

Des produits naturels au développement d'outils synthétiques

Stellios Arseniyadis

Résumé

Les produits naturels ont de tous temps inspiré les chimistes organiciens. C'est pourquoi la synthèse totale et le développement méthodologique sont deux thématiques qui s'entremêlent parfaitement. Cet article reprend les différentes méthodes que nous avons mises au point, soit pour répondre à une problématique synthétique particulière dans le cadre d'une synthèse totale, soit à la suite de l'observation d'une réactivité originale que nous avons cherchée à exploiter. Ces méthodes s'inscrivent dans des domaines variés allant de la catalyse organométallique asymétrique à l'organocatalyse asymétrique en passant, plus récemment, par la catalyse bio-inspirée.

Mots-clés

Synthèse totale, produits naturels, catalyse asymétrique, organocatalyse, catalyse organométallique, catalyse bio-inspirée.

Abstract

From natural products to synthetic tools

Natural products have continuously inspired synthetic organic chemists. As such, total synthesis and methodology have always been intertwined. This article retraces the various synthetic methods we have developed during the years, either to face a specific synthetic issue encountered in the course of a total synthesis or to take advantage of an original reactivity pattern. These methods lay between the fields of organometallic-, organocatalytic- and, more recently, bio-inspired asymmetric catalysis.

Keywords

Total synthesis, natural products, asymmetric catalysis, organocatalysis, organometallic catalysis, bio-inspired catalysis.

Que ce soit pour répondre à une problématique synthétique dans le cadre d'une synthèse totale ou suite à l'observation d'une réactivité originale, nos travaux se sont exclusivement orientés vers la mise au point d'outils synthétiques à la fois efficaces et modulables mais également sélectifs (régio-, stéréo-, chimiosélectivité) et économiques (économie d'atome, économie, d'argent...). Nous avons ainsi pu développer un certain nombre de réactions qui ont toutes été utilisées dans le cadre de synthèses totales de produits naturels.

Réaction de métathèse croisée faisant intervenir l' α -méthylène- γ -butyrolactone ; application à la synthèse totale de la leustroducsine B

Les α -alkylidène- γ -butyrolactones sont des motifs particulièrement intéressants. En effet, ils sont présents dans un grand nombre de composés naturels possédant des propriétés biologiques variées parmi lesquels la galanolactone et le saponaceolide B (figure 1), et constituent également des plateformes synthétiques flexibles. C'est pourquoi nous nous sommes intéressés au développement d'une nouvelle voie d'accès à ce type de motif.

La réaction de métathèse croisée entre l' α -méthylène- γ -butyrolactone et diverses oléfines nous a paru particulièrement intéressante car elle permettait, *a priori*, d'accéder à une grande variété de composés de type α -alkylidène- γ -butyrolactone en une seule étape. Par ailleurs, il s'agissait d'une réaction qui, paradoxalement, n'avait jamais été décrite dans la littérature sur ce type de composés [1]. En effet, une des

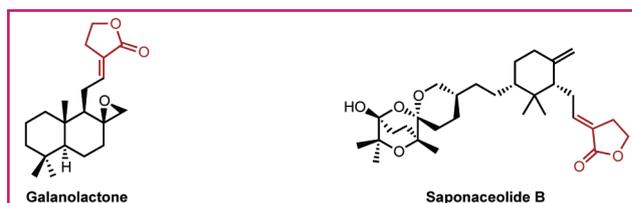


Figure 1 - Structures de la galanolactone et du saponaceolide B.

difficultés majeure de cette réaction est l'apparition, dans les conditions habituelles de métathèse, d'une réaction parasite d'isomérisation de la double liaison *exo*-cyclique. Or, nous avons pu montrer qu'en présence de différents additifs tels que le chlorocatécholborane ou encore la dichloroquinone, il était possible de limiter la formation du composé isomérisé (< 10 %) et d'accéder de manière efficace aux produits de métathèse croisée souhaités avec de bonnes stéréosélectivités (figure 2) [2].

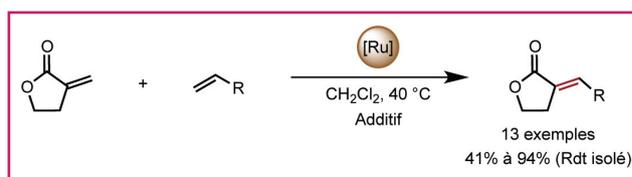


Figure 2 - Métathèse croisée faisant intervenir l' α -méthylène- γ -butyrolactone.

Nous avons pu vérifier l'intérêt de cette réaction en l'appliquant de manière efficace à la synthèse formelle de la leustroducsine B, un puissant inhibiteur de la protéine phosphatase 2A (PP2A) (figure 3) [3].

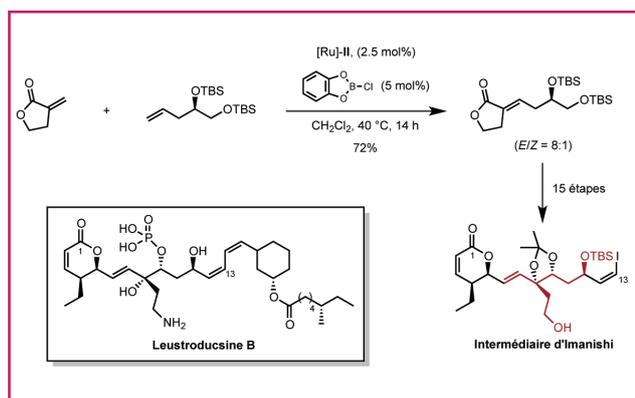


Figure 3 - Synthèse formelle de la leustroducsine B.

Réaction de métathèse croisée de vinyl-thiazoles ; application à la synthèse totale des mélithiazoles A, C et H et du cystothiazole A

De nombreux produits naturels présentant un motif vinyl-thiazole possèdent des propriétés biologiques intéressantes. Pourtant, malgré l'importance de ces composés, on ne dénombre que très peu de méthodes permettant d'accéder à ce type de motif. C'est dans ce contexte que nous nous sommes intéressés au développement d'une réaction qui puisse être à la fois efficace et apporter de la diversité structurale. La réaction de métathèse croisée nous a paru répondre à chacun de ces critères. Or étrangement, aucun exemple de métathèse croisée faisant intervenir un motif vinyl-thiazole n'avait été décrit dans la littérature auparavant.

À travers une étude exhaustive des conditions opératoires (choix du catalyseur, nature du solvant, température...), il nous a été possible de montrer que non seulement la réaction était possible, mais qu'elle permettait d'accéder à une grande variété de composés avec de très bons rendements (figure 4) [4].

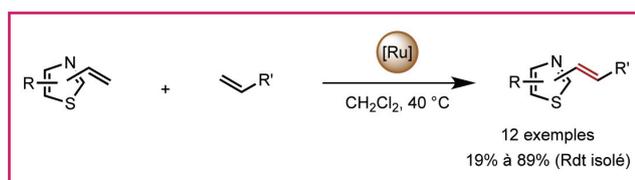


Figure 4 - Métathèse croisée de vinyl-thiazoles.

L'intérêt synthétique de cette méthodologie a par la suite été confirmé en réalisant la synthèse totale de plusieurs produits naturels présentant le motif vinyl-thiazole, à savoir les mélithiazoles A, C et H et le cystothiazole A (figure 5).

Isolés de différentes souches de myxobactéries [5], ces composés possèdent une forte activité antifongique en agissant au niveau du cytochrome bc₁ (inhibiteur de la chaîne respiratoire mitochondriale). Par ailleurs, il a été montré qu'*in vitro*, certains de ces composés possèdent également

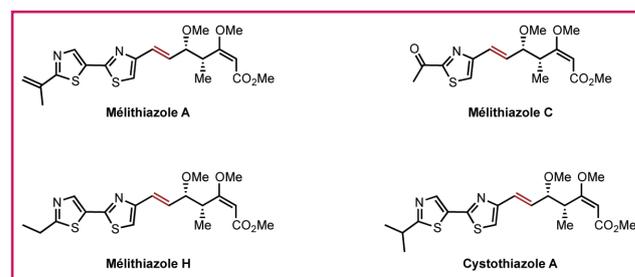


Figure 5 - Structures des mélithiazoles A, C et H et du cystothiazole A.

une activité cytotoxique contre les souches de cellules cancéreuses du côlon humain HCT-116 et les cellules érythroleucémiques K562 [6].

La synthèse totale de ces produits naturels a été réalisée en appliquant une stratégie convergente commune centrée autour de la réaction de métathèse croisée décrite précédemment entre l'oléfine **4** et l'unité vinyl-thiazole correspondante. Le premier partenaire, commun à toutes ces molécules naturelles, a été préparé en quatre étapes à partir du propionate d'Evans **1** commercial. Ainsi, une première étape d'aldolisation entre l'énolate de bore de configuration Z généré *in situ* et l'acroléine [7] suivie d'une méthylation de l'alcool homoallylique à l'aide de trifluorométhanesulfonate de méthyle a permis d'isoler le composé **3** avec un rendement de 79 %. Une fois la copule chirale clivée, l'acide carboxylique résultant a été activé avant d'être mis à réagir avec l'énolate de lithium de l'acétate de méthyle. Enfin, l'addition d'orthoformiate de triméthyle en milieu acide a permis d'isoler le partenaire de couplage désiré avec un rendement global de 63 % sur les quatre étapes (figure 6).

