

## Minimiser les risques de délamination

Les flacons SCHOTT Vials Delamination Controlled offrent une nouvelle façon de diminuer le risque de délamination en fournissant un produit de conditionnement amélioré.

- Une surface intérieure d'une plus grande homogénéité
- Testés et vérifiés chimiquement
- Disponibles immédiatement



Plus d'informations au dos de cette page. Rendez-nous visite au salon Pharmapack 2015, stand 702.

**SCHOTT**  
glass made of ideas®



Des chercheurs alsaciens proposent de produire des molécules organiques en milieu micellaire. Une opportunité pour la chimie médicinale de réduire l'utilisation de solvants organiques et d'aller vers plus de chimie verte.

# Produire des principes actifs dans des bulles de tensioactifs

➔ Et si les synthèses organiques de médicament se faisaient en milieu aqueux ? Et si on pouvait s'affranchir de l'utilisation de solvants organiques ? Et si des bulles de tensioactifs pouvaient agir comme des nanoréacteurs ? Et si ces réactions permettaient également de réaliser la synthèse dans des conditions plus douces ? La recherche avance aujourd'hui sur ce sujet. L'idée a émergé aux États-Unis avec la publication en 2008 d'un article de Bruce Lipshutz. Cet Américain exerçant à l'Université de Santa Barbara (Californie, États-Unis) « a initié cette thématique basée sur le principe de l'utilisation de milieu micellaire pour réaliser des réactions de synthèses organiques », indique Frédéric Bihel, chargé de recherche au Laboratoire d'innovation thérapeutique (CNRS, Université de Strasbourg). Le principe consiste à générer des micelles, résultant de l'auto-assemblage de tensioactifs amphiphiles sous forme de sphères avec des têtes polaires hydrophiles pointant vers l'extérieur c'est-à-dire le milieu aqueux et des chaînes hydrophobes dirigées vers l'intérieur. Ces « bulles » de tensioactifs agissent donc comme autant de nanoréacteurs suspendus dans un milieu aqueux et attirant en leur sein les réactifs non solubles dans l'eau. L'équipe alsacienne spécialisée en chimie médicinale s'est intéressée à ce concept qui s'inscrit dans sa volonté « de participer au renouveau de l'industrie chimique, en allant de plus en plus vers la chimie verte et le développement de synthèses écocompatibles qui puissent être appliquées à grande échelle dans l'industrie », souligne Frédéric Bihel. L'équipe de chercheurs a récemment adapté la réaction de Buchwald-Hartwig en milieu aqueux via l'utilisation d'un système catalytique spécifique. Cette réaction organique consiste à former une liaison carbone-azote (entre un



À gauche, une réaction faite en présence du surfactant TPGS. À droite, la même réaction en absence de surfactant.

halogénure d'aryle et une amine) en présence d'un catalyseur au palladium. Ce couplage se déroule généralement en présence d'un solvant organique. L'équipe française s'est intéressée à transposer cette réaction en milieu aqueux. « Habituellement, cette réaction est réalisée en milieu organique sous atmosphère inerte avec des solvants anhydres, qu'il faut préalablement dégazer », détaille Frédéric Bihel. La réaction en milieu micellaire est bien plus facile à mettre en œuvre. Le chercheur explique : « Nous préparons un milieu aqueux qui contient les surfactants. Ce sont eux qui vont s'auto-associer pour

former des micelles. Nous additionnons ensuite les réactifs, la plupart n'étant pas solubles dans l'eau. En appliquant une forte agitation, les micelles vont venir se frotter aux réactifs et ainsi les incorporer petit à petit ». C'est au cœur de ces micelles que va se dérouler la réaction catalytique. Et les chercheurs y voient de nombreux avantages s'inscrivant dans les principes de la chimie verte.

## Une réaction catalytique en milieu micellaire

D'abord, la réaction se déclenche à plus basse température, qu'en milieu organique. « Dans les micelles, les réactifs se retrouvent dans un milieu très restreint. Ils sont proches les uns des autres, ce qui nécessite moins d'énergie pour les faire se rencontrer. La réaction de Buchwald-Hartwig se déroule ainsi entre 25 et 50 °C au lieu de 80 à 100 °C en milieu organique », précise Martine Schmitt, chargée de recherche au Laboratoire d'innovation thérapeutique (CNRS, Université de Strasbourg). Ce milieu restreint se traduit également par un meilleur rendement selon les chercheurs, avec moins de réactions parasites. Par ailleurs, la réaction en milieu aqueux ne nécessite pas d'atmosphère inerte, ce qui facilite également le lancement de la réaction.

Les chercheurs soulignent également les économies d'eau réalisées lors de la réaction. Autre point souligné par les chercheurs : après l'extraction des produits d'intérêt, la phase aqueuse contenant toujours les surfactants peut être réutilisée dans une nouvelle réaction. Enfin, les chercheurs dans ce domaine entendent appliquer au mieux les principes de la chimie verte. « Comme surfactant, nous utilisons du TPGS-750-M, un dérivé de la vitamine E légèrement modifiée avec des produits qui se trouvent dans la nature », précise Frédéric Bihel. Il ajoute : « ce produit est recyclable, peu onéreux et accessible en très grandes quantités pour l'industrie ». Car l'objectif affiché de l'équipe du Laboratoire d'innovation thérapeutique est de voir ses travaux appliqués dans l'industrie pharmaceutique et de ne pas s'arrêter à la réaction de Buchwald-Hartwig. ■

AURÉLIE DUREUIL



L'équipe du Laboratoire d'innovation thérapeutique.

© Laboratoire d'innovation thérapeutique