale pour le futur. D'abord en s'informant sur le site www.debat-energies.gouv.fr, mis en place pour l'occasion, mais aussi en appelant le 01 48 11 06 56 pour participer aux forums.

« *Il faut choisir les grandes orientations pour les 30 ans à venir, en vue d'assurer la sécurité d'approvisionnement des sources d'énergies, de veiller à notre indépendance nationale, tout en préservant l'environnement et en rendant plus importante la part des énergies renouvelables* », a déclaré le ministre. Les éclairages des citoyens responsables, des associations et de tous les acteurs œuvrant dans ce domaine sont donc souhaités afin d'arrêter des choix énergétiques pour le futur.

Cet ambitieux projet se veut rassembleur et mobilisateur. Ses créateurs ont souhaité que personne ne se sente extérieur au débat, et qu'aucunes initiatives et réflexions ne soient écartées. « *Son succès en découle directement* », a conclu Mme Fontaine.

Colin Droniou

Livres



Chimie organique Nouveaux exercices corrigés et rappels de cours

Christian Bellec
297 pages, 28 €
Vuibert, 2002

La chimie organique est perçue par la plupart des étudiants scientifiques comme une discipline à part. Cela ne tient pas à sa spécificité d'être la chimie des substances renfermant l'élément carbone, mais à l'idée que les étudiants s'en font : un domaine où l'effort de mémoire est considérable. Et il est vrai qu'il faut avoir appris les préparations et les propriétés physico-chimiques des différentes fonctions avant de pouvoir comprendre ce qu'il y a de commun entre elles, et ce qui les différencie. Mais quelle satisfaction pour l'étudiant qui en arrive à ce stade de connaissances ! Pour atteindre ce but, il sera grandement aidé par la pratique du livre de Christian Bellec : un ouvrage construit avec beaucoup de clarté et de rigueur, où l'on progresse régulièrement, et dans lequel les solutions des exercices proposés sont complètement rédigées.

En préambule, l'ouvrage comporte un « sommaire des mises au point du cours », suivi de « l'index des exercices par thème ». Un lexique des termes utilisés en stéréochimie permet de traiter ce sujet de façon rigoureuse et facilement intelligible. Après avoir minutieusement exposé les concepts qui sont à la base des notions de stéréochimie, puis ceux concernant les déplacements électroniques, l'auteur applique ces connaissances à l'étude de chaque fonction.

Des rappels de cours, qu'il est nécessaire de connaître pour une bonne compréhension d'un type de rédaction donné, sont présentés sous forme d'encadrés. Ils sont suivis de petites séries d'exercices qui illustrent, suivant la nature du réactif et celle du substrat, les diverses conséquences concernant les caractéristiques du (ou des)

produit(s) obtenu(s). A la fin de l'étude de chaque fonction, ainsi que dans les problèmes généraux du dernier chapitre, sont proposées des synthèses en plusieurs étapes. Leur solution est donnée toujours avec la même rigueur et la même clarté.

Cette façon d'organiser la chimie organique en modules « cours – exercices résolus » aboutit à une présentation agréable et aérée. Et cela rend l'assimilation des connaissances beaucoup plus facile. J'ai particulièrement apprécié la limpidité des exposés, la précision des explications, la qualité des fichages et des représentations dans l'espace.

Naturellement, l'ouvrage étant plus spécifiquement destiné aux étudiants de PCEM, la synthèse de médicaments occupe une place de choix parmi les exercices. Mais je n'hésite pas à recommander ce livre à tous les étudiants de premier cycle scientifique. Ils y trouveront les bases de la compréhension de synthèses de produits appartenant à d'autres domaines de la chimie organique : colorants, pesticides, détergents, polymères... Et du même coup, ils seront convaincus qu'il n'y a qu'une chimie organique !

L'auteur écrit dans son avant-propos : « *Passé l'apprentissage des mécanismes des réactions essentielles, l'étudiant verra avec satisfaction, au moins au niveau du premier cycle, qu'une démarche rationnelle (que l'on peut attendre d'un scientifique) et une bonne dose de logique permettent de venir à bout de pas mal de questions !* ». Tel est donc le but recherché par cet ouvrage, et il est pleinement atteint.

Jean Nury



L'histoire du concept de « molécule »

Henk Kubbinga
3 tomes, 193 €
Springer, 2002

L'ouvrage est imposant : trois tomes, 1 398 pages de texte, 156 pages de

bibliographie, 343 pages d'index ! Henk Kubbinga a bâti son livre à partir de sa thèse de 3^e cycle intitulée *Le développement historique du concept de « molécule » dans les sciences de la nature jusqu'à la fin du XVIII^e siècle*, soutenue en 1983, et de sa thèse d'habilitation à diriger les recherches, soutenue en 1996, portant sur *L'histoire du concept de « molécule » (jusqu'à c. 1925)*. Le projet est ici le même que dans ces deux travaux : suivre le développement de la théorie moléculaire jusque vers 1925, en rapprochant ce développement de l'histoire de la matière en général, et de l'atomisme en particulier. Sujet vertigineux ! Pour l'auteur, la « théorie moléculaire » a été une plaque tournante entre des domaines aussi divers que les sciences physico-chimiques et naturelles, les sciences de la vie et celles de la société, les mathématiques (calcul infinitésimal) ou la philosophie (positivisme).

