

Synthèse totale de molécules complexes

Évolution et nouveaux concepts

Georges Massiot et Janine Cossy

Résumé

Le rêve d'un chimiste est de réaliser la « synthèse idéale » de molécules complexes biologiquement actives, c'est-à-dire en partant de produits de départ bon marché, avec en un nombre limité d'étapes, un minimum de déchets et un excellent rendement (autour de 100 %). Pour atteindre ce rêve, les chimistes développent constamment des méthodes, des réactifs, des catalyseurs régio-, chimio-, stéréo-, diastéréo- et énantiosélectifs. Les réactions, les réactifs et les catalyseurs qui ont eu le plus d'importance ces dernières années en synthèse répondent à ces critères de sélectivité. On peut citer les réactions d'aldolisation diastéréo- et énantiosélectives, les réactions de réduction et d'oxydation, les réactions de couplage catalysées par les métaux de transition telles que les réactions de Heck, Suzuki, Negishi, Sonogashira, Stille et les réactions de métathèse. Les nouvelles techniques sont également importantes et ne sont pas à négliger si on veut augmenter l'efficacité d'un procédé. Toutes ces réactions, réactifs, catalyseurs et techniques sont utilisés dans le monde industriel et ont permis de mettre sur le marché des molécules bioactives. Le concept isohypsique (conservation du degré d'oxydation au cours d'une synthèse) deviendra peut être obsolète dans le futur puisque de nouveaux réactifs devraient pouvoir être capables de fonctionnaliser le squelette carboné d'une molécule par « microchirurgie » chimique.

Mots-clés

Synthèse, molécules complexes, sélectivité, catalyseurs, évolution, concepts.

Abstract

Total synthesis of complex molecules: evolution and new concepts

The dream of a chemist is to realize "ideal syntheses" of complex biologically active molecules, e.g. from cheap starting materials, in a limited number of steps, with a minimum of waste and an excellent overall yield (around 100%). To attain this dream, chemists are constantly developing powerful methods, reagents and/or catalysts which are regio-, chemo-, stereo-, diastereo- and enantioselective. The most useful reactions, reagents and catalysts that have allowed chemists to have an important input on synthesis during the last decades are diastereo- and enantioselective aldolisations, enantioselective oxidations and reductions as well as coupling reactions induced by transition metals such the Heck, Suzuki, Negishi, Sonogashira, Stille reactions and metathesis. New technics are also important to have efficient processes. All these reactions, reagents, catalysts and technics can be employed at an industrial level and can be utilized to synthesize complex molecules, showing their efficiency to produce bioactive molecules which are on the market. The isohypsic concept (the oxidation degree is maintained during reactions) could become obsolete in the near future as new reagents would be able to functionalize carbon skeletons efficiently in "microsurgical" chemical processes.

Keywords

Synthesis, complex molecules, selectivity, catalysts, evolution, concepts.

Art in Organic Synthesis est le titre d'un ouvrage paru en 1970 et qui illustre bien le fait que de nombreux chimistes organiciens plaçaient la synthèse totale au rang d'art [1], et c'est toujours le cas. Depuis cette période, cette discipline a considérablement progressé, à tel point que l'administration de la science considère qu'elle a atteint un tel degré de maturité qu'il n'est plus nécessaire de la financer. Ce genre d'affirmation n'est pas nouveau, puisque l'illustre Berthelot affirmait déjà qu'il n'y avait plus rien à découvrir en chimie. La synthèse est un art vivant et en constante évolution dont l'impact industriel, et donc économique, est important. L'évolution de la société, la prévalence de considérations écologiques, la raréfaction de certaines matières premières et de certains métaux de transition, en particulier le palladium, entraînent de nouveaux défis à rele-

ver, que ce soit au niveau de la réaction chimique élémentaire ou du schéma général de synthèse d'une molécule complexe.

Par synthèse totale, on entend généralement synthèse totale de substances naturelles et/ou de molécules complexes, encore que de simples molécules telles que le cubane ou le prismane ne soient pas des cibles à dédaigner. La synthèse des produits naturels a longtemps été le moyen d'établir leur structure et la préparation d'un « authentique » était l'ultime confirmation de la structure de molécules complexes. En l'absence de cristaux susceptibles d'offrir une structure par diffraction des rayons X et malgré les progrès liés à la puissance des spectroscopies modernes et notamment de la RMN, seule la synthèse permet d'établir la structure exacte des molécules ; ceci est particulièrement vrai lorsque

des centres stéréogènes sont présents sur des chaînes linéaires. « Chasing molecules that were never there: misassigned natural products and the role of chemical synthesis in modern structure elucidation » est le titre provocateur d'une récente publication par K.C. Nicolaou qui souligne l'importance de la synthèse dans l'établissement des structures [2].

À côté de ces considérations académiques, il faut aussi reconnaître que la synthèse a un rôle capital dans le monde industriel, en particulier dans celui de l'industrie pharmaceutique. Que la synthèse soit simple comme celle de l'aspirine, ou incroyablement complexe comme celle de l'éribuline, un anticancéreux inspiré d'un produit naturel marin et récemment mis sur le marché, c'est bien des réacteurs chimiques que sortent la plupart des médicaments d'aujourd'hui. La France a joué un rôle pionnier dans le domaine des synthèses industrielles avec, par exemple, l'école Roussel-Uclaf dont la synthèse totale de stéroïdes a rendu obsolète l'hémisynthèse Marker des Américains. Peu à peu, grâce à la mise au point de réactions efficaces et sélectives, le monde industriel a fait reculer le nombre limite d'étapes séparant le procédé développable de celui purement académique. La synthèse académique initiale, généralement plus longue, est néanmoins indispensable, car c'est celle qui permet de jauger les propriétés du produit et d'examiner la faisabilité de sa préparation. La synthèse industrielle d'anticoagulants en 1999 par Sanofi et le lancement en 2013 par Eisai de l'halaven™ (éribuline), utilisé contre le cancer du sein, illustrent ces propos.

La question de la synthèse idéale a été largement discutée, notamment en termes d'économie, et un consensus se dégage autour d'une définition proposée par J.B. Hendrickson en 1975 : la synthèse idéale doit créer une molécule complexe dans une séquence utilisant des réactions n'impliquant pas d'intermédiaire ni de refunctionalisation, pour conduire, au final, à la molécule cible avec le squelette désiré et toutes les fonctions en place [3]. On peut ajouter que la synthèse idéale implique de partir d'un produit de départ bon marché, d'atteindre le composé en un nombre très restreint d'étapes, avec un minimum de déchets et avec un rendement global avoisinant les 100 %.

On renverra le lecteur intéressé vers des textes modernes illustrant ces discussions [4] pour nous focaliser essentiellement sur la réaction élémentaire d'un schéma de synthèse et nous essayerons de répondre à la question : qu'est-ce qui a réellement fait progresser le domaine dernièrement ? Probablement la mise au point de nouveaux outils synthétiques qui ont fait évoluer les réactions en les rendant plus sélectives [5]. Si on considère que les réactions élémentaires doivent être efficaces, sélectives et fournir un produit propre avec un bon rendement, on se rend compte que des catalyseurs et des réactifs sélectifs (régio-, stéréo- et chimiosélectifs) et éco-compatibles rendent alors les réactions économiques en atomes et qu'ils sont à l'origine des progrès en synthèse. Ces catalyseurs et ces réactifs permettent alors de mettre en place des stratégies convergentes, flexibles et économiques en nombre d'étapes, permettant d'accéder efficacement à des molécules complexes. La bonne utilisation de catalyseurs et de réactifs peut transformer une synthèse fastidieuse en une synthèse pratique et efficace, qui peut alors être conduite sur grande échelle en un minimum de temps et avec un minimum de chimistes.

