

Chiralité et synthèse asymétrique en chimie thérapeutique

Henri B. Kagan et Michel Tabart

Résumé	La chiralité joue un rôle clé dans les phénomènes de reconnaissance moléculaire dans le monde du vivant. Les chimistes s'efforcent donc de synthétiser un seul énantiomère de grande pureté d'une molécule cible. Parmi les différentes stratégies possibles, la catalyse asymétrique est la plus avantageuse car elle permet à partir d'une faible quantité de catalyseur chiral de produire de grandes quantités d'un énantiomère pur. Différents exemples d'applications industrielles de catalyse asymétrique homogène sont donnés, en particulier dans l'industrie pharmaceutique où les besoins sont importants car la plupart des « petites molécules » sont chirales.
Mots-clés	Chiralité, catalyse asymétrique, applications industrielles, chimie organométallique, hydrogénation asymétrique, oxydation asymétrique, parfumerie, agrochimie, agroalimentaire, industrie pharmaceutique.
Abstract	Chirality and asymmetric synthesis in therapeutic chemistry Chirality plays a key role in recognition phenomenon in living organisms. Therefore chemists aim at obtaining a single pure enantiomer of a target molecule. Among the different possible strategies to reach this goal, asymmetric catalysis is the most attractive one due to the fact that starting from a small amount of chiral catalyst, it makes it possible to obtain large amounts of a pure enantiomer. Different examples of industrial applications of homogenous asymmetric catalysis in various domains are given, especially in the pharmaceutical industry where the needs are important since most "small molecule" drugs are chiral.
Keywords	Chirality, asymmetric catalysis, industrial applications, organometallic chemistry, asymmetric hydrogenation, asymmetric oxidation, perfumery, agrochemicals, food industry, pharmaceutical industry.

Cet article est dédié à la mémoire du professeur Bertrand Castro décédé en juin 2014.

Les structures utilisées et générées par le monde vivant sont souvent chirales (protéines, sucres, ADN, métabolites...); donc si l'on veut concevoir des molécules interférant avec des processus biologiques dans le but de corriger une situation pathologique, il est nécessaire de prendre en compte ce phénomène de chiralité.

La notion de chiralité

Le premier médicament utilisé par l'homme pour soulager la douleur est très vraisemblablement la morphine, alcaloïde extrait du pavot, dont les propriétés antalgiques sont dues à son action agoniste des récepteurs opiacés centraux, et plus particulièrement du récepteur μ , dont les ligands naturels sont les enképhalines (petits peptides constitués d'acides aminés chiraux). C'est une molécule chirale, c'est-à-dire un objet tridimensionnel non superposable à son image dans un miroir (comme une main droite et une main gauche, le terme de chiralité venant du grec *kheir* qui signifie précisément la main), ce qui se traduit en termes mathématiques par une absence de centre de symétrie ou de plan de symétrie ou plus généralement d'axe impropre de symétrie (c'est-à-dire la combinaison d'une rotation autour d'un axe et d'une symétrie par rapport à un plan perpendiculaire à cet axe). Le nombre maximal de stéréoisomères d'une molécule possédant n centres asymétriques est 2^n . Dans le cas de la molécule de morphine qui présente cinq carbones asymétriques, ce nombre est donc de 32, à minorer à 30 du fait de la présence d'un pont (figure 1).

Pour se convaincre de l'importance cruciale de la notion de chiralité dans les phénomènes de reconnaissance moléculaire qui gouvernent les processus biologiques fondamentaux du vivant (comme par exemple le fonctionnement des enzymes ou la reconnaissance d'un antigène par un anticorps, processus de base de l'immunologie), il suffit d'essayer d'enfiler sa main droite dans un gant gauche : le gant gauche ne va qu'à la main gauche ! De la même façon, un récepteur ou une enzyme reconnaît le plus souvent un seul énantiomère de la molécule médicament.

Deux énantiomères (du grec *enantios*, opposé, et *meros*, partie, autrefois appelés inverses optiques puisqu'ils ont la propriété de « faire tourner » le plan de polarisation de la lumière polarisée d'un angle de même valeur absolue mais de signes opposés) ont les mêmes propriétés physico-chimiques vis-à-vis d'agents non chiraux ; seuls les agents eux-mêmes chiraux permettent en effet de les distinguer. Ainsi leurs propriétés biologiques peuvent-elles être très différentes, comme par exemple leurs propriétés olfactives (le (*R*)-limonène a une odeur d'orange, le (*S*) une odeur de citron), gustatives (le (*S,S*)-aspartame est sucré alors que le (*R,R*) est amer), ou encore leurs propriétés pharmacologiques (la (*S*)-thalidomide est tératogène, la (*R*) est sédatrice ; le (*S,S*)-éthambutol est utilisé dans le traitement de la tuberculose, le (*R,R*) entraîne la cécité) (figure 2).

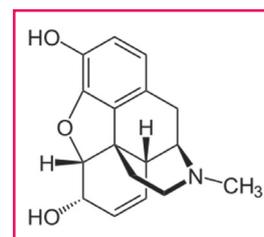


Figure 1 - La morphine.

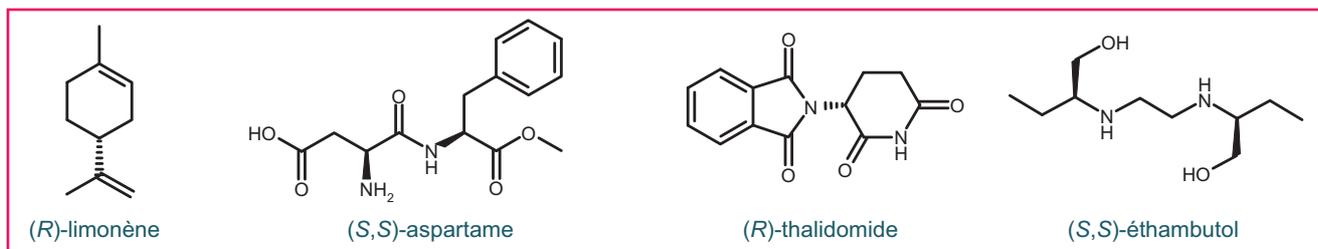


Figure 2 - Exemples d'énantiomères ayant des propriétés biologiques particulières.