Nous invitons les lecteurs curieux et assidus à vérifier si l'approche de l'auteur et le contenu des parties du livre sont à la hauteur des ambitions affichées. Ici, nous nous limiterons à examiner comment le livre permet de reconsidérer certains points de l'histoire de la chimie. Le survol que nous effectuerons sera évidemment partiel. Nous soulignerons seulement quelques-unes des idées très fortes, bien documentées, qui donnent sa chair à l'ouvrage. Nous nous intéresserons particulièrement à des acteurs de l'histoire de la chimie laissés souvent dans l'ombre et sur lesquels l'auteur jette une lumière inhabituelle.

La théorie moléculaire remplace, après bien des péripéties, la théorie de la matière d'avant Platon et les premières théories de l'être chimique : les « éléments » de Platon et d'Aristote, les atomes « pointus » ou non d'Epicure et de Lucrèce. Selon H. Kubbinga, le mérite de ce remplacement revient d'abord à deux médecins naturalistes : Isaac Beckman (1588-1637), qui élaborait « une curieuse synthèse médico-physico-chimique des vues d'Epicure, version Lucrèce, et de Galien », et Sébastien Basson (c. 1580- après 1621).

Leur contemporain Daniel Sennert (1572-1637) est plus directement impliqué dans l'émergence de la théorie moléculaire appliquée aux phénomènes chimiques et physico-chimiques. Ce dernier, qui expliqua les phénomènes de distillation et de sublimation, est devenu un physico-chimiste – avant la lettre ! – même s'il conserve

un langage de philosophe : pour lui, tout corps à notre échelle est un agrégat de molécules, composées d'atomes des quatre éléments ; il distingue ce qui, pour nous, est devenu le corps pur, constitué d'« atomes du même genre », et le mélange mécanique, composé de « petites particules de genres divers ». Sennert est une figure importante de l'atomisme renaissant, et l'analyse précise qui est faite de son œuvre est d'autant plus précieuse que ses ouvrages, rédigés en latin, ne semblent pas avoir été traduits et que les études le concernant sont peu nombreuses.

L'auteur évoque évidemment aussi des personnages de premier plan, tels Galilée, Descartes, Newton, Gassendi ; puis vient le XVIII^e siècle, qui est celui de la « molécularisation de l'image du monde ». Georg Ernst Stahl (1669-1730) est ici réhabilité. Surtout connu pour la théorie du phlogistique, dont la réfutation par Lavoisier a contribué à faire naître la chimie moderne, il a fait bien plus : le phlogistique n'a été, dans l'œuvre de Stahl, qu'un détail infime d'une imposante théorie de la matière, et Stahl serait un des savants les plus méconnus dans l'histoire des théories de la matière. H. Kubbinga lui consacre des pages brillantes et passionnées. Il estime que la « brillante philosophie de la matière de Stahl était à la fois atomiste et moléculaire ; [...] elle traduisait une vision bien développée de la complexité relative des corps ainsi que des réactions chimiques les plus fondamentales ».

H. Kubbinga voit dans ses propres travaux une confirmation de ce qu'avait soutenu Jerry B. Gough en 1988 : Lavoisier n'aurait pas initié une révolution en chimie, mais se serait approprié une révolution en marche, remontant à Stahl et concernant la composition de la molécule chimique : « En effet, si la chimie de la fin du XVIII^e siècle, celle de Lavoisier notamment, sera une chimie moléculaire, c'est incontestablement le mérite personnel de Stahl ». Ces propos ne feront pas facilement l'unanimité, mais ils ont le mérite d'inviter à une (re)lecture (plus) attentive de Stahl et des chimistes qui ont adopté ses idées.

Durant tout le XIX^e siècle, le concept de « molécule » a une histoire brillante et contrastée, mais l'étude précise et

minutieuse qu'en fait H. Kubbinga ne peut être que trop rapidement évoquée ici. John Dalton (1766-1844) reprend d'abord la théorie atomique des Anciens : chaque corps est formé d'une infinité de petites particules identiques et insécables, les atomes ; une combinaison chimique est donc un assemblage d'atomes pris en nombres nécessairement entiers. Cette idée constitue la loi des proportions multiples (1804). Puis la loi de Louis-Joseph Gay-Lussac (1778-1850) sur les combinaisons gazeuses (1805) stipule que, lorsque deux gaz se combinent, leurs volumes sont entre eux dans des rapports simples et sont dans des rapports simples avec le volume du composé obtenu pris à l'état gazeux. Afin d'accorder les résultats de Dalton et ceux de Gay-Lussac, Amédée Avogadro (1776-1856) formule finalement, en 1811, l'hypothèse qui porte son nom : « L'hypothèse qui se présente la première à cet égard, et qui paraît même la seule admissible, est de supposer que le nombre de molécules intégrantes dans les gaz quelconques, est toujours le même à volume égal, ou est toujours proportionnel aux volumes ».