Les réactions qui ont fait faire un bond en avant à la synthèse de molécules complexes sont assez peu nombreuses, mais il faut reconnaître qu'elles ont eu un impact considérable dans le domaine. Ce sont, en particulier, les

réactions d'aldolisation diastéréosélectives et énantiosélectives, les réactions d'oxydoréduction énantiosélectives métallo-catalysées et les réactions de couplage métallo-catalysées. Si ces deux derniers types de réactions ont été récompensés par des prix Nobel, il n'y a aucun mystère : c'est parce qu'elles sont très utiles aux chimistes de synthèse et qu'elles ont pu être transposées à l'échelle industrielle. Leur sélectivité fait aussi leur force ; quand elles font intervenir un catalyseur, le catalyseur mis en jeu possède un turn-over important. En utilisant ces réactions, le schéma de synthèse de molécules complexes est hautement simplifié.

Réactions d'aldolisation diastéréosélectives et énantiosélectives

L'aldolisation, c'est-à-dire la condensation d'un énolate sur un aldéhyde, est un grand classique de la chimie organique pour créer des liaisons carbone-carbone, mais autrefois, cette réaction était considérée comme « sale » car on ne savait pas contrôler la production des énolates. Il en va autrement maintenant et les réactions d'aldolisation diastéréosélectives, en particulier celles de type Evans-Heathcock, sont largement utilisées pour contrôler deux centres stéréogènes contigus en prenant appui sur une copule chirale [6]. Selon la configuration absolue du centre stéréogène de la copule chirale et/ou les conditions réactionnelles utilisées, les diastéréosélectivités et les énantiosélectivités des produits de condensation aldolique sont excellentes et les quatre diastéréomères peuvent être obtenus de façon sélective. Signalons que les conditions devant être utilisées pour transformer les produits de condensation aldolique en dérivés d'acides doivent être douces pour ne pas épimériser les centres stéréogènes créés. La lithine, LiOH, s'est révélée être un réactif de choix pour couper la copule chirale et obtenir des acides carboxyliques [7] (figure 1).

La réaction de condensation aldolique a permis de contrôler un certain nombre de centres stéréogènes lors de la synthèse du discodermolide, un puissant antitumoral inhibant la dépolymérisation des microtubules et qui est actif sur les cellules résistantes au taxol. Ce produit ayant été isolé en très petite quantité d'une éponge marine, *Discodermia dissoluta*, il n'était pas possible de poursuivre les tests biologiques. Seule la synthèse totale pouvait permettre d'obtenir des quantités suffisamment importantes pour poursuivre les études biologiques. Dans un premier temps, la synthèse a été réalisée par des équipes universitaires, en particulier celles d'A.B. Smith III [8], de S. Schreiber [9] et de I. Paterson [10]. Grâce à la combinaison de ces trois synthèses, 60 g de discodermolide ont été obtenus par les chimistes de chez Novartis en 39 étapes avec 17 purifications ! Quarante-trois chercheurs ont participé à l'opération pendant vingt mois ! (figure 2). Les essais cliniques de phase I ont été réalisés, mais, malheureusement, le produit a révélé une toxicité importante entraînant l'arrêt du projet « discodermolide » [11].

Même si les réactions de condensation aldolique de type Evans n'ont pas posé de problèmes lors de la montée en

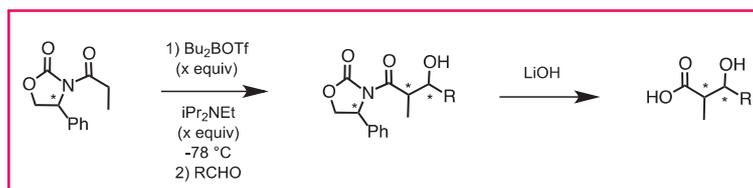


Figure 1.

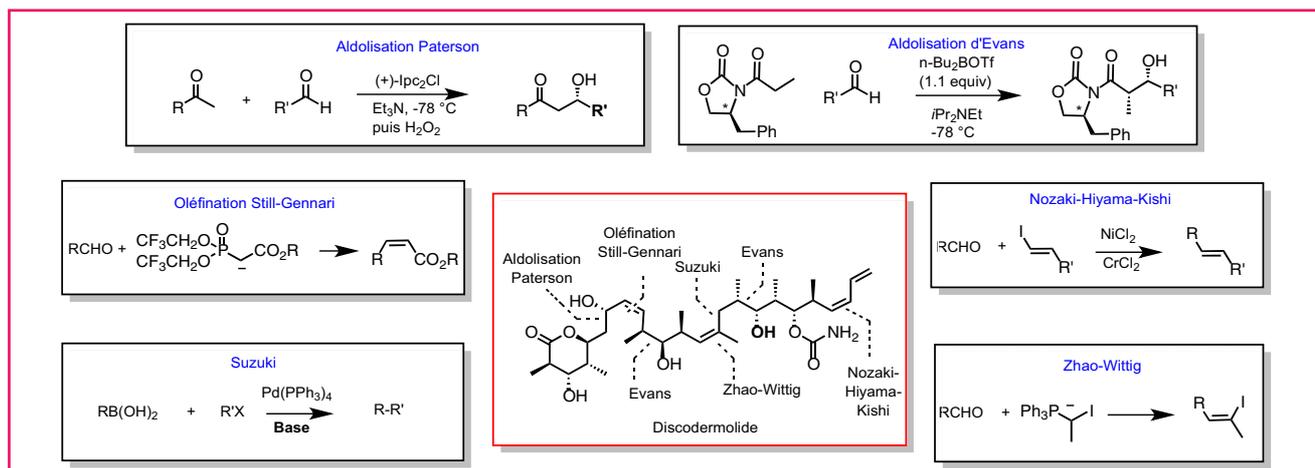


Figure 2.

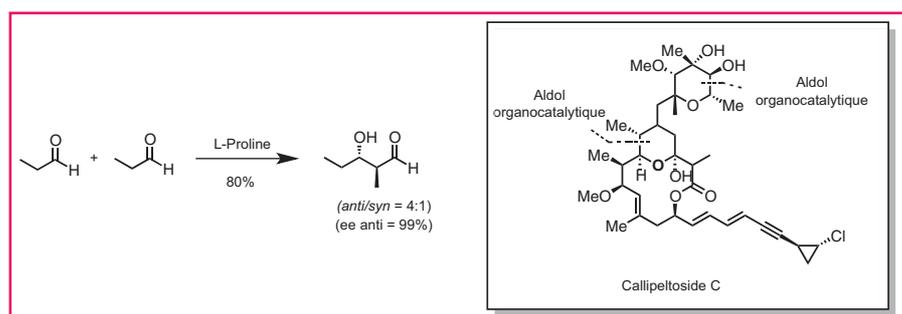


Figure 3.

échelle, celles-ci ne sont pas catalytiques et entraînent donc des étapes de purification. Il était ainsi important de mettre au point de nouvelles méthodes de condensation aldolique énantiosélectives. La réaction de condensation aldolique intramoléculaire catalysée par la L-proline, mise au point par Hajos [12] et indépendamment par Eder, Sauer et Wiechert [13] dans les années 1970, a été remise au goût du jour [14]. Des dérivés de la proline ont permis de réaliser des condensations aldoliques avec de bons excès énantiomériques. Le produit de condensation aldolique utilisant la proline ou dérivés (5 à 30 mol %) est principalement *anti* et les rapports *anti/syn* sont en général compris entre 4 : 1 et 20 : 1. Cette réaction a, par exemple, été utilisée deux fois dans la synthèse du callipeltoside C [15] (figure 3).

Réactions d'oxydation et de réduction énantiosélectives

Si on considère le principe de la synthèse idéale, les réactions d'oxydation et de réduction devraient être bannies des schémas de synthèse ; le concept de synthèse isohypsique (réactions dans lesquelles le degré d'oxydation est conservé) a été introduit dans les années 1970 par Jean Mathieu et ses collègues de Roussel-Uclaf pour qualifier cette exigence liée à l'économie des procédés [16]. Cependant, nous sommes encore loin de pouvoir éviter ce type de réactions qui ont aussi fait l'objet d'améliorations considérables.

