La métathèse d'oléfines

Une révolution au XXe siècle pour la synthèse de molécules complexes

Janine Cossy

Résumé La métathèse d'oléfines a été découverte dans les années 1950 ; elle a été utilisée pour synthétiser des polymères mais il était impossible d'obtenir des monomères. Suite au mécanisme proposé par Y. Chauvin et J.-L. Hérisson, des catalyseurs robustes ont été synthétisés et utilisés pour réaliser efficacement la synthèse de molécules complexes hautement fonctionnalisées. Les catalyseurs de métathèse ont permis aux chimistes organiciens d'inventer de nouvelles stratégies d'accès à des molécules de plus en complexes.

Mots-clés **Métathèse, oléfine, cyclisation, ouverture de cycle, produit naturel.**

Abstract **Olefin metathesis: a revolution for the synthesis of complex molecules during the 20th century**
The olefin metathesis was discovered in the 1950's; this reaction was used to synthesize polymers but could not be used to synthesize monomers. Thanks to the mechanism proposed by Y. Chauvin and J.-L. Hérisson, robust catalysts have been designed, synthetized and used to access highly functionalized complex molecules in a very efficient way. The metathesis catalysts available on the market has allowed the design of new strategies to produce molecules of increasing complexity.

Keywords **Metathesis, olefin, cyclization, ring opening, natural product.**

Avant que la métathèse d'oléfines ne se révèle être un outil synthétique puissant en chimie organique, une quarantaine d'années se sont écoulées. Ce n'est qu'au début des années 1990 que la métathèse d'oléfines en chimie organique a pris un essor considérable, suite aux travaux d'Yves Chauvin, Robert H. Grubbs et Richard R. Schrock, qui ont été couronnés par le prix Nobel de chimie en 2005.

La métathèse d'oléfines a été observée dès les années 1950 par H. Elenterio, un pétrochimiste de chez DuPont [1]. Cette réaction, catalysée par un métal, permettait de transformer une oléfine cyclique en un polymère possédant des doubles liaisons. Si Monsieur Jourdain faisait de la prose sans le savoir, Elenterio faisait de la métathèse sans le savoir. En revanche, en 1964, R.L. Banks et G.C. Bailey, de la Phillips Petroleum, prenaient conscience de l'importance de la métathèse puisqu'ils avaient réussi à transformer le propylène en éthylène et en butène par chauffage en présence d'un catalyseur au molybdène [2]. Au cours de la même année, G. Natta, appartenant à l'Institut de Recherche Industrielle de Milan, constatait qu'en laissant réagir une oléfine cyclique avec des métaux tels que le tungstène et le molybdène, il obtenait un polymère de masse élevée possédant des doubles liaisons [3] et, en 1967, N. Calderon, un chimiste de la Goodyear Tire & Rubbert, montra que toutes ces réactions provenaient d'un même phénomène chimique qu'il nomma « métathèse d'oléfines » [4]. En grec, *meta* veut dire « changement » et *thesis* signifie « position ». Dans les années 60, cette réaction conservait toujours tout son mystère et le mécanisme était très discuté. Plusieurs hypothèses mécanistiques avaient bien été évoquées, mais ce n'est qu'en 1971, inspirés par les travaux de Natta, Banks, Bailey et Fischer qui avaient pu identifier un « métal-carbène », qu'Y. Chauvin et J.-L. Hérisson proposaient un mécanisme avec l'intervention d'un métal-carbène agissant comme catalyseur dans la réaction de métathèse entre deux oléfines **A** pour former une oléfine disubstituée **B** [5]. Si les étapes de ce mécanisme sont réversibles, la libération d'éthylène dans le milieu réactionnel permet de déplacer l'équilibre vers la formation de l'oléfine **B** (*figure 1*).