L'hypothèse d'Avogadro donnait au concept de « molécule » son sens moderne, mais la confusion entre atomes et molécules allait retarder considérablement son acceptation par l'ensemble des chimistes. Au XIX^e siècle, la théorie atomique, et donc le concept moderne de molécule, s'impose difficilement en France, alors qu'elle faisait plus rapidement son chemin en Allemagne ou en Angleterre. L'auteur examine les aspects sociologiques du molécularisme, notamment ses liens avec le positivisme. Après d'autres, tel notre ami Jean Jacques (1917-2001), il épingle Marcellin Berthelot (1827-1907), dont on connaît l'hostilité constante contre la théorie atomique. En 1877, durant un débat à l'Académie des sciences, Berthelot n'a-t-il pas déclaré : « La notion de molécule est indéterminée, au point de vue de nos connaissances positives, tandis que l'autre notion, celle de l'atome, est purement hypothétique, on pourrait même dire contradictoire en soi si on la prend dans un sens absolu ». Ces conceptions auront des conséquences désastreuses sur la chimie française, en raison de l'influence de

Berthelot dans l'éducation nationale et, notamment, dans la formation des chimistes français.

Avec Berthelot, nous sommes bien loin encore du terme fixé par H. Kubbinga à son étude, mais l'histoire de la théorie moléculaire est si riche que des tomes entiers s'imposent. Avant de conclure, n'omettons pourtant pas d'évoquer la détermination de la « constante d'Avogadro » en 1909, par Jean Perrin (1870-1942). Obtenue par différentes méthodes physiques, cette détermination achève de faire accepter l'existence des atomes ; d'ailleurs, c'est après Perrin que la constante d'Avogadro reçoit son nom. La fin de l'histoire évoquée dans ces trois volumes montre comment la mécanique quantique prolonge le travail des chimistes, en reconsidérant les théories atomiques et moléculaires.

Cet ouvrage constitue une somme de l'histoire de la chimie.

Sa lecture est dense, mais le texte, bien structuré, devrait être consulté par tous les esprits curieux de l'histoire de la chimie.

Georges Bram et Hervé This

A signaler

- **Les réacteurs chimiques**
De la conception à la mise en œuvre
P. Trambouze, J.-P. Euzen
704 p., 135 €
Technip, 2002
- **Industrial organic chemistry**
(4th completely revised and enlarged ed.)
K. Weissermel, H.J. Arpe
550 p., 115,50 €
Wiley-VCH, oct. 2002
- **Fieser and Fieser's reagents for organic syntheses (vol. 21)**
T.L. Ho
552 p., 105,90 €
Wiley, nov. 2002
- **Reactive distillation Status and future directions**
K. Sundmacher, A. Kienle (ed.)
300 p., 107,30 €
Wiley, janv. 2003

Index des annonceurs

BASF	III ^e de couv.	EurJOC	p. 60	Pierre Fabre Médicament	p. 151
EDIF	p. 144	ICMB	p. 126-127	Radiometer analytical	p. 2
Essilor	IV ^e de couv.	Maison de la Chimie	II ^e de couv.	SNPE	p. 9-10

11-17 mai 2003

sfc

SECO 40*Semaine d'étude de chimie organique*

La Grande Motte

(L'Act. Chim., mars 2003, p. 63)

- France-aimee-alphonse@univ-orleans.fr
- http://www.seco40.fr.st

18-23 mai 2003

sfc

Gecom-Concoord 2003

Ambleteuse

(L'Act. Chim., nov.-déc. 2002, p. 107)

- gecom2003@univ-lille1.fr
- http://www.ensc-lille.fr/actu/gecom/gecom_1.html

2-4 juin 2003

ICCS 2003*3^e International conference on computational science*Melbourne (Australie)
et Saint-Pétersbourg (Russie)

- http://www.science.uva.nl/events/ICCS2003

12-13 juin 2003

Substances naturelles et découvertes de médicaments**8^e Symposium ICSN**

Gif-sur-Yvette

- http://www.icsn.cnrs-gif.fr

13-14 juin 2003

sfc

5^e Rencontres franco-belges de chimie organique

Houffalize (Belgique)

(L'Act. Chim., avril-mai 2003, p. 151)

- aluxen@ulg.ac.be

19 juin 2003

sfc

Victor Grignard et le Traité de chimie organique

Lyon

Club Histoire de la chimie

(L'Act. Chim., mars 2003, p. 63)

