

# Journée de printemps 2003 de la division Chimie organique

Chaque année au printemps, la division Chimie organique (DCO) de la Société Française de Chimie organise avec la Société de Chimie Thérapeutique et l'Académie de Pharmacie une journée de conférences centrée autour de la chimie médicinale. Cette journée de large audience (plusieurs centaines de personnes) qui permet d'illustrer les différentes facettes de la chimie thérapeutique (synthèse totale, « drug design », évaluation) est aussi l'occasion d'entendre en conférence plénière le récipiendaire du prix de la DCO et le conférencier invité Merck-Schuchardt VWR International. Ainsi au printemps 2003, Angela Marinetti et William R. Roush ont donné de superbes illustrations de développements récents en synthèse organique et en catalyse asymétrique. Nous publions ci-après de courts articles rédigés par les intervenants et qui en donnent un excellent panorama.

Du 7 au 9 septembre 2004, la DCO organise les prochaines **Journées de chimie organique** à l'École polytechnique de Palaiseau. Ces journées constituent **le plus grand rassemblement des chimistes organiciens français** et la DCO met tout en œuvre pour leur assurer un franc succès. **Seize chimistes de renom** (voir *L'Act. Chim.*, 274, p. 61) ont accepté de présenter des conférences couvrant tous les aspects modernes de la chimie organique, **tant au cœur de la chimie elle-même qu'aux interfaces**, et quarante communications orales courtes seront présentées par de **jeunes chercheurs**.

Venez-y nombreux !

<http://www.evicesvents.com/chimie/index.htm>

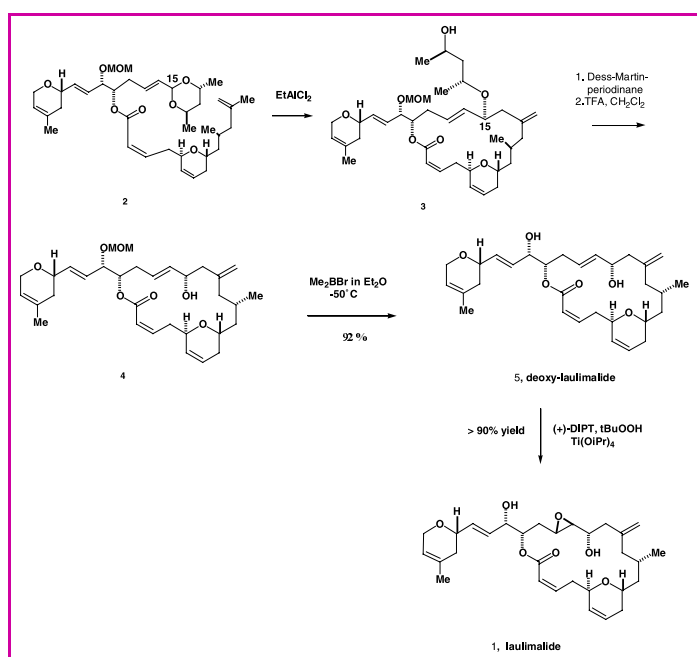
## Microtubule stabilizing agents as a new breakthrough in tumor therapy: total synthesis of laulimalide

Johann Mulzer

Since the advent of paclitaxel, enormous interest has been focused on alternative drugs working via the same biomechanism, i.e. the stabilization of microtubules [1]. Epothilone B has now emerged as a promising paclitaxel successor, but there are still problems connected with multidrug resistance [2]. Some years ago it was reported that the marine metabolite laulimalide may be superior to both paclitaxel and epothilone in this respect [3]. In consequence serious efforts have been invested in the total synthesis of laulimalide and potential derivatives [4-9].

We report about our recent total syntheses of the novel antitumor drug laulimalide (**1**) [10]. The various strategies for the preparation of the main subunits is presented and the

methods of connecting them and closing the macrocyclic ring are discussed. The key step in our synthesis is the stereocontrolled macro-cyclization of a chirally substituted acetal via an ene reaction. In this way intermediate **2** is converted into **3**. Successive deprotection of the 15-OH and 20-OH furnishes alcohols **4** and **5** (= deoxy-laulimalide). The latter compound is epoxidized regio- and stereoselectively at the 16,17-double bond under Sharpless conditions to furnish laulimalide (**1**). Biological tests demonstrate the high efflux resistance of **1**, which is comparable to epothilone B and much higher than that of taxol.



- [1] Schiff P.B., Horwitz S.B., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1980**, *77*, p. 1561; Bollag D.M., McQueney P.A., Zhu J., Hensens O., Koupal L., Liesch J., Goetz M., Lazarides E., Woods C.M., *Cancer Res.*, **1995**, *55*, p. 2325; Haar E., Kowalki R.J., Hamel E., Lin C.M., Longley R.W., Gunasekara S.P., Rosenkranz H.S., Day B.W., *Biochem.*, **1996**, *35*, p. 243.
- [2] Nicolaou K.C., Roschangar F., Vourloumis D., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, p. 2014; Mulzer J., *Chemistry Monthly*, **2000**, *131*, p. 205.
- [3] Mooberry S.L., Tien G., Hernandez A.H., Plubrukam A., Davidson B.S., *Cancer Res.*, **1999**, *59*, p. 653.
- [4] Ghosh A.K., Wang Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, p. 11027; Ghosh A.K., Wang Y., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, p. 3399; Ghosh A.K., Wang Y., Kim J.T., *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, p. 8973.
- [5] Paterson I., De Savi C., Tudge M., *Org. Lett.*, **2001**, *3*, p. 3149.
- [6] Wender P.A., Hegde S.G., Hubbard R.D., Zhang L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, p. 4956.
- [7] Crimmins M.T., Stanton M.G., Allwein S.P., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, p. 5958.
- [8] Williams D.R., Mi L., Mullins R.J., Stites R.E., *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, p. 4841.
- [9] Nelson S.G., Cheung W.S., Kassick A.J., Hilfiker M.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, p. 13654.
- [10] Mulzer J., Öhler E., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, p. 3842; Enev V.E., Kählig H., Mulzer J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, p. 10764; Mulzer J., Hanbauer M., *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, p. 3381; Ahmed A., Hoegenauer E.K., Enev V.E., Hanbauer M., Kählig H., Öhler E., Mulzer J., *J. Org. Chem.*, **2003**.

### Johann Mulzer

est professeur à l'Institut für Organische Chemie de l'Université de Vienne\*.