Réactions de réduction énantiosélectives

Dans les années 1960, suite au développement d'un catalyseur d'hydrogénation au rhodium soluble, par Osborn

et Wilkinson [(PPh₃)RhCl] [17], et à la synthèse de phosphines chirales par Horner d'une part [18] et Mislow d'autre part [19], Knowles chez Monsanto allia le rhodium et les phosphines chirales pour synthétiser un complexe de rhodium soluble optiquement actif et il démontra, dès 1968, qu'il était possible de réaliser une hydrogénation énantiosélective d'oléfines en utilisant un complexe de rhodium optiquement actif [20]. Au départ, les excès énantiomériques étaient faibles (ee = 15 %), mais la preuve de concept était faite et d'autres

chercheurs comme Horner [21], Kagan [22], Morisson [23], pour n'en citer que quelques-uns, ont obtenu des résultats similaires à ceux obtenus par Knowles, ce qui a permis de frayer un chemin de choix à la catalyse énantiosélective.

À l'heure actuelle, l'hydrogénation d'oléfines en présence de complexes de rhodium ou d'autres complexes métalliques (iridium, ruthénium...) a permis d'accéder à des produits d'hydrogénation avec des excès énantiomériques supérieurs à 98 %. La première hydrogénation énantiosélective industrielle a été réalisée chez Monsanto sur un acide aminé, la L-DOPA, utilisée dans le traitement de la maladie de Parkinson, et qui a été obtenue avec un excès énantiomérique de 95 %, grâce à l'utilisation d'une phosphine chirale, le DiPAMP [24]. Par la suite, Noyori, Takaya *et coll.* ont montré que la réduction d'oléfines substituées pouvait être réalisée avec d'autres catalyseurs en utilisant des complexes de ruthénium possédant une diphosphine chirale, le BINAP [25]. Cette réaction d'hydrogénation a permis de synthétiser à l'échelle industrielle un anti-inflammatoire, le (S)-naproxène, avec un excellent rendement et un excellent excès énantiomérique [26] (figure 4). Les molécules obtenues par hydrogénation énantiosélective peuvent être utilisées pour accéder à des molécules complexes et créer un centre stéréogène en α ou en β d'un acide carboxylique.

Si l'hydrogénation est une méthode efficace pour réduire des doubles liaisons substituées, elle permet également de réduire des cétones, pouvant être substituées en α et/ou en β avec d'excellents rendements et d'excellents excès énantiomériques, contrôlant un ou deux centres stéréogènes. Le catalyseur BINAP-Ru inventé par Noyori *et coll.* permet de réaliser une haute reconnaissance chirale d'une grande variété de cétones [27]. Par la suite, d'autres ligands phosphorés ont été synthétisés et utilisés dans cette réaction

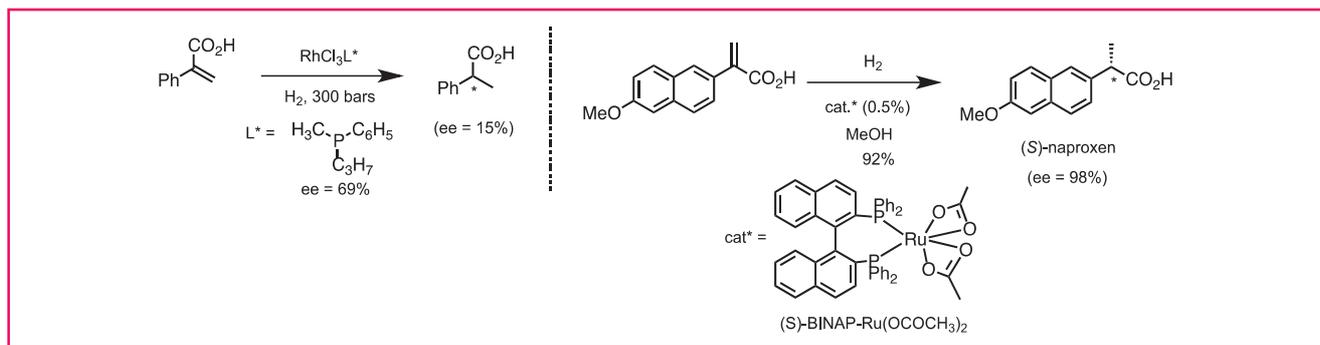


Figure 4.

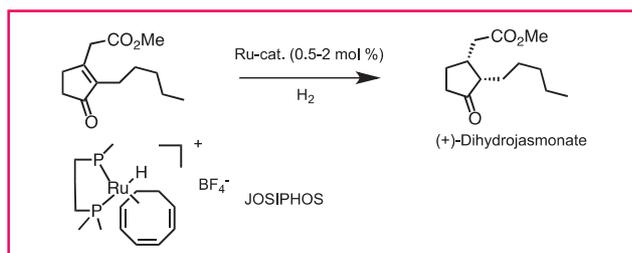


Figure 5.

d'hydrogénation énantiosélective. Cette réaction est très « face sélective », c'est-à-dire que quels que soient les groupements polaires ou apolaires présents dans la molécule, quelle que soit la configuration des centres stéréogènes présents dans la molécule, la réaction est sous le contrôle du catalyseur. Un catalyseur avec une configuration donnée introduira un centre stéréogène avec une configuration donnée et le produit sera obtenu avec un excellent excès énantiomérique. Cette réaction est bien supérieure aux méthodes biocatalytiques utilisant par exemple la levure de boulanger. Une version de l'hydrogénation énantiosélective de Noyori a été utilisée pour accéder, par exemple, au dihydrojasmonate de méthyle qui est utilisé en parfumerie [28] (figure 5).

Des hydrogénations énantiosélectives de cétones sont également possibles avec des catalyseurs au ruthénium, ce qui permet d'accéder aux alcools correspondants avec de bons excès énantiomériques. Cette réduction a été utilisée pour contrôler trois centres stéréogènes de la chaîne latérale d'une molécule complexe, la mirabaline, un antitumoral potentiel [29] (figure 6).

Réactions d'oxydation

La production de produits d'oxydation optiquement actifs avec de bons excès énantiomériques, utilisant des procédés catalytiques, est d'une très grande importance. Les réactions d'oxydation énantiosélectives d'alcènes telles que les réactions d'époxydation de Sharpless-Katsuki, de Jacobsen et les réactions de dihydroxylation énantiosélectives de Sharpless font partie de ces réactions. L'oxydation des oléfines en époxydes est connue et pratiquée depuis très longtemps, mais ce n'est qu'en 1980 qu'est apparue l'époxydation énantiosélective de Sharpless-Katsuki qui permet de transformer des alcools allyliques en époxydes optiquement actifs en utilisant une quantité stœchiométrique de $Ti(iOPr)_4$, un dialkyl tartrate et un donneur d'atomes d'oxygène, le peroxyde de *tert*-butyle (TBHP) [30]. Bien sûr, comme les deux énantiomères des dialkyl tartrates peuvent être obtenus à partir des deux énantiomères de l'acide tartrique, les deux époxydes énantiomères sont accessibles.

