

Stratégie et synthèse organique

Philippe Compain* chargé de recherche au CNRS

Summary : *Strategy and organic synthesis*

Strategy seems to be a pivotal concept in organic synthesis if we see the wide use of this term in scientific literature. The strong analogy between the two disciplines is analyzed and illustrated by various examples and by strategists or chemists's quotations. The strategic thought applied to the complex nature of organic chemistry could be a useful and heuristic guide for the scientist but also for the teacher.

Mots clés : *Synthèse organique, stratégie, modèle scientifique, épistémologie.*

Key-words : *Organic synthesis, strategy, scientific model, epistemology.*

Depuis la Seconde Guerre mondiale, la notion de stratégie a peu à peu quitté les champs de bataille pour être associée à de nombreux domaines de l'activité humaine tels que le sport ou l'économie. Cette dérive sémantique a progressivement fait perdre à la stratégie sa signification précise et son sens historique le plus profond.

Dans son ouvrage de référence, *The Logic of Organic Synthesis* [1], E.J. Corey met en avant le rôle fondamental de la logique qui permet la synthèse totale d'une molécule par l'analyse rétrosynthétique rationnelle de sa complexité. Mais s'il est question de logique, il est également question de stratégie et il est frappant de constater l'importance accordée à cette notion. Le mot stratégie est en effet utilisé plus de deux cents fois en seulement cent pages alors que le mot logique ne l'est que vingt fois. On retrouve également de nombreux termes empruntés au champ lexical militaire. Le chimiste organicien a des objectifs qu'il essaie d'atteindre par l'utilisation tactique de groupements fonctionnels. Un réactif attaque sélectivement la face prochirale d'une molécule devenue cible. Plus que dans toute autre science, le mot stratégie est très fortement associé à la synthèse organique à travers le concept de

stratégie de synthèse qui est indissociable de la synthèse totale ou de l'hémisynthèse. L'abondance de métaphores guerrières dans un domaine scientifique comme celui de la chimie organique suscite une interrogation qui peut se décomposer en plusieurs questions : qu'est-ce que la stratégie ? Est-il vraiment justifié de parler de stratégie en synthèse organique ? La synthèse organique peut-elle s'enrichir de la pensée stratégique ? Cette pensée peut-elle fournir un cadre de réflexion et de questionnement fructueux ? Un premier élément de réponse est donné par le stratège chinois Sun Tzu qui écrivait il y a vingt-cinq siècles : « Rien n'est plus difficile que l'art de la manœuvre. La difficulté en cette matière consiste à faire d'une voie tortueuse la route la plus directe et à changer la malchance en avantage » [2].

Stratégie

Origine

L'essence de la stratégie se retrouve dans ses origines, dictées par l'étymologie. Le terme stratégie vient du grec *strategos* qui désignait dans les républiques de l'Antiquité le chef de guerre. Au mot *stratos*, armée, est associé le verbe *agein* qui signifie avancer, pousser en avant. La stratégie dans son sens primitif est donc l'art de conduire une armée et l'étymologie du mot est fortement liée à la notion de mouvement [3].

L'Art de la Guerre est le premier traité de stratégie actuellement connu. Il a été écrit au V^e siècle avant notre ère par un chef de guerre chinois Sun Tzu. Dans les treize petits chapitres de ce livre se trouvent concentrés toutes les bases et les principes de la démarche stratégique. Aucun autre traité n'a à ce jour égalé la simplicité et la finesse de l'analyse du stratège chinois. La stratégie y est représentée comme « une intelligence en action » [4], en mouvement, ce qui rapproche la pensée de Sun Tzu de la racine gréco-latine du mot.

Principes permanents de la guerre

A partir du XVII^e siècle, parallèlement au progrès de la pensée scientifique, les stratèges ont tenté de rationaliser la complexité de leur art en cherchant les principes immuables de la guerre dans le but de définir des théories stratégiques universelles. Parmi les différents principes avancés, trois semblent décisifs pour vaincre : le principe de concentration des efforts, de la liberté d'action et de l'économie des forces. Ils peuvent se résumer, comme l'a montré clairement le général G. Fievet, à trois verbes fondamentaux : vouloir, pouvoir et savoir [4] (*tableau I*).

Les deux premiers principes de la guerre sont contradictoires : concentrer ses forces, c'est d'abord réduire le temps et l'espace, alors que la liberté d'action se traduit par l'extension du temps et de l'espace. Pour faire conver-

* Institut de Chimie organique et analytique, UMR 6005 du CNRS, Université d'Orléans, BP 6759, 45067 Orléans Cedex 2. Tél. : 02.38.49.48.55. Fax : 02.38.41.72.81. E-mail : philippe.compain@univ-orleans.fr

Tableau I – Les trois principes permanents de la stratégie.

Concentration des forces	vouloir	« <i>Ce qui m'a fait gagner tant de combats, c'est que, la veille de la bataille, je faisais converger toutes mes forces sur le point que je voulais forcer</i> » Napoléon [5].
Liberté d'action	pouvoir	« <i>L'art de la guerre est en définitive l'art de garder sa liberté</i> » Xenophon [6].
Économie des forces	savoir	« <i>De même que le flot qui coule évite les hauteurs et se presse sur les terres basses, une armée évite la force et frappe la faiblesse</i> » Sun Tzu [2].

ger ces deux principes, il faut réaliser le « *concept central* » [7] de la stratégie, celui de l'économie des forces. Ce principe est l'art d'imposer sa volonté aux moindres frais en répartissant ses troupes de façon optimale. Réaliser l'économie des forces, c'est savoir : savoir quels sont ses moyens, ceux de l'ennemi, leurs places et répartitions ; c'est savoir comment articuler l'action. Tout l'art et la difficulté de la stratégie résident dans l'application de ces principes dans la réalité.

