

> Le prix Nobel de chimie 2010 a été décerné à l'Américain Richard F. Heck (*Delaware University*, Newark, Delaware, États-Unis) et aux Japonais Ei-ichi Negishi (*Purdue University*, West Lafayette, Indiana, États-Unis) et Akira Suzuki (*Hokkaido University*, Sapporo, Japon) pour le développement de nouvelles méthodes de formation de liaisons carbone-carbone catalysées par le palladium. Des molécules organiques complexes ont alors pu être rapidement atteintes permettant, entre autres, la production de nouveaux médicaments et molécules bioactives, de produits phytosanitaires, d'arômes et parfums et de composés utilisés dans l'industrie électronique. <

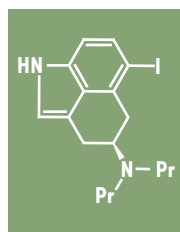
Prix Nobel de Chimie 2010

Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi, Akira Suzuki

Palladium et synthèse organique

Une précieuse rencontre récompensée

Didier Bouyssi, Geneviève Balme



ICBMS-UMR CNRS 5246,
Université Lyon1/CPE,
Bâtiment Curien
43, boulevard du 11 Novembre 1918,
69622 Villeurbanne, France.
didier.bouyssi@univ-lyon1.fr
genevieve.balme@univ-lyon1.fr

Depuis de nombreuses années les chimistes organiciens ont cherché à former ces liaisons carbone-carbone qui permettent de créer des édifices moléculaires complexes et originaux. En 1912, le chercheur français Victor Grignard reçut le prix Nobel de chimie pour le développement et les applications en synthèse des organomagnésiens, composés organométalliques comportant ici une liaison carbone-magnésium et qui seront également appelés les réactifs de Grignard. Cette découverte ouvrit la voie à l'utilisation des composés organométalliques en synthèse organique, les chercheurs s'efforçant d'élargir le champ d'application de ces réactions de couplage et de faciliter leur mise en oeuvre.

Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi et Akira Suzuki ont été récompensés pour avoir développé indépendamment des méthodes de couplage croisé catalysées par le palladium. Ces méthodes permettent de créer un lien - appelé liaison carbone-carbone - entre deux molécules organiques différant en un point précis, à l'aide d'un catalyseur contenant le palladium, pour former une molécule plus complexe difficile à synthétiser à l'aide de réactions conventionnelles. Leurs travaux ont ainsi permis de créer l'un des outils de synthèse les plus performants de la chimie organique moderne.

Un exemple d'application industrielle de ces réactions est la synthèse d'un agoniste du récepteur séro-

toninergique 5-HT_{1A} par le groupe pharmaceutique Eli Lilly (*Figure 1A*) [1]. Les deux molécules qui vont se coupler possèdent chacune un point d'ancrage (métal pour l'une, halogène pour l'autre) qui va leur permettre de se fixer sur le palladium. Les propriétés particulières de ce métal noble vont ensuite induire une union des deux molécules régénérant ainsi le catalyseur. La réaction mise en jeu porte le nom de son inventeur : Negishi. Cette réaction de couplage, découverte en 1976, utilise ici les dérivés du zinc comme partenaires organométalliques [2]. L'excellente compatibilité des organozinciques avec de nombreuses fonctions organiques va permettre de synthétiser une grande variété de composés de manière douce et sélective.

Deux ans plus tard, Akira Suzuki développa une variante de cette réaction de couplage catalysée par le palladium. Ce chercheur japonais a montré que les dérivés du bore pouvaient être de très bons partenaires organométalliques pour ces réactions de couplage en raison de leur stabilité, de leur sélectivité, de leur non-toxicité et de leur facilité d'accès. Cette réaction a suscité un grand intérêt dans la communauté des chimistes organiciens et connaît de nombreuses applications aussi bien dans le milieu académique qu'industriel [3]. Un exemple d'application industrielle de ces réactions de couplage est la synthèse