Ce n'est que six ans plus tard qu'une découverte capitale a été réalisée, à savoir l'addition de tamis moléculaire au milieu réactionnel, qui a permis d'utiliser une quantité catalytique de $Ti(iOPr)_4$ (5-10 mol %), et de transformer cette réaction en un procédé industriel [31]. La réaction d'époxydation de Sharpless-Katsuki est l'une des rares réactions avec la réaction de réduction de type Noyori à être « face sélective ». Les oxydations de l'alcool allylique en (*R*)- et (*S*)-glycidol ont été les premières réactions d'époxydation de Sharpless-Katsuki menées à l'échelle industrielle (Arco Chemical) [32]. La synthèse de petites molécules peut permettre un accès efficace à des molécules plus complexes. Par exemple, l'époxyde **A'** énantiomériquement pur, issu de l'époxydation

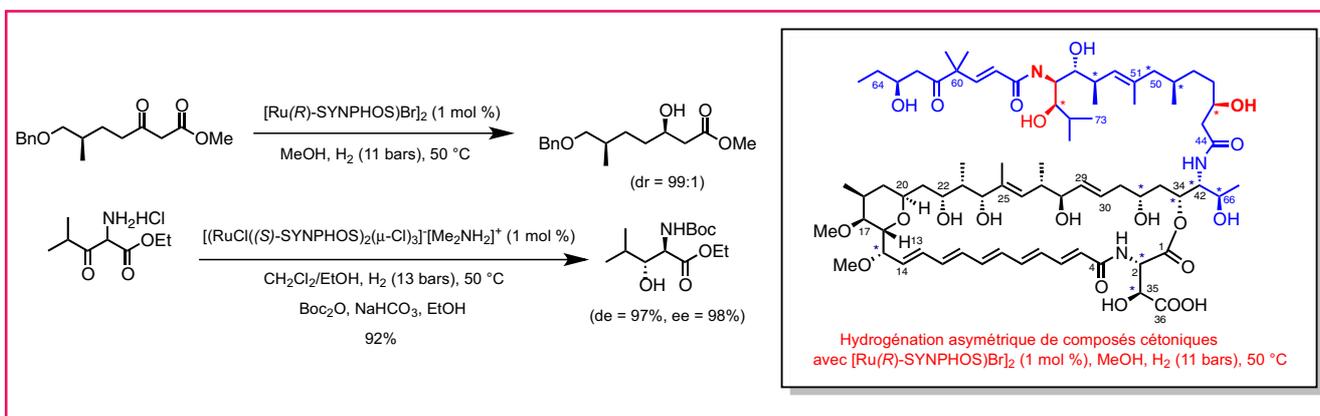


Figure 6.

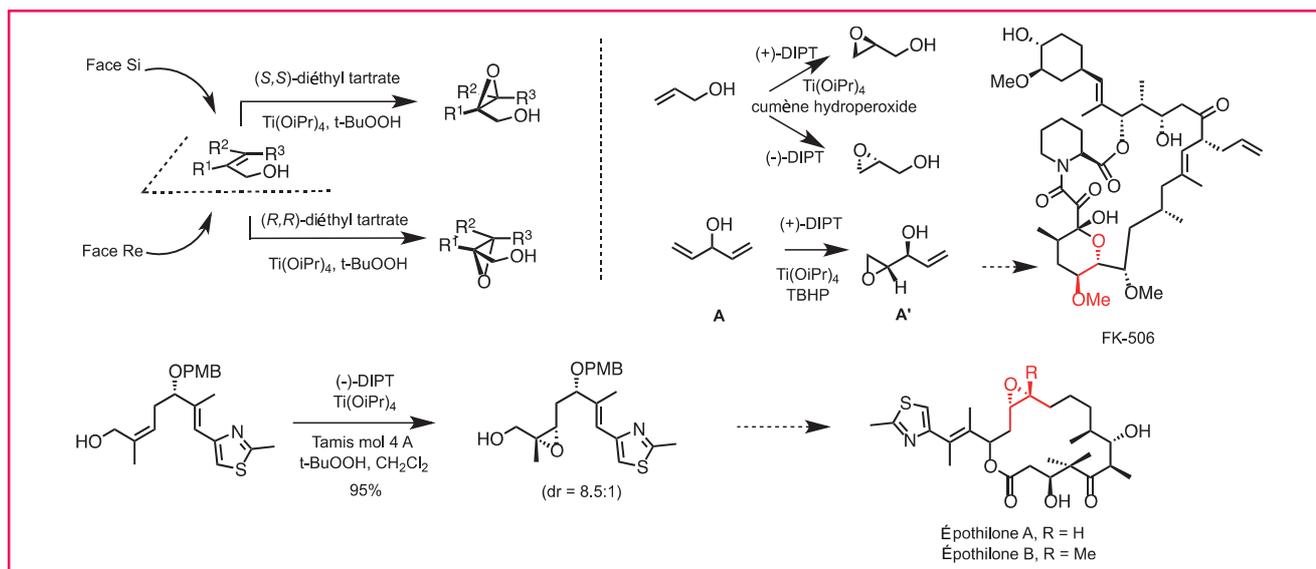


Figure 7.

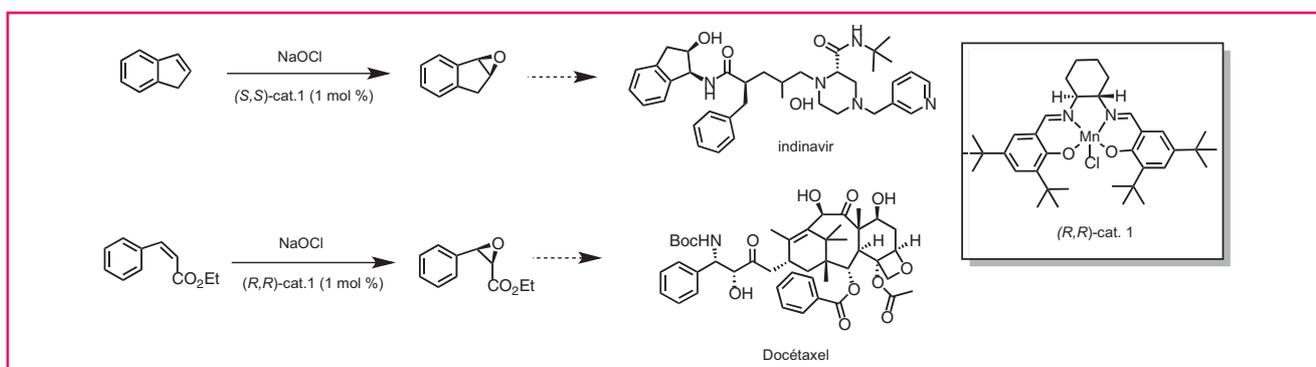


Figure 8.

du divinyl méthanol **A**, est utilisé comme intermédiaire dans la synthèse de l'immunosuppresseur FK-506 (tacrolimus, Merck) [33]. Comme ces réactions d'époxydation sont très stéréosélectives, elles peuvent être utilisées pour réaliser des transformations fonctionnelles pour atteindre des molécules complexes telles que l'épothilone B, un anticancéreux ayant reçu son autorisation de mise sur le marché en 2007 aux États-Unis [34] (figure 7).

Même si la réaction de Sharpless-Katsuki possède certaines limites (elle est effectuée principalement sur des alcools allyliques de configuration *E* afin d'obtenir de bons excès énantiomériques), elle permet de produire des époxydes optiquement actifs industriellement et d'accéder à des molécules complexes optiquement actives beaucoup plus rapidement et avec moins de déchets que lorsque la réaction d'époxydation est menée en série racémique puisque, dans ce dernier cas, 50 % du produit de départ sont perdus, car il faut éliminer soit un énantiomère, soit un diastéréoisomère. Cette réaction d'époxydation énantiosélective a donc un impact économique important.

Au début des années 1990, Jacobsen *et coll.* ont développé une méthode d'époxydation asymétrique d'alcènes *Z* en présence de 1 % de catalyseur au manganèse et d'hypochlorite [35]. Cette réaction est réalisée à l'échelle de la tonne (Chirex) et les synthons qui en dérivent sont de bons points de départ vers des molécules complexes. L'époxydation de l'indène a été réalisée pour obtenir un précurseur de l'indinavir

(fabriqué chez Merck), un inhibiteur de protéases utilisé dans les trithérapies antivirales (figure 8). On peut encore citer l'époxydation du *cis*-éthyl-3-phénylglycinate, un intermédiaire dans la synthèse du taxotère, commercialisé sous le nom de docétaxel, produit utilisé dans le traitement des cancers du sein métastatique, du poumon et de la prostate [36] (figure 8). Signalons que les alcènes de configuration *E* ne sont pas transformés en époxydes avec de bons excès énantiomériques.