- marika.blondel-megrelis@libertysurf.fr

29 juin-3 juillet 2003

Eurocombi 2*2nd European symposium on combinatorial sciences*

Copenhague (Danemark)

- mpm@crc.dk
- http://www.crc.dk/escs/

6-9 juillet 2003

100 years of natural products synthesis

Espoo (Finlande)

- http://www.hut.fi/events/komppa

6-10 juillet 2003

OMCOS 12*12th International symposium on organometallic chemistry directed towards organic synthesis*

Toronto (Canada)

- http://www.chem.utoronto.ca/symposium/omcos12

6-11 juillet 2003

sfc

EuroCarb 12*12th European carbohydrate symposium*

Grenoble

(L'Act. Chim., octobre 2002, p. 63)

- eurocarb12@cemav.cnrs.fr
- http://eurocarb12.cemav.cnrs.fr/

12-17 juillet 2003

ESOR IX 2003*9th European symposium on organic reactivity*

Oslo (Norvège)

- esor-9@kjemi.uio.no
- http://www.kjemi.uio.no/esor9

9-15 août 2003

15th Fechem conference on organometallic chemistry

Zurich (Suisse)

- http://www.fechem.unizh.ch

31 août-5 septembre 2003

GECO 44*Groupe d'études de chimie organique*

Villiers-sur-Mer

- helaine@ismra.fr
- http://lcm.ismra.fr/geco44

3-4 septembre 2003

New frontiers in asymmetric synthesis**3^e Congrès PPG-Sipsy**

Angers

- bechard@ppg.com
- http://www.ppg-sipsy.com

3-6 septembre 2003

10th Blue Danube symposium on heterocyclic chemistry

Vienne (Autriche)

- http://www.bdshc.org

10-15 septembre 2003

ESOC 13*13th International symposium on organic chemistry*

Cavtat-Dubrovnik (Croatie)

- esoc13@irb.hr
- http://www.esoc13.irb.hr

21-24 septembre 2003

Combinatorial chemistry

Leesburg (VA, États-Unis)

- acsprospectives@acs.org
- http://www.acsprospectives.org

21-26 septembre 2003

XVII Mendeleev congress on general and applied chemistry

Kazan (Russie)

- Alexander I. Kononov.
- Tél. : +7 (8432) 739 365. Fax : +7 (8432) 752 253.
- arbuov@iopc.knc.ru

13-15 octobre 2003

sfc

SAJEC 2003*Symposium Sigma-Aldrich jeunes chimistes*

Gujan-Mestras

Division Chimie organique

(L'Act. Chim., avril-mai 2003, p. 150)

- http://sajec2003.free.fr

7-9 novembre 2003

1st Banff symposium on organic chemistry

Banff (Canada)

- bsoc@chem.ualberta.ca
- http://www.chem.ualberta.ca/~bsoc

25 novembre 2003

sfc

Journée d'automne

Paris

Division Chimie organique

(L'Act. Chim., avril-mai 2003, p. 150)

- janine.cossy@espci.fr

Divisions

Chimie organique

13-15 octobre 2003

SAJEC 2003

Symposium Sigma-Aldrich jeunes chimistes
Gujan-Mestras

Ce congrès, dont la vocation est d'encourager les échanges scientifiques entre chercheurs confirmés et jeunes chercheurs, se tiendra cette année aux environs de Bordeaux.

Au programme : une table ronde sur le thème de la chimie du vin, des séances de communications orales et par posters, sept conférences plénières :

D. Bourissou (Toulouse), J.R. Granja (Santiago, Espagne), C. Guillou (Gif-sur-Yvette), K. Julienne (Nantes), C. Meyer (ESPCI-Paris), J. Rodriguez (Marseille), J. Rodriguez-Lopez (Castilla la Mancha, Espagne).

• Comité d'organisation du SAJEC 2003, LCOO, Bordeaux I.
Tél. : 05 56 84 62 87.
Fax : 05 56 84 62 86.
<http://sajec2003.free.fr>

25 novembre 2003

Journée d'automne

Paris

Au programme de cette

journée qui se tiendra à l'ENSCP (11 rue Pierre et Marie Curie, Paris 5^e) :

- *La nouvelle chimie organique du dioxyde de soufre et applications*, par P. Vogel (Lausanne).

- *Multiplés stratégies pour la synthèse d'alcaloïdes pipéridiniques d'intérêt biologique*, par J. Lebreton (Nantes).

- *Ionic liquids and green organic synthesis*, par le Pr Seddon (Belfast).

- *New methods for carbon-carbon bond formation by metal-nitrogen coordination*, par le Pr Ellmann (Berkeley).

Les autres conférenciers seront connus dans le courant du mois de mai.

