

16

MOLÉCULES : SYNTHÈSE ET PROPRIÉTÉS

Liliane GORRICHON
Président

Corinne Aubert
Yves Berchadsky
Jean-Philippe Bouillon
Jean-Louis Canet
Michel Chanon
Jacques Courtieu
Jean-Claude Fiaud
Marc Larcheveque
Frédéric Louerat
Valérie Marchi-Artzner
Joël Moreau
Jean-Marc Paris
Jean-Christophe Plaquevent
Yves Queneau
Jean-Paul Quintard
Suzy Richelme-David
Valérie Roubaud
Michel Sablier
Michel Vaultier

La rédaction de ce rapport n'a suscité que peu d'enthousiasme. Pourquoi ?

Parmi les multiples raisons, certaines sont conjoncturelles, par exemple :

– une réflexion a déjà été conduite au moment de la rédaction des orientations stratégiques du CNRS qui a précédé le rapport de conjoncture quand elle aurait dû le suivre, – l'inversion des sessions a entraîné un surcroît de travail et d'obligations liés à l'évaluation des unités et laissé peu de temps pour l'analyse globale des forces de la section et leur position relative dans différents secteurs :

– comment réaliser en effet dans ces conditions une évaluation vraiment solide au niveau du Comité National, de l'impact global des programmes incitatifs parallèles, de l'incidence de l'interdisciplinarité, de la valorisation, de la régionalisation. au niveau du travail et de l'évolution des unités ? Comment analyser nos succès et nos déficiences au niveau international, par exemple dans une vision européenne qui devrait comprendre l'analyse des résultats mais aussi notre appréciation des orientations et de la pertinence des programmes et des modes de structurations proposés par l'Europe.

D'autres raisons sont plus profondes :

– il faut pour établir les concepts de conjoncture/prospective un certain recul, une

vision globale, une disponibilité, des conditions par définition difficiles à remplir par ceux qui sont sur le terrain et « les pieds dans la glaise » ;

– mais, lorsque ces efforts sont faits, c'est le peu de cas, et quelquefois le désaveu (*Voir la mise en place des CID*), des appréciations données par les scientifiques du Comité National, - c'est l'inutilité d'un document plus appelé à dormir sur une étagère qu'à être pris en compte, *a fortiori* s'il n'entre pas dans le politiquement correct. Au moment où la vision de « la petite entreprise » pour chaque unité marque la prééminence de l'économique sur le scientifique, quand la vision comptable actuelle étrangle l'activité de nos unités de recherche et la rend particulièrement aléatoire, quand n'est jamais évalué le poids des politiques mises en place sur la réduction du temps réellement consacré à la réflexion et aux travaux scientifiques – une conséquence qui expliquerait peut-être mieux que le « cadre rigide » de nos organismes, et l'insuffisante précarité des chercheurs et personnels de nos laboratoires, « le déclin » de la recherche française (si déclin il y a, ce que nous n'observons pas vraiment), quand il ne suffit plus d'être sérieux pour espérer être entendu, il devient difficile d'entreprendre avec conviction l'analyse de la conjoncture et de définir des objectifs scientifiques.

• L'actuelle section 16 du Comité National de la Recherche Scientifique, « Molécules : Synthèse et propriétés », est au cœur de la chimie et se trouve assez riche des différents domaines et sensibilités qui la constituent. Le champ des recherches abordées dans la section est étendu. L'un des premiers objectifs est la *définition, la caractérisation et l'élaboration de cibles moléculaires ou supramoléculaires*.

Ces cibles sont choisies (et devront l'être) pour leur intérêt propre, mais aussi, très largement, pour anticiper, répondre et traduire, en termes moléculaires, des demandes venant du domaine socio-économique, très présent dans les défis actuels de la chimie, ou celles venant d'autres secteurs scientifiques qui contribuent à inspirer et à irriguer notre discipline.

La réalisation de ces objectifs scientifiques est elle-même tributaire de l'évolution et du développement en amont d'autres objectifs : *ouvrir de nouvelles voies de synthèse, trouver des réactifs et catalyseurs efficaces et économiquement viables, maîtriser la sélectivité des réactions, comprendre et approfondir leurs mécanismes d'action, progresser dans l'analyse de composés et de mélanges, développer des outils et méthodes physicochimiques et spectroscopiques appropriés à ces études*.

• On peut donc citer comme principaux mots-clefs :

- nouvelles méthodes de synthèse, synthèse asymétrique, synthèse totale ;
- nouveaux réactifs, catalyseurs ;
- nouveaux réacteurs et milieux pour la synthèse organique ;
- chimie supramoléculaire ;
- chimie organique et bioorganique ;
- chimie organométallique, hétérochimie ;
- précurseurs de matériaux et matériaux organiques ;
- compréhension et maîtrise de la réactivité chimique, modélisation ;
- méthodes analytiques et spectroscopiques, physicochimie organique.

1 – ÉTAT DES LIEUX

1.1 SITUATION, LIMITES ET ENJEUX

Synthèse organique

Les maîtres mots de la synthèse demeurent **sélectivités, stratégies, cibles et sources**.

Les précédentes décennies ont connu un fantastique développement des possibilités de synthèse. Cependant, un regard critique doit

moduler l'enthousiasme de l'organicien. Certes, il est assez envisageable de construire à peu près n'importe quoi à l'aide des outils à notre disposition, mais il faut aussi réaliser que les processus engagés sont loin de répondre à deux questions devenues essentielles : **contrôle et réalisme**.

Sélectivités

- Transformer sélectivement un objet moléculaire en un autre reste un objectif encore très mal maîtrisé par les chimistes de synthèse. On mesure cet insuccès à l'aune des réussites biologiques avérées. Ce taxol, que des dizaines d'équipes dans le monde tentent de préparer en moins de 20 étapes même si le rendement global n'excède pas 5 %, l'if, lui, même s'il ne sait pas moduler cette structure, le synthétise en un schéma biosynthétique où chaque étape, catalytique, s'interdit des rendements inférieurs à 98 %.

