

Synthèse de molécules chirales inspirées de produits naturels et à visée anticancéreuse

Olivier Baudoin

Résumé

La chiralité axiale est à l'origine des propriétés uniques des molécules organiques de structure biarylique qui trouvent des applications variées en biologie, en catalyse ou dans les nanosciences. Il paraît donc très important de disposer de méthodes de synthèse de biaryles stéréosélectives générales. Les couplages de Suzuki-Miyaura, qui sont par ailleurs très largement utilisés dans leur version non asymétrique, ont été très peu employés jusqu'ici pour générer des biaryles de façon stéréocontrôlée. Cet article décrit une contribution au développement de tels couplages pallado-catalysés atroposélectifs et leur application à la synthèse de molécules biaryliques inspirées de produits naturels (rhazinilame, allocolchicine et stéganacine) qui perturbent l'équilibre tubuline/microtubule, cible d'anticancéreux majeurs.

Mots-clés

Atropoisomérisation, biaryles, synthèse asymétrique, tubuline, agents anticancéreux.

Abstract

Synthesis of chiral molecules inspired from natural products and targeting cancer

Axial chirality stands at the origins of the unique properties of biaryl-containing organic molecules which find a variety of applications in biology, catalysis or nanosciences. In consequence, the search for versatile stereoselective methods for the synthesis of biaryls is of prime importance. Suzuki-Miyaura couplings, despite their broad use in non-asymmetric forms, have yet been rarely employed to generate biaryls in a stereocontrolled manner. This article describes one contribution to the development of such atroposelective palladium-catalysed couplings, along with their application to the synthesis of biaryl compounds inspired from natural products (rhazinilam, allocolchicine and steganacin) that disturb the tubulin/microtubule equilibrium, a target of clinically-used anticancer agents.

Keywords

Atropisomerism, biaryls, asymmetric synthesis, tubulin, anticancer agents.

La chiralité* des molécules organiques n'est pas uniquement imputable à la présence d'un ou plusieurs centres (atomes) asymétriques. Il est bien connu que d'autres éléments structuraux comme un axe (chiralité axiale, encore appelée atropoisomérisation*), un plan (chiralité plane) ou encore une hélice sont également sources de chiralité (figure 1). En particulier, un biaryle disymétrique est chiral lorsque la rotation autour de l'axe biarylique* est bloquée par la présence d'au moins deux ou trois substituants encombrants à proximité de cet axe (dans l'exemple de la figure 1, quatre groupements nitro et carboxy empêchent cette rotation). Bien que connu depuis le début du XX^e siècle, ce phénomène est longtemps resté une curiosité académique. Ce préjugé a vécu et il est désormais admis que la présence d'un axe biarylique stéréogène* dans une molécule influe profondément sur sa structure tridimensionnelle et lui confère des propriétés uniques de reconnaissance moléculaire de protéines, de transfert de chiralité en catalyse asymétrique, ou encore d'optique non linéaire. De fait, de nombreux produits naturels possédant des activités biologiques très variées contiennent un axe biarylique stéréogène (figure 2) [1]. Parmi ceux-ci, on peut citer la vancomycine (1), un glycopeptide antibiotique utilisé en clinique, la stéganacine (2), un lignane de type dibenzocyclooctadiène faiblement antitumoral, ou la michellamine B (3), un alcaloïde de type naphthylisoquinoléine aux propriétés anti-VIH, qui ont suscité d'importants efforts de synthèse depuis une trentaine d'années. En dehors de leur activité biologique, les biaryles atropoisomères présentent de nombreuses applications. Par exemple, ce sont des ligands de métaux de transition particulièrement efficaces pour la

Glossaire

Les mots suivis d'un astérisque* dans le texte sont définis ci-dessous.

Atropoisomérisation : stéréoisomérisation due à la présence d'un axe de chiralité. Les stéréoisomères résultants sont appelés atropoisomères. Deux jeux équivalents de stéréodescripteurs sont couramment employés pour les décrire : aR/aS (dérivés de la nomenclature R/S de Cahn, Ingold et Prelog utilisée pour les centres asymétriques) ou M/P (Minus/Plus, utilisés pour décrire la chiralité hélicoïdale). Dans cet article, nous utilisons la première nomenclature.