Le prix Industriel de la division, le prix Acros, et le prix de thèse Sigma-Aldrich seront remis lors de cette journée.

• Janine Cossy. Tél. : 01 40 79 44 29.
janine.cossy@espci.fr
ou Claude Amsterdamsky.
Tél. : 01 40 79 46 62.
clauda.amsterdamsky@espci.fr

Commission Interdivisions Enseignement

Prix 2003 : appel à candidatures

Dans le contexte de désaffection des jeunes vers les

Appel à candidatures pour la présidence de la Société Française de Chimie

Lors du Conseil d'administration de la SFC du 2 avril dernier, le président François Mathey a confirmé l'intention dont il avait fait part lors du renouvellement de son second mandat de ne pas mener celui-ci à son terme et son souhait de ne pas prolonger son activité au-delà de fin 2003.

Le bureau lance un appel à candidatures. Tout membre de la Société Française de Chimie, à jour de sa cotisation, peut se porter candidat. Pour cela, adresser une lettre d'intention, accompagnée d'un curriculum vitae, au secrétariat général de la SFC (250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris).

Les candidatures seront présentées au Conseil d'administration qui se tiendra le **25 juin 2003**. Le vote de l'Assemblée générale se fera comme de coutume par correspondance dans des conditions qui seront précisées après le Conseil.

La date limite de réception des candidatures est fixée au 20 juin 2003.

études scientifiques, la Commission Interdivisions Enseignement désire récompenser cette année par son prix des **actions d'animation scientifique ayant pour but de sensibiliser le jeune public à l'intérêt de la chimie**.

Pour mémoire, les prix des années précédentes ont été décernés :

- en 2002, à Danielle Cachau-Herreillat (Montpellier), pour ses actions de valorisation des exercices pratiques dans l'enseigne-

ment universitaire de la chimie ;

- en 2001, à Marguerite Rinaudo (Grenoble), pour son action dynamique dans les activités de la Commission Enseignement du Groupe Français des Polymères ;

- en 2000, à Alain Fritsch (Bordeaux), pour ses travaux dans le développement de « l'université en ligne ».

Les dossiers de candidature doivent être transmis par l'intermédiaire d'un membre de

Roger Vessière (1926-2002)

Avec discrétion, Roger Vessière nous a quittés le 12 juillet 2002. Il me laisse le souvenir d'un collègue amical, actif et plein de discernement. Né à Clermont-Ferrand, il y avait fait ses études à l'École de chimie (ENSCCF) avant de devenir enseignant-chercheur dans cette même école (1949), et à l'université Blaise Pascal, comme maître de conférences (1960) et professeur de chimie organique (1968). Il y a terminé sa carrière en 1991.

Le professeur Vessière était marié et père de trois enfants. Il était commandeur de l'Ordre des Palmes académiques et chevalier de l'Ordre national du mérite. Il fut directeur de l'ENSCCF pendant une longue période (1976-1987), dans un contexte difficile pour la chimie. De 14 étudiants, l'école allait passer à plus de 50 et se doter d'un corps enseignant qui lui soit propre. Il a soutenu la création d'un club de jeunes chimistes, affilié à la SFC, qui fut leader dans ce domaine. Il fut aussi directeur du Centre clermontois associé au CNAM. Son élection au Conseil national des universités (32^e section) lui avait donné des vues générales sur l'état de la chimie dans nos universités.

Attaché à la double fonction d'enseignement et de recherche des universitaires, il a gardé jusqu'à son départ en retraite des enseignements dans les trois cycles uni-

versitaires. Ses travaux et ceux du groupe de recherche qu'il animait, sur la réactivité des systèmes insaturés, la réduction par les nucléophiles sulfurés d'halogénures α -esters, la synthèse et la réactivité de petits cycles fonctionnalisés, la chimie hétérocyclique (synthèse et réactivité de petits hétérocycles possédant une activité biologique potentielle), la chimie des huiles essentielles (sous la responsabilité depuis 1982 de R. Garry) devaient conduire à plus de 150 publications, un brevet et 61 thèses (11 thèses d'état). Il faisait valoir la part de chacun dans les travaux communs. Il fut le promoteur et le premier président de l'ADASTA (1986-1991), association qui s'emploie à la diffusion de la culture scientifique et technique en Auvergne et au-delà. Il prit également une part active à la programmation et au développement des animations (cycles de conférences, expositions, visites, collaboration à l'organisation de congrès nationaux et d'universités d'été à Clermont). Il était membre du club Histoire de la chimie de la SFC sans pouvoir toujours participer à ses activités jusqu'ici concentrées sur Paris.

La Société Française de Chimie présente à son épouse, ses enfants et petits-enfants, ses sincères regrets.

Josette Fournier

la Société Française de Chimie, **avant le 15 septembre 2003.**

• Commissions Interdivisions Enseignement, SFC, 250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris.