Concernant l'aspect contrôle, la sainte trinité rappelée par B. Trost : chimio, régio, stéréosélectivité n'est pas dominée, sauf dans des cas d'école. Les banques de réactions contiennent, couramment, plus de 500 000 « individus ». Si l'on pose la question « combien parmi ces « individus » correspondent à un rendement supérieur à 95 % » ? La réponse est de l'ordre de 5 000 au mieux. Un pour cent des réactions décrites dans la littérature se hisse au niveau des transformations biologiques.

Les problèmes de sélectivité liés à l'énantiosélectivité considérés comme les plus « nobles » ont suscité le plus fort engouement ces dernières années. Le contrôle des autres sélectivités, pourtant est loin d'être résolu : combien de brillantes stratégies de synthèse ont buté sur une étape dont le chimiste ne parvenait pas à maîtriser la régiosélectivité ? Combien d'équipes cherchent encore à développer une chimie des sucres où chaque type de groupement OH serait « touché » par un réactif alors que tous les autres lui apparaîtraient inertes ? Leurs succès, compte tenu de la difficulté du défi et de l'importance de l'enjeu (*Voir* § « sources »), sont aussi méritoires que ceux obtenus dans la maîtrise de l'énantiosélectivité d'une transformation.

Pour évaluer ces enjeux, reprenons le domaine des glycosciences. La chimie des sucres vit depuis quelques années une véritable révolution. Les oligosaccharides complexes sont au cœur de nombreux mécanismes biologiques, et leur identification et leur synthèse totale en a permis une meilleure compréhension. Il s'agit par exemple des mécanismes de l'inflammation, de l'attaque microbienne, des questions de migration et de différenciation cellulaire, des signaux chimiques de l'atteinte d'une cellule par telle ou telle affection, etc. De la compréhension, on est passé au diagnostic, et on approche maintenant l'étape thérapeutique. Un exemple est la mise sur le marché très récemment du premier oligosaccharide de synthèse (plus de 50 étapes) à activité anticoagulante (fondaparinux sodium) comme médicament antithrombotique (Sanofi-Synthelabo), visant un marché mondial parmi les plus élevés (de l'ordre de un milliard de dollars). Il s'agit d'une étape historique : l'arrivée d'une nouvelle famille de molécules au niveau du médicament, après les pénicillines, les peptides, les macrocycles, etc. *Si les méthodes de la synthèse oligosaccharidique ont progressé de manière spectaculaire, tout autant que les possibilités de détermination structurale, il y a toujours de nouveaux obstacles à surmonter pour atteindre des structures de plus en plus complexes. La chimie organique doit apporter à ce domaine sa part d'innovation.*

Ce domaine des glycosciences, très pluridisciplinaire implique la biologie moléculaire, la biochimie, la chimie organique de synthèse, la physicochimie et la chimie des polymères, les applications couvrant de très nombreux domaines (santé, alimentation, agronomie, chimie des matériaux, etc.). De plus, les molécules et macromolécules de la famille des sucres constituent les *ressources renouvelables* les plus abondantes et pourront donc constituer des matières premières d'avenir. Les avancées exceptionnelles et les retombées que peut apporter une percée en synthèse ne se limitent pas à la chimie des sucres ; d'autres exemples pour d'autres familles chimiques pourraient être développés

• Dans la mesure où la sélectivité est l'objectif essentiel du chimiste de synthèse, il importe de reconnaître les méthodologies qu'il a suscitées, au cours du temps. À un niveau purement technique (le terme n'a rien de péjoratif), on peut imaginer que chaque réaction à maîtriser soit soumise à un protocole de plan d'expérience. L'étape clé, dans cette méthodologie, est l'identification des paramètres qui pourraient influencer le rendement final. On peut très bien « oublier » un paramètre-clé par simple méconnaissance des possibilités mécanistiques associées à la transformation. Une fois l'inventaire des paramètres terminés, l'application du protocole « plan d'expérience » souvent très efficace, peut finir par apparaître répétitif et même finalement, ennuyeux. On risque moins de s'ennuyer en appliquant la seconde méthodologie : comprendre, en termes de mécanismes, à quelle étape s'établit la sélectivité. *Une erreur d'évaluation* largement répandue est que *les mécanismes* de la plupart des réactions utilisées en synthèse sont connus. D'ailleurs, dans la plupart des thèses on lit « le mécanisme de cette réaction est », beaucoup plus rarement que « un mécanisme raisonnable serait ». *La conséquence* de cette erreur d'évaluation est que l'on n'investit plus, en France, son temps pour établir expérimentalement quel mécanisme rendrait le mieux compte de l'ensemble des comportements de la réaction utilisée. Cela est bien regrettable car ce qui constituait le cœur fondamental de cette science des réactions : « pourquoi cette transformation plutôt que celle-ci » ? sombre corps et biens. Avec elle disparaît une partie de « l'âme » de la synthèse.

Le statut de la synthèse demeure néanmoins honorable car une dernière voie de maîtrise des sélectivités entretient l'excitation du chercheur. *Recherche de nouvelles réactions* est son nom. La plus excitante permet une nouvelle transformation, mais ce n'est pas la seule. Lorsque des générations de chimistes des substances naturelles eurent épuisé les possibilités d'hydrogénation par le nickel de Raney et ses variantes, ils virent arriver d'un domaine qui leur était complètement orthogonal (chimie inorganique) un catalyseur

