



L'éco-conception, un défi pour la recherche fondamentale

Adrien Quintard, Xavier Bugaut, Thierry Constantieux

► To cite this version:

Adrien Quintard, Xavier Bugaut, Thierry Constantieux. L'éco-conception, un défi pour la recherche fondamentale . Yvette Lazzeri, Dominique Bonet Fernandez & Mariane Domeizel. Economie circulaire et territoires, Presses universitaires d'Aix-Marseille, pp.133-137, 2017, 979-10-320-0097-7. hal-01533756

HAL Id: hal-01533756

<https://hal.science/hal-01533756>

Submitted on 29 Jan 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

L'éco-conception, un défi pour la recherche fondamentale

Le cas de la synthèse éco-compatible de molécules organiques complexes

Adrien Quintard

Xavier Bugaut

Thierry Constantieux

Aix Marseille Université, CNRS, Cent Marseille, ISM2, Marseille, France

Les défis de la chimie organique de synthèse moderne

Dans un monde où les préoccupations environnementales se placent de plus en plus souvent au cœur du débat citoyen, la chimie de synthèse c'est-à-dire la science permettant de transformer les molécules organiques, apparaît souvent comme une source de nuisance plutôt que comme une source de progrès. Pourtant, afin de répondre aux besoins constants de notre société en matériaux innovants, en alternatives énergétiques ou encore en traitements thérapeutiques performants, la chimie de synthèse est présente au quotidien dans tous les aspects de notre vie. Plus particulièrement, le développement de nouveaux médicaments est un enjeu sociétal essentiel et constitue un défi permanent de par la variété et la complexité des molécules qu'il peut être nécessaire de mettre sur le marché pour apporter des solutions efficaces à l'émergence de nouvelles maladies ou palier les phénomènes de résistance (bactérienne ou cancéreuse).

Un exemple illustre à lui seul le problème de la synthèse de nouvelles molécules thérapeutiques : le développement de l'éribuline (Halaven®), commercialisée par la compagnie Eisai au Japon (Ledford 2010). Ce traitement de dernière génération du cancer du sein, autorisé en 2010, est basé sur une molécule extraordinairement complexe (fig. 1).

Cette molécule chirale (c'est-à-dire non-superposable à son image dans un miroir plan) est un analogue tronqué d'un produit naturel nommé halichondrin B, isolé d'une éponge marine, et elle présente un profil biologique amélioré par rapport au produit naturel. Toutefois, elle possède encore un total de 111 atomes et une infinité de défis synthétiques illustrés notamment par la présence de 19 centres stéréogènes, c'est-à-dire des atomes de carbone reliés à quatre substituants différents qui vont avoir un fort impact sur la disposition spatiale des différentes parties de la molécule

et donc sur son activité biologique. Plus spécifiquement, il s'avère nécessaire lors de la synthèse d'éviter la formation de diastéréomères (les diastéréomères sont des molécules dont au moins un des centres stéréogènes possède une configuration inversée) de la cible synthétique. Il est également obligatoire d'obtenir le produit sous la forme d'un seul énantiomère (deux énantiomères sont des molécules dont les atomes sont connectés de façon identiques, mais qui sont l'image l'une de l'autre dans un miroir plan, ils ont donc une structure tridimensionnelle différente), ce qui est un vrai défi synthétique car les énantiomères ont un comportement physico-chimique absolument identique sauf lorsqu'ils sont mis en présence d'un environnement chiral, ce qui est le cas lors de l'interaction avec leur cible biologique.