En ce qui concerne les différents partenaires de type thiazole, ceux-ci ont été préparés à partir du 2,4-dibromothiazole commercial **5**. Le premier, nécessaire à la synthèse du mélithiazole C, a été préparé en deux étapes et 74 % de rendement *via* une réaction d'acétylation chimiosélective suivie d'un couplage de Stille (figure 7).

Le second partenaire de métathèse nécessaire à la synthèse du cystothiazole A possédant deux unités thiazole a quant à lui été préparé en quatre étapes et 50 % de rendement global *via* un couplage de Negishi, un échange halogène-métal et deux couplages de Stille successifs (figure 8).

Avec ces deux premiers partenaires de couplage en main, il ne nous restait plus qu'à les engager dans la réaction clé de métathèse croisée en appliquant les conditions optimisées définies précédemment. Les deux réactions ont été réalisées avec succès et ont permis d'isoler le mélithiazole C et le cystothiazole A avec des rendements respectifs de 56 et 25 % (figure 9) [8].

En raison du faible rendement obtenu lors de la réaction de métathèse croisée faisant intervenir le partenaire vinylique comportant les deux unités thiazole, nous nous sommes intéressés au développement d'une seconde stratégie de synthèse qui se voudrait à la fois plus efficace et plus modulable.

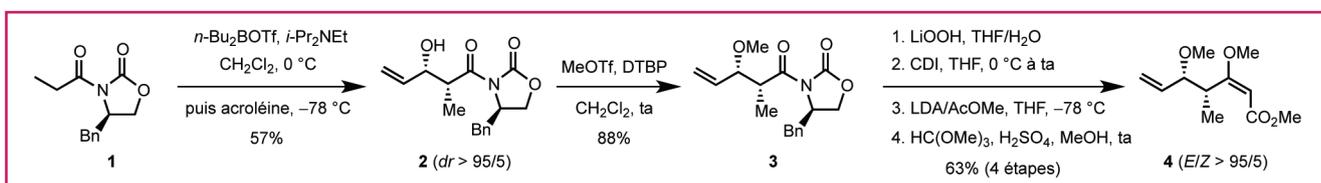


Figure 6 - Synthèse du fragment C1-C6 commun.

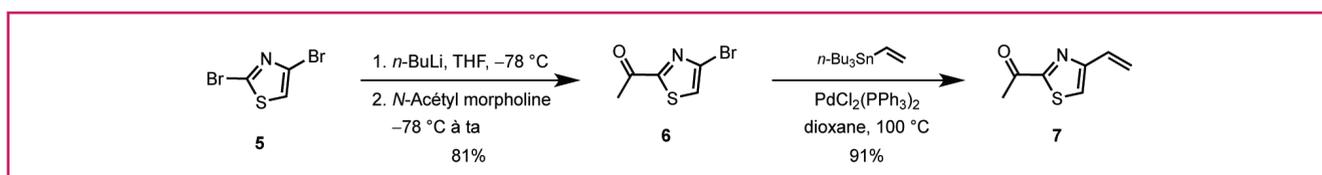


Figure 7 - Synthèse du fragment ouest du mélithiazole C.

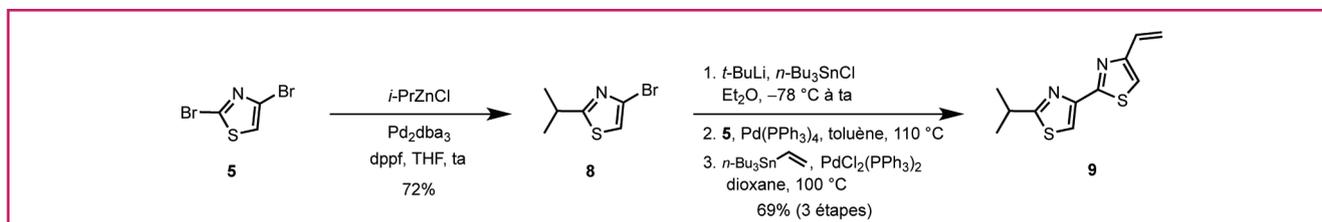


Figure 8 - Synthèse du fragment ouest du cystothiazole A.

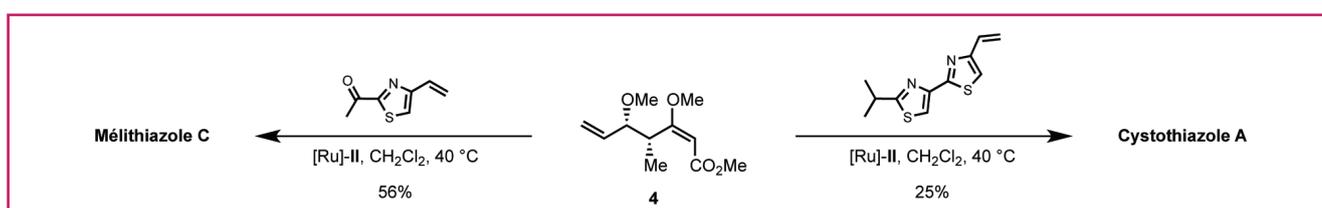


Figure 9 - Synthèse totale du mélithiazole C et du cystothiazole A.

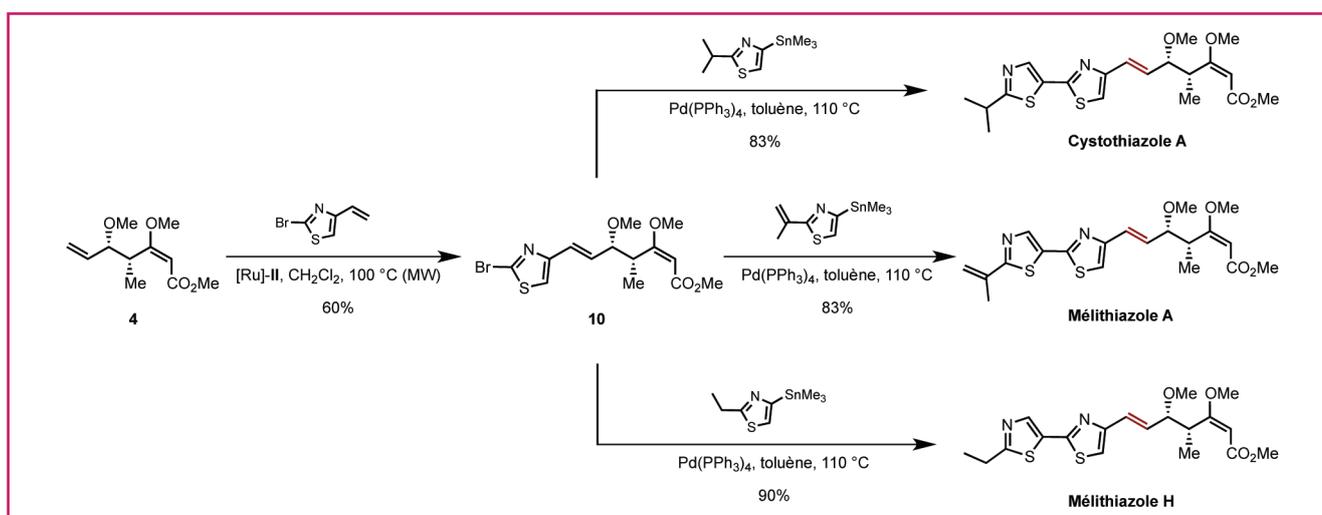


Figure 10 - Synthèse du cystothiazole A et des mélithiazoles A et H.

Cette dernière fait intervenir une première étape de métathèse croisée en utilisant le 2-bromo-4-vinyl-thiazole comme partenaire de couplage. Le choix du partenaire n'était évidemment pas anodin. En effet, l'introduction d'un motif de type halogénure hétéroaromatique au sein de la molécule devait nous permettre d'envisager de multiples transformations synthétiques ultérieures, et ainsi d'accéder aux différents produits naturels souhaités ainsi qu'à une grande variété d'analogues synthétiques. Cette seconde stratégie s'est avérée plus efficace. En effet, elle nous a permis non seulement d'isoler le cystothiazole A avec un rendement amélioré de 50 % [9], mais également d'accéder aux mélithiazoles A et H avec des rendements respectifs de 83 et 90 % (figure 10).

Réaction de métathèse croisée de vinyl-oxazoles ; application à la synthèse totale du fragment C9-C34 de l'ulapualide A

Suite aux résultats obtenus sur la réaction de métathèse croisée de vinyl-thiazoles, nous avons voulu étendre cette étude aux composés possédant un motif vinyl-oxazole. En effet, ce motif est rencontré dans un grand nombre de produits naturels parmi lesquels l'ulapualide A [10], le mycalolide A [11], le phorboxazole A [12], ou encore la calyculin A [13], qui présentent des propriétés biologiques variées (figure 11).