C'est pourquoi il est essentiel pour les chimistes de synthétiser un seul énantiomère : celui qui a l'activité recherchée, appelé l'eutomère, avec la meilleure pureté possible (l'autre énantiomère, le distomère, étant considéré comme une « impureté »). Il existe quelques cas où l'activité des deux énantiomères est équivalente ou voisine, et où il est donc possible d'utiliser le mélange racémique.

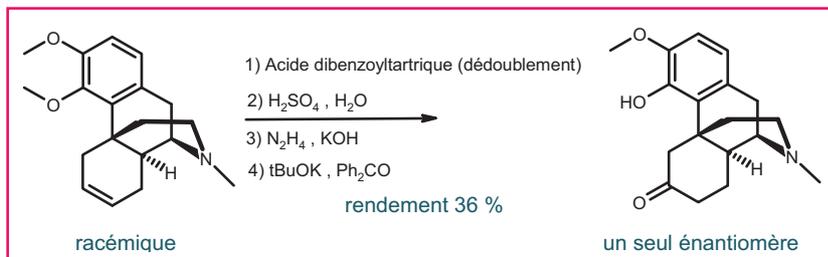


Figure 3 - Étape de dédoublement dans la synthèse totale de la morphine proposée par Gates [2].

Accès aux composés non racémiques

La synthèse asymétrique (sur cette notion, on peut se reporter aux différents articles parus dans *L'Actualité Chimique* [1]) consiste à préparer un énantiomère pur à partir d'un composé non chiral, ce qui implique à une étape de la synthèse l'utilisation en quantité stœchiométrique ou bien catalytique d'un composé lui-même déjà chiral **et** non racémique qui va « transmettre » l'information « droite » ou « gauche ». En résumé, on ne crée pas un excès d'un énantiomère par rapport à l'autre sans utiliser un agent déjà chiral **et** non racémique.

La notion de pureté d'un énantiomère par rapport à l'autre (considéré comme une impureté) peut se quantifier grâce à l'excès énantiomérique (ou ee) qui est défini de la façon suivante : si r est le nombre de moles (ou la masse) du composé R et s le nombre de moles (ou la masse) du composé S dans le mélange, avec $r \geq s$, alors l'excès énantiomérique $ee = 100 \times (r-s)/(r+s)$. Si $ee = 90\%$, on a un mélange de 95 % de R et 5 % de S . Si $ee = 100\%$, cela signifie que la méthode de mesure utilisée (le plus souvent la chromatographie sur phase chirale) n'a pas permis de détecter l'énantiomère S .

Pour obtenir un énantiomère le plus pur possible, les chimistes disposent de trois stratégies : la séparation des deux énantiomères d'un mélange racémique, la synthèse asymétrique stœchiométrique, et la catalyse asymétrique.

Séparation des deux énantiomères d'un mélange racémique

Cette séparation est effectuée selon trois méthodes :

- soit par cristallisation directe dans le cas où la cristallisation aboutit à un mélange de cristaux énantiomères (situation du conglomerat), ce qui a été la méthode utilisée par Pasteur pour séparer à la pince à épiler les énantiomères du tartrate de sodium et d'ammonium. Cette méthode « historique » concerne un cas rare, elle est peu utilisée, contrairement à celle de Gernez (élève de Pasteur) qui consiste à initier la cristallisation de l'énantiomère désiré par ajout d'une faible quantité de cet énantiomère à une solution sursaturée de mélange racémique ;
- soit par formation de sels diastéréoisomères (ou de composés covalents) puis cristallisation suivie de la libération de l'énantiomère séparé ;

- soit par chromatographie sur phase chirale.

L'inconvénient de ces deux dernières méthodes est la perte de la moitié de la masse synthétisée, sauf si l'on sait « racémiser » l'énantiomère non désiré afin de le recycler.

La stratégie de dédoublement par salification à l'aide d'un agent chiral est celle qui a été choisie par Gates en 1952 [2], lorsqu'il a publié la première synthèse totale de la morphine en 31 étapes et 0,06 % de rendement global (voir l'étape de dédoublement figure 3).

La synthèse de Gates, qui part de 2,6-dihydroxynaphtalène, dérivé non chiral, ne permet pas de rivaliser avec la biosynthèse effectuée par *Papaver somniferum album*, le pavot à opium, pas plus qu'aucune des nombreuses autres synthèses publiées à ce jour. Néanmoins, le dédoublement d'un mélange racémique reste encore très utilisé dans divers procédés industriels car sa mise en œuvre est relativement simple.

Synthèse asymétrique stœchiométrique

Cette synthèse utilise des matières premières ou des réactifs chiraux (synthons chiraux) en quantité stœchiométrique pour obtenir l'énantiomère souhaité. L'inconvénient est souvent le prix et la disponibilité des réactifs chiraux. Des exemples typiques de cette approche sont la réduction asymétrique de cétones prochirales par l'Alpine borane® [3a], ou bien l'alkylation asymétrique utilisant l'auxiliaire chiral d'Evans [3b] (figure 4).

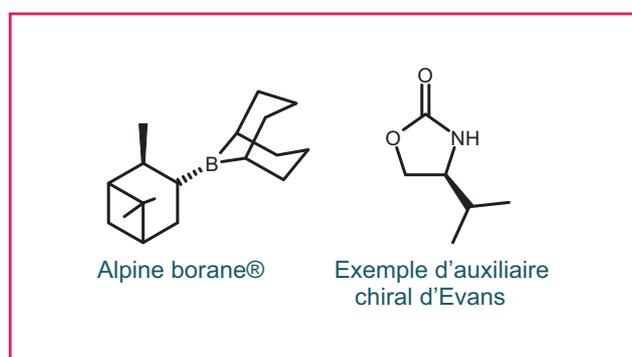


Figure 4.