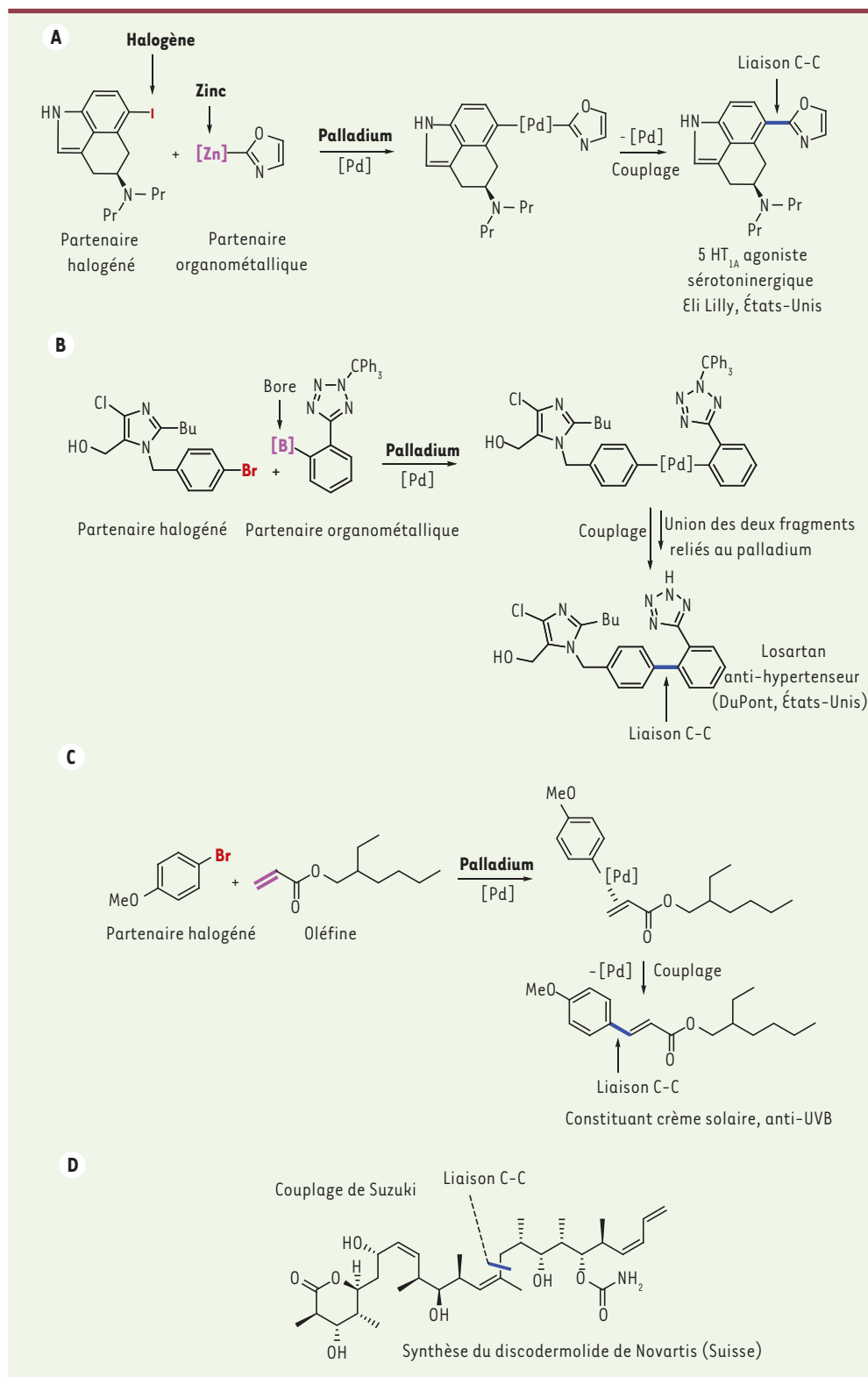


Figure 1. Contribution des trois prix Nobel à l'établissement de méthodes utilisant le palladium pour former des liaisons carbone-carbone, prérequis pour créer des édifices moléculaires complexes et originaux. **A.** Méthode de couplage croisé mettant en jeu des dérivés du zinc appliquée à la synthèse d'un agoniste 5-HT_{1A}. **B.** Variante de cette réaction de couplage utilisant des dérivés du bore et utilisée dans la synthèse du Losartan. **C.** Introduction des oléfines dans la réaction de couplage. **D.** Application à la synthèse du discodermolide, un composé naturel issu de plantes, par les laboratoires Novartis.

du Losartan, médicament de la famille des sartans (antagonistes des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II) développé par la Société DuPont et utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle (Figure 1B) [4].

