

La synthèse asymétrique de composés biologiquement actifs

Henri Kagan

Abstract

Asymmetric synthesis of biologically active compounds

The importance of enantiomerically pure compounds is recalled as well as the principle of asymmetric synthesis. Three main types of asymmetric synthesis are possible, using a chiral auxiliary as the controller of the stereochemistry. Some examples are given.

Mots-clés

Asymétrique, énantiosélective, catalyse, auxiliaire chiral, chiralité.

Key-words

Asymmetric, enantioselective, catalysis, chiral auxiliary, chirality.

Activité biologique et configuration absolue

De nombreux composés, simples ou complexes, ont la possibilité d'exister sous la forme de deux structures images l'une de l'autre, non superposables. Ce phénomène avait été découvert par Pasteur en 1848, grâce au dédoublement du tartrate double de sodium et d'ammonium. Les deux structures images sont dénommées **énantiomères**. Ce type particulier de stéréoisomérisation a une importance capitale en chimie ; il apparaît quand la molécule impliquée possède certaines caractéristiques structurales (voir *encadré 1*). Les activités biologiques de deux énantiomères peuvent être différentes (voir *encadré 2*). Le premier exemple reconnu semble être dû à Piutti qui, en 1894, avait remarqué que la (*L*)-asparagine, amide de l'acide aspartique (un acide aminé naturel) était insipide, tandis que la (*D*)-asparagine avait un goût sucré. Il est intéressant de rappeler que l'aspartame, un dipeptide formé entre l'acide aspartique et l'ester éthylique de la phénylalanine, est un excellent agent sucrant non

calorique. Toutefois, cette propriété utile ne caractérise que la molécule qui est formée à partir des deux composants sous la configuration (*L*). De multiples exemples sont maintenant connus où une activité biologique donnée est essentiellement liée à un seul des deux énantiomères. En 1970, un nouveau sédatif doux, la thalidomide (mélange racémique), avait été commercialisé en Allemagne sous le nom de Contergan. Ce médicament était surtout utilisé par les femmes enceintes. Après quelques années de commercialisation, de nombreuses malformations chez les nouveau-nés ont été attribuées à l'usage de la thalidomide. Une étude pharmacologique sur des animaux a montré que l'activité tératogène néfaste était essentiellement due à l'énantiomère (*D*). Des études plus récentes indiquent toutefois que la thalidomide se racémise aisément dans le sang, ce qui montre que même l'emploi thérapeutique de la (*L*)-thalidomide était voué à l'échec. D'une manière inattendue, la thalidomide est redevenue un objet d'étude pour les biologistes qui lui ont trouvé d'intéressantes propriétés antitumorales (elle est actuellement en phase II

Glossaire

Asymétrique

Absence de tout élément de symétrie (une structure asymétrique est chirale).

Auxiliaire chiral

Molécule chirale utilisée dans une synthèse asymétrique pour contrôler la formation d'une nouvelle unité chirale (habituellement un carbone asymétrique).

Chiralité

Du grec « keir », la main. Propriété géométrique qui caractérise un objet ayant une image dans un miroir qui ne lui est pas identique. Par exemple, la main droite et la main gauche ne sont pas équivalentes et sont images l'une de l'autre dans un miroir.

Configuration absolue

Information permettant de connaître la stéréochimie dans l'espace d'un énantiomère donné (voir *nomenclature de la configuration absolue*).

Dédoublement

En anglais : « resolution » : opération permettant d'isoler un énantiomère à partir d'un mélange racémique. Pasteur a donné les premiers exemples des divers types de dédoublement.

Diastéréoisomérisation

Toute stéréoisomérisation autre que l'énantiomérisation. Un cas fréquem-

ment rencontré : deux carbones asymétriques dans la même molécule engendrent les combinaisons possibles (*R, R*), (*S, S*), (*R, S*) et (*S, R*). Le composé (*R, R*) est diastéréoisomère des composés (*R, S*) ou (*S, R*), et il est énantiomère du composé (*S, S*).

Éléments de symétrie

Point, droite ou plan autour desquels on effectue une opération qui ramène le système en coïncidence avec lui-même. La chiralité est incompatible avec certains éléments de symétrie (voir *encadré 1*).

Énantiomères

Molécules chirales images l'une de l'autre.