Politique-stratégie-tactique : de la pensée à l'action

Il existe une hiérarchisation dans la conduite de la guerre représentée par la trilogie politique-stratégie-tactique. Celle-ci est parfois mal comprise surtout au niveau du couple stratégie-tactique, les deux notions étant parfois employées sans différenciation [8]. Comme il existe une « flèche du temps », on peut dire qu'il existe une flèche de la stratégie qui va de la petite tactique, tout en acte, à la grande politique, tout en concept. « *La tactique est le moyen de la stratégie ; donc le moyen ultime de la politique* » [9]. La politique est le domaine de la pensée pure qui cherche à imposer un dessein général, une fin. La tactique est le domaine de l'action, au plus proche du terrain et du combat. Elle va se fixer des objectifs multiples et limités pour permettre de concrétiser la fin définie par la politique. La stratégie est à la jonction de ces deux notions. Elle va rendre possible cette transformation, cette transmutation de la pensée en action. Ainsi, l'essence de la stratégie réside dans la dialectique pensée/action, dans la traduction et la concrétisation de la pensée du stratège qui doit devenir une « *pensée en acte* » malgré la volonté adverse et l'incontournable

principe de réalité. Pour H. Von Moltke, de façon générale, la stratégie est « *un savoir transporté dans la vie réelle* » [10]. Pour W. Rüstow, la traduction tactique de la pensée stratégique, c'est « *l'incorporation de l'idée* » [11]. De même pour Napoléon : « *La guerre, c'est la pensée dans le fait* » [5].

Analogies

Le chiasme stratégique

Le général G. Fievet a su définir de façon synthétique la stratégie par une formule unificatrice [4]. Il a pour cela utilisé la figure philosophique du chiasme, du grec *khiasma*, le croisement, dans laquelle quatre notions opposées deux à deux s'entrelacent pour former une croix. Le concept que l'on cherche à illustrer et à comprendre est alors défini par le centre de la double antithèse. Ainsi, la stratégie se situe au cœur de la double dialectique pensée/action, passé/futur. La synergie de la pensée et du passé définit les *principes* permanents, celle de l'action et du passé symbolise la prise en compte du changement, de l'*évolution* des situations. De même, la synergie de la pensée et du futur définit la *prospectivité*, celle de l'action et du futur génère la *création* nécessaire à toute action stratégique (figure 1).

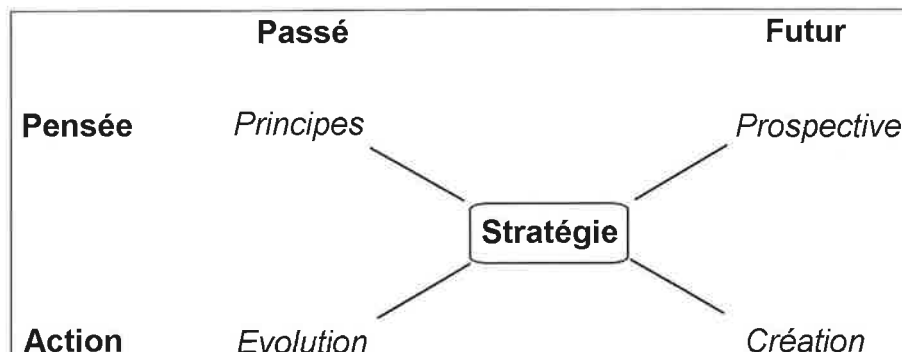


Figure 1 – Le chiasme stratégique selon G. Fievet [4].

L'essence de la stratégie, souvent qualifiée par C. Clausewitz de « *caméléon insaisissable* » [12], est révélée avec force et clarté par l'image unificatrice du chiasme. Mais cette image révèle surtout une remarquable homologie entre la stratégie et les sciences empiriques et, plus précisément, la synthèse organique. Les deux disciplines cherchent à appliquer une pensée rationnelle dans une réalité contingente et complexe ; pour vaincre, le chimiste, comme le stratège, doivent parvenir à « *conjuguer la pensée et l'action dans le temps* » [4].

Stratégie de synthèse : un dialogue entre la pensée et l'action

Le dialogue difficile entre théorie et réalité a été remarquablement illustré par le poète P. Valéry : « *La tactique ruine la stratégie. La bataille d'ensemble gagnée sur la carte est perdue en détail sur les coteaux* ». Le but ultime de la stratégie comme de la chimie peut être décrit dans les mêmes termes et le chimiste pourrait reprendre à son compte la réflexion du général L. Poirier : « *La pensée stratégique est une pensée pour agir, pour faire, pour transformer un matériau ou un état de chose* » [13]. En effet, une des problématiques majeures de la synthèse organique est de réaliser la transposition d'une stratégie de synthèse théorique sur le papier en fait expérimental à la paillasse, permettant de conduire à quelques milligrammes de molécule cible. Ce processus capital constitue le centre de gravité de la chimie organique. Selon E.J. Corey : « *The time, effort and expense required to reduce a synthetic plan to practice are generally greater than are needed for the conception of the plan* » [1]. Ce passage va

générer ce que C. Clausewitz appelait des forces de frictions qui seront multiples et qui se situeront à différents niveaux. Ces forces vont creuser un fossé et parfois un gouffre entre le souhaitable et le possible, la conception et l'exécution, l'intention initiale et la réalisation. Pour reprendre les mots du grand stratège allemand, ce qui va gripper les rouages de la belle machine stratégique, ce sont « *d'innombrables petits détails dont on ne tiendrait jamais compte sur le papier, qui entravent l'action et nous retiennent très en deçà du but fixé* » [12]. Ces principes de retardement sont dus tout d'abord au milieu dans lequel s'exerce l'action. Ce milieu est décomposé par C. Clausewitz en quatre éléments : le danger, l'effort physique, l'incertitude et le hasard. Pour le stratège, le milieu se traduit par l'orage inattendu, un ordre qui n'arrive pas, pour le chimiste cela peut être une erreur de manipulation, la peur d'une réaction dangereuse, un manque de moyens techniques ou un sous-produit imprévu. La diversité et le nombre des paramètres expérimentaux mis en jeu dans une réaction chimique sont autant de promoteurs de « *ce frottement excessif qui, partout en contact avec le hasard, engendre des phénomènes qui sont imprévisibles* » [12].