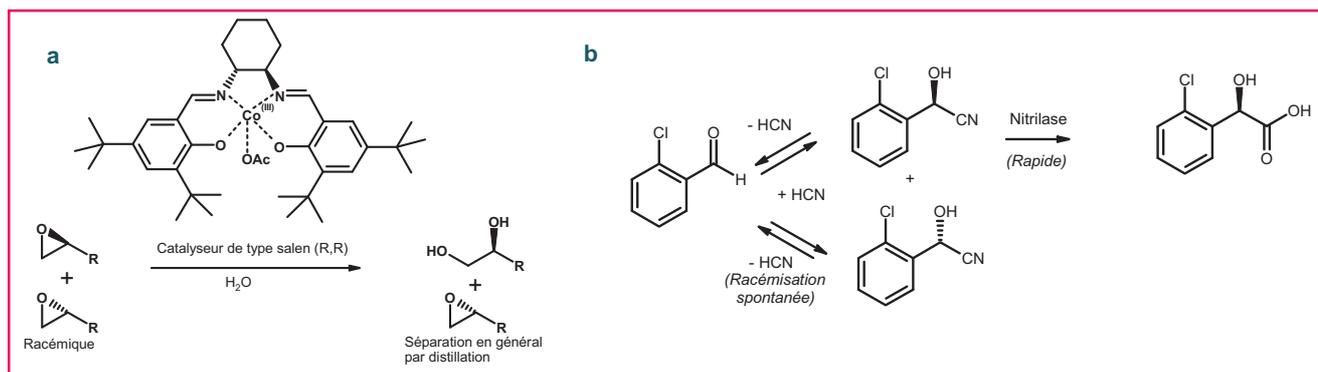


Figure 5 - Préparation de l'atorvastatine (a) et du clopidogrel (b).

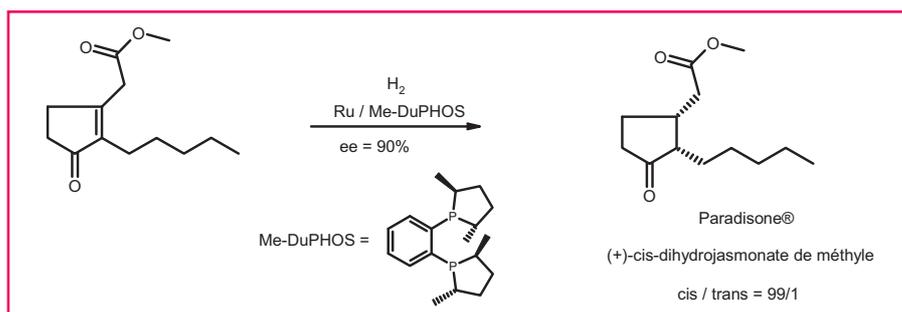


Figure 6 - Procédé d'hydrogénation asymétrique Genêt-Firmenich [4].

Applications industrielles de la catalyse asymétrique

Les exemples d'applications industrielles de la catalyse asymétrique pour obtenir un composé énantiopur sont nombreux. La majorité des applications concerne la pharmacie, mais il y a aussi des exemples significatifs et intéressants dans l'industrie des parfums, l'agrochimie et l'industrie des arômes alimentaires.

En parfumerie

La synthèse industrielle de la Paradisone[®], molécule odorante qui amène une note florale jasminée et qui entre dans la composition de nombreux parfums, comme *Acqua di Giò*[®] (Armani) ou *Eau sauvage*[®] (Dior), est réalisée grâce au procédé d'hydrogénation asymétrique Genêt-Firmenich [4] sur une échelle de plusieurs centaines de kilogrammes (figure 6). Ce procédé fait suite aux premiers résultats significatifs en hydrogénation catalytique obtenus avec la DIOP (O-isopropylidène-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphénylphosphino)butane) en 1970 [5].

En agrochimie

Dans ce domaine également la réduction catalytique asymétrique joue un rôle prépondérant, comme dans la synthèse du (S)-métolachlor [6] (Dual Gold[®], figure 7), un désherbant pour le maïs très utilisé aux États-Unis.

Dans l'industrie des arômes alimentaires

Le menthol est obtenu à l'échelle de plusieurs centaines de tonnes grâce au procédé Takasago [7] d'isomérisation asymétrique d'une allylamine en énamine catalysée par le complexe rhodium/BINAP de Noyori (figure 8). Il est principalement utilisé dans l'industrie du tabac pour parfumer les cigarettes, mais aussi comme arôme alimentaire ou anesthésique local.

Dans l'industrie pharmaceutique

C'est dans ce domaine que la catalyse asymétrique trouve ses applications les plus nombreuses et les plus remarquables. Historiquement, la première application industrielle pour la synthèse d'un médicament a été le procédé Monsanto

Catalyse asymétrique

La catalyse asymétrique est la méthode la plus avantageuse des trois approches puisqu'à partir d'une faible quantité de catalyseur chiral – qui peut être une enzyme extraite d'un organisme vivant, comme l'estérase de foie de porc, ou bien une molécule organique ou un complexe organométallique chiral(e) spécialement synthétisé(e) à cet effet –, on peut produire de grandes quantités d'un énantiomère, par une sorte de « multiplication » de l'information chirale contenue dans la molécule de catalyseur.

Le dédoublement cinétique d'un mélange racémique est un cas particulier de catalyse asymétrique. Il consiste à utiliser par exemple une enzyme pour transformer sélectivement un énantiomère d'un mélange racémique en un composé possédant une fonction chimique différente (cas de l'estérase qui peut hydrolyser un ester en acide), que l'on peut séparer de l'autre énantiomère inchangé par les techniques classiques. Ce procédé est basé sur la différence de vitesse de réaction de chaque énantiomère catalysée par un composé chiral. Quand il y a racémisation du substrat durant la réaction (soit racémisation spontanée, soit induite par un catalyseur), on parle de dédoublement cinétique dynamique, qui permet théoriquement d'atteindre un rendement de 100 %. De nombreux procédés industriels de synthèse de médicaments utilisent cette méthode, comme par exemple dans la préparation de l'atorvastatine (dédoublement cinétique de l'épichlorhydrine par la méthode de Jacobsen [3c]) (figure 5a), ou dans celle du clopidogrel (dédoublement cinétique dynamique de l'acide chloro-mandélique [3d]) (figure 5b).

