



Idées débats, tribunes

Ilan Marek

CHIMISTE ORGANICIEN DE SYNTHÈSE,
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DES SCIENCES

L'art de l'architecture moléculaire

La nouvelle série de notre partenariat avec l'Académie des sciences présente un éclairage sur l'actualité de la recherche scientifique à travers l'expérience personnelle d'académiciens nouvellement élus, dans toutes les disciplines.

Ilan Marek, chimiste organicien de synthèse et titulaire de la chaire académique Sir Michael and Lady Sobell, professeur au Technion-Israel Institute of Technology, expose comment la création d'architectures moléculaires complexes nécessite le développement de nouveaux concepts en chimie. Ces avancées sont cruciales pour pouvoir préparer les médicaments de demain.

L'univers moléculaire reste un vaste domaine d'exploration où le rêve reste le privilège du chercheur. Longtemps considéré inaccessible de par la taille des objets étudiés, il est devenu plus facile aujourd'hui de l'appréhender grâce aux développements de techniques de plus en plus sophistiquées. Cet univers, riche d'informations toujours inconnues, a considérablement influencé la connaissance fondamentale. La chimie représente la quintessence de l'exploration de cet univers moléculaire. Elle étudie la matière, ses transformations et permet la création de nouvelles entités moléculaires.

La création de nouvelles entités moléculaires ouvre constamment de nouveaux horizons.

La chimie organique, définie comme étant la chimie du carbone et de ses composés, a déjà eu un impact énorme sur nos sociétés, plus que toute autre discipline. Des composants électroniques les plus sophistiqués à la médecine moderne, incluant tout ce qui existe entre ces deux domaines, la création de nouvelles entités molé-

culaires ouvre constamment de nouveaux horizons.

Comme disait Marcellin Berthelot, « la chimie crée ses propres objets » et la compréhension de leurs propriétés – qu'elles se situent dans le domaine de la physique, de la chimie, de la biologie, de la médecine, de la pharmacologie, des polymères, des nanotechnologies, entre autres – constitue la science moléculaire.

La chimie est la science centrale intégrant toutes ces disciplines. Elle permet de comprendre les connexions entre structures moléculaires et propriétés, entre transformations et applications, elle produit de nouvelles connaissances, de nouvelles entités, de

par essence des autres sciences puisqu'elle permet d'étudier le comportement d'objets créés par l'ingéniosité de l'homme et ainsi de dépasser l'étude des phénomènes que seule la Nature peut nous offrir.

LA NOTION D'ÉLÉGANCE

Les chimistes organiciens de synthèse sont souvent considérés comme des architectes, travaillant à la construction d'assemblages moléculaires. L'architecture est l'art de concevoir, de combiner et de construire, en utilisant des règles bien définies, et dont le produit provoque un effet esthétique ou non selon sa réussite. C'est également l'essence de la chimie organique de synthèse.

Architectes comme chimistes de synthèse obéissent aux lois de la Nature mais ne sont limités que par leur créativité. L'un construit des édifices, l'autre des molécules, mais, dans les deux cas, les produits sont tridimensionnels avec une structure, une géométrie, une surface, une masse et un volume bien définis, interagissant avec leurs environnements. Comme pour tout architecte, la notion d'élégance lors de la création de molécules occupe une place particulièrement importante dans l'élaboration des stratégies employées par le chimiste. Comment cette molécule va-t-elle être préparée? Quelle est la stratégie qui



Architectes et chimistes de synthèse obéissent aux lois de la Nature mais ne sont limités que par leur créativité.

répond au mieux aux buts de la recherche? Comment éviter tel ou tel problème lors de la synthèse? Les réponses sont quasiment sans limite puisqu'elles sont étroitement liées au génie créatif du chimiste.

Ces caractéristiques si particulières de notre science sont appliquées maintenant aux plus grands architectes; il a été demandé à Frank Lloyd Wright de développer « son style organique dans un environnement urbain » lors de la création du musée Guggenheim à New York! La construction moléculaire se fait en connectant des molécules de plus petite taille (création de liaisons chimiques) et est dictée par des règles et principes bien définis en chimie. Cependant, il est rapidement devenu évident que les approches de synthèse connues présentaient de nombreuses limitations pour l'élaboration efficace

de motifs structuraux complexes.

Un des problèmes récurrents des stratégies de synthèse résidait dans la limitation du nombre de liaisons formées lors des étapes réactionnelles, souvent une seule liaison créée (connexion entre deux entités moléculaires de petite taille), et ce tout particulièrement lorsque l'on s'attaque à des motifs structuraux complexes. Une des conséquences étant que, plus la difficulté de la construction moléculaire augmente, plus l'efficacité de la synthèse diminue.

De nombreux exemples sont connus où la préparation de composés possédant une importante activité biologique, comme les médicaments, ne peuvent être synthétisés qu'avec des rendements inférieurs à 1 % et donc en quantité tellement minimale (quelques milligrammes) que ceux-ci ne seront jamais produits ni

commercialisés comme nouveaux médicaments. Le problème n'étant plus l'activité biologique du composé mais sa préparation!

LIAISON CARBONE-CARBONE

Comme exemple de complexité moléculaire, nous nous sommes intéressés à la préparation de centres carbonés quaternaires chiraux. Ces structures, qui entrent dans la composition de nombreux médicaments et produits naturels, sont constituées d'atomes de carbone eux-mêmes liés à quatre autres atomes de carbone différemment substitués. Le défi réside dans la complexité à maîtriser l'organisation tridimensionnelle.

L'examen de l'architecture moléculaire des médicaments les plus importants permet d'évaluer la complexité du problème. Les médicaments contenant ce motif (centre quaternaire) représentent plus de 15 % des 200 médicaments les plus vendus aux États-Unis. Cependant, la plus grande partie d'entre eux proviennent de produits naturels, moins actifs mais déjà existants. Seule une modification de leur structure moléculaire permettrait d'en développer l'activité. L'absence de médicaments nouveaux contenant ce centre quaternaire, qui soient entièrement préparés par l'homme, illustre un des défis que le chimiste doit relever. Pour cela, de nouvelles approches synthétiques permettant de créer conjointement, et en une seule étape réactionnelle, une multitude de liaisons carbone-carbone ont été développées.

Après avoir développé des stratégies permettant de façonner de manière rapide et efficace ces motifs moléculaires importants en synthèse organique, notre intérêt scientifique s'est porté sur le phénomène inverse: la rupture de liaison carbone-carbone. Nous avons pu montrer que dans certains cas cette rupture permettait la préparation de structures moléculaires tout aussi complexes, et avec le même degré de sophistication dans ces arrangements spatiaux.

L'exploration de cet univers moléculaire reste toujours passionnante, riche en surprises, où le rêve devient finalement réalité. ★

■ POUR EN SAVOIR PLUS

LE SITE DE L'ACADÉMIE DES SCIENCES:

www.academie-sciences.fr

« LA CHIMIE - LA LETTRE DE L'ACADÉMIE DES SCIENCES »,

n° 39, automne-hiver 2017 :
www.academie-sciences.fr/La-Lettre-de-l-Academie-des-sciences/la-chimie.html

LE SITE INTERNET D'ILAN MAREK

(en anglais) présente son parcours, ses travaux, son équipe de recherche, les publications:

www.ilan-marek.com