

# La photochimie organique et ses applications industrielles

Norbert Hoffmann est directeur de recherche au Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) à l'Institut de Chimie Moléculaire (ICMR) de l'Université de Reims-Champagne-Ardenne<sup>1</sup>.

La réputation de l'industrie chimique a longtemps été celle d'une industrie très polluante. Les images de la **Figure 1**

illustrent la situation à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle et au début du XX<sup>e</sup> siècle.



Figure 1

L'industrie chimique au début du XX<sup>e</sup> siècle était très polluante.

1. [www.univ-reims.fr](http://www.univ-reims.fr)



**Figure 2**

Giacomo Ciamician (1857-1922) : « Sur des paysages arides des colonies industrielles vont apparaître sans fumée et sans cheminée ; des forêts de tubes en verre vont couvrir les plaines ; des édifices en verre vont pousser partout. À l'intérieur de ceux-ci vont se développer des processus photochimiques qui jusqu'ici étaient gardés secrets par les plantes, mais qui vont être maîtrisés par l'industrie des hommes, qui vont même savoir les rendre plus fructueux ; ce qui n'est pas une priorité pour les plantes en devient une pour l'humanité ».

Source : d'après C. Ciamician (1912). *Science*, 36 : 385.

Pourtant en 1912, le grand chimiste italien Giacomo Ciamician (**Figure 2**) a présenté une vision d'une industrie chimique non polluante basée sur des réactions photochimiques.

Il avait dès 1908 présenté devant la Société Chimique de France sa vision d'une industrie chimique non polluante basée sur des réactions enzymatiques et photochimiques comme celles des plantes vertes (**Encart : « Le début de la chimie verte »**), qui produisent environ  $2.10^{11}$  tonnes

de biomasse<sup>2</sup> grâce à la photosynthèse (**Figure 3**).

## 1 La photosynthèse et les réactions photochimiques

### 1.1. Le processus de photosynthèse

La photosynthèse est la transformation par les plantes du dioxyde de carbone  $CO_2$  en

2. Biomasse : matière organique d'origine végétale, animale, bactérienne ou fongique (champignons).

### LE DÉBUT DE LA CHIMIE VERTE

Le 6 juin 1908, dans sa conférence « Sur les actions chimiques de la lumière », devant la Société Chimique de France à Paris, Giacomo Ciamician a présenté pour la première fois les concepts de la chimie verte :

« [...] Mais, outre les ferments, il y a un autre agent qui est de la plus grande importance, pour les plantes du moins, et dont l'influence sur les processus organiques mérite une étude profonde : c'est la lumière » (G. Ciamician, *Bull. Soc. Chim. Fr.* [4] 1908, 3, i-xxvii).



**Figure 3**

$1,7.10^{11}$  tonnes/an de biomasse sont produites par les plantes vertes en utilisant la photosynthèse.

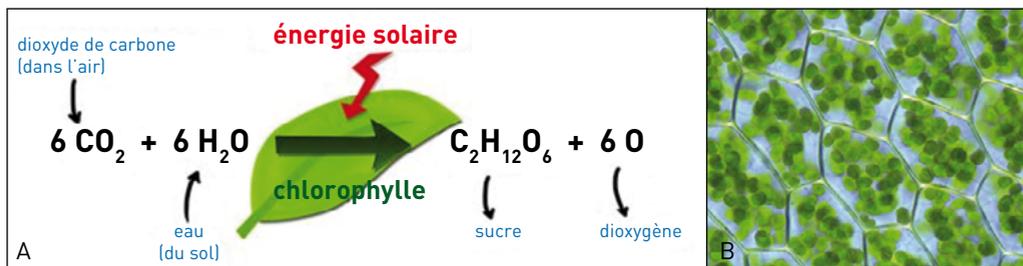


Figure 4

La réaction de photosynthèse dans des cellules de feuilles (B : vue au microscope).

biomasse, et dans un premier temps, en sucre (Figure 4).