Le mécanisme de la métathèse d'oléfines proposé par Chauvin et Hérisson a été, au départ, très critiqué. Cependant, il a fait faire un grand pas en avant à cette réaction « magique » et de nombreux chimistes se sont mis à préparer des métallacarbènes. Parmi eux, on peut citer C.P. Casey, J. Osborn, A. Mortreux, J.-M. Basset et surtout R.R. Schrock et R.H. Grubbs. Il a fallu attendre 1980 pour se rendre compte

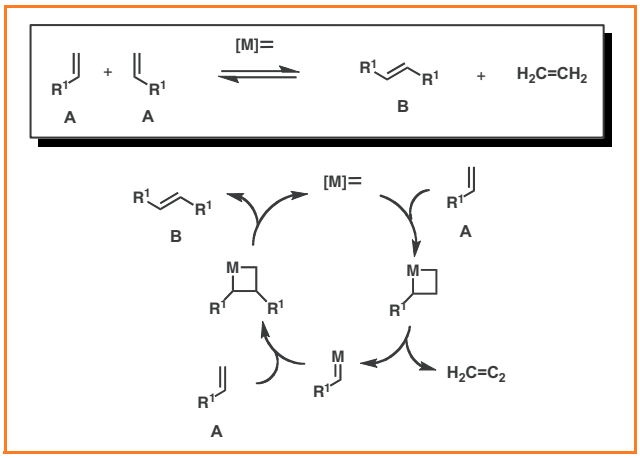

Figure 1 - Mécanisme de la métathèse.

que les métallacarbènes au molybdène et au tungstène étaient des catalyseurs efficaces. Par la suite, R.H. Grubbs, R.R. Schrock, A.H. Hoveyda, S. Blechert, A. Fürstner, W.A. Hermann, T.J. Hoffmann, P.H. Dixneuf, S.P. Nolan, K. Grela… pour n'en citer que quelques-uns, se sont attachés à mettre au point des catalyseurs de plus en plus robustes et efficaces. Si au début des années 90, la métathèse d'oléfines permettait de synthétiser des polymères, en 1992, R.H. Grubbs et G. Fu rapportèrent pour la première fois l'exploitation de cette réaction pour former des cycles carbonés et hétérocycliques à 5, 6 et 7 chaînons en utilisant le catalyseur de Schrock [6]. Devenus commerciaux, les catalyseurs de Schrock et de Grubbs se sont montrés faciles d'utilisation et tolérants vis-à-vis de nombreuses fonctions. De plus, les conditions d'utilisation sont simples, les réactions sont reproductibles, peu de déchets sont produits au cours de la réaction et certains catalyseurs peuvent être recyclés. Dès lors, les chimistes révisent leurs schémas de synthèse pour atteindre des composés complexes en introduisant une étape de métathèse afin d'atteindre leurs cibles de façon efficace.

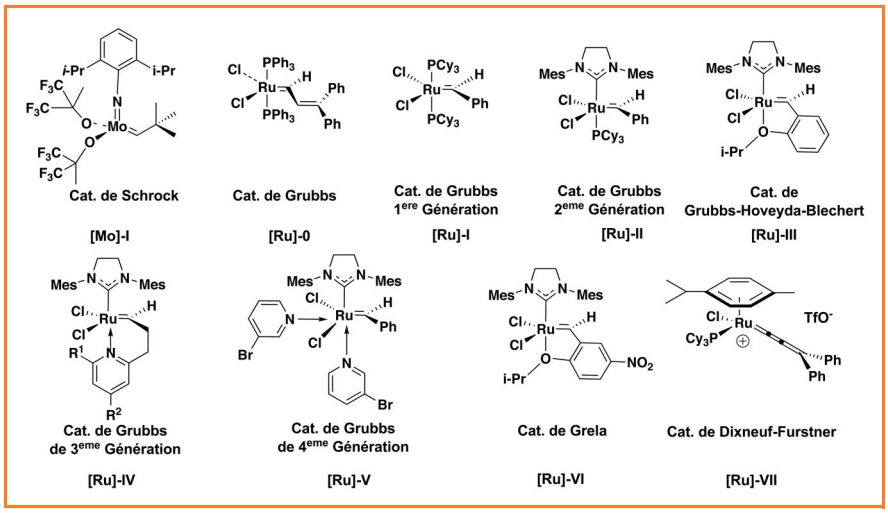

Figure 2 - Les catalyseurs les plus utilisés pour la métathèse d'oléfines.