Une autre possibilité, permettant d'obtenir des époxydes chiraux, consiste à partir de 1,2-diols optiquement actifs et à les transformer en époxydes. En 1987, Sharpless *et coll.* ont développé un processus catalytique de formation de diols vicinaux utilisant une amine tertiaire chirale (la dihydroquinine), du tétroxyde d'osmium en quantité catalytique et un agent de réoxydation tel qu'un oxyde d'amine ou du ferricyanure de potassium [37]. Cette réaction a été améliorée par les industriels et elle est réalisée à grande échelle sur le *m*-chlorostyrène (4 000 L) [38] (figure 9).

Réactions de couplage (Heck, Suzuki, Stille, Sonogashira, Negishi, métathèse)

Les réactions de couplage catalysées par les métaux de transition ont révolutionné la synthèse organique au XX^e

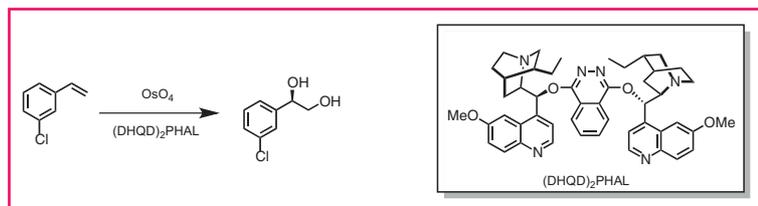


Figure 9.

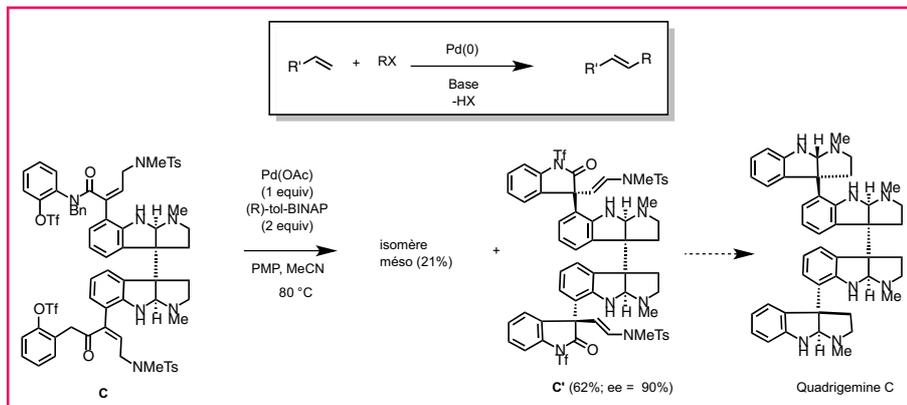


Figure 10.

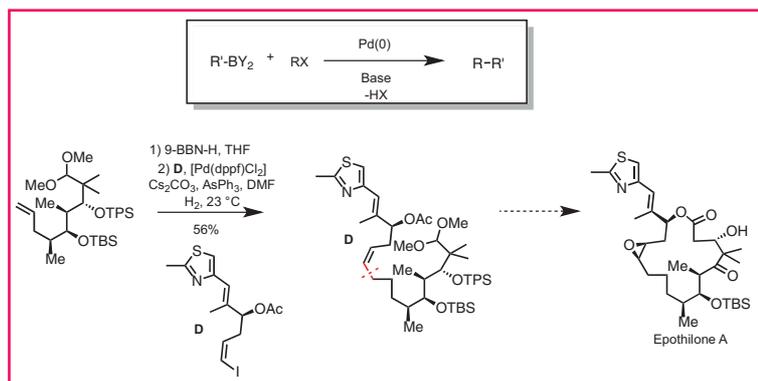


Figure 11.

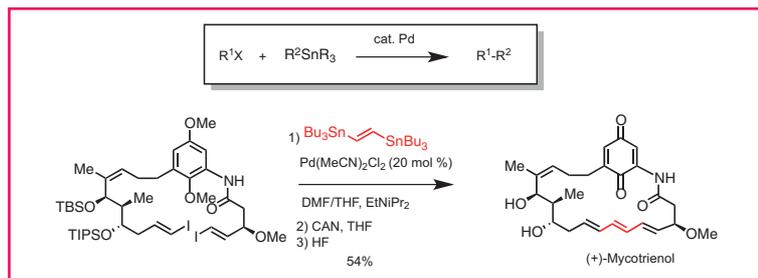


Figure 12.

siècle. Les plus utilisées sont certainement les réactions de Heck, Stille, Suzuki-Miyaura et la réaction de métathèse, sans oublier les réactions de Negishi et de Sonogashira. Dans le cas des réactions de Heck, Suzuki, Stille, Sonogashira et Negishi, même si les catalyseurs à base de palladium sont toxiques et chers, ces catalyseurs permettent d'accéder rapidement et efficacement à des molécules d'intérêt du fait de leur chimiosélectivité, voire de leur énantiosélectivité lorsqu'un ligand chiral est ajouté au milieu réactionnel. Comme le dit le professeur A. Furstner : « [...] *qui n'a pas pris un médicament issu d'un couplage de Suzuki, ou de Heck... ?* »

Qui aurait pensé que la réaction de Heck, qui était au départ un couplage effectué avec des sels de mercure, puisse devenir une réaction utile pour préparer des composés à haute valeur ajoutée ? Qui aurait financé l'étude d'une telle réaction ? Probablement personne... surtout à l'heure actuelle. Le mercure a depuis été remplacé par du palladium et les produits de couplage entre des dérivés halogénés insaturés ou des triflates (alkyle, aryle ou vinyle) avec un alcène souvent déficient en électrons (acrylate, acrylonitrile...) en présence d'une base (triéthylamine, carbonate de potassium, acétate de sodium) permettent d'accéder à des alcènes substitués fonctionnalisés. La réaction est robuste et permet, par exemple, de produire des composés à l'échelle de la tonne par année comme un herbicide (le prosulfuran), un écran solaire (4-méthoxycinnamate de 2-éthylhexyle), un antiasthmatique (le singulier) ou le naproxène [39]. En ajoutant des ligands chiraux, la réaction peut produire des composés optiquement actifs et notamment des molécules naturelles complexes [40]. Grâce à la réaction de Heck énantiosélective, un précurseur de la quadrigemine C, un antitumoral potentiel, a été obtenu avec un excellent rendement et un très bon excès énantiomérique (figure 10) [41].

Quant à la réaction de Suzuki, elle permet de réaliser des couplages entre un acide boronique et un dérivé halogéné et elle a été utilisée pour réaliser la synthèse de nombreuses molécules naturelles complexes et/ou biologiquement actives [42], en particulier l'épothilone, classe de molécules cytotoxiques récemment introduites sur le marché comme anticancéreux [43] (figure 11).

Que dire de la réaction de Stille, du point de vue éco-compatibilité, quand on réalise un couplage entre un dérivé halogéné et un dérivé de l'étain ? Malgré la toxicité du palladium et de l'étain, cela n'empêche pas les industriels d'effectuer des réactions de couplage de type Stille pour accéder à des composés d'intérêt de façon très rapide [44]. Dans le cas de molécules complexes, telles que le cystothiazole, un couplage de Stille a été utilisé pour accéder à cette molécule [45], et dans le cas du (+)-mycotriénol, un couplage de type Stille tandem, impliquant une oléfine bis-stannylée, a permis d'obtenir le macrocycle de cette molécule complexe rapidement [46] (figure 12). Signalons que les réactions de type Negishi et Sonogashira sont également très sélectives et permettent d'accéder à des molécules complexes.

Si on considère les réactions de couplage catalysées par le palladium, elles permettent d'accéder efficacement à des molécules complexes, mais les réactions sont souvent sensibles aux conditions réactionnelles et la mise au point des conditions est souvent laborieuse. En revanche, la mise au point de catalyseurs permettant d'effectuer des métathèses d'oléfines a été une révolution dans les réactions de couplage. Cette réaction simple à mettre en œuvre, grâce à l'utilisation de catalyseurs résistant à l'air et à l'humidité, a permis de modifier les stratégies de synthèse et les chimistes organiciens n'ont plus peur de former des liaisons carbone-carbone pour construire des petits cycles, des cycles moyens, et même des macrocycles en utilisant la fermeture de cycle par métathèse (RCM).