Axe biarylique : liaison joignant les deux noyaux aromatiques.

Chiralité : propriété d'un objet ou d'une molécule non superposable à son image miroir.

Cytochromes P450 : enzymes responsables du métabolisme oxydant des molécules endogènes et exogènes (en particulier les médicaments) chez les êtres vivants.

Dextrogyre (+)/lévogyre (-) : descripteurs utilisés pour caractériser les deux énantiomères d'une molécule chirale. Ces descripteurs sont liés à la capacité de ces énantiomères à faire dévier le plan de polarisation de la lumière polarisée vers la droite (dextrogyre) ou la gauche (lévogyre).

Stéréogène : source de chiralité pour la molécule.

Tubuline et microtubules : la tubuline est une protéine hétérodimérique qui, sous l'action de différents stimuli, est capable de s'assembler de façon réversible en polymères de forme tubulaire appelés microtubules. Dans la cellule, l'équilibre tubuline/microtubules est notamment impliqué dans la division (mitose) et la motilité cellulaires.

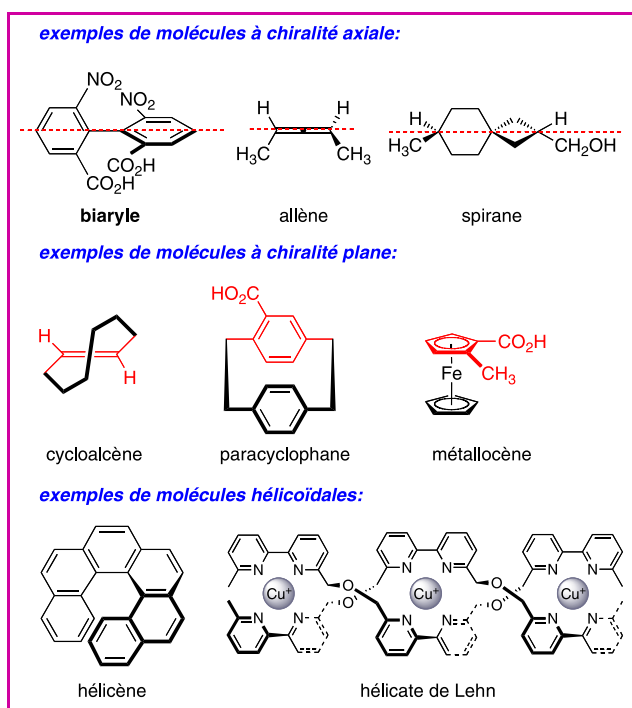


Figure 1 - Chiralité des molécules organiques dépourvues de centre asymétrique.

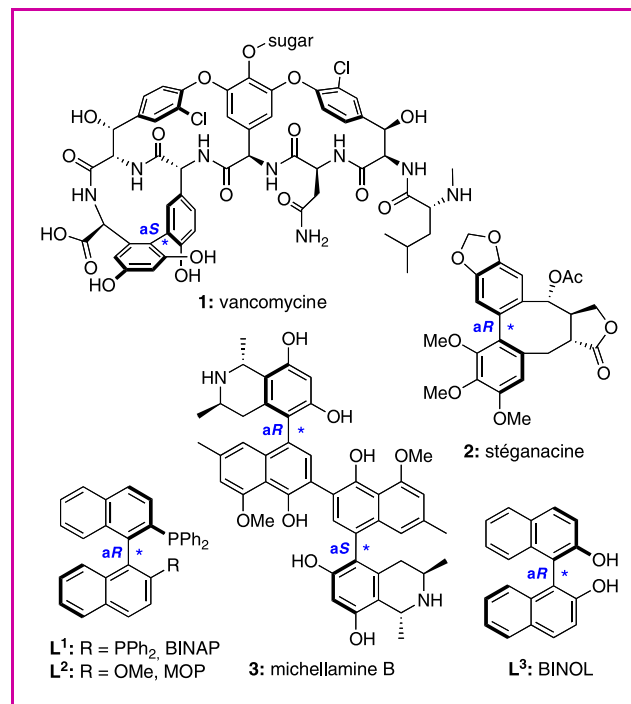


Figure 2 - Exemples de produits naturels et ligands de structure biarylique atropoisomère.

catalyse asymétrique, à l'image du BINAP (L¹), du MOP (L²) et du BINOL (L³) (figure 2) qui montrent des énantiosélectivités remarquables dans de nombreux processus catalytiques [2].