Les forces de frictions sont également produites par les hommes. Ils sont en effet, comme le soulignait le stratège d'inspiration confucéenne Dào Duy Tù, la troisième composante de la stratégie après le ciel (l'essence de l'art militaire) et la terre (le combat). Celui qui conçoit une synthèse est rarement celui qui l'exécute à la paillasse. A chaque niveau de la hiérarchie, le message va invariablement être ralenti, transformé et déformé. La réponse des militaires à cette problématique est le principe de subsidiarité selon lequel chaque niveau hiérarchique va agir et décider à son niveau de responsabilité, et seulement à son niveau de responsabilité. Le niveau supérieur va fixer au niveau inférieur des objectifs, mais sans intervenir dans la préparation et la réalisation de ceux-ci. L'application de ce système va apporter la fluidité nécessaire par la responsabilisation de l'ensemble des forces morales. De même qu'un général ne peut et ne doit commander à chacun de ses lieutenants l'attaque de chaque piton, un chef de laboratoire ne peut à

la fois concevoir et imaginer des synthèses innovantes et diriger chaque manipulation de ses étudiants. S'il intervient à un niveau inférieur de responsabilité, le risque est grand pour le chercheur d'échouer à tous les niveaux et pour ses collaborateurs d'être démotivés et peu créatifs. L'intervention ne doit se faire que si le problème rencontré dépasse les compétences du niveau hiérarchique subordonné.

L'arme préconisée par C. Clausewitz pour lutter contre les forces de frictions est l'application d'une volonté constante et la prise de conscience, lors de la phase de conception, de ces frottements inhérents à l'action humaine. Ainsi, le stratège doit essayer d'appliquer la belle formule de rhétorique du philosophe H. Bergson : « *Il faut agir en homme de pensée et penser en homme d'action* ». [14]. En concevant sa stratégie de synthèse, le chimiste organicien doit déjà se projeter dans la réalité concrète et ses difficultés. Inversement, il doit toujours avoir un recul intellectuel sur l'action en cours.

Une autre réponse aux forces de friction apportée par le stratège est la recherche d'une souplesse totale dans le plan et les objectifs mis en œuvre pour atténuer le caractère aléatoire de l'action de guerre. Selon la métaphore saisissante du stratège anglais B.H. Lidell Hart : « *Un plan, comme un arbre, doit posséder des branches si l'on veut qu'il porte des fruits ; un plan ne comportant qu'un but unique se révélera aussi stérile qu'une perche* » [15]. De même, les grands acteurs de la synthèse totale recherchent en permanence les stratégies de synthèse les plus générales ou celles qui permettent de nombreuses variantes. Dans les sept critères permettant d'évaluer la force d'une stratégie de synthèse, K.C. Nicolaou et E.J. Sorensen soulignent l'importance de ces deux aspects : « *Flexibility of modification in case of pitfalls ; adaptability to the synthesis of the other members of the structural family* » [16].

Connaissance et innovation : un dialogue entre passé et futur

Le chimiste organicien se retrouve également au cœur d'un dilemme, partagé, comme le stratège, entre le passé et le futur, entre l'utilisation des

connaissances accumulées et le nécessaire besoin d'innovation. Cette tension engendre une nouvelle fois le paradoxe. Plus une voie de synthèse fera appel à des faits connus, plus elle aura de chance d'aboutir, mais moins elle sera novatrice et donc utile au progrès général de la chimie organique. Face à ce dilemme, certains grands chimistes se tournent délibérément vers le futur. Ainsi, D.H.R. Barton, plutôt que de choisir une voie de synthèse bien balisée et prévisible, préfère la nouveauté et une grande originalité. Il résume sa philosophie ainsi : « *If you know how to do it, you shouldn't do it. Instead, you should try to find things that you don't know and solve those problems* » [17]. E.J. Corey a également montré la voie en concevant des stratégies de synthèse dans lesquelles il restait à découvrir et à développer de nouvelles réactions lors des étapes clés. Ainsi, dès 1967, le futur prix Nobel de chimie, réalisa la première synthèse stéréospécifique d'une hormone d'insecte, la JH-I, en utilisant pas moins de quatre nouvelles méthodes de synthèse ! [18]. En utilisant le savoir accumulé, tout en gardant son esprit ouvert à des transformations non encore existantes, mais à l'utilité urgente, E.J. Corey a montré comment le chimiste organicien pouvait concilier passé et futur, savoir et création. Le présent du chimiste créateur comme du stratège rejoint alors celui du philosophe F. Nietzsche « *Fertiliser le passé et produire l'avenir, tel est pour moi le présent* » [19].

L'innovation est aussi parfois commandée par une ardente nécessité. Une seule étape déficiente peut en effet ruiner tous les efforts d'une longue synthèse jusque là réussie. Cette véritable épée de Damoclès rapproche encore une fois le stratège du chimiste. « *A la guerre, un objectif raté de peu reste un échec total* » disait déjà, au VI^e siècle, l'empereur byzantin Maurice. La synthèse organique est donc une science éminemment volontariste qui ne peut se permettre de voir réduit à néant l'investissement intellectuel, financier et humain que représente une synthèse totale (la synthèse de la vitamine B₁₂ par R.B. Woodward et A. Eschenmoser a mobilisé une centaine de chercheurs !). C'est dans cette position difficile d'échec imminent que le chimiste va parvenir à mettre en évidence des