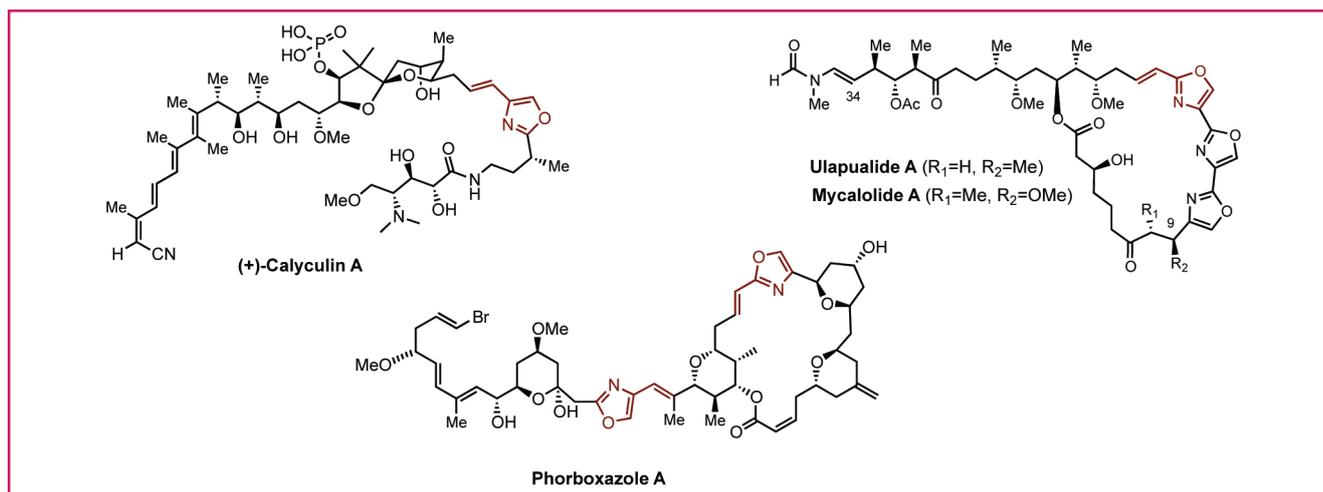


Figure 11 - Structures de l'ulapualide A, du mycalolide A, du phorboxazole A et de la calyculin A.

Ainsi, en effectuant une étude systématique des différents paramètres de la réaction (utilisation du catalyseur de Grubbs de seconde génération, [Ru]-II, ou du catalyseur d'Hoveyda-Grubbs, [Ru]-III, température, solvant), nous avons pu obtenir les produits de métathèse désirés avec de bons rendements (figure 12) [14].

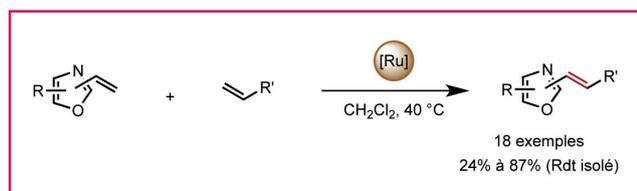


Figure 12 - Métathèse croisée de vinyl-oxazoles.

En particulier, nous avons pu valider cette méthodologie en l'appliquant à la synthèse des fragments C15-C34 (**12a**), C12-C34 (**12b**) et C9-C34 (**12c**) de l'ulapualide A et du mycalolide A, avec des rendements compris entre 30 et 64 % (figure 13) [15].

Réduction énantiosélective d'aldéhydes α,β -insaturés par transfert d'hydrure organocatalysé ; application à la synthèse totale du myxothiazole Z, du mélithiazole G et du cystothiazole F

L'organocatalyse asymétrique s'est considérablement développée ces dernières années pour devenir un outil incontournable en synthèse organique [16]. En effet, outre le panel de transformations susceptible de faire intervenir des catalyseurs organiques, ce sont en général des réactions extrêmement efficaces et faciles à mettre en œuvre.

Dans la continuité de notre étude précédente, nous nous sommes intéressés à une réaction organocatalysée particulière : la réaction de réduction par transfert d'hydrure d'aldéhydes α,β -insaturés comportant un motif thiazole ou oxazole en position β . En effet, cette transformation devait nous permettre d'accéder facilement à plusieurs produits naturels parmi lesquels le myxothiazole Z, le mélithiazole G et le cystothiazole F (figure 14).

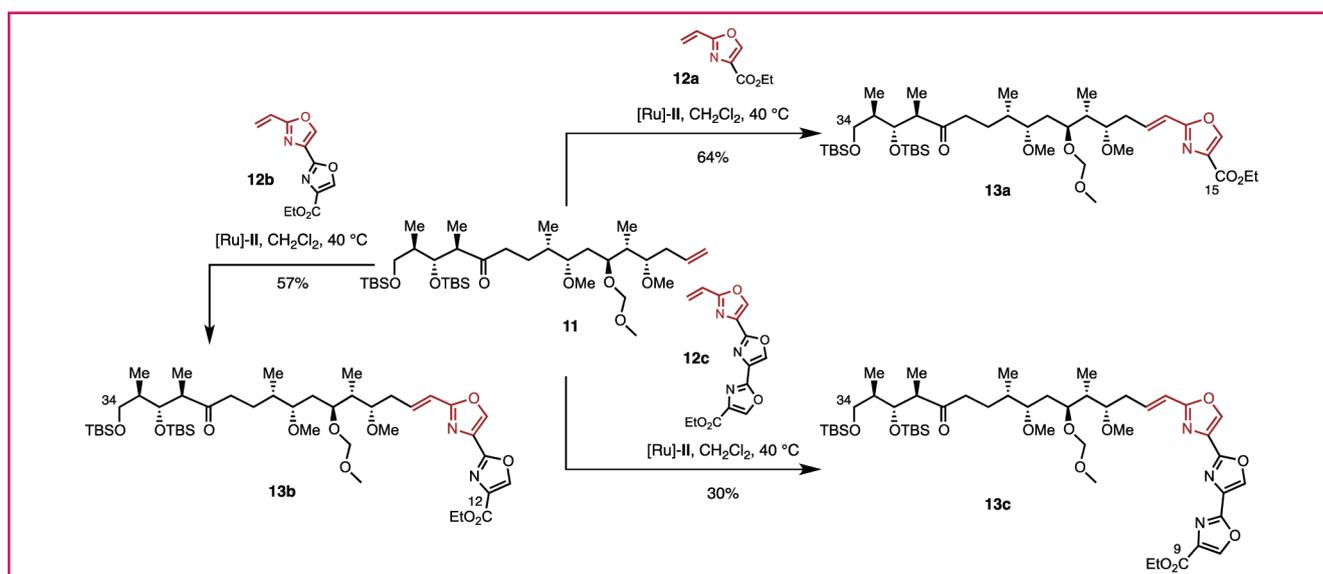


Figure 13 - Synthèse des fragments C9-C34, C12-C34 et C15-C34 de l'ulapualide A.

Réaction de penténylation stéréosélective d'aldéhydes ; application à la synthèse totale du (-)-bitungolide F

Plusieurs produits naturels parmi lesquels la (-)-pironétine, un métabolite microbien présentant une activité antitumorale, la leustroducsine B, isolée d'une bactérie du sol et présentant des propriétés antifongiques, et le (-)-bitungolide F, isolé d'une éponge australienne et présentant des propriétés cytotoxiques, possèdent une lactone α,β -insaturée substituée en position γ par un groupement éthyle (figure 17).

Afin d'accéder à ce motif, nous avons envisagé une séquence réactionnelle faisant intervenir une réaction de penténylation asymétrique inspirée des réactions d'allylation et de crotylation asymétriques développées par H.C. Brown *et coll.* [19], suivie d'une réaction d'acylation à l'aide de l'acroléine et d'une réaction de métathèse cyclisante. Cette réaction de penténylation asymétrique, qui fait intervenir le (2*E*)- ou le (2*Z*)-pent-2-en-1-yl-diisopinocampheylborane généré *in situ* par traitement du (2*E*)- ou du (2*Z*)-pent-2-ène par la base de Schlosser [20], permet de convertir des aldéhydes en alcools homoallyliques de manière efficace et hautement stéréosélective (figure 18) [21].

Une fois mise au point, cette réaction de penténylation asymétrique a été utilisée comme étape clé dans les synthèses totales du (-)-bitungolide F et de la (-)-pironétine, ainsi que dans la synthèse formelle de la leustroducsine B.

Le bitungolide F est un des premiers polycétides isolé d'une éponge marine constitué d'une lactone α,β -insaturée substituée en position γ par un groupement éthyle [22]. Ce composé, qui s'avère peu actif vis-à-vis de la phosphatase à double spécificité (VHR), présente une activité cytotoxique contre des cellules fibroblastes 3Y1 du rat à une concentration de 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Afin de synthétiser ce produit naturel, nous avons envisagé une stratégie convergente et hautement modulable faisant intervenir une addition de Michael énantiosélective organocatalysée pour contrôler le centre en C6, une penténylation stéréosélective pour contrôler les centres en C4 et C5, une métathèse cyclisante pour générer la lactone α,β -insaturée et une aldolisation d'Evans suivie d'une réduction diastéréosélective pour contrôler les centres en C9 et C11. Le (-)-bitungolide F a ainsi pu être obtenu en seulement neuf étapes et 11 % de rendement global à partir du propenal **25** et de la 3-butèn-2-one **26**, tous deux commerciaux (figure 19) [23].