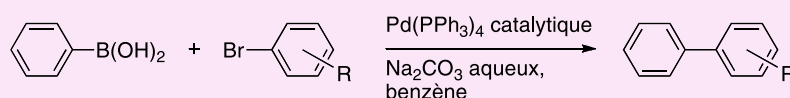
En raison de ces multiples applications, un grand nombre d'approches ont été décrites dans la littérature en vue de synthétiser les biaryles atropoisomères de façon stéréosélective [3]. Parmi les méthodes employées, les plus populaires sont : les couplages intramoléculaires oxydants ou réducteurs (*via* la formation d'un intermédiaire biarylcuprate), les couplages intermoléculaires Grignard/oxazoline de Meyers, ou les coupures asymétriques de biaryl-lactones configurationnellement instables (méthode de Bringmann). Il n'existe cependant pas d'approche réellement générale à ce problème. Aujourd'hui, le couplage de Suzuki-Miyaura (voir encadré) représente certainement la méthode la plus utilisée pour construire la liaison C-C biarylique de façon non asymétrique, du fait de sa grande tolérance aux groupements fonctionnels et de la faible toxicité des réactifs et effluents mis en œuvre [4]. En dépit de ce succès, sa version asymétrique, permettant de contrôler la configuration de l'axe biarylique, reste encore un défi synthétique, probablement à cause de la difficulté intrinsèque du couplage de deux aryles encombrés au cours d'un processus catalysé par un métal de transition. Cependant, quelques méthodes diastéréo- ou

énantiosélectives ont déjà été rapportées dans la littérature [5]. Notre groupe s'est intéressé au développement de ces méthodes dans le contexte de la synthèse de produits naturels et d'analogues pour la chimie médicinale. En particulier, nous avons synthétisé des analogues de produits naturels atropoisomères agissant sur l'équilibre tubuline/microtubules* (figure 3), impliqué dans le contrôle de la division cellulaire et cible d'anticancéreux majeurs comme la Navelbine® et le Taxotère® [6].

Couplages de Suzuki atropo-énantiosélectifs

Le rhazinilame (4) est un alcaloïde naturel atropoisomère qui possède une activité *in vitro* originale, étant à la fois inhibiteur du désassemblage et (plus faiblement) de l'assemblage de la tubuline en microtubules (figure 3) [7-8]. L'insuffisance de sa cytotoxicité *in vitro* sur des cellules cancéreuses et son inactivité *in vivo* ont conduit différentes équipes à tenter de synthétiser des analogues plus actifs. Dans ce contexte, nous avons décrit la synthèse énantiosélective de l'analogue biphenylique 6, seul analogue plus actif que le rhazinilame *in vitro* (figure 4) [9]. La configuration absolue aR du composé 6 est cruciale pour son activité sur la tubuline puisque l'atropoisomère aS s'est révélé

Le couplage de Suzuki-Miyaura



Suzuki et Miyaura ont rapporté en 1981 la première méthode pour préparer des molécules biaryliques par couplage entre un acide boronique et un halogénure aromatique, catalysé par un complexe de palladium(0) et en présence d'une base [i]. Depuis, de nombreuses variantes ont été publiées et le champ

d'application de cette méthode s'est considérablement élargi, ce qui en fait sans nul doute le couplage croisé le plus utilisé actuellement en synthèse organique tant en milieu académique qu'industriel.

[i] Miyaura N., Yanagi T., Suzuki A., *Synth. Commun.*, **1981**, p. 513.

