

FICHE PROJET EUROPEEN

ACRONYME : MecaFer

NOM COMPLET DU PROJET	La mécano chimie et la catalyse au fer pour la découverte d'une nouvelle réactivité plus durable.		
NUMERO DE CONVENTION	00169564		
DATE DE DEBUT	01/12/2025		
DATE DE FIN	31/05/2027		
COORDINATEURS	LEGROS Julien		
• Etablissement(s)	• Laboratoire(s)	• Responsable(s)	• Partenaire(s)
URN	CARMeN	CASTANHEIRO Thomas	
CONTACT	thomas.castanheiro-matias@univ-rouen.fr		
SITE INTERNET DU LABORATOIRE ET PROJET			

DESCRIPTION DU PROJET

RESUME	Le 6^e rapport du Groupe d'Experts Intergouvernemental sur l'Evolution du Climat confirme que le changement climatique est une réalité, principalement causée par l'activité humaine. Parallèlement, un rapport conjoint de l'Organisation Mondiale de la Santé, de l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture et de l'Organisation mondiale de la santé animale identifie la résistance aux médicaments comme l'une des principales menaces sanitaires mondiales. Le 21^e siècle est donc confronté à deux défis majeurs : environnemental et sanitaire. L'industrie pharmaceutique, historiquement motrice de progrès en santé, a un rôle central à jouer. Toutefois, cette industrie se heurte à ses propres contradictions : bien qu'essentielle, elle est particulièrement énergivore et plus polluante encore que l'industrie automobile. Une part importante de cette pollution provient de l'usage massif de solvants organiques, souvent toxiques, représentant environ 85 % des produits chimiques utilisés pour la production de médicaments. Leur fabrication, stockage et traitement des déchets associés contribuent fortement à l'impact environnemental négatif de l'industrie pharmaceutique. Face à cette problématique, ce projet de recherche vise à développer de nouveaux procédés de synthèse d'agents thérapeutiques visant la réduction de l'utilisation de solvants organiques en synthèse grâce à la mécano chimie. Cette technologie repose sur l'absorption d'énergie mécanique induite par un broyage mécanique pour induire des réactions chimiques à l'état solide, sans solvants. En complément, l'utilisation du fer comme métal, nous permettrait d'abaisser le niveau d'énergie nécessaire aux transformations organiques et de jouer le rôle de catalyseur. Ce métal, abondant et peu toxique, s'intègre parfaitement dans une stratégie de chimie verte. Ce projet de recherche nous conduira à la conception de synthèse, en conditions solides et durables, de molécules organiques d'intérêt pharmaceutique.
--------	---

OBJECTIFS

Objectifs du projet (résultats escomptés, label visé...) :

L'objectif central de ce projet de recherche est d'exploiter la mécanochimie pour découvrir de nouvelles réactivités catalytiques basées sur des complexes de fer en synthèse organique, en vue de concevoir des composés fluorés et/ou azotés.

La réussite de cet objectif principal permettra, dans un premier temps, de renforcer l'aspect durable de l'utilisation de la mécanochimie en y intégrant la catalyse basée sur un métal abondant, peu coûteux et peu toxique pour les êtres vivants. En effet, le fer, est un élément naturellement présent dans le corps humain, essentiel notamment au transport et à l'utilisation de l'oxygène par les globules rouges. Par ailleurs, cette approche ouvrira la voie à l'exploration de nouvelles réactivités, rendues accessibles grâce aux avantages uniques de la synthèse sans solvant précédemment évoqués (meilleurs rendements, temps de réaction plus court, meilleures sélectivités ou sélectivités innovantes...).

Afin de développer ce projet de recherche de manière optimale, nous avons choisi de l'articuler autour de trois sous-objectifs :

1. La synthèse radicalaire de composés organiques contenant un motif fluoré émergent, par mécanochimie couplé à la catalyse au fer;
2. La synthèse de composés azotés à haute valeur ajoutée par transfert d'intermédiaires de type nitrène, catalysée par le fer en conditions mécanochimiques ;
3. L'utilisation de l'extrusion réactive (mécanosynthèse en flux continu) en vue de l'industrialisation des procédés développés.

Ces trois axes permettront d'aborder le projet de manière structurée, en définissant clairement les étapes clés de son avancement.

