

Le pari de la simplicité

Le simple et le complexe en synthèse organique

Philippe Compain

Summary

The challenge of simplicity. The simple and the complex in organic synthesis

Simplicity may be defined by the combination of simplicity and complexity within the context of a dynamic relationship between means and ends. The quest for simplicity constitutes the basis for all future challenges of organic synthesis: diversity, selectivity, green chemistry, and beauty. Due to the infinity of structures, i.e. properties, that has to be discovered, the focus of synthetic research is shifting gradually from target-oriented synthesis to diversity-oriented synthesis. A scientific approach based on the power of the molecular construction game and guided by an ideal for simplicity, has a high potential for discovery. For example, the creative combination of synthetic methodologies, mixing simplicity and maximization of structural complexity, is a powerful tool to produce surprising molecular structures or to uncover unexpected properties. Access to an infinite molecular diversity that would generate a new man-made complexity, comparable to Life itself, would raise fundamental questions such as what is Life? What are the root properties of Life? Where is the frontier between inanimate matter and living matter, between the natural and the non-natural?

Mots-clés Key-words

**Synthèse organique, prospective, diversité, simplicité, épistémologie.
Organic synthesis, futurology, diversity, simplicity, epistemology.**

« *Voyageur il n'est point de chemin, en marchant se construit le chemin* » (A. Machado) [1].

Toute démarche scientifique est une aventure dont le but est de trouver du nouveau. L'imprévisible est donc par définition au cœur même des sciences théoriques et expérimentales. *Quel sera le futur de la synthèse organique* est une question d'autant plus stimulante qu'il est impossible d'y répondre sans prendre le risque de se tromper lourdement. Et pourtant, si nous cherchons à nous définir comme scientifique, ou plus largement à définir la spécificité de la synthèse organique en tant que science, cette question est fondamentale. Ainsi, selon le philosophe P. Ricoeur : « *Les symboles qui règlent notre identité ne proviennent pas seulement de notre présent et de notre passé mais aussi de nos attentes à l'égard du futur. [...] L'identité d'une communauté ou d'un individu est aussi une identité prospective* » [2]. Tout à la fois un art, une science et une industrie, la chimie occupe une position stratégique à l'interface de la biologie, de la géologie, de l'astronomie, de la physique, de la science des matériaux et même des sciences historiques [3] ! Mais la multiplicité des interfaces peut aussi conduire à une position marginale. Le risque est grand pour la chimie d'y perdre son âme en étant « *partout et nulle part à la fois* » [4] et de devenir une simple technologie au service des autres sciences et de leurs buts. Alors que la physique, entre deux infinis microscopiques et macroscopiques, tend vers une théorie du tout [5], touche au mystère des origines et la biologie à celui du vivant, la chimie semble en quête d'un grand « *frisson cognitif* » [6]. L'identification d'un dessein, d'un but à atteindre, ou tout simplement d'un rêve, pourrait contribuer à définir ou à redéfinir la nature épistémologique de la chimie et plus particulièrement de la chimie organique. L'interrogation presque inquiète que l'on sent dans le titre de la revue de

D. Seebach publiée en 1990, *Organic Synthesis - Where now?*, résonne toujours comme un défi [7]. Quel futur pour la synthèse organique en tant que science ? Quel chemin tracer entre ces deux abîmes : devenir une technologie, devenir l'autre (le biologiste ou le physicien) ?

Pour tenter de répondre à cette interrogation fondamentale, il faut faire appel d'avantage à l'intuition qu'à la rationalité. Une démarche prospective est forcément plus qualitative et subjective que logico-déductive. Ce n'est pas en prolongeant les courbes que l'on peut deviner et inventer le devenir de la synthèse organique. La synthèse totale de n'importe quelle molécule complexe en une étape avec 100 % de rendement de façon complètement stéréosélective n'est probablement pas l'objectif scientifique suprême à atteindre. Pour imaginer mais aussi inventer l'avenir de la synthèse organique, il faut peut-être s'inspirer de ce magnifique vers de R. Char : « *Agir en primitif et prévoir en stratège* » [8], faire preuve d'instinct, de réactivité, de créativité face à l'incertitude, tout en restant dans le cadre conceptuel de cette discipline scientifique. Tenter d'appliquer cette formule, c'est combiner ce que le poète F. Hölderlin appelait « *les deux états idéaux pour l'homme : l'extrême simplicité et l'extrême culture* » [9], c'est-à-dire pour le chimiste organicien, le simple et le complexe.