\* Währinger Strasse 38, A-1090 Vienne, Autriche.  
Courriel : [johann.mulzer@univie.ac.at](mailto:johann.mulzer@univie.ac.at)

## Synthèse de nouveaux composés antiangiogéniques analogues de la fumagilline

Jean-Guy Boiteau

L'angiogenèse est la formation de nouveaux microvaisseaux sanguins à partir de vaisseaux déjà existants. Ce phénomène est observé autour des zones où l'activité cellulaire augmente, comme c'est le cas par exemple au cours d'une cicatrisation ou bien lors du développement d'une tumeur (figure 1). A partir d'une taille critique, les tumeurs ont absolument besoin de créer dans leur environnement un réseau de nouveaux vaisseaux sanguins. Ces vaisseaux pénètrent à l'intérieur de la tumeur et l'alimentent en composés indispensables à sa croissance. Les thérapies basées sur le contrôle de l'angiogenèse ont pour but de bloquer la formation de ces microvaisseaux, entraînant ainsi une « asphyxie » de la tumeur qui à terme s'atrophie.

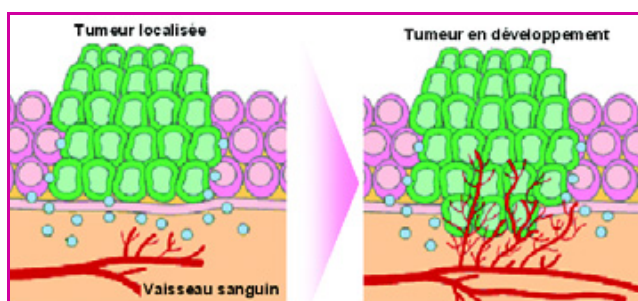


Figure 1.

La fumagilline (figure 2) est un composé naturel, inhibant la MetAP-II, une enzyme intervenant dans le processus d'angiogenèse. Le complexe fumagilline-MetAP-II a récemment été cristallisé. Sa structure par rayons X montre que la fumagilline établit une liaison covalente avec une histidine présente à proximité du site actif.

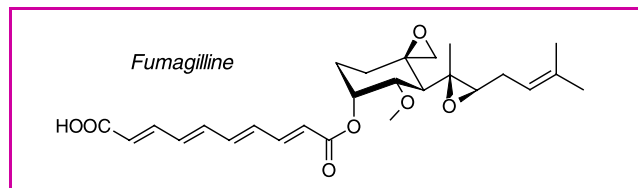


Figure 2.

Jusqu'à présent, le fumagillol était obtenu par hémisynthèse par dégradation de la fumagilline et la quasi totalité des analogues décrits résultait de modifications de la partie acyle. Les études biologiques effectuées sur ces produits ont montré que les esters de l'acide *para*-méthoxycinnamique avaient des activités supérieures à la fumagilline.

La connaissance du mode d'inhibition ainsi que la structure tridimensionnelle de l'enzyme permettent à présent la conception de nouveaux analogues de façon plus rationnelle.

La recherche des pharmacophores (parties de la molécule nécessaires pour maintenir l'activité biologique) est une étape essentielle dans un programme de chimie médicinale. Cependant, les quelques synthèses connues de la fumagilline ne permettaient pas d'effectuer de multiples variations autour de la molécule. Nous avons donc développé une voie de synthèse flexible permettant d'avoir un accès facile à n'importe quelle partie de la molécule. Une étude poussée

de la structure de la fumagilline, ainsi que de l'agencement des centres asymétriques, a montré que cette molécule pouvait être synthétisée en utilisant une réaction d'aldolisation asymétrique (figure 3), suivie d'une réaction de métathèse cyclisante.

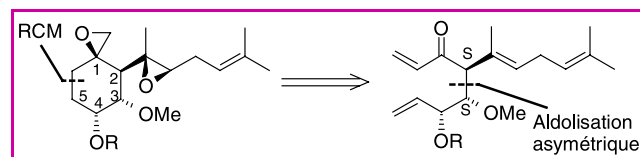


Figure 3.

Afin de valider cette nouvelle approche de la fumagilline, notre stratégie de synthèse a d'abord été appliquée sur un composé modèle. Ce premier succès nous a permis d'aborder la synthèse du fumagillol. La réaction d'aldolisation asymétrique, première réaction clé de notre approche, a été hautement stéréosélective et a permis d'obtenir l'aldol correspondant **3** sous la forme d'un seul diastéréoisomère (figure 4).

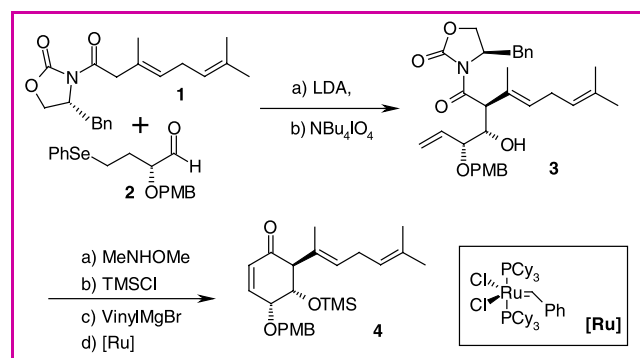


Figure 4.

La substitution de l'auxiliaire chiral par une oléfine a été réalisée selon une séquence réactionnelle utilisant les amides de Weinreb. Après optimisation des conditions, la réaction de métathèse cyclisante a pu être effectuée en présence de catalyseur de Grubbs. La réduction sélective de l'oléfine conjuguée par le nickel de Raney, puis la spiroépoxydation de la cyclohexanone correspondante par  $\text{ICH}_2\text{Li}$  a permis d'obtenir le composé **5** provenant d'une attaque exclusivement équatoriale du réactif. Afin d'introduire de façon régiosélective l'époxyde de la chaîne latérale, nous nous sommes appuyés sur l'alcool présent en position  $\beta$ . La méthylation, puis la déprotection du groupement *para*-méthoxybenzyle ont permis d'obtenir le (-)-fumagillol (figure 5).

Après avoir démontré la validité de notre approche pour l'accès au squelette du fumagillol, nous avons abordé la synthèse d'analogues de la fumagilline présentant une chaîne latérale simplifiée. Cette nouvelle chaîne semisaturée possède l'avantage d'être plus accessible et de réduire le nombre d'étapes de la synthèse tout en restant très proche de la structure initiale. En reprenant notre voie de synthèse, nous avons synthétisé l'intermédiaire **8** qui a permis dans un premier temps d'obtenir la série dihydro-fumagilline (figure 6).