Les catalyseurs les plus utilisés en synthèse organique sont le catalyseur de Schrock, peu stable à l'air mais très réactif, les catalyseurs de Grubbs de 1ère et de 2e générations et le catalyseur d'Hoveyda-Grubbs qui sont très stables à l'air et à l'humidité (*figure 2*). Ils peuvent être employés dans plusieurs types de réactions de métathèse d'oléfines, dont les plus utilisées par les chimistes organiciens sont les suivantes (*figure 3*) :

- la fermeture de cycle (RCM) pour former des cycles de toutes tailles ;
- la métathèse croisée (CM), qui est apparue après la RCM, grâce à la mise à disposition de catalyseurs au ruthénium stables. Cette réaction peut remplacer avantageusement la réaction de Wittig-Horner car elle produit des oléfines de configuration *E* ;
- l'ouverture de cycle par métathèse d'une oléfine cyclique qui peut réagir avec une oléfine non cyclique par métathèse croisée pour générer un diène acyclique. Moins courante, mais très utile et efficace, l'ouverture de cycle couplée à une fermeture de cycle, qui conduit à la construction d'un nouveau cycle.

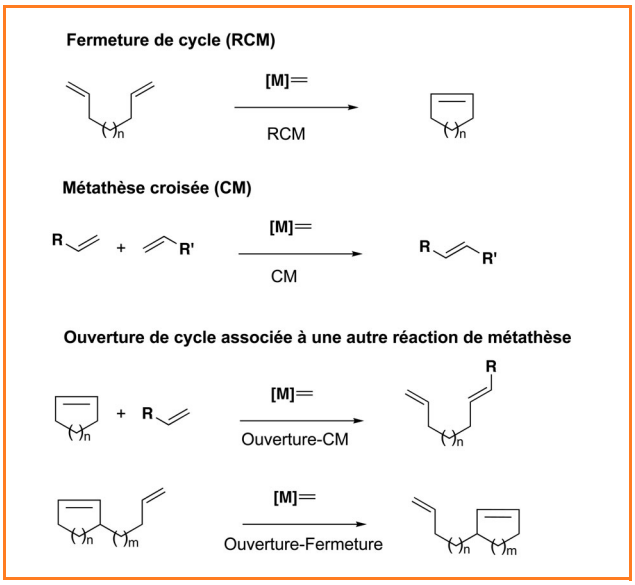

Figure 3 - Trois des principales réactions de métathèse d'oléfines.

La fermeture de cycle par métathèse

Avec l'avènement de la métathèse, les chimistes organiciens n'ont plus peur de former des liaisons carbone-carbone pour construire des cycles carbonés et hétérocycliques. Prenons l'exemple du balanol, qui est un inhibiteur de protéines kinases. Il est important de trouver de nouveaux inhibiteurs sélectifs de protéines kinases car l'activation de celles-ci entraîne le développement de divers cancers, des dysfonctionnements cardiovasculaires et du système nerveux central, des problèmes d'asthme, d'inflammation, de diabète, etc. L'isolement du balanol en 1993, même en étant un inhibiteur peu sélectif de protéines kinases C, représentait un espoir et les chimistes organiciens avaient pour objectif de synthétiser le balanol lui-même, mais également des analogues qui pourraient se révéler plus actifs et sélectifs que le produit naturel lui-même. Pour cela, des synthèses modulables doivent être envisagées. Une première synthèse d'un précurseur du balanol, le composé **1**, a été réalisée en 1994 en seize étapes à partir d'un acide aminé (D-sérine), en utilisant une réaction de substitution nucléophile intramoléculaire pour construire le cycle à sept chaînons par création d'une liaison C-N [7]. Signalons que cette synthèse du précurseur **1** du balanol est peu modulable… Six ans plus tard et grâce à la métathèse, le même intermédiaire **1** a pu être synthétisé efficacement en neuf étapes, *via* le composé **2** par formation de la liaison C5-C6 du cycle à sept chaînons [8]. Le composé **2** obtenu par métathèse est facilement fonctionnalisable puisqu'il possède une double liaison (*figure 4*). Cet intermédiaire peut donc permettre un accès aisé à des analogues du balanol – du pain béni pour les chimistes médicinaux !

