

ADS DE CHIMIE

THÈME : LA NATURE SOURCE D'INSPIRATION

- Temps de préparation : 2 h
- Temps de présentation devant le jury : 15 min
- Entretien avec le jury : 25 min

DOCUMENTS FOURNIS

Article n°1 : « Synthèses totales bio-inspirées de substances naturelles », p 1 à 10, Techniques de l'ingénieur, 10 décembre 2019.

Article n°2 : « La nature fait bien les choses », p 41 à 44, l'Actualité Chimique n°432, septembre 2018.

ANNEXE

Une classification périodique des éléments est fournie.

TRAVAIL À EFFECTUER

Présenter un exposé d'une quinzaine de minutes sur « la nature comme source d'inspiration pour la synthèse de substances naturelles et de petites molécules » en utilisant les textes fournis et en faisant appel à votre culture personnelle.

Synthèses totales bio-inspirées de substances naturelles

Concepts

par **Erwan POUPON**

*Professeur des universités,
BioCIS,
Université Paris-Saclay, Université Paris-Sud, CNRS, Faculté de Pharmacie,
Châtenay-Malabry, France*

Laurent EVANNO

*Maître de conférences des universités,
BioCIS,
Université Paris-Saclay, Université Paris-Sud, Faculté de Pharmacie,
Châtenay-Malabry, France*

et **Guillaume VINCENT**

*Directeur de recherche au CNRS,
ICMMO, Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay,
Université Paris-Saclay, Université Paris-Sud, CNRS, Faculté des Sciences d'Orsay,
France*

1. Du monde des substances naturelles à « l'art de la synthèse totale »	PHA 2 005	- 2
1.1 Substances naturelles : une source d'inspiration inépuisable pour les chimistes	—	2
1.1.1 Place des substances naturelles dans le monde vivant	—	2
1.1.2 Substances naturelles et biomimétisme : quand les chimistes imitent le vivant	—	2
1.2 Voies de biosynthèse et grandes classes de substances naturelles....	—	3
1.2.1 Voies biosynthétiques spécialisées	—	3
1.2.2 Boîte à outils de réactions robustes de la chimie organique	—	6
2. Biomimétisme et bio-inspiration en synthèse totale de substances naturelles	—	7
2.1 Synthèses biomimétiques ou bio-inspirées : une question de sémantique	—	7
2.2 Analyse rétrobiosynthétique et planification d'une synthèse totale bio-inspirée	—	7
2.2.1 Analyse rétrobiosynthétique	—	7
2.2.2 Planifier la synthèse : que pourra-t-on mimer efficacement au laboratoire ?	—	8
3. Conclusion	—	10
4. Glossaire	—	10
Pour en savoir plus	Doc. PHA 2 005	

S'inspirer de la nature... Pour le chimiste organicien qui se passionne pour « l'art de la synthèse totale », les stratégies dites bio-inspirées ou encore biomimétiques constituent une façon originale – et souvent efficace – d'envisager l'exercice de la rétrosynthèse (c'est-à-dire la démarche logique inventée par les chimistes et permettant de concevoir une voie de synthèse).

La notion de « substance naturelle » est explicitée dans le but d'évoquer leurs voies de biosynthèse, c'est-à-dire la machinerie enzymatique à l'œuvre dans les cellules pour assembler ces molécules. En effet, les voies de biosynthèse (connues ou postulées) des molécules parfois incroyablement complexes produites par les êtres vivants sont à la base du concept et servent de source d'inspirations pour le chimiste. La nature offre ainsi un panel restreint de « bonnes réactions » (souvent connues pour leur robustesse) qu'il est parfois possible de mimer au laboratoire dans des conditions abiotiques (sans l'utilisation d'enzymes). Les principaux intermédiaires réactionnels sont retrouvés dans les réactions exploitées par la biochimie (carbocations, carbanions, radicaux libres par exemple), ainsi que les réactions dites péricycliques. L'objectif de cet article est de donner des concepts fondamentaux et de fournir un cadre général pour concevoir une stratégie bio-inspirée en synthèse totale de molécules complexes. La stratégie sera applicable en chimie fine dans un cadre de recherche et développement, par exemple, de molécules à activité biologique (les substances naturelles ayant fréquemment des activités biologiques puissantes). L'article [PHA 2 006] traite d'exemples de succès d'applications de telles stratégies et ouvre d'autres perspectives.

Le lecteur trouvera en fin d'article un glossaire des termes utilisés.

1. Du monde des substances naturelles à « l'art de la synthèse totale »

1.1 Substances naturelles : une source d'inspiration inépuisable pour les chimistes

1.1.1 Place des substances naturelles dans le monde vivant

On distingue classiquement **trois types de métabolismes** (et les métabolites associés) chez les êtres vivants.

Le premier d'entre eux est essentiel et universel, c'est le **métabolisme dit « primaire »** essentiellement orienté vers la production d'énergie notamment l'ATP (adénosine triphosphate) (figure 1) [1] [2] [3] (ouvrages envisageant la biochimie via l'œil de la chimie organique).

Le deuxième est le **métabolisme des biopolymères** avec des rôles de support et de transfert d'informations pivots (acides nucléiques, protéines, polysaccharides).

Le troisième type est constitué par les substances naturelles, encore appelées **métabolites secondaires** (figure 1). Ces dernières sont au cœur de l'évolution darwinienne des êtres vivants. Elles sont apparues au cours de l'évolution et sont pleinement impliquées dans l'adaptation des êtres vivants à leur milieu. Leurs rôles biologiques est continuellement l'objet de questionnements (d'ailleurs ont-elles toujours un rôle biologique ?) : c'est la mission d'une discipline scientifique à part entière : l'écologie chimique que de les étudier [4] [5]. C'est une diversité – et parfois une complexité – moléculaire fascinante que nous offrent ces « petites molécules organiques ». On comprend mieux pourquoi les substances naturelles ont toujours intéressé les chimistes organiciens à partir de la deuxième moitié du XIX^e siècle, mais surtout à partir du XX^e siècle. L'importance considérable que ces subs-

tances naturelles peuvent avoir pour les organismes producteurs (phéromones, molécules de défense, etc.) et l'importance qu'elles ont eu pour l'humanité (nutriments, parfums, épices, médicaments) font de ces petites molécules, des métabolites tout sauf secondaires. À ce titre, on préfère aujourd'hui parler de « **métabolites spécialisés** », cette dénomination permettant d'associer la notion de distribution spécifique de ces molécules chez les êtres vivants. Quelques excellents ouvrages traitent des substances naturelles, de leur biosynthèse et de leur exploitation notamment en pharmacie, le lecteur s'y reportera avec le plus grand des intérêts [6] [7] [8] [9] [10] [11] [12] [13].

1.1.2 Substances naturelles et biomimétisme : quand les chimistes imitent le vivant

1.1.2.1 Contexte

■ Le **biomimétisme** est un terme générique maintenant largement utilisé dès lors que l'harmonie des processus observés dans la nature inspire l'Homme dans sa création. Des domaines tels que la science, les arts, l'architecture etc. sont alors concernés. La chimie n'est donc pas en reste et le biomimétisme instille ses concepts dans bon nombre d'applications (chimie supramoléculaire, enzymes artificielles, chimie des matériaux, chimie prébiotique, etc.). Le présent chapitre se focalise sur un aspect tout particulier : s'inspirer de la nature, c'est-à-dire ici des voies de biosynthèses des substances naturelles [14] [15], pour des applications en synthèse totale de substances naturelles complexes.

■ Au-delà de la synthèse totale de substances naturelles, les domaines d'applications du biomimétisme en synthèse organique, qui pourront découler des découvertes fondamentales et appliquées réalisées au cours de l'exercice de synthèse totale bio-inspirée, s'entrevoient logiquement (figure 2 et conclusion de l'article [PHA 2 006]).

1.1.2.2 Problématique générale

La suite de l'article s'articule de façon logique ; quelques caractéristiques générales des **voies de biosynthèse** en termes de chimie organique sont rappelées fixant un cadre et définissant une

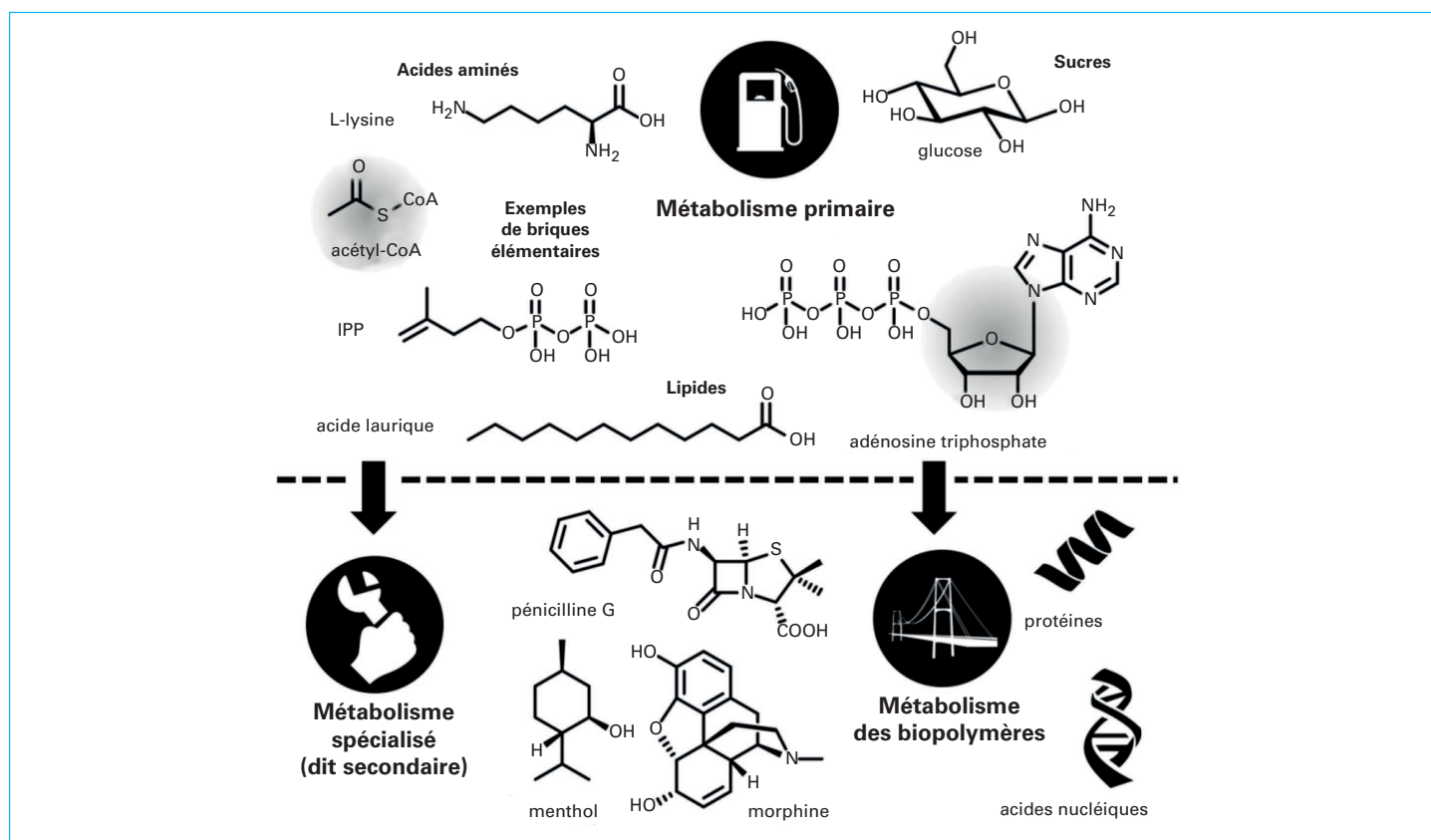


Figure 1 – Les trois grands types de métabolismes

L'art de la synthèse totale

Le terme « synthèse totale » représente la synthèse d'une molécule organique complexe, en général une substance naturelle, par un enchaînement de plusieurs réactions chimiques (étapes) à partir de composés les plus simples possibles et/ou facilement accessibles. Le choix de la molécule cible est souvent motivé par le fait qu'il s'agit d'un composé biologiquement actif ou tout simplement par le défi que représente la synthèse d'une substance particulièrement complexe [16] [17] [18] [19] [20] [21] [22] [23] [24] [25].