Le rendement énergétique de la photosynthèse est toutefois peu efficace (1-5 %) (voir le Chapitre de M. Fontecave dans cet ouvrage *Chimie et lumière*, EDP Sciences, 2021). Cela est dû au fait que la photosynthèse est un processus très complexe appelé cycle de Calvin, qui se déroule en trois étapes dans les systèmes biologiques (Figure 5) et permet la transformation du  $\text{CO}_2$  en composés organiques pouvant être utilisés par l'organisme. Le cycle de Calvin est alimenté par des molécules NADPH et ATP, riches en énergie. Ces composés sont produits à partir des précurseurs  $\text{NADP}^+$  et

ADP respectivement par les photosystèmes I et II. Un photosystème est un ensemble constitué par des protéines et des pigments, dont la chlorophylle que l'on trouve dans les cellules végétales. Il absorbe les photons de la lumière dans la photosynthèse.

### 1.2. Les réactions photochimiques

L'objectif est d'activer une molécule par absorption de la lumière pour déclencher une réaction chimique, et d'utiliser ces réactions photochimiques pour transformer directement plus efficacement la matière.

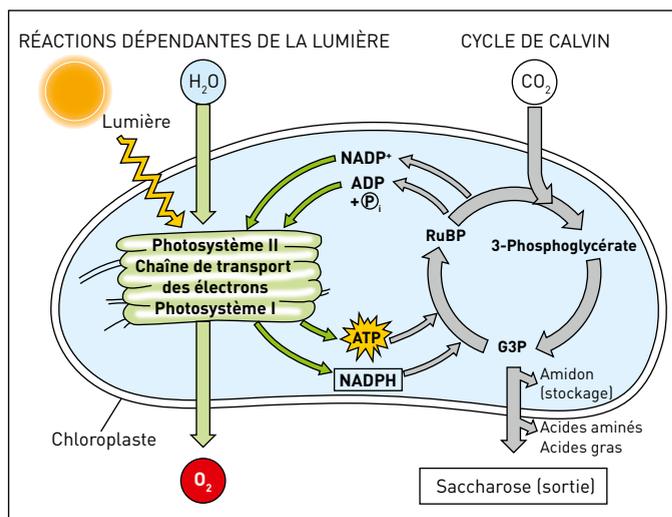
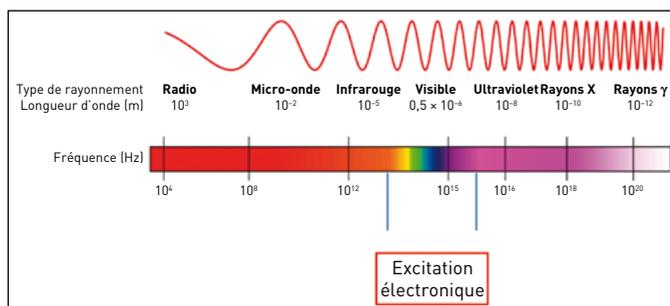


Figure 5

Processus complexe se déroulant dans une cellule au cours de la photosynthèse (efficacité de la transformation : 1-5 %).

Figure 6

Spectre en fréquences et en longueurs d'onde de la lumière.



Les réactions photochimiques, comparées avec des réactions classiques thermiques, sont caractérisées par le fait que l'absorption de radiations lumineuses (Figure 6) excite électroniquement les molécules, ce qui change complètement leur réactivité. La répartition des électrons dans la molécule est modifiée.

Prenons l'exemple d'une fonction carbonyle. (Figure 7). Une fonction carbonyle est caractérisée, notamment, par une charge partiellement négative localisée du côté de l'atome d'oxygène et par une charge partiellement positive plutôt localisée sur l'atome de

carbone. Après absorption de la lumière, la polarité est inversée, et on retrouve une charge partiellement positive du côté de l'oxygène, tandis que la charge partiellement négative est déplacée sur l'atome de carbone.

Cette modification de la polarité et de la configuration électronique modifie la structure de la fonction carbonyle (Figure 8). Aussi la structure change. À l'état fondamental, les trois substituants se trouvent dans un plan, alors qu'à l'état excité la molécule possède une structure pyramidale.