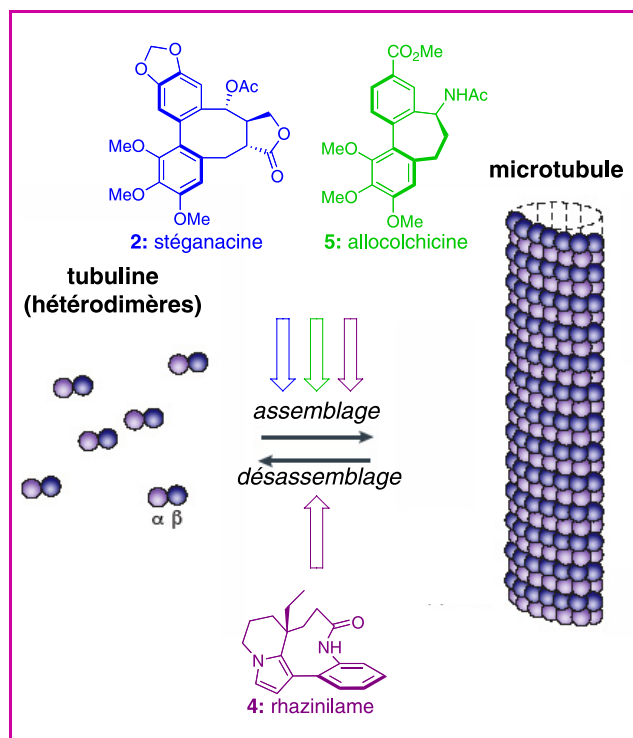


Figure 3 - L'équilibre tubuline/microtubules impliqué dans la division cellulaire (mitose) et trois biaryles atropoisomères naturels qui le perturbent.

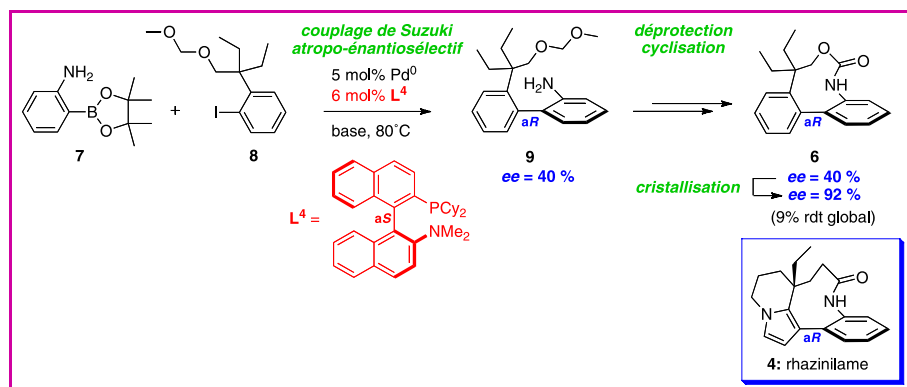


Figure 4 - Synthèse asymétrique d'un analogue du rhazinilame utilisant un couplage de Suzuki énantiosélectif.

inactif [10]. Sa structure tridimensionnelle, obtenue par diffraction des rayons X sur un cristal (figure 5), montre une forte rigidité, imposée par le carbone quaternaire benzylique, la fonction carbamate *cis* et les deux cycles aromatiques faisant entre eux un angle de 90°. L'axe biarylique est le seul élément stéréogène de cette molécule, qui nous a donc semblé constituer une cible idéale pour l'utilisation d'un couplage de Suzuki atropo-énantiosélectif. Dans cette approche, c'est la configuration du ligand du palladium qui induit celle de l'axe biarylique formé.