Complexité

Depuis sa naissance, symbolisée par la synthèse de l'urée en 1828 par F. Wöhler, la synthèse organique s'est caractérisée par une complexité sans cesse croissante au niveau des méthodes utilisées et des cibles visées. La course vers des sommets toujours plus hauts a permis de conquérir de nombreux « Everest moléculaires » [10], comme la palytoxine [11] ou la calcheamicine γ_1^1 [12], qui cumulent presque tous les éléments possibles de complexité : dimension,

multiples centres asymétriques, taille et connectivité des cycles, nouvelles fonctions chimiques, instabilité. La même tendance a aussi accompagné le développement des réactifs. Alors qu'en 1944, R.B. Woodward, lors de la synthèse totale de la quinine [13], n'avait presque pour seules armes que des acides ou des bases simples, le chimiste organicien dispose aujourd'hui de réactifs aussi élaborés que l'AD-mix ou les catalyseurs de métathèse. De façon plus générale, une prise de conscience de la complexité a récemment émergé en philosophie des sciences. Ce mouvement a progressivement montré les limites d'une pensée scientifique simplificatrice qui serait uniquement fondée sur une approche quantitative et réductionniste. Le principe de séparabilité qui isole les objets de leur contexte et conduit au cloisonnement des disciplines scientifiques est également remis en cause. La pensée complexe a pour objectif de traiter l'incertitude et de prendre en compte les phénomènes qualitatifs et les propriétés émergentes (« *le tout est plus que la somme des parties* ») [14]. Cette approche globale, initiée par le philosophe des sciences E. Morin [15], cherche à relier et à contextualiser. Elle met en évidence que toute démarche scientifique est un processus dynamique où les moyens pour atteindre une fin modifient nécessairement cette fin et engendrent ainsi de nouveaux moyens.

En synthèse organique, cette évolution vers une intelligence de la complexité s'est traduite par une plus grande volonté de raisonner « à la frontière de ». La chimie supramoléculaire, « *la chimie au-delà de la molécule* » [16], s'est construite autour des liaisons intermoléculaires et a conduit à des concepts aussi fondamentaux que la reconnaissance moléculaire ou l'auto-organisation. La synthèse organique s'ouvre de plus en plus aux autres disciplines scientifiques et, dans une approche interdisciplinaire, intègre leurs problématiques, cherche à apporter ses propres solutions et utilise la force de l'analogie pour progresser elle-même. Ceci est particulièrement vrai avec la biologie comme le démontre la création de nouvelles sous-disciplines comme la chimie bioorganique ou la génétique chimique (« *Chemical genetics* ») [17]. En suivant une démarche biomimétique, la synthèse organique a pu incorporer les anticorps catalytiques parmi ses réactifs traditionnels, trouver de nouvelles stratégies de synthèse ou concevoir des molécules artificielles bien plus actives que leurs modèles naturels. A l'heure du défi constitué par l'aventure post-génomique et ses dizaines de milliers de nouvelles cibles biologiques, la diversité chimique, la chimiodiversité, est devenue un élément essentiel de la complexité. On estime entre 10^{62} [18] et 10^{200} [19] le nombre de molécules organiques de poids moléculaire inférieur à 850 que l'on pourrait théoriquement découvrir ou imaginer. Alors que le nombre de molécules décrites dans les *Chemical Abstracts*

tourne autour de 25.10^6 , le territoire connu pour le chimiste organicien n'est même pas de quelques nanomètres carrés à l'échelle de la Terre dont la surface est de 5.10^{20} mm². La quête d'une nouvelle *terra incognita*, aussi grande qu'une moitié d'infini, est en train de renverser de nombreux paradigmes en synthèse organique. Le chimiste, dans une démarche devenue globalisante, pense de plus en plus en termes de propriétés et non simplement de structures moléculaires, comme le souligne cette phrase d'A. Eschenmoser : « *The emphasis in synthetic research is shifting toward the synthesis of properties and not just compounds* » [20]. Le champ des possibles moléculaires devenant une infinité de propriétés physiques ou biologiques nouvelles à explorer, la synthèse n'est plus verrouillée sur la molécule naturelle, cible unique et intangible. Au contraire, son but est de produire rapidement un grand nombre de structures avec pour seul critère la nouveauté. C'est une inversion complète de paradigme. La priorité n'est plus la synthèse de la cible, mais la diversité de la synthèse elle-même. Après l'ère de la « *target-oriented synthesis* » symbolisée par E.J. Corey et l'analyse rétrosynthétique [21], nous assistons à la naissance de la « *diversity-oriented synthesis* » théorisée par S.L. Schreiber [22]. Pour de nombreux chimistes, le grand dessein à atteindre en synthèse organique s'est longtemps confondu avec le dessin de la cible à synthétiser. C'est ainsi que la synthèse de la vitamine B-12 en 1973 par R.B. Woodward et A. Eschenmoser a pu sembler à la fois comme l'aboutissement mais aussi comme la mort scientifique de la synthèse organique à partir du moment où il semblait possible de faire n'importe quelle molécule. La prise en compte de la complexité et de sa composante essentielle, la diversité, a bouleversé les notions de buts et de moyens. La stratégie de synthèse, le moyen, devient la partie essentielle du but, c'est-à-dire de la volonté, dans une approche globalisante, d'explorer l'infinité des « *molécules-propriétés* » non encore découvertes. Dans ce contexte, le prochain grand défi de la synthèse organique pourrait être celui de la simplicité ou plus précisément de la complexité.

Simplexité

« *One could create the richest possible reality by the most economical means, and this, it now seemed to me, was everywhere apparent: in the beautiful economy by which millions of compounds could be made from a few dozen elements, and the hundred-odd elements from hydrogen itself...* » (O. Sacks) [23].