Après absorption de la lumière, à l'état excité l'oxygène devenu

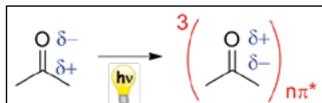
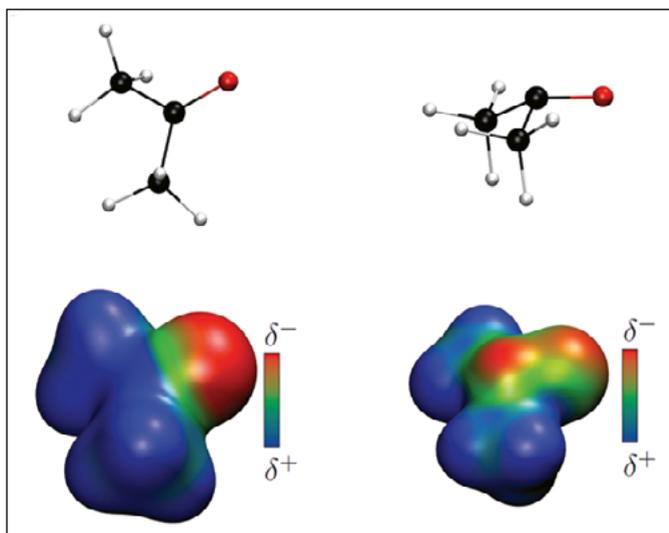


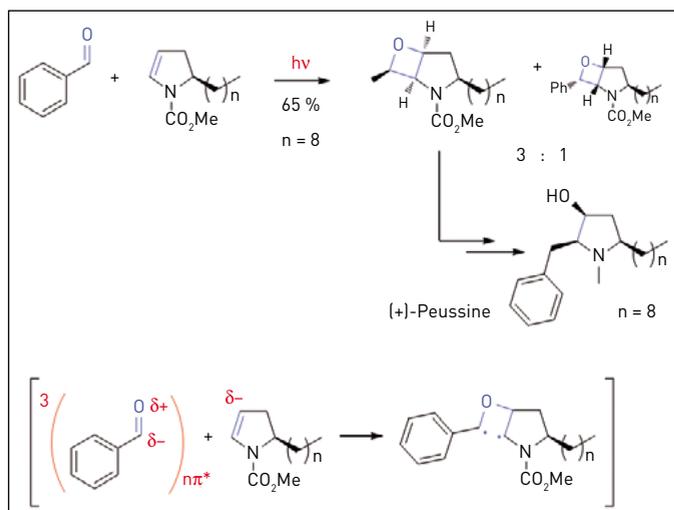
Figure 7

Inversion de polarité de la fonction carbonyle après absorption de lumière.

Figure 8

La modification de la polarité et de la configuration électronique de la fonction carbonyle modifie sa structure.





**Figure 9**

Photosynthèse de la (+)-Peussine utilisant la réaction de Paternò-Büchi.

Source : d'après T. Bach, H. Bummerhop, K. Harms (2000). *Chem. Eur. J.*, 6 : 3838.

électrophile peut donc attaquer un alcène du côté où ce dernier porte une charge partiellement négative, ce qui permet de former des cycles à 4 chaînons avec un oxygène. La **Figure 9** montre l'exemple de la réaction de Paternò-Büchi, qui a été utilisée comme étape clé pour réaliser la synthèse d'un produit naturel, la Peussine.

Ces propriétés particulières des réactions photochimiques, appliquées à la synthèse organique, permettent de simplifier et raccourcir les synthèses multi-étapes. De nombreuses familles de composés deviennent accessibles ou plus facilement accessibles. Des réactions dans des structures supramoléculaires telles que les cristaux sont facilement réalisées. La chimie redox des composés organiques est enrichie. Les réactions photoredox catalysées avec

la lumière visible ont significativement contribué à la renaissance fulgurante de la photochimie appliquée en synthèse organique. Les différentes formes de catalyse sont favorablement influencées. Dans de nombreuses réactions, le photon est un réactif qui ne laisse pas de trace et les transformations sont souvent faciles à transposer à l'échelle industrielle : l'utilisation des microréacteurs et des procédés en flux continu facilitent les transformations photochimiques.

Pour toutes ces raisons, et pour des raisons économiques et écologiques, les réactions photochimiques sont devenues incontournables pour l'industrie et sont utilisées par des grands groupes de la chimie et de la pharmacie (**Figure 10**). La lumière est considérée comme un réactif du XIX<sup>e</sup> siècle.