Tout l'art du chimiste organicien est d'imaginer – et surtout réaliser – la synthèse totale la plus efficace possible, en minimisant le nombre d'étapes, avec le meilleur rendement possible pour chaque étape. Pour une cible donnée, plusieurs stratégies (enchaînement d'étapes) sont possibles, ainsi une synthèse totale peut être linéaire ou convergente. Le choix de l'ordre des étapes est particulièrement crucial pour le succès d'une synthèse totale en raison de la présence de plusieurs fonctions chimiques réactives dans le composé à synthétiser. La partie de cette discipline qui requiert le plus d'innovation est la création et le développement de nouvelles réactions qui permettent de répondre à un problème inédit et inhérent à la molécule cible ou de réaliser, en une réaction, ce qui requiert classiquement plusieurs étapes.

L'exercice, parfois frustrant, n'en est pas moins très enrichissant, les stratégies étant aussi variées que les cibles. « L'art de la synthèse totale » s'inscrit, par ailleurs, dans une filiation de chimistes prestigieux (R. Robinson [1886-1975, prix Nobel de chimie 1947], R. B. Woodward [1917-1979, prix Nobel de chimie 1965], E. J. Corey [1928-, prix Nobel de chimie 1990] ou encore K. C. Nicolaou [1946-]).

Les retombées potentielles de la synthèse totale bio-inspirée

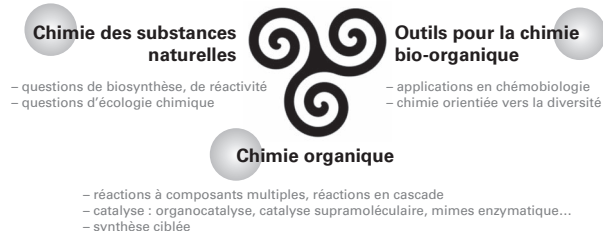


Figure 2 – Champs d'applications et retombées

boîte à outils de réaction, que le chimiste pourra exploiter en synthèse organique et, notamment dans le contexte de cet article, dans son analyse stratégique en synthèse totale de substances naturelles.

1.2 Voies de biosynthèse et grandes classes de substances naturelles

1.2.1 Voies biosynthétiques spécialisées

1.2.1.1 Une série de petites molécules organiques

C'est à partir d'un nombre finalement limité de petites « briques moléculaires » que les substances naturelles sont biosynthétisées par les êtres vivants. Ces petites molécules (dont les noms sont

bien connus des biochimistes) « s'échappent » en quelque sorte du métabolisme primaire pour gagner des machineries enzymatiques particulières. Et c'est ainsi que des unités simples à faible nombre de carbones sont déviées vers des machineries enzymatiques spécialisées propres à certains êtres vivants (figure 1) constituant un véritable « Lego[®] moléculaire ». Et ce sont les intermédiaires classiques d'un cours de biochimie de premier cycle universitaire qui systématiquement sont retrouvés à l'origine des substances naturelles [1] [2] [3], par exemple :

- des produits de la glycolyse en C₃ (glycéraldéhyde 3-phosphate, acide phosphoenolpyruvique, acide pyruvique...),
- l'érythrose 4-phosphate (C₄) issu de la voie des pentoses phosphates,
- des intermédiaires du cycle de Krebs tels que l'acide oxaloacétique (C₄) ou encore l'acide 2-cétoglutarique (C₅),
- les acides aminés (protéogènes ou non) avec une mention particulière pour les acides aminés aromatiques (L-phénylalanine, L-tyrosine et L-tryptophane),
- avec un cas particulier l'acétyl co-enzyme A en C₂, véritable carrefour métabolique de la biochimie et intermédiaire clé à l'origine de plusieurs voies métaboliques spécialisées telles que les polyacétates.

1.2.1.2 ... conduisent aux principales classes de substances naturelles

Il n'est pas possible de faire ici un inventaire exhaustif des grandes voies de biosynthèse des substances naturelles, les ouvrages didactiques de référence en la matière et mentionnés précédemment fourniront un socle des « indispensables » en chimie bio-organique [1] [2] [3] et biosynthèse des substances naturelles [4] [5].

Les grandes voies de biosynthèse conduisant aux **principales classes de substances naturelles** sont mentionnées ci-dessous dans le but de fixer un vocabulaire de base pour la suite du propos, ce qui permet également de mentionner, dès à présent, le **type de réactivité chimique caractéristique** de chaque voie de biosynthèse. Signalons également dès à présent que, comme autant de chances supplémentaires de créer de la diversité chimique, de nombreuses interconnexions entre les différents types de métabolismes des substances naturelles existent.

■ Les **terpènes** (figure 3) sont issus de la condensation d'unités en C₅ à motif isoprénique, les deux précurseurs sont le phosphate de diméthylallyle (DMAPP) et le phosphate d'isopentényle (IPP), eux-mêmes issus de deux voies de biosynthèse distinctes (voie de l'acide mévalonique et voie du phosphate de méthylérythritol). À l'œuvre dans la biosynthèse des terpènes, les terpènes cyclases (ou terpènes synthases) assurent une chimie des carbocations particulièrement efficaces. Les règles de réarrangements des carbocations, les transpositions (réarrangements de Wagner-Meerwein par exemple) sont particulièrement mises en œuvre dans la biosynthèse des terpènes.

■ La voie de l'**acide shikimique** est essentielle chez les micro-organismes et surtout les végétaux (figure 3), car c'est une des deux grandes voies de l'**aromagenèse** dans la nature (au même titre que la voie des polyacétates). C'est également la voie qui conduit aux trois acides aminés aromatiques évoqués précédemment. Via un autre intermédiaire fondamental, l'acide chorismique, la voie shikimique est à l'origine de molécules de type phénylpropane en C₆-C₃ particulièrement importantes (lignanes par exemple). C'est également la voie qui conduit à la lignine chez les végétaux. Avec les substances naturelles de type phénylpropanes, c'est une très riche chimie des **couplages oxydants radicalaires**, fréquemment mise en jeu et qui représente autant de défis pour le chimiste de synthèse.

■ Les **polyacétates** (et une sous-classe apparentée : les **polypropionates**) répondent à une toute autre logique biosynthétique (figure 3). Une amorce d'acétylCoA activé sous forme de malo-

nylCoA (ou des unités substituées proches) subit l'action de complexes multienzymatiques d'un fonctionnement incroyablement intégré : les PKS, acronyme anglosaxon de *Polyketide Synthases*. La diversité des polyacétates – et par la même de leurs propriétés biologiques – est fabuleuse. Des polyacétates de type macrolides jusqu'à des structures aromatiques phénoliques, le mode de biosynthèse fait dénominateur commun de cette classe. C'est la seconde grande voie de l'aromagenèse dans la nature. La réactivité chimique fondamentale de la chimie des polyacétates est sans conteste l'**aldolisation** (et ses corollaires : condensation de Claisen, crotonisation).

■ Les substances naturelles peptidiques, quant à elles, peuvent avoir deux origines biosynthétiques distinctes. Les **peptides ribosomaux** (*ribosomal peptides* « RP ») sont issus de la voie classique d'assemblage des vingt acides aminés codés par l'ADN, via les ARN messagers et les machineries des ribosomes. Les étapes subséquentes de maturation et de modifications post-traductionnelles offrent, notamment chez les micro-organismes, une diversité mal entrevue il y a encore quelques années. La seconde voie de biosynthèse des substances naturelles peptidiques fait appel à une tout autre logique, elle est comparable à celle des polyacétates ; des complexes multienzymatiques prennent en charge des acides aminés activés et enchaînent la formation de liaisons peptidiques pour former des peptides non ribosomaux (*Non-Ribosomal Peptides* « NRP » biosynthétisés par les *Non-Ribosomal Peptide Synthetases* « NRPS »). L'intérêt évolutif est considérable : au-delà des vingt acides aminés du code génétique, ce sont des dizaines d'autres acides aminés qui peuvent potentiellement entrer dans la danse (par exemple l'acide pipécolique). Les complexes multienzymatiques sont tellement similaires en termes de logique de fonctionnement par rapport au PKS, que des assemblages hybrides PKS/NRPS sont très fréquents chez les micro-organismes conduisant à des niveaux encore supérieurs de diversité chimique atteignable.

À ces classes biosynthétiquement homogènes, s'ajoutent deux notions transcendantes inclassables :

– les **polyphénols**, qui possèdent au moins deux cycles phénoliques et sont issus de la voie de l'acide shikimique ou des polyacétates ou encore d'une interconnexion des deux ;

– les **alcaloïdes**, qui possèdent au moins un atome d'azote plus ou moins basique à l'origine d'un nombre considérable de substances naturelles. Si ce sont les acides aminés (et particulièrement la L-lysine, la L-ornithine, le L-tryptophane et la L-tyrosine) qui sont majoritairement la source d'azote, des incorporations tardives d'azote dans les voies de biosynthèse expliquent la formation d'alcaloïdes, par exemple, terpéniques ou polyacétiques.

Toutes les voies de biosynthèse ne sont pas connues avec le même niveau de détails. Historiquement, seules les études de marquage isotopique ont permis de réellement **élucider** une voie de biosynthèse. Aujourd'hui, avec la révolution de la biologie moléculaire et des « omiques » (génomique, transcriptomique, protéomique, métabolomique, etc.), de nouvelles technologies permettent de comprendre les assemblages des briques élémentaires (c'est particulièrement le cas pour les polyacétates et les peptides non ribosomaux). Cependant, la **logique mécanistique intime** des assemblages fera toujours appel à des réflexions de chimistes organiciens et à des échanges continus entre les disciplines. C'est de cette réflexion sur les mécanismes intimes des voies de biosynthèse que nous avons l'élucidation de la synthèse bio-inspirée (qui pourra, en retour, apporter des informations cruciales sur les mécanismes des voies de biosynthèse [PHA 2 006]). Tout comme le pool des éléments de construction se limite à quelques dizaines de molécules simples, la boîte à outils des réactions chimiques qui permettront leur assemblage est limitée au cadre strict des réactions exploitées chez les êtres vivants.