Excès énantiomérique (ee)

$ee (\%) = [(R - S) / (R + S)] \times 100$. Il est nul pour le mélange racémique et de 100 % pour un énantiomère pur. Par exemple, 90 % ee signifie 95 % de l'énantiomère majoritaire et 5 % de l'énantiomère minoritaire.

Nomenclature de la configuration absolue

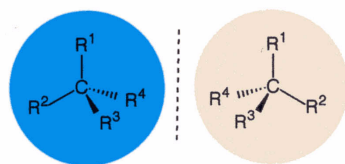
L/D (selon Fischer) ou *R/S* (selon Cahn, Ingold et Prelog). Des règles précises fixent l'emploi des descripteurs *D, L* ou *R, S*. Le système *R, S* est d'emploi très général.

Mélange racémique

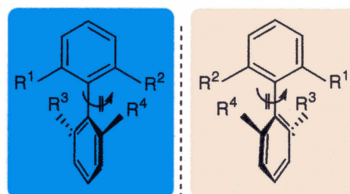
Mélange équimoléculaire des deux énantiomères.

Encadré 1

Exemples de structures énantiomères en chimie organique



$R^1 \neq R^2 \neq R^3 \neq R^4$
("carbone asymétrique")



$R^1 \neq R^2$ et $R^3 \neq R^4$
("atropoisomérisme")

: rotation bloquée

Conventions pour la représentation des liaisons :

! : en avant de la page
... : en arrière de la page
| : dans le plan de la page

Conditions pour avoir une structure chirale :

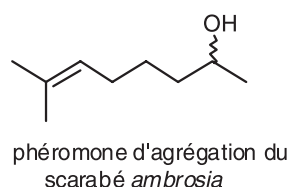
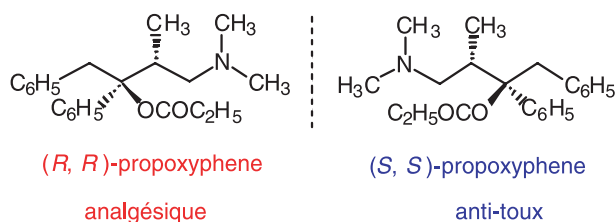
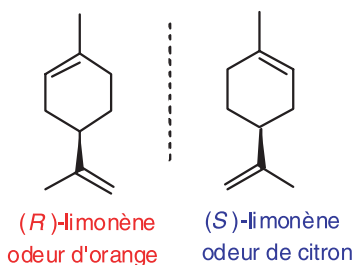
La chiralité moléculaire est incompatible avec la présence de certains éléments de symétrie, tels que :

- un plan de symétrie,
- un centre de symétrie,
- ou un axe impropre de symétrie (combinaison d'une rotation autour d'un axe et d'une symétrie par rapport à un plan perpendiculaire à cet axe).

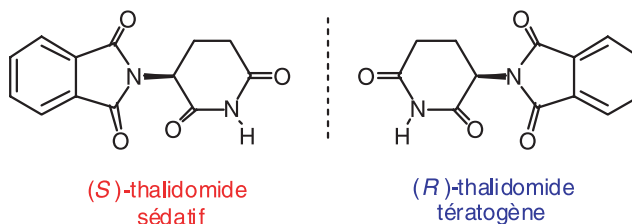
Les axes de symétrie (habituellement d'ordre 2 ou 3) sont compatibles avec la chiralité.

Encadré 2

Activité biologique et configuration absolue : quelques exemples



le mélange racémique est plus actif
que chacun des énantiomères



sous le nom de Thalimid®). Cette affaire a eu des répercussions profondes sur l'industrie pharmaceutique, en mettant l'accent sur la prudence nécessaire à la commercialisation d'un médicament racémique. Un cas fréquent est celui où un énantiomère est biologiquement actif, l'autre énantiomère ne possédant aucune activité et agissant comme un simple ballast. Il en est ainsi avec la (L)-dopa utilisée comme agent anti-parkinsonien à des doses journalières de l'ordre du gramme. Une situation plus rare est celle où la synergie entre les actions des deux énantiomères rend le médicament racémique plus efficace que le médicament énantiopur.