**Figure 10**

De grands groupes de l'industrie chimique et de l'industrie pharmaceutique utilisent des réactions photochimiques.



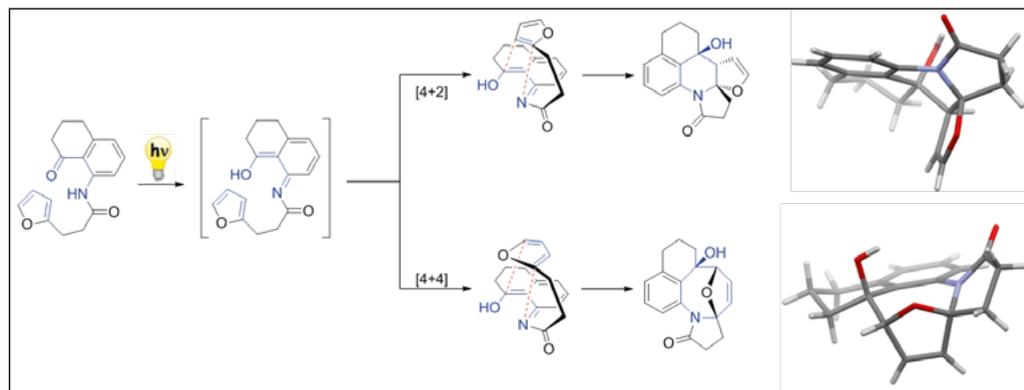


Figure 11

Synthèse divergente où par seule action de la lumière les réactifs réagissent sur eux-mêmes.

Source : Mukhina A., Kumar N.N.B., Arisco T.A., Valiulin R.A., Metzel G.A., Kutateladze A.G. (2011). *Angew. Chem. Int. Ed.*, 50 : 9423.

## 2 Des applications industrielles de la photochimie

L'exemple de synthèse divergente présentée sur la **Figure 11** montre qu'à partir de molécules relativement simples, on peut en une étape, par simple irradiation lumineuse, créer une grande complexité moléculaire.

Les cycles à huit chaînons sont difficiles à synthétiser par les méthodes classiques de la chimie organique et ces molécules possèdent une structure complexe dans les trois dimensions. C'est l'objectif quand on recherche de nouveaux

produits, de nouvelles molécules biologiquement actives. La **Figure 12** montre un exemple de la grande diversité et de la complexité de molécules obtenues par photochimie.

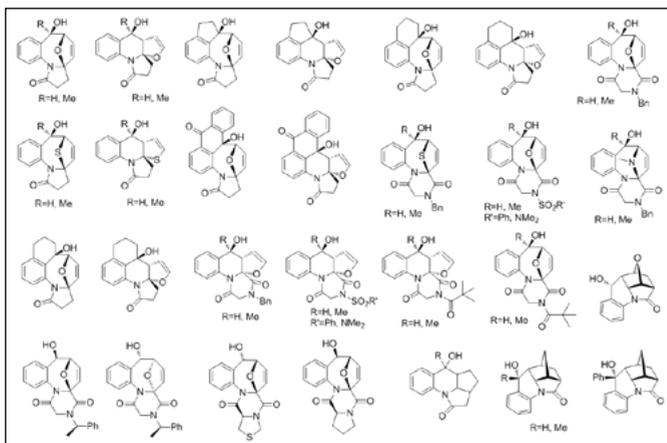
### 2.1. La réaction de cycloaddition [2+2+2] d'alcynes et de nitriles

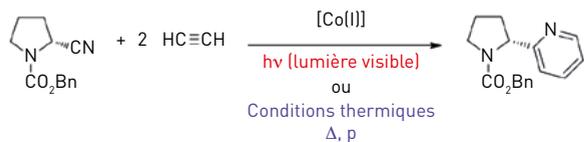
La réaction de Vollhardt est la réaction, en présence d'un complexe de cobalt comme catalyseur, d'une fonction nitrile avec deux fonctions alcynes pour former des pyridines (**Figure 13**). Elle est favorablement influencée quand on opère sous irradiation avec la

Figure 12

La photochimie permet de créer de nouvelles molécules d'une grande complexité moléculaire.