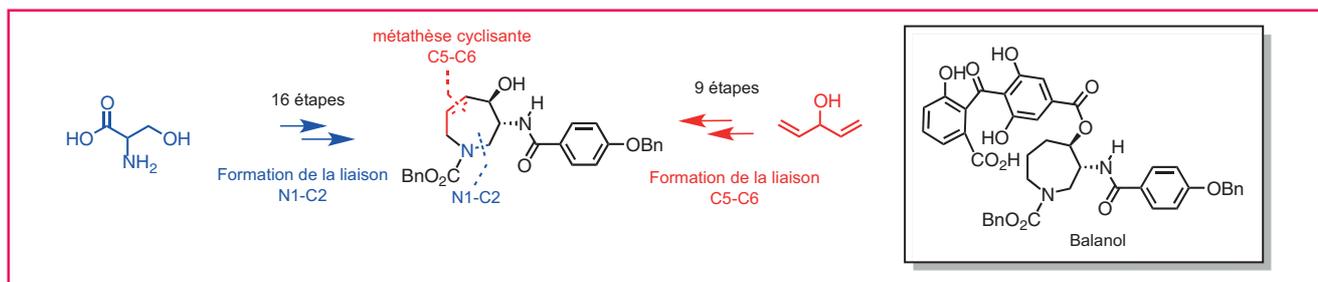


Figure 13.

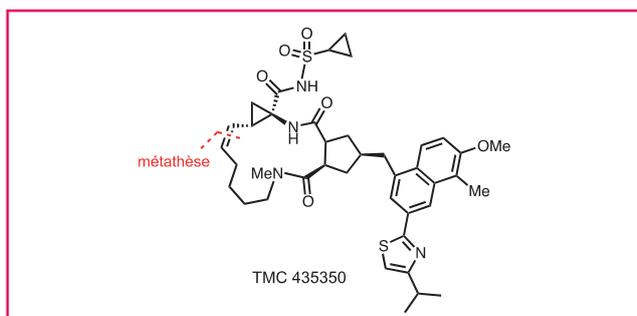


Figure 14.

Avant la maîtrise de la réaction de métathèse, les chimistes disposaient de la réaction de Wittig et réactions dérivées ainsi que des oléfinations de Julia et de Peterson pour créer des doubles liaisons carbone-carbone intra- et intermoléculairement ; ils disposaient également des réactions de couplage au palladium. L'utilisation des réactions de Wittig et réactions dérivées ou des réactions de Julia et de Peterson entraîne le rejet d'un grand nombre d'atomes, alors que la réaction de métathèse d'oléfines permet la création de doubles liaisons carbone-carbone avec comme seul déchet l'éthylène (6 atomes) comparativement, par exemple, à la réaction de Wittig-Horner pour laquelle 35 atomes sont rejetés dans la nature. Les réactions de couplage au palladium demandent une mise au point des conditions réactionnelles qui peut se révéler fastidieuse. Si jusqu'en 2010, seule la formation de doubles liaisons de configuration *E* était possible par métathèse croisée, grâce à la synthèse de nouveaux catalyseurs, l'obtention de doubles liaisons de configuration *Z* est désormais possible [47]. Cette réaction a été utilisée pour réaliser la synthèse de nombreuses molécules complexes [48].

Dans le cas de la métathèse cyclisante, prenons l'exemple du balanol, un azépane produit par *Verticillium balanoides* et *Fusarium merismoides*. Dû à sa structure intéressante et à son activité inhibitrice importante de la protéine kinase C, l'accès au balanol et à des dérivés, qui pourraient se révéler plus actifs et plus sélectifs que le produit naturel lui-même, est devenu un défi synthétique pour les chimistes. Des synthèses ont donc été envisagées et une première synthèse du balanol a été réalisée en 1994 à partir d'un acide aminé, la D-sérine [49] (figure 13). En utilisant des réactions chimiques traditionnelles, l'intermédiaire **B** a été obtenu en seize étapes, l'étape clé étant la construction d'une liaison C-N. Signalons que cette synthèse est peu modulable. En revanche,

six ans plus tard, grâce à l'utilisation de la métathèse cyclisante d'oléfines, le même intermédiaire **B** a été obtenu en neuf étapes via un composé insaturé, l'insaturation étant introduite dans le cycle à sept chaînons par réaction de métathèse cyclisante [50].

La synthèse du balanol est un exemple parmi un grand nombre de synthèses de molécules complexes réalisées par les universitaires. Il est important de signaler que la réaction de métathèse de fermeture de cycle n'est pas uniquement utilisée par les universitaires pour la beauté de l'art et pour répondre à certains critères, elle est également utilisée dans l'industrie pour préparer des kilogrammes de composés, en particulier le siméprévir, ou TMC 435350 (Janssen Pharmaceuticals), un inhibiteur de la protéase du virus de l'hépatite C récemment approuvé par les autorités de santé aux États-Unis et en France [51] (figure 14).

Signalons qu'il existe une diversité de réactions de métathèse d'oléfines, fermeture de cycle, métathèse croisée, ouverture de cycle..., mais également des métathèses entre deux alcynes, entre un alcyne et un alcène possédant ou non des hétéroatomes, si bien qu'en mélangeant toutes ces possibilités, de nombreuses stratégies d'accès aux molécules complexes peuvent être envisagées et une grande variété de squelettes peuvent être atteints.

Il reste encore des progrès à faire dans les réactions de couplage afin de pouvoir remplacer les métaux de transition toxiques et chers comme le palladium par des métaux non toxiques tels que le fer, mais il est important de signaler que si un industriel a une molécule très active entre les mains, il n'hésitera pas à en faire la synthèse en utilisant des métaux toxiques à partir du moment où l'accès à cette molécule est rapide et efficace. C'est le cas par exemple de l'éribuline, un anticancéreux approuvé par la FDA en 2010 et mis sur le marché par Eisai Co. sous le nom de halaven™ (figure 15). Ce composé est issu de la simplification structurale d'un produit naturel, l'halichondrine A, dont la synthèse a été réalisée par l'équipe de Kishi [52]. Signalons que la synthèse de

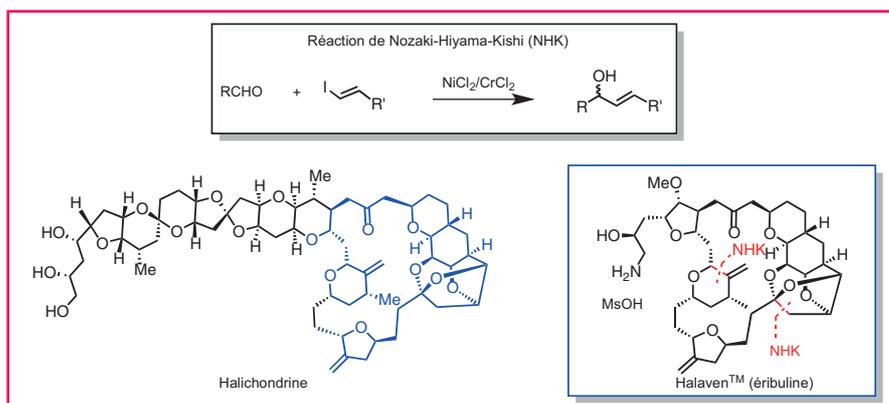


Figure 15.