réactivités inattendues et va innover pour contourner l'obstacle. Dans son article au titre évocateur, *The Battle of Calicheamicin γ^1_1* , K.C. Nicolaou relate la compétition intense qu'a représentée la synthèse de ce produit naturel extrêmement complexe [20]. Un an avant d'arriver au but, le groupe de Nicolaou maîtrisait la synthèse de la partie oligosaccharidique de la calicheamicine γ^1_1 (plus de 50 étapes), mais ne parvenait pas à synthétiser la partie aglycone. La situation était exactement inverse dans le groupe de S. Danishefsky. Un des problèmes majeurs rencontrés par K.C. Nicolaou dans la préparation de la Calicheamicinone s'est présenté lors de l'étape clé d'obtention du cycle β -lactone (*figure 2*). Contrairement aux études modèles, l'alcool secondaire obtenu par addition intramoléculaire de l'alcynure sur l'aldéhyde **1** avait la mauvaise stéréochimie. Toutes les tentatives d'inversion de configuration par des réactions classiques de type Mitsunobu échouèrent et après quelques 75 étapes, la synthèse était compromise. La solution élégante qui fut trouvée, pris la forme d'une S_N2 intramoléculaire *via* l'assistance interne de l'ester méthylique pour donner la lactone **2**. Le manque de réactivité du système lors des tentatives d'inversion de configuration intermoléculaire fut donc contourné brillamment en recherchant un procédé intramoléculaire. Encore une quinzaine d'étapes et la première synthèse totale de la calicheamicine γ^1_1 était accomplie.

Stratégie en synthèse organique et principes stratégiques

Les trois grands principes de la guerre ne sont pas des recettes toutes faites applicables sans jugement. Ils définissent un esprit stratégique et sont un guide pour le stratège. Pour le chimiste, ils fournissent une grille d'analyse et de lecture des grandes stratégies de synthèse organique. Prenons l'exemple de deux méthodes d'obtention de composés énantiopurs qui semblent opposées : la synthèse asymétrique pure et la « chiron approach » qui a été théorisée par S. Hanessian [21]. Dans un cas on cherche à créer tous les centres asymétriques de la cible *via* des méthodologies de synthèse asymétrique ; dans l'autre, on utilise la chiralité

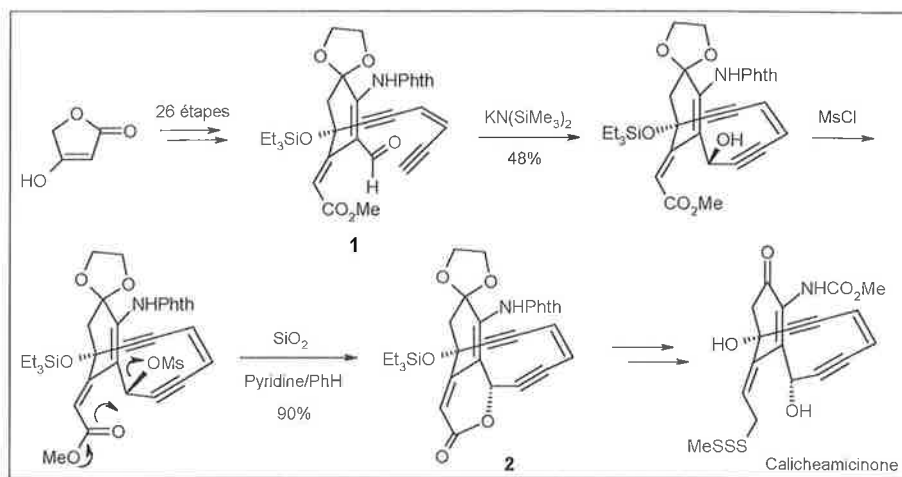


Figure 2 - Synthèse de la calicheamicinone par K.C. Nicolaou et al. [20].

d'une molécule présente dans le réservoir chiral (sucres, acides aminés, terpènes...) (*tableau II*).

Le *tableau II* permet de souligner que la « chiron approach » peut se révéler très efficace dans des cas limités. En revanche, la synthèse asymétrique, bien que plus difficile à réaliser, autorise une liberté d'action seulement limitée à l'imagination du chimiste.

En prenant modèle sur la pensée stratégique, il faudrait accentuer l'étude des grandes synthèses organiques victorieuses pour essayer d'en dégager et d'en définir les invariants tactiques et stratégiques. Cette tâche est d'une redoutable complexité, mais les principes permanents qui seraient ainsi trouvés permettraient de guider la pensée et l'imagination créatrice du chercheur. Cette approche nécessite une recherche pluridisciplinaire et notamment des outils mathématiques, statistiques et informatiques. Quelques exemples ont montré l'intérêt d'une telle approche. Ainsi, dans les années 1980, des chimistes sont parvenus, en se fondant sur la théorie de l'information, à trouver des méthodes semi-quantitatives de détermination de la complexité d'une molécule cible [22]. Cet outil a été utilisé lors d'une étude générale pour

comparer différentes stratégies de synthèse de polyquinanes. Cette recherche a été riche d'enseignements. Elle a permis par exemple de définir le concept d'holosynthon (*holos* signifie global en grec) et de montrer son importance. Ce synthon va permettre de réaliser un changement structural important en une seule étape. L'approche fondée sur la recherche d'un holosynthon dans la molécule cible permet de réaliser des synthèses souvent plus rapides et plus efficaces que les stratégies classiques de construction liaison par liaison.

En analysant 17 synthèses totales de l'hirsutène, M. Chanon *et al.* ont montré nettement que moins les intermédiaires de synthèse étaient complexes et plus le rendement global était élevé [22]. Malheureusement, tout n'est pas si simple. Ce principe n'est pas général et il ne s'applique plus à la synthèse de la corioline, possédant un squelette presque similaire à celui de l'hirsutène, mais beaucoup plus riche en groupements fonctionnels.

Complexité et combinatoire

La réalité et l'infinité des possibles que doit affronter la pensée stratégique comme celle du chimiste organicien

Tableau II - Deux grandes stratégies de synthèse à la lumière des principes stratégiques.