La synthèse de cette molécule a été réalisée de la façon suivante : un couplage de Suzuki entre le boronate **7**, obtenu par une borylation catalytique mise au point au laboratoire [11], et le iodobenzène **8** permet d'accéder au biphenyle **9**. Celui-ci, après déprotection de l'alcool primaire, subit une cyclisation en présence de triphosgène (un substitut solide du phosgène) pour conduire à l'analogue **6**. Après avoir vérifié que l'intermédiaire **9**, qui ne possède que deux substituants dans les positions *ortho* de l'axe biarylique, ne subissait pas

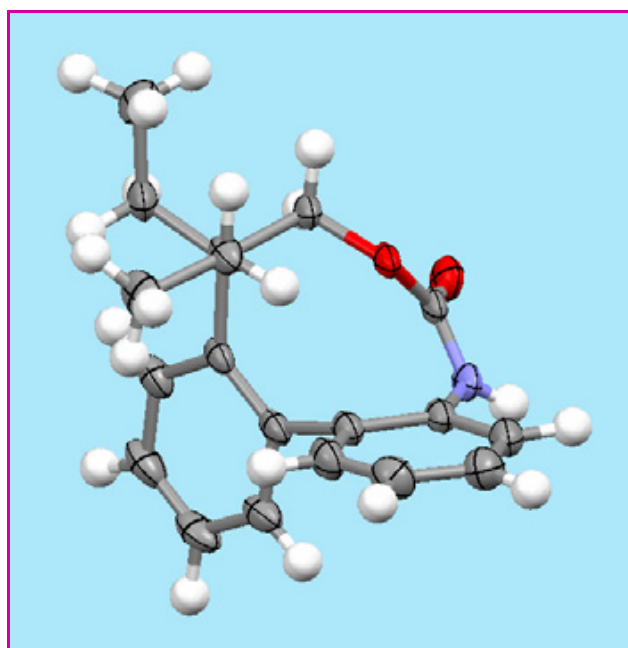


Figure 5 - Structure tridimensionnelle de l'analogue **6** à l'état solide obtenue par diffraction des rayons X.

d'atropoisomérisation trop facile (5 % d'atropoisomérisation a été constatée après 1 h de chauffage de **9** à 100 °C), les conditions du couplage entre **7** et **8** ont été optimisées et différents ligands chiraux ont été testés. Ainsi, les meilleurs rendement et excès énantiomérique (*ee*) ont été obtenus avec la binaphthylphosphine chirale **L⁴** [12], un ligand qui possède lui-même une structure biarylique atropoisomère. L'intermédiaire **9** a été ainsi obtenu avec 75 % de rendement et 40 % d'*ee*. La déprotection de **9** suivie de la cyclisation en présence de triphosgène ont conduit de façon quantitative au composé **6** avec toujours 40 % d'*ee*. Une seule cristallisation de ce produit final a permis d'améliorer sa pureté optique (*ee* = 92 %). De cette manière, en dépit d'une stéréosélectivité moyenne dans l'étape clé de couplage, le produit final avec la configuration absolue correcte

aR pour l'axe biarylique a été obtenu de façon stéréocontrôlée, directe et efficace (rendement global = 9 % sur sept étapes). Ceci nous a permis d'accéder à des quantités suffisantes de **6** pour effectuer des tests biologiques plus poussés. Malheureusement, l'analogue **6**, tout comme le rhazinilame (**4**), s'est avéré inactif *in vivo*. Des études de métabolisme oxydant menés sur le rhazinilame nous ont permis de conclure que son inactivité provient au moins en partie d'une métabolisation rapide par les cytochromes P450* et d'enviesager quelques pistes pour résoudre ce problème [13].

Couplages de Suzuki atropo-diastréosélectifs

La stéganacine (**2**) et l'allocolchicine (**5**) font partie de deux familles de produits naturels, les stéganes d'une part et les allocolchicinoïdes d'autre part, qui inhibent la formation des microtubules de façon similaire à la colchicine (figure 3) [8].