homogène au rhodium, leur vie au laboratoire fut considérablement modifiée. La transformation « hydrogénation » demeurait la même mais les performances, en termes de sélectivité furent totalement bouleversées. Le caractère de nouveauté d'une « nouvelle réaction » n'est pas toujours aussi spectaculaire. Il est, néanmoins, indiscutable en ce qu'il permet, soit d'étendre le champ structural d'une transformation, soit d'améliorer ses performances (taux de conversion, sélectivité, diminution de la quantité de solvant, conditions plus douces, quantités moins importantes de catalyseur, récupération du catalyseur, récupération pratique du produit préparé). Il importe de garder à l'esprit qu'une « réaction connue » est souvent en attente de fécondation. Le réactif de Grignard a dû attendre plus d'un demi siècle pour que Rieke augmente son champ d'action par une nouvelle préparation du magnésium. La réaction de Diels Alder, découverte en 1927, n'a été utilisée qu'une quarantaine d'années plus tard pour ouvrir, dans sa version intramoléculaire, de nouvelles perspectives dans les stratégies de synthèse de produits naturels. Le domaine reste immense, il importerait néanmoins de le structurer. En effet, il faut reconnaître que les 500 000 réactions compilées dans les banques n'ont pas toutes un caractère original. Il faut reconnaître aussi que nombre de publications qui décrivent une nouvelle réaction décrivent, en fait, une transformation qui était déjà, aussi bien ou mieux réalisée, dans la littérature pré-existante. *De la même manière que les cristallographes ont su, à une époque, instituer des règles de qualité pour accepter de publier une détermination structurale, les chimistes devraient mieux s'organiser pour « filtrer » les publications de réactions dites « nouvelles ».*

Pour illustrer ces points nous donnons un exemple de ce que l'on peut considérer comme une des avancées majeures de ces deux dernières décennies en synthèse organique ; elle se situe dans le *développement de réactions énantiosélectives catalytiques*. Pendant longtemps, ces réactions ont utilisé des composés organométalliques comme catalyseurs. On assiste depuis quelque temps au développement de nouvelles méthodes faisant appel à

l'action catalytique de petites molécules organiques. L'état de transition organisé nécessaire pour effectuer ces transformations énantiosélectives met alors en jeu principalement des liaisons hydrogène et plus accessoirement des interactions de Van der Waals. On se rapproche ainsi des mécanismes qui interviennent dans la catalyse enzymatique :

– des résultats extrêmement intéressants ont ainsi été obtenus en utilisant comme catalyseur des molécules aussi simples que la proline. On peut en particulier citer les travaux de List qui a réussi à synthétiser des aldols présentant des puretés énantiomériques très élevées à partir de cétones sans avoir besoin d'utiliser les énolates correspondants ;

– afin d'améliorer la sélectivité de ces réactions, il sera cependant nécessaire de faire appel à des molécules plus élaborées, intermédiaires entre les acides aminés simples et les enzymes. De petits peptides plus ou moins modifiés ont déjà trouvé des applications comme catalyseurs par exemple dans la réaction de Strecker d'addition d'acide cyanhydrique sur les imines (travaux de Jacobsen). On peut également citer l'emploi par Miller d'un tripeptide pour catalyser la réaction de Michaël d'addition d'un ion azidure sur un composé carbonyle insaturé. *Beaucoup de travail sera nécessaire pour modifier ces composés et en améliorer les performances, mais les perspectives offertes par l'emploi de ces petites molécules organiques sont extrêmement prometteuses.*

Stratégie

Passons au second maître-mot « **stratégie** ». L'un des apports de la synthèse assistée par ordinateur a été de confirmer que la synthèse totale d'une molécule naturelle au départ de produits commerciaux peut se concevoir de n manières. En général, n est très grand. Suffisamment pour qu'on puisse affirmer, qu'à l'heure actuelle, aucune cible naturelle de poids moléculaire supérieur à 200 n'a épuisé, expérimentalement, l'essentiel des stratégies qui permettraient d'y accéder. Suffisamment aussi pour que l'on soit conduit à penser qu'il y a d'excellentes,

de moyennes, et de médiocres stratégies de synthèse pour une cible donnée. Néanmoins, hormis le consensus général qu'une synthèse en peu d'étapes est plus élégante qu'une synthèse plus « longue », *bien peu existe sur l'évaluation relative des stratégies d'accès à une même cible.* Une telle évaluation permettrait, si elle existait, d'éviter, « peut-être », du gaspillage de temps chercheur. L'accès à une cible donnée se mesure en effet souvent en demi-douzaines d'année-chercheur. Le « peut-être » de la phrase précédente rappelle qu'il existe toujours la possibilité qu'une synthèse, médiocre en termes de stratégie, *puisse permettre de découvrir une nouvelle réaction en cours de réalisation.* Nous avons, au départ de ce texte, exalté les aptitudes synthétiques de la matière vivante. *En termes de stratégie, on pourrait probablement apprendre beaucoup en examinant, de façon critique, les chemins de biosynthèses actuellement établis. Malheureusement l'établissement des chemins de biosynthèse, qui correspond à une recherche vraiment fondamentale, est une science si aride et de si longue haleine que trop peu est connu dans le domaine. Qui plus est, ce « peu » est ignoré de la majorité des chimistes de synthèse qui considèrent ce corpus de science moléculaire comme situé hors de leur emprise de compétence. Combien de maîtrises de chimie moléculaire conçues pour atteindre un objectif de synthèse comportent, en France, un ensemble de cours consacrés à l'étude des chemins de biosynthèse ? Notre pays, qui dans d'autres domaines conceptuels, paraît singulièrement doué, ne devient que rarement un promoteur en ce qui concerne celui des stratégies de synthèse. Ceci est à considérer en regard de la pénurie de recrutements ; nos équipes n'atteignent jamais la taille critique que l'on connaît pour les laboratoires Corey, Nicolaou, Wender, Baldwin et bien d'autres. En d'autres termes, dans la compétition pour les meilleures synthèses totales, nos équipes, moins fortes en nombre, très dispersées, ne peuvent espérer l'emporter, de temps à autre, que par la conception de stratégies fulgurantes.*

Cibles et sources

Le choix des cibles est une autre question :

- la chimie peut concevoir et construire ses propres objets ;

- les succès obtenus en *chimie supra-moléculaire* avec la synthèse d'édifices complexes, en chimie macromoléculaire avec le développement de *précurseurs de matériaux originaux* et celui de polymères qui puissent présenter de nouvelles propriétés est un domaine des plus féconds de la synthèse actuelle. La chimie de synthèse est une des pièces essentielles pour une approche « bottom-up » des *nano-sciences* pour l'obtention de *nano-objets* à propriétés nouvelles et ciblées. Les enjeux dans ce domaine sont basés sur une ingénierie moléculaire pour contrôler et moduler les propriétés d'architectures moléculaires dotées de fonctions diverses (électronique, optique, électro-optique, catalytique, etc.) et une *ingénierie supramoléculaire pour assembler des objets moléculaires par des processus associant reconnaissance moléculaire et auto-assemblage*. La chimie de J. M. Lehn a connu un tel niveau de reconnaissance qu'il est sans doute inutile de le rappeler ; il a conduit à l'exploration de ce nouveau champ de recherches, dans la section et bien au-delà.