La simplexité, c'est s'attacher à l'idée simple pour affronter ou générer le complexe. Inversement, c'est aussi créer un outil complexe pour simplifier un processus synthétique comme dans le cadre des catalyseurs chiraux bifonctionnels (schéma 1) [24].

La simplexité pourrait se définir par la combinaison de la simplicité et de la complexité dans le cadre d'une relation dynamique entre moyens et fins [25]. L'addition diastéréoselective du méthoxyallène lithié sur les SAMP-hydrzones **1** est une illustration simple de cette notion (schéma 2). Un changement subtil de solvant, de l'éther éthylique au THF, permet d'obtenir soit une pyrrolidine fonctionnalisée **2**, soit un hydrazinure α -allénique **3** [26]. Ainsi, la flexibilité de la méthodologie, et donc la diversité structurale qu'elle induit, est obtenue par un procédé simple qui influe sur le but à atteindre et l'oriente vers deux familles

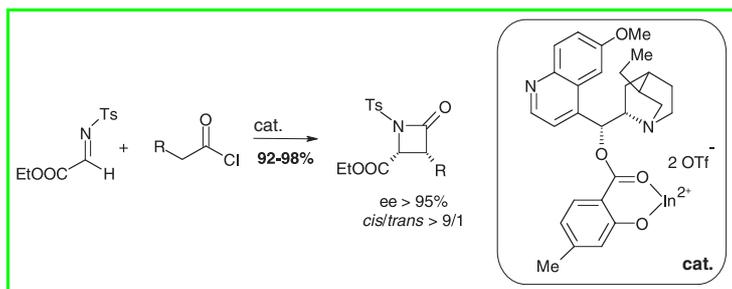
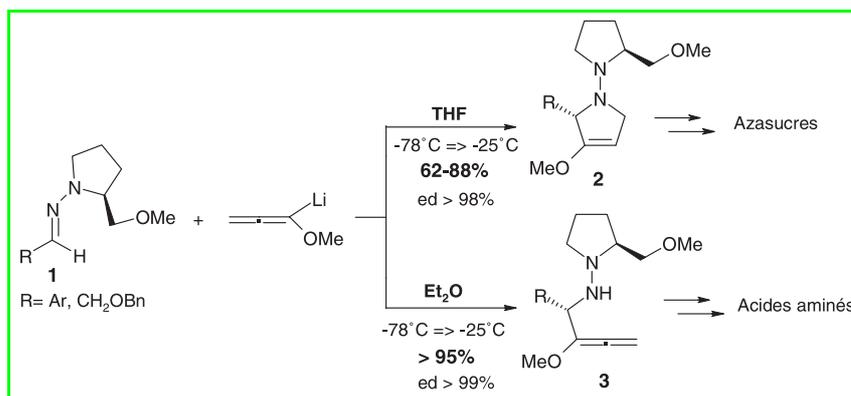


Schéma 1.

de molécules possédant un intérêt biologique différent, les azasucres et les acides aminés.

De façon plus fondamentale, la dialectique du simple et du complexe est au cœur de tous les grands défis qui font la spécificité de la synthèse organique. La simplicité sous-tend les notions de création, de diversité, de sélectivité et de beauté. L'avenir de la synthèse organique pourrait bien être l'histoire d'une quête sans fin du simple dans un environnement complexe de structures et de concepts.



Synthèse et simplicité

Schéma 2.

La question n'est plus tant de savoir que nous pouvons faire n'importe quelles molécules complexes, mais de réduire au maximum l'investissement pour atteindre l'infinité des nouvelles « structurespropriétés » théoriquement accessibles. Dans le cadre de synthèses orientées vers la diversité, l'objectif est de générer de nouvelles molécules complexes en un minimum d'étapes en utilisant des méthodologies judicieusement choisies. L'objectif est le même pour ce que K.B. Sharpless a appelé la « click chemistry » [27], mais avec un souci de simplification supplémentaire. Seules les réactions de création de liaisons carbone-hétéroatome qui sont stéréospécifiques, efficaces, et qui utilisent des conditions réactionnelles simples sont sélectionnées. Paradoxalement, ce sont typiquement des réactions anciennes de la chimie organique (cycloadditions dipolaires, substitutions nucléophiles d'hétérocycles tendus ou additions oxydantes sur des doubles liaisons). La création plus difficile de liaison carbone-carbone est systématiquement rejetée. Un exemple caractéristique de ce type d'approche est présenté sur le schéma 3. Le composé tricyclique **5** est ainsi synthétisé efficacement en trois étapes à partir du bis-époxyde **4** et peut-être identifié comme un mime original de stéroïdes [27]. La stratégie utilisée peut parfaitement être adaptée à une synthèse combinatoire.