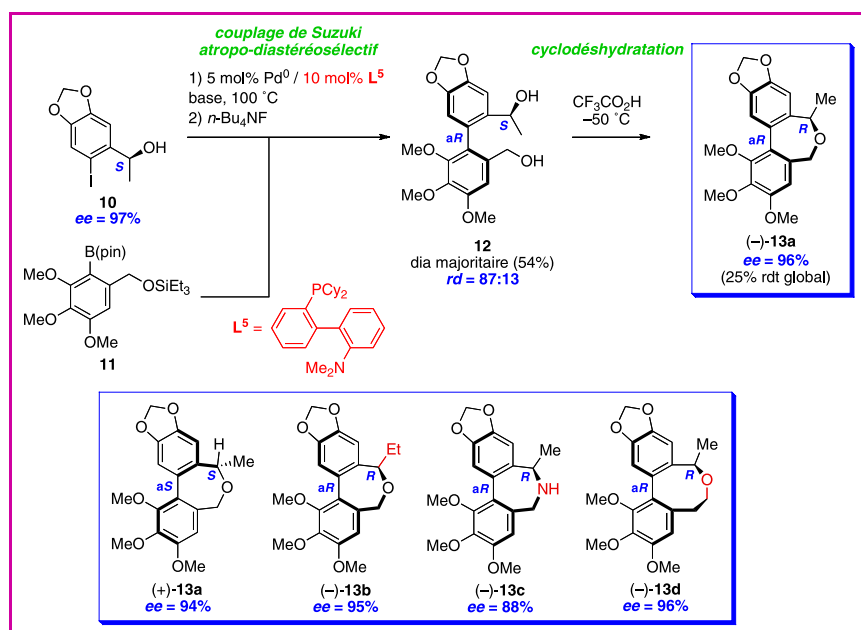


Figure 6 - Synthèse asymétrique d'analogues hybrides de la stéganacine et l'allocolchicine utilisant un couplage de Suzuki diastéréosélectif.

Ces molécules possèdent un cœur biarylique atropoisomère de structure similaire et de même configuration (*aR*), ponté par un cycle médian à sept et huit chaîons respectivement, et décoré de différents centres asymétriques. De fait, il est probable que ces deux familles de molécules se lient toutes deux au même site de fixation sur la tubuline, celui de la colchicine. La configuration absolue de leur axe biarylique est, comme pour le rhazinilame, un élément fondamental pour leurs propriétés de reconnaissance moléculaire de la tubuline.

Par extension de nos travaux dans la série du rhazinilame, nous avons tout d'abord cherché à utiliser un couplage de Suzuki atropo-énantiosélectif pour synthétiser la stéganacine (**2**) ou des analogues simplifiés. Les énantiosélectivités s'étant révélées décevantes sur des substrats modèles, et ce peut-être en raison du caractère fortement oxygéné et structuralement peu différencié des deux noyaux aromatiques dans cette molécule, nous nous sommes orientés vers une approche sensiblement différente (figure 6) [14-15]. Celle-ci consiste à réaliser un couplage de Suzuki atropo-diastéréosélectif entre l'iodoarène **10** et le boronate **11** en présence d'un ligand du palladium achiral (L^5) pour donner, après clivage de l'éther silylé, le biaryle **12**. Au cours de ce couplage, la configuration *S* du centre asymétrique de **10** induit la configuration *aR* désirée de l'axe biarylique, avec une bonne diastéréosélectivité (rapport diastéréomérique (*rd*) de 87:13). Par conséquent, le contrôle de la configuration axiale se ramène à celui, bien connu et maîtrisé, de la configuration d'un alcool secondaire benzylique, ce que nous avons réalisé par une réduction catalytique énantiosélective de Corey, Bakshi et Shibata [16] avec un *ee* de 97 %. Le biaryle-diol **12** de configuration (*S*, *aR*), qui est obtenu après couplage et déprotection avec un rendement de 54 %, subit ensuite une cyclodéshydratation en présence d'un acide de Brønsted (ici l'acide trifluoroacétique, TFA) pour conduire à la dibenzoxépine **13a** lévogyre de configuration (*R*, *aR*). En effectuant la réaction à -50 °C, l'excès énantiomérique du produit de départ (97 %) est presque entièrement conservé dans le produit **13a** (96 %), tandis qu'à température plus élevée, on observe une racémisation partielle. Cette étape fait probablement intervenir un cation benzylique de