Dans le domaine de la synthèse totale, une voie efficace pour définir des cibles est celle des « **sources moléculaires** » (en anglais « leads »). Dans l'infini des possibilités structurales pour les objets moléculaires de PM inférieur à 800 daltons ($>10^{100}$) existent quelques familles qui peuvent être utiles à l'Homme. Leur découverte correspond en général à la *mise en évidence d'une propriété donnée pour un objectif moléculaire*. Cette mise en évidence est promptement suivie par la déclinaison de modifications structurales de cette « source ». Il faut être conscient de ce que *l'espace des « sources »*, tout comme l'atome, *est essentiellement constitué de vide*. En d'autres termes, les 10^6 (environ) familles d'objets moléculaires à utilité potentielle constituent de minuscules îlots dans l'océan des structures « inutiles ».

C'est la prise de conscience de ce fait qui a entraîné la NSF à ne subventionner, dans le domaine des synthèses totales, que les projets qui conduisent à une molécule qui peut être qualifiée de « molécule source ». À quoi bon proposer une synthèse élégante d'une substance naturelle si cette substance n'a, apparemment, aucune utilité ? D'où l'importance stratégique d'être le premier informé de la découverte d'une nouvelle « molécule source ». *Deux grandes approches existent pour occuper cette pôle-position.*

La plus récente, la chimie combinatoire, a eu le mérite d'attirer l'attention sur l'importance des molécules-sources et donc du criblage systématisé. Si l'on retourne à la comparaison donnée en début de paragraphe, il devient rapidement évident qu'une équipe qui a synthétisé, rapidement, 10 000 structures qui font partie de l'ensemble vide, a tout simplement donné un coup d'épée dans l'océan des structures « vides ». Le grand problème de la chimie combinatoire est donc de *localiser des îlots de molécules-sources nouveaux*.

La seconde approche ne bénéficiait pas du brillant du « neuf ». Elle se base, en effet, sur *l'extraction de substances naturelles*. Elle correspond donc, apparemment, à une approche désespérément « vieille ». Néanmoins, une fois identifiée l'écueil essentiel de la chimie combinatoire (vide de l'espace des molécules sources), l'approche dite « classique » revient sur le devant de la scène. En effet, si l'on se place dans l'histoire biologique qui a conduit des microorganismes aux insectes, plantes, mammifères sous la pression constante du Darwinisme il est clair que l'ensemble des réactions qu'ont « étudiées et réalisées » les petits laboratoires « cellules vivantes » depuis que le monde vivant existe correspond à un pool d'expériences chimiques absolument farmineux. De ce pool d'expériences, la pression darwiniste a extrait, par filtres successifs des structures « signifiantes » tout en éliminant des milliards de structures « vides » (au moins au sens biologique). *En d'autres termes, les substances naturelles résultent d'une chimie combinatoire qui possède des milliers de siècles d'avance sur la chimie combinatoire*

qu'on nous décrit comme une percée nouvelle. Si l'on prend conscience de cette dimension, le *manque d'investissement recherche dans les domaines analytiques de séparation efficace de substances organiques fragiles au départ d'échantillons biologiques complexes apparaît comme criant*.

Il ne faudrait toutefois pas jeter le bébé « chimie combinatoire » et les synthèses en parallèle avec l'eau de bain. L'une de leurs vertus essentielles a été d'attirer l'attention d'une part sur l'accélération, indispensable, des processus de criblage (screening), d'autre part sur la *miniaturisation*, inévitable, des « récipients » réactionnels. Ici encore il faudrait retourner à la comparaison de la synthèse de laboratoire et de la synthèse à l'échelle des cellules. *La méthode de l'usine biologique* qui, pour produire davantage, ne fait pas grossir la cellule mais la multiplie commence aujourd'hui à trouver sa place avec la « découverte » de nouvelles technologies en *chimie faisant appel à des micro ou nanoréacteurs*. C'est un domaine aux frontières aussi de la physique et des sciences pour l'ingénieur ; ce domaine est encore *peu exploré pour ses potentialités en synthèse* dans nos laboratoires universitaires alors qu'il bénéficie d'une attention forte d'équipes étrangères, spécialement au niveau industriel.

La synthèse faisant appel à des biomolécules est aussi un domaine spécifique appelé à se développer (mais dont les forces s'amenuisent chez nous, l'âge des principaux animateurs les conduisant à quitter peu à peu nos organismes de recherche). Pourtant les progrès récents de la biologie moléculaire et de la protéomique permettent une identification, une caractérisation et une production rapide des enzymes. De plus, plusieurs techniques d'évolution dirigée sont maintenant disponibles pour changer les propriétés de ces enzymes, c'est ainsi qu'il est possible par exemple de modifier la stabilité à la température ou au pH de la protéine ou de modifier la spécificité vis-à-vis du substrat. ***L'intérêt de la biocatalyse ou de la biotransformation*** en chimie fine n'est plus à démontrer, elle permet notablement, dans certains cas, de

diminuer notablement le nombre d'étapes de synthèse, de contrôler la stéréochimie de manière très efficace, de générer des effluents faciles à traiter. ***Les chimistes organiciens se doivent donc d'être des acteurs dans ce domaine*** en proposant des réactions ou des molécules cibles aux biologistes et *en exploitant les possibilités de cette technique pour simplifier les processus de synthèse*. De grandes sociétés pharmaceutiques ou chimiques telles qu'Aventis, BMS, DSM ou Lonza se sont engagées depuis longtemps dans cette démarche et l'utilisent à l'échelle industrielle. Ces sociétés s'appuient sur des laboratoires universitaires hollandais ou allemands qui se sont beaucoup investis dans ce domaine ; la situation française est très différente puisque le nombre de laboratoires de biocatalyse décroît de façon constante depuis quelques années pour tendre vers zéro ; il est donc urgent de réagir pour corriger cette évolution qui va à l'encontre des besoins industriels.