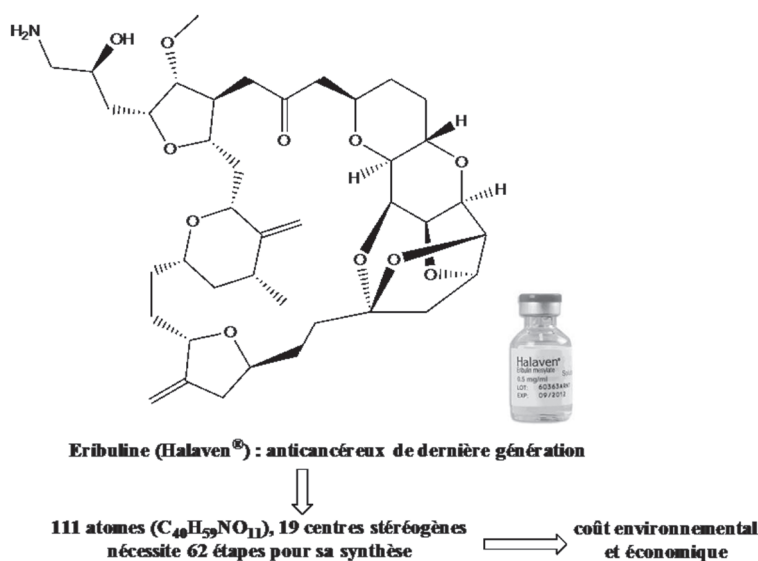


Fig. 1 - Structure moléculaire de l'eribuline

Le résultat de cette complexité moléculaire nécessaire pour obtenir un traitement efficace, est l'utilisation de 62 étapes de transformations synthétiques pour sa préparation industrielle à partir de ressources accessibles. Chaque étape de synthèse ayant un impact environnemental et économique important (coût des réactifs chimiques, énergie, manipulations, purifications et traitements des déchets), il est clair que la conception de voies de synthèses éco-compatibles, à entendre dans le sens de synthèses traitant de manière synergique les problématiques économiques et environnementales, est un besoin impératif pour l'industrie chimique et qui, malgré les progrès effectués tout au long du siècle dernier, nécessite des efforts de recherche continus très importants.

Quelles stratégies pour relever ces défis?

La question se posant à la communauté des chimistes organiciens est donc de savoir comment préparer ces molécules toujours plus complexes tout en respectant les deux critères intimement liés que sont l'environnement et l'économie (éco-compatibilité) ou, formulé autrement, comment assembler une forme de Lego

moléculaire le plus rapidement, le plus proprement et le plus simplement possible ? Pour répondre à cette problématique, il est nécessaire de découvrir continuellement de nouvelles transformations et des modes d'activations innovants pour ainsi propulser la chimie de synthèse dans le futur par une incrémentation continue de la boîte à outils disponibles pour créer ces objets moléculaires toujours plus complexes. Il est également utile de se poser des questions d'ordre stratégique afin d'arriver à combiner aux mieux les différents outils à notre disposition.

Conceptuellement, les chimistes de synthèse peuvent s'appuyer sur les principes de la chimie verte afin de maximiser l'efficacité d'une voie de synthèse en limitant le coût global de préparation du produit désiré et en limitant les nuisances environnementales liées à sa préparation (Anastase *et al.* 1998). Parmi les 12 critères de la chimie verte, il faut notamment :

- utiliser des réactifs non-toxiques ;
- utiliser un maximum de ressources renouvelables ;
- utiliser des réactions catalytiques ;
- diminuer la consommation d'énergie des procédés ;
- faire en sorte que le maximum d'atomes des produits de départ soit incorporé dans le produit final ;
- éviter la formation de déchets.

Dans ce contexte, les équipes de l'Institut des Sciences Moléculaires de Marseille s'attachent à trouver des solutions à ces défis de synthèse éco-compatible, notamment en découvrant de nouveaux modes d'activations innovants en catalyse. Afin de respecter les principes énoncés ci-dessus les processus catalysés en cascades à partir de plusieurs composés appelés « Multiple Bond-Forming Transformations (MBFTs) » en anglais représentent des outils puissants permettant de créer en une seule opération, successivement plusieurs nouvelles liaisons chimiques pour assembler un produit unique (fig. 2) (Rodriguez *et al.* 2015).

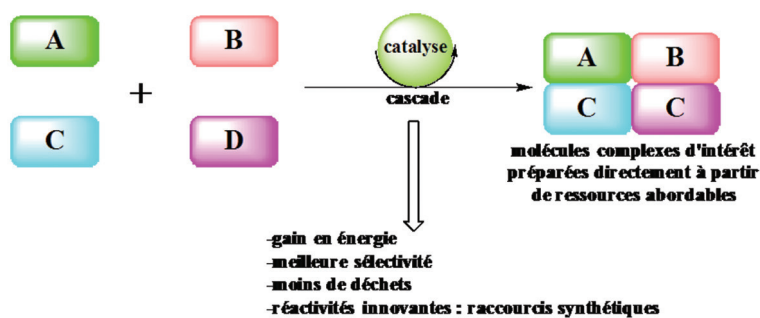


Fig. 2 - Schéma de synthèse éco-compatible

L'utilisation de catalyseurs, qui idéalement sont des espèces sans cesse régénérées au cours de la réaction, permet d'abaisser l'énergie d'activation nécessaire pour créer de nouvelles liaisons et est au centre du développement de ces transformations. Ils offrent de nombreux avantages en permettant d'activer sélectivement les différents composants d'une réaction pour transformer des briques moléculaires simples *a priori* non-réactives, en échafaudages moléculaires complexes potentiellement dotés d'activités biologiques. Parallèlement, ces réactions catalysées en cascade permettent un abaissement des températures et des temps de réaction