Si de petits et moyens cycles peuvent être formés par fermeture de cycle par métathèse, des macrocycles peuvent également être obtenus aisément. Examinons la synthèse de la migrastatine, un anti-métastatique prometteur, qui est constitué d'un cycle lactonique à 14 chaînons. Cette

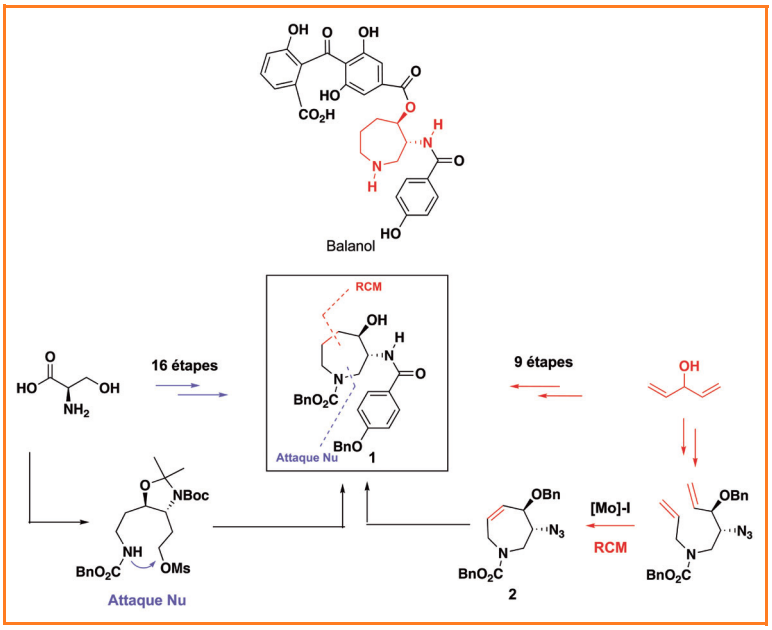

Figure 4 - Deux synthèses du balanol.

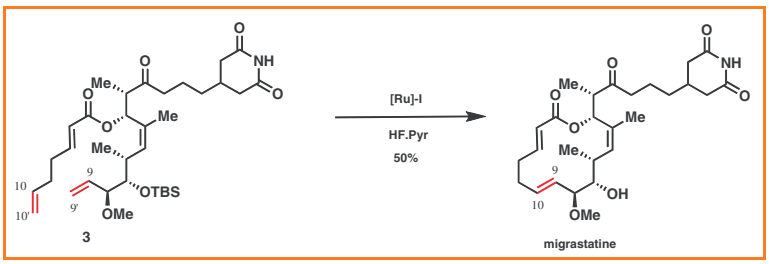

Figure 5 - Étape de métathèse dans la synthèse de la migrastatine.

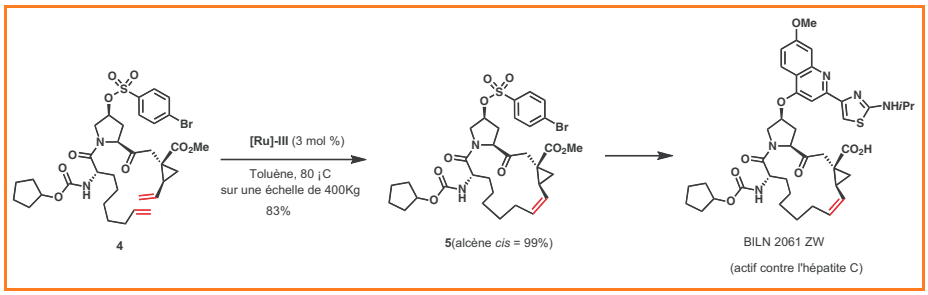

Figure 6 - Étape de métathèse dans la synthèse du BILN 2061 ZW.

molécule a été synthétisée à partir de **3** en utilisant une fermeture de cycle catalysée par le catalyseur de Grubbs de première génération **[Ru]-I** [9]. Une étape supplémentaire, après la fermeture de cycle, est nécessaire pour obtenir la migrastatine elle-même, à savoir la déprotection des groupements polaires (*figure 5*).

Imaginons la formation de la macrolactone de la migrastatine par l'utilisation d'une réaction de Wittig-Horner ou de Julia-Kocienski pour former la même double liaison C9-C10. La synthèse aurait été beaucoup plus longue, car d'une part il aurait fallu fonctionnaliser les doubles liaisons C9-C9' et C10-C10' du composé **3**, et d'autre part ces deux réactions n'auraient pas été économiques du point de vue atomes puisque dans la réaction de Wittig-Horner, 28 atomes sont perdus et 21 atomes sont rejetés dans le milieu réactionnel lorsque la réaction de Julia-Kocienski est utilisée, alors qu'en utilisant la réaction de métathèse, l'éthylène est le seul produit secondaire de la réaction (perte de 6 atomes). La métathèse répond donc à certaines règles de la « chimie verte » (utilisation de catalyseurs, économie d'atomes, réaction non polluante...).