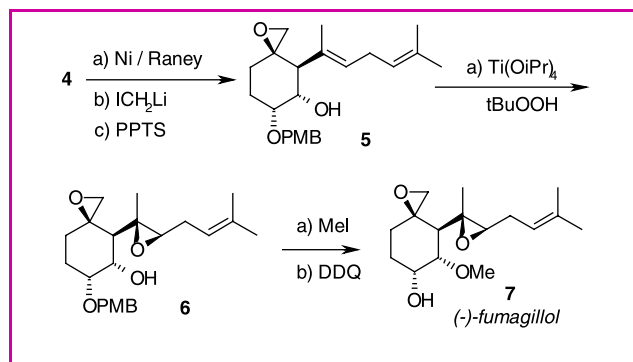


Figure 5.

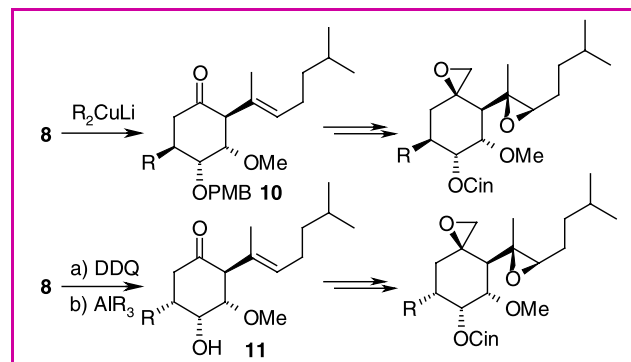


Figure 7.

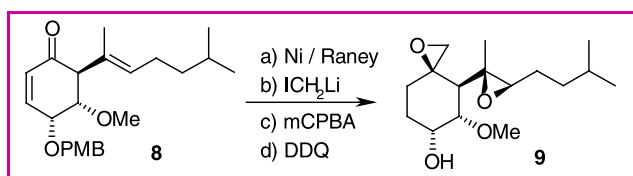


Figure 6.

L'avantage de notre voie de synthèse est de pouvoir modifier une partie de la molécule inaccessible par les autres synthèses connues de la fumagilline. La position 5 peut être facilement fonctionnalisée par des additions conjuguées sur l'intermédiaire **8**. Les additions directes de cuprates donnent accès à des analogues possédant des substituants en position axiale, l'attaque du réactif se faisant sur la face opposée au groupement *para*-méthoxybenzyle. Pour avoir accès aux analogues **5** équatoriaux, nous avons développé une addition conjuguée assistée par l'hydroxyle adjacent à l'oléfine.

Les cétones **10** et **11** ont ensuite été transformées en leur analogue correspondant en utilisant la voie de synthèse décrite précédemment (figure 7). L'activité biologique de ces analogues a été testée *in vitro* sur l'enzyme MetAP-II. La connaissance de la structure tridimensionnelle de l'enzyme ainsi que des outils de modélisation moléculaire ont permis d'établir une première série de relations structure-activité. Nous avons pu par exemple déterminer l'importance de la stéréochimie de l'époxyde de la chaîne latérale.

Nous émettons l'hypothèse que l'époxyde joue le rôle de guide en orientant la chaîne latérale dans une cavité

hydrophobe à proximité du site actif (figure 8, zone bleue). L'époxyde possédant la configuration inverse à la série naturelle dirige cette chaîne en dehors du site actif (zone rouge), ce qui conduit à une baisse de l'activité.

En conclusion, nous avons mis au point une voie de synthèse flexible permettant d'avoir accès à des parties du squelette de la fumagilline inaccessibles par les synthèses déjà publiées. Cette stratégie a pu être appliquée à la préparation du fumagillol ainsi qu'à celle d'analogues simplifiés. Certains de ces analogues ont montré une très bonne activité *in vitro* sur la MetAP-II, comparable à celle de la fumagilline.

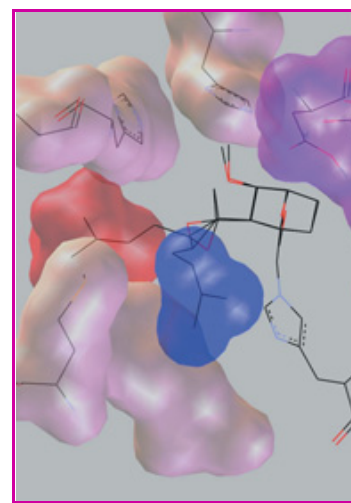


Figure 8.

#### Jean-Guy Boiteau

Prix de thèse Dina Surdin 2002, travaille chez Galderma.

Courriel : jean-guy.boiteau@galderma.com

## Synthesis and evaluation of novel prodrugs of doxorubicin and paclitaxel designed for activation by the tumor-associated protease plasmin

Vincent F.M.H. de Groot and Hans W. Scheeren

Lack of selectivity of chemotherapeutic agents is a major problem in cancer treatment. Anticancer drugs are in general highly toxic compounds which do not sufficiently differentiate between tumor cells and healthy cells and therefore cause severe side effects. Drug concentrations that could completely eradicate the tumor cannot be reached because of dose-limiting side effects such as gastrointestinal tract and bone marrow toxicity. In addition, tumors can develop resistance against anticancer drugs after prolonged treatment.

A promising approach to overcome side effects and to achieve a more selective cancer treatment is prodrug therapy [1]. Such a prodrug is a non toxic derivative of a cytotoxic drug. Upon administration, the prodrug must be selectively activated to regenerate the toxic drug at the tumor site. For site selective activation, differences in physiological conditions such as pH, the presence of tumor-specific receptors and antigens and the presence of tumor-specific enzymes can be exploited. In a two-step prodrug approach, the enzyme is first targeted to the tumor by

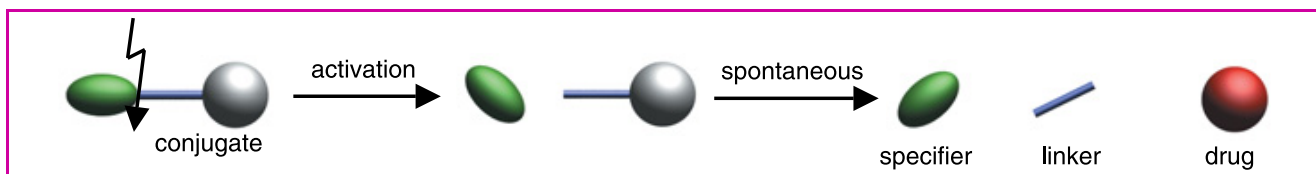


Figure 1.

antibodies, viruses, genes encoding for the enzyme or polymers. The prodrug is administered in the second step after the enzyme has localized. In prodrug monotherapy, the abundance of certain enzymes in tumor tissue is exploited. This one-step prodrug approach is simpler and has clear advantage over two-step therapies, most of all because of practical and economical reasons.