D'un point de vue purement stratégique [28], la « click chemistry » en concentrant ses forces sur la diversité et non plus sur la synthèse d'une seule structure intangible voit sa liberté d'action démultipliée. De nouvelles méthodologies doivent être inventées et développées pour aller encore plus loin dans cette direction comme cela a été montré récemment par la combinaison de réactions domino avec des réactions à composants multiples [29]. En faisant le choix d'une simplification apparente des moyens utilisés, le chimiste peut espérer atteindre des structures de plus en plus originales et ainsi faire des avancées qualitatives dans

la recherche de nouvelles propriétés. La synthèse organique peut alors espérer hisser sa puissance créatrice à la hauteur de celle de son plus ancien maître : la Nature. La biologie est caractérisée par une complexité extrême, mais théoriquement limitée à un nombre fini de structures [16]. Le chimiste n'a pas à sa disposition une combinatoire de plusieurs millions d'années, mais en s'inspirant du précepte pascalien « *Nature diversifie et imite* » [30] et en relevant le défi de la simplicité, l'élève peut espérer dépasser le maître et atteindre une nouvelle complexité artificielle.

Le simple comme nouveau moteur de la création

De façon paradoxale, la créativité s'épanouit toujours dans un cadre rigide et contraignant. Le vivant est né de l'action du hasard, mais aussi de la nécessité selon le mot célèbre de Démocrite. De nombreux poètes, dont J.L. Borges [31], ont souligné qu'il était plus facile d'écrire un sonnet que de la prose. Il en est de même pour la synthèse organique. La synthèse totale d'une molécule naturelle complexe est un puissant moteur de découvertes [32]. Dans cette discipline, il n'existe aucun compromis possible, aucune échappatoire à la structure intangible donnée par la nature. Si à la fin d'une longue synthèse totale vous créez, malgré une étude modèle ou théorique, une liaison carbone-carbone possédant la mauvaise configuration, vous êtes dans l'obligation absolue de comprendre et d'innover pour éviter un échec cuisant [33]. En ne mettant plus la cible synthétique mais la diversité au cœur de la synthèse organique, le risque peut sembler grand de perdre l'entrave nécessaire à toute innovation. Pour que cette quête de la diversité n'ait pas un intérêt purement quantitatif, il faut lui imposer le principe d'économie comme cadre rigide dans lequel s'épanouira une créativité qualitative. Dans ce changement de paradigme, c'est la recherche constante de la plus grande simplicité qui est la force motrice de la création. De récentes avancées en chimie organique prennent leur source dans cette recherche du simple. La chimie supramoléculaire est née en partie de la volonté de faire rapidement des édifices moléculaires complexes par auto-assemblage au moyen d'interactions intermoléculaires et non plus par un long processus multi-étapes de formation de liaisons covalentes [16]. L'acte fondateur de la chimie combinatoire a été le renversement du dogme de pureté qui a permis, par la simplification des procédures de traitement et le test de mélanges, d'accélérer la découverte de nouvelles têtes de série. Le groupe de S.V. Ley a récemment décrit la synthèse d'un alcaloïde tétracyclique, la (+)-plicamine, en utilisant uniquement une

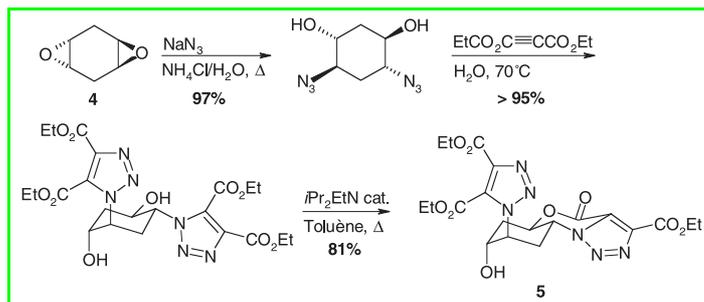


Schéma 3.

combinaison de réactifs supportés, évitant ainsi la purification fastidieuse des produits formés par les méthodes chromatographiques conventionnelles [34].

Les défis de la simplicité

Tenter d'appliquer le principe d'économie passé à la postérité sous le nom de « rasoir d'Ockham » en suivant la règle du philosophe franciscain « *il est futile de faire avec plus ce qui peut être fait avec moins* » [35] impose un cadre intellectuel rigide propice à la découverte. Car sous la simplicité apparente se dissimule une redoutable complexité. Ainsi, la quête du simple constitue le fondement de tous les futurs grands défis de la synthèse organique : sélectivité, chimie verte, économie d'atomes, beauté.

L'une des étapes les plus importantes de cette quête devra être marquée par l'abandon des groupements protecteurs qui furent longtemps le symbole de notre ingéniosité mais sont aujourd'hui de plus en plus celui de notre incapacité à contrôler la sélectivité. Le chimiste utilise des molécules équipées de lourdes armures qui les font ressembler de façon un peu ridicule à un chevalier médiéval hissé péniblement sur son cheval avant de partir au combat [36]. La volonté de faire simple, c'est tenter de réduire au maximum l'utilisation des groupements protecteurs en cherchant à comprendre et à maîtriser la régio- et la chimiosélectivité, mais aussi en trouvant de nouvelles alternatives. La synthèse rapide de la (+)-hyacinthacine A₂ en 6 étapes est un exemple encore imparfait vers ce but [37]. La benzylation régiosélective de l'alcool allylique **7** permet de différencier les deux hydroxyles secondaires issus de l'addition diastéréosélective du divinyl zinc sur le 2,3,5-tri-O-benzyl-D-arabinofuranose **6** (schéma 4). De groupement protecteur lors de la réaction d'oxydation de Swern, l'ester de benzoyle devient groupement partant lors de la formation du cycle pyrrolidinique **8**. Lors de cette étape, l'atome d'azote est protégé par un groupement allylique qui sera utilisé pour achever le squelette bicyclique de la (+)-hyacinthacine A₂ par réaction de métathèse. Ainsi, l'impératif de simplicité a conduit à faire de l'armure plus qu'une armure : le groupement protecteur devient un élément clé de la stratégie de synthèse en prenant le rôle de nucléofuge ou d'élément de construction [38].