Sections

Rhône-Alpes

Nouveau bureau

Président : Alain Pierre
 Vice-président : Guy Serratrice
 Secrétaire : Catherine Santini
 Secrétaire adjoint : Christian Petrier
 Trésorière : Hélène Parrot
 Trésorière adjointe : Christiane Poinignon

• Alain Pierre, IRC/CNRS, 2 avenue Albert Einstein, 69629 Villeurbanne Cedex.
 Tél. : 04 72 44 53 38.
 Fax : 04 72 44 53 99.
 apierre@catalyse.univ-lyon1.fr

Groupes

Formulation

Activités du groupe

La Feuille de liaison n° 7 (février 2003) qui fait état des diverses actions en cours et des projets en discussion peut être consultée sur le site de la SFC.

• <http://www.sfc.fr> (rubrique Disciplines scientifiques, groupe Formulation).

Parrainages

18-24 mai 2003

École thématique du CNRS
Outils pour étudier la structure et la dynamique des peptides et des protéines
 Arcachon

• Éric Dufourc, Tél. : 05 57 96 22 18.
 erick.dufourc@iecb-polytechnique.u-bordeaux.fr
<http://www.iecb-polytechnique.u-bordeaux.fr/ecole/>

13-14 juin 2003

5^e Rencontres franco-belges de chimie organique

Note de la rédaction

Dans le numéro de janvier 2003, nous avons omis de mentionner que le travail qui a fait l'objet de l'article traitant de la spectroscopie infrarouge par modulation de polarisation, a valu à Thierry Buffeteau le prix Jeune chercheur 2001 de la division Chimie physique de la SFC.

Nous nous en excusons auprès du récipiendaire et de la division Chimie physique.

Houffalize (Belgique)

Au programme :

- *Les fluoroartémisinines, nouveaux antipaludiques* : le concept, la chimie, l'activité biologique, par Daniele Bonnet-Delpon (Paris-Sud).

- *A la recherche de nouveaux inhibiteurs des processus métaboliques mettant en jeu des phosphates activés*, par Claude Grison (Nancy).

- *Nouveaux catalyseurs à base de ruthénium pour la méthanèse des oléfines et les réactions radicalaires contrôlées*, par Lionel Delaude (Liège).

- *Des substances naturelles aux études mécanistiques, et vice-versa*, par Patrick Pale (Strasbourg).

- *Réactivité du tétraoxyde d'osmium et des osmates vis-à-vis des séléniures et des sélénoxydes* : application à la synthèse d'alcools allyliques et à la dihydroxylation énantiosélective d'oléfines, par Catherine Colaux (FUNDP Namur).

- *Systèmes 1,3 dicarbonylés et leurs équivalents dans des réactions de couplage catalysées par le palladium*, par Stéphanie Hesse (Metz).

- *Approches vers des analogues thiophéniques de paullones*, par Évelyne Migianu (Metz).

- *De la chimie médicinale à la chimie organique* : la modélisation moléculaire, un outil prédictif ?, par Nicolas Moitessier (Nancy).

- *Synthèse stéréosélective d'azétidinones fonctionnalisés en tant que précurseurs des antibiotiques carbapénèmes*, par Mathieu Laurent (Louvain-la-Neuve).

• André Luxen, Tél. : +32 3663687.
 Fax : +32 3662946.
 E-mail : aluxen@ulg.ac.be

P L A N T E S & I N D U S T R I E

LE PARTENAIRE DE VOTRE PROJET

PLANTES & INDUSTRIE offre ses compétences dans le cadre de projets de co-développement ou de production, menés en partenariat.

UN SERVICE SUR MESURE

Plantes & Industrie élabore des projets en étroite collaboration avec ses partenaires, des 1^{res} étapes de développement (lots cliniques Phase I à III) jusqu'à la fabrication de lots commerciaux.



LA GARANTIE DE VOTRE RÉUSSITE

Approuvée FDA, certifiée ISO 14001, Plantes & Industrie met à votre disposition un équipement industriel performant et son savoir-faire en développement pharmaceutique (qualité, dossiers réglementaires...) : Réacteurs de 250 à 12 000L, extracteurs continus et discontinus, sècheurs micro-ondes, colonnes HPLC industrielles...



NOS SPÉCIALITÉS

- **SYNTHÈSE DE PRINCIPES ACTIFS CYTOTOXIQUES** ou difficiles à manipuler.
- **HEMISYNTHESE** à partir de matières premières complexes extraites du milieu naturel (plantes, organismes marins...)
- **FLUORATION** en milieu superacide avec HF (gaz).
- **PURIFICATION** sur colonne HPLC industrielle.