We have studied mainly prodrugs of doxorubicin and paclitaxel which can be activated by  $\beta$ -glucuronidase or by plasmin.  $\beta$ -glucuronidase is present in elevated concentrations in necrotic tumor tissue and plasmin is a serine protease which plays a major role in tumor invasion and metastasis. Concentrations of both enzymes in blood are very low so that non-specific activation is prevented.

The general structure of our prodrugs is: drug-spacer-specifier. The specifier is the group which is hydrolyzed by the enzyme and the spacer generates space between drug and specifier so that the enzyme is not hindered by the drug. After hydrolysis the spacer has to come off from the drug by cyclization or elimination (see figure 1).

We started our prodrug research with the synthesis and evaluation of several doxorubicin- and paclitaxel prodrugs which are activated by  $\beta$ -glucuronidase [2]. More recently, we concentrated on the design of prodrugs which can be activated by plasmin. The first doxorubicin prodrugs designed for activation by plasmin were already reported in the 80's by the group of Carl and Katzenellenbogen [3]. Their prodrug has the structure D-Val-Leu-Lys-doxorubicin. The D-configuration of the N-terminal amino acid should prevent undesired proteolysis by ubiquitous enzymes. Although the prodrug showed enhanced selectivity, it appeared to be inefficiently activated by plasmin. Most likely, the presence of doxorubicin prevents plasmin from cleaving this substrate because of steric reasons.

The first successful anthracycline prodrugs designed for plasmin activation were recently developed in our group [4] (see figure 2).

These prodrugs containing a self-immolative 1,6-elimination spacer (ST-9802) were effectively activated by plasmin. All prodrugs were stable in buffer or serum for three days and showed a marked decrease of cytotoxicity upon incubation in seven human tumor cell lines. *In vitro*, selectivity was demonstrated by incubation of the prodrugs with u-PA (urokinase plasminogen activator) transfected cells in comparison with non-transfected cells. Only in the u-PA transfected cells, which produce plasmin, the doxorubicin prodrugs showed a cytotoxicity similar to free doxorubicin indicating plasmin-mediated drug release. The first plasmin-activated paclitaxel prodrugs, developed in our group, contained an ethylene diamine spacer or a 1,6-elimination spacer. Some of these prodrugs showed a dramatic decrease in cytotoxicity in comparison with paclitaxel and yielded the free parent drug after incubation with plasmin [5].

Novel elongated spacer systems were developed and tested [6] (see for example ST-9905 in figure 2). Generally, double spacer containing prodrugs of doxorubicin and paclitaxel proved to be significantly faster activated than single spacer containing prodrugs. Prodrugs ST-9802 and ST-9905 for example were evaluated *in vitro* and *in vivo* in murine EF43.fgf-4 tumor cell and human MCF-7 breast cancer cell assays and compared to doxorubicin [7]. Both prodrugs showed to inhibit tumor growth without systemic toxicity. In large EF43.fgf-4 tumors, the elongated spacer-containing prodrug ST-9905 showed to be more efficacious than the single spacer-containing prodrug ST-9802. This supports that elongated spacer systems contribute to more efficient drug release from the prodrug *in vivo*. It also supports the clinical use of such prodrugs in new therapeutic strategies against a large series of human solid cancers.

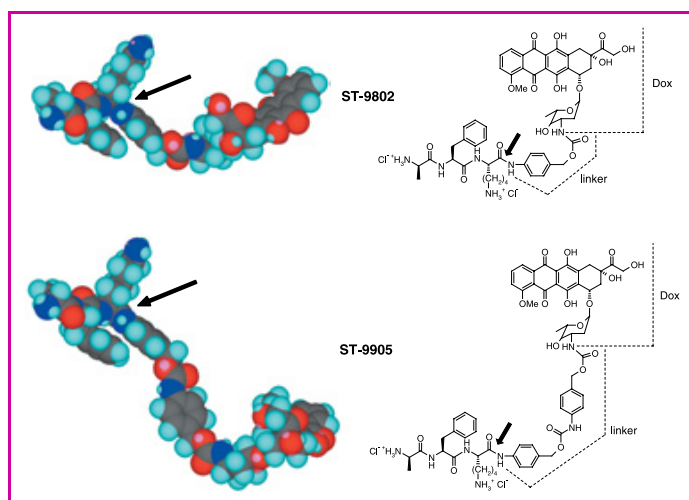


Figure 2.

- [1] de Groot F.M.H., Damen E.W.P., Scheeren H.W., *Curr. Med. Chem.*, **2001**, *8*, p. 1093 ; Damen E.W.P., de Groot F.M.H., Scheeren H.W., *Exp. Opin. Ther. Pat.*, **2001**, *11*, p. 651.
- [2] de Graaf M., Boven E., Scheeren H.W., Haisma H.J., Pinedo H.M., *Curr. Pharm. Design.*, **2002**, *8*, p. 1391.
- [3] Chakravarty P.K., Carl P.L., Weber M.J., Katzenellenbogen J.A., *J. Med. Chem.*, **1983**, *26*, p. 638.
- [4] de Groot F.M.H., de Bart A.C.W., Verheijen J.H., Scheeren H.W., *J. Med. Chem.*, **1999**, *42*, p. 5277.
- [5] de Groot F.M.H., van Berkom L.W.A., Scheeren H.W., *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, p. 3093.
- [6] de Groot F.M.H., Loos W.J., Koekkoek R., van Berkom L.W.A., Busscher G.F., Seelen A.E., Albrecht C., de Bruijn P., Scheeren H.W., *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, p. 8815.
- [7] Devy L., de Groot F.M.H., Blacher S., Hajitou A., Bajou K., Beusker P.H., Scheeren H. W., Foidart J.-M., Noël A., *The FASEB Journal*, **2004**, *18*, p. 565.