Source : Mukhina A., Kumar N.N.B., Arisco T.A., Valiulin R.A., Metzel G.A., Kutateladze A.G. (2011). *Angew. Chem. Int. Ed.*, 50 : 9423.





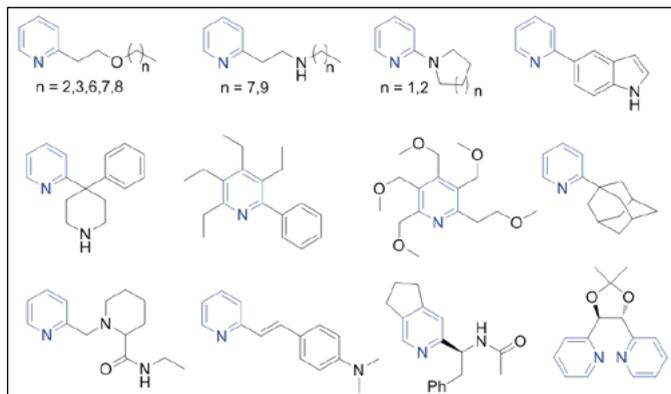
| Méthode   | CpCo(cod) (mol %) | Conditions |         |       | Rendement (%) |
|-----------|-------------------|------------|---------|-------|---------------|
|           |                   | T (°C)     | p (atm) | t (h) |               |
| Thermique | 0,5               | 25         | 1       | 4     | 90            |
|           | 3,2               | 110        | 14      | 22    | 82            |



**Figure 13**

Réaction de Vollhardt : cycloaddition [2+2+2] d'alcynes et de nitriles. Comparaisons des conditions thermiques et photochimiques.

Source : d'après Heller B. (1999). *Nachr. Chem. Tech. Lab.*, 47 : 9.



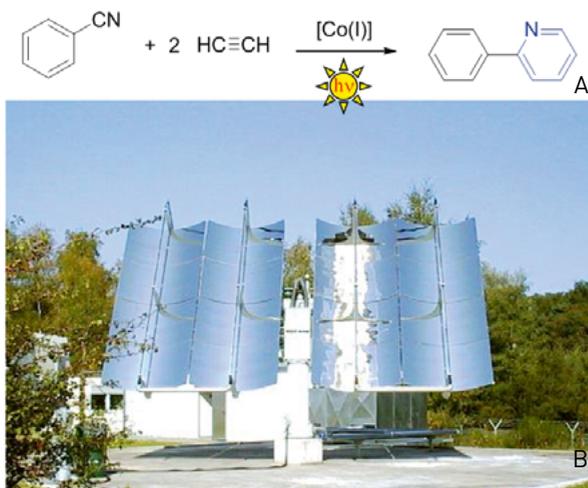
**Figure 14**

Exemples de dérivés pyridine obtenus par photocycloaddition [2+2+2] d'alcynes et de nitriles.

lumière visible, ce qui permet de réduire la charge catalytique et de réaliser la réaction à température ambiante, à pression atmosphérique. La réaction est ainsi plus rapide, avec des rendements plus élevés. Cela présente un avantage car les solutions qui contiennent de l'acétylène (HCCH) sous pression deviennent explosives quand on les chauffe.

La réaction de Vollhardt dans les conditions photochimiques permet de synthétiser une grande variété de dérivés pyridine plus ou moins complexes (Figure 14).

Cette réaction (Figure 15A) a été effectuée à l'échelle semi-industrielle en utilisant la lumière solaire (Figure 15B). La solution réactionnelle circule



**Figure 15**

A) Un exemple de cycloaddition [2+2+2] de deux alcynes sur un nitrile à l'aide de miroirs paraboliques (B).

Source : Jung C., Funken K.-H., Ortner J. (2005). *Photochem. Photobiol. Sci.*, 3 : 409.

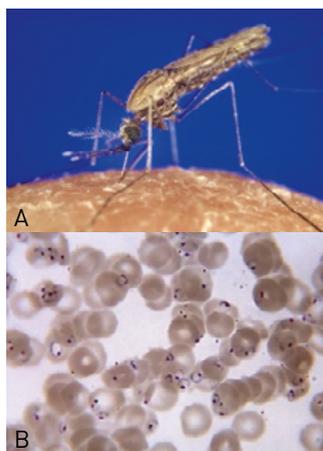


Figure 16

Le paludisme est transmis par un moustique, *Anopheles* (A). La cause est un parasite (*Plasmodium*), qui agit par colonisation et destruction des globules rouges (B).