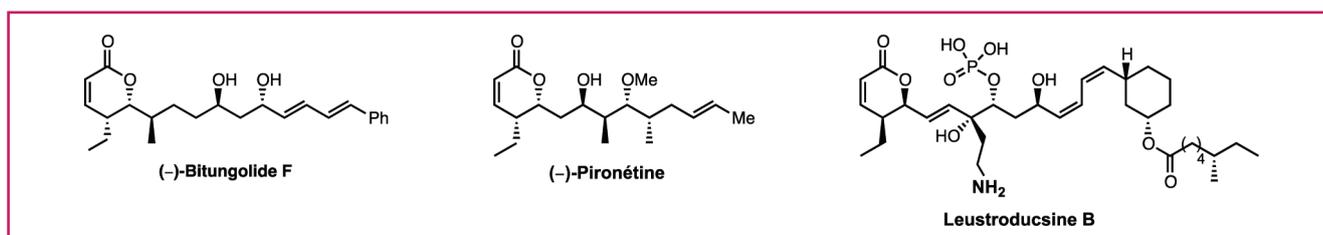


Figure 17 - Structure de la (-)-pironétine, de la leustroducsine B et du (-)-bitungolide F.

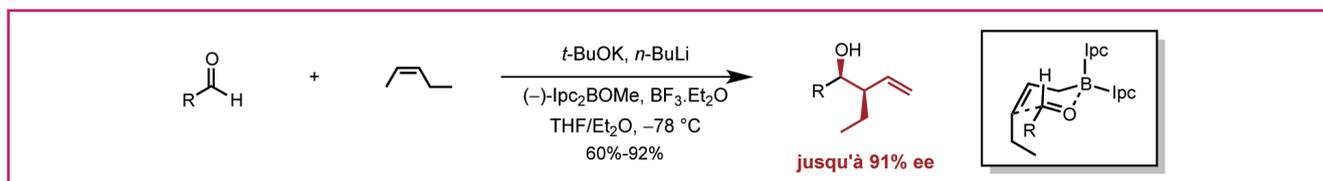


Figure 18 - Penténylation stéréosélective d'aldéhydes.

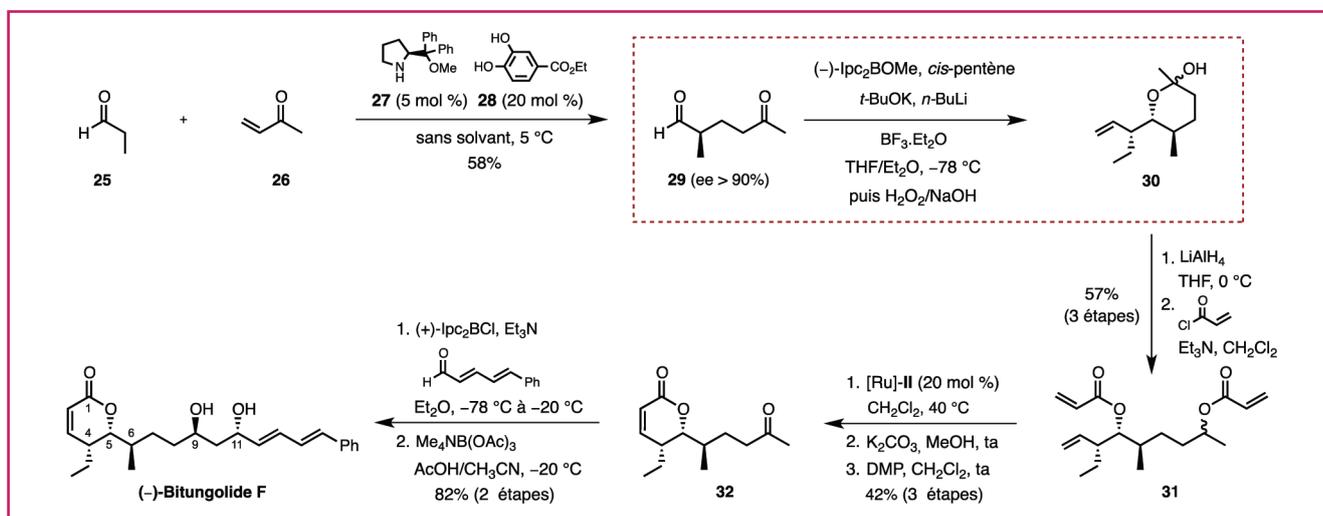


Figure 19 - Synthèse totale du (-)-bitungolide F.

Étude de nouvelles séquences réactionnelles monotopes

Le concept de « chimie verte » étant devenu un axe de recherche important au sein du laboratoire, nous nous sommes attachés à développer de nouvelles réactions tandem.

Séquence hydrosilylation/métathèse cyclisante/protodésilylation de diénynes : application à la synthèse totale de la (-)-pironétine

Comme nous avons pu le voir, la réaction de fermeture de cycle par métathèse est une méthode efficace pour accéder à des lactones α,β -insaturées. Cependant, la présence d'autres insaturations au sein de la molécule peut parfois être une source de complications. Ainsi, si le substrat présente plusieurs doubles liaisons carbone-carbone, on observe souvent des problèmes de sélectivité qui se traduisent par une chute inexorable des rendements. De manière plus préoccupante, lorsque le substrat en question présente une triple liaison carbone-carbone, il se produit alors parfois un phénomène d'inhibition qui empêche la réaction de métathèse d'avoir lieu [24].

Un moyen efficace de contourner ce problème consisterait à désactiver l'insaturation susceptible d'interférer, la rendant ainsi « spectatrice ». La réaction de métathèse étant sensible à l'encombrement stérique, l'introduction d'un gros groupement tel qu'un triéthoxysilyle, facilement clivable par les ions fluorures, permettrait de désactiver la liaison carbone-carbone interférant vis-à-vis de la métathèse cyclisante (RCM, « ring-closing metathesis ») et ainsi de rendre possible cette dernière.

C'est dans ce contexte que nous nous sommes intéressés au développement d'une nouvelle réaction qui permette d'une part de rendre possible la RCM sur des substrats présentant une triple liaison carbone-carbone, mais également de réduire cette dernière en oléfine de configuration *E* de manière exclusive. Dans le cadre de ce travail, nous nous sommes donc intéressés à une réaction tandem faisant intervenir une étape d'hydrosilylation de la triple liaison, suivie d'une étape de RCM et d'une étape de protodésilylation, permettant ainsi de générer des lactones α,β -insaturées présentant une double liaison carbone-carbone de configuration *E*. Plusieurs précurseurs diényniques ont donc été préparés puis testés afin de définir des conditions optimales de réaction et ainsi générer une chimiothèque de composés (figure 20) [25].

Par la suite, nous avons également pu montrer l'efficacité de cette nouvelle méthodologie en l'appliquant à la synthèse totale de la (-)-pironétine [26]. Isolée de deux souches de *Streptomyces* par deux équipes de recherche indépendantes (*Streptomyces prunicolor* PA-48153 [27] et *Streptomyces* sp.

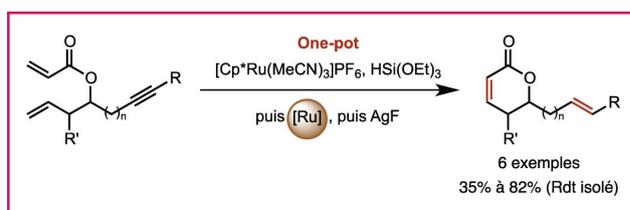


Figure 20 - Hydrosilylation/métathèse cyclisante/protodésilylation de diénynes.

NK10958 [28-29]), ce produit naturel présente diverses activités biologiques (immunosuppresseur, cytotoxique, régulateur de croissance). Sur le plan structural, elle possède, comme la phoslactomycine B, une lactone α,β -insaturée présentant un groupement éthyle en position γ , une oléfine de configuration *E* et six centres stéréogènes dont une stéréotétrade *syn/anti/syn*.

Nous avons envisagé une synthèse courte et originale de la (-)-pironétine basée sur l'utilisation de deux méthodologies de synthèse mises au point au laboratoire. La première concerne l'utilisation de la réaction de penténylation énantio- et diastéréosélective qui permet d'introduire l'alcool homoallylique substitué par un groupement éthyle tout en contrôlant la stéréochimie des deux centres nouvellement créés. La seconde concerne l'utilisation de la séquence « one-pot » hydrosilylation/métathèse cyclisante/protodésilylation décrite précédemment qui permet de générer le motif lactonique ainsi que la double liaison avec la bonne configuration en une seule étape (figure 21). Ainsi, l'ester de Roche de configuration *S* a tout d'abord été engagé dans une séquence réactionnelle comprenant la tosylation de l'alcool primaire suivie de la réduction de l'ester en aldéhyde correspondant (figure 22). Cet aldéhyde a ensuite été crotylé à l'aide du complexe (*R,R*)-Ti-I préparé *in situ* pour former l'alcool homoallylique **34** qui a été méthylylé puis engagé dans une réaction d'ozonolyse. L'aldéhyde **35** ainsi formé a aussitôt été allylé à l'aide du complexe (*S,S*)-Ti-II pour former l'alcool homoallylique **36** qui a été protégé sous forme d'éther de *tert*-butyldiméthylsilyle. Le groupement propyne a alors été introduit en deux temps, tout d'abord en déplaçant le tosylate par l'amidure de lithium de l'éthyne, puis en méthylant l'alcyne terminal à l'aide d'iodure de méthyle. Le clivage sélectif de l'oléfine en présence de la triple liaison nous a permis de générer l'aldéhyde **38**, intermédiaire clé de la synthèse. Ce dernier a par la suite été engagé dans une seconde séquence réactionnelle comprenant une première étape de penténylation asymétrique suivie d'une étape d'acylation à l'aide de chlorure d'acryloyle afin d'isoler le composé de type diène-yne **39**. Comme nous l'avons vu précédemment, ce dernier a ensuite été engagé dans une nouvelle séquence réactionnelle comprenant une hydrosilylation, une métathèse cyclisante, une protodésilylation et une déprotection pour aboutir au produit naturel qui a pu être obtenu en treize étapes et 4,8 % de rendement global.