1. Synthèse radicalaire de composés organiques contenant un motif fluoré émergent, par mécanochimie couplé à la catalyse au fer :

La synthèse de composés fluorés représente aujourd'hui un axe de recherche majeur pour l'industrie pharmaceutique. L'introduction d'un atome de fluor au sein de structures organiques permet d'en modifier les propriétés physico-chimiques, en particulier d'améliorer leur stabilité métabolique et de modifier leur lipophilie. Ces ajustements se traduisent souvent par une meilleure biodisponibilité et une activité biologique accrue. Toutefois, l'atome de fluor et le motif trifluorométhyle ($-CF_3$), qui figurent parmi les fonctions fluorées les plus répandues à ce jour, peuvent conduire à la formation de composés nocifs pour l'environnement, notamment les PFAS, aussi appelés « polluants éternels ». Il est donc aujourd'hui essentiel de développer des méthodes de synthèse pour des composés contenant des groupements fluorés dits émergents, tels que le motif difluorométhyle ($-CF_2H$), le difluorométhoxyle ($-OCF_2H$). Ces motifs permettent de conserver les avantages des groupements fluorés, en termes d'activité biologique et de biodisponibilité, tout en évitant l'effet néfaste des polluants éternels en remplaçant notamment le motif $-CF_3$. De plus les motifs CF_2H et OCF_2H offrent des propriétés très intéressantes. En outre, avec l'augmentation de la stabilité métabolique et la modification de la lipophilie des molécules organiques, la présence du l'hydrogène acide peut permettre la création de liaisons hydrogènes induisant une structuration particulière pouvant améliorer l'activité biologique.¹² L'introduction du groupe $-OCF_2H$ dans la structure de petites molécules confère à ces entités une lipophilie dynamique, adaptable à l'environnement chimique entraînant un enrichissement de la complexité moléculaire spatiale.¹³ Dans cette optique, nous proposons de développer des procédés innovants reposant sur la catalyse au fer en conditions mécanochimiques. L'utilisation du fer comme catalyseur permettrait de générer des intermédiaires radicalaires de type CF_2H ou OCF_2H , hautement réactifs. À ce jour, aucun procédé ne permet l'obtention de tels intermédiaires dans des conditions opératoires sans solvants. Ainsi, nous étudierons la formation et la réactivité de ces espèces radicalaires en présence de substrats comportant des doubles ou triples liaisons.

Cela conduirait à la synthèse d'hétérocycles fluorés, susceptibles de présenter une forte activité biologique. Le premier procédé que nous mettrons en place visera la synthèse ciblée de dérivés d'oxindoles, de β -lactames ou de benzodiazépines, tous reconnus pour leurs propriétés biologiques intéressantes (Schéma 2). Deux réactifs connus en tant que précurseur de radicaux CF₂H et OCF₂H, maîtrisés au laboratoire grâce à nos travaux au sein du projet émergents MecaDiF seront ici utilisés.

2. Synthèse de composés azotés à haute valeur ajoutée par transfert d'intermédiaires de type nitrène, catalysé par le fer en conditions mécano-chimiques

L'atome d'azote occupe une place centrale dans les molécules essentielles à la vie, telles que l'ADN, les protéines ou encore les alcaloïdes. Les fonctions azotées (amine, amide...) sont présentes depuis des décennies dans de nombreux médicaments, produits agrochimiques, matériaux fonctionnels, ainsi que dans la synthèse de molécules complexes.¹⁴ À titre d'exemple, en 2018, plus de 80 % des 200 médicaments les plus vendus intégraient au moins un atome d'azote dans leur structure moléculaire.¹⁵ De plus, Il est désormais admis que les composés hétérocycliques azotés, sont d'une importance primordiale avec plus de 67 % des produits chimiques utilisés dans l'industrie pharmaceutique ou agrochimique contenant un hétérocycle azoté dans leur structure. Dans ce contexte, le développement de méthodes de synthèse pour la formation de liaisons C-N répondant aux défis environnementaux et économiques de notre siècle apparaît aujourd'hui comme une nécessité pour la synthèse de composés ou d'hétérocycles azotés. Le second objectif de ce projet consiste ainsi à mettre en place des réactions d'amination sous conditions mécano-chimiques, reposant sur la génération et le transfert d'intermédiaires de type nitrène à l'état solide, via une catalyse au fer (Schéma 3). Une première réaction ciblant l'amination de liaisons C-H est envisagée afin d'établir les bases de la formation d'intermédiaires nitrène dans des conditions mécano-chimiques (Schéma 3A). Cette étape vise à démontrer la faisabilité de ce transfert d'espèce réactive à l'état solide, catalysé par le fer. Les résultats attendus de ce premier développement incluent par la suite l'application de cette stratégie innovante à la synthèse de composés présentant un intérêt biologique marqué, tels que des aziridines, des oxathiazines ou encore des dérivés d'isothiazoles (Schéma 3B).