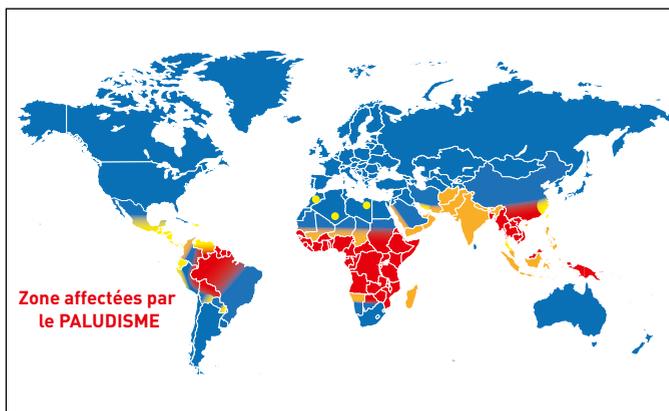
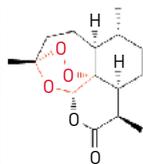


Figure 17

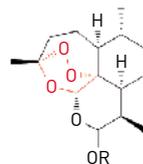
Le paludisme dans le monde : en bleu : les zones non affectées par le paludisme ; en jaune : les zones légèrement affectées ; en orange : les zones moyennement affectées ; en rouge : les zones très affectées.

Figure 18

L'armoise est une plante connue dans la médecine traditionnelle chinoise contre le paludisme, la molécule active est l'artémisinine.



Artémisinine



R = H, Dihydroartémisinine  
 R = Me, Artéméthér  
 R = Et, Artééthér  
 R = CO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Na  
 Artésunate



Figure 19

屠呦呦, Youyou Tu, prix Nobel en médecine 2015 pour sa découverte des propriétés de l'artémisinine.

dans la ligne focale des miroirs paraboliques solaires. La sélectivité de cette réaction est très bonne (96,5 %). L'utilisation de la lumière solaire comme source d'énergie ou comme réactif permet des transformations chimiques à l'échelle industrielle<sup>3</sup>.

## 2.2. Le traitement du paludisme : fabrication de l'artémisinine

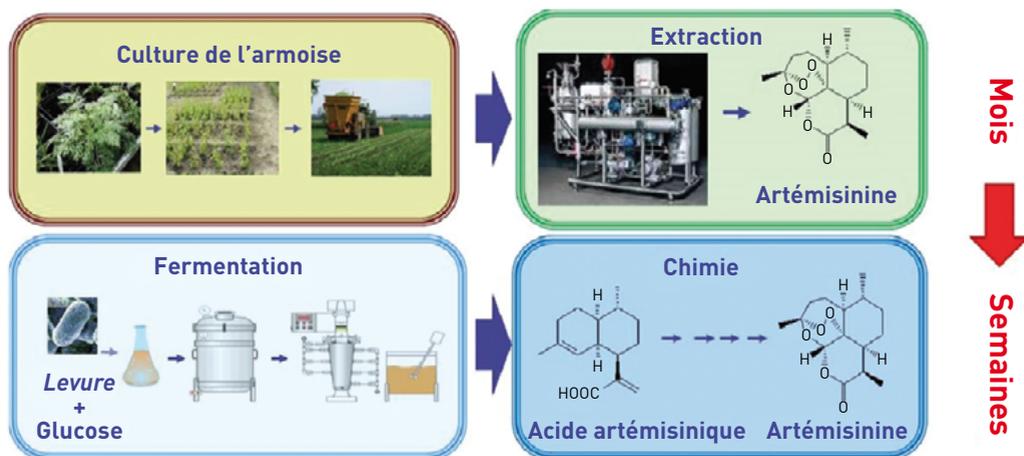
Le paludisme (Figure 16) est la maladie infectieuse la

plus fréquente, avec 214 millions de malades et plus de 400 000 décès dans le monde (Figure 17).