La législation distingue actuellement très clairement un énantiomère de son mélange racémique. La FDA (Food and

Drug Administration) n'impose pas l'usage systématique d'un énantiomère, mais exige une étude biologique poussée des deux énantiomères du mélange racémique. Cette contrainte incite la plupart des laboratoires pharmaceutiques à commercialiser les médicaments sous forme d'un énantiomère. Aujourd'hui, une autre tendance se fait jour : prolonger un médicament racémique efficace arrivant en fin de brevet par le « nouveau » médicament énantiopur, stratégie appelée « racemic switch » par les Anglo-saxons. Par exemple, l'omeprazole (Prilosec/Losec de chez Astra) est un anti-ulcéreux qui s'est longtemps placé dans le peloton de tête des ventes mondiales des médicaments. La société Astra-Zeneca a lancé en 2001 l'isomeprazole, qui est l'énantiomère possédant l'essentiel de l'activité biologique

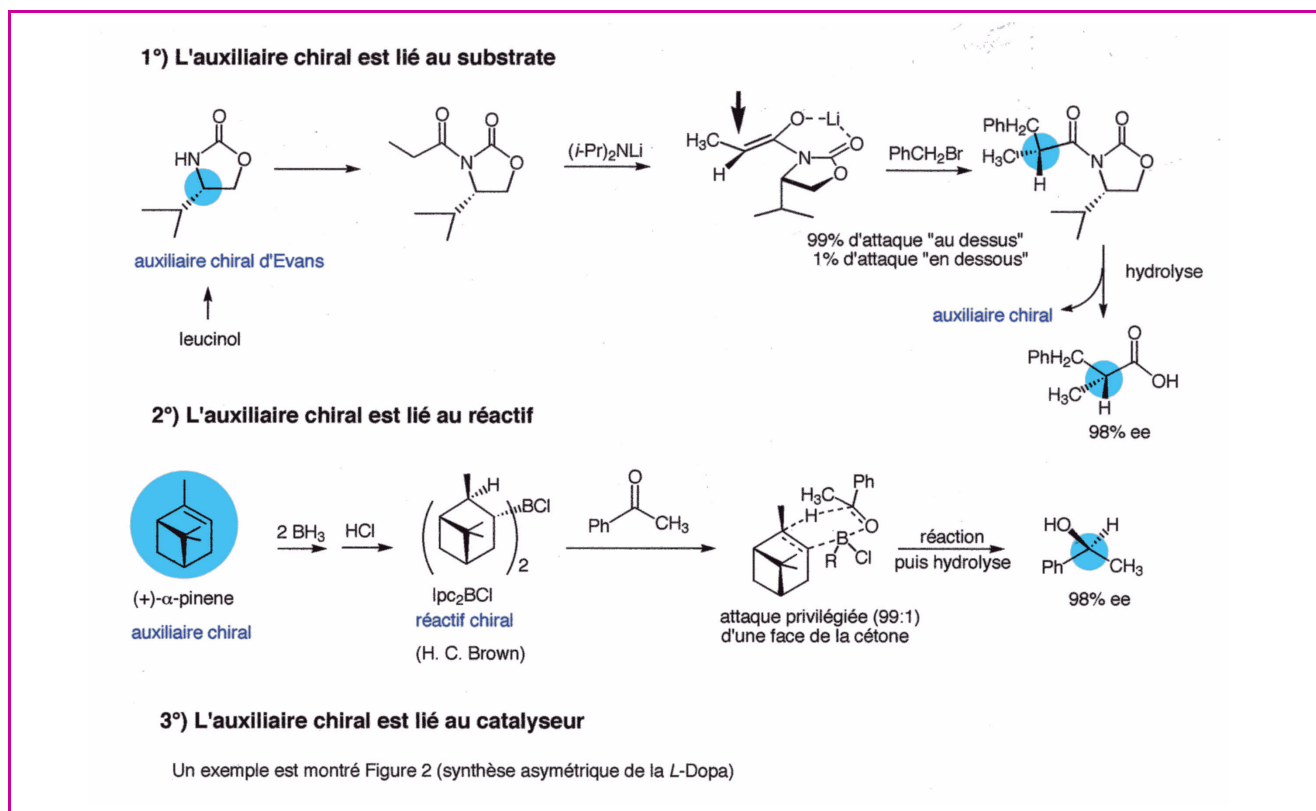


Figure 1 - Les principales classes de synthèses asymétriques.

de l'omeprazole racémique. Un médicament ténor arrivé en fin de protection de brevet sera donc sans doute relayé ou remplacé par un médicament quasi-identique.

La discussion précédente montre qu'il est essentiel de savoir préparer un médicament sous forme d'un seul énantiomère, de configuration bien définie. Diverses méthodes, présentées ci-après, sont à la disposition du chimiste pour résoudre ce problème.