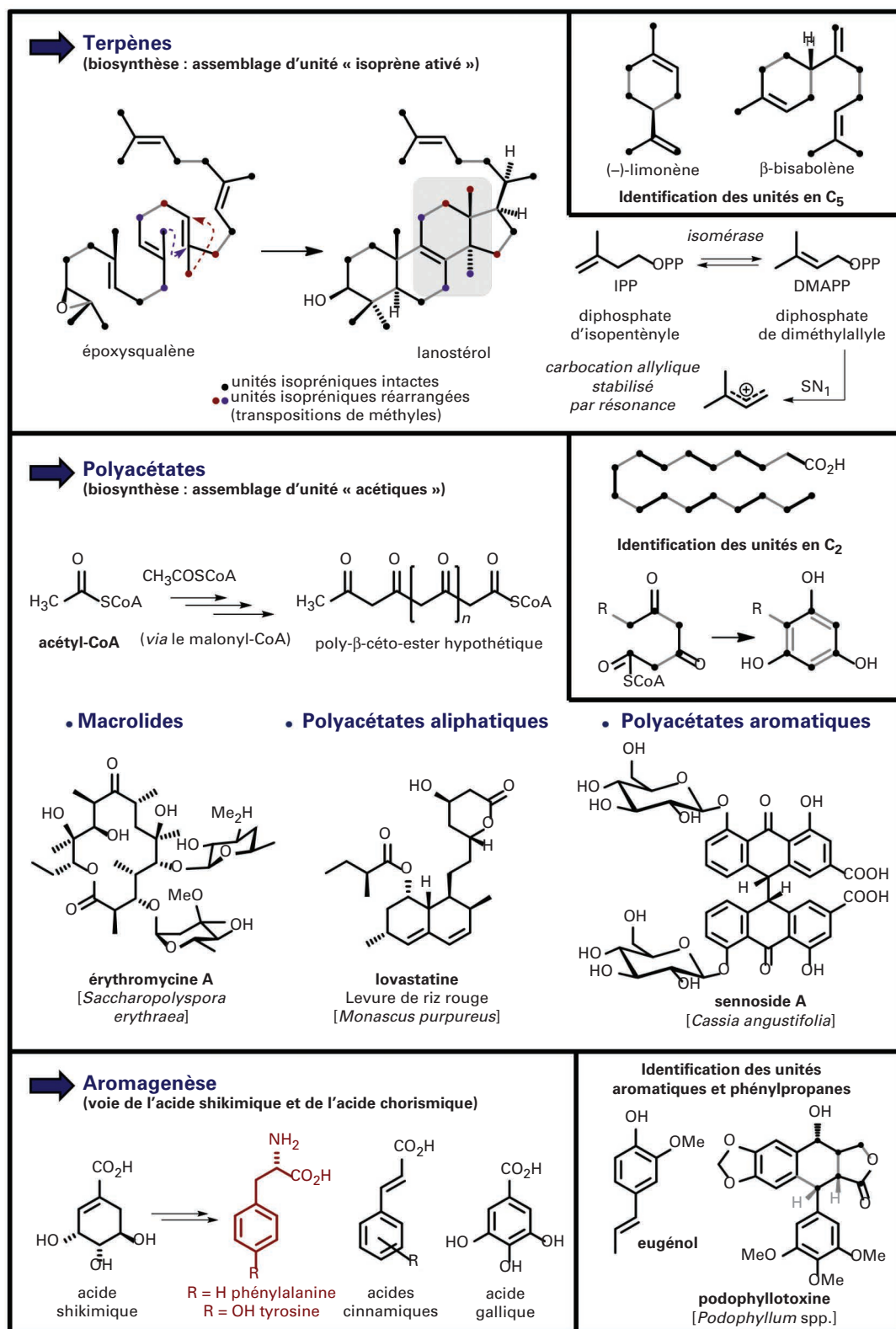


Figure 3 – Quelques grandes classes de substances naturelles

1.2.2 Boîte à outils de réactions robustes de la chimie organique

1.2.2.1 Chimie organique du vivant

Si la biochimie telle qu'elle est présentée classiquement dans les ouvrages fait peu de cas des mécanismes des réactions du vivant, c'est pourtant dans ces réactions sélectionnées par l'évolution parmi les « meilleures réactions » de la chimie organique que nous découvrirons notre boîte à outils [1] [2] [3] [6] [7] [8] [9]. C'est là que le chimiste puisera son inspiration pour concevoir par la suite ses synthèses bio-inspirées. Ce sont des réactions bien connues de tous les étudiants catalysées la plupart du temps par des enzymes et les co-facteurs associés. Le choix qui suit, évidemment non exhaustif, invitera le lecteur à se reporter aux détails des réactions dans des ouvrages de chimie organique didactiques ou sur des ressources en ligne de références.

1.2.2.2 Quelques exemples représentatifs

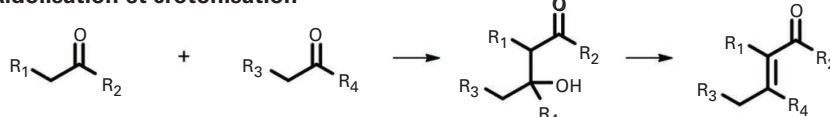
■ **Réactions redox, interconversions et fonctionnalisations** (figure 4)

Dans les voies de biosynthèse, les réactions bien connues de la biochimie permettent de jongler avec les réactivités et les interconversions de groupements fonctionnels : déshydrogénations d'alcools ou d'amines, désaminations oxydantes, décarboxylation, transamination, méthylations, etc. Les enzymes associées à chaque transformation sont en général bien connues. Les fonctionnalisations oxydantes par activation de liaison C-H (voir la définition § 2.2.2.2) sont l'apanage des oxygénases (mono-oxygénases dite à « cytochrome P450 » par exemple) et permettent de fournir autant de points d'ancrage pour des « décorations » (*tailoring*) ultérieures (des glycosylations par exemple). À cet arsenal, s'ajoutent des systèmes enzymatiques permettant, aussi, des réactions d'halogénations ou même des réactions de nitration.

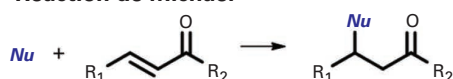
■ **Réactions de création de liaisons carbone-carbone** (figure 4)

Ces réactions sont évidemment essentielles. Autour de la chimie des **carbonyles** (aldolisation, crotonisation, condensation de Claisen, addition conjuguée de Michael), elles sont très fréquemment exploitées. Autour de la chimie des imines/iminiums et énamines, les exemples sont également très nombreux. La réaction « à trois composants » de **Mannich** et son corollaire la réaction de **Pictet-Spengler**, sont également particulièrement

• Aldolisation et crotonisation



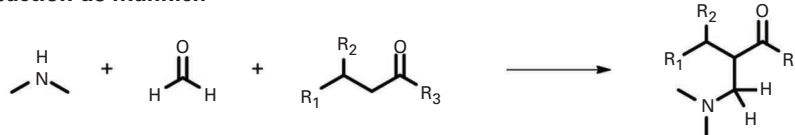
• Réaction de Michael



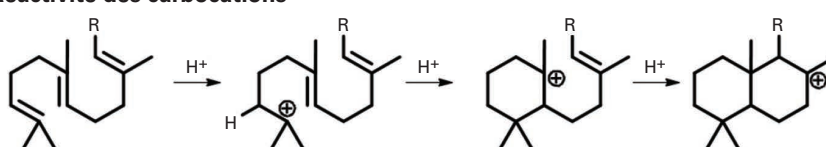
• Activation CH



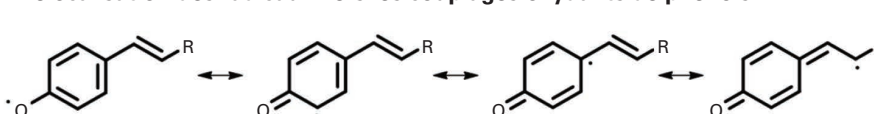
• Réaction de Mannich



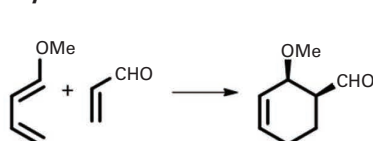
• Réactivité des carbocations



• Délocalisation des radicaux vers les couplages oxydants de phénols



• Cycloaddition de Diels-Alder



• Transpositions sigmatropiques [3,3]

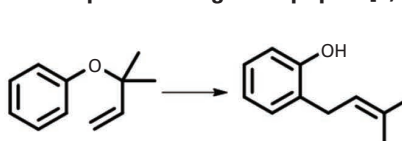


Figure 4 – Sélection de quelques « bonnes réactions » de la biochimie

importantes dans les voies de biosynthèse (par exemple des alcaloïdes), ainsi que la réaction de **Diels-Alder** dont l'intervention dans des voies de biosynthèse ne fait pas de doute même si subsistent beaucoup d'interrogations sur l'existence d'enzymes que l'on qualifierait de Diels-Aldérase (elle serait la plupart du temps spontanée sans nécessité d'intervention enzymatique). La réactivité des fonctions phénols est aussi capitale ; les **couplages phénoliques radicalaires oxydants** (oxydations à un électron), et les **désaromatisations oxydantes** (oxydations à deux électrons) permettent d'oligomériser des unités de façon simple tout en créant complexité et diversité moléculaires (par exemple chimie des polyphénols).

2. Biomimétisme et bio-inspiration en synthèse totale de substances naturelles

2.1 Synthèses biomimétiques ou bio-inspirées : une question de sémantique

Si la nature peut le faire... En première approche, il est logique de penser que la nature n'exploite pas des réactions chimiques intrinsèquement difficiles ou impossibles (on se rappelle que les enzymes ne font qu'accélérer des réactions thermodynamiquement possibles). Il est donc possible d'imaginer mimer ces processus au laboratoire dans des conditions abiotiques qui seront qualifiées de bio-inspirées ou biomimétiques.

Une nuance peut être trouvée entre **biosynthèse** (le processus tel que la nature le réalise effectivement) et **biogenèse** (le processus tel qu'on pense que la nature le fait, une distinction sémantique est proposée ici pour éviter d'utiliser abusivement le terme biomimétique ; entre **biomimétique** (le processus tel que la nature le fait), et **bio-inspirée** (le processus tel que la nature pourrait le faire). Le terme biomimétique ne devrait s'appliquer que quand le chimiste mime une voie de biosynthèse clairement démontrée... il est bien entendu – et tellement observé – que le terme biomimétique est utilisé souvent avec facilité et à mauvais escient quand le terme bio-inspiré serait plus à propos.

Nous excluons volontairement ici les stratégies de synthèse faisant appel à des systèmes catalytiques enzymatiques. Ce pan entier de la synthèse organique et bio-organique fait l'objet de très nombreux travaux auxquels le lecteur saura s'intéresser (Prix Nobel de chimie 2018 pour l'évolution enzymatique dirigée attribué à F. Arnold). Nous nous focaliserons sur des approches purement non enzymatiques dans des conditions abiotiques.