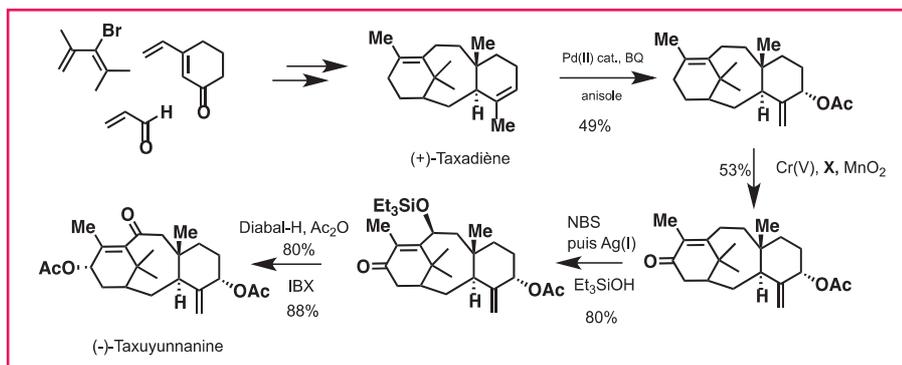


Figure 16.

l'éribuline à l'échelle du gramme fait intervenir deux réactions de couplage de type Nozaki-Hiyama-Kishi utilisant des complexes de Ni/Cr ($\text{NiCl}_2/\text{CrCl}_2$) et on ne peut pas dire que les sels de nickel et de chrome ne soient pas toxiques, mais les réactions de couplage sont efficaces et sélectives [53] ! Bien entendu, durant la fabrication, l'exposition à ces métaux est contrôlée et leur teneur résiduelle dans le produit final a fait partie des critères d'acceptation du dossier.

En guise de conclusion

Malgré les efforts continus des chimistes pour améliorer le rendement des réactions et l'efficacité des schémas de synthèse, il reste encore beaucoup à faire et beaucoup de place pour inventer de nouveaux catalyseurs et réactifs pour s'approcher de la synthèse parfaite qui se doit d'être rapide, flexible, économique et écologique. Dans la recherche de la rapidité, le chimiste a souvent tenté de copier la nature, au moins lorsque la biosynthèse des molécules cibles était connue. C'est le cas par exemple des terpènes ou des stéroïdes pour lesquels la nature utilise un précurseur acyclique qu'une enzyme, telle que l'oxydosqualène cyclase, transforme en dérivé polycyclique, formant dans le cas des triterpènes cinq liaisons carbone-carbone en une seule opération avec, bien entendu, une parfaite diastérotaxiosélectivité. Ce type de réactions entre dans la catégorie des réactions en cascade biomimétique et de nombreux exemples sont répertoriés dans la bibliographie [4]. L'une des forces de la nature est d'être aussi capable de fonctionnaliser des centres non activés en utilisant, par exemple, la machinerie des cytochromes. Depuis longtemps, les chimistes ont tenté d'utiliser ces transformations et l'un des plus beaux exemples est la synthèse de l'aldostérone par Barton *et coll.* [54]. Dans ce cas précis, c'est une réaction de voisinage qui permet la fonctionnalisation d'un méthyle porté par un carbone quaternaire, le réactif étant la lumière. De nombreuses tentatives ont été faites pour tenter de domestiquer ces réactions de fonctionnalisation et ce n'est que récemment que Baran *et coll.* en ont démontré l'importance lors d'une synthèse de sesquiterpènes, puis de dérivés du taxane [55] (figure 16).

La fonctionnalisation à distance, la mise au point de réactions permettant la création de multiples liaisons en « un seul pot » et la conception de synthèses sans groupes protecteurs, faisant intervenir des méthodes très sélectives, sont actuellement des réactions qui sont explorées de plus en plus par les chimistes, ou bien elles existent et doivent être améliorées, ou bien elles doivent être mises au point. Pourtant, il existe d'autres méthodes ou réactions qui se trouvent aux frontières de la chimie et de la biologie et qui restent à explorer. Le détournement des voies de biosynthèse est l'un des

moyens les plus puissants pour synthétiser rapidement de nouvelles molécules le plus souvent complexes. Par exemple, en fournissant à l'organisme producteur des précurseurs « non naturels », ceux-ci peuvent être transformés en molécules complexes qui ne seront plus naturelles, mais dont la structure sera assez proche du produit naturel et de ce fait, une librairie d'analogues peut alors être obtenue [56]. Cette voie a été exploitée par Leadlay *et coll.* dans la synthèse d'analogues de la rapamycine en se servant du micro-organisme de base et de précurseurs originaux, ce qui a rapidement fourni des

analogues qu'il aurait été difficile de produire dans le même intervalle de temps par synthèse purement chimique [57]. Bien entendu, tout ceci est aussi une question de rendements chimiques, qui ne deviennent acceptables qu'après un long travail d'optimisation, la génération et le criblage de milliers de mutants. Comme les voies de biosynthèse sont de mieux en mieux connues, il est maintenant possible de transférer les enzymes correspondants dans le génome de levures mutantes, et c'est ainsi qu'une grande partie des stéroïdes sont produits par fermentation à partir de glucose ou d'autres sources simples de carbone. L'artémisinine, un antimalarien issu de la médecine traditionnelle chinoise, était jusqu'à présent extraite d'une armoise, *Artemisia annua*, et elle est maintenant produite à l'échelle industrielle par fermentation chez Sanofi en Italie.

Si de nouveaux catalyseurs et de nouveaux réactifs permettent de faire évoluer la synthèse de molécules complexes, l'apparition de nouvelles techniques sur le marché est également un facteur favorable à l'évolution de la synthèse (microondes, réactions en flux continu). Qu'il nous soit permis de citer, pour terminer, un article brièvement apparu sur Internet dans les ASAP d'un journal sérieux, *Drug Discovery Today*, et qui s'intitulait « DrugPrinter: print any drug instantly ». Très sérieusement, l'auteur de l'article proposait d'utiliser une imprimante 3D, spécialement conçue, pour assembler des atomes, formant ainsi des molécules presque aussi facilement qu'on peut les dessiner⁽¹⁾. Heureusement, ce papier a immédiatement soulevé tant de critiques que l'auteur a préféré le retirer, car des lecteurs non avisés auraient pu croire encore une fois que la synthèse appartenait aux sciences du passé.

Note et références

- (1) Voir www.3ders.org/articles/20140423-drugprinter-print-any-drug-instantly.html
- [1] *Art in Organic Synthesis*, N. Anand, J.S. Bindra, S. Ranganathan, Holden-Day, San Francisco, 1970.
- [2] Nicolaou K.C., Snyder A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, p. 1012.
- [3] Hendrickson J.B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, p. 5784.
- [4] Newhouse T., Baran P.S., Hoffmann R.W., *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, p. 3010.
- [5] *Modern Tools for the Synthesis of Complex Bioactive Molecules*, J. Cossy, S. Arseniyadis (eds), Wiley, 2012.
- [6] a) Evans D.A., McGee L.R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, p. 2876 ; b) Evans D.A., Nelson J.V., Vogel E., Taber T.R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, p. 3099 ; c) Evans D.A., *Pure Appl. Chem.*, **1981**, *53*, p. 1109 ; d) Walker M.A., Heathcock C.H., *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, p. 5747.
- [7] Evans D.A., Ellman J.A., Dorow R.L., *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, p. 1123.
- [8] Smith A.B., Beauchamp T.J., LaMarche M.J., Kaufman M.D., Qiu Y., Arimoto H., Jones D.R., Kobayashi K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, p. 8654.
- [9] Hung D.T., Nerenber J.B., Schreiber S.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, p. 11054.
- [10] Paterson I., Florence G.J., Gerlach K., Scott J.P., Sereinig N., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *39*, p. 377.