Des méthodes analytiques ont aussi été mises au point pour caractériser la pureté chimique (> 99,9 %) du composé final et sa pureté énantiomérique. Cette dernière s'exprime habituellement soit par le rapport énantiomérique (L/D, si $L > D$), soit par l'excès énantiomérique (%) (voir *glossaire*). La législation impose actuellement un excès énantiomérique d'au moins 98 % pour tout médicament commercialisé comme un seul énantiomère. La chromatographie avec phase stationnaire chirale est la méthode la plus utilisée pour évaluer les excès énantiomériques.

La synthèse asymétrique

La synthèse asymétrique consiste à préparer un produit sous forme d'un énantiomère en partant d'une **matière première achirale**. Cette transformation nécessite l'aide d'un **auxiliaire chiral** qui est temporairement lié au substrat, à un réactif ou à un catalyseur [1]. Dans ce dernier cas, on parle de catalyse asymétrique, situation la plus avantageuse en ce qui concerne l'auxiliaire chiral qui, en principe, peut être utilisé en quantité minime pour engendrer une très grande quantité du produit désiré [2-3]. Dans cet article, on ne considérera pas les réactions enzymatiques qui font intervenir des biocatalyseurs. Les trois principaux types de synthèse asymétrique (diastéréosélective, énantiomérique

stœchiométrique ou catalytique) sont illustrés *figure 1*. Les aspects fondamentaux de la synthèse asymétrique ont été récemment développés dans *L'Actualité Chimique* [4], le lecteur pourra s'y référer pour un certain nombre de détails, de même pour la catalyse asymétrique [5-6]. Nous nous contenterons ici de donner quelques principes de base. Par exemple, durant la formation d'un carbone asymétrique de configuration L, l'auxiliaire chiral joue un rôle équivalent à celui d'un contrôleur de travaux sur un chantier ou à celui d'un chef d'orchestre : les instructions « à droite » ou « à gauche » viennent de l'auxiliaire chiral.

Les **réactifs chiraux** transforment directement le substrat chiral en l'énantiomère désiré, l'auxiliaire chiral étant employé en quantité stœchiométrique par rapport au substrat. Il existe diverses classes de réactifs chiraux très efficaces qui sont d'usage courant au laboratoire. Par exemple, H.C. Brown (prix Nobel 1979) a développé une chimie du bore au départ de l' α -pinène (l'auxiliaire chiral), un terpène très bon marché et disponible dans la nature sous forme de l'un ou l'autre énantiomère. Nous citerons un représentant de la famille des réactifs de Brown, le chlorodiisopinocampénylborane (DipCl). Ce borane est capable de réduire énantiosélectivement de nombreuses cétones en alcools ayant des excès énantiomériques compris entre 95 et 99 %. La réaction fait intervenir un état de transition cyclique où les interactions stériques défavorisent l'une ou l'autre des deux attaques possibles de la double liaison prochirale. Les deux énantiomères de DipCl sont disponibles commercialement et sont couramment utilisés en synthèse asymétrique.

L'hydrogénation asymétrique de déhydroaminoacides conduit à des aminoacides ayant de très forts excès énantiomériques. La première synthèse asymétrique industrielle

a été la préparation de la (L)-dopa chez Monsanto en 1975 par W.S. Knowles (prix Nobel 2001) en utilisant un **catalyseur chiral** (figure 2). Celui-ci était un complexe de rhodium ayant une diphosphine chirale (dipamp) comme ligand chélatant. La dipamp est ici l'auxiliaire chiral qui permet de réaliser la synthèse énantiosélective catalytique de la (L)-dopa. Le catalyseur était employé en quantité infime (de l'ordre du ppm), rendant viable le procédé. La (L)-dopa préparée chez Monsanto était ensuite commercialisée par la société Hoffmann-La-Roche comme médicament anti-Parkinson. L'époxydation asymétrique d'alcools allyliques selon la méthode de Sharpless (prix Nobel 2001) donne accès à d'innombrables synthons chiraux qui sont ensuite utilisés pour construire des molécules complexes (voir [4] par exemple). L'auxiliaire chiral est un ester de l'acide tartrique qui fait partie d'un complexe de titane utilisé comme catalyseur. Les quelques exemples développés ci-dessus laissent entrevoir la grande variété d'auxiliaires chiraux disponibles pour le chimiste désirant effectuer des synthèses asymétriques du type diastéréosélective ou énantiosélective.