3. L'utilisation de l'extrusion réactive (mécanosynthèse en flux continu) en vue de l'industrialisation des procédés développés.

Le point négatif de la synthèse par mécano-chimie est sans aucun doute l'industrialisation des procédés. En effet, la montée en échelle nécessite un équipement surdimensionné. La solution pour pallier ce problème est l'utilisation de l'extrudeuse réactive. Cette technologie, largement utilisée en chimie des polymères, repose sur la rotation de deux vis sans fin qui exercent une contrainte mécanique sur les réactifs introduits dans le système. Cette contrainte permet à la fois le broyage, initiant ainsi les transformations chimiques souhaitées, et le transport progressif des composés à travers l'extrudeuse, jusqu'à l'obtention du produit final. L'extrusion réactive offre ainsi la possibilité de développer des procédés chimiques en flux continu à l'état solide, ouvrant la voie à une production de masse à l'échelle industrielle. Le troisième objectif de ce projet est donc de transposer les réactions mécano-chimiques développées en conditions discontinues (batch) vers un mode de production en continu via l'utilisation d'une extrudeuse réactive. Cela nous permettra notamment de viser une production d'un niveau industriel en apportant un nouveau moyen de production de masse de molécules organiques complémentaire à ce qui se fait en chimie en flux continu à l'état liquide au laboratoire CARMeN.

Dans un premier temps, deux réactions mécano-chimiques développées au laboratoire seront adaptées à un dispositif en flux continu, afin d'optimiser les conditions opératoires et de valider la faisabilité de cette approche. L'objectif est de transposer les deux premières transformations (Schéma 4A et 4B), qui seront finalisées en « batch » au début de ce programme de recherche (voir résultats préliminaires, schémas 5A et 7B).

	Afin de réaliser tous les objectifs mentionnés ci-dessus et de maximiser l'obtention des résultats envisagés, nous ciblons le programme Objectif Label d'Excellence qui nous permettra d'obtenir les fonds nécessaires pour la réussite de ce projet. Références : 1. N. A. Meanwell, J. Med. Chem. 2011, 54, 2529. 2. (a) F. Leroux, P. Jeschke, M. Schlosser, Chem. Rev. 2005, 105, 827. (b) Q. A. Huchet, N. Trapp, B. Kuhn, B. Wagner, H. Fischer, N. A. Kratochwil, E. M. Carreira, K. Müller, J. Fluorine Chem. 2017, 198, 34. (c) K. Müller, Chimia, 2014, 68, 356. 3. (a) S. A. Lawrence, Amines: Synthesis, Properties and Applications, Cambridge University Press, 2004; (b) Ricci, 2007, Amino Group Chemistry, From Synthesis to the Life Science, Wiley-VCH, 2008. (c) K. Mailyan, J. A. Eickhoff, A. S. Minakova, Z. Gu, P. Lu, A. Zakarian, Chem. Rev. 2016, 116, 4441–4557. (d) B. Chen, U. Dingerdissen, J. G. E. Krauter, H. G. J. L. Rotgerink et al. Appl. Catal. A 2005, 280, 17–46. (e) V. Froidevaux, C. Negrell, S. Caillol, J. -P. Pascault, B. Boutevin, Chem. Rev. 2016, 116, 14181–14224. 4. https://njardason.lab.arizona.edu/sites/njardason.lab.arizona.edu/files/2018Top200PharmaceuticalRetailSalesPosterLowResFinalV2.pdf 5. H. Chen, S. Barreto, V. Solomin, C. Dubouilh-Benard, S. Couve-Bonnaire, J.-P. Bouillon, T. Castanheiro, Chem. Eur. J., 2025, e202500458.
IMPACTS ATTENDUS ET FINALITE	Les premières retombées attendues de ce projet de recherche concernent la publication des résultats scientifiques dans des revues internationales à comité de lecture. Cela contribuera à renforcer la visibilité de l'équipe dans le domaine de la synthèse organique, tout en affirmant son positionnement dans la recherche d'une chimie plus durable et dans l'exploration de nouvelles réactivités en mécanochimie. Ce projet permettra ainsi de faire de l'équipe de recherche et de l'institut CARMEN une référence en mécanosynthèse, tant au niveau national qu'international. Il ouvrira également la voie à d'éventuelles collaborations avec le monde industriel, mais aussi avec d'autres équipes académiques. À titre d'exemple, les premières recherches initiées dans le cadre du projet émergent MecaDiF ont déjà permis au porteur du présent projet d'être sollicité comme partenaire pour le dépôt d'une ANR PRC (MARMALADE), qui nécessitait des compétences en mécanosynthèse. Une autre retombée majeure attendue est la réussite à des appels à projets internationaux grâce aux résultats obtenus dans le cadre de cette recherche, ce qui renforcera la visibilité de l'équipe, du laboratoire et de l'établissement à l'échelle mondiale. Grâce au développement d'une chimie en flux continu à l'état solide, ce projet apportera une réelle valeur ajoutée à la plateforme NormandieFlowChem en y intégrant un nouvel axe de recherche. Il permettra notamment de mettre en place un nouveau mode de production à grande échelle, bien moins énergivore et complémentaire à ce qui est déjà en développement au sein de cette plateforme (Chimie en flux continu à l'état liquide). Ce projet ayant pour objectif de transformer la production de composés thérapeutique en une production moins couteuse, plus respectueuse de l'environnement en diminuant considérablement les risques chimiques, il s'inscrit parfaitement dans les objectifs de la plateforme NormandieFlowChem déjà présente au laboratoire CARMEN. Par ailleurs, ce projet s'inscrit pleinement dans la stratégie de l'Université de Rouen Normandie et est en accord avec sa politique actuelle, par l'envie de s'engager en faveur du développement durable (ex : la création de l'Institut T.URN). Ce projet permettra donc de renforcer la politique de l'URN pour lutter contre le changement climatique. La région Normandie constitue l'un des principaux bassins de l'industrie pharmaceutique en France, avec la présence d'acteurs majeurs tels qu'ORIL-SERVIER, NOVALIX, VALDEPHARM ou encore TFCHEM. Notre institut collabore régulièrement avec ces industries, notamment grâce à la plateforme Tremplin CARNOT I2C, qui facilite les interactions entre les laboratoires académiques et le monde industriel.