2.2 Analyse rétrobiosynthétique et planification d'une synthèse totale bio-inspirée

Cet exercice révèle les déconnexions les plus logiques permettant de proposer les unités biochimiques de base et, peut-être et surtout, un ensemble de mécanismes mettant en jeu les réactivités intrinsèques des précurseurs. C'est à ce stade très précoce que les étapes de la biosynthèse, que l'on pourra intuitivement mimer au laboratoire dans des conditions abiotiques, seront identifiées et jaugées avec l'intuition de l'expérimentateur.

2.2.1 Analyse rétrobiosynthétique

2.2.1.1 Essai de définition

Dans la logique de « l'analyse rétrosynthétique » codifiée par E. J. Corey [26] [27] [28], c'est à une analyse rétrobiosynthétique que le chimiste se soumet s'imposant ainsi une contrainte intellectuelle supplémentaire. L'exercice n'est ni trivial, ni facile. Il implique une excellente connaissance des voies du métabolisme des substances naturelles pour pouvoir proposer une hypothèse de **biogenèse raisonnable** en adéquation avec les principes fondamentaux de la cohérence du métabolome et les connaissances de la chimiotaxonomie.

Chimiotaxonomie

La chimiotaxonomie permet de relier la connaissance des structures des substances naturelles à la place qu'occupent les êtres vivants producteurs dans la phylogénie des êtres vivants. Les données chimiotaxonomiques sont, par exemple, bien utiles dans le monde végétal. Des familles de substances naturelles telles que les alcaloïdes indolomonoterpéniques sont caractéristiques de l'ordre des *Gentianales*, les lactones sesquiterpéniques sont particulièrement caractéristiques de la famille des *Asteraceae*. En chimie marine, la chimiotaxonomie s'avère également particulièrement intéressante pour aider à la classification des invertébrés.

2.2.1.2 Mise en place de la démarche

L'exercice est passionnant et nécessite une démarche de l'esprit toute particulière, cependant instinctivement analogue à la démarche rétrosynthétique classique connue de tous les chimistes organiciens. Les notions et la mécanique intellectuelle de la **rétro-synthèse** doivent être parfaitement maîtrisées par le chimiste qui se prête à l'exercice de la **rétro-biosynthèse**. Une démarche logique pour essayer de proposer un chemin métabolique peut s'articuler autour de quelques points.

■ Regarder la molécule

Tout d'abord, il faut déterminer la **classe chimique** à laquelle appartient la molécule cible en analysant le squelette et en identifiant les fonctionnalités et connectivités. À titre d'exemples, les enchaînements carbonés ramifiés en C₅ peuvent être un indice pour identifier une origine terpénique ; les polyphénols, un indice pour identifier une origine de type polyacétate ou shikimique ; et les motifs azotés, des indices pour identifier des familles d'alcaloïdes ainsi que des fragments issus d'acides aminés. Visualisez la molécule cible dans sa structure tridimensionnelle et sous tous les angles peut s'avérer très informatif pour appréhender la complexité moléculaire qu'il faudra surmonter.

■ Déconnecter la molécule

La démarche se poursuit par l'identification des déconnexions des liaisons carbone-hétéroatome (essentiellement oxygène et azote) pour permettre de repérer les déconnexions stratégiques exploitables au cours de l'analyse rétrosynthétique. Toutefois, à ce stade, il faut prendre soin d'analyser l'alternance des polarités permettant de visualiser les enchaînements **consonants** ou **dissonants** [30] [31] ; dans tous les cas, ceci s'avère très utile et pourra révéler des incohérences dans l'hypothèse formulée. Un domaine où les approches bio-inspirées se montrent les plus compétitives est sans conteste celui des assemblages oligomériques d'unités simples (voie d'accès importante à la complexité moléculaire dans la nature) [32]. Il faudra savoir repérer ces unités et les éléments de symétrie pour comprendre le mécanisme de leur imbrication. Après avoir proposé une voie de biosynthèse probable et donc une rétro(bio)synthèse possible, l'analyse se terminera par l'identification des états d'oxydation de chaque intermédiaire. Globalement, une séquence réactionnelle cohérente se déroulera soit à état d'oxydation constant, soit dans le sens de l'oxydation croissante,

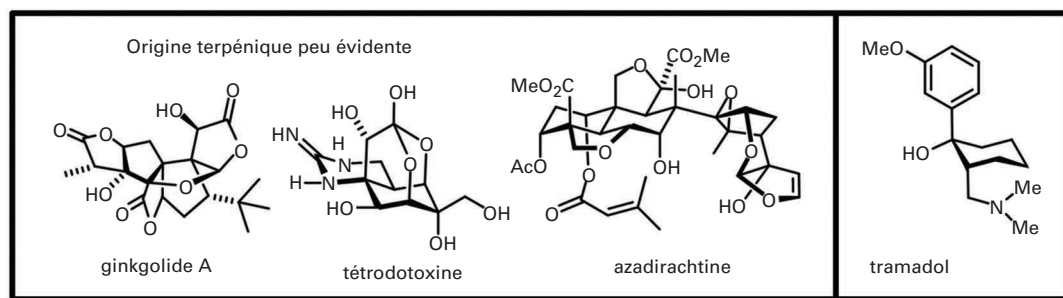


Figure 5 – Structures aux origines terpéniques peu évidentes

soit avec des réductions ponctuelles [33]. Une proposition d'une voie de biosynthèse faisant intervenir des alternances d'oxydations et de réductions erratiques sera un indice d'incohérence de l'hypothèse (plus particulièrement pour les étapes faisant intervenir un processus en cascade, voir la définition § 2.2.2.2).

■ **Se méfier !** Si des déconnexions sont particulièrement simples et la proposition d'hypothèses de biosynthèse aisée après un peu de réflexion, certains exemples sont particulièrement complexes et le chimiste peut facilement faire fausse route [34]. Qui pourrait de prime abord évoquer une origine terpénique pour les ginkgolides, l'azadirachtine ou encore la tétrodotoxine (figure 5). Les controverses récentes sur la découverte du tramadol naturel [35] incitent, s'il y a besoin, à être prudent lors de la proposition d'un schéma biosynthétique cohérent.

2.2.2 Planifier la synthèse : que pourra-t-on mimer efficacement au laboratoire ?

2.2.2.1 Quel degré de biomimétisme s'impose-t-on ?

■ **Des cascades totalement biomimétiques** : au départ de précurseurs simples proches des éléments du métabolisme primaire, recréer artificiellement le chemin de la voie de biosynthèse proposée. C'est la situation la plus compliquée à gérer et la plus exigeante en termes de connaissance des voies de biosynthèse. Les cibles accessibles par cette approche seront peu nombreuses et devront être l'objet d'une intense réflexion préalable (tropinone, carpanone, alcaloïdes de Nitraria [PHA 2 006]).

■ **Une étape-clé biomimétique** : à partir d'un précurseur déjà élaboré obtenu par des stratégies de synthèse conventionnelles, proposer une étape biomimétique. Elle devra être l'étape clé pour que la synthèse totale soit considérée comme biomimétique. En général, arrivant en fin de synthèse, c'est une étape qui permettra de gagner en complexité (polycyclisations en cascade à partir d'un précurseur linéaire par exemple : pélorol, condensations en cascades, leucoridine, bipléiophylline [PHA 2 006]).

■ Quoi qu'il en soit, les concepts classiques des approches de type **synthons** ou **chirons** en synthèse totale s'appliqueront, ils ne peuvent être développés ici et le lecteur se portera vers les ouvrages de références en la matière [26] [27] [28].

■ Mimer les **réactions de base de la biochimie** – celles qui assurent l'assemblage des précurseurs de chaque classe – est aussi un défi de taille. Les condensations itératives sont un des aspects à contrôler [PHA 2 006].

2.2.2.2 Que va-t-on pouvoir mimer dans des conditions abiotiques ?

Il est difficile de livrer un état des lieux des réactions que l'on pourra mimer plus ou moins efficacement au laboratoire. Le panel évolue évidemment au fil des avancées de la chimie fine, et le

chimiste trouvera continuellement des applications en chimie biomimétique des découvertes de la littérature. Hormis les réactions de base évoquées précédemment et qui constitueront le socle fondamental des réactions à exploiter (§ 1.2.2), quelques grands types de stratégies particulièrement exploitées au cours des dernières décennies sont donnés ici parmi d'autres : réactions en cascades, réactions péricycliques, réactions redox, activations de liaisons C-H, organocatalyse.

■ **Réactions en cascades** : ioniques, radicalaires, péricycliques (figure 6). Elles ont permis d'écrire les plus belles pages de la synthèse totale bio-inspirée. Concevoir une telle séquence est risquée mais « *le jeu en vaut très souvent la chandelle* » en termes d'efficacité, d'économie d'atomes et d'étapes.

Réactions en cascades

Encore désignées sous les termes de « réactions domino » ou « réactions tandem », elles consistent à exploiter une séquence enchaînant plusieurs réactions à partir d'un substrat. Le produit de la première réaction devient le substrat de la deuxième et ainsi de suite jusqu'à l'obtention d'un composé stable dans les conditions expérimentales utilisées [36] [37] [38] [39]. Les cyclisations en cascade des polyènes sont un exemple classique (figure 6).

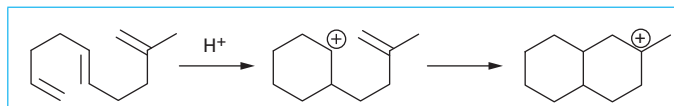


Figure 6 – Cyclisations en cascade d'un polyène

■ **Réactions péricycliques** : bien connues des chimistes organiciens, certaines d'entre elles sont rencontrées dans la nature, notamment les transpositions avec un caractère de spontanéité important. Régies par la théorie des Orbitales Moléculaires Frontières et les règles dites de Woodward-Hoffmann, dans de nombreux ouvrages didactiques. Parmi elles, nous pouvons évoquer l'importance en stratégie biomimétique des exemples qui suivent :

– les **réactions de cycloadditions** [40] [41], de loin les plus courantes et tout particulièrement la réaction de Diels-Alder évoquée précédemment. Les cycloadditions [2 + 2] photochimiques peuvent aussi être rencontrées ;

– les **réactions d'électrocyclisation**, qui entraînent la formation ou la rupture de cycles dans des systèmes polyéniques conjugués, sont thermiques ou photochimiques [42]. Des réactions en cascades peuvent avoir lieu sur des systèmes polyéniques complexes enchaînant par exemples des séquences $8\pi/6\pi/[4+2]$. Des ouvertures de cycles sont également possibles ;

– les **réactions de transpositions sigmatropiques**, notamment [3,3] dits réarrangement de Cope ou Claisen, qui assurent la formation et la rupture concertée de liaisons sur des systèmes allyliques. Ces réactions ne sont pas toujours évidentes à anticiper dans une rétro-synthèse mais peuvent s'avérer extrêmement stratégiques.