Un projet, Contactez-nous



Plantes & Industrie

16, rue Jean Rostand – 81600 GAILLAC
 Tel: +33(0)563.81.24.00 Fax: +33(0)563.57.32.07
 Fabrice LE BORGNE - Directeur Commercial
 fabrice.leborgne@pierre-fabre.com

www.pierre-fabre-medicament.com



Pierre Fabre Médicament

A propos du fonctionnement de l'université

Vous trouverez ici le courrier que nous adresse mon ami le professeur H. Cheradame. Cette lettre émane d'un professeur émérite qui témoigne sur les crédits universitaires, la gestion de la recherche, le niveau des étudiants ; et d'une manière générale sur l'inadéquation du fonctionnement de l'université française aux besoins d'un pays moderne. Les discussions que l'on peut avoir dans le monde universitaire montrent que ces préoccupations sont générales et ce courrier résume bien ce que l'on peut entendre ici et là.

Bernard Sillion

Je viens de prendre ma retraite d'enseignant en chimie au service de l'université, et après quarante années d'enseignement, j'éprouve le besoin de faire un bilan du travail accompli, des espoirs et des déceptions qui ont marqué ma vie professionnelle. Je dois dire que les dernières années d'enseignement ont surtout apporté des déceptions sur plusieurs aspects. Il me semble qu'il s'agit de tendances très fondamentales de notre société française et c'est pour cette raison que j'éprouve le besoin d'en faire part.

Tout d'abord, j'ai constaté tout au long de ma vie que l'**industrie** était le moteur de la recherche et qu'il n'était pratiquement pas possible de faire fonctionner un laboratoire universitaire chargé de faire de la formation par la recherche sans avoir des contrats industriels. On constate un rétrécissement de plus en plus important de l'industrie chimie française, je veux dire celle dont les centres de décision sont situés en France. Il est en effet clair que les sociétés ont tendance à concentrer les recherches dans le pays où se trouvent ces centres de décision. J'ai le regret de penser que les centres de recherche situés sur notre sol et appartenant à des sociétés étrangères sont destinés à disparaître au premier coup de tabac, sauf ceux évidemment qui se consacrent à l'assistance clientèle ; mais, dans ce cas, peut-on encore parler de recherche ? Ce phénomène est tellement marqué que j'ai pu constater que le Ministère en avait pris acte, en particulier dans les attributions de bourses de thèse de doctorat pour notre discipline. Du point de vue de la mission que le Ministère doit remplir, cette décroissance n'est pas étonnante puisque son premier souci doit être de faire former les spécialistes dont le pays a besoin par la meilleure utilisation de ses moyens. Je désire cependant dire ici que la chimie n'est pas une discipline tout à fait comme les autres, car c'est avant tout la science de la transformation de la matière. C'est aussi plus spécifiquement la science à la base de la connaissance des phénomènes de la vie. J'ai constaté que pour tous les pays, la puissance industrielle, donc l'emploi, va avec une puissante industrie chimique. Ce que j'exprime ici est peut-être un raccourci qui mériterait de longs développements, mais vous comprendrez, Monsieur le rédacteur en chef, que ce n'est pas le lieu ici de soutenir une thèse. Je pense cependant que si

nous avons le souci d'assurer un futur aux générations qui nous suivent, nous devrions faire un effort particulier et volontaire, non seulement pour maintenir mais aussi pour développer notre propre industrie chimique.

Je lis (cf. la presse du 17 et 18 janvier dernier) que l'on a osé inciter les universités depuis des années à prélever des moyens pour faire face à leurs dépenses de fonctionnement, suivant l'exemple de ce qui se fait à Paris XI-Orsay, sur les budgets des **laboratoires** en contrat avec les entreprises. C'est-à-dire que l'on ose rendre les relations avec l'industrie encore plus difficiles pour les laboratoires universitaires. Je crois que l'on ne peut pas faire mieux comme gestion désastreuse pour notre communauté. On aurait dû au contraire faire abonder par les budgets des universités les contrats que les laboratoires auraient obtenus. Je peux témoigner personnellement de l'effet négatif que les divers prélèvements peuvent avoir sur la possibilité d'obtenir des contrats. Il faut ajouter un mot du personnel enseignant-chercheur à propos de la recherche. Lorsque celui-ci a fait son horaire d'enseignement statutaire et les quelques heures supplémentaires rendues nécessaires en partie par la multiplication des spécialités et des mises à niveau en tout genre, lorsqu'il a fait face à ses obligations de gestion (gestion des horaires et des notes, des intervenants, des modules, gestion des travaux pratiques, des stages, des règlements de scolarité, j'en passe et des meilleures...), lorsqu'il a accepté des tâches d'intérêt général comme on l'y incite, on veut qu'en plus il ait fait des recherches à un niveau d'excellence tel que l'industrie sente le besoin de recourir à ses services ! Il faut donc bien conclure que la recherche est effectivement le cadet des soucis de nos responsables, malgré les protestations de bonne volonté. Car en matière de recherche et de résultats, les mots ne suffisent pas.