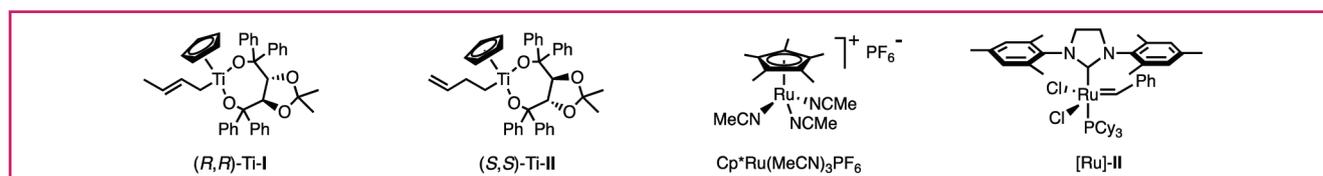


Figure 21 - Structure des différents réactifs d'allylation, de crotylation, d'hydrosilylation et de métathèse utilisés.

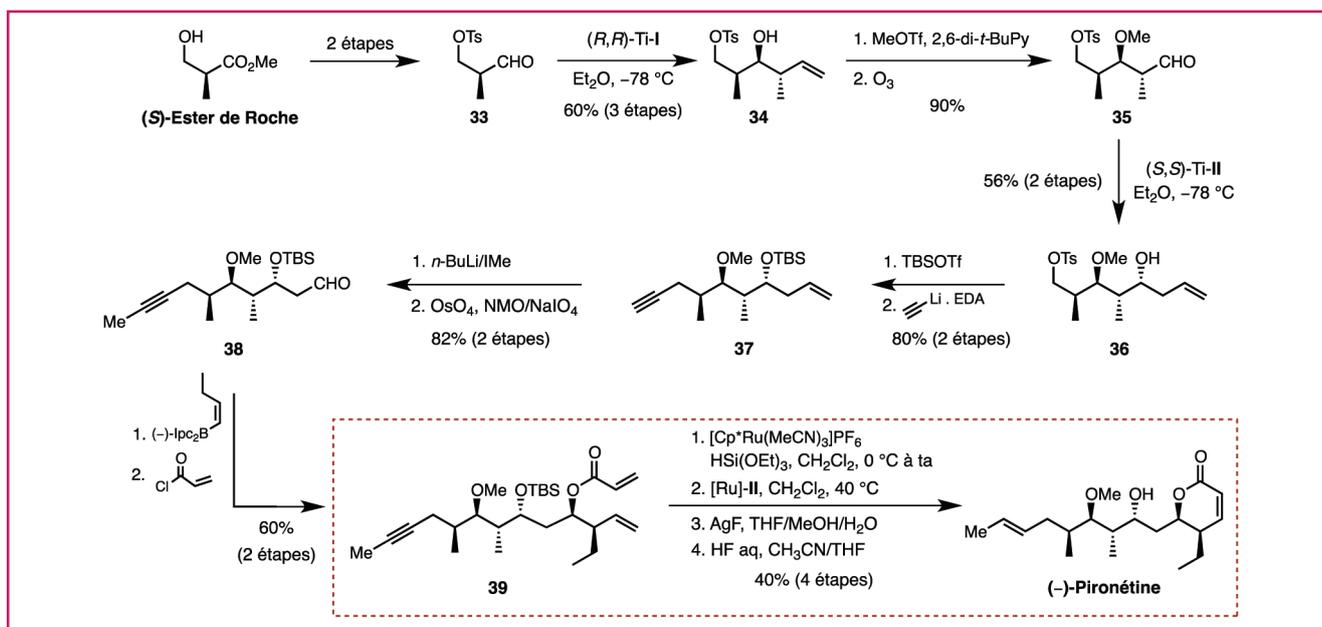


Figure 22 - Synthèse totale de la (-)-pironétine.

Alkylation allylique asymétrique pallado-catalysée de carbonates de diénols ; application à la synthèse de synthons chiraux

Depuis son introduction par Stoltz *et coll.* [30] et Trost *et coll.* [31], la réaction d'alkylation allylique asymétrique pallado-catalysée de substrats prochiraux s'est considérablement développée pour devenir un outil de choix pour la formation de liaisons carbone-carbone de manière hautement énantiosélective. Ainsi en combinant une source de Pd(0) à un ligand chiral adéquat, cette réaction offre la possibilité de transformer des substrats racémiques, voire prochiraux, en produits optiquement actifs.

Pour notre part, nous nous sommes intéressés au développement d'une nouvelle méthodologie permettant d'accéder à des γ -butyrolactones chirales diversement substituées. Pour cela, nous avons voulu adapter la réaction d'alkylation allylique pallado-catalysée énantiosélective à des systèmes prochiraux particuliers : les carbonates de diénols. En effet, par analogie avec les travaux réalisés sur les systèmes de type β -cétocarboxylate d'allyle et carbonate d'énol, un carbonate de diénol de type **I** devrait également subir une addition oxydante en présence de Pd(0) pour donner un complexe métallique **II** dérivé d'un β -cétocarboxylate qui, après décarboxylation suivant un réarrangement [3,3]-sigmatropique, devrait former un complexe π -allylique du palladium **III**. Seulement, contrairement aux β -cétocarboxylates d'allyles et aux carbonates d'énols qui ne peuvent conduire qu'à un produit d'alkylation, notre système devrait, *a priori*, nous permettre de générer soit un buténolide de type **IV** possédant un centre quaternaire et provenant d'une alkylation 1,2-, soit une furanone de type **V** possédant un centre tertiaire et provenant d'une alkylation 1,4- (figure 23).

Une étude exhaustive des conditions opératoires (nature du solvant, source de palladium, température...) nous a permis de montrer que les deux produits étaient effectivement formés lors de la réaction, mais que le produit issu de l'alkylation de type 1,2- se formait de manière préférentielle quelles que soient les conditions utilisées. Par ailleurs, nous avons pu

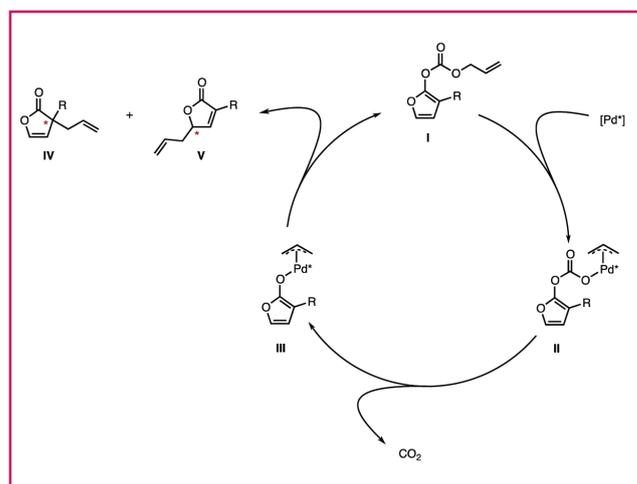


Figure 23 - Mécanisme de l'alkylation allylique pallado-catalysée de carbonates de diénols.

montrer qu'il était possible de convertir *in situ* le composé issu de l'alkylation de type 1,2- (**IV**) en produit d'alkylation 1,4- (**V**) via un réarrangement sigmatropique [3,3] de Cope (figure 24) [32]. Ce réarrangement [33], qui intervient sous l'effet d'irradiations micro-ondes, permet une conversion rapide (1 h à 180 °C) et totale du composé **IV** en composé **V**. Nous avons également pu développer une version asymétrique de cette réaction. À cet effet, nous avons évalué une série de ligands chiraux susceptibles d'induire une discrimination faciale ainsi que l'ensemble des différents paramètres expérimentaux (source de palladium, nature du solvant, température...). Ainsi, en contrôlant le mode opératoire, nous avons pu atteindre des excès énantiomériques compris entre 79 et 91 % [34-35].

Nous avons également pu montrer qu'il était possible de convertir ces buténolides **IV** en butyrolactone **VI** sans érosion des excès énantiomériques via une séquence réduction/oxydation.