De nombreux livres ou revues font le point dans ce domaine qui suscite un très grand intérêt dans les laboratoires académiques ou industriels.

Synthèse asymétrique et préparation de composés biologiquement actifs

Les composés biologiquement actifs chiraux dont on désire faire la synthèse peuvent être des composés naturels simples ou de structures complexes. Ils peuvent aussi être des composés non naturels identifiés lors d'essais biologiques ou d'optimisation de l'activité thérapeutique. La synthèse asymétrique est très adaptée pour la préparation de molécules de structures simples telles que celles trouvées chez les α et β -aminoacides, les monoterpènes, les amines ou aminoalcools, etc. La synthèse asymétrique installera en général un ou deux centres asymétriques qui seront à leur tour des contrôleurs chiraux pour l'introduction de centres asymétriques supplémentaires. Par exemple, la synthèse industrielle asymétrique du (-)-menthol (figure 3)

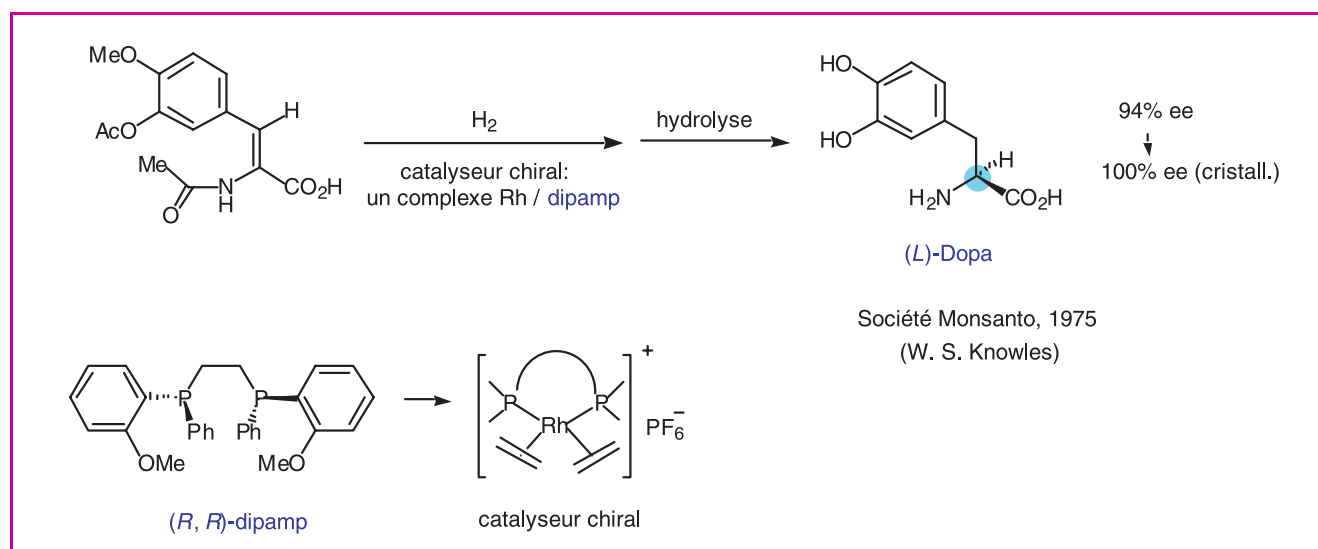


Figure 2 - Synthèse asymétrique industrielle de la (L)-dopa.