C'est sur les avancées récentes et les applications industrielles (essentiellement dans le domaine de la pharmacie) de la catalyse homogène organométallique asymétrique que nous allons nous focaliser.

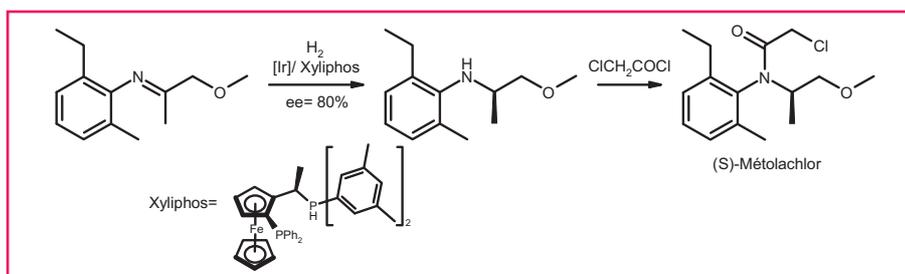


Figure 7 - Synthèse du (S)-métolachlor [6].

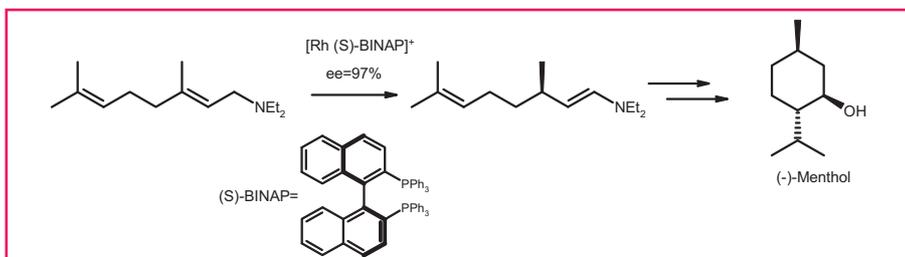


Figure 8 - Synthèse du menthol par le procédé Takasago [7].

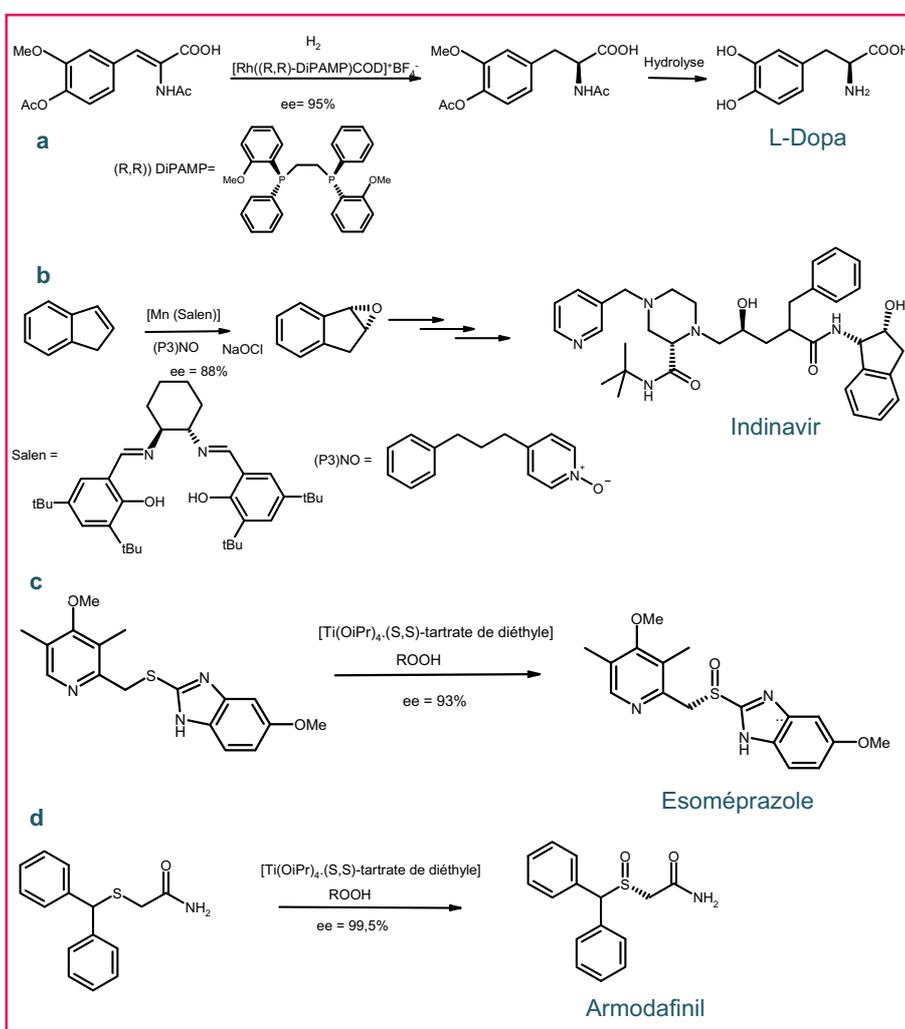


Figure 9 - Exemples d'utilisation de la catalyse asymétrique dans l'industrie pharmaceutique : synthèse de la L-Dopa (a) ; de l'indinavir (b) ; de l'esoméprazole (c) ; et de l'armodafinil (d).

[8] d'hydrogénation asymétrique de Knowles, au début des années 1970, qui a conduit à la L-Dopa, médicament anti-parkinsonien (figure 9a).

de Pfizer (12,7 milliards de dollars, soit l'équivalent du PIB 2010 de pays comme l'Islande ou le Sénégal) et le Plavix® de Sanofi. En 2012, ces deux produits sont passés dans le

La catalyse asymétrique de réactions d'oxydation a également des applications industrielles importantes, comme par exemple l'époxydation asymétrique par le catalyseur de Jacobsen [10] dans la synthèse industrielle de l'indinavir (Crixivan®, figure 9b), inhibiteur de la protéase du VIH.