La réaction de métathèse de fermeture de cycle n'est pas utilisée uniquement par les universitaires pour la beauté de l'art…, elle est utilisée dans l'industrie pour préparer des multi-kilogrammes de composés. En particulier, elle a servi chez Boerhinger-Ingelheim à préparer un précurseur d'un composé actif contre l'hépatite C, le BILN 2001 ZW, ce qui montre la puissance de la réaction de métathèse [10] (*figure 6*).

La métathèse croisée

Même si elle est apparue après la fermeture de cycle, la métathèse croisée a pris son envolée avec l'arrivée de catalyseurs robustes sur le marché. Pour la synthèse d'oléfines de type *E*, la réaction de métathèse croisée remplace très avantageusement la réaction de Wittig-Horner. À partir de deux oléfines simples, par exemple une oléfine **C** et une oléfine **D**, une oléfine disubstituée **E** est formée par métathèse croisée (*figure 7*). Là encore, la réaction est économique en atomes, puisque seul de l'éthylène est rejeté dans le milieu réactionnel. Une diversité d'oléfines fonctionnalisées peut être impliquée dans la métathèse croisée (*figure 7*).

En général, cette réaction est très chimiosélective. Elle tolère les alcools, les esters (*figure 8*, *éq. 1*), les chlorures d'acides, les acides, les amides... [11]. Seules les amines ne sont pas tolérées, du fait de la complexation du catalyseur par ces dernières, ce qui le rend inactif. En jouant sur des effets électroniques et/ou stériques, les oléfines d'un ω-diène peuvent être différenciées. Par exemple, dans le cas de l'acétate diénique **9** ou de l'éther diénique silylé **11**, une seule oléfine réagit pour donner le produit de métathèse croisée [12] (*figure 8*, *éq. 2* et *3*). Signalons cependant que jusqu'en 2009, la métathèse croisée ne fournissait que des oléfines de type *E*. La formation d'oléfines de configuration *Z* n'est pas entièrement stéréosélective ou si elle l'est, les catalyseurs ne sont pas encore commerciaux [13], ce qui limite, pour l'instant, l'accès aux oléfines de configuration *Z* par métathèse croisée.

La métathèse croisée a été utilisée avantageusement dans la synthèse de molécules complexes. Par exemple, dans le cas de la prosophylline, qui possède des propriétés antibiotiques et anesthésiques, la chaîne latérale présente dans celle-ci a pu être introduite sans transformation superflue du produit intermédiaire **13**, ce qui raccourcit considérablement la synthèse de la prosophylline (*figure 9*) [14].

L'ouverture de cycle

En général, l'ouverture de cycle est couplée à une autre réaction de métathèse, à savoir une fermeture de cycle par métathèse ou une métathèse croisée pour donner respectivement des cycles insaturés ou des oléfines acycliques.

Ouverture de cycle et fermeture de cycle par métathèse

Les cycles oléfiniques peuvent être ouverts par métathèse et l'intermédiaire formé peut alors être engagé dans une fermeture de cycle par métathèse. C'est ainsi que la centrolobine, une molécule possédant des propriétés antibiotiques, a pu être synthétisée. Le traitement de **14** par le catalyseur de Grubbs-Hoveyda (**[Ru]-III**) a permis d'obtenir le cycle oxygéné **15** qui a été transformé en deux étapes en centrolobine (*figure 10*) [15].