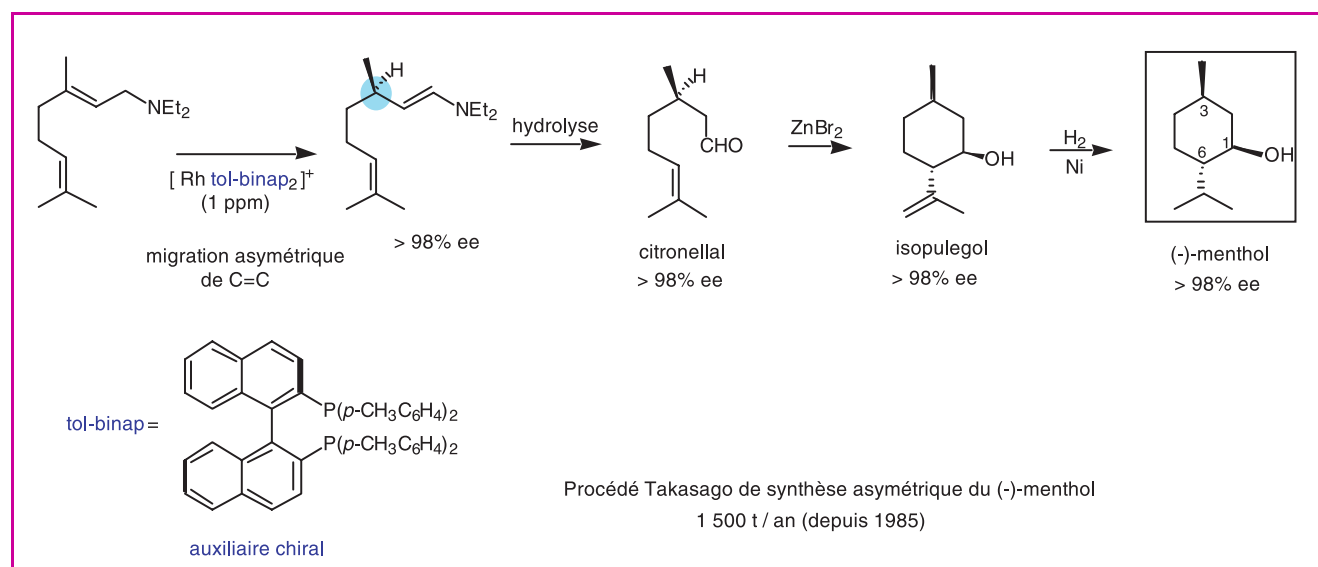


Figure 3 - Synthèse asymétrique industrielle du (-)-menthol.

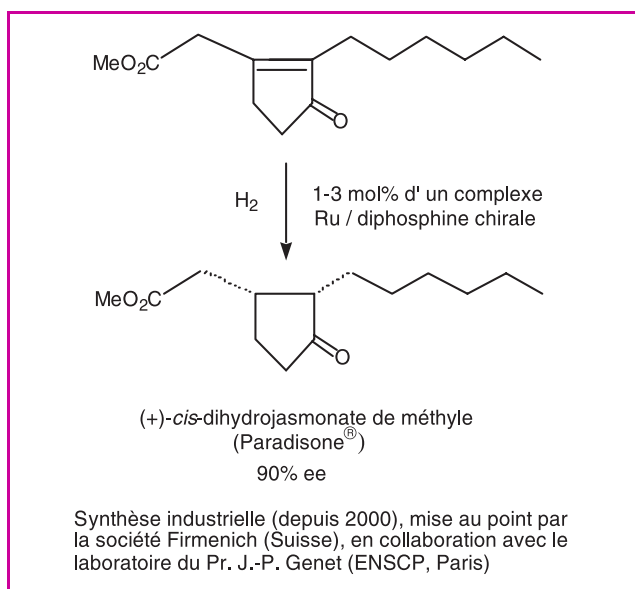


Figure 4 - Synthèse asymétrique industrielle d'un parfum.

consiste d'abord à créer le carbone asymétrique n° 3, lequel sera à l'origine de la configuration absolue des carbones asymétriques n° 1 et 6.

Les médicaments modernes sont majoritairement de masse moléculaire inférieure à 1 000, mais de structure complexe. Ils peuvent, en principe, être préparés par les voies de la synthèse organique. Celle-ci sera simplifiée si la structure finale est construite par la combinaison de fragments préparés indépendamment les uns des autres. Ces fragments, de taille réduite, sont souvent chiraux. Dans ce cas, la synthèse asymétrique est un outil de choix. Les parfums ou les composés agrochimiques sont aussi des cibles intéressantes pour la synthèse asymétrique, comme illustré par les synthèses industrielles du (-)-menthol (*vide supra*), de la Paradisone[®] (figure 4) ou d'un herbicide, le (S)-métolachlor (figure 5). Ce dernier composé (Dual Magnum[®]) est employé dans les cultures du maïs. Sa préparation représente actuellement la synthèse asymétrique industrielle la plus importante (en tonnage).