C'est également le cas de la sulfoxydation asymétrique [11a-b] utilisée dans la synthèse industrielle de l'esoméprazole d'Astra-Zeneca (énantiomère (S) de l'oméprazole, anti-ulcère, figure 9c) qui était le 4^e médicament le plus vendu au monde en 2012 (en termes de chiffres d'affaires).

La sulfoxydation asymétrique a été également employée par Cephalon (États-Unis) dans la préparation de l'armodafinil [11c-d], énantiomère (R) du modafinil, sulfoxyde régulateur du sommeil qui agit comme stimulant dans le traitement de la narcolepsie ou de l'hypersomnie idiopathique (figure 9d).

Chiralité et industrie pharmaceutique

La notion de chiralité est donc au cœur de l'activité de l'industrie pharmaceutique, comme par exemple dans le domaine des agents anti-infectieux, dont la majeure partie sont des composés chiraux pour lesquels généralement un seul énantiomère possède l'activité antibactérienne [12]. Les problèmes rencontrés dans les années 1950 et 1960 lors de l'utilisation de mélanges racémiques, avec notamment l'exemple dramatique de la thalidomide, ont poussé les industriels de la pharmacie à développer des produits énantiomériquement purs. Ceci explique que la majorité des nouvelles petites molécules possédant des centres asymétriques sont développées depuis les années 1980 sous forme d'un seul énantiomère. La recherche pharmaceutique, en constante évolution, propose depuis la fin des années 1990 des molécules de poids moléculaires élevés (« biomédicaments », ou « biologics » en anglais) qui sont des protéines ou des dérivés de protéines qui prennent de plus en plus d'importance.

Dans ce contexte changeant rapidement, il est intéressant de comparer les données concernant les chiffres d'affaires 2010 et 2012 des dix médicaments les plus vendus au monde, afin de mieux comprendre cette évolution (voir tableaux I et II).

L'analyse comparée de ces deux tableaux de données sur un intervalle de temps très court (deux ans) permet de dégager quelques éléments intéressants :

- Sur la notion de blockbuster et de générique : en 2010, deux produits font des chiffres d'affaires considérables : le Lipitor®

Tableau I - Médicaments les plus vendus en 2010 (classés par chiffre d'affaires mondial).

*Chiffres 2010 d'IMS Health Midas (entreprise américaine spécialisée dans les solutions d'information dédiées à l'industrie pharmaceutique). Ces chiffres et ces classements peuvent différer notablement selon les sources, mais les comparaisons des tableaux issus de ces différentes sources donnent les mêmes tendances. La colonne « source de la chiralité » fait référence à des voies de synthèse industrielles publiées, mais pas forcément à la synthèse actuellement employée pour produire ces médicaments.

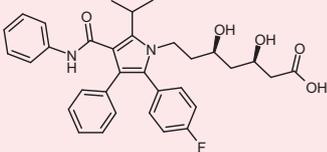
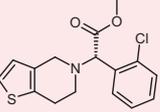
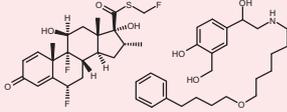
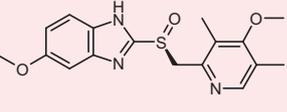
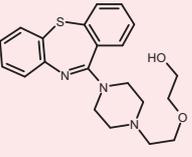
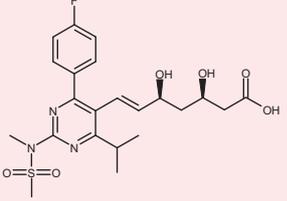
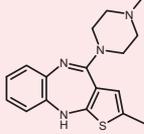
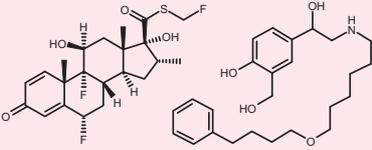
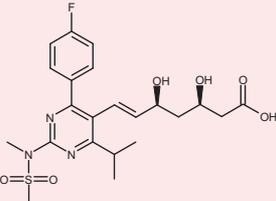
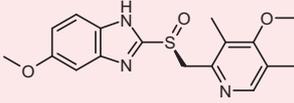
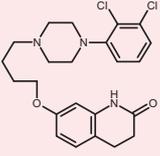
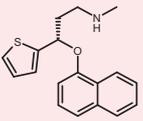
N°	Nom/DCI	Société	Ventes* 2010 Milliards \$	Indications Mode d'action	Structure	Source de la chiralité
1	Lipitor® (atorvastatin)	Pfizer	12,7	Hyperlipidémie ; Hypercholestérolémie ; Inhibiteur d'HMG CoA réductase		Synthon chiral : (S)-épichlorohydrine préparée par dédoublage cinétique Réduction asymétrique
2	Plavix® (clopidogrel)	Bristol-Myers Squibb/ Sanofi	8,8	Prévention de l'athérombose ; Antagoniste du récepteur P2Y12 de la purine		Dédoublage cinétique dynamique par biocatalyse
3	Advair® (fluticasone/ salmeterol)	GlaxoSmith Kline	8,5	Asthme ; Agoniste du récepteur Bêta 2 adrénergique		Salmeterol racémique Fluticasone produit de départ chiral d'origine naturelle
4	Nexium® (esomeprazole)	AstraZeneca	8,4	Infection à Helicobacter pylori ; Reflux gastroœsophagien ; Ulcère duodénal ; Œsophagites Inhibiteur d'H ⁺ K ⁺ ATPase		Oxydation asymétrique par catalyse organométallique
5	Seroquel® (quetiapine fumarate)	AstraZeneca	6,8	Dépression schizoéphrénie ; Insomnie ; Troubles bipolaires ; Antagoniste du récepteur D2 de la dopamine ; Antagoniste du récepteur 5-HT 2 de la sérotonine		Produit achiral
6	Crestor® (rosuvastatine)	AstraZeneca	6,8	Hyperlipidémie ; Hypercholestérolémie ; Inhibiteur d'HMG CoA réductase		Stéréochimie de la chaîne latérale contrôlée par biocatalyse (aldolase)
7	Enbrel® (etanercept)	Amgen/ Pfizer/ Takeda	6,2	Spondylarthrite ; Arthrite rhumatoïde ; Psoriasis ; Antagoniste du TNFα	Protéine de fusion, 934 amino-acides récepteur TNFα + fragment d'anticorps 150 kDa	Peptide produit par fermentation (amino-acides naturels du métabolisme cellulaire)
8	Remicade® (infliximab)	Johnson & Johnson/ Merck & Co.	6,0	Spondylarthrite ; Arthrite rhumatoïde ; Psoriasis ; Antagoniste du TNFα	Anticorps monoclonal anti TNFα 149 kDa	Peptide produit par fermentation (amino-acides naturels du métabolisme cellulaire)
9	Humira® (adalimumab)	Abbott Laboratories	6,0	Spondylarthrite ; Arthrite rhumatoïde ; Psoriasis ; Antagoniste du TNFα	Anticorps monoclonal anti TNFα 148 kDa	Peptide produit par fermentation (amino-acides naturels du métabolisme cellulaire)
10	Zyprexa® (olanzapine)	Eli Lilly	5,7	Schizoéphrénie ; Troubles bipolaires (I et II), épisodes maniaques ; Antagoniste des récepteurs D1, D2, D3, D4 de la dopamine ; Antagoniste du récepteur 5-HT 2 de la sérotonine		Produit achiral