La médecine traditionnelle chinoise utilise un composé très actif contre le paludisme : l'artémisinine (Figure 18). Le prix Nobel de médecine 2015 a été décerné à Mme Youyou Tu pour cette découverte (Figure 19).

Traditionnellement, l'artémisinine était obtenue par extraction à partir de l'armoise. Un procédé combinant les biotechnologies et la photochimie a récemment été développé

3. Oelgemöller M. (2016). *Chem. Rev.*, 116 : 9664.



(Figure 20). Ce dernier permet une production rapide sur grande échelle.

La partie chimique du procédé de fabrication est représentée sur la Figure 21. L'acide artémisinique, obtenu par le processus biotechnologique, est réduit, puis une photo-oxygénation est effectuée. Dans cette photo-oxygénation, l'oxygène électriquement excité conduit à la formation des hydroperoxydes.

Une transformation thermique (réarrangement de Hock) génère un énoïl, qui est oxydé par l'oxygène en hydroperoxyde, qui immédiatement se cyclise pour former le produit final : l'artémisinine.

Différents systèmes ont été ou sont actuellement développés pour réaliser cette production en continu (Figure 22). La préparation en laboratoire utilise un réacteur Vortex dans lequel

Figure 20

Procédé de fabrication de l'artémisinine.

Source : Turconi J., Mackiewicz P. (2018). *L'Act. Chim.*, 425 : 39.

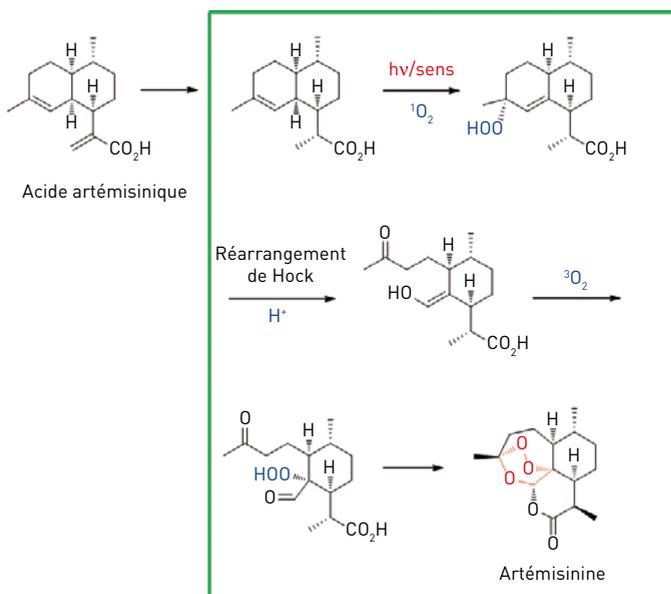
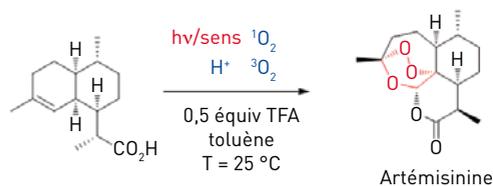


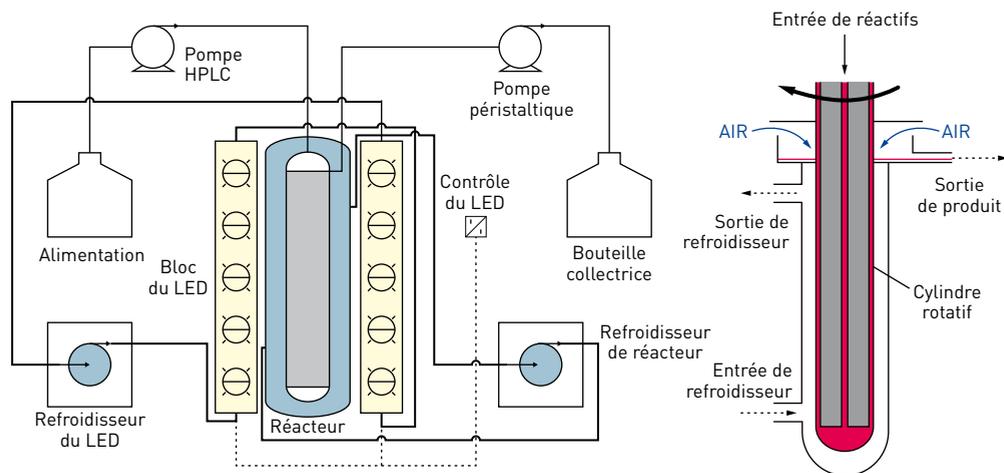
Figure 21

Photosynthèse de l'artémisinine à partir de l'acide artémisinique.

