

التخليق العضوي الرجعي وتوليف الجزيئات النشطة بيولوجيًا والأدوية
في إطار الكيمياء الخضراء
حسن العمري

La rétrosynthèse organique pour la préparation de molécules bioactives et de médicaments dans le cadre de la chimie verte

Hassen AMRI

De nos jours, la chimie organique est très sollicitée parce qu'elle est avant tout une science de création de molécules et de matériaux qui génèrent et façonnent beaucoup de supports vitaux (médicaments, cosmétiques, polymères, vernis, élastomères, fibres synthétiques, résines, plastiques), pour ne citer que peu de beaucoup de dérivés de la chimie organique. Aussi parce qu'elle est innovante, elle nécessite du pratiquant une curiosité, un esprit imaginatif, une rigueur et une prédisposition pour appliquer les concepts de base nécessaires à la compréhension et la proposition de nouvelles méthodologies, pour développer des synthèses totales de produits organiques à vertus diverses ou sans applications. La synthèse organique à plusieurs étapes demeure peu efficace en termes de faisabilité, de rentabilité, d'optimisation matérielle et surtout peu garante du respect de l'environnement. Elle a été soutenue durant ces deux dernières décennies par un nouveau concept, basé sur la technique de déconnexion des molécules finales ou cibles, en fragments fictifs dans l'optique de leurs reconstructions en sens inverse ou vers l'arrière (1).

Cette pratique a été initiée par le chimiste Elias James Corey, père de la théorie de la méthodologie de synthèse organique et le concept de la rétrosynthèse, qui lui ont permis de produire le premier lot de prostaglandines en 1968 et d'être récompensé par le prix Nobel de chimie en 1990 (2).

Compte tenu de la lenteur de la technique de la rétrosynthèse, chimistes et informaticiens ont conçu, grâce aux applications algorithmiques et l'intelligence artificielle (IA), des logiciels performants dont le plus récent (5 fois plus rapide que l'homme), est entré en activité en 2018 : Monte Carlo Tree Search (MCTS) (3).

Notre contribution dans le cadre de la synthèse de biomolécules à activités antibactériennes ou anticancéreuses par le biais de la rétrosynthèse organique, a été basée sur des découpages de molécules cibles en synthons théoriques plurifonctionnels et la recherche de leurs équivalents synthétiques neutres, moyennant des substrats organiques disponibles peu onéreux, des réactifs basiques aqueux à concentrations élevées tels que K_2CO_3 ou $KHCO_3$, des amines tertiaires solubles dans l'eau comme catalyseurs et le cas échéant, peu de solvants organiques, en harmonie avec les principes de la chimie verte.

- (1) S. Warren, P. Wyatt, *Organic Synthesis: The Disconnection Approach*, 2008, 2nd Ed., ISBN: 978-0-470-71236-8.
- (2) Corey, E.J., The Logic of Chemical Synthesis: Multistep Synthesis of Complex Carbogenic Molecules (Nobel Lecture); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1991, 30(5), 1521.
- (3) Marwin H. S. Segler, Mike Preuss, Mark P. Waller, Planning chemical syntheses with deep neural networks and symbolic AI ; *Nature*, 2018, 555, 604.