**Vincent F.M.H. de Groot et Hans W. Scheeren**  
sont chercheurs au NSR Center de Nimègue\*.

\* NSR Center, Dept. of Organic Chemistry, University of Nijmegen, Toernooiveld 1, 6525 ED Nijmegen, Pays Bas.  
Courriel : jsch@sci.kun.nl



## Application du « drug design » peptidique à la conception d'antagonistes mixtes des récepteurs NK<sub>1</sub> et NK<sub>2</sub> de la substance P et de la neurokinine A

Régis Millet

La prévalence de l'asthme (10 % de la population mondiale) et son manque de traitement étiologique justifient le besoin de thérapies nouvelles. Parmi les approches les plus récentes, la recherche d'antagonistes des récepteurs NK<sub>1</sub> de la substance P (SP : Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH<sub>2</sub>) et NK<sub>2</sub> de la neurokinine A (NKA : His-Lys-Thr-Asp-Ser-Phe-Val-Gly-Leu-Met-NH<sub>2</sub>) s'avère certainement la plus prometteuse. En effet, l'activation des récepteurs NK<sub>2</sub> (par la NKA et dans une moindre mesure par la SP) induit une bronchoconstriction, alors que celle des récepteurs NK<sub>1</sub> a pour conséquence une augmentation de la perméabilité vasculaire, une hypersécrétion de mucus dans les bronches, un chimiotactisme des éosinophiles et

une activation des lymphocytes, des macrophages et des mastocytes.

La séquence carboxyterminale commune des tachykini-nes (Phe-X-Gly-Leu-Met-NH<sub>2</sub> où X est soit un acide aminé aromatique (Phe, Tyr), soit un acide aminé aliphatique branché (Val, Ile)) semble être particulièrement appropriée dans l'élaboration d'antagonistes mixtes des récepteurs NK<sub>1</sub> et NK<sub>2</sub> de la SP et la NKA. En effet, dès les années 1990, Ward (*J. Med. Chem.*, **1990**, 33, p. 1848) synthétise le GR 71251 (schéma 1) et montre qu'il est possible d'élaborer des antagonistes peptidiques NK<sub>1</sub> en introduisant une contrainte conformationnelle bicyclique au sein de la séquence C-terminale de la SP, à savoir un spirolactame de configuration S,

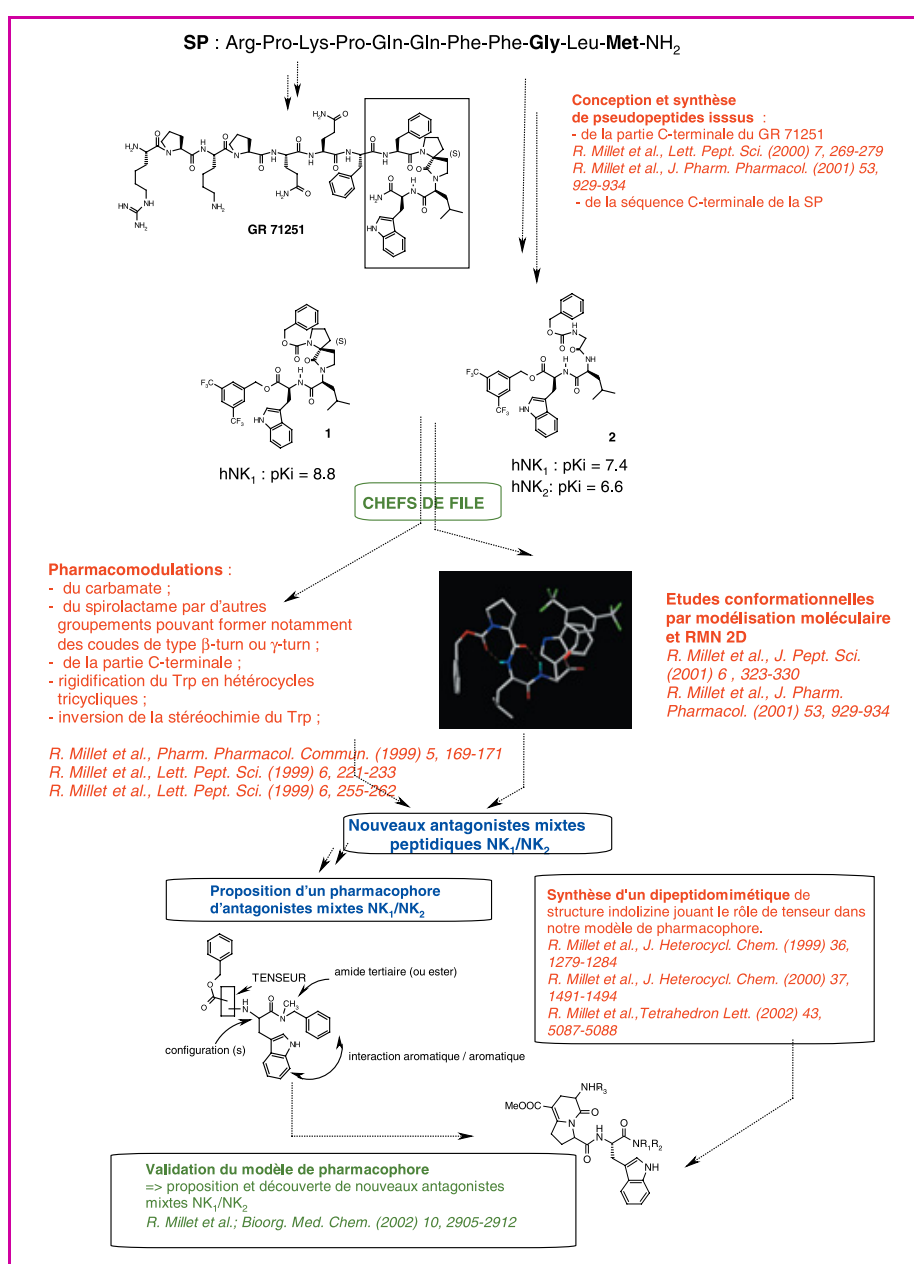


Schéma 1 - Représentation des différentes stratégies utilisées pour la conception d'antagonistes mixtes des récepteurs NK<sub>1</sub>/NK<sub>2</sub>.

induisant un coude de type  $\beta$ -turn II'. Il remplace également la méthionine (Met<sup>11</sup>), dernier acide aminé de la séquence de la SP, par un tryptophane et montre ainsi son rôle essentiel dans l'activation des récepteurs des tachykinines.