Simplifier et rendre possible la synthèse de molécules aussi complexes que les glycoconjugués ou les dendrimères peptidiques a conduit à développer des méthodes innovantes de conjugaisons chimiosélectives qui permettent de former dans des conditions douces une liaison covalente, sans protection des autres fonctions présentes [39]. Cette méthodologie exploite habilement la réactivité unique de deux fonctions chimiques données. Dans l'exemple

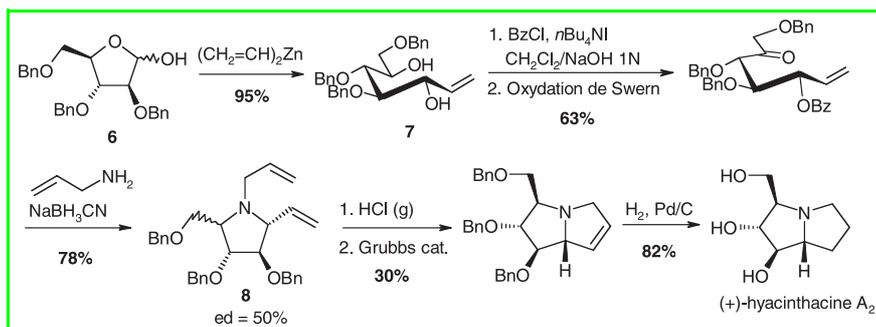


Schéma 4.

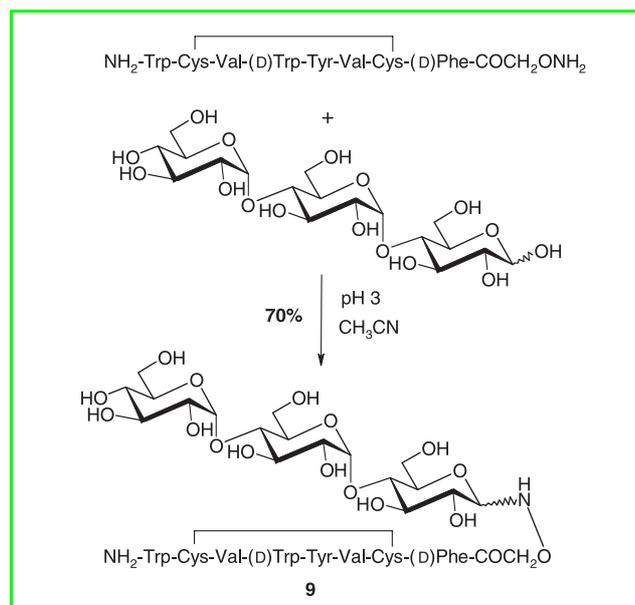


Schéma 5.

présenté sur le schéma 5, le néoglycopeptide **9** est synthétisé de façon remarquablement simple, sans protection de la partie oligosaccharidique et peptidique, par formation chimiosélective d'un lien oxime qui mime la liaison glycosidique naturelle [40].

D'autres défis attendent le chimiste organicien. Le progrès étant indissociable de la notion de développement durable, la chimie doit évoluer vers une « chimie verte » dont la principale problématique est la recherche du simple [41]. Cette nécessaire contrainte est à nouveau un fabuleux moteur d'innovation. Le chimiste doit inventer des réactions de plus en plus efficaces et simplifier au maximum les conditions réactionnelles pour limiter l'utilisation de produits et de solvants polluants. Revenir à l'eau, un des quatre éléments essentiels de la physique aristotélicienne, est à la fois un défi complexe posé à la synthèse organique et une formidable opportunité de mettre en évidence des réactivités uniques qui ne seraient pas observées avec des solvants classiques. La sélectivité, la catalyse et l'économie d'atome sont les trois enjeux principaux de la chimie verte. Dans ce dernier concept théorisé par B.M. Trost [42], il s'agit d'intégrer tous les atomes des réactifs dans le produit attendu de la réaction. Associée au développement de nouvelles réactions catalytiques, l'économie d'atome peut se révéler particulièrement efficace comme dans le cadre de la synthèse du macrodiolide polyfonctionnalisé **10** (schéma 6) [43].