	Chiron approach	Synthèse asymétrique
Concentration des forces (vouloir)	manipulation et conservation des centres asymétriques	création des centres asymétriques
Liberté d'action (pouvoir)	limitée au réservoir chiral	théoriquement illimitée
Économie des forces (savoir)	reconnaître un chiron dans la molécule cible	réactivité, conformations, effets stériques et électroniques

présentent une redoutable et inextriicable complexité. Car c'est bien l'infinité des combinaisons et des objets moléculaires qui est offerte à l'imagination du chimiste. Certains estiment que l'on pourrait théoriquement construire 10^{200} molécules organiques différentes de poids moléculaire inférieur à 850 [23]. Ce chiffre extraordinaire dépasse de loin l'entendement humain. En considérant que l'univers est une sphère de quinze milliards d'années lumière de rayon, son volume est alors de $1,2 \times 10^{88}$ mm³. A l'heure actuelle, environ vingt millions de molécules (2×10^7) sont décrites dans les *Chemical Abstracts* (CA). Par comparaison, on arrive à la conclusion à peine croyable que le volume de notre univers chimique connu n'est même pas celui d'un électron dans l'univers des molécules qu'il reste à créer et inventer ! Selon J.-M. Lehn, si la biologie est caractérisée par une complexité extrême mais limitée, c'est devant le chimiste créateur que s'ouvre la perspective d'une diversité de molécules et donc de propriétés infinies [24].

Face à la diversité complexe des objets, des méthodes et des situations, on peut distinguer dans la stratégie comme dans les sciences chimiques une même volonté d'ordonner le chaos apparent : « *Faire la guerre, c'est réfléchir, c'est combiner des idées, prévoir, raisonner profondément, employer des moyens. Ces derniers sont en si grand nombre qu'ils renferment presque toutes les connaissances humaines... Pour former des projets, la stratégie combine le temps, les lieux, les moyens et met en considération tout... ce qui est du ressort de la dialectique, c'est-à-dire de la faculté la plus sublime de l'esprit, du raisonnement* » (colonel J. de Maizey) [25]. De la même façon, concevoir la synthèse d'une molécule complexe, c'est combiner un très grand nombre de structures, de réactions connues ou inconnues, de connaissances théoriques, de moyens humains et financiers. La difficulté réside également dans l'interdépendance de tous les facteurs mis en jeux. Le choix judicieux de tel groupement protecteur peu sensible à la troisième étape d'une synthèse totale peut gravement compromettre la dernière.

Le génie du chimiste organicien comme celui du stratège, réside dans son « *habilité à extraire d'une multitude*

infinie d'objets et de circonstances, par un jugement instinctif, le plus important et le plus décisif » (C. Clausewitz) [12]. Concevoir une stratégie de synthèse, c'est trouver le lien architectural caché entre différentes structures ; c'est voir le résultat d'une réaction clé, c'est retrouver le squelette d'un produit naturel dans une molécule complexe. Cette faculté rapproche le chef de guerre de l'artiste-savant comme le soulignait P. Valéry dans son *Introduction à la méthode de Léonard de Vinci* : « *Le secret, celui de Léonard comme celui de Bonaparte, est, et ne peut-être, que dans les relations qu'ils trouvèrent, qu'ils furent forcés de trouver, entre des choses dont nous échappe la loi de continuité* ».

La brillante et rapide synthèse totale de l'aspidophytine par E.J. Corey *et al.* est un exemple de cette faculté à trouver un lien non évident par la pensée, puis par la synthèse entre différentes architectures moléculaires (figure 3). La structure du tétracycle C, D, E, F de la molécule cible est contenue presque entièrement dans le dialdéhyde **3**. Le lien devient évident après seulement une étape, mais quelle étape [26] !

Desseins, buts et objectifs en chimie organique

La pensée stratégique concerne l'utilisation des moyens, mais c'est également une réflexion sur la finalité de

l'action. La question du but et de l'objectif est capital en synthèse organique. Dans cette discipline, ce n'est pas la difficulté qui est forcément le critère de qualité. Refaire la synthèse de la brévétoxine B en suivant les modes opératoires publiés serait sans aucun doute extrêmement long et difficile mais aurait un impact scientifique quasiment nul. Le chimiste doit constamment se poser la question de l'intérêt de son objectif sans se laisser aveugler par des problèmes tactiques inutiles et une difficulté stérile. T. Hudlicky estime que le plan de synthèse d'une molécule moyennement complexe ne devrait jamais excéder 25 étapes, le chimiste-stratège devant tout faire et tout imaginer pour ne pas dépasser cette limite [27]. Cet objectif n'est pas utopique ; en 1985, le groupe de Y. Kishi réalisa la première synthèse totale de l'histrionicotoxine racémique en 35 étapes [28a]. Cet alcaloïde avait résisté plus de dix années aux assauts répétés des chimistes, les deux problèmes majeurs rencontrés étant la formation du squelette azaspiranique et des chaînes *cis*-ényne. Mais il restait à réaliser la synthèse en série homochirale. En 1990, Stork et Zhao, par l'utilisation habile de deux nouvelles méthodologies, réalisèrent la première synthèse de la (-)-histrionicotoxine énantio pure en seulement 14 étapes (figure 4) [28b]. L'exigence de T. Hudlicky était non seulement atteinte mais dépassée !

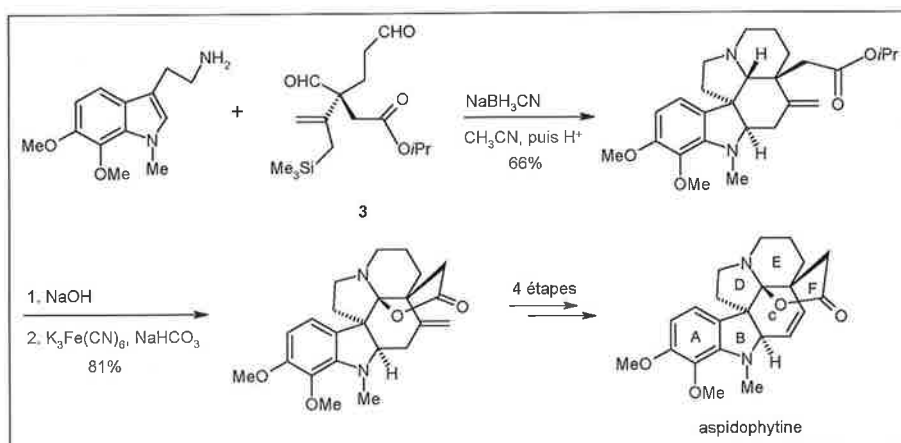


Figure 3 - Synthèse totale de l'aspidophytine par Corey et al. [26].