La construction de « molécules source » est certes passionnante et indispensable et elle répond à une demande forte de la société, mais lorsque la cible est opportunément choisie pour ne dévoiler que l'érudition des auteurs ou mettre en valeur un exemple d'une stratégie ou d'une méthode antérieure, cela n'aide guère à faire progresser le problème. Pour le ***réalisme***, ne devons nous ***pas aujourd'hui nous poser systématiquement la question de la réelle progression du savoir découlant de nos études*** car nous sommes seuls dépositaires et utilisateurs d'un savoir utile à tous. Tous ces travaux, tous ces efforts ont (ont eu) un sens, ***celui de définir les limites de la discipline***.

Mais il est peut-être temps de se poser les questions dans un ordre différent : ***non plus « que pouvons-nous faire ? », mais plutôt « que devons-nous faire ? »***. Est-il réellement pertinent de décliner l'utilisation de catalyseurs sophistiqués et économiquement irréalistes, puisant sur toutes les cases du tableau périodique ? D'utiliser des conditions extrêmes de froid, d'atmosphères contrôlés ? D'employer des réactifs dangereux, de décrire des processus inexploitablement au-

delà de la millimole ? Bref, de nouvelles (?) priorités semblent émerger, telles que **simpli-cité, efficacité, économie, propreté**. Dans ce contexte, le réexamen (rapide ici) de la synthèse organique dans des conditions offertes par de nouvelles opportunités s'impose :

– activations non usuelles : électrochimie, ultrasons, microondes, pression. Il faut savoir de façon sûre leur potentiel et leurs limites. Tout ça n'est certes pas nouveau, mais l'investissement de la communauté scientifique a-t-il été suffisant ? Y-avons nous vraiment cru collectivement ? Mêmes remarques d'ailleurs sur les biocatalyses qui risquent d'être sinistrées quand elles commencent à avoir un réel impact industriel ;

– nouveaux milieux : imaginons une synthèse organique affranchie des solvants usuels, dans des milieux inodores, ininflammables, recyclables, et inactifs biologiquement ! Est-ce si irréaliste ? Les potentialités à peine explorées des liquides ioniques (de structures modulables à l'infini) et des fluides supercritiques permettent un certain optimisme sur ce point. De toutes façons, ça vaut le coup, car derrière (ou devant ?) les éventuelles applications « écologiques », se profilent de réels défis scientifiques : dans ces milieux, rien ne se passe vraiment comme dans les solvants usuels, et nous ne savons pas encore très bien pourquoi ;

– synthèse totale : Ajouter à la recherche de l'élégance rétrosynthétique une sorte de question de confiance : « Suis-je certain de réussir cette synthèse ? Chaque étape est-elle certainement réalisable à l'aide de réactions connues ? ». Si la réponse est oui, ne pas faire cette synthèse, mais chercher une autre cible ou un objectif qui impliquera une découverte ou un pari scientifique un peu plus élevé ;

– méthodologie : Continuons tout, le temps fera le tri. Un critère cependant doit guider ces études : créativité et prise de risque ! Même si les critères actuels sont à la « productivité » ajouter une communication à la liste de ses titres et travaux ne doit (ne devrait) en aucun cas être la seule justification d'un travail ! C'est censé être évident, et pourtant.

1.2 La physicochimie organique

La section dispose d'un nombre relativement restreint d'équipes engagées dans ces domaines mais la synergie est réelle entre les équipes d'organiciens et les physicochimistes (notamment des spectroscopistes) qui leur fournissent les outils pour caractériser les molécules qu'ils élaborent. On pourrait schématiquement dire que la relation existant entre les chimistes organiciens de la synthèse et ceux de la physico-chimie est une bijection.

Les premiers ont besoin des seconds pour toujours avoir à leur disposition les outils et méthodes les plus nouveaux et les plus performants, d'une part pour analyser les molécules qu'ils élaborent (détermination de structures, de configurations, d'excès énantiomériques, etc.), et d'autre part pour étudier des mécanismes réactionnels et éventuellement améliorer des processus de synthèse (études cinétiques et thermodynamiques, modélisation de chemins réactionnels, etc.). Les seconds ont aussi besoin des premiers pour clairement identifier les problèmes qui se posent en chimie organique et pour lesquels les techniques ou approches physico-chimiques peuvent apporter des solutions. Cela nécessite un contact le plus étroit possible avec la synthèse organique pour permettre un choix judicieux des sujets d'étude.

On pourrait citer dans la section de nombreux exemples de ces échanges : dans la conception et la mise au point de méthodes analytiques, en spectrométrie de masse où l'amélioration des seuils de sensibilité est un défi permanent, en résonance magnétique nucléaire où la RMN dans les milieux orientés et la RMN du solide progressent de manière très significative. Il faut aussi s'inquiéter du relatif abandon où se trouvent les domaines physicochimiques moins porteurs : spectroscopies infra-rouge, ultraviolette, etc., études en thermodynamique (quasi absents dans la section).

Pour illustrer ce domaine de la physico-chimie organique dans un domaine touchant aussi à la physique et à la biologie, on peut prendre pour exemple celui des *sondes et des défis en chimie de l'imagerie médicale*.

À propos de la synthèse de nouvelles sondes pour la compréhension et l'étude RPE de radicaux en milieu biologique, des relations entre nouveaux complexes et propriétés de fluorescence, de la mise au point de marqueurs biomédicaux et des nouveaux composés radiopharmaceutiques pour le diagnostic, de la spécificité de la vectorisation et des méthodes physiques d'étude, le rôle des chimistes de synthèse et des physicochimistes doit être renforcé, la compréhension et la définition à l'échelle moléculaire et supramoléculaire des enjeux biologiques et des limites actuelles incombant à notre discipline.

