



Qui n'a pas pris un médicament issu d'une réaction de couplage organométallique?

Mediachimie
Donner matière à l'avenir

2018
ANNÉE DE
LA CHIMIE
2019



Victor Grignard,
prix Nobel.

C'est par une note présentée à l'Académie des sciences, le 14 mai 1900, que les premières synthèses de couplage organométallique (création de la liaison C-C) sont décrites par Victor Grignard à Lyon, avec toutes les étapes intermédiaires.

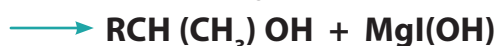
Exemple :



appelée par Grignard « combinaison organomagnésienne »



création de la liaison C-C et formation d'un éthanolate d'ioduremagnésium



Il faut noter la présence indispensable d'un solvant anhydre, ici l'éther, pour réaliser les réactions (1) et (2). L'organomagnésien type, RMgX (R alkyle, X halogène), réagit avec de nombreux groupes carbonyles C=O (aldéhydes, cétones, esters...), comme l'indique Victor Grignard dans sa conférence lors de la remise de son prix Nobel le 11 décembre 1912.

Il en va de même pour les lithiens notés RLi selon l'équation bilan :



Le groupe alkyle R peut être remplacé par des groupes insaturés (alcényle, RCH = CH- ou alcynyle, R - C≡C-).

La synthèse directe d'un dérivé organométallique n'est pas toujours possible : ainsi la création de la liaison C-Pd nécessite de faire appel à la chimie des complexes.

Ainsi du palladium pur ne réagit pas avec un dérivé bromé insaturé, mais en présence d'un ligand tel que la triphénylphosphine P(Ph)₃, il peut se former un complexe Pd[P(Ph)₃]₄ qui réalise l'insertion du palladium (Pd) dans le dérivé bromé initial.

En raison de l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de ce métal (onéreux), il est devenu vite indispensable pour réaliser ces couplages d'utiliser des quantités catalytiques avec d'abord des complexes du Pd (dans les années 80). Ainsi le prix Nobel de chimie en 2010 a été décerné à cette occasion à R. Heck, E. Negishi et A. Suzuki pour la réaction très générale :



- en présence de catalyseurs au Pd ou au Ni et des ajouts de bases et de solvants mixtes tel que toluène-eau ;

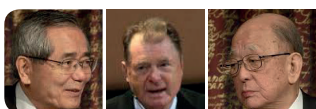
- avec : M = Mg, Li, B, Sn, Zn, Si et X = I, Br, Cl, F.

Mais le palladium est cher (plus de 40 000 euros le kg!) et toxique (dose létale pour le rat de 2,7 g par kg), aussi des travaux pionniers (2002-2015), réalisés principalement par des équipes françaises, ont remplacé le palladium par le cuivre, le manganèse ou le fer (travaux respectifs de M. Taillefer, G. Cahiez et J. Cossy).

L'Histoire

C'est en 1760, à Paris, que l'on peut situer le point de départ de la chimie organométallique avec l'oxyde de cacodyle ((CH₃)₂As)₂O synthétisé par Cadet.

Les découvertes du siècle suivant précisent la liaison carbone-métal (C-M), comme : C-Zn avec Frankland (1849); C-Al avec Friedel et Crafts (1863); C-Mg avec Blaise et Grignard (1899); C-Li avec Ziegler (1930); C-Cu avec Gilman (1930); C-Rh avec Wilkinson (1965).



Ei-ichi Negishi
(gauche),
Richard Heck
et Akira Suzuki (droite)
lors de la remise
du prix Nobel en 2010.

Enfin les couplages ne se limitent pas à la création de la seule liaison C-C mais aussi à la formation de liaisons C-N, C-O et même C-S !

Une application importante dans le domaine de la santé végétale a été d'abord la synthèse du boscalid qui est un fongicide, fabriqué par Bayer à plus de 1000 tonnes par an. Il s'agit d'un couplage C-C avec catalyse au Pd.

Mais les applications les plus nombreuses se trouvent dans le domaine des synthèses industrielles de médicaments !

Mentionnons à titre d'exemples :

- **L'éribuline (Halaven®) avec catalyse au Pd.** La société Eisai Co a développé la fabrication de ce produit anticancéreux car la synthèse est aisée et facile à mettre en œuvre industriellement, malgré la toxicité du palladium.

- **Le tamoxifène**, couplage C (aromatique)-C avec catalyse au cuivre. Réalisé par Glaxo-SmithKline, il est l'anticancéreux le plus prescrit depuis plus de trente ans pour le cancer du sein.