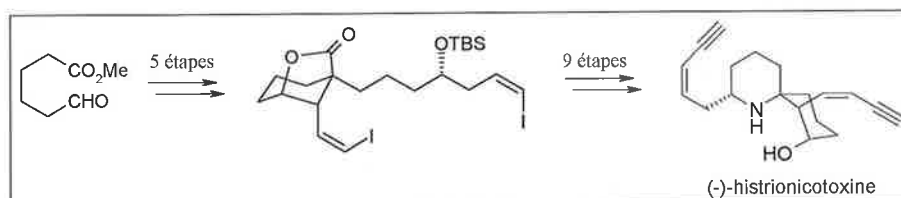


Figure 4 - Synthèse de la (-)-histrionicotoxine par Stork et Zhao [28b].

D'un point de vue plus fondamental, et comme l'a montré l'étude historique de B. Bensaude-Vincent et I. Stengers, la chimie, par sa nature et son espace scientifique, est constamment à la recherche de son identité. A la fois une industrie et un art, c'est aussi une science centrale, à l'interface de la physique, de la biologie, de la médecine, de la géologie, de l'astronomie et de la science des matériaux. La chimie « *est partout et nulle part à la fois* » [29]. Les prix Nobel de chimie qui se trouvent être également biologistes, physiciens ou mathématiciens témoignent d'une définition floue des frontières des sciences chimiques. La recherche d'un grand dessein pourrait ainsi permettre d'aider à définir ou redéfinir une identité et « *un espace épistémologique* » pour la chimie [30]. L'article « *Organic Synthesis - Where Now ?* » publié par D. Seebach en 1990 est à cet égard un remarquable exemple de réflexion prospective [31].

On peut définir trois grands desseins en chimie organique. Ces desseins sont les asymptotes d'une fin peut-être inaccessible mais que le chimiste cherche à approcher et qui constitue un puissant moteur de recherche. Ces desseins sont regroupés dans le *tableau III* et sont décomposés en buts puis en objectifs à travers quelques exemples.

Le premier dessein est une frontière. Cette frontière est magistralement représentée par J.-M. Lehn. C'est une frontière entre l'animé et l'inanimé dont la compréhension et l'étude permettrait d'arriver à des « *objets artificiels vivants* » [24], objets capables de s'auto-assembler, de s'auto-organiser et de stocker de l'information. C'est le monde de la chimie supramoléculaire. Cette quête s'accompagne d'un but complémentaire qui est la recherche de l'origine moléculaire de la vie. La compréhension de cette émergence serait en effet une remarquable source d'inspiration pour le chimiste qui pourrait alors

comprendre le passage de la matière inerte à la vie. Le deuxième dessein concerne les nanotechnologies, technologies à l'échelle moléculaire. De gigantesques quantités d'informations pourraient ainsi être stockées sur de minuscules supports. Cette miniaturisation ultime ouvre des possibilités immenses dans de nombreux domaines comme l'électronique ou l'informatique. Enfin, la dernière frontière serait la possibilité de synthétiser facilement n'importe quelle molécule complexe en une étape, avec une grande sélectivité et une parfaite économie d'atome. Ceci nécessite la mise au point de nouvelles stratégies de synthèses *via* des réactions tandems en un pot et l'élaboration de méthodologies de synthèse générales et catalytiques. Paradoxalement, l'atteinte d'un tel but qu'Eric N. Jacobsen juge possible [32], marquerait la fin de la synthèse organique en tant que science, celle-ci devenant une technologie puissante mais sans surprise.

Une des conclusions que l'on peut tirer du *tableau III* est que, quelle que soit l'ambition, quelle que soit la fin visée, le but tactique est identique et reste une molécule à synthétiser. Ceci montre l'importance de la synthèse organique et de la recherche de nouvelles méthodologies de synthèse. Cette recherche est parfois qualifiée de redondante si elle est peu innovante et déconsidérée si l'application est jugée trop lointaine. Pourtant malgré les trois cent mille réactions connues, nous sommes encore à des années lumières de la sélectivité des enzymes, et il reste des continents entiers à explorer.

Un art et une science, ou les deux visages de la stratégie et de la synthèse organique

Une des composantes de la dialectique pensée/action se retrouve dans la

double nature intrinsèque de la stratégie comme de la synthèse organique, double nature qui a été maintes fois soulignée par les auteurs des deux camps [35]. En effet, la stratégie et la synthèse organique peuvent être à la fois considérées comme une science et un art ; science par la pensée : l'élaboration de concepts et la recherche des invariants ; art dans l'action : l'exécution et la création. Art aussi si l'on considère la beauté d'une manœuvre, d'un plan ou d'une molécule.

La chimie est bien une science artistique car selon la pensée limpide de M. Berthelot « *la chimie crée son objet. Cette faculté créatrice, semblable à celle de l'art lui-même, la distingue essentiellement des sciences naturelles et historiques* » [36]. Cette pensée rejoint quelques cent trente ans plus tard celle de J.-M. Lehn : « *Pour la chimie, les cieux sont grand ouverts, parce que si elle est une science, elle est aussi un art. Par la beauté de ses objets, évidemment, mais aussi par son essence même, par son aptitude à inventer le futur et à se recréer soi-même, sans fin* » [24]. Cette propriété de création est l'une des caractéristiques fondamentales de la chimie. C'est même sa spécificité. A partir des atomes, briques de constructions naturelles, le chimiste a le pouvoir d'inventer de nouvelles structures non naturelles, c'est-à-dire de nouvelles propriétés, qui sans lui n'auraient sans doute jamais existé sur la surface de la terre. Cet acte est parfois un acte de double création où le chimiste, pour réaliser de nouvelles architectures moléculaires, doit aussi créer de nouveaux outils sous la forme de nouvelles méthodologies de synthèse. Le chimiste est donc bien un artiste. On peut appliquer ici cette pensée de Napoléon soulignant l'importance du génie en matière de stratégie : « *Les généraux en chef sont guidés par leur génie. Apprend-on dans la grammaire à composer un chant de l'Illiade, une tragédie de Corneille ?* » [37]. De même, ce n'est pas par la simple connaissance du tableau périodique des éléments que l'on invente les caténanes, le dodécahédrane ou des machines moléculaires [34].