configuration stable à basse température (mécanisme de type SN_1 intramoléculaire). Par la même voie de synthèse mais à partir de l'alcool énantiomère (*R*)-**10**, on peut également obtenir l'énantiomère (+)-**13a** de configuration (*S*, *aS*). De façon alternative, (+)-**13a** peut être obtenu à partir du même intermédiaire (*S*, *aR*)-**12** ayant conduit à (-)-**13a** par un procédé stéréodivergent (qui fait cette fois intervenir un mécanisme de type SN_2 intramoléculaire). Le composé (-)-**13a** est, en trois dimensions (figure 7), en grande partie superposable à l'allocolchicine (**5**) ; par conséquent, il était raisonnable de penser que cette molécule constituerait de même un bon ligand de la tubuline. En effet, (-)-**13a** s'est révélé être un bon inhibiteur de l'assemblage des microtubules *in vitro*, avec une activité 1,5 fois moins importante que celle de la colchicine (la référence utilisée dans ce test), tandis que son énantiomère (+)-**13a** s'est montré inactif.

Par une voie de synthèse analogue, en modifiant la structure des partenaires de couplage **10** et **11**, il a également été possible de synthétiser les analogues **13b-d** (figure 6) possédant un cycle médian modifié, à sept chaîons comme celui de l'allocolchicine (composés **13b-c**) ou à huit chaîons comme celui de la stéganacine (composé **13d**) avec de très bons excès énantiomériques. L'évaluation

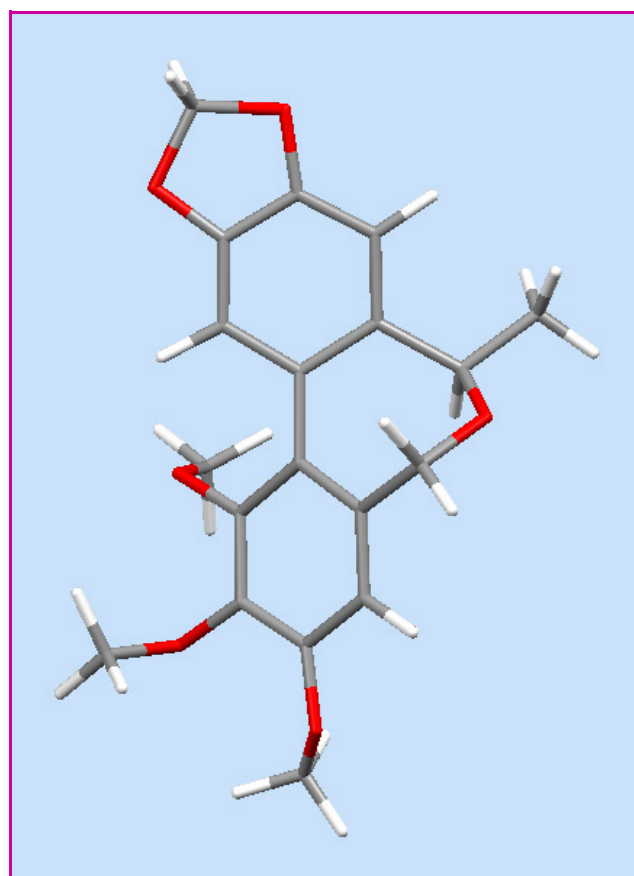


Figure 7 - Structure tridimensionnelle de la dibenzoxépine (-)-**13a** obtenue par modélisation moléculaire.

de ces analogues « hybrides » sur l'assemblage des microtubules a mis en évidence l'excellente activité de l'analogue **13b**, deux fois plus actif que la colchicine. Cette molécule nous sert actuellement de tête de série pour la synthèse d'autres analogues en vue de tests biologiques plus poussés. En effet, les molécules de type « allocolchicinoïdes » (comme le *N*-acétylcolchinol) connaissent depuis quelques années un regain d'intérêt du fait de leur activité sélective sur la vascularisation de tumeurs cancéreuses [17]. Par conséquent, notre voie de synthèse générale des analogues « hybrides » **13a-d** pourrait être utilisée pour obtenir de nouveaux agents ciblant la vascularisation tumorale.