Par exemple, le champ d'étude des **radicaux libres en milieu biologique** a connu un essor très important ces vingt dernières années et la résonance paramagnétique électronique (RPE) constitue pour cela une méthode de choix. Cela concerne essentiellement : d'une part la *détection de radicaux libres peu persistants*, produits par ces milieux, que ce soit dans des conditions physiologiques ou pathologiques, ou encore qu'ils soient issus du métabolisme de médicaments, etc., détection pour laquelle les études par RPE de piégeage radicalaire sont particulièrement adaptées ; d'autre part des études conduites en présence de *radicaux persistants ou « stables »* d'origine exogène, parmi lesquelles on peut citer, de façon non exhaustive, les marqueurs de spin (étude de phénomènes membranaires et de dynamique moléculaire, de protéines, etc.), l'oxymétrie, des études pharmacocinétiques, de phénomènes redox, de radio sensibilisation, les techniques de spectrométrie RPE *in vivo* (et spécialement à basse fréquence), l'imagerie RPE, et les radicaux libres comme agents de contraste potentiels en imagerie RMN. La mise au point d'une famille de radicaux libres organiques (les radicaux nitroxydes (aminoxylys) $R_2N-O\bullet$, puis leur étude physicochimique ont permis de montrer des propriétés particulièrement intéressantes, du fait de la persistance élevée de ces radicaux, de leur versatilité de synthèse importante qui permet de moduler et d'optimiser leurs propriétés vis-à-vis des applications ciblées (sensibilité du spectre RPE à l'environnement, lipophilie, charge, greffage sur biotransporteur, résistance à la

bioréduction, etc.). Toutefois, *une des principales limitations* de cette classe de composés est leur bioréduction relativement rapide en composés diamagnétiques, dont la vitesse varie fortement selon leur structure. La synthèse de sondes paramagnétiques résistantes à la bioréduction constitue donc *une cible importante* des recherches en cours. Par ailleurs, les techniques de RPE *in vivo* et notamment la spectrométrie RPE en bande L, représentent également un champ d'investigation très actif, pour permettre d'effectuer les mesures sur des organismes entiers ou sur des organes, ce qui nécessite un compromis entre le domaine de fréquence employé, la taille de la cavité RPE et de l'échantillon, la sensibilité de la détection et le choix de conditions opératoires acceptables. Il est intéressant d'observer *qu'un champ disciplinaire ayant un objectif biologique peut*, selon la culture, l'énergie, et les moyens humains disponibles, *ouvrir sur d'autres objectifs indépendants des premiers* : les radicaux libres stables ont trouvé d'autres domaines d'applications, tels que la polymérisation radicalaire contrôlée et les matériaux. *Il nous apparaît important que la recherche garde ses degrés de liberté, une programmation trop serrée pouvant être antinomique d'une progression ou de découvertes dans des champs scientifiques nouveaux.*

Un deuxième exemple apparenté à l'interface de la chimie (synthèse organique, chimie de coordination, vectorisation, polymères) de la biologie et de la clinique concerne les **composés radiopharmaceutiques et les marqueurs biomédicaux**. Nous essaierons de montrer l'interpénétration entre les recherches relevant de la section et d'autres organismes dans ce domaine, (*en annexe* est présenté pour information, *un bilan* concernant une quinzaine de laboratoires français concernés) ; Ce domaine d'activité ne comprend que peu d'équipes CNRS (composantes d'UMR CNRS de Grenoble, Clermont-Ferrand ; Toulouse, Caen) ; la plupart des laboratoires sont associés à l'INSERM (Angers, Clermont-ferrand, Nantes, Tours) ou au CEA (Caen, Orsay). Ces équipes se retrouvent régulièrement (2 séminaires annuels, dans le cadre du « Club radiopharmaceutiques » du CNRS).

L'étude in vivo d'un processus biochimique ou physiologique nécessite la *synthèse de radio-traceurs spécifiques* mais aussi la *vectorisation* de ces composés afin qu'ils puissent atteindre leur cible tissulaire. Des méthodologies de synthèse originales liées aux radioisotopes utilisés, à leurs quantités et aux formes chimiques disponibles doivent souvent être développées. Le radiomarquage pour la tomographie monophotonique est particulièrement étudié à Clermont Ferrand, Tours, Grenoble, Toulouse, et celui pour la tomographie par émission de positons à Orsay, Lyon, Caen. La mise en place de plusieurs cyclotrons pour la TEP (Rennes, Toulouse, Bordeaux, Nancy) laisse prévoir un développement de la chimie de nouveaux radiotraceurs marqués au carbone-11 ou au fluor-18. Moins développées sont les recherches dans le domaine des molécules complexantes ou borées (Rennes et Toulouse) pour la thérapie : les équipes de Nantes sont pionnières dans le domaine de l'utilisation du bismuth 213, du rhénium 188 et de l'actinium 225. Elles ont de récentes collaborations avec les laboratoires de Toulouse et Grenoble. Les relations industrielles, lorsqu'elles existent, sont développées avec Cis-Bio International Schering.

Au niveau *des perspectives* le défi pour *l'imagerie in vivo* est la possibilité d'obtenir en un seul examen des informations morphologiques, fonctionnelles et métaboliques. Le chimiste intervient pour la synthèse de nouvelles molécules destinées au diagnostic, à la thérapie ou à l'imagerie *in vivo* et pour la recherche de nouvelles méthodes de vectorisation afin que les marqueurs puissent atteindre leur cible tissulaire. Les perspectives en chimie sont liées aux grands problèmes de santé : vieillissement cérébral, neurodégénérescence, ischémie cérébrale (il n'existe pas de médicament qui prévienne la mort cellulaire), cancer, maladies cardiovasculaires. Les techniques d'imagerie devraient utiliser dans le futur des marqueurs susceptibles de détecter, à un stade précoce, des pathologies telles que les maladies de Parkinson ou d'Alzheimer par exemple.