Tableau II - Médicaments les plus vendus en 2012 (classés par chiffre d'affaires mondial).

*Chiffres 2012 d'IMS Health Midas.

N°	Nom/DCI	Société	Ventes* 2012 Milliards \$	Indications Mode d'action	Structure	Source de la chiralité
1	Advair® (fluticasone/ salmeterol)	GlaxoSmith Kline	8,9	Asthme ; Agoniste du récepteur Béta 2 adrénergique		Salmeterol racémique Fluticasone produit de départ chiral d'origine naturelle
2	Humira® (adalimumab)	Abbott Laboratories	8,5	Spondylarthrite ; Arthrite rhumatoïde ; Psoriasis ; Antagoniste du TNF α	Anticorps monoclonal anti TNF α 148 kDa	Peptide produit par fermentation (amino- acides naturels du métabolisme cellulaire)
3	Crestor® (rosuvastatine)	AstraZeneca	8,3	Hyperlipidémie ; Hypercholestérolémie ; Inhibiteur d'HMG CoA réductase		Stereochimie de la chaîne latérale contrôlée par biocatalyse
4	Nexium® (esomepra- zole)	AstraZeneca	7,5	Infection à Helicobacter pylori ; Reflux gastroœsophagien ; Ulcère duodénal ; Œsophagites ; Inhibiteur d'H $^+$ K $^+$ ATPase		Oxydation asymétrique par catalyse organométallique
5	Enbrel® (etanercept)	Amgen/ Pfizer/ Takeda	7,5	Spondylarthrite ; Arthrite rhumatoïde ; Psoriasis ; Antagoniste du TNF α	Protéine de fusion, 934 amino-acides récepteur TNF α + fragment d'anticorps 150 kDa	Peptide produit par fermentation (amino- acides naturels du métabolisme cellulaire)
6	Remicade® (infliximab)	Johnson & Johnson/ Merck & Co.	7,3	Spondylarthrite Arthrite rhumatoïde Psoriasis Antagoniste du TNF α	Anticorps monoclonal anti TNF α 149 kDa	Peptide produit par fermentation (amino- acides naturels du métabolisme cellulaire)
7	Abilify® (Aripiprazole)	Otsuka Pharmaceuti- cal	7,0	Schizophrénie Troubles bipolaires (I et II), épisodes maniaques Agoniste partiel dopaminergique Antagoniste du récepteur 5-HT 2A de la sérotonine		Produit achiral
8	Lantus® (insuline glargine)	Sanofi	6,6	Diabète Analogue de l'insuline	Insuline modifiée : 6063 Da	Peptide produit par fermentation (amino- acides naturels du métabolisme cellulaire)
9	Rituxan® (rituximab, MabThera)	Roche	6,0	Lymphomes non hodgkiniens Leucémie lymphoïde chronique Polyarthrite rhumatoïde Anti-CD20	Anticorps monoclonal anti CD20 145 kDa	Peptide produit par fermentation (amino- acides naturels du métabolisme cellulaire)
10	Cymbalta® (duloxetine)	Eli Lilly	5,8	Épisodes dépressifs majeurs Anxiété Inhibiteur de recapture de noradrénaline Inhibiteur de recapture 5-HT 2		Dédoublage par salification