■ **Réactions redox** : si la nature fait un usage immodéré des réactions redox, en particulier des réactions d'oxydations, le chimiste devra veiller à des schémas de synthèse satisfaisants en termes de gestion des états d'oxydation. Le lecteur se reportera à des analyses fines des questions **d'économie redox** dans des articles spécialisés. Quoi qu'il en soit, une des clés du succès est probablement la conception des chemins synthétiques respectant scrupuleusement les états d'oxydation des hypothèses de biosynthèse. La catalyse photoredox (figure 7), pour n'en citer qu'une, apparaît comme une stratégie de choix pour mimer des phénomènes redox naturels [43] [44]. L'électrosynthèse maintenant bien codifiée expérimentalement [45] [46] [47] devrait également révolutionner le domaine de la bio-inspiration.

Catalyse photoredox

Cette catalyse est une branche de la catalyse qui a pris son essor durant la dernière décennie. Elle implique l'utilisation de la lumière (photo-) pour activer un catalyseur métallique ou organique, qui sera impliqué dans un cycle d'oxydo-réduction (-redox) (figure 7). Le catalyseur, à l'état excité, pourra alors effectuer une réaction d'oxydation (ou de réduction), via le transfert d'un électron, avec transformation chimique d'une substance organique en une espèce réactive pour effectuer une transformation chimique. Ensuite, le catalyseur photoredox à l'état réduit (ou oxydé) pourra être régénéré via l'oxydation (ou la réduction) du substrat transformé ou d'une autre espèce présente dans la réaction. La longueur d'onde d'activation est spécifique au catalyseur et se situe en général dans le spectre de la lumière visible. Cette méthode permet des réactions très chimiosélectives en fonction du choix du catalyseur et de son potentiel redox.

Les oxydations de phénols en **quinones**, les **couplages radicalaires** de phénols et les **réactions de désaromatisation oxydantes** exploitent le pouvoir réducteur de la fonction phénol et ont déjà été évoqués. Ils se sont avérés d'intérêt majeur dans bien des cas de synthèse totale (carpanone, vescaline, bipléiophylline [PHA 2 006]).

■ **Activation des liaisons C-H** : les réactions de fonctionnalisations sélectives des liaisons C-H, en particulier par des réactions d'oxygénations, sont largement exploitées dans les voies de biosynthèse, elles constituent des défis de taille pour le chimiste organicien (figure 8) [48].

Activation C-H

La fonctionnalisation de liaisons C-H consiste, en une seule réaction chimique, à rompre une liaison C-H, peu réactive, pour former une nouvelle liaison : en général, une liaison C-C, C-O, C-N ou C-S. Plusieurs types de réactions peuvent être utilisés pour effectuer ce type de transformations, et notamment la réaction de Friedel-Crafts, dans laquelle la liaison C-H est coupée après la formation de la nouvelle liaison. Par contraste, l'activation C-H consiste d'abord à transformer la liaison C-H en une liaison carbone-métal d'un catalyseur métallique, qui réagira avec un autre réactif pour conduire à une nouvelle liaison (figure 8). Au cours de ce processus, le substrat, dont la liaison C-H est coupée, reste associé à la sphère de coordination interne du métal. Afin d'activer sélectivement la liaison C-H à activer, un groupe directeur, qui se coordonne au catalyseur métallique, est souvent utilisé. À titre d'exemple, la réaction d'ortho-lithiation du furane en est une très bonne illustration.

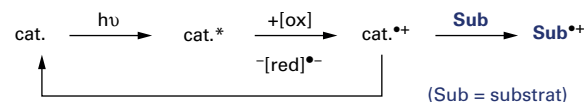


Figure 7 – Cycle catalytique d'une réaction photoredox

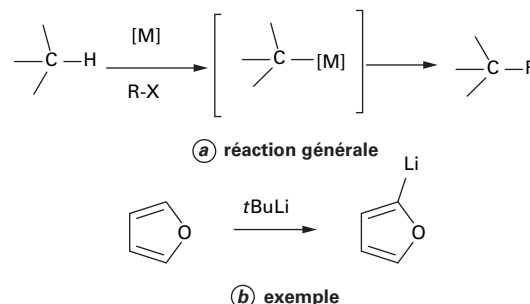


Figure 8 – Activation C-H : réaction générale et exemple

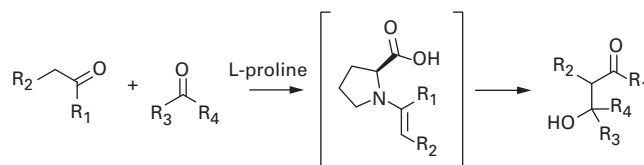


Figure 9 – Cas classique d'organocatalyse avec la proline

■ **Organocatalyse** : l'explosion de ce domaine (figure 9) [49] [50], notamment en synthèse asymétrique depuis une vingtaine d'années maintenant, ne laisse pas indifférent pour ses applications en stratégie biomimétique. Une multitude de catalyseurs développés rappellent la catalyse enzymatique dans leur mode d'action évoquant le site actif des catalyseurs biologiques. Le recours à ce mode d'activation est donc tentant et la littérature regorge d'exemples d'applications. Cependant, appliqués à la synthèse totale biomimétique sur des substrats complexes, les exemples sont à ce jour encore limités.

Organocatalyse

La catalyse consiste à utiliser une substance en petites quantités (un catalyseur), qui s'associe à un ou des réactifs d'une réaction chimique afin de l'accélérer. La catalyse organométallique, qui utilise un catalyseur métallique, est prédominante en synthèse organique. L'organocatalyse, quant à elle, implique l'utilisation d'une molécule organique, sans métal, comme catalyseur. Au début des années 2000, une renaissance de l'organocatalyse a été observée, et particulièrement en catalyse asymétrique, qui permet de synthétiser un seul des énantiomères d'une molécule chirale (synthèse énantiosélective). Les amines secondaires dérivées d'acides aminés dits naturels comme la proline (figure 9), les acides phosphoriques dérivés du Binol, les carbènes N-hétérocycliques (NHC) ou les thiourées sont les organocatalyseurs les plus populaires. Ils ont chacun leur particularité en formant spécifiquement des liaisons covalentes ou des liaisons hydrogènes, afin de conduire de manières chimio- et stéréo-sélectives à des transformations chimiques à haute valeur ajoutée.

2.2.2.3 La chimie dans l'eau : une nécessité ?

La chimie dans l'eau dans des conditions biocompatibles a pu être mise en avant comme un élément important des stratégies bio-inspirées. Il faut nuancer ces propos, la catalyse enzymatique – en isolant du milieu cellulaire aqueux les précurseurs à faire réagir ou en prenant en charge des précurseurs eux-mêmes très apolaires – opère bien souvent en conditions totalement anhydres. Le premier rôle de l'enzyme étant dans ces situations de désolvater les précurseurs s'ils sont entourés de molécules d'eau. Il est également important de prendre en compte les problèmes de traitement des déchets, quand une réaction est réalisée dans l'eau et peut rendre le procédé non écologiquement acceptable.

2.2.2.4 La spontanéité des réactions : une clé vers le succès ?

Si, évidemment, les enzymes ont un rôle essentiel dans la biosynthèse des substances naturelles, les chimistes (qui savent mieux que quiconque que la « chimie organique était là avant la vie ») mettent en avant l'importance de la réactivité intrinsèque des précurseurs entrant en jeu. Dans de nombreuses situations, l'intervention enzymatique peut être minimale voire inexistante à certaines étapes de la biosynthèse de substances naturelles parfois très complexes. C'est probablement ces exemples qu'il faudra débusquer dans l'analyse de la littérature pour le choix d'une cible et qui auront la plus grande chance de pouvoir être mimés de façon efficace au laboratoire [51] [52].

2.2.2.5 Quid des groupements protecteurs ?

Le recours aux groupements protecteurs est assurément parfois nécessaire en synthèse organique pour temporairement masquer la réactivité de fonctions chimiques. En stratégie bio-inspirée, on veillera à limiter le recours à ces artifices. L'analyse fine de la bibliographie montre d'ailleurs indiscutablement que les plus beaux exemples de succès ont nécessité, finalement, peu – ou pas – de groupements protecteurs (*protecting group-free synthesis*) [PHA 2 006] [53].

2.2.2.6 Contrôle de la chiralité

La grande majorité des substances naturelles présentant des éléments de chiralité (centres stéréogènes et axes de chiralité essentiellement), le contrôle de la chiralité tel qu'il est assuré par la catalyse enzymatique sera un défi à prendre en compte. L'obtention par synthèse de la substance naturelle énantio pure sera le but ultime aujourd'hui accessible par le développement constant des méthodes de la synthèse asymétrique, notamment dans le domaine, déjà évoqué, de l'organocatalyse et de l'activation C-H. La connaissance des configurations absolues est aujourd'hui un impératif de la chimie des substances naturelles, la synthèse totale (bio-inspirée ou non) n'échappe pas à cette évolution. Le recours aux techniques de dichroïsme circulaire expérimentales et simulées par calculs computationnels sont aujourd'hui des techniques de routine.

2.2.2.7 Sémantique de la synthèse totale bio-inspirée

D'un point de vue sémantique, nous avons déjà énoncé la nuance entre bio-inspiration et biomimétisme. De la même façon, il ne faudra pas confondre la voie de biosynthèse telle qu'elle est proposée avec la voie synthétique conçue au laboratoire. On ne confondra pas également les intermédiaires biosynthétiques proposés avec les équivalents biomimétiques qui seront synthétisés au laboratoire. Dans le meilleur des cas (en particulier dans certains exemples choisis [PHA 2 006]), c'est l'accès au laboratoire à l'intermédiaire biosynthétique lui-même qui signera l'élégance de

l'approche bio-inspirée envisagée par le chimiste (on s'approchera alors d'un véritable biomimétisme !).

Les articles de recension sur les stratégies biomimétiques en synthèse totale sont nombreux [54] [55] [56], peu d'entre eux cependant dégagent une réflexion et une philosophie utiles à se forger l'esprit. C'est surtout à la lecture attentive des travaux de synthèses totales qualifiées de « biomimétiques » que l'esprit critique s'aiguïsera.

3. Conclusion

Un cadre et quelques lignes directrices viennent d'être explicités dans cet article pour aider à la mise en œuvre de stratégies bio-inspirées en synthèse totale de substances naturelles. Nous venons de placer clairement les stratégies au cœur des méthodologies et des applications de la chimie organique dite fine visant à produire (efficacement autant que possible) des petites molécules pouvant être de structures complexes. L'article [PHA 2 006], consacré à des exemples, entre dans le vif du sujet. Il permet, en plus de montrer par le concret l'intérêt de la stratégie, de répondre à des questions supplémentaires (par exemple, ces stratégies permettent-elles de prédire des voies de biosynthèses ?) et d'énoncer les défis technologiques à relever pour les années qui viennent et qui n'auraient pas été évoqués dans cet article.