Conclusion

L'emploi des outils et des concepts de la synthèse asymétrique est d'usage courant pour la préparation des molécules chirales. Un auxiliaire chiral est toujours nécessaire, sa quantité peut être minime dans le cas de la catalyse asymétrique dont l'importance a été reconnue par le comité Nobel en 2001. Des méthodes enzymatiques sont en compétition avec

les approches non enzymatiques développées dans cet article. Le dédoublement d'un racémique reste aussi très utilisé sur le plan industriel. L'ensemble des méthodes permettant d'accéder à des molécules chirales est souvent baptisé du nom de « chirotechnologie » et des livres sont régulièrement publiés sur ce thème [7]. Le marché des composés chiraux représente un enjeu économique important : le total des ventes des produits pharmaceutiques énantiopurs a été estimé à 150 milliards de dollars pour l'année 2002 [8]. La synthèse asymétrique (stœchiométrique ou catalytique) est de plus en plus utilisée sur le plan académique lors de l'élaboration de molécules complexes. Elle rend aussi de réels services dans l'industrie pharmaceutique pour la préparation rapide d'échantillons des deux énantiomères nécessaires aux premiers essais biologiques (quantités jusqu'à 100 g). Par contre, la synthèse asymétrique est encore relativement peu courante dans les procédés industriels, mais elle tend à se développer.

Références

- [1] Seyden-Penne J., *Synthèse et catalyse asymétriques, Auxiliaires et ligands chiraux*, CNRS Édition et EDP Sciences, Paris, **1994**.
- [2] Kagan H.B., *Pour la Science*, **1992**, 172, p. 42.
- [3] Noyori R., *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**.
- [4] Agbossou-Niedercom F., *L'Act. Chim.*, **2002**, 5-6, p. 80.
- [5] Carpentier J.-F., Bulliard M., *L'Act. Chim.*, **2002**, 5-6, p. 59.
- [6] Riant O., *L'Act. Chim.*, **2003**, 4-5, p. 39.
- [7] Sheldon R.A., *Chirotechnology*, Marcel Dekker Inc., New York, **1993**.
- [8] Rouhi A.M., Chiral business, *Chem. Eng. News*, **2003**, 5 mai, p. 45.



Henri Kagan

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

* Laboratoire de catalyse moléculaire (UMR 8075), Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay, Université Paris-Sud, 91405 Orsay Cedex.
Courriel : kagan@icmo.u-psud.fr

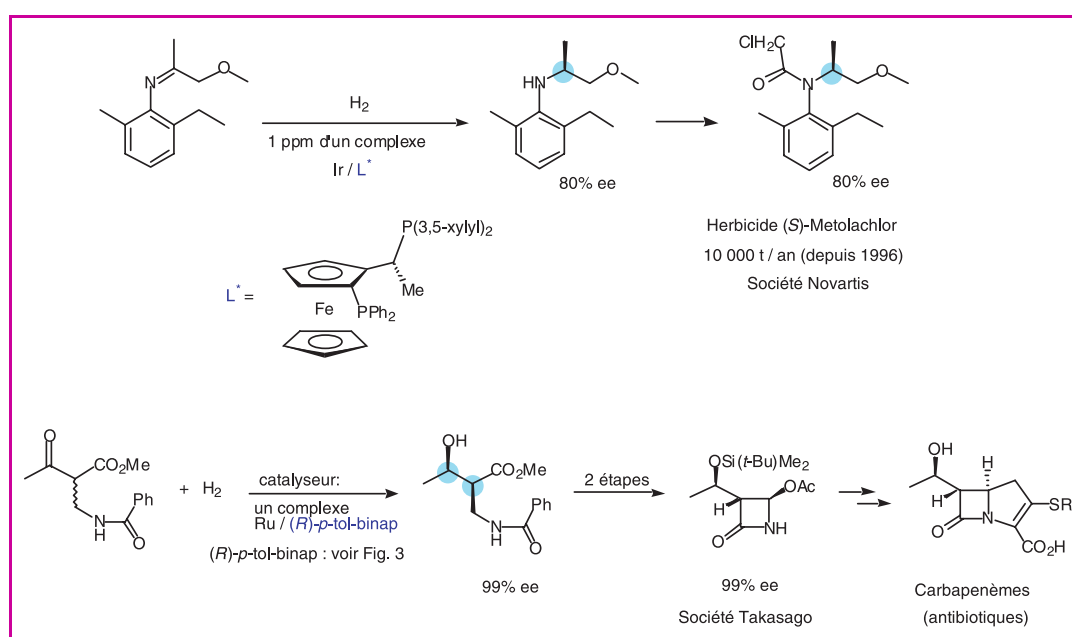


Figure 5 - Synthèse asymétrique industrielle d'un herbicide et d'un précurseur chiral d'antibiotiques.