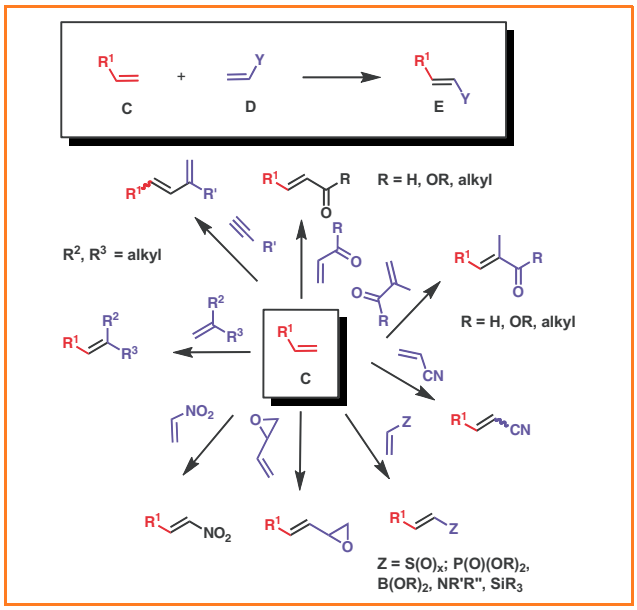

Figure 7 - Divers substrats pouvant être utilisés dans la métathèse croisée.

Ouverture de cycle et métathèse croisée

Les très petits cycles oléfiniques possèdent une certaine énergie et la contrainte énergétique peut être facilement libérée par rupture de liaisons. Cette libération peut se faire par ouverture de cycle, et l'intermédiaire formé peut être engagé dans une réaction de métathèse croisée. L'alliance ouverture de cycle/métathèse croisée a été utilisée pour réaliser une synthèse efficace du bistramide A, un agent cytotoxique [16]. Un cyclopropène a été impliqué dans une réaction d'ouverture par métathèse et l'intermédiaire formé a alors été mis en réaction avec une oléfine non cyclique dans un processus de métathèse croisée. C'est ainsi que le cyclopropène **16**, traité par le catalyseur de Grubbs de deuxième génération **[Ru]-II** en présence de l'oléfine **17**, a permis d'obtenir la diénone **18**. L'oléfine la plus accessible de cette diénone a ensuite été impliquée dans une autre réaction de métathèse croisée avec l'oléfine **19** pour former le composé **20**, et le produit secondaire de la réaction est… l'éthylène ! Dans ce cas, deux métathèses croisées ont été utilisées pour raccorder trois molécules et accéder à un fragment important du bistramide A (*figure 11*).

Peut-on obtenir des composés optiquement actifs à partir de mélanges racémiques en utilisant la métathèse d'oléfines ? La réponse est oui, par utilisation d'un catalyseur optiquement actif. Si l'on prend une oléfine cyclique avec un plan de symétrie tel que **21**, celle-ci peut être transformée en hétérocycle oxygéné **22** optiquement actif grâce à une cascade de réactions, ouverture de cycle par métathèse/métathèse croisée, initiée par un catalyseur au ruthénium optiquement actif **[Ru]-VIII**. Dans ces conditions, **22** est obtenu avec un excès énantiomérique de 89 % [17] ! Cet hétérocycle a ensuite été utilisé pour réaliser la synthèse de la baconipyrone (*figure 12*).

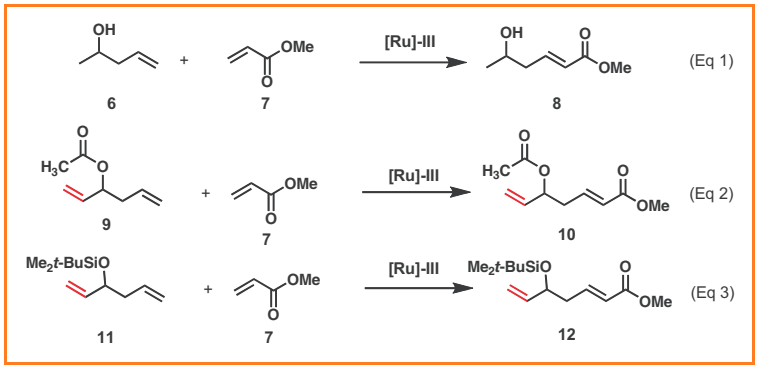

Figure 8 - Chimio- et régiosélectivité en métathèse croisée.