A l'origine, l'alchimie, qui n'était pas encore devenue la chimie, était qualifiée d'art divin ou de grand art, art à la recherche de l'absolu. Depuis sa nais-

Tableau III - Desseins, buts et objectifs en synthèse organique.

Politique/Desseins	Stratégie/buts	Tactique/objectifs
Frontière animé/inanimé Origine de la vie	Hélicates [24] ou acides hexonucléiques [33]	Synthèse organique
Nanotechnologie	Moteurs moléculaires [34b]	Synthèse organique
« Supersynthèse » organique	Époxydation asymétrique générale	Synthèse organique

sance, célébrée par la synthèse de l'urée par F. Wohler en 1828, la chimie organique s'est peu à peu affranchie de ses origines ésotériques en introduisant une dimension de plus en plus scientifique à sa démarche. Mais ce n'est qu'après la Seconde Guerre mondiale que d'art elle est devenue une science à part entière en augmentant sa force de prédiction et en rationalisant la grande quantité des résultats empiriques accumulés. Le concept de conformation par D.H.R. Barton et O. Hassel, la théorie Woodward-Hoffmann de conservation de la symétrie des orbitales moléculaires, ont constitué par exemple des sauts épistémologiques importants. En ce qui concerne la synthèse organique, l'année 1967 a marqué symboliquement le passage entre deux époques. Pour la première fois, la synthèse multi-étapes de molécules organiques complexes a été codifiée et rationalisée grâce à l'approche méthodique de E.J. Corey concernant l'analyse rétrosynthétique des molécules cibles [38]. Lors de la remise du prix Nobel, S. Gronowitz pouvait alors déclarer : « *Corey's contributions have turned the art of synthesis into a science...* » [39]. La preuve la plus tangible du caractère scientifique de la synthèse organique, comme le souligne R.B. Woodward, est sa capacité de prédiction, matérialisée par la synthèse totale de molécules complexes : « *The synthesis of substances occurring in Nature [...] provides a measure of the condition and power of the science... It can scarcely be gainsaid that the successful outcome of a synthesis of more than thirty stages provides a test of unparalleled rigor of the predictive capacity of the science* » [40].

Conclusion

Dans *Siegfried*, la pièce de Jean Giraudoux, on voit passer de temps en temps des généraux à la recherche d'une formule mathématique de la guerre qui permettrait l'accès à des stratégies toujours décisives. Mais cette quête est naturellement vaine et utopique car la nature de la stratégie, comme de la synthèse organique, est éminemment complexe et paradoxale. La chimie organique est un fascinant

mélange d'art et de science, de hasard et de conception, d'inattendu et de prévisible, de pensée et d'action [41]. Le modèle classique des sciences semble ne s'appliquer que partiellement à la synthèse organique, le paradigme cartésien fondé sur l'analyse des causes étant en effet plus adapté à des systèmes parfaitement prévisibles. Par-delà les métaphores que le chimiste empreinte au stratège, les points de contact entre les deux mondes, *a priori* si distants, ont été nombreux et présents à tous les niveaux. Le modèle stratégique axé sur l'analyse des moyens et des finalités est une représentation proche de l'espace épistémologique de la synthèse organique. Ce modèle s'applique à des systèmes difficilement prévisibles où il convient de raisonner en terme d'enjeux. Il permet de mieux appréhender la nature multiple et paradoxale de la démarche du chimiste organicien. Il existe bien sûr des limites à l'analogie comme la définition d'un ennemi non rationnel, qui pourrait être la nature, ou bien le rôle du hasard, négatif pour le stratège, mais souvent riche en découverte pour le scientifique. Néanmoins, le modèle stratégique fournit un cadre de réflexion, d'analyse et de questionnement qui, en structurant la pensée et l'action, peut devenir un outil à fort potentiel heuristique, un guide pour l'imagination créatrice. Ce modèle peut également se révéler utile comme instrument pour la didactique et la vulgarisation scientifique. En approfondissant la métaphore stratégique, le chimiste aurait alors un nouvel angle d'attaque pour communiquer sa passion au plus grand nombre, passion toujours intacte, plus de cent cinquante ans après la naissance de la chimie organique. Les paroles d'un pionnier, le prix Nobel F.W. Ostwald (1853-1932), sont en effet toujours d'actualité : « *La chimie organique d'alors ensorcela tout le monde et fit prendre conscience des inépuisables possibilités de cette science* ».

Remerciements

Je tiens à remercier Jacques Goré, Valérie Breuil-Desvergnès et Sabine Chierici pour leurs conseils avisés et leur aide lors de la rédaction de cet article.