4. Glossaire

biosynthèse ; *biosynthesis*

Ensemble des voies biochimiques permettant la formation des molécules organiques chez les êtres vivants. La catalyse enzymatique joue un rôle primordial dans les biosynthèses.

métabolisme primaire ; *primary metabolism*

Ensemble des voies biochimiques universelles essentiellement dédiées à la production d'énergie, à l'anabolisme et au catabolisme dans une cellule vivante. C'est le métabolisme du maintien des fonctions cellulaires. Les molécules en interconnexions les unes avec les autres sont les métabolites primaires.

métabolisme spécialisé ; *specialized metabolism*

Ensemble des petites molécules (métabolites spécialisés, substances naturelles) produites de façon spécifique par certains êtres vivants et par des voies de biosynthèse elles aussi spécifiques. Ce sont, particulièrement, les molécules de l'adaptation à l'environnement (communication, défense, protection, etc.).

synthèse totale de substances naturelles ; *total synthesis of natural products*

Discipline de la synthèse organique, qui a pour but, au départ de substrats carbonés simples, d'exploiter les réactions de la chimie organique pour construire les architectures moléculaires produites par la nature (les substances naturelles). Le choix des méthodes et des outils est crucial et l'analyse rétrosynthétique est la clé pour définir les stratégies les plus efficaces.

synthèse bio-inspirée de substances naturelles ; *bio-inspired natural product synthesis*

Discipline consistant à tenter de mimer au laboratoire, dans des conditions abiotiques, les voies de biosynthèse des substances naturelles pour en faire leur synthèse totale.

La nature fait bien les choses

Quand la chimie s'en inspire...

Résumé Léonard de Vinci disait : « *Va prendre tes leçons dans la nature, c'est là qu'est notre futur.* » Cette citation prend tout son sens lorsqu'on pense à la chimie bio-inspirée. Il s'agit d'un domaine en pleine expansion où le travail des chimistes consiste à s'inspirer des phénomènes chimiques qui se produisent dans la nature, à les comprendre et à essayer de les reproduire afin de synthétiser des catalyseurs efficaces pour l'activation et la réduction de petites molécules telles que les protons ou le dioxygène. C'est pourquoi synthétiser des modèles de l'hydrogénase à NiFe, enzyme qui catalyse, de manière réversible, la réduction des protons en dihydrogène, intéresse particulièrement les chimistes. En reproduisant les éléments clés du site actif de ces enzymes au sein d'une molécule de synthèse, on peut alors développer de nouveaux catalyseurs à base de métaux non nobles pour la réduction des protons. D'autre part, l'activation et la réduction de O_2 par des complexes de manganèse contribue à comprendre quels sont les facteurs qui favorisent une réduction bi- ou tétra-électronique de O_2 pour produire soit H_2O_2 , soit H_2O .

Mots-clés Chimie bio-inspirée, électrochimie, catalyse.

Abstract Nature knows how to do the job... and it does it right

Leonardo da Vinci used to say: « *Learn from Nature, it is in it that we'll find the future.* » This quote makes sense when we think about bio-inspired chemistry. It is a field in great expansion where the chemists' job is to be inspired by the chemical phenomena that occur in nature, to understand and to try to reproduce them in order to synthesize efficient catalysts for the activation and the reduction of small molecules such as protons or dioxygen for example. This is why in synthesizing a model of the NiFe hydrogenase, enzyme which reversibly catalyses proton reduction in dihydrogen, is particularly interesting for chemists. By reproducing in a synthetic molecule key elements of the active site of these enzymes, new catalysts using non-noble metals for proton reduction can be developed. The activation and the reduction of O_2 by manganese complexes in order to understand which factors promote a bi- or a tetra-electronic reduction of O_2 leading to the production of H_2O_2 or water have been synthesized and characterized.

Keywords Bio-inspired chemistry, electrochemistry, catalysis.

La chimie bio-inspirée

Le risque d'épuisement des ressources fossiles combiné aux problèmes environnementaux (émissions de CO_2) témoigne du caractère non durable du modèle énergétique actuel. Dans un contexte où la demande en énergie est toujours croissante, il devient nécessaire d'orienter cette transition énergétique vers un nouveau modèle, impliquant de nouvelles sources d'énergie alternatives, pour stopper l'actuelle dépendance aux énergies fossiles, génératrices de pollution.

L'hydrogène moléculaire (H_2) représente un vecteur énergétique idéal, et plus spécifiquement dans le secteur des transports. Utilisé dans une pile à combustible, il permet la production d'électricité de manière propre et efficace, avec l'eau comme seul déchet. Néanmoins, contrairement aux énergies renouvelables ou fossiles, H_2 , sous sa forme moléculaire réduite, n'est pas directement disponible dans la nature. Il n'est présent que sous forme oxydée comme dans H_2O ou dans les molécules organiques de la biomasse. Ainsi, bien que l'utilisation de H_2 pose de nombreuses problématiques comme son stockage ou sa distribution, sa production reste un défi majeur car des réservoirs « indirects » de H_2 doivent être utilisés. De nos jours, 95 % de H_2 est produit par reformage des hydrocarbures (principalement le gaz naturel) [1]. Bien que ce processus reste actuellement le moins cher, il produit du dioxyde de carbone (CO_2). Par conséquent, ce procédé ne s'inscrit pas dans un schéma de développement durable et ne constitue pas une alternative à notre dépendance aux énergies fossiles.

Une façon non polluante de produire H_2 se fait par électrolyse de l'eau, en utilisant l'électricité qui provient elle-même de ressources d'énergie renouvelables (solaire, éolienne, etc.). Cependant, le catalyseur le plus utilisé dans les systèmes d'électrolyse à membrane polymère, du fait de son bon rendement et de son adaptabilité aux énergies renouvelables intermittentes, est composé de platine qui est un métal noble. Or, les ressources en platine sont limitées et le procédé est trop coûteux pour être utilisé à grande échelle. Dans ce contexte, la recherche de nouveaux catalyseurs qui ne contiennent pas de platine représente un défi majeur pour les chimistes.

Depuis des millions d'années, la nature a su développer des « machines » incroyables. Nous, scientifiques, l'avons bien compris. Notre objectif est donc de comprendre et/ou de mimer si possible les phénomènes qui se produisent dans la nature. Comment les plantes produisent-elles O_2 à partir de CO_2 et H_2O , ou encore comment les bactéries peuvent-elles produire H_2 ou de l'ammoniac de manière simple et efficace ? Pour réaliser ces transformations chimiques essentielles, la nature a recours à des enzymes. Ce sont des protéines contenant généralement un ion métallique (métalloenzymes), fabriquées par un organisme vivant, et dont le site actif a pour rôle d'accélérer une réaction chimique spécifique en abaissant son énergie d'activation. En tant que catalyseurs, ces enzymes sont restituées à la fin du processus. Les sites actifs peuvent être considérés comme des complexes inorganiques organisés et sophistiqués, dans lesquels l'ion métallique est directement lié à la protéine principalement par l'intermédiaire d'un

atome d'azote, d'oxygène et, dans une moindre mesure, par des atomes de soufre issus des acides aminés. Parmi les vingt acides aminés, seuls deux contiennent des atomes de soufre sous forme de fonction thiolate (cystéine) et de thioéther (méthionine), la cystéine étant majoritairement présente comme ligand dans les systèmes biologiques.

La cystéine figure parmi les acides aminés les moins abondants mais est le plus souvent hautement conservée dans le site actif des protéines. Sous sa forme thiolate (pKa ~ 8,5), on la trouve soit en tant que ligand monodentate, soit en tant que ligand pontant entre deux centres métalliques. Cette fonction thiolate présente des propriétés particulières qui permettent de conférer au centre métallique les propriétés désirées pour la réactivité ciblée : nucléophilicité (cinétique), haute affinité pour les ions métalliques, et/ou capacité de former des ponts disulfures.

Il a été estimé que plus de 50 % des protéines sont des métalloprotéines, pour lesquelles le métal est le plus souvent essentiel dans les réactions réalisées au sein du site actif comme le transfert d'électron ou l'activation de petites molécules (O₂, H₂, N₂...) entre autres.

Le but du chimiste est de s'inspirer de ces métalloenzymes en mimant, *via* des complexes moléculaires modèles, la structure et/ou la fonction du site actif d'une protéine d'intérêt à travers ses propriétés chimiques (propriétés électroniques, redox, réactivité). Ces modèles permettent de comprendre les systèmes biologiques par l'analyse du mécanisme à l'échelle moléculaire (caractérisation d'intermédiaires réactionnels) ainsi que le développement de nouveaux catalyseurs inspirés de ces systèmes. Dans ce contexte, les chimistes développent des séries de molécules modèles contenant l'ion métallique d'intérêt (sous une forme complexée) dans le but de comprendre et d'optimiser leur réactivité. En étudiant ces complexes modèles par des méthodes analytiques, spectroscopiques et théoriques, nous pouvons ainsi déterminer les facteurs structuraux, électroniques et redox nécessaires à leur réactivité (efficacité, sélectivité, spécificité).

Dans le contexte de cette thèse, nous nous sommes intéressés à comprendre le rôle des liaisons métal-thiolates au sein des métalloenzymes en utilisant une approche bio-inspirée pour l'activation des petites molécules telles que les protons et O₂ [2]. Cet article présente une partie de mes travaux de thèse qui s'insèrent dans un contexte sociétal actuel où l'utilisation d'énergie propre est fondamentale.

L'hydrogénase à NiFe

La nature a développé des catalyseurs actifs pour la production de H₂ : les hydrogénases. Il en existe deux classes, basées sur les métaux qui composent leur site actif : les hydrogénases [Fe-Fe] et les hydrogénases [Ni-Fe] [3]. Les hydrogénases catalysent la réduction réversible des protons en H₂ (réaction 1) à des fréquences catalytiques très élevées – jusqu'à 3 x 10⁴ cycles catalytiques par seconde à 30 °C – et à un potentiel proche de l'équilibre (- 400 mV_{ESH}, pH = 7) :



Notons que leurs performances rivalisent avec celles des catalyseurs à base de platine. Mais les hydrogénases naturelles sont coûteuses à isoler et à faire fonctionner dans leur environnement naturel (bactéries).

La première structure du site actif de l'hydrogénase à [NiFe] a été caractérisée en 1995 par Volbeda *et coll.* [4]. Il s'agit d'un

complexe original hétérobimétallique de NiFe composé d'un ion Fe coordonné à un ligand CO et à deux ligands CN⁻, et d'un ion Ni coordonné à quatre résidus cystéines, dont deux forment un pont entre les deux métaux (figure 1).

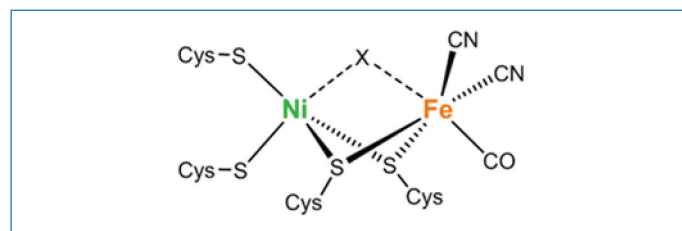


Figure 1 - Représentation du site actif de l'hydrogénase à [NiFe]. X = aucun ou H.