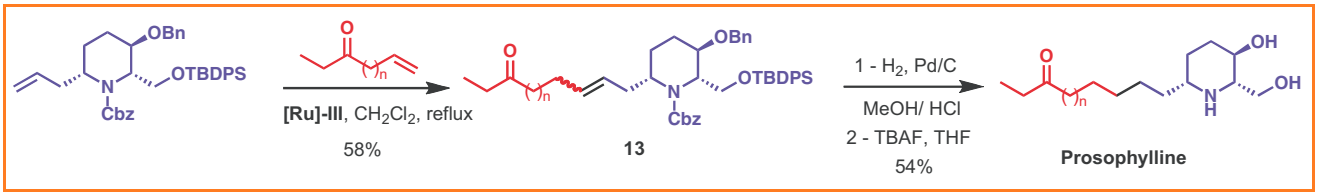

Figure 9 - Synthèse de la prosophylline.

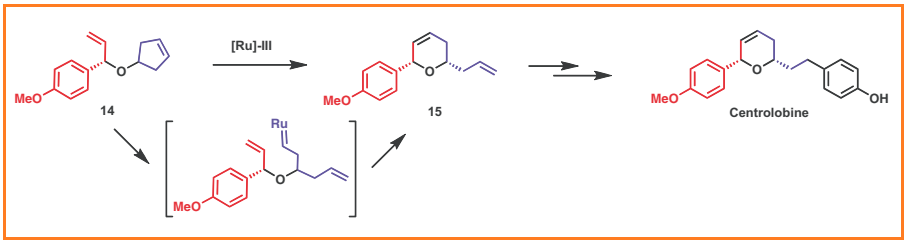

Figure 10 - Synthèse de la centrolobine.

Conclusion

Grâce à la métathèse d'oléfines et à l'apparition de catalyseurs robustes et sélectifs, les chimistes ont revu leurs schémas de synthèse pour pouvoir accéder efficacement à des composés complexes. La métathèse a encore beaucoup de beaux jours

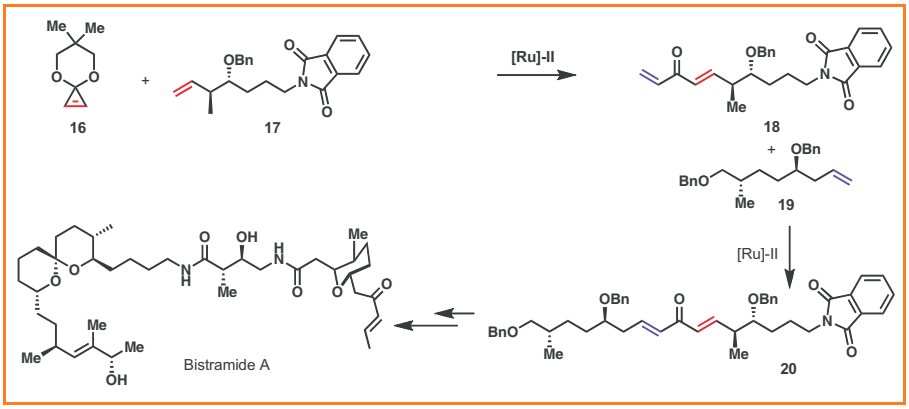

Figure 11 - Synthèse du bistramide A.

- obtenir des produits énantiomériquement purs à l'aide de catalyseurs optiquement actifs bon marché ;
- augmenter le « turn-over number » (TON) et diminuer la quantité de résidus métalliques ;
- modifier les métallacarbènes *in situ* afin de pouvoir réaliser différentes réactions dans un même pot et ainsi se rapprocher de la « synthèse idéale », c'est-à-dire ne nécessitant pas de purification des intermédiaires réactionnels et permettant d'obtenir des composés complexes avec des rendements quantitatifs à partir de molécules de départ simples. Ce rêve deviendra certainement réalité !

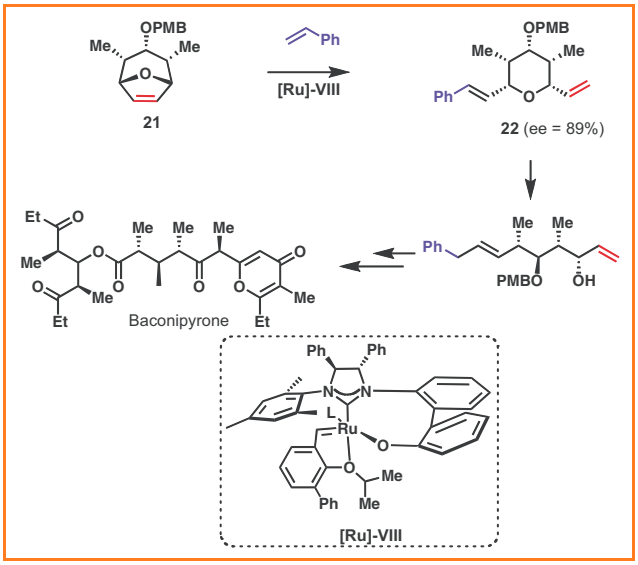

Figure 12 - Synthèse énantiosélective de baconipyrone.