La beauté en science réside principalement dans l'économie pure des moyens. En mathématiques, les démonstrations les plus belles sont toujours les plus simples. Il en va de même en synthèse organique où l'élégance est toujours associée à la notion de simplicité. Dans cette science artistique, créant ses outils et ses objets d'études, l'esthétique est une composante essentielle de l'innovation. L'art du raccourci synthétique, le pouvoir d'attraction de molécules à la fois simples et belles comme le cubane [44] ou le dodécahédane [45], inspire le chimiste et stimule sa *vis creativa*, sa force

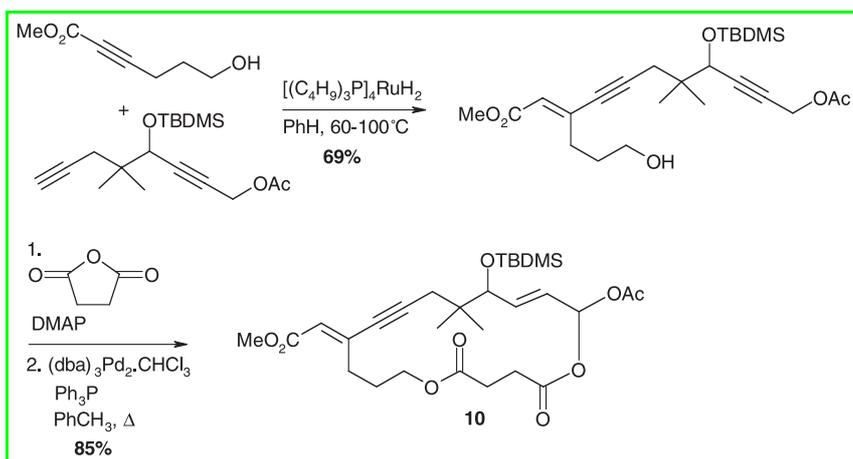


Schéma 6.

créatrice. Les réactions à composants multiples sont de formidables bijoux de simplicité dans leurs approches de la diversité tout en satisfaisant les critères d'économie d'atomes, de sélectivité, de généralité et de convergence [46]. Selon K.B. Sharpless [27], I. Ugi, grâce à sa réaction à quatre composants, peut-être ainsi considéré à la fois comme un pionnier génial et comme le second après la Nature en chimie combinatoire. Le stratagème élégant présenté schéma 7 consiste à transformer une cycloaddition dipolaire classique en réaction à trois composants en dissociant l'espèce dipolaire en deux précurseurs stables (un acide aminé et une cétone). En une réaction, il est ainsi possible de préparer théoriquement 400 000 composés tricycliques à partir de produits commerciaux [47]. Ce raccourci vers la diversité possède à la fois une grande qualité opérationnelle et esthétique. La recherche du simple pour affronter le complexe se retrouve une fois encore associée aux fondements de la synthèse organique, art utile par excellence.

Conclusion

« N'ira pas loin celui qui sait d'avance où il veut aller » Napoléon [48].

L'histoire du vivant est celle d'un va-et-vient constant entre diversité et complexité. L'océan originel prébiotique était sans doute riche de composés possédant une grande variété structurale avant que l'évolution ne sélectionne des molécules capables de s'auto-organiser et d'atteindre des propriétés émergentes aussi complexes que la pensée. C'est maintenant cette pensée rationnelle qui est en mesure d'engendrer une variété infinie de structures et de propriétés dont découlera une nouvelle complexité.

Mettre la diversité au cœur de la synthèse organique, c'est optimiser sa puissance de construction en libérant la créativité et l'imagination pour inventer de nouvelles « molécules-propriétés » sans limite d'aucune sorte. C'est utiliser la force de l'analogie et du hasard, se placer aux frontières et forger des espèces hybrides mêlant éléments structuraux de biomolécules et fonctionnalités chimiques nouvelles. Cette liberté de création totale, loin de faire de la synthèse organique un jeu esthétique inutile, transforme cette discipline en une source pratiquement infinie de moyens, de

modèles et d'objets. Mettre la diversité au cœur, c'est donc redonner à la synthèse organique une place centrale en science en construisant une nouvelle complexité comparable à celle de la Nature.

Avant de mettre le pied sur cette nouvelle *terra incognita*, si démesurément riche en objets magnifiques, effrayants, salutaires ou stériles, ce continent gigantesque qui n'existe pas encore et qu'il faudra découvrir autant qu'inventer, le chimiste organicien peut trouver dans la recherche du simple à la fois un guide et une force créatrice. La notion de simplicité, qui traduit la richesse de l'interdépendance entre complexité et simplicité, permet d'instaurer un rapport souple et dynamique entre moyens et fins. Dans une chimie focalisée sur la cible, le potentiel de découverte est tout entier lié à la