Reproduire la structure et les fonctions du site actif de l'hydrogénase [NiFe] par des mimes artificiels [5-7] représente un réel défi pour les chimistes du fait de sa structure dissymétrique originale, et un enjeu du fait de sa grande réactivité, notamment pour le développement d'applications technologiques pour la production de H₂. Malgré les grandes avancées dans la conception de modèles moléculaires dont la réactivité est localisée sur l'atome de Fe, il n'existe toujours pas de complexes qui miment précisément la structure et la réactivité centrée sur l'atome de Ni du site actif de l'hydrogénase [Ni-Fe]. Pour développer des complexes modèles efficaces de l'hydrogénase [NiFe], la réactivité doit être localisée sur l'atome de Ni grâce à un environnement adéquat. La conception du ligand est donc primordiale dans le sens où il doit stabiliser l'ion Ni à différents degrés d'oxydation, tout en maintenant un système hétérodinucléaire stable. C'est pourquoi le ligand bispyridine-bisthiolate que nous avons choisi est particulièrement intéressant car il permet la formation de complexes de Ni stables aux trois degrés d'oxydation du Ni, de +I à +III. Parallèlement, le synthon {FeCpCO}⁺, où Cp représente le ligand cyclopentadiényle, a déjà été utilisé comme substitut afin de mimer la partie {FeCO(CN)₂} de l'enzyme pour la conception de modèles NiFe (figure 2) [8].

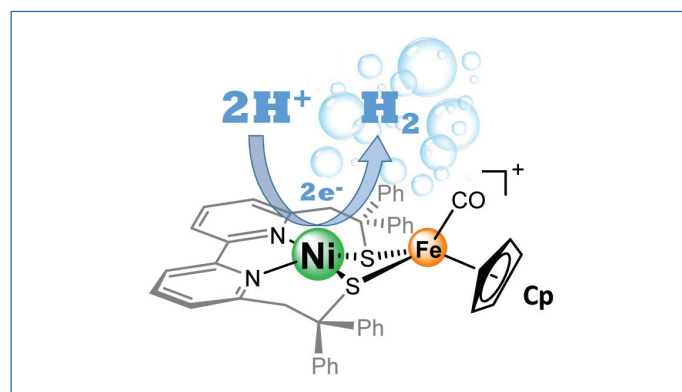


Figure 2 - Schéma représentant le complexe de NiFe, mimant l'hydrogénase naturelle et catalyseur actif pour la production de l'hydrogène. Cp : ligand cyclopentadiényle.

Dans ce contexte, nous avons synthétisé un complexe hétérodinucléaire de NiFe mimant le site actif de l'hydrogénase à NiFe, qui produit H₂ de manière catalytique et dont la réactivité a été partiellement recentrée sur l'atome de Ni, comme dans l'enzyme. Ce composé possède les meilleures performances catalytiques en tant que modèle structural et fonctionnel parmi les systèmes reportés dans la littérature [7]. Nous avons été en mesure de détecter deux intermédiaires réactionnels impliqués dans la production d'hydrogène qui reproduisent les états structuraux et électroniques des états

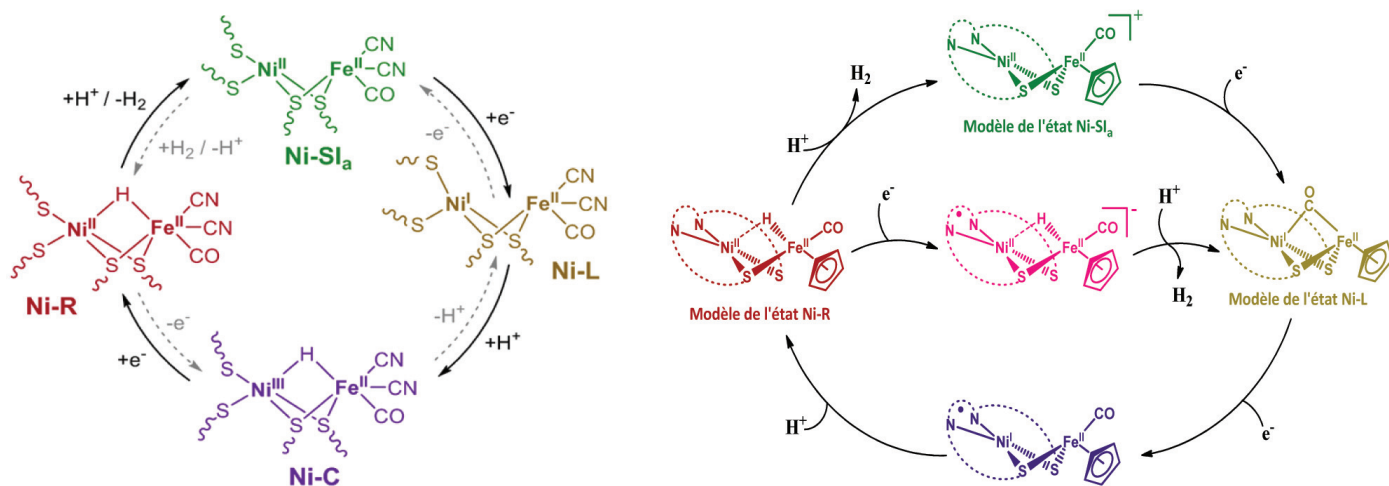


Figure 3 - À gauche : **cycle catalytique de l'enzyme naturelle**. Même si le mécanisme catalytique de la réduction des protons n'est pas entièrement connu, il a été montré qu'il existe trois états intermédiaires actifs impliqués durant la catalyse, soit Ni-L où Ni^{II} est réduit en Ni^I (jaune), puis Ni-C (violet) après que Ni-L a réagi avec H⁺ pour former une espèce Ni^{III}Fe^{II} avec un hydru pontant, enfin Ni-R (rouge) où Ni-C est réduit pour former une espèce Ni^{II}Fe^{II} avec un hydru pontant. C'est ce dernier intermédiaire qui forme H₂ et redonne le complexe initial. Au cours de cette catalyse, la réactivité est centrée sur Ni, seul ion dont le degré d'oxydation change. À droite : **schéma des modèles obtenus à partir du complexe de NiFe synthétisé**. Mécanisme inspiré du précédent pour le complexe de NiFe modèle. Basé sur des résultats expérimentaux et associés à des calculs théoriques, un mécanisme électrocatalytique (à partir de mesures électrochimiques) a été proposé, avec deux chemins possibles. Celui du haut est le mécanisme énergétiquement le moins favorable en comparaison avec celui du milieu. Contrairement à l'enzyme, une double réduction est nécessaire pour observer une activité catalytique. La première étape où Ni^{II} est réduit en Ni^I est commune à celle de l'enzyme, mais ici les électrons proviennent de la cathode. La deuxième étape consiste en une réduction centrée sur le ligand bipyridine (bleu). La formation d'un intermédiaire de type Ni-C est contournée dans notre système. Au cours de la troisième étape, l'espèce doublement réduite (bleu) réagit avec un proton pour donner l'espèce Ni^{III}Fe^{II} où Ni est coordonné à un hydru (rouge). Enfin cette espèce réagit avec un proton pour libérer H₂. L'autre chemin, plus stable d'un point de vue énergétique, nécessite une réduction supplémentaire avant de réagir avec un proton pour libérer H₂.

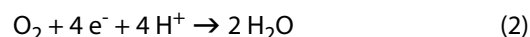
de l'enzyme (Ni-L et Ni-R) (figure 3). Une étude théorique mécaniste réalisée par Hall *et coll.* a révélé que le ligand hydru pontant entre les deux ions métalliques (au lieu de la liaison terminale de Ni comme suggéré dans l'étude initiale), ce qui est rendu possible grâce à l'hémilabilité des dithiolates pontants. Cette espèce d'hydru Ni^{III}Fe^{II} nécessite une activation réductrice supplémentaire avant que l'évolution H₂ ne puisse se produire [9].

La vitesse de catalyse de ce composé pour la production de H₂ montre qu'il existe une synergie des ions Ni et Fe pour cette réactivité. En effet, le complexe mononucléaire de Ni présente une activité dix fois moins importante que le dimère de NiFe, et cette activité est nulle pour le monomère de Fe. Ce complexe de NiFe est donc le premier modèle où l'activité redox est centrée sur le Ni.

Comment activer O₂, molécule inerte ?

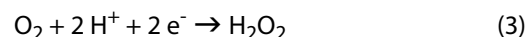
L'activation de O₂ est une étape critique dans de nombreux processus biologiques fondamentaux [10]. En effet, l'oxygène représente 21 % des composants de l'air que nous respirons. Il est nécessaire à la survie de nombreuses espèces vivantes comme les animaux, les plantes, les bactéries aérobies, pour la production d'énergie ou le métabolisme par exemple. L'oxygène présent dans notre atmosphère est l'élément qui permet la formation d'un gradient d'énergie responsable du maintien de la vie sur Terre à travers le processus biologique de la photosynthèse. Les organismes photosynthétiques utilisent l'énergie éphémère contenue dans un photon en rompant et formant des liaisons chimiques. Ces organismes génèrent O₂ grâce à l'oxydation de l'eau. Les électrons libérés au cours de ce processus sont utilisés pour réduire le carbone inorganique en carbone organique dans le but de générer de nouvelles molécules. Cette énergie redox stockée peut être libérée par l'oxydation des nouvelles molécules synthétisées, permettant ainsi à l'oxygène d'être réduit à quatre électrons en présence

de protons pour générer H₂O (réaction 2). Ce phénomène est communément appelé respiration aérobie.



La réduction de O₂ à quatre électrons est également impliquée pour la génération électrique d'énergie dans les systèmes de piles à combustible [11]. Ces piles se divisent en deux compartiments (anode et cathode) reliés par des membranes représentant l'électrolyte. Les protons issus de l'hydrogène, H₂, oxydé à l'anode traversent la membrane pour se retrouver du côté de la cathode. Les électrons, quant à eux, empruntent un circuit extérieur en générant un courant électrique. Ils vont ainsi se retrouver du côté de la cathode et participer à la réduction de O₂ selon la réaction 2.

L'oxygène peut être également réduit à deux électrons, générant ainsi H₂O₂ qui est un agent oxydant polyvalent et peu toxique pour l'environnement (réaction 3) :



Le peroxyde d'hydrogène H₂O₂ se trouve être également un bon candidat comme vecteur énergétique dans les piles à combustible grâce à sa haute densité énergétique du fait de son état liquide à température ambiante. L'avantage d'utiliser H₂O₂ comme vecteur énergétique est que les sous-produits redox sont O₂ et H₂O. Il peut être considéré comme une alternative énergétique au pétrole ou à H₂.