devant elle : comme l'imagination des chimistes est illimitée, ils peuvent combiner différentes réactions de métathèse d'oléfines entre elles et/ou avec d'autres réactions, et obtenir ainsi une infinité de composés complexes en un nombre restreint d'étapes.

Cependant, il reste encore des défis importants à relever dans la métathèse d'oléfines, et qui nécessiteront la conception et la synthèse de nouveaux catalyseurs robustes, simples d'utilisation, bon marché et non toxiques pour :
- augmenter la chimio- et la stéréosélectivité des réactions de métathèse ;
- synthétiser des oléfines di- ou trisubstituées de configuration *Z* ;

Références

[1] a) Eleuterio H.S., Ger. Pat. 1 072 811, **1960**, *Chem. Abstr.*, **1961**, *55*, p. 16005 ; b) Eleuterio H.S., US Pat. 3 074 918, **1963** ; c) Eleuterio H.S., *J. Mol. Catal.*, **1991**, *65*, p. 55.
[2] Banks R.L., Bailey G.C., *Ind. Engl. Chem. Prod. Res. Dev.*, **1964**, *3*, p. 170.
[3] Natta G., Dall'Asta G., Bassi I.W., Carella G., *Makromol. Chem.*, **1966**, *91*, p. 87.
[4] a) Calderon N., Chen H.Y., Scott K.W., *Tetrahedron Lett.*, **1967**, *34*, p. 3327 ; b) Calderon N., Ofstead E.A., Ward J.P., Judy W.A., Scott K.W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, p. 4133 ; c) Calderon N., *Acc. Chem. Res.*, **1972**, *5*, p. 127.
[5] Hérisson J.-L., Chauvin Y., *Makromol. Chem.*, **1971**, *141*, p. 161 ; b) Soufflet J.-P., Commereuc D., Chauvin Y., *C.R. Hebd. Séances Acad. Sci. Série C*, **1973**, *276*, p. 169.
[6] a) Grubbs R.H., Fu G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, p. 7324 ; b) *ibid*, **1993**, *115*, p. 3800.
[7] Nicolaou K.C., Bunnage M.E., Koide K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, p. 8402.
[8] Fürstner A., Thiel O.R., *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, p. 1738.
[9] Reymond S., Cossy J., *C.R. Chimie*, **2008**, *11*, p. 1447 et réf. citées.
[10] Nicola T., Brenner M., Donsbach K., Kreye P., *Org. Proc. Res. Dev.*, **2005**, *9*, p. 513.
[11] a) Cossy J., BouzBouz S., Hoveyda A.H., *J. Organomet. Chem.*, **2001**, *634*, p. 215 ; b) Cossy J., Bargiggia F., BouzBouz S., *Org. Lett.*, **2003**, *5*, p. 459 ; c) Ferrié L., BouzBouz S., Cossy J., *Org. Lett.*, **2009**, *11*, p. 5446.
[12] a) BouzBouz S., Simmons R., Cossy J., *Org. Lett.*, **2004**, *6*, p. 3465 ; b) BouzBouz S., Roche C., Cossy J., *Synlett*, **2009**, p. 803.
[13] Ibrahem I., Yu M., Schrock R.R., Hoveyda A.H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, p. 3844.
[14] Cossy J., Willis C., Bellosta V., BouzBouz S., *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, p. 1982.
[15] Böhrsch V., Blechert S., *Chem. Commun.*, **2006**, p. 1968.
[16] Statsuk A.V., Liu D., Kozmin S.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, p. 9546.
[17] Gillingham D.G., Hoveyda A.H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, p. 3860.

Janine Cossy
est professeur à l'ESPCI, Laboratoire de Chimie organique*.

* ESPCI, Laboratoire de Chimie organique, CNRS UMR 7084, 10 rue Vauquelin, F-75231 Paris Cedex 05.