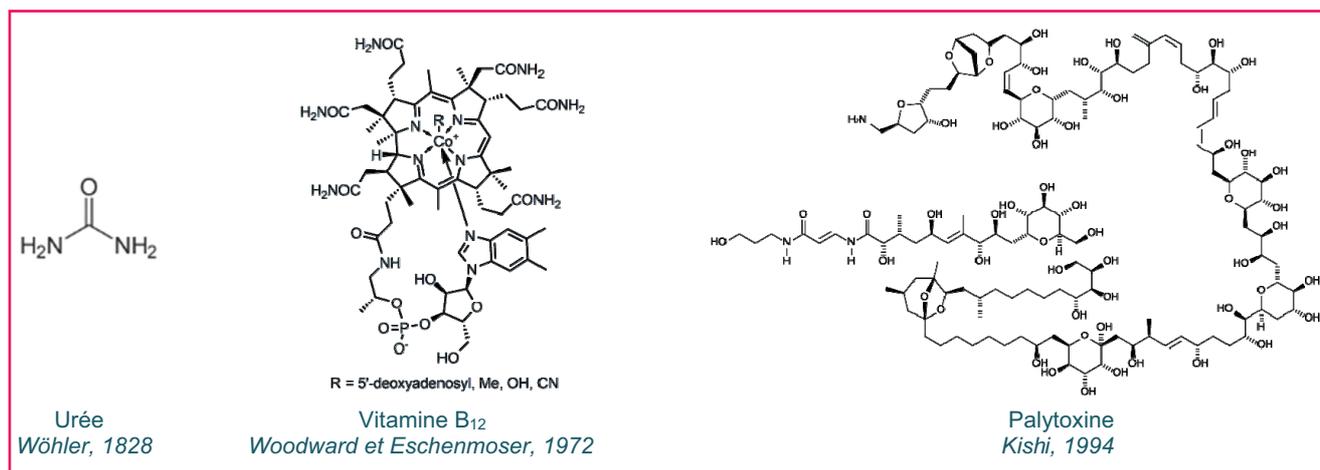


Figure 10.

domaine public (donc génériques) et n'apparaissent plus dans le top 10. Il semble que la tendance qui se dessine actuellement soit la disparition progressive de blockbusters (qui représentent à la fois une source de profits important et un facteur de risque considérable pour un portefeuille produit d'une société) au profit de produits ciblés sur des marchés plus restreints.

- *Sur la nature des entités chimiques commercialisées* : en 2010, sept « petites molécules » (dont cinq sont chirales) occupent les premières places du tableau, laissant les dernières places aux trois « biologics » (ou médicaments macromoléculaires complexes obtenus par des processus biologiques plutôt que par synthèse chimique et qui sont uniquement injectables). En 2012, ce ne sont plus que cinq « petites molécules » (dont quatre chirales) qui figurent dans ce classement contre cinq « biologics » (dont un occupe la deuxième place) qui génèrent globalement un chiffre d'affaires équivalent. Bien que les « biologics » soient par nature des molécules chirales, elles nécessitent peu ou pas de chimie de synthèse pour les obtenir. Ces composés sont essentiellement produits par des procédés biotechnologiques mettant en jeu des cellules modifiées de microorganismes comme des bactéries, des levures, ou encore des cellules de mammifères.

Les médicaments complexes (biomédicaments) prennent une place de plus en plus importante dans l'industrie pharmaceutique. C'est ce que montre cette analyse, ainsi que les nombreux articles d'experts qui prédisent un avenir très prometteur à ces nouvelles thérapies [13]. Elles ont déjà obtenu des résultats probants et suscitent beaucoup d'espoirs dans des domaines aussi divers et variés que le cancer, l'arthrite rhumatoïde, la dégénérescence maculaire liée à l'âge ou encore les dyslipidémies. Ces molécules présentent évidemment un grand nombre de carbones asymétriques ; leur purification peut rencontrer de nombreux problèmes, comme la dégradation ou l'épimérisation de certains centres asymétriques fragiles. Ils constituent actuellement une approche complémentaire à celle basée sur les petites molécules qui présentent toujours un avantage majeur : la possibilité d'une administration par voie orale.

On peut constater que sur vingt-sept nouvelles entités moléculaires approuvées par la FDA en 2013, vingt-trois sont de petites molécules, chirales pour la majeure partie [14]. Ces chiffres montrent que la chimie organique, et particulièrement la synthèse asymétrique, joue toujours et va très certainement continuer à jouer un rôle très important dans la découverte et la production de médicaments innovants. Il est

à noter que parmi ces nouvelles entités figure un dérivé de la thalidomide (tristement célèbre dans les années 1960 pour les effets tératogènes d'un énantiomère). Il s'agit du pomalidomide, composé racémique indiqué dans le traitement du myélome multiple, ce qui illustre le fait que d'anciennes séries chimiques déjà travaillées et brevetées peuvent être « revisitées » et trouver des applications thérapeutiques dans de nouveaux domaines.

La chimie organique moderne a une remarquable capacité d'adaptation et d'ouverture à l'évolution des sciences, des techniques et des nouveaux défis ; elle peut jouer un rôle dans des domaines frontières émergents comme la biologie synthétique [15]. Des approches comme la mutagenèse dirigée d'enzymes [16] peuvent aussi être complémentaires de la catalyse asymétrique développée dans cet article.

La synthèse organique est une science qui a accompli en moins de deux siècles des progrès remarquables, depuis la première synthèse d'un composé organique, l'urée (un seul carbone, pas de centre asymétrique) par Wöhler en 1828, jusqu'à la synthèse de la vitamine B₁₂ par Woodward et Eschenmoser en 1972, puis la palytoxine par Kishi en 1994 (129 carbones dont 62 centres asymétriques, soit un maximum de 2⁶² stéréoisomères possibles, un chiffre « astronomique » puisqu'il est supérieur à l'estimation du nombre d'étoiles dans l'univers !) (figure 10).

En comparaison, la nature a mis des centaines de millions d'années pour mettre au point, grâce à l'alphabet des quatre lettres de l'ADN commun à tous les organismes vivants connus, des synthèses de molécules parfois très complexes. Qui peut dire ce que les chimistes seront capables de réaliser sur une durée beaucoup plus courte ?

Michel Tabart remercie Jean-Marc Paris, Antony Bigot et Baptiste Ronan pour des discussions fructueuses sur le sujet.

Références

- [1] a) Kagan H.B., La synthèse asymétrique de composés biologiquement actifs, *L'Act. Chim.*, **2003**, 269-270, p. 10 ; b) Agbossou-Niedercom F., Synthèses asymétriques, *L'Act. Chim.*, **2002**, 253-254, p. 80 ; c) Riant O., Catalyse énantiosélective, *L'Act. Chim.*, **2003**, 263-264, p. 39.
- [2] Gates M., Tschudi G., The synthesis of morphine, *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, p. 1109.
- [3] a) Midland M.M., Mc Loughlin J.S., Asymmetric reductions of prochiral ketones with B-3-pinanyl-9-borabicyclo[3.3.1]nonane (alpine-borane) at elevated pressures, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, p. 159 ; b) Evans D.A., Helmchen G., Rüping M., Chiral auxiliaries in asymmetric synthesis, *Asymmetric Synthesis - The Essentials*, M. Christmann (ed), Wiley-VCH, **2007**, p. 3 ; c) Tokunaga M., Larrow J.F., Kakiuchi F., Jacobsen E.N.,

Asymmetric catalysis with water: efficient kinetic resolution of terminal epoxides by means of catalytic hydrolysis, *Science*, **1997**, p. 936 ; d) Wang H., Sun H., Gao W., Wei D., *Org. Process Res. Dev.*, **2014**, *18*, p. 767.