Les nouveaux agents de contraste devront être spécifiques pour une enzyme, un récepteur, devront atteindre leur cible biologique,

être stables et non toxiques (ainsi que leur agent de vectorisation). La RMN du solide pourra être utilisée pour l'étude de protéines (exemple : fibrillaire amyloïde) La chimie bioorganométallique devrait connaître un plein essor : des complexes métalliques (du cyclopentadiène par exemple) pourraient être attachés à peptide spécifique d'une tumeur, ou à de petites molécules se liant à un récepteur du système nerveux central. De même devraient se développer les approches thérapeutiques utilisant des dérivés marqués au technétium. Enfin, les techniques d'imagerie du petit animal, devraient permettre la validation de nombreux radiotraceurs, dans des conditions moins lourdes et moins coûteuses qu'actuellement. Il faut néanmoins insister sur *l'importance des règles de bonne conduite indispensables dans ces partenariats à l'interface avec la biologie et le biomédical*, et qu'elles évitent, lorsqu'un chimiste a mis plusieurs mois pour construire une molécule dédiée à un usage particulier, un désintérêt subit des partenaires pour le sujet.

Au niveau national comme international, on peut aussi noter une *absence de formation à l'interface de la chimie et de l'imagerie médicale*. Enfin aux USA, la demande de radiochimistes est forte comparativement à celle observée en France voire en Europe.

2 – FORCES ET FAIBLESSES DE LA SECTION

SYNTHÈSE ORGANIQUE

L'activité de recherche est significative dans un certain nombre de domaines bien représentés dans la section :

– les architectures supramoléculaires (déjà citées), la synthèse multi étapes avec des équipes qui ont connu des succès tant au plan fondamental qu'au niveau de la valorisation,

l'exploration ingrate, toujours recommencée, de réactifs et méthodes originales, plus adaptées « au développement durable », domaine qui prend de l'ampleur dans la section, l'hétérochimie, les avancées au niveau de précurseurs de matériaux organiques et de la « polymérisation vivante », la conception de molécules en relation avec des objectifs transdisciplinaires ;

– plusieurs domaines de compétence sont actuellement en difficulté ou en situation critique : les études fondamentales longues et peu gratifiantes (par exemple thermochimie, au niveau des études de mécanismes réactionnels) sont délaissées, la biocatalyse est, en raison des départs prévus, en taille sous-critique comme bon nombre d'équipes de synthèse.

Un autre point concerne la faible (re)connaissance des alternatives que pourraient apporter les méthodes de la chimie (au niveau analytique par exemple) et la synthèse organique à un réel développement durable. Quand on souhaitera vraiment passer de l'écologie contemplative à une écologie active et compatible avec un renouveau industriel, notre section et la chimie en général retrouveront leur place dans les instances interdisciplinaires concernées.

Il faut aussi souligner les difficultés rencontrées par les jeunes chercheurs (hors le peu de moyens), pour ce qui est de montrer « leur qualité individuelle et leur créativité, et de réussir par ailleurs leur intégration et leur contribution aux objectifs de l'équipe qu'ils rejoignent. « L'individualisation » est difficile à concilier avec la création d'équipes efficaces de taille suffisante pour être reconnues au plan international

3 – BILAN DES ÉQUIPES FRANÇAISES ENGAGÉES DANS LE DOMAINE DES RADIOPHARMACEUTIQUES ET BIOMARQUEURS

Angers	<p>Ingénierie de la vectorisation particulaire, INSERM ERIT M104 17 Enseignants chercheurs ; 8 ITA</p> <p>microparticules d'amidon pour la scintigraphie pulmonaire de perfusion nanoparticules à but de radiothérapie étude du passage de la BHE par des particules</p> <p>5 brevets français</p>
Bordeaux	<p>Neuro-imagerie fonctionnelle au Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux Responsable radiopharmaceutique : M. Allard</p> <p>3 Enseignants-chercheurs Imagerie multimodale TEMP/IRM segmentation des images d'IRM semi-quantification des images TEMP</p> <p>Perspectives : arrivée d'un cyclotron biomédical pour la tomographie par émission de positons</p>
Caen	<p>Groupes de développements méthodologiques en TEP, EA UMR CEA, Centre Cyceron. Université. L. Barré</p> <p>6 Chercheurs-enseignants chercheurs (dont 2 CEA) 4 ITA</p> <p>- synthèse de radioligands ^{11}C, ^{18}F pour l'étude des récepteurs sérotoninergique, nicotinique, gabaergique, neurokinine-1 - pharmacocinétique des acides rétinoïques - radiosynthèse-^{11}C d'un inhibiteur de sérine protéase</p>