structure de cette cible : choisir la vitamine B $_{12}$ conduit de façon attendue à des progrès dans la synthèse des porphyrines et de façon inattendue aux règles de Woodward-Hoffman. En se libérant d'une cible intangible, le chimiste organicien peut simplifier des structures naturelles complexes afin d'augmenter leurs activités, mais aussi modifier leurs fonctions et découvrir ainsi de nouvelles applications qui dépassent le cadre de la biologie. La combinaison créative de méthodologies de synthèse, mêlant simplicité et maximisation de la complexité structurale, est une formidable machine à produire des structures moléculaires surprenantes présentant des propriétés inédites. La simplicité rejoint alors l'ancestrale doctrine asiatique de la stratégie fondée sur l'exploitation du « potentiel de situation » et non d'un plan préétabli qu'il faut imposer au monde [49]. Une démarche scientifique focalisée sur la puissance du jeu de construction moléculaire et un idéal de simplicité sont porteurs d'un fort potentiel de découverte. La quête du simple est une source presque infinie d'innovation, tandis que la diversité est le moyen de réaliser l'objectif fixé par F. Bacon, il y a maintenant quatre siècles, « de reculer les bornes de l'Empire Humain afin de réaliser toutes les choses possibles » [50]. Dans cette chimie nouvelle et opportuniste, la diversité serait l'arc, la corde le simple, et l'inconnu la cible. En exploitant ce dispositif conceptuel, le chimiste pourrait innover au niveau des moyens et des fins, domestiquer le hasard et mieux épouser l'évolution imprévisible du réel au lieu de l'affronter. La synthèse organique pourrait alors prétendre à un maximum

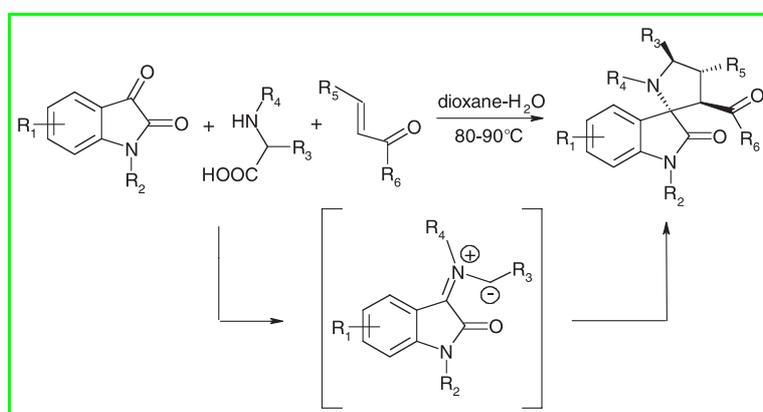


Schéma 7.

d'efficacité et par là même atteindre l'ambition de toute science, c'est-à-dire la « *suprême simplification des règles et donc de la matière* » [51]. Une chimie de la diversité, qui chercherait à engendrer de façon simple une nouvelle complexité, ranimerait des questions aussi fondamentales que celles de la spécificité de la vie ou du rapport entre le vivant et l'artificiel. La synthèse organique, de par son pouvoir créateur, est la seule science qui peut à la fois chercher, dessiner et inventer une frontière entre le vivant et l'inanimé, l'artificiel et le naturel. Combien faudra-t-il de générations de chimistes pour voir des machines moléculaires qui se construisent elles-mêmes, des objets synthétiques vivants ou une intelligence artificielle fondée sur des ordinateurs moléculaires ?

Remerciements

L'auteur tient à remercier Olivier R. Martin, Valérie Desvergnès-Breuil et Sabine Chierici pour leurs commentaires constructifs et avisés.