Source : Lévesque F., Seeberger P.H. (2012). *Angew. Chem. Int. Ed.*, 51 : 1709.



**Réacteur Vortex : 8 mL**  
**Rotation : 4 000 rpm**  
**LED**  
**Flux : 0,5 mL.min<sup>-1</sup> (0,05 M)**  
**sens : TPP 0,5 mol%**  
**Productivité : 0,75 mmol.h<sup>-1</sup> (0,21 g.h<sup>-1</sup>)**  
**Rendement espace temps (sty) : 0,094 mmol h<sup>-1</sup>.mL<sup>-1</sup> (0,03 g.h<sup>-1</sup>.mL<sup>-1</sup>)**  
**Conversion : 100 %, rendement : 50 %**



**Figure 22**

La production d'artémisinine au laboratoire.

Source : d'après Lee D.S., Amara Z., Clark C.A., Xu Z., Kakimpa B., Morvan H.P., Pickering S.J., Poliakoff M., George M.W. (2017). *Org. Process Res. Dev.*, 21 : 1042.

la solution réactionnelle entre par le centre d'un cylindre en rotation. La rotation permet de mélanger la solution avec l'air et l'ensemble est irradié par des LED. Ce montage permet de préparer l'artémisinine avec une productivité de 0,21 g/h. Avec des réacteurs plus classiques, la production industrielle conduit à une production annuelle entre 50 et 60 tonnes (Figure 23).

### 2.3. Fabrication des parfums

La photo-oxygénation<sup>4</sup> est connue et appliquée depuis

4. Photo-oxygénation : réaction dans laquelle une molécule de dioxygène est ajoutée au produit final.

longtemps notamment dans la production des parfums (Figure 24). On peut citer la photo-oxygénation du citronellol en oxyde de rose, utilisé dans la fabrication des produits de masse tels que les savons (Figure 25).

### 2.4. Valorisation de la biomasse en chimie fine

La valorisation non alimentaire de la biomasse est devenue un domaine très important. Elle est utilisée comme ressource renouvelable pour la chimie fine. Prenons l'exemple du furfural, un composé qui peut être obtenu à partir des déchets

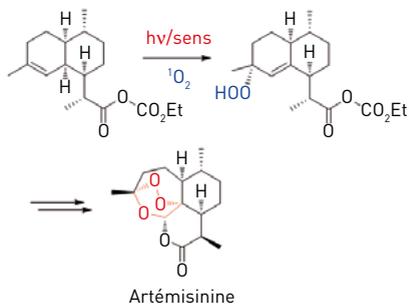


Figure 23

Production industrielle de l'artémisinine chez Sanofi.  
 Source : Turconi J., Mackiewicz P. (2018).  
 L'Act. Chim., 425 : 39.



Figure 24

Installation de l'industrie chimique pour la production de parfums.

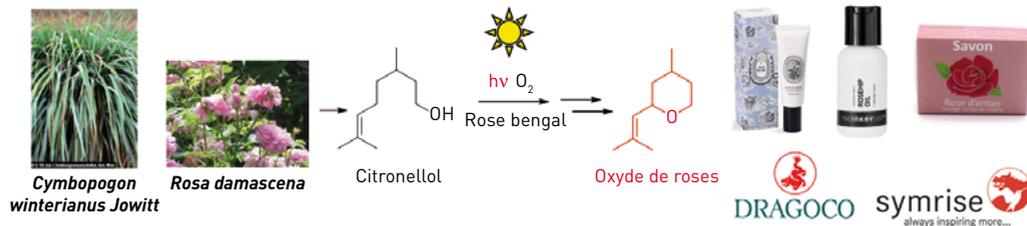