De plus, j'ai constaté que si nous avons toujours un certain nombre d'**étudiants** de très bon niveau, d'ailleurs formés dans des établissements « spécialisés », Normale Sup, Polytechnique, Centrale, pour n'en citer que trois parmi les meilleurs, par contre j'ai vu rentrer dans les universités d'autres étudiants d'un niveau de plus en plus faible au fur et à mesure que le temps s'écoule. J'en arrive à constater que les

meilleurs étudiants sortant de maîtrise de certaines universités ne sont pas de niveau à affronter les DEA de nos meilleures universités. Vous me pardonnerez, Monsieur le rédacteur en chef, de ne pas citer plus spécifiquement les établissements auxquels je pense. Car le phénomène me semble très général. Là encore, la situation de la chimie est particulière. Cette science que nous savons tous être très concrète nécessite à l'évidence de connaître d'abord des notions très abstraites, faites de symboles et de conventions relativement ésotériques, dont l'assimilation demande un effort mental important. Dans le contexte actuel de l'Éducation nationale où l'on fait le maximum pour que les élèves aient à subir le moins possible de contraintes, et aient à fournir le moins d'efforts possible, je ne suis pas étonné du résultat que j'observe. Les enseignants doivent nécessairement s'adapter à l'auditoire. Il en résulte une baisse de niveau qui est également illustrée par la pauvreté des moyens d'expression de ces étudiants. Car j'ai été confronté récemment à des problèmes d'incompréhension de mots qui me semblaient d'usage courant, en particulier dans la rédaction d'énoncés d'interrogations, ce que je n'aurais pas imaginé il y a seulement vingt ans.

La chimie me semble être victime de la philosophie ambiante qui paraît se satisfaire de la perspective pour la communauté nationale de devenir une société de services, à savoir une société au service des autres, là où se trouvent les centres de décision... L'article que vous avez publié dans le numéro de janvier de *L'Actualité Chimique* (G. Schorsch, p. 26) n'est qu'une claire illustration de ce que je viens de dire, à savoir le manque d'efficacité des moyens mis en œuvre, ce qui est plus particulièrement le cas de la chimie. Je ne suis pas un donneur de leçon, mais il me semble qu'à la fin de ma vie professionnelle que j'ai beaucoup aimée, pour ne pas dire plus, j'avais envie de témoigner d'une grande inquiétude dont je me demande si elle est partagée par mes collègues.

Hervé Cheradame

CHANGE



“Change the world with us”

BASF is a leading global chemical company. Its products and innovations contribute to an improvement of the quality of life of the world's population.

As of the 31st of March 2003 BASF is pleased to announce the opening of its research laboratory in the newly founded ISIS (Institut de Science et d'Ingénierie Supramoléculaire) in Strasbourg under the direction of Prof. J.M. Lehn. BASF therefore invites high calibre young scientists to join what will be a highly motivated interdisciplinary group working at the interface between academia and industry.

The BASF-ISIS Laboratory (Strasbourg) is currently looking for:

Post-docs

to join the materials science/polymer group.

Your tasks:

- Responsibility for a project in colloid chemistry/nanotechnology
- Synthesis and characterisation of heterogeneous polymer systems
- Cooperation with other research units at Strasbourg University and BASF central research

Your qualifications:

- PhD in polymer and/or colloid chemistry or related areas
- Good background in polymer and colloid physics
- Creative and motivated team player
- Excellent skills in English

BASF strongly supports the ISIS and believes that the institute offers a unique opportunity for all those involved.

Further information: www-isis.u-strasbg.fr/labisis.html.en

If you are interested in the above position and you would like to work in a new dynamic environment please send your application to

BASF Aktiengesellschaft
GOH University Relations and Research Planning
Reference: 030108-N-AC
D-67056 Ludwigshafen
e-mail: claudia.kahlich@basf-ag.de

If you have any questions please contact Dr. Volker Schädler (+49 621 60-46215, volker.schaedler@basf-ag.de)

Welcome to a world of opportunities

BASF

Verres progressifs Varilux Panamic.
 Une vision parfaite de près comme de loin.



Vladimir Kroutchekov
 "Blue Sky"

1944
 Ouzbékistan, URSS - 1960
 Peinture abstraite, gouache
 100x100 cm, collection

... et de la "vision progressive" pour ceux qui ont besoin de voir à la fois de près et de loin. Les verres progressifs Varilux Panamic offrent une vision parfaite de près comme de loin. Une vision parfaite de près comme de loin. Une vision parfaite de près comme de loin.

Dernière innovation de la gamme Varilux, les verres progressifs Varilux Panamic sont destinés à tous ceux qui ne voient plus aussi bien de près. Avec les verres progressifs Varilux Panamic, vous voyez précisément et instantanément à toutes les distances et jusque sur les côtés, en toute liberté.

Varilux progresse
 Vous aussi
VARILUX®



CALLEGARI BENVISIO DREY