A partir de ces éléments, nous avons décidé d'élaborer dans un premier temps des composés issus de la séquence C-terminale du GR 71251 pour lesquels nous avons choisi comme résidu terminal le motif -Trp-NH<sub>2</sub> (comme dans le GR 71251) ou le motif -Trp-OBzI(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. En effet, les études de relations structure-activité nous avaient montré que le groupement -OBzI(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> était un groupement intéressant pouvant former des interactions aromatique-aromatique notamment avec His<sup>265</sup> du récepteur NK<sub>1</sub>.

Dans un deuxième temps, nous avons synthétisé des composés peptidiques issus directement de la séquence C-terminale de la SP dans lesquels nous avons changé le dernier acide aminé.

Les études pharmacologiques ont été effectuées par binding avec les récepteurs NK<sub>1</sub> et NK<sub>2</sub>. Les composés **1** et **2** ont montré une forte affinité pour les récepteurs NK<sub>1</sub> et NK<sub>2</sub>. Ceux-ci devenant des chefs de file dans la conception d'antagonistes mixtes NK<sub>1</sub>/NK<sub>2</sub>, nous avons effectué un grand nombre de pharmacomodulations afin d'augmenter leur affinité vis-à-vis de ces récepteurs et d'établir des relations structure-activité permettant de mieux comprendre leur mode de fixation. Ces pharmacomodulations ont consisté à modifier tous les groupements fonctionnels des deux chefs de file. Ainsi, nous avons :

- remplacé le carbamate, le spirolactame de **1**, la glycine de **2** par différents acides aminés ou peptidomimétiques pouvant créer des contraintes conformationnelles ;
- rigidifié le tryptophane en tricycle de type tétrahydrocarbazole et tétrahydrocarboline ;
- modifié l'ester aromatique terminal ;
- inversé la stéréochimie du tryptophane.

Des études associant des données de RMN 2D (COSY et ROESY) et de modélisation moléculaire ont également été effectuées parallèlement à ces travaux de pharmacomodulation afin de déterminer la conformation probable d'un tripeptide de haute affinité pour le récepteur NK<sub>1</sub>. Ainsi, nous avons pu montrer que la géométrie du ligand était stabilisée par des interactions aromatique-aromatique créant une conformation en U dans sa partie C-terminale et qu'il existait également des liaisons hydrogène intramoléculaires stabilisant deux coudes de type  $\gamma$ -turn.

Nous avons pu proposer un pharmacophore permettant une première approche dans la conception d'antagonistes mixtes NK<sub>1</sub>/NK<sub>2</sub> pseudo-peptidiques et non peptidiques. Ainsi, pour le récepteur NK<sub>1</sub>, le motif Trp-N(Me)Bzl s'avère être essentiel à son affinité, tandis que ce sont les groupements indole et Cbz espacés par un tenseur qui sont responsables d'une affinité pour le récepteur NK<sub>2</sub>. La fonction amide tertiaire N-terminale semble être idéale car elle permet d'avoir un bon rapport d'affinité pour les deux sous-types de récepteurs.

La dernière partie de notre travail a consisté à nous intéresser au tenseur que l'on pourrait positionner entre le groupement Cbz et le Trp du pharmacophore. L'indolizine, peptidomimétique de Gly-Pro a été choisie afin d'apporter une éventuelle meilleure stabilité métabolique et créer ainsi une structure originale facilement utilisable en synthèse peptidique mais également dans d'autres stratégies de « drug design » peptidique.

Une méthode de synthèse originale et rapide a été utilisée pour l'élaboration de l'indolizine. Nous avons également pu contrôler sa stéréochimie et nous avons ensuite inséré ce dipeptidomimétique dans le pharmacophore et mesuré les activités NK<sub>1</sub>/NK<sub>2</sub>. Les résultats pharmacologiques ont permis de découvrir de nouveaux antagonistes NK<sub>1</sub> et NK<sub>2</sub>, validant ainsi le pharmacophore proposé.

L'ensemble de ces travaux a été effectué à l'Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol de Lille sous la direction scientifique du Pr Jean-Pierre Hénichart et a fait l'objet de dix publications scientifiques. Ces recherches reflètent un travail de « drug design » peptidique. Elles ont montré qu'il était possible de synthétiser de nouveaux antagonistes mixtes NK<sub>1</sub>/NK<sub>2</sub> à partir de peptides endogènes tels que la SP et la NKA. Un pharmacophore a également été proposé. Celui-ci constitue une base solide pour la conception et la découverte de futurs nouveaux médicaments dans la pathologie de l'asthme.

#### Régis Millet

Prix d'encouragement à la recherche en Chimie thérapeutique Servier 2002, est maître de conférences à l'Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol de Lille\*.

\* EA 2692, Université de Lille 2 – Droit et Santé, 3 rue du Pr Laguesse, BP 83, 59006 Lille.  
Courriel : rmillet@pharma.univ-lille2.fr

## Hydrogénation asymétrique et phosphines chirales

Angela Marinetti

Les phosphines chirales sont aujourd'hui des auxiliaires indispensables pour les hydrogénations asymétriques catalysées par les complexes organométalliques, dans de nombreuses applications académiques et industrielles. En même temps, les hydrogénations asymétriques, en tant qu'outils synthétiques bien établis et efficaces, peuvent servir comme étapes clé dans la préparation de nouvelles phosphines chirales. Les deux aspects de cette synergie entre phosphines chirales et hydrogénation asymétrique ont été illustrés par quelques exemples.

Dans la première partie de l'exposé ont été définies deux nouvelles stratégies pour la synthèse stéréosélective de phosphines énantiomériquement pures. L'une est basée sur

l'hydrogénation asymétrique d'oxydes de  $\beta$ -cétophosphines catalysée par des complexes de ruthénium (*figure 1*). Cette réaction est un outil remarquablement simple et efficace pour la synthèse de  $\beta$ -hydroxyphosphines avec une excellente énantiosélectivité. Les oxydes de phosphine ainsi aisément obtenus et convenablement fonctionnalisés serviront comme intermédiaires chiraux pour la construction de ligands phosphorés plus élaborés.

L'autre stratégie est basée sur le couplage diastéréosélectif de noyaux aromatiques reliés par une agrafe chirale dérivée du (S,S)-2,4-pentanediol (*figure 2*) [1]. Elle ouvre l'accès à une nouvelle famille de diphosphines atropoisomères totalement dissymétriques dont un exemple est le ligand

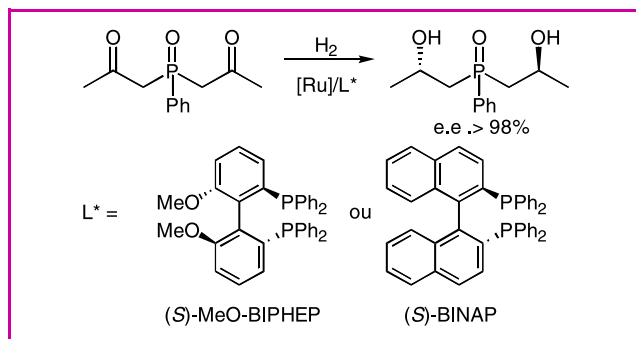


Figure 1.