Conclusion

Le contrôle de la configuration axiale des biaryles, cruciale pour les propriétés des molécules organiques qui contiennent ce motif, est un problème de synthèse organique délicat pour lequel il n'existe pas de méthode véritablement générale. Cependant, nous avons montré que les couplages de Suzuki-Miyaura asymétriques, en version énantiosélective ou diastéréosélective, représentent un outil efficace qui permet d'accéder à différents biaryles atropoisomères constituant le cœur de molécules d'intérêt biologique. La souplesse de cette approche et sa tolérance aux groupements fonctionnels la rendent facilement utilisable en synthèse multi-étapes et en chimie médicinale. Nous avons pu ainsi synthétiser des molécules biaryliques chirales qui ciblent l'équilibre tubuline/microtubules et constituent des premières touches dans la recherche de nouveaux agents anticancéreux.

Références

- [1] Bringmann G., Günther G., Ochse M., Schupp O., Tasler S., *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, vol. 82, W. Herz, H. Falk, G.W. Kirby, R.E. Moore, C. Tamm (eds), Springer, New York, 2001.

- [2] Ojima I., *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd ed., Wiley-VCH, 2000.
 [3] Bringmann G., Price Mortimer A.J., Keller P.A., Gresser M.J., Garner J., Breuning M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, 44, p. 5384.
 [4] Miyaura N., Suzuki A., *Chem. Rev.*, 1995, 95, p. 2457.
 [5] Baudoin O., *Eur. J. Org. Chem.*, 2005, p. 4223.
 [6] Guénard D., Guéritte F., Potier P., *L'Act. Chim.*, avril-mai 2003, p. 89.
 [7] Baudoin O., Guénard D., Guéritte F., *Mini-Rev. Org. Chem.*, 2004, 1, p. 333.
 [8] Baudoin O., Guéritte F., *Studies in Natural Products Chemistry*, vol. 29, Atta-ur-Rahman (éd.), Elsevier, 2003, p. 355.
 [9] Herrbach A., Marinetti A., Baudoin O., Guénard D., Guéritte F., *J. Org. Chem.*, 2003, 68, p. 4897.
 [10] Pascal C., Dubois J., Guénard D., Tchertanov L., Thoret S., Guéritte F., *Tetrahedron*, 1998, 54, p. 14737.
 [11] Baudoin O., Guénard D., Guéritte F., *J. Org. Chem.*, 2000, 65, p. 9268.
 [12] Yin J., Buchwald S.L., *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, 122, p. 12051.
 [13] Décor A., Bellocq D., Thoison O., Lekieffre N., Chiaroni A., Ouazzani J., Cresteil T., Guéritte F., Baudoin O., *Bioorg. Med. Chem.*, 2006, 14, p. 1558.
 [14] Joncour A., Décor A., Thoret S., Chiaroni A., Baudoin O., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, 45, p. 4149.
 [15] Joncour A., Décor A., Liu J.-M., Tran Huu Dau M.-E., Baudoin O., *Chem. Eur. J.*, 2007, sous presse.
 [16] Corey E.J., Bakshi R.K., Shibata S., *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, 109, p. 5551.
 [17] Jordan M.A., Wilson L., *Nat. Rev. Cancer*, 2004, 4, p. 253.



Olivier Baudoin

est professeur de chimie organique à l'Université Claude Bernard de Lyon*. Il a reçu pour ses travaux la **Médaille de bronze du CNRS** en 2005.

Photo : © Photothèque CNRS/S. Godefroy.

- * Laboratoire de synthèse et méthodologie organiques, ICBMS - UMR CNRS 5246, Université Lyon 1, Bâtiment 308 (CPE), 43 bd du 11 Novembre 1918, 69622 Villeurbanne Cedex.
 Courriel : olivier.baudoin@univ-lyon1.fr



SAJEC 2007 / Ile de France

8^{ème} Symposium Sigma-Aldrich

Jeunes Chimistes



Château de la Brosse-Montceaux

15 au 17 octobre 2007



Renseignements et inscriptions :

<http://www.sajec2007.jeunes-sfc-idf.com/>



SIGMA-ALDRICH

Contact : sajec2007@jeunes-sfc-idf.com

Date limite de soumission des communications : 15 juin 2007