Richard Heck avait auparavant fait progresser la chimie du palladium en synthèse organique, la technique élaborée par ce chercheur pour former les liaisons carbone-carbone étant ici différente, une oléfine

Richard F. Heck (États-Unis), 79 ans, obtient son PhD à l'Université de Californie (Los Angeles) en 1954. Après deux séjours post-doctoraux à l'ETH de Zurich (Suisse) et à UCLA (États-Unis), il intègre la société *Hercules Corporation* (Delaware) où il effectue des travaux remarquables qui conduisent à son recrutement en tant que Professeur en 1971 par l'Université du Delaware, Newark. Depuis son départ à la retraite en 1989, il est Professeur émérite de son université et vit actuellement aux Philippines. Ei-ichi Negishi (Japon), 75 ans, obtient son PhD à l'Université de Pennsylvanie, Philadelphie en 1963. Il effectue ensuite un stage post-doctoral dans l'équipe de H.C. Brown à l'Université de Purdue (Indiana) puis obtient un poste de Professeur assistant en 1968 dans la même université. De 1972 à 1978, il part travailler à l'Université de Syracuse dans l'état de New York comme professeur assistant avant d'obtenir un poste de professeur à Purdue en 1979 où il enseigne toujours. Akira Suzuki (Japon), 80 ans, obtient son PhD à l'Université d'Hokkaido (Sapporo) en 1959 puis un poste de Professeur assistant dans la même université. De 1963 à 1965, il effectue un stage post-doctoral dans l'équipe de H.C. Brown à l'Université de Purdue (Indiana) puis retourne au Japon dans son université d'origine comme Professeur de chimie. Après son départ à la retraite en 1994, il a continué à enseigner au Japon dans d'autres universités et il est actuellement Professeur émérite de l'Université d'Hokkaido.

remplaçant le partenaire organométallique¹ [5]. Une association du palladium sur cette oléfine permet de créer un lien entre les deux partenaires mis en jeu dans cette réaction pour former en une seule étape des composés styréniques. La synthèse rapide et efficace d'un constituant de crème solaire utilise cette réaction (Figure 1C) [6].

La découverte de ces réactions de couplage catalysées par le palladium a également permis de synthétiser des substances organiques complexes présentes dans la nature et possédant des propriétés biologiques prometteuses. Un exemple est donné par le discodermolide, substance isolée en 1990 d'une éponge de la mer des Caraïbes avec un rendement de 0,002 % à partir de la matière sèche de l'éponge et qui s'est avéré posséder des propriétés antitumorales intéressantes [7]. La faible disponibilité naturelle de cette molécule complexe a nécessité de la reproduire en laboratoire afin de disposer de quantités suffisantes pour effectuer des tests biologiques. Des chimistes organiciens du groupe pharmaceutique Novartis ont ainsi développé une synthèse totale du discodermolide (environ 60 g) dont une étape permettant de relier deux fragments de la molécule utilise une réaction de Suzuki (Figure 1D) [8-12].

Comme l'a souligné le comité Nobel, les réactions de couplage au palladium développées par ces trois chimistes interviennent dans de très nombreux processus chimiques (environ 25 %) utilisés actuellement dans l'industrie pharmaceutique [13, 14]. Ces travaux sont également exploités par l'industrie électronique puisqu'ils ont permis de synthétiser les OLED, diodes électroluminescentes organiques présentes dans les nouveaux prototypes d'écrans plats [15]. Nul doute que de nombreuses applications industrielles issues de ces travaux

de recherche fondamentale innovante continueront à être développées dans des domaines très variés et inattendus. ♦