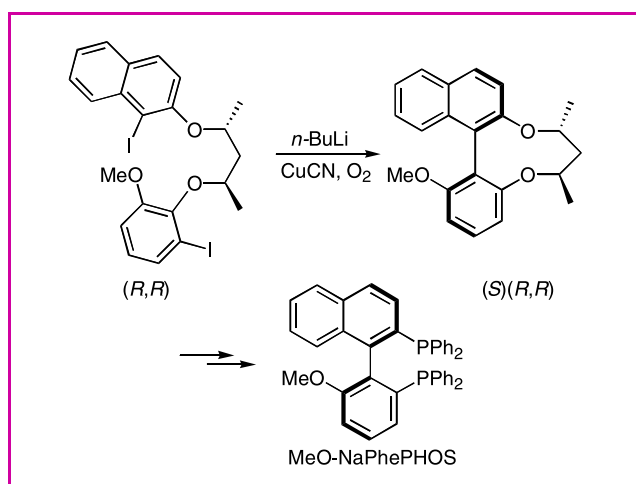


Figure 2.

MeO-NaPhePHOS qui associe les fragments naphyle et méthoxyphényle de deux diphosphines célèbres, le BINAP et le MeO-BIPHEP respectivement. Les excellentes propriétés catalytiques de ces nouveaux ligands, tout à fait comparables à celles des ligands « parents », montrent que la symétrie  $C_2$  des ligands atropoisomères n'est pas une caractéristique structurale indispensable, tout au moins pour des applications en hydrogénation asymétrique.

La deuxième partie de la présentation a porté sur le développement de ligands chiraux à motif phosphétane, préparés à partir de phosphines primaires et de diols-1,3 énantiomériquement purs (figure 3).

Le choix de la phosphine primaire permet d'adapter la structure des ligands en fonction des applications catalytiques pressenties. Ici, des ligands bidentés de symétrie  $C_2$  (figure 4) ont été préparés en vue de leur utilisation en hydrogénation asymétrique [2-4].

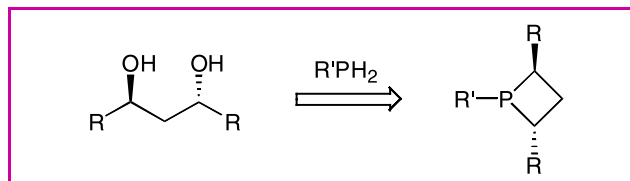


Figure 3.

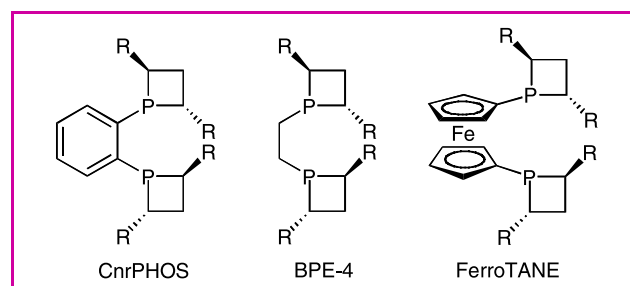


Figure 4.

A l'intérieur de chaque série de ligands, les propriétés catalytiques sont optimisées en modulant l'encombrement stérique des substituants R en  $\alpha$  du phosphore. Ces substituants peuvent être modifiés aisément puisqu'un grand nombre de diols-1,3 est accessible par hydrogénation catalytique asymétrique des dicétones correspondantes.

Les diphosphines hétérocycliques CnrPHOS et BPE-4 sont relativement efficaces dans les hydrogénations de carbonyles catalysées par le ruthénium, tandis qu'une des principales applications des FerroTANES est l'hydrogénation énantiosélective d'oléfin fonctionnalisées catalysée par le rhodium. Leur nature de ligands riches en électrons donne à ces phosphines des comportements spécifiques en catalyse et affecte, notamment, le mécanisme de contrôle stéréochimique des hydrogénations catalysées par le rhodium [5].

- [1] Michaud G., Bulliard M., Ricard L., Genêt J.-P., Marinetti A., *Chem. Eur. J.*, **2002**, *8*, p. 3327.
- [2] Marinetti A., Genêt J.-P., Jus S., Blanc D., Ratovelomanana-Vidal V., *Chem. Eur. J.*, **1999**, *5*, p. 1160.
- [3] Marinetti A., Jus S., Genêt J.-P., Ricard L., *J. Organomet. Chem.*, **2001**, *624*, p. 162.
- [4] Marinetti A., Labrue F., Genêt J.-P., *Synlett*, **1999**, *12*, p. 1975.
- [5] Marinetti A., Jus S., Genêt J.-P., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, p. 8365.

#### Angela Marinetti

Prix de la division Chimie organique 2002, est directeur de recherche CNRS à l'ENSCP\*.

\* Laboratoire de Synthèse Sélective Organique, ENSCP, 11 rue Pierre et Marie Curie, 75231 Paris Cedex 05.  
Courriel : marinet@ext.jussieu.fr

## Recent studies in carbonyl allylation reactions: application to the synthesis of oxygen heterocycles

William R. Roush

Studies on the synthesis of oxygen heterocycles via double allylboration reactions of carbonyl compounds with bifunctional allylmetal reagents were described. First, a highly stereoselective synthesis of substituted tetrahydrofurans via [3+2] annulation reactions of chiral allylsilanes

was discussed. The chiral allylsilanes, in turn, are prepared by the allylboration of aldehydes with the  $\gamma$ -silylallylboronate reagents developed in our laboratory. Application of this methodology to the total synthesis of asimicin (figure 2), a member of the *Annonaceous* acetogenin family, was

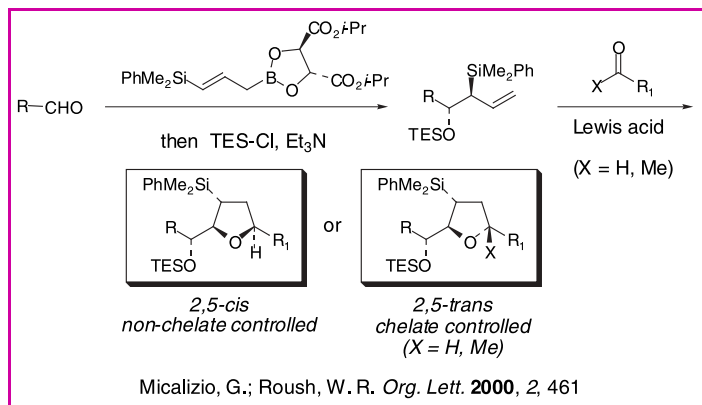


Figure 1.