- [4] a) Dobbs D.A., Vanhessche K.P.M., Braz E., Rautenstrauch V., Lenoir J.-Y., Genêt J.-P., Wiles J., Bergens S.H., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2000**, *39*, p. 1992 ; b) Rautenstrauch V., Genêt J.-P., Lenoir J.-Y., *Pat. Appl.* WO 9718894, Firmenich SA, **1996**.
- [5] a) Kagan H.B., Dang T.P., Brevet France IFP n° 7044632, **1970** ; b) Dang T.P., Kagan H.B., The asymmetric synthesis of hydratropic acid and amino-acids by homogeneous catalytic hydrogenation, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1971**, p. 481.
- [6] Spindler F., Pugin B., Jalett H.P., Buser H.P., Pittelkow U., Blaser H.U., *Chem. Ind.*, Dekker, **1996**, *68*, p. 153.
- [7] Akutagawa S., Enantioselective isomerization of allylamine to enamine: practical asymmetric synthesis of (-)-menthol by Rh-BINAP catalysts, *Topics in Catal.*, **1997**, *4*, p. 271.
- [8] Knowles W.S., *Acc. Chem. Res.*, **1983**, *16*, p. 106.
- [9] a) Ohta T., Takaya H., Kitamura M., Nagai K., Noyori R., *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, p. 3174 ; b) Chan A.S.C., US Patent 4 994 607, **1991** ; c) Chan A.S.C., Laneman S.A., US Patent 5 144 050, **1992** ; d) Chan A.S.C., *Chemtech*, **1993**, p. 46.
- [10] a) Senanayake C.H., Jacobsen E.N., *Process Chemistry in the Pharmaceutical Industry*, K.G. Gadamasetti (ed.), Marcel Dekker, **1999**, p. 347 ; b) Hughes D.L., Smith G.B., Liu J., Dezeny G.C., Senanayake C.H., Larsen R.D., Verhoeven T.R., Reider P.J., Mechanistic study of the Jacobsen asymmetric epoxidation of indene, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, p. 2222.
- [11] Emploi d'un complexe de titane du type Sharpless modifié par la présence d'eau [11a], puis optimisé par la société Astra-Zeneca [11b] : a) Pitchen P., Dunach E., Deshmukh M.N., Kagan H.B., An efficient asymmetric oxidation of sulfides to sulfoxides, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, p. 8188 ; b) Cotton A., Elebring T., Larsson M., Li L., Sørensen H., Von Unge S., Asymmetric synthesis of esomeprazole, *Tetrahedron. Asym.*, **2000**, *11*, p. 3819 ; c) Hauck W., Adam P., Bobier C., Landmesser N., Use of large-scale chromatography in the preparation of amodafinil, *Chirality*, **2008**, *20*, p. 896 ; d) Rebiere F., Duret G., Prat L., Process for enantioselective synthesis of single enantiomers of modafinil and related compounds by asymmetric oxidation, *Int. Patent* WO 2005/028428.
- [12] Lesuisse D., Tabart M., Importance of chirality in the field of anti-infective agents, p. 1 et 8-29 et Paris J.-M., Chirality in antibacterial agents, p. 1 et 30-53, in *Comprehensive Chirality*, E.M. Carreira, H. Yamamoto (eds), Elsevier, **2012**.
- [13] Jarvis L.M., Pharma growth still stagnant, *Chem. Eng. News*, **2014**, *92(10)*, p. 22.
- [14] Jarvis L.M., The year in new drugs, *Chem. Eng. News*, **2014**, *92(4)*, p. 10.
- [15] First total synthesis of eukaryote chromosome achieved, *Chem. Eng. News*, **2014**, *92(13)*, p. 9.
- [16] Kille S., Zilly F.E., Acevedo J.P., Reetz M.P., Regio- and stereoselectivity of P450-catalysed hydroxylation of steroids controlled by laboratory evolution, *Nature Chem.*, **2011**, *3*, p. 738.



H. Kagan

Henri B. Kagan

est professeur émérite à l'Université Paris-Sud* et membre de l'Académie des sciences.

Michel Tabart

est docteur-ingénieur, responsable d'équipe de recherche en chimie médicinale oncologique à Sanofi**.



M. Tabart

* Laboratoire de catalyse moléculaire, UMR 8075, Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay, Université Paris-Sud, F-91405 Orsay Cedex.

Courriel : henri.kagan@u-psud.fr

** Centre de recherches de Vitry-Alfortville, Sanofi, 13 quai Jules Guesde, F-94403 Vitry-sur-Seine.

Courriel : Michel.Tabart@sanofi**.

**"Made in Europe for the World"
Oui, mais avec vos contributions !**

Analytical and Bioanalytical Chemistry
Springer
the language of science

WILEY-VCH ChemPubSoc Europe
Les journaux de ChemPubSoc*
* ChemPubSoc regroupe 14 sociétés de chimie européennes, dont la SCF

- European Journal of Inorganic Chemistry
- European Journal of Organic Chemistry
- Chemistry, a European Journal
- ChemBioChem
- ChemCatChem
- ChemElectroChem
- ChemMedChem
- ChemPhysChem
- ChemPlusChem
- ChemistryOPEN
- ChemSusChem

L'Actualité Chimique
Société Chimique de France

**Pour montrer la vitalité de la chimie française,
toutes ces revues attendent vos communications**

© www.magdesign.info