- **L'irbesartan**, couplage C-C avec catalyse au manganèse. Mis en œuvre par Sanofi, il est utilisé contre l'hypertension.

- **La fabrication de deux principes actifs du Synthol**, avec une catalyse au cuivre, qui a permis la remise sur le marché en 2016 de cet analgésique populaire, dont la production était arrêtée depuis 2014.

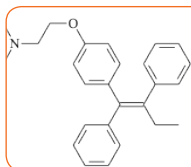


Figure de la molécule tamoxifène

L'anecdote

C'est Barbier à Lyon, qui en 1898 a réalisé le couplage de l'iodométhane (ICH_3) avec la méthylheptèn-2-one (cétone méthyliée naturelle) en introduisant les deux réactifs en présence de magnésium, mais les rendements étaient faibles et les réactions non reproductibles. C'est le talent de Grignard, dans le même laboratoire, d'avoir repris les expériences antérieures de Frankland qui avait synthétisé un composé $\text{Zn}(\text{CH}_3)_2, (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$ en chauffant dans un tube scellé l'iodométhane avec du zinc, en présence d'éther.

Alors Grignard eut l'idée de décomposer la réaction de couplage en deux parties : d'abord la synthèse de la combinaison organomagnésienne RMgX entre RX et Mg dans de l'éther anhydre (par analogie avec les observations de Frankland), puis l'ajout in situ de la cétone. Une hydrolyse acide finale conduit à l'alcool tertiaire avec un rendement de plus de 70% de produit isolé et analysé : bel exemple du sens de l'observation et d'une bonne bibliographie !

C'est Alois Fürstner du *Max-Planck-Institut für Kohlenforschung* qui a souvent dit ces dernières années, lors de ses conférences :

« Qui n'a pas consommé un médicament issu d'un couplage de Suzuki, de Heck... ? ».

QUI N'A PAS PRIS UN MÉDICAMENT ISSU D'UNE RÉACTION DE COUPLAGE ORGANOMÉTALLIQUE ?

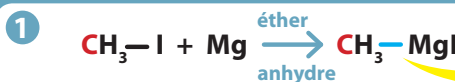
La création des liaisons C - C



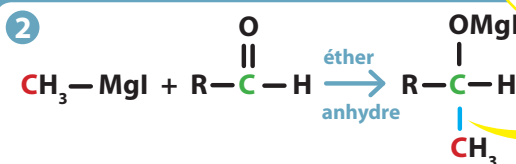
Victor Grignard présente sa découverte à l'Académie des sciences à Lyon le 14 mai 1900.

1900 : La première synthèse de couplage organométallique

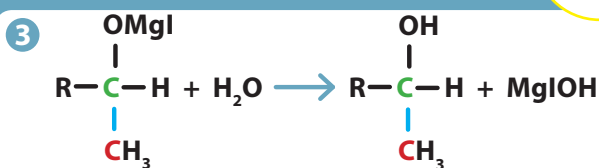
1912: Prix Nobel pour Victor Grignard



création d'une liaison C - Mg organo-magnésien



création d'une liaison C - C



GRAND INTÉRÊT

formation de liaisons C - C (allongement des chaînes carbonées)

Évolution de la découverte

1930

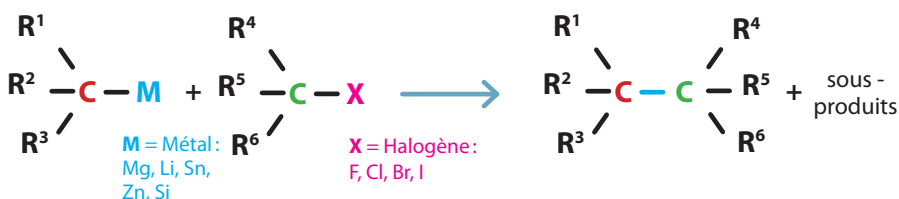
Synthèse de la liaison Carbone - Cuivre (C - Cu) et Carbone - Lithium (C - Li)

1980

Synthèse de la liaison Carbone - Palladium (C - Pd)

2010

Bilan de la généralisation de la formation des liaisons






Ei-ichi Negishi, Richard Heck et Akira Suzuki reçoivent le Prix Nobel en 2010

2015

Le palladium Pd est remplacé par d'autres métaux

Cu Cuivre Mn Manganèse Fe Fer

Synthèses industrielles de médicaments

Catalyseurs	Principes actifs	Activités thérapeutiques
		
Palladium	Eribuline	Anti-cancéreux
Manganèse	Irbesartan	Hypotenseur
Cuivre	Synthol	Analgésique