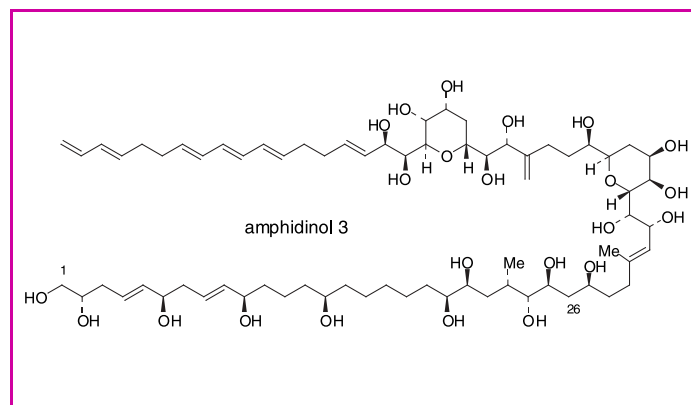


Figure 4.

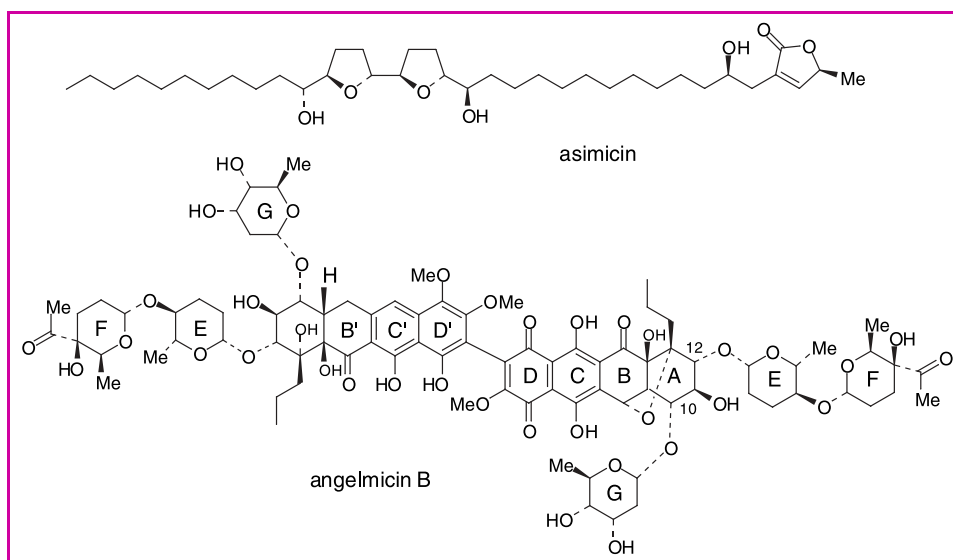


Figure 2.

described. Attempts to apply the [3+2] annulation methodology to the synthesis of the A-B ring system of angelmicin B (a new, structurally complex Src signal transduction inhibitor, *figure 2*) was also presented. The latter work requires the development of a new family of chiral, non-racemic cyclic allylsilanes (see for example, Heo J.-N., Micalizio G.C., Roush W.R., *Org. Lett.*, **2003**, 5, p. 1693).

The second part of the talk focussed on double allylboration reactions of  $\beta$ -boryl substituted allylboranes (*figure 3*). Applications of this methodology to the synthesis of the C(1)-C(26) fragment of amphidinol 3 (*figure 4*), an antifungal agent of marine origin, were described. Studies on the dehydrative cyclization of (Z)-1,5-syn diols generated by using the double allylboration methodology to trans-2,5-disubstituted dihydropyrans, of interest in connection with the total synthesis of amphidinol 3, also were discussed.

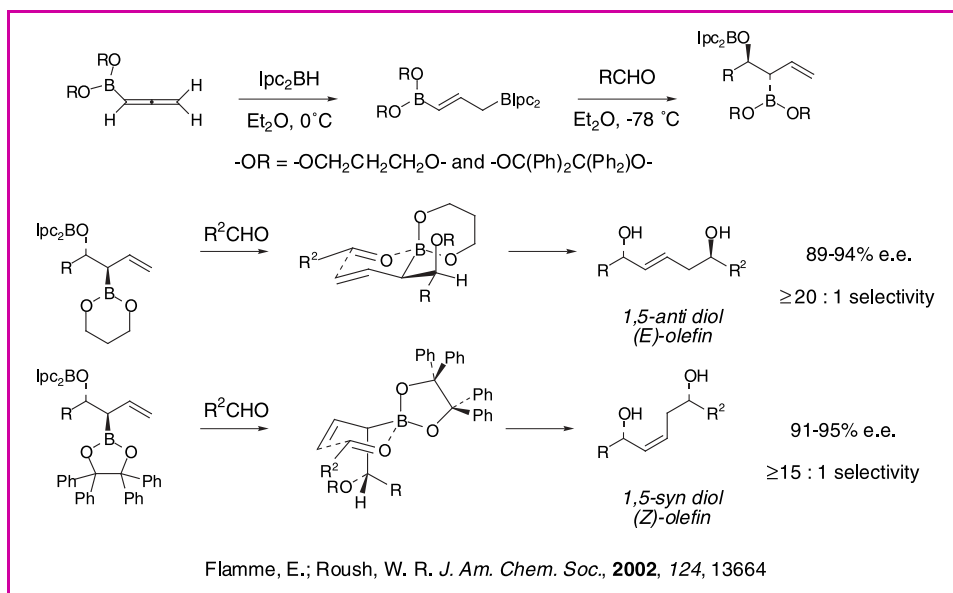


Figure 3.

**William R. Roush**  
conférencier invité Merck-Schuchardt  
VWR International, est professeur à  
l'Université du Michigan\*.

\* Department of Chemistry, University of  
Michigan, Ann Arbor, MI 48109, États-  
Unis.  
Courriel : roush@umich.edu