	Dans ce contexte, un transfert de technologie vers les entreprises normandes nous semble tout à fait envisageable, compte tenu de l'intérêt croissant que suscite la mécano chimie auprès des industriels souhaitant réduire leur impact environnemental et leurs coûts de production. En effet, l'intégration de cette technologie dans les chaînes de production de principes actifs ou de composés de synthèse représente une véritable opportunité pour ces industries et de réindustrialisation. Elle permettrait notamment de développer de nouveaux procédés d'industrialisation, tout en apportant un haut niveau d'innovation dans la fabrication de composés thérapeutiques en diminuant les coût et l'impact sur l'environnement. Ce transfert aurait donc des retombées significatives, sur ces industries, qui se répercutera naturellement sur notre laboratoire et la région Normandie. La réussite de ce projet contribuera également à renforcer l'attractivité de nos laboratoires académiques ainsi que de l'Université de Rouen Normandie, en valorisant une recherche en chimie organique innovante et en phase avec les enjeux actuels. Cela participera à faire rayonner notre région aux niveaux national et international, en attirant davantage d'étudiants et de chercheurs. Enfin, ce projet s'inscrit dans une volonté de réconcilier la chimie avec la société, en montrant qu'elle peut être un moteur de durabilité. Ce message est particulièrement pertinent en Normandie, qui est un pôle majeur de l'industrie pharmaceutique et plus généralement chimique en France, où un accident industriel majeur s'est produit en 2019 dans la ville de Rouen, au cours duquel une grande quantité de produits chimiques liquides a brûlé (accident de Lubrizol). En définitif, ce projet permettra d'accentuer la visibilité de la région Normandie dans l'enseignement supérieur, en recherche scientifique, mais surtout dans le domaine de la chimie tout en faisant de la Normandie une place forte dans le développement de procédés beaucoup plus respectueux de l'environnement.
RESULTATS	
MODALITES DE FINANCEMENT	BUDGET TOTAL : 331 400 €
Niveau de soutien FEDER / FSE / FAEDER	198 840 €
Niveau de soutien région	132 560 €
Nombres de personnes travaillant sur le projet	3 post-doctorants
L'Europe s'engage en Normandie avec le Fonds Européen de Développement Régional	