Notes et références

- [1] « *Caminando, no hay camino, se hace el camino al andar* », A. Machado cité par E. Morin [15].
- [2] Ricoeur P., *L'idéologie et l'utopie*, Seuil, Paris, 1997.
- [3] Walter P., *L'Act. Chim.*, 1999, 11, p. 134.
- [4] Bensaude-Vincent B., Stengers I., *Histoire de la chimie*, La découverte, Paris, 1993.
- [5] Weinberg S., *Le rêve d'une théorie ultime*, Odile Jacob, Paris, 1997.
- [6] Malrieu J.-P., *L'Act. Chim.*, 1987, 3, p. 9.
- [7] Seebach D., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1990, 29, p. 1320.
- [8] Char R., *Fureur et mystère*, Gallimard, Paris, 1962.
- [9] Hölderlin F., *Hyperion*, Gallimard, Paris, 1973.
- [10] Service R.F., *Science*, 1999, 285, p. 184.
- [11] Suh E.M., Kishi Y., *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116, p. 11205.
- [12] Nicolaou K.C., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1993, 32, p. 1377.
- [13] a) Woodward R.B., Doering W.E., *J. Am. Chem. Soc.*, 1944, 66, p. 849 ; b) Woodward R.B., Doering W.E., *J. Am. Chem. Soc.*, 1945, 67, p. 860.
- [14] « *L'organisation en système produit des qualités ou propriétés inconnues des parties conçues isolément* » [15]. Voir aussi : Andler D., Fagot-Largeault A., Saint Sernin B., *Philosophie des Sciences II*, Folio essais, Paris, 2002.
- [15] Morin E., Le Moigne J.-L., *L'intelligence de la complexité*, L'Harmattan, Paris, 1999.
- [16] Lehn J.-M., *La chimie supramoléculaire, concepts et perspectives*, De Boeck Université, Paris, 1997.
- [17] Schreiber S.L., *Bioorg. Med. Chem.*, 1998, 6, p. 1127.
- [18] Bohaceck R.S., McMartin C., Colin G., Wayne C., *Med. Res. Rev.*, 1996, 16, p. 3.
- [19] Czarnik A.W., *Acc. Chem. Res.*, 1996, 29, p. 122.
- [20] Cité par Giese B., *Synlett*, 1999, 51, p. III.
- [21] Corey E.J., Cheng X.-M., *The logic of organic synthesis*, Wiley, New York, 1989.
- [22] Schreiber S.L., *Science*, 2000, 287, p. 1964.
- [23] Sacks O., *Uncle Tungsten: Memories of a chemical boyhood*, Picador, 2001.
- [24] a) France S., Wack H., Hafez A.M., Taggi A.E., Witsil D.R., Lectka T., *Org. Letters*, 2002, 4, p. 1603 ; b) Taggi A.E., Hafez A.M., Wack H., Young B., Ferraris D., Lectka T., *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, 124, p. 6626.
- [25] « *On peut réduire ces deux conditions, la simplicité des voies et la fécondité, à un seul avantage qui est de produire le plus de perfection qu'il est possible. [...] Si l'effet était supposé plus grand mais les voies les moins simples, je crois que l'on pourrait dire que tout pesé et tout compté, l'effet lui-même serait moins grand. [...] Car le plus sage fait en sorte que les moyens soient fins aussi en quelque façon, c'est-à-dire désirables, non seulement par ce qu'ils font, mais encore par ce qu'ils sont* », Leibniz G.W., *Essai de théodicée*, Garnier-Flammariion, Paris, 1969.
- [26] a) Breuil-Desvergnès V., Compain P., Vatèle J.-M., Goré J., *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40, p. 5009 ; b) Breuil-Desvergnès V., Goré J.-M., *Tetrahedron*, 2001, 57, p. 1939.
- [27] Kolb H.C., Finn M.G., Sharpless K.B., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2001, 40, p. 2004.
- [28] Compain P., *L'Act. Chim.*, 2000, 12, p. 12.
- [29] Janvier P., Sun X., Bienaymé H., Zhu J., *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, 124, p. 2560.
- [30] Pascal B., *Pensées, Folio*, 1995.
- [31] Borges J.-L., *L'art de la poésie*, Gallimard, Paris, 2002.
- [32] Nicolaou K.C., Vourloumis D., Winssinger N., Baran P.S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2000, 39, p. 44.
- [33] Sierra M.A., de la Torre M.C., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2000, 39, p. 1538.
- [34] Badenxale I.R., Ley S.V., Piutti C., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, 41, p. 2194.
- [35] Biard J., *Guillaume d'Ockham, Logique et philosophie*, PUF, Paris, 1997.
- [36] J.W. Cornforth employa cette image lors de la Sir Robert Price Lecture « *The Trouble with Synthesis* », voir : Cornforth J.W., *Aust. J. Chem.*, 1993, 46, p. 157.
- [37] Rambaud L., Compain P., Martin O.R., *Tetrahedron: Asymmetry*, 2001, 12, p. 1807.
- [38] Pour une illustration avec le groupement protecteur tert-butoxy-carbonyl (Boc), voir : Agami C., Couty F., *Tetrahedron*, 2002, 58, p. 2701.
- [39] Lemieux G.A., Bertozzi C.R., *Trends in biotechnology*, 1998, 16, p. 506.
- [40] Cervigni S.E., Dumy P., Mutter M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1996, 35, p. 1230.
- [41] Anastas P.T., Warner J.C., *Green chemistry: Theory and practice*, Oxford University Press, 1998.
- [42] a) Trost B.M., *Science*, 1991, 254, p. 1471 ; b) Trost B.M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1995, 34, p. 259.
- [43] Trost B.M., Brieden W., Baringhaus K.H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1992, 31, p. 1335.
- [44] Eaton P.E., Cole T.W., *J. Am. Chem. Soc.*, 1964, 86, p. 962 et p. 3157.
- [45] Ternansky R.J., Balogh D.W., Paquette L.A., *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, 104, p. 4503.
- [46] a) Tietze L.F., *Chem. Rev.*, 1996, 96, p. 115 ; b) Bienaymé H., Schmitt P., *L'Act. Chim.*, 2000, 9, p. 29.
- [47] Fokas D., Ryan W.J., Casebier D.S., Coffen, D.L., *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, p. 2235.
- [48] Napoléon cité par Regenbogen L. dans *Napoléon a dit*, Les belles lettres, Paris, 1996.
- [49] Jullien F., *Traité de l'efficacité*, Grasset et Fasquelle, Paris, 1996.
- [50] Bacon F., *La nouvelle atlantide*, Payot, Paris, 1983.
- [51] Novalis, *Le monde doit être romantisé*, Allia, Paris, 2002.



Philippe Compain

est chargé de recherche CNRS à l'Institut de chimie organique et analytique*.

* Institut de chimie organique et analytique, UMR 6005 CNRS-Université d'Orléans, BP 6759, 45067 Orléans.

Tél. : 02 38 49 48 55. Fax : 02 38 41 72 81.

Email : philippe.compain@univ-orleans.fr