et une diminution nette du nombre d'opérations nécessaires se traduisant par un gain considérable d'énergie. De plus, comme ces catalyseurs peuvent être utilisés en quantité infime puisqu'ils sont régénérés au fur et à mesure de l'avancement de la réaction, ils évitent ainsi la production de déchets en quantité stœchiométrique. Enfin, un point très important est que l'utilisation d'un catalyseur chiral sous la forme d'un seul de ses énantiomères pourra induire la formation préférentielle d'un énantiomère du produit lorsque celui-ci est lui-même chiral.

Afin de développer des séquences synthétiques les plus efficaces possibles pour accéder aux molécules dites d'intérêts tels que des principes bioactifs, les recherches s'orientent vers différents aspects :

a) La première préoccupation est la découverte de systèmes catalytiques les plus efficaces et les moins onéreux possibles. Pour cela, l'utilisation de métaux abondants tels que le fer et le cuivre associée à des processus multi-catalytiques, apparaissent comme des solutions alternatives d'avenir à l'utilisation actuelle de métaux nobles onéreux comme le palladium par exemple. Parallèlement, des sélectivités augmentées et des propriétés nouvelles de ses systèmes catalytiques peuvent être obtenues avec succès par des méthodes innovantes de confinement des espèces chimiques ou par des auto-assemblages supramoléculaires spécifiques.

b) Afin de maximiser l'efficacité des systèmes catalytiques, l'utilisation d'enzymes a démontré depuis longtemps que les biocatalyseurs produits par la nature elle-même pouvait permettre de créer des assemblages moléculaires complexes rapidement et économiquement et ceci jusqu'à l'échelle industrielle. Mais afin d'améliorer le champ d'application de ces approches biomimétiques, les chercheurs s'attachent de plus en plus à créer des enzymes artificielles grâce à la compréhension des relations architectures-fonctions mises en œuvre dans les mécanismes de ces biocatalyseurs.

c) Mise à part la catalyse métallique et enzymatique, l'utilisation d'organocatalyseurs c'est-à-dire de composés dont le site actif est basé sur une fonction chimique purement organique plutôt que sur un métal, permet aussi d'obtenir des réactivités innovantes tout en réalisant des économies considérables et en évitant la contamination potentielle du produit par des traces de métaux lourds fortement toxiques. Cette méthode d'activation inspirée en grande partie de mécanismes à l'œuvre dans des processus biologiques est en fort développement depuis une décennie.

d) Un autre axe de recherche important est la découverte de nouvelles voies de synthèses grâce aux réactivités innovantes apportées par ces systèmes catalytiques. En découvrant des nouvelles réactions en cascade c'est-à-dire de nouvelles méthodes permettant d'assembler les différentes briques moléculaires entre elles, les chimistes peuvent ainsi considérablement raccourcir les séquences synthétiques connues pour accéder à des molécules d'intérêt. Ces réactions en cascade sont particulièrement performantes pour l'élaboration d'édifices moléculaires de haute complexité à partir de substrats très simples et aisément accessibles.

En conclusion, le monde de la chimie organique de synthèse est actuellement un acteur majeur dans la recherche de solutions à de nombreux défis sociétaux. Il se doit à la fois de trouver de nouvelles molécules apportant des propriétés innovantes tout en synthétisant ces molécules de la manière la plus éco-compatible. Pour cela, comme l'illustre ce chapitre, la recherche fondamentale de nouvelles réactivités et de nouvelles solutions synthétiques sont au cœur des avancées scientifiques futures.

Bibliographie

ANASTAS, P. T., WARNER, J. C (1998) *Green chemistry: theory and practice*. New York : Oxford University Press.

LEDFORD, H. (2010) *Nature*, 468, 608.

RODRIGUEZ, J., BONNE, D., ENDERS, D. (2015) Stereoselective Multiple Bond-Forming Transformations in *Organic Synthesis*. Eds : J. Rodriguez, D. Bonne, John Wiley & Sons, Inc. USA : Hoboken, NJ.