Notes et références

- [1] Corey E.J., Cheng X.-M., *The logic of organic synthesis*, Wiley, New York, 1989.
- [2] Sun Tzu, *L'art de la guerre*, Flammarion, 1972.
- [3] Couteau-Bégarie H., *Traité de stratégie*, Economica, Paris, 1999.
- [4] Fievet G., *De la stratégie. L'expérience militaire au service de l'entreprise*, Interéditions, Paris, 1993.
- [5] Napoléon cité par Regenbogen L. dans *Napoléon a dit*, Les belles lettres, Paris, 1996.
- [6] Foch F., *Des principes de la guerre*, Berger-Levrault, Paris, 1903.
- [7] Beaufre A., *Introduction à la stratégie*, Hachette, Paris, 1998.
- [8] « *La stratégie est comme le spectre solaire. Elle a un infrarouge qui est le royaume de la politique et elle a un ultraviolet, qui est celui de la tactique. Et de même le spectre se raccorde à ses parties invisibles par des gradations insensibles, de même la stratégie se joint à la politique et à la tactique en s'altérant progressivement pour se fondre en elle* », Castex R., *Théories stratégiques*, tome I, Economica, Paris, 1997.
- [9] L. Poirier cité par P. Reyssset et T. Widemann dans *La Pensée stratégique*, PUF, Paris, 1997.
- [10] Von Moltke H., *Sur la stratégie*, École supérieure de guerre, Paris, 1871, voir réf. [3].
- [11] « *L'armée est un organisme composé ; à chaque instant de son action, nous la voyons poursuivre une pensée stratégique qu'elle traduit tactiquement ; cet ordre tactique, c'est l'incorporation de l'idée* », Rüstow W., *L'Art militaire du XIXe siècle. Stratégie-histoire militaire*, Librairie militaire Beaudoin, Paris, 1881.
- [12] Clausewitz C., *De la guerre*, Édition de minuit, Paris, 1955.
- [13] Poirier L., *Le chantier stratégique - Entretiens avec Gérard Chaliand*, Hachette, 1997.
- [14] Bergson H., *Écrits et paroles*, PUF, Paris, 1957.
- [15] Lidell Hart B.H., *Histoire mondiale de la stratégie*, Plon, Paris, 1963.
- [16] Nicolaou K.C., Sorensen E.J., *Classics in total synthesis*, VCH Publishers, New York, 1996.
- [17] Chatgililoglu C., Snieckus S., *Chemical synthesis, gnosis to prognosis*, Kluwer academic publishers, Netherland, 1996.
- [18] Corey E.J., Posner G.H., *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, 90, p. 3911 ; Corey E.J., Katzenellenbogen J.A., Gilman N.W., Roman S.A., Erickson B.W., *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, 90, p. 5618.
- [19] Nietzsche F. cité par G. Fievet réf. [4].
- [20] Nicolaou K.C., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1993, 32, p. 1377.
- [21] Hanessian S., *Total synthesis of natural products : The « chiron » approach*, Pergamon Press, Oxford, 1983.
- [22] Chanon M., Barone R., Baralotto C., Julliard M., Hendrickson J.B., *Synthesis*, 1998, p. 1559 et références citées.
- [23] Czarnik A.W., *Acc. Chem. Res.*, 1996, 29, p. 112.

- [24] Lehn J.-M., *La Chimie supramoléculaire, concepts et perspectives*, De Boeck Université, Paris, **1997**.
- [25] de Maizeroy J., *Théorie de la guerre*, **1776**.
- [26] Feng H., Yunxin B., Altor J.D., Corey E.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, p. 6771.
- [27] Hudlicky T., *Chem. Rev.* **1996**, *96*, p. 3.
- [28] a) Carey S.C., Aratani M., Kishi Y., *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, p. 5887 ; b) Stork G., Zhao K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, p. 5875.
- [29] Bensaude-Vincent B., Stengers I., *Histoire de la chimie, La découverte*, Paris, **1993**.
- [30] Barlet R., *L'Act. Chim.*, **1999**, *4*, p. 23.
- [31] Seebach D., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1990**, *29*, p. 1320.
- [32] Gettys N.S., *J. Chem. Educ.*, **1998**, *75*, p. 666.
- [33] Groebke K., Hunziker J., Fraser W., Peng L., Diederichsen U., Zimmermann K., Holzner A., Leumann C., Eschenmoser A., *Helv. Chim. Acta.*, **1998**, *81*, p. 375.
- [34] Exemples de moteurs moléculaires : a) Asfari Z., Vicens J., *L'Act. Chim.*, **2000**, *3*, p. 5 ; b) Kelly T.R. et al., *Nature*, **1999**, *401*, p. 150, c) Feringa B.L. et al., *Nature*, **1999**, *401*, p. 152.
- [35] Les théoriciens militaires ont longtemps débattu sur la nature profonde de la stratégie pour finalement s'accorder sur le fait que cette discipline est à la fois une science et un art. Pour la chimie organique, voir par exemple les titres évocateurs de deux articles récents faisant le bilan d'un siècle de chimie organique : « *The Art and Science of Total Synthesis at the Dawn of the Twenty First Century* » et « *The Art and Science of Organic and Natural Products Synthesis* » (Nicolaou K.C. et al., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2000**, *39*, p. 44. ; Nicolaou K.C. et al., *J. Chem. Educ.*, **1998**, *75*, p. 1226). Un autre exemple est le sous-titre choisi par W.A. Smit et al. pour leur livre : « *Organic Synthesis, The Science behind the Art* », The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1998**.
- [36] Berthelot M., *Chimie organique fondée sur la synthèse*, Mallet-Bachelier, Paris, **1860**.
- [37] *Commentaires de Napoléon I*, Imprimerie impériale, tome VI, Paris **1867**.
- [38] Corey E.J., *Pure and Appl. Chem.*, **1967**, *14*, p. 19 ; Corey E.J., Wipke W.T., *Science*, **1969**, *166*, p. 178.
- [39] *Nobel Lectures : chemistry 1981-1990*, World Scientific, New Jersey, **1992**, p. 677.
- [40] Woodward R.B., *Perspective in Organic Chemistry*, Interscience, New York, **1956**.
- [41] Compain P., *L'Act. Chim.*, **1997**, *11*, p. 26.

Chers collègues L'Actualité Chimique

est votre journal. Vous connaissez nos rubriques :

- Recherche
- Enseignement
- Industrie
- Histoire de la chimie
- Hygiène-sécurité
- Francophonie

et nos efforts pour réaliser des numéros spéciaux.

Adressez-nous

- des projets d'articles généraux d'actualité
- ou toute idée de numéros à thème.

Merci.

La rédaction

L'Actualité Chimique

250, rue Saint-Jacques, 75005 Paris. Tél. : 01.40.46.71.65.