



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

Séance solennelle de l'Académie des sciences / 17 juin 2008
Réception sous la coupole de l'Institut de France des Membres élus en 2007

Méthodes de préparation d'espèces organométalliques fonctionnalisées
Paul Knochel

La préparation de nouvelles molécules organiques complexes possédant un squelette carboné rigide et portant des atomes d'oxygène et d'azote pointant dans des directions de l'espace bien précises est d'une grande importance car ces molécules peuvent interagir avec des molécules biologiques comme des enzymes ou avec l'ADN et induire à l'échelle macroscopique des effets thérapeutiques bénéfiques. Ces molécules polyfonctionnelles ont un grand intérêt pour l'industrie pharmaceutique et agrochimique.

Pour assembler ces édifices moléculaires compliqués, nous avons développé au cours des vingt dernières années toute une série de réactifs organométalliques polyfonctionnels contenant une liaison carbone-métal qui permet d'assembler le squelette carboné de notre molécule cible par formation de nouvelles liaisons carbone-carbone, mais contenant également les groupes fonctionnels oxygénés et azotés présents dans le produit final. La difficulté dans la construction de molécules organiques complexes est d'éviter les longues suites de réactions dans lesquelles on ajuste un degré d'oxydation, ou l'on protège un groupement fonctionnel simplement parce que sans cette protection, la formation de la nouvelle liaison carbone-carbone n'est pas possible. Les organométalliques polyfonctionnels permettent de résoudre beaucoup de ces problèmes.

Nos premiers travaux se sont concentrés sur le zinc qui était réputé pour former des liaisons carbone-zinc peu réactives et qui donc devrait conduire à des organozinciques capables de tolérer un grand nombre de groupements fonctionnels. En se basant sur les travaux effectués en 1960 par le Professeur Marc Gaudemar à l'Université Pierre et Marie Curie, il a été possible pour la première fois de préparer des composés organométalliques de zinc contenant divers groupements fonctionnels tels qu'un ester, un nitrile ou une cétone et ceci simplement en ajoutant de la poudre de zinc sur un halogénure organique dans un solvant étheré. En présence d'un métal de transition comme un sel de cuivre ou un dérivé du palladium, il a été possible de former de nouvelles liaisons carbone-carbone avec un grand nombre de substrats organiques. Dans certains cas, l'addition sur un aldéhyde a pu être effectuée de façon énantiosélective.

Malgré ces progrès, notre méthode avait encore quelques limitations importantes. Tout d'abord, la liaison carbone-zinc était, malgré l'emploi de catalyseurs élaborés, trop peu réactive vis-à-vis de nombreuses espèces électrophiles. D'autre part, la réaction d'insertion du zinc métal utilisée pour la préparation des composés organométalliques du zinc était difficile pour les chlorures ou les bromures aromatiques et hétérocycliques qui sont des classes de substrats bon marché et très importants pour la formation de produits pharmaceutiques. Nous nous sommes alors tournés vers un autre métal: le magnésium ; tout comme le zinc, c'est un métal de très faible toxicité, peu cher, et de

plus, il est très bien accepté par le monde de la chimie industrielle. En effet, grâce aux travaux de Victor Grignard, de Charles Prévost, d'Henri Normant et de Jean Normant, les organomagnésiens sont les espèces organométalliques les plus employés en synthèse organique et ceci, que ce soit, en recherche ou en production à grande échelle. Malheureusement, la préparation d'espèces polyfonctionnelles du magnésium était inconnue et il y avait de sérieux doutes dans la communauté scientifique pour que des groupements fonctionnels importants comme un ester ou un nitrile puissent être tolérés. Nous avons trouvé que l'emploi d'un additif, le chlorure de lithium, accélère de façon spectaculaire l'insertion du magnésium dans la liaison carbone-halogène de chlorures et bromures aromatiques et hétérocycliques portant des fonctions esters ou nitriles. Les conditions de réaction sont très douces (température ambiante, ½ h à 2 h) et la réaction présente un grand intérêt industriel car l'atome-économie de la réaction est parfaite et l'emploi du magnésium à grande échelle est bien connu et ne pose pas de problèmes. Quel est le rôle du chlorure de lithium dans l'insertion du magnésium dans l'halogénure organique? Nous pensons que ce sel coordine l'halogénure aromatique ou hétérocyclique et facilite le transfert du premier électron du magnésium vers le substrat organique. D'autre part, comme la réaction est hétérogène et se passe à la surface du magnésium, nous pensons que le rôle du chlorure de lithium est également de solubiliser par complexation les composés organométalliques formés à la surface du magnésium. Ces premiers travaux ouvrent de nouvelles voies en synthèse organométallique. Il est maintenant possible de préparer toute une série de réactifs aromatiques et hétérocycliques portant des fonctions ester ou nitrile simplement par insertion de magnésium en présence de chlorure de lithium dans un solvant étheré conventionnel. Ces réactifs ont d'ores et déjà trouvé et trouveront des applications pour préparer de nouvelles molécules biologiquement actives ou pour élaborer de nouveaux matériaux de façon plus efficace et plus économique. Ces résultats nous ont également montré l'importance de la catalyse en synthèse organique. En ajustant la réactivité des espèces organométalliques, il est possible de faire des transformations chimiques dont on aurait encore rêvé, il y a quelques années. Nos résultats montrent une voie dans laquelle la chimie organométallique appliquée à la synthèse organique peut évoluer mais ils montrent également le chemin qu'il reste à parcourir. Nous sommes en effet encore loin de pouvoir préparer des molécules organiques complexes dont nous avons besoin dans les applications biologiques ou en chimie des matériaux de façon mécanique et la créativité du chimiste est plus que jamais nécessaire pour construire des architectures moléculaires de plus en plus élaborées.

Ce domaine passionnant de la chimie organique et organométallique que nous explorons dans mon laboratoire à Munich est loin d'avoir livré tous ses secrets. Les résultats que je vous ai brièvement exposés n'auraient pu être réalisés sans le travail et la créativité de mes collaborateurs: thésards, étudiants en master et collaborateurs post-doctoraux. Je voudrais les en remercier très sincèrement. Je voudrais également remercier les Professeurs Dieter Seebach de l'ETH Zurich, Jean Normant de l'Université Pierre et Marie Curie à Paris et le Professeur Marty Semmelhack chez qui j'ai fait mon apprentissage de chercheur.

Je tiens aussi à remercier ma famille pour son support sans faille. Merci à tous.