Palladium and organic synthesis: a useful meeting rewarded

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Anderson BA, Becke LM, Booher RN, *et al.* Application of palladium(0)-catalyzed processes to the synthesis of oxazole-containing partial ergot alkaloids. *J Org Chem* 1997 ; 62 : 8634-9.
2. Negishi E-I. Palladium-catalyzed carbon-carbon cross-coupling. Overview of the Negishi protocol with Zn, Al, Zr, and related metals. In : Negishi EI, ed. *Handbook of organopalladium chemistry for organic synthesis*. New York : Wiley, 2002 : 229-47.
3. Suzuki A. Palladium-catalyzed carbon-carbon cross-coupling. Overview of the Suzuki protocol with B. In : Negishi EI, ed. *Handbook of organopalladium chemistry for organic synthesis*. New York : Wiley, 2002 : 249-62.
4. Larsen RD, King AO, Chen CY, *et al.* Efficient synthesis of Losartan, a nonpeptide Angiotensin II receptor antagonist. *J Org Chem* 1994 ; 59 : 6391-4.
5. De Vries JG. The Heck reaction in the production of fine chemicals. *Can J Chem* 2001 ; 79 : 1086-92.
6. Blaser HU, Indolese A, Schnyder A. Applied homogeneous catalysis by organometallic complexes. *Curr Sci* 2000 ; 78 : 1336-44.
7. Gunasekera SP, Gunasekera M, Longley RE, Schulte GK. Discodermolide: a new bioactive polyhydroxylated lactone from the marine. *Org Chem* 1991 ; 56 : 1346.
8. Mickel SJ, Sedelmeier GH, Niederer D, *et al.* Large-scale synthesis of the anti-cancer marine natural product[†]-discodermolide. Part 1: synthetic strategy and preparation of a common precursor. *Org Process Res Dev* 2004 ; 8 : 92-100.
9. Mickel SJ, Sedelmeier GH, Niederer D, *et al.* Large-scale synthesis of the anti-cancer marine natural product[†]-discodermolide. Part 2: synthesis of fragments c₁₋₆ and C₉₋₁₄. *Org Process Res Dev* 2004 ; 8 : 101-6.
10. Mickel SJ, Sedelmeier GH, Niederer D, *et al.* Large-scale synthesis of the anti-cancer marine natural product[†]-discodermolide. Part 3: synthesis of fragment C₁₅₋₂₁. *Org Process Res Dev* 2004 ; 8 : 107-12.
11. Mickel SJ, Sedelmeier GH, Niederer D, *et al.* 1. Large-scale synthesis of the anti-cancer marine natural product[†]-discodermolide. Part 4: preparation of fragment c₇₋₂. *Org Process Res Dev* 2004 ; 8 : 113-21.
12. Mickel SJ, Niederer D, Daeffler R, *et al.* Large-scale synthesis of the anti-cancer marine natural product[†]-discodermolide. Part 5: linkage of fragments c₁₋₆ and c₇₋₂₄ and finale. *Org Process Res Dev* 2004 ; 8 : 122-30.
13. Corbet JP, Mignani G. Selected patented cross-coupling reaction technologies. *Chem Rev* 2006 ; 106 : 2651-710.
14. Beller M, Zapf A. Palladium-catalyzed coupling reactions for industrial fine chemical syntheses. In : Negishi EI, ed. *Handbook of organopalladium chemistry for organic synthesis*. New York : Wiley, 2002 : 1209-22.
15. Park JK, Lee KH, Kang S, *et al.* Highly efficient blue-emitting materials based on 10-naphthylanthracene derivatives for OLEDs. *Organic Electronics* 2010 ; 11 : 905-15.

TIRÉS À PART

D. Bouyssi
et G. Balme

¹ Les oléfines sont des alcènes, encore appelés carbures éthyléniques. Ils appartiennent à la série aliphatique (squelette carboné non cyclique) de la famille des hydrocarbures de formule générale C_nH_{2n}.



Web of Conferences

FOR ALL EVENTS IN ALL SCIENTIFIC FIELDS



AGENDA SCIENTIFIQUE INTERNATIONAL

- Rechercher une conférence
- Annoncer une manifestation

PUBLICATION D'ACTES DE CONFERENCE

- Publication en ligne sur un site web dédié à la conférence
- Diffusion en open-access
- Articles parfaitement identifiables et citables (DOI, Crossref)
- Archivage et maintenance
- Création de collections

Annoncez gratuitement vos prochaines manifestations sur
www.webofconferences.org