<p>Caen</p>	<p>Chimie pour l'imagerie médicale Équipe de MC Lasne au sein de l'UMR CNRS 6507 ; ISMRA de Caen</p> <p>3 Chercheurs-enseignants chercheurs (dont 1 CNRS) 0 ITA</p> <p>Synthèse et radiosynthèse (¹⁸F) d'un antagoniste des récepteurs 5-HT₂ Nouveaux ligands des récepteurs nicotiniques dérivés de la cytosine. radiomarquage de l'un d'eux. Synthèse et radiosynthèse (¹¹C, ¹²⁵I) de ligands des récepteurs de la substance P Méthodologie en chimie du carbone-11 et du fluor-19. Synthèse de nouveaux précurseurs marqués</p>	<p>« Marqueurs biomédicaux » équipe du LEDDS C. Dupuy</p> <p>8 Chercheurs-enseignants chercheurs (dont 2 CNRS) ; 2 ITA</p> <p>Traceurs émetteurs, émetteurs β- ou α en thérapie Complexes des ions métalliques du groupe 13 et des lanthanides Biomolécules borées Synthèse de nouveaux marqueurs de la chimiorésistance du transport des sucres, de l'hypoxie cellulaire, des transporteurs de la dopamine</p> <p>Collaboration Cis Bio International Projet européen Eureka-Dopimag (traceurs technétisés) 1 brevet Valorisation de la biomasse</p> <p>Perspectives : macrocycles polyhydroxylés symétriques ; synthèse de ligands greffables pour la radiothérapie (¹³³Sm, ⁹⁰Y, ²¹³Bi) ; polysucres pour la détection précoce de l'état pré-diabétique.</p>
<p>Clermont-Ferrand</p>	<p>Étude métabolique des molécules marquées U INSERM 484 JC Madelmont</p> <p>Nouveaux radiopharmaceutiques : applications en cancérologie Chimiothérapie anticancéreuse, nouveaux principes actifs</p>	<p>Radiopharmaceutiques Biocliniques, INSERM E 0008 D. Fagret</p> <p>10 Permanents 5 ITA</p> <p>Perfusion-Métabolisme-Neurotransmission- Oncologie Radioligands marqués au ^{99m}Tc ou à l'iode-125</p> <p>Achat d'une gamma caméra petit animal et participation au développement d'un tomographe haute résolution en partena- riat avec le SHFJ (Orsay) et l'U INSERM 316 (Tours).</p> <p>Perspectives : imagerie du petit animal, modélisation de la répartition temporelle de nouveaux traceurs etc.</p> <p>Collaboration avec Cis-biointernational 2 brevets</p>
<p>Clermont-Ferrand</p>	<p>Chimie des substances naturelles de l'UMR CNRS 6504 Synthèse et Étude de systèmes à intérêt biologique J.C. Gramain</p> <p>6 Chercheurs-enseignants chercheurs dont 3 CR CNRS 2 IATOS CNRS</p> <p>Radiobenzamides (mélanome malin) Modélisation moléculaire</p>	

Lyon	<p>Radiochimie-radiopharmacie du Centre d'exploration et de recherche médicale par émission de positons (CERMEP) D. Le Bars</p> <p>5 permanents 4 ITA</p> <p>Synthèse d'acides aminés marqués au carbone-11 ou au fluor-18 Synthèse d'un marqueur des récepteurs sérotoninergiques Production d'azote 13 pour des études respiratoires</p>	Toulouse	<p>Laboratoire Traceurs et traitement de l'image, EA 3033 J.P. Esquerre, Y. Coulais</p> <p>6 permanents ; 3 ITA</p> <p>Complexes du technétium 99m comme traceurs de débit sanguin et radiotraceurs tumoraux Mise au point de radioligands halogénés spécifiques des récepteurs centraux aux opioïdes (collaboration UMR 5068) (arrivée d'un cyclotron biomédical pour la TEP en décembre 2002)</p>
Nantes	<p>Vectorisation immunospcifique d'agents radiopharmaceutiques J.F. Chatal, J. Bardet, INSERM U 463 14 Chercheurs-enseignants chercheurs (dont 1 DRCNRS) ; 4 ITA synthèse d'agents complexants du bismuth 213 et de l'actinium 225 utilisation du rhénium 188 pour la radioimmunothérapie (alternative à l'iode 131) alpha immunothérapie (bismuth 213 obtenu à l'Institut Européen des Transuraniens à Karlsruhe) Marquage d'anticorps.</p> <p>2 brevets et une demande avec la structure de valorisation Chelatec contrat européen</p> <p>Perspective : demande dans le contrat de plan d'un cyclotron de forte puissance et intensité</p>	Toulouse	<p>Groupe radiopharmaceutiques de l'UMR CNRS 5068 M. Bergon</p> <p>3 Enseignants-chercheurs chercheurs (1 CNRS)</p> <p>ACI Conception de nouveaux traceurs fluorés des récepteurs aux opioïdes pour l'imagerie médicale par tomographie à positons</p> <p>Arrivée du cyclotron biomédical en décembre 2002, recrutement d'un CR en octobre 2002</p>
Orsay			
Rennes			
Toulouse	<p>Groupe Métaux et Médecine du Laboratoire de Chimie Inorganique LCI EA 807 M Dartiguenave 4 Enseignants chercheurs, 1 ITA</p> <p>Ligands bidentés (phosphinophénol, phosphinocétone) Complexes du rhénium (III) et du rhénium (V) Complexes neutres du technétium 99m</p>	Tours	<p>Équipe Neurotransmission monoaminergique centrale de l'U INSERM 316 Dynamique et pathologie du développement cérébral D. Guilloteau</p> <p>7 Chercheurs-enseignants chercheurs (1 INSERM) 6 ITA</p> <p>Médicaments radiopharmaceutiques pour l'exploration des transporteurs des monoamines (dopamine, sérotonine) Nouvelles approches thérapeutiques pour la maladie de Parkinson Influence des acides gras essentiels sur la transmission dopaminergique</p> <p>Collaboration : Cis Bio International 1 brevet, extension internationale en cours</p> <p>Perspectives : radiomarquages au fluor-18</p>

4 – CONCLUSION

En conclusion, la puissance de la synthèse organique continue de progresser. Des défis passionnants persistent, là où les solutions actuelles ne permettent pas encore l'accès à certaines cibles, ou ne répondent pas avec suffisamment d'efficacité aux nouvelles exigences de la chimie moderne. Ces obstacles, ces exigences, ces nouvelles cibles, sont les sources de nouvelles idées, de nouvelles stratégies. Le chimiste devra jouer un rôle majeur car il apporte l'innovation dans sa propre discipline, mais aussi auprès des disciplines voisines (telles que la biologie, la chimie

thérapeutique, dans le développement de nouveaux matériaux, l'environnement). Les perfectionnements et les nouvelles possibilités sont aussi le résultat d'explorations « académiques » fondamentales et appliquées qui ont parfois peu à voir avec la synthèse totale et les cibles elles-mêmes. Comprendre, créer, inventer, découvrir de nouvelles réactions, de nouvelles conditions, de nouvelles espèces chimiques qui seront peut-être les réactifs de demain, tel est le formidable défi des chimistes organiciens de synthèse.

Les projets et perspectives ayant déjà donné lieu à la définition des orientations stratégiques ne sont pas repris ici.