Enfin, nous avons pu démontrer l'efficacité de cette méthodologie en l'appliquant à la synthèse totale de deux

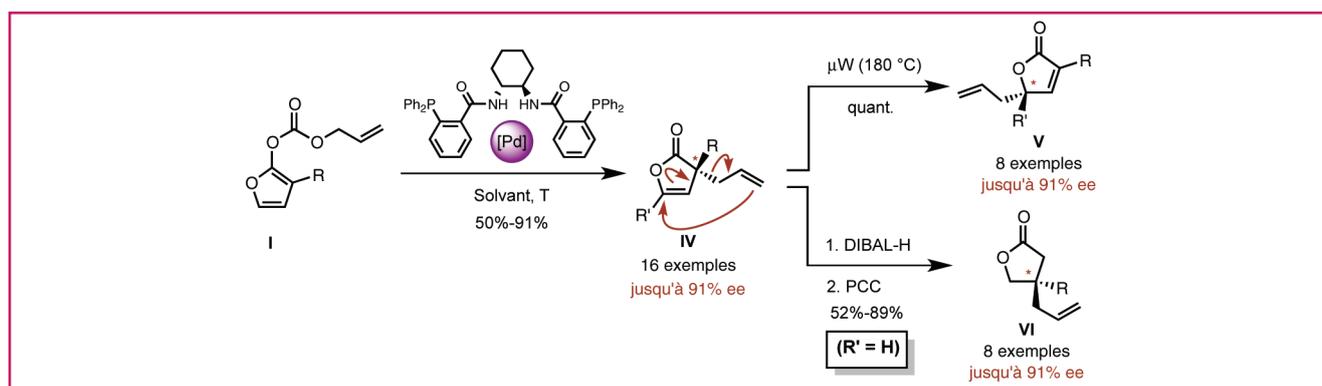


Figure 24 - Séquence alkylation allylique/réarrangement de Cope de carbonates de diénols.

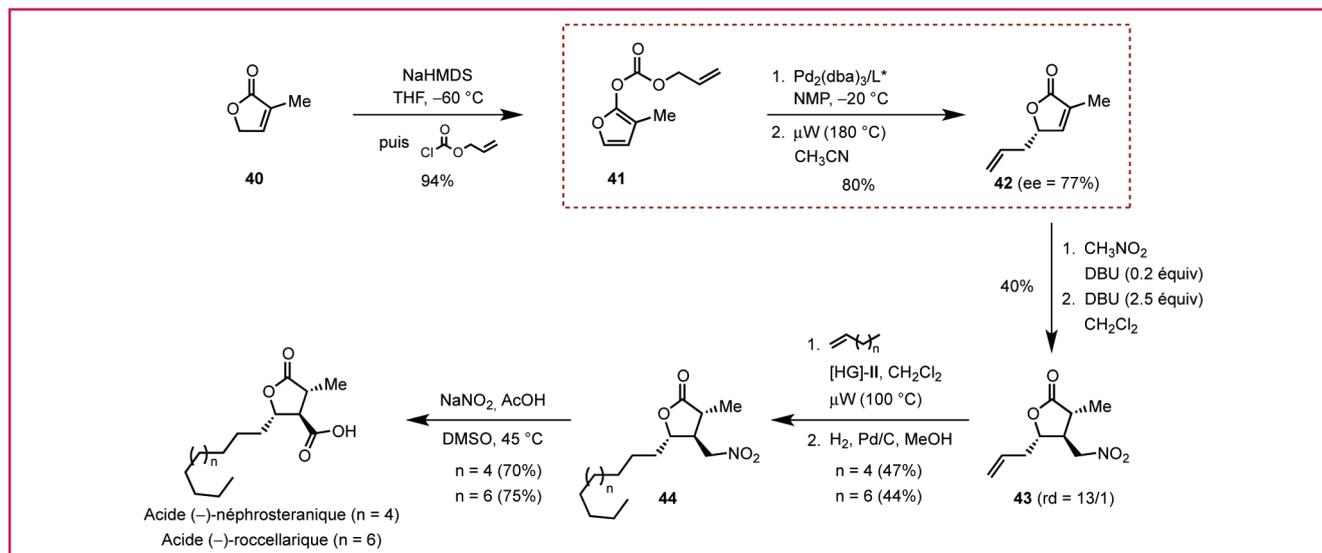


Figure 25 - Synthèse totale des acides (-)-néphrosterique et (-)-roccellarique.

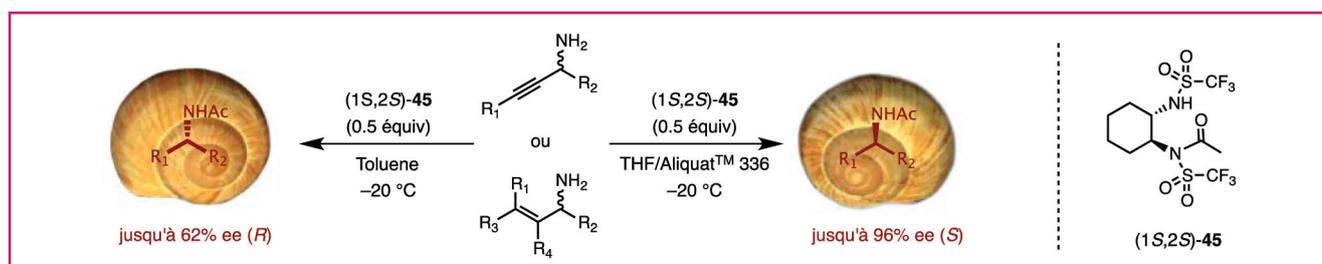


Figure 26 - Dédoublage cinétique d'amine par transfert d'acyle.

produits naturels de la famille des acides paraconiques : l'acide (-)-néphrosterique [36] et l'acide (-)-roccellarique [37] (figure 25).

Nouveau procédé de dédoublement cinétique d'amine par transfert d'acyle

Le dédoublement cinétique a toujours été une méthode de choix pour l'obtention de composés énantiomériquement enrichis à partir de mélanges racémiques. Cependant, alors qu'on recense une pléthore de procédés efficaces permettant la résolution d'une grande variété de composés, il n'existe à l'heure actuelle qu'un nombre limité de méthodes permettant le dédoublement cinétique d'amines [38]. C'est dans ce contexte que nous avons poursuivi les travaux engagés pendant ma thèse concernant l'utilisation de (1S,2S)-45 comme réactif chiral de transfert d'acyle (figure 26) [39-42].

Nous avons ainsi pu étendre le champ d'application de ce réactif au dédoublement de différentes amines, en particulier des amines propargyliques [43] et allyliques [44], obtenant d'excellents excès énantiomériques pouvant atteindre jusqu'à 96 à 50 % de conversion ($s = 193$).

Afin de démontrer l'intérêt synthétique de cette méthode, nous l'avons également utilisée comme étape clé dans la synthèse de la *N*-acétyle (*S*)-coniine (figure 27).

Catalyse asymétrique bio-inspirée

La biocatalyse a pendant très longtemps été le domaine exclusif des enzymes qui disposent d'un microenvironnement au sein duquel un large panel de réactions peut avoir lieu. Depuis peu, l'utilisation de la double-hélice de l'ADN, et plus généralement des nombreuses structures secondaires que peuvent prendre les acides nucléiques, a également été