- [11] a) Mickel S.J., *Pure Appl. Chem.*, **2007**, *79*, p. 685 ; b) Freemantle M., *Chem. & Eng. News*, **2004**, *82*, p. 33.
- [12] a) Hajos Z.G., Parrish D.R., *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, p. 1615 ; b) Hajos Z.G., Parrish D.R., German Patent DE 2102623, **1971**.
- [13] Eder U., Sauer G., Wiechert R., German Patent DE 2014757, **1971**.
- [14] a) List B., Lerner R.A., Barbas C.F., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, p. 2395 ; b) List B., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, p. 7386 ; c) Nothrup A.B., MacMillan D.W.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, p. 6798.
- [15] a) Carpenter J., Nothrup A.B., Cung d.M., Wiener J.J.M., Kim S.-G., MacMillan D.W.C., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, p. 3568 ; b) voir aussi pour d'autres produits : Figueiredo R.M.F., Christmann M., *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, p. 2575.
- [16] Mathieu J., Panico R., Weill-Raynal J., *L'aménagement fonctionnel en chimie organique*, Hermann, **1977**.
- [17] Osborn J.A., Jardine F.H., Young J.F., Wilkinson G., *J. Chem. Soc. A*, **1966**, p. 1711.
- [18] Horner L., Winkler H., Rapp A., Mentrup A., Hoffman H., Beck P., *Tetrahedron Lett.*, **1961**, p. 161.
- [19] Korpium O., Mislow K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, p. 4784.
- [20] Knowles W.S., Sabacky M.J., *Chem. Commun.*, **1968**, p. 1445.
- [21] Horner L., Siegel H., Büthe H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1968**, *80*, p. 1034.
- [22] Dang T.P., Kagan H.B., *Chem. Commun.*, **1971**, p. 481.
- [23] Morrison J.D., Burnett R.E., Aguiar A.M., Morrow C.J., Phillips C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, p. 1301.
- [24] Knowles W.S., *Acc. Chem. Res.*, **1983**, *16*, p. 106.
- [25] Miyashita A., Yasuda A., Tanaya H., Toriumi K., Ito T., Souchi T., Noyori R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, p. 7932.
- [26] Ohta T., Takaya H., Noyori R., *Inorg. Chem.*, **1988**, *27*, p. 566.
- [27] a) Noyori R., Ohkuma T., Kitamura M., Takaya H., Sayo N., Kumobayashi H., Akutagawa S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, p. 5856 ; b) Kitamura M., Ohkuma T., Inoue S., Sayo N., Kumobayashi H., Akutagawa S., Ohta T., Takaya H., Noyori R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, p. 629 ; c) Noyori R., Kitamura M., Ohkuma T., *PNAS*, **2004**, *101*, p. 5356.
- [28] Dobbs D.A., Vanhessche K.P.M., Brazzi E., Rautenstrauch V., Lenoir J.Y., Genêt J.P., Wiles J., Bergens S.H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, p. 1992.
- [29] Echeverria P.-G., Prévost S., Cornil J., Féraud C., Reymond S., Guérintat A., Cossy J., Ratovelomanana-Vidal V., Phansavath P., *Org. Lett.*, **2014**, *16*, p. 2390.
- [30] Katsuki T., Sharpless K.B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, p. 5976.
- [31] a) Hanson R.M., Sharpless K.B., *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, p. 1922 ; b) Goa Y., Hanson R.M., Klunder J.M., Ko S.Y., Masamune H., Sharpless K.B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, p. 5765.
- [32] a) Klunder J.M., Ko S.Y., Sharpless K.B., *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, p. 3710 ; b) Dougherty W., Liotta F., Mondimore D., Shum W., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, p. 4389.
- [33] Kleemann A., Engel J., *Pharmaceutical Substances*, 4th ed., Thieme, Stuttgart, **2001**, p. 158.
- [34] Mulzer J., Mantoulidis A., Ohler E., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, p. 7725.
- [35] Zhang W., Loebach J.L., Wilson S.R., Jacobsen E.N., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, p. 2801.
- [36] Kleemann A., Engel J., *Pharmaceutical Substances*, 4th ed., Thieme, Stuttgart, **2001**, p. 1545.
- [37] Jacobsen E.N., Marko I., Mungall W.S., Schröder G., Sharpless K.B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, p. 1968.
- [38] Hartung J., Sharpless K.B., Patent US 5260461, **1993**.
- [39] de Vries J.G., *Can. J. Chem.*, **2001**, *79*, p. 1086.
- [40] Dounay A.B., Overman L.E., *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, p. 2995.
- [41] Dounay A.B., Hatanaka K., Kodanko J., Oestreich M., Overman L.E., Pfeifer L.E., Weiss M.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, p. 6261.
- [42] Chemler S.R., Trauner D., Danishefsky S.J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, p. 4544.
- [43] Harris A.C.R., Kuduck S.D., Balog A., Savin K., Glunz P.W., Danishefsky S.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, p. 7050.
- [44] a) Pattenden G., Sinclair D.J., *J. Organomet. Chem.*, **2002**, *653*, p. 261 ; b) Heravi M.J., Hashemi E., Azimian F., *Tetrahedron*, **2014**, *70*, p. 7.
- [45] a) Gebauer J., Arseniyadis S., Cossy J., *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, p. 2701 ; b) Colon A., Hoffman J.T., Gebauer J., Dash J., Rigby J.H., Arseniyadis S., Cossy J., *Chem. Commun.*, **2012**, p. 10508.
- [46] Masse C.E., Yang M., Salomon J., Panek J.S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, p. 4123.
- [47] a) Meek S.J., O'Brien R.V., Llaverai J., Schrock R.R., Hoveyda A.M., *Nature*, **2011**, *471*, p. 461 ; b) Endo K., Grubbs R., *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, p. 8525 ; c) Keith B., Endo K., Patel P., Grubbs R., *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, p. 693.
- [48] a) *Metathesis in Natural Product Synthesis*, J. Cossy, S. Arseniyadis, C. Meyer (eds), Wiley-VCH, **2010** ; b) Cossy J., *L'Act. Chim.*, **2011**, *348*, p. 70 ; c) Cossy J., Commandeur C., Commandeur M., *Techniques de l'Ingénieur*, **2012**, AF 6 232 ; d) Cossy J., Applications in the synthesis of natural and biologically active molecules, *Olefin Metathesis, Theory and Practice*, K. Grela (ed.), Wiley, **2014**, p. 285.
- [49] Nicolaou K.C., Bunnage M.E., Koide K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, p. 8402.
- [50] Furstner A., Thiel O.R., *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, p. 1738.
- [51] Raboisson P., de Kock H., Rosenquist A., Nilsson M., Salvador-Oden L., Lin T.-I., Roue N., Ivanov V., Wähling H., Wickström K., Hamelink E., Edlund M., Vrang L., Vendeville S., Van de Vreken W., McGowan D., Tahri A., Hu L., Boutton C., Lenz O., Delouvroy F., Pille G., Surleraux D., Wigerink P., Samuelsson B., Simmen K., *Bio. Med. Chem. Lett.*, **2008**, p. 4853.
- [52] Kim D.S., Dong C.G., Guo J.T., Huang J., Tisen P.S., Kishi Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, p. 15636.
- [53] Yu M.J., Zheng W., Seletsky B.M., *Nat. Prod. Rep.*, **2013**, *30*, p. 1158.
- [54] Barton D.H.R., Beaton J.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, p. 2641.
- [55] Wilde N.C., Isomura M., Mendoza A., Baran P.S., *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, p. 4909.
- [56] Taft F., Eichner S., Knobloch T., Harmrolfs K., Hermans J., Kirschning A., *Synlett*, **2012**, *23*, p. 1416.
- [57] Lowden P.A.S., Böhm G.A., Metcalfe S., Staunton J., Leadlay P.F., *ChemBioChem*, **2004**, *5*, p. 535.



G. Massiot

Georges Massiot

est directeur de recherche émérite*.

Janine Cossy

est professeure à l'ESPCI, Laboratoire de Chimie organique**.



J. Cossy

* USR CNRS/Pierre Fabre, Centre de R & D Pierre Fabre, 3 avenue Hubert Curien, F-31035 Toulouse Cedex 01.

Courriel : georges.massiot@free.fr

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

Courriel : janine.cossy@espci.fr

La SCF et L'Actualité Chimique sur Facebook, vous aimez ?

Parlez-en autour de vous,

et invitez vos amis et collègues à nous rejoindre !

<https://www.facebook.com/SocieteChimiquedeFrance>