Par ailleurs, les métaux de transition sont connus pour leur capacité à faciliter et à contrôler l'activation de O₂. Comment celui-ci peut être activé par des complexes métalliques demeure une question centrale pour les chimistes [2, 12-13]. Dans ce contexte, l'étude de systèmes homogènes (en solution sans électrodes) à base de métaux de transition est particulièrement intéressante pour clarifier les détails mécanistiques de l'activation de O₂. Comprendre le rôle de l'ion métallique et le mécanisme à l'échelle moléculaire, plus particulièrement par la caractérisation d'intermédiaires réactionnels, est crucial

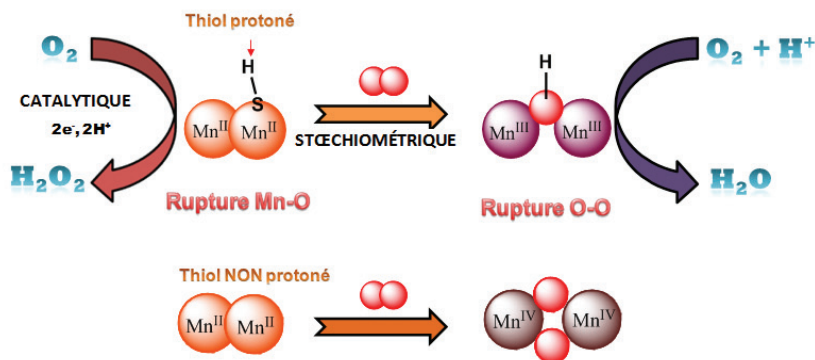
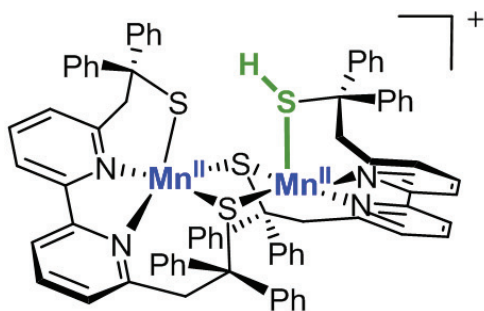


Figure 4 - À gauche : représentation du dimère de Mn^{II} où le thiol est protoné (hydrogène en rouge). À droite : schéma montrant la réactivité du complexe de Mn^{II} avec O_2 (boule rouge). En condition catalytique, le complexe de Mn^{II} catalyse la réduction de O_2 en H_2O_2 en présence d'électrons fournis par l'agent réducteur sacrificiel (octaméthylferrocène) et de protons (2,6-lutidinium tétrafluoroborate). Au cours de ce processus, on observe une coupure de la liaison Mn-O conduisant à une réduction à deux électrons de O_2 en H_2O_2 . En condition stœchiométrique, lorsque le thiolate est protoné, le dimère de Mn^{III} est formé puis réagit avec un proton conduisant à la formation de H_2O résultant d'une coupure O-O. Lorsque le thiolate est déprotoné à l'aide d'une base (NaH) et en présence de O_2 , il se forme un dimère de Mn^{IV} bis μ -oxo. L'état de protonation du thiol joue donc un rôle primordial dans la réactivité de ce complexe de Mn^{II} .

pour le développement de catalyseurs efficaces. Il est aussi important de comprendre quels sont les facteurs qui vont favoriser une réduction de O_2 à deux électrons donnant H_2O_2 ou à quatre électrons donnant H_2O [12].

C'est dans ce contexte, au travers d'études spectroscopiques (absorption et diffraction des rayons X, électrochimie, absorption UV-visible) combinées à des études de chimie théorique, que nous avons montré qu'un complexe dinucléaire de Mn^{II} à ligand thiolate était capable de catalyser la réduction de O_2 en présence d'un excès de protons et d'un agent réducteur sacrificiel (molécule fournissant irréversiblement des électrons) de manière efficace et sélective pour la formation de H_2O_2 (figure 4). Il a été aussi mis en évidence que ce même complexe, en fonction de son état initial de protonation, contrôlait de manière sélective la formation de complexes à haut degré d'oxydation de Mn avec O_2 : soit un complexe dinucléaire de Mn^{IV} avec deux ponts oxo, soit un complexe dinucléaire de Mn^{III} à pont hydroxo (lorsque le ligand thiolate est protoné) [13].

Chimie bio-inspirée et transition écologique...

L'objectif de ce travail de thèse était d'améliorer les connaissances sur le rôle des liaisons métal-thiolates au sein des métal-loenzymes en utilisant une approche bio-inspirée par l'étude des propriétés structurales et électroniques de modèles chimiques, ainsi que de leur réactivité. Les projets développés ont traité de complexes modèles de l'hydrogénase [NiFe] et de catalyseurs à base de manganèse pour la réduction de O_2 . La nature a encore de nombreuses choses à nous apprendre. À nous d'en tirer les avantages et bénéfices pour une chimie verte plus durable.

[1] Association française pour l'hydrogène et les piles à combustible (AFHYPAC), *Mémento de l'Hydrogène*, 2014, 3.1.1, www.afhypac.org/documents/tout-savoir/fiche_3.1.1_production_partir_de_fossiles_rev.sept2014_ta.pdf

[2] Brazzolotto D., Activation de petites molécules par des complexes bio-inspirés à liaisons métal-thiol, Thèse de l'Université Grenoble Alpes, 2016.

[3] Lubitz W., Ogata H., Rüdiger O., Reijerse E., Hydrogenases, *Chem. Rev.*, 2014, 114, p. 4081.

[4] Volbeda A., Charon M.-H., Piras C., Hatchikian E.C., Frey M., Fontecilla-Camps J.C., Crystal structure of the nickel-iron hydrogenase from *Desulfovibrio gigas*, *Nature*, 1995, 373, p. 580.

[5] Tard C., Pickett C.J., Structural and functional analogues of the active sites of the [Fe]-, [NiFe]-, and [FeFe]-hydrogenases, *Chem. Rev.*, 2009, 109, p. 2245.

[6] Ohki Y., Tatsumi K., Thiolate-bridged iron-nickel models for the active site of [NiFe] hydrogenase, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2011, p. 973.

[7] Brazzolotto D., Gennari M., Queyriaux N., Simmons T.R., Pécaut J., Demeshko S., Meyer F., Orio M., Artero V., Duboc C., Nickel-centred proton reduction catalysis in a model of [NiFe] hydrogenase, *Nat. Chem.*, 2016, 8, p. 1054.

[8] Canaguier S., Artero V., Fontecave M., Modelling NiFe hydrogenases: nickel-based electrocatalysts for hydrogen production, *Dalt. Trans.*, 2008, p. 315.

[9] Tang H., Hall M.B., Biomimetics of [NiFe]-hydrogenase: nickel- or iron-centered proton reduction catalysis?, *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, 139, p. 18065.

[10] Hohmann-Marriott M.F., Blankenship R.E., Evolution of photosynthesis, *Ann. Rev. Plant Biol.*, 2011, 62, p. 515.

[11] de Poulpique A., Biopiles enzymatiques H_2/O_2 : nanostructuration de l'interface électrochimique pour l'immobilisation des enzymes redox, *L'Act. Chim.*, 2016, 411, p. 17.

[12] Gennari M., Brazzolotto D., Pécaut J., Cherrier M.V., Pollock C.J., DeBeer S., Retegan M., Pantazis D.A., Neese F., Rouziers M. et al., Dioxygen activation and catalytic reduction to hydrogen peroxide by a thiolate-bridged dimanganese(II) complex with a pendant thiol, *J. Am. Chem. Soc.*, 2015, 137, p. 8644.

[13] Brazzolotto D., CantúReinhard F.G., Smith-Jones J., Retegan M., Amidani L., Faponle A.S., Ray K., Philouze C., DeVisser S.P., Gennari M. et al., A high-valent non heme μ -oxo Mn^{IV} dimer generated from a thiolate-bound Mn^{II} complex and O_2 , *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2017, 56, p. 8211.

Deborah BRAZZOLOTTO

effectue actuellement un stage post-doctoral dans le Département de chimie de l'Université de Californie à Irvine (États-Unis).

Elle a reçu le **Prix de thèse 2017 de la division de Chimie physique de la Société Chimique de France**. Sa thèse, financée par le Labex ARCAN, a été encadrée par Carole Duboc et Marcello Gennari, Équipe Cire, Département de Chimie Moléculaire, Université Grenoble Alpes, CNRS UMR 5250, Grenoble.

* deb.brazzolotto@gmail.com



Classification Périodique

légende

masse atomique en g.mol^{-1} (1)

numéro atomique

nom

symbole (2)

notes : (1) basé sur le ^{12}C

(2) état physique du corps pur simple à 25°C et 1,013 bar :

Fe = solide ; O = gaz ; Br = liquide ; Te = préparé par synthèse

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
I 1 1,0 H Hydrogène																	2 4,0 He Hélium
II 3 6,9 Li Lithium	4 9,0 Be Béryllium											5 10,8 B Bore	6 12,0 C Carbone	7 14,0 N Azote	8 16,0 O Oxygène	9 19,0 F Fluor	10 20,2 Ne Néon
III 11 23,0 Na Sodium	12 24,3 Mg Magnésium											13 27,0 Al Aluminium	14 28,1 Si Silicium	15 31,0 P Phosphore	16 32,1 S Soufre	17 35,5 Cl Chlore	18 39,9 Ar Argon
IV 19 39,1 K Potassium	20 40,1 Ca Calcium	21 45,0 Sc Scandium	22 47,9 Ti Titane	23 50,9 V Vanadium	24 52,0 Cr Chrome	25 54,9 Mn Manganèse	26 55,8 Fe Fer	27 58,9 Co Cobalt	28 58,7 Ni Nickel	29 63,5 Cu Cuivre	30 65,4 Zn Zinc	31 69,7 Ga Gallium	32 72,6 Ge Germanium	33 74,9 As Arsenic	34 79,0 Se Sélénium	35 79,9 Br Brome	36 83,8 Kr Krypton
V 37 85,5 Rb Rubidium	38 87,6 Sr Strontium	39 88,9 Y Yttrium	40 91,2 Zr Zirconium	41 92,9 Nb Niobium	42 95,9 Mo Molybdène	43 99 Tc Technétium	44 101,1 Ru Ruthénium	45 102,9 Rh Rhodium	46 106,4 Pd Palladium	47 107,9 Ag Argent	48 112,4 Cd Cadmium	49 114,8 In Indium	50 118,7 Sn Étain	51 121,8 Sb Antimoine	52 127,6 Te Tellure	53 126,9 I Iode	54 131,3 Xe Xénon
VI 55 132,9 Cs Césium	56 137,3 Ba Baryum	57 138,9 La Lanthane	72 178,5 Hf Hafnium	73 180,9 Ta Tantale	74 183,9 W Tungstène	75 186,2 Re Rhénium	76 190,2 Os Osmium	77 192,2 Ir Iridium	78 195,1 Pt Platine	79 197,0 Au Or	80 200,6 Hg Mercure	81 204,4 Tl Thallium	82 207,2 Pb Plomb	83 209,0 Bi Bismuth	84 210 Po Polonium	85 210 At Astate	86 222 Rn Radon
VII 87 223 Fr Francium	88 226 Ra Radium	89 227 Ac Actinium															
			VI 58 140,1 Ce Cérium	59 140,9 Pr Praséodyme	60 144,2 Nd Néodyme	61 145 Pm Prométhium	62 150,4 Sm Samarium	63 152,0 Eu Europium	64 157,3 Gd Gadolinium	65 158,9 Tb Terbium	66 162,5 Dy Dysprosium	67 164,9 Ho Holmium	68 167,3 Er Erbium	69 168,9 Tm Thulium	70 173,0 Yb Ytterbium	71 175,0 Lu Lutétium	
			VII 90 232,0 Th Thorium	91 231,0 Pa Protactinium	92 238,0 U Uranium	93 237,0 Np Neptunium	94 242 Pu Plutonium	95 243 Am Américium	96 247 Cm Curium	97 247 Bk Berkélium	98 251 Cf Californium	99 254 Es Einsteinium	100 253 Fm Fermium	101 256 Md Mendélévium	102 254 No Nobélium	103 257 Lr Lawrencium	

(H Bépa, chimie PC SI)