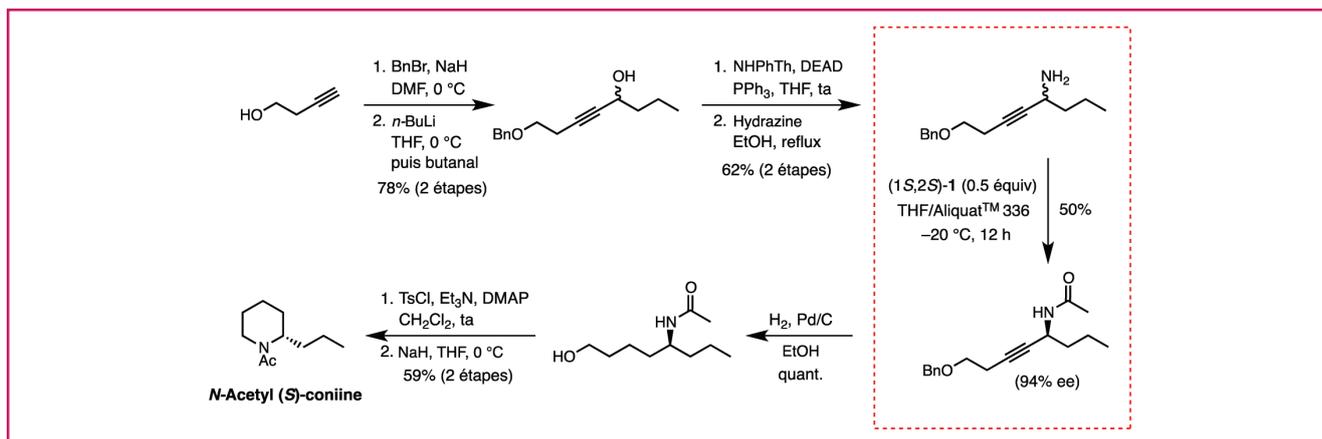
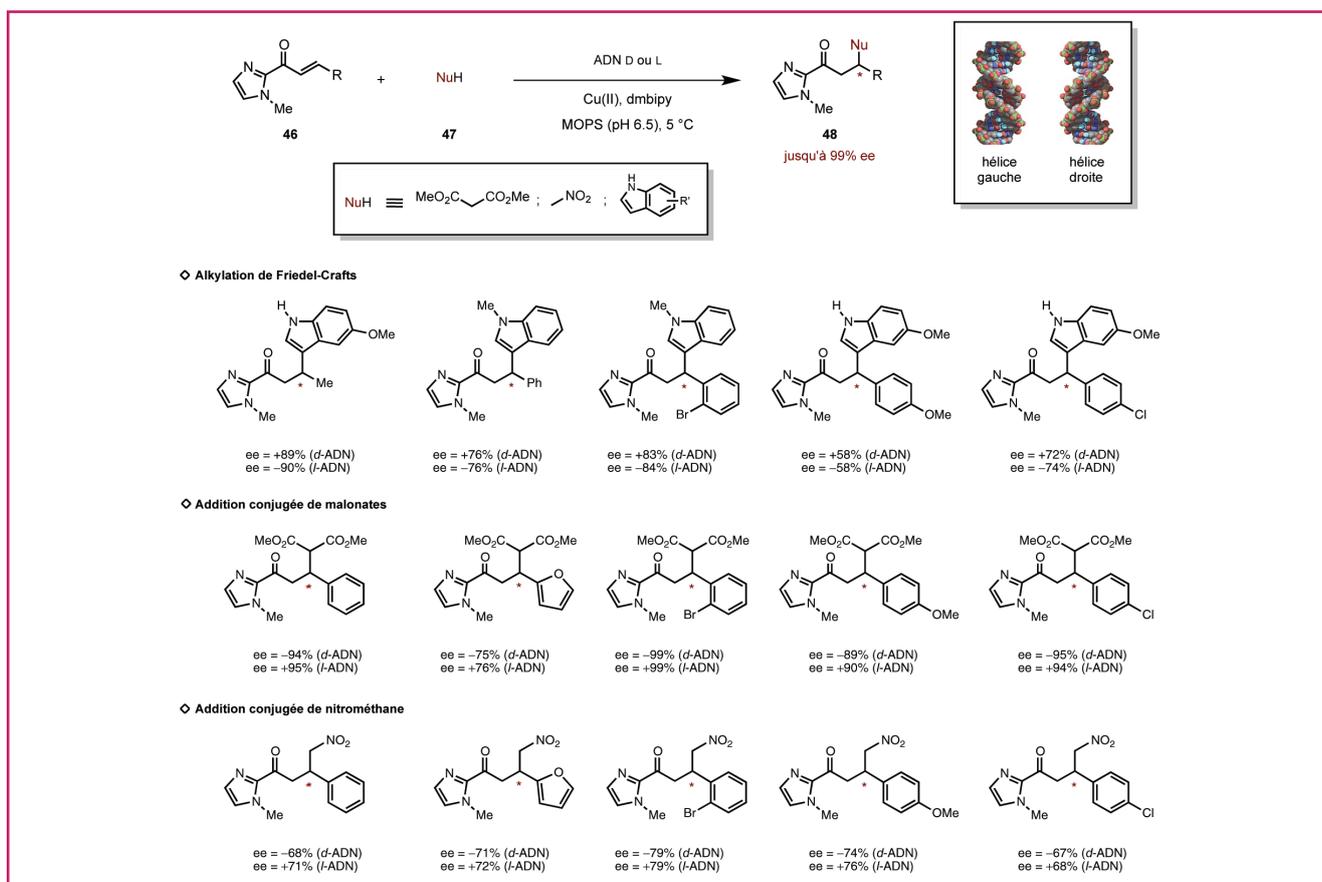

 Figure 27 - Synthèse totale de la *N*-acétyle (*S*)-coniine.


Figure 28 - Évaluation de nouvelles structures de l'ADN.

intégrée. La catalyse asymétrique à l'ADN se base sur le transfert de la chiralité de ces architectures supramoléculaires aux produits d'une réaction chimique donnée. Depuis les travaux fondateurs de Roelfes et Feringa [45], ce principe a été appliqué à un panel varié de réactions chimiques permettant à ces transformations d'acquies un caractère hautement stéréosélectif. En quelques années, la catalyse bio-hybride à base d'ADN a connu de nombreuses avancées grâce à l'apport de plusieurs équipes de recherche, dont la nôtre en étroite collaboration avec l'équipe du professeur Michael Smietana de l'Université de Montpellier. Dans le cadre de ce projet, nous avons défini plusieurs objectifs majeurs dont la conception, la synthèse et l'évaluation de nouveaux complexes métalliques bifonctionnels chiraux [46-47], le développement de nouveaux systèmes d'ancrage

[48], l'identification de nouvelles réactions faisant intervenir des catalyseurs de type bio-hybrides, la mise au point de systèmes catalytiques innovants et durables [49], et enfin leurs applications à la synthèse totale de produits naturels.

Le premier volet de ce projet a concerné l'évaluation de nouvelles structures de l'ADN. À cet effet, une collaboration avec la société Noxxon Pharma a été engagée dans le but de comparer pour la première fois l'activité catalytique des ADN en série D et L sur trois réactions modèles (alkylation de Friedel-Crafts, addition conjuguée de malonates et addition conjuguée de nitrométhane), mais aussi dans le but de développer un nouvel outil pour le chimiste organicien en proposant une méthode efficace et reproductible pour accéder à souhait à l'un ou l'autre des énantiomères d'une réaction donnée (figure 28) [46].

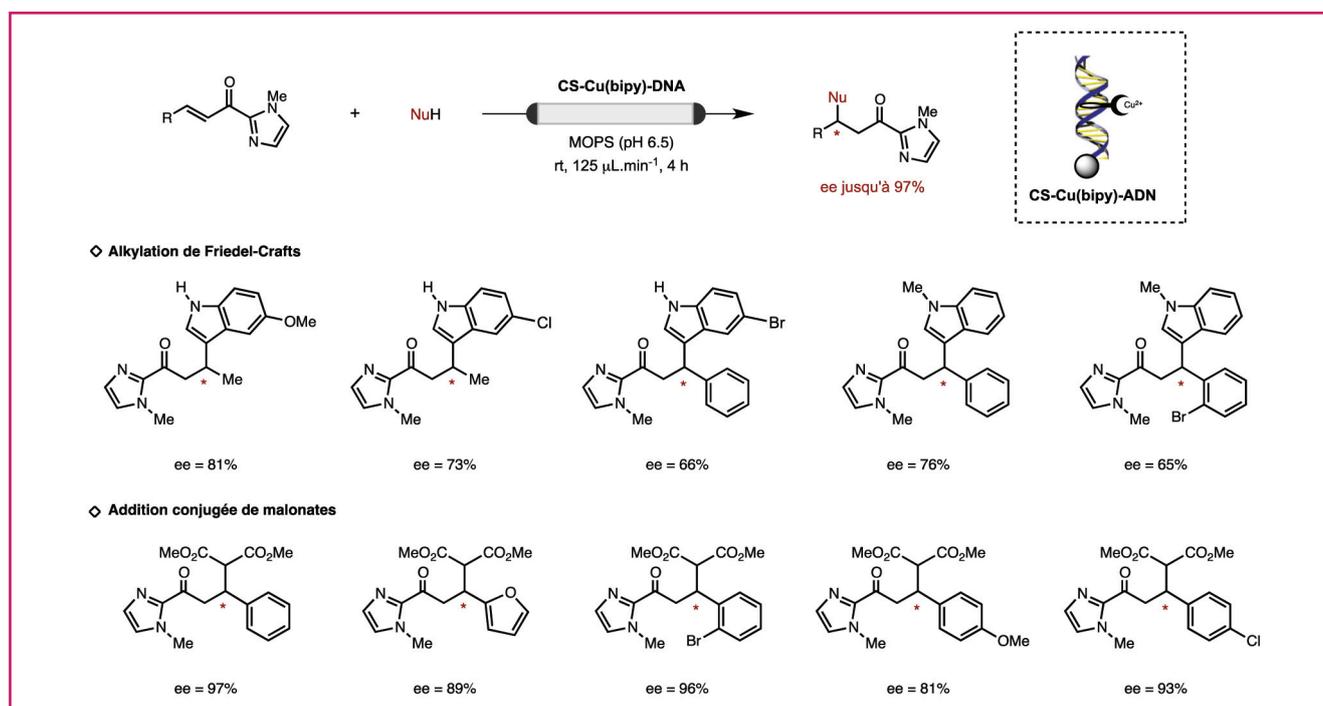


Figure 29 - Mise au point d'un complexe bio-hybride ADN-Cu-bipy supporté.

Parallèlement, nous avons également pu développer un catalyseur à base d'ADN supporté sur une résine de cellulose pouvant être utilisé en flux continu (figure 29) [49]. En effet, ce complexe bio-hybride ADN-Cu-bipy s'est non seulement avéré efficace pour catalyser des réactions d'alkylation de Friedel-Crafts et d'addition conjuguée de malonates avec des excès énantiomériques pouvant atteindre 97 %, mais est également totalement recyclable.

Conclusion

Comme indiqué en préambule, les produits naturels sont de véritables sources d'inspiration pour le développement d'outils synthétiques. Au cours de ces dix dernières années, nous avons ainsi pu développer un certain nombre de réactions dans des domaines variés allant de la catalyse organométallique à l'organocatalyse asymétrique, en passant par la catalyse bio-hybride. Ces méthodes, à la fois efficaces, modulables et hautement sélectives, nous ont permis d'accéder à un grand nombre de produits naturels possédant des propriétés biologiques aussi intéressantes que variées. Par ailleurs, nous avons également su tirer profit de réactivités originales pour développer des nouvelles réactions qui ont également pu être appliquées à la synthèse totale de différents produits naturels.

Les catalyseurs à base d'ADN se sont développés de manière considérable ces dernières années et permettent aujourd'hui de répondre à certaines problématiques en catalyse asymétrique. Cette approche faisant intervenir des systèmes bio-hybrides s'avère d'ores et déjà particulièrement efficace et devrait très prochainement entrer dans la boîte à outils du chimiste organicien.

L'ensemble de ce travail a été réalisé au Laboratoire de Chimie Organique de l'École Supérieure de Physique et de Chimie Industrielles de la ville de Paris (ESPCI Paris) dirigé par le Professeur Janine Cossy. Il n'aurait pas été possible sans son soutien et le travail absolument incroyable de l'ensemble des étudiants et postdoctorants que j'ai pu co-encadrer ; que tous trouvent ici l'expression de ma plus sincère

et profonde reconnaissance. Enfin, je tiens à remercier tout particulièrement le Professeur Michael Smietana de l'Université de Montpellier et l'Agence Nationale de la Recherche (ANR-2010-JCJC-715-1, projet NCiS ; ANR-2015-CE29-0021-01, projet D-CYSIV) sans qui le projet de catalyse à l'ADN n'aurait jamais vu le jour.

Références

- [1] Cossy J., *L'Act. Chim.*, **2011**, 348-349, p. 70.
- [2] Moïse J., Arseniyadis S., Cossy J., *Org. Lett.*, **2007**, 9, p. 1695.
- [3] Moïse J., Sonawane R.P., Arseniyadis S., Cossy J., *Synlett*, **2008**, p. 2617.
- [4] Dash J., Arseniyadis S., Cossy J., *Adv. Synth. & Cat.*, **2007**, 349, p. 152.
- [5] Böhlendorf B., Herrmann M., Hecht H.J., Sasse F., Forche E., Kunze B., Reichenbach H., Höfle G., *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 10, p. 2601.
- [6] Ojika M., Suzuki Y., Tsukamoto A., Sakagami Y., Fudou R., Yoshimura T., Yamanaka S., *J. Antibiot.*, **1998**, 51, p. 275.
- [7] Nicolaou K.C., Brenzovich W.E., Bulger P.G., Francis T.M., *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, 4, p. 2119.
- [8] Gebauer J., Arseniyadis S., Cossy J., *Org. Lett.*, **2007**, 9, p. 3425.
- [9] Gebauer J., Arseniyadis S., Cossy J., *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, p. 2701.
- [10] Roesner J.A., Scheuer P.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, p. 846.
- [11] Fusetani N., Yasumuro K., Matsunaga S., Hashimoto K., *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, p. 2809.
- [12] Searle P.A., Molinski T.F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, p. 8126.
- [13] Kato Y., Fusetani N., Matsunaga S., Hashimoto K., Fujita S., Furuya T., *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, p. 2780.
- [14] Hoffman T.J., Rigby J.H., Arseniyadis S., Cossy J., *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, p. 2400.
- [15] Hoffman T.J., Kolleth A., Rigby J.H., Arseniyadis S., Cossy J., *Org. Lett.*, **2010**, 12, p. 3348.
- [16] Bertelsen S., Jørgensen K.A., *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, 38, p. 2178.
- [17] Hoffman T.J., Dash J., Rigby J.H., Arseniyadis S., Cossy J., *Org. Lett.*, **2009**, 11, p. 2756.
- [18] Colon A., Hoffman T.J., Gebauer J., Dash J., Rigby J.H., Arseniyadis S., Cossy J., *Chem. Commun.*, **2012**, 48, p. 10508.
- [19] Brown H.C., Jadhav P.K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, p. 2092.
- [20] Schlosser A., Hartmann J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, p. 4674.
- [21] Sonawane R.P., Joolakanti S.R., Arseniyadis S., Cossy J., *Synlett*, **2009**, p. 213.
- [22] Sirirath S., Tanaka J., Ohtani I.I., Ichiba T., Rachmat R., Ueda K., Usui T., Osada H., Higa T., *J. Nat. Prod.*, **2002**, 65, p. 1820.
- [23] ElMarrouni A., Joolakanti S.R., Colon A., Heras M., Arseniyadis S., Cossy J., *Org. Lett.*, **2010**, 12, p. 4074.
- [24] Wang Y.-G., Takeyama R., Kobayashi Y., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, 45, p. 3320.
- [25] Bressy C., Bargiggia F., Guyonnet M., Arseniyadis S., Cossy J., *Synlett*, **2009**, p. 565.
- [26] Bressy C., Vors J.-P., Hillebrand S., Arseniyadis S., Cossy J., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2008**, 47, p. 10137.

[27] Yoshida T., Koizumi K., Kawamura K., Matsumoto K., Itazaki H., *Jpn Pat. Kokai*, **1993**, 5-310 726, *Eur. Pat.*, **1993**, 560 389 A1.

[28] Kobayashi S., Tsuchiya K., Harada T., Nishide M., Kurokawa T., Nakagawa T., Shimada N., Kobayashi K., *J. Antibiot.*, **1994**, *47*, p. 697.

[29] Kobayashi S., Tsuchiya K., Kurokawa T., Nakagawa T., Shimada N., Iitaka Y., *J. Antibiot.*, **1994**, *47*, p. 703.

[30] Behenna D.C., Stoltz B.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, p. 151044.

[31] Trost B.M., Xu J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, p. 17180.

[32] Fournier J., Arseniyadis S., Cossy J., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2012**, *51*, p. 7562.

[33] Cope A.C., Hardy E.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1940**, *62*, p. 441.

[34] Fournier J., Lozano O., Menozzi C., Arseniyadis S., Cossy J., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2013**, *52*, p. 1257.

[35] Arseniyadis S., Fournier J., Saravanan T., Prevost S., Lozano O., Menozzi C., Cossy J., *Synlett*, **2013**, p. 2350.

[36] Asahina Y., Yanagita M., Sakurai Y., *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B*, **1937**, *70*, p. 227.

[37] Hesse O., *J. Prakt. Chem.*, **1898**, *57*, p. 232.

[38] Spivey A.C., Arseniyadis S., *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis*, P. Dalko (ed.), Wiley-VCH, **2013**, vol. 3, chap. 41, p. 1225.

[39] Sabot C., Subhash P.V., Valleix A., Arseniyadis S., Mioskowski C., *Synlett*, **2008**, p. 268.

[40] Arseniyadis S., Subhash P.V., Valleix A., Wagner A., Mioskowski C., *Chem. Commun.*, **2005**, *26*, p. 3310.

[41] Arseniyadis S., Subhash P.V., Valleix A., Mathew S.P., Blackmond D.G., Wagner A., Mioskowski C., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, p. 6138.

[42] Arseniyadis S., Valleix A., Wagner A., Mioskowski C., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, *43*, p. 3314.

[43] Kolleth A., Christoph S., Arseniyadis S., Cossy J., *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, p. 10511.

[44] Kolleth A., Cattoen M., Arseniyadis S., Cossy J., *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, p. 9338.

[45] Roelfes G., Feringa B.L., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, *44*, p. 3230.

[46] Wang J., Benedetti E., Bethge L., Vonhoff S., Klussmann S., Vasseur J.-J., Cossy J., Smietana M., Arseniyadis S., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2013**, *52*, p. 11546.

[47] Duchemin N., Benedetti E., Bethge L., Vonhoff S., Klussmann S., Vasseur J.-J., Cossy J., Smietana M., Arseniyadis S., *Chem. Commun.*, **2016**, *52*, p. 8604.

[48] Amirbekyan K., Duchemin N., Benedetti E., Joseph R., Colon A., Markarian S.A., Bethge L., Vonhoff S., Klussmann S., Cossy J., Vasseur J.-J., Arseniyadis S., Smietana M., *ACS Catal.*, **2016**, *6*, p. 3096.

[49] Benedetti E., Duchemin N., Bethge L., Vonhoff S., Klussmann S., Vasseur J.-J., Cossy J., Smietana M., Arseniyadis S., *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, p. 6076.



Stelios Arseniyadis
 est directeur de recherche au CNRS et professeur associé à l'Université Queen Mary de Londres*.
Il a reçu la Médaille de bronze du CNRS en 2015.

* School of Biological and Chemical Sciences, Queen Mary University of London, Room G.08, Joseph Priestley Building, Mile End Road, London E1 4NS (Royaume-Uni).
 Courriel : s.arseniyadis@qmul.ac.uk

CHIMIE ET...

une collection intelligente à vocation pédagogique
à mettre en toutes les mains !!

Commandez en ligne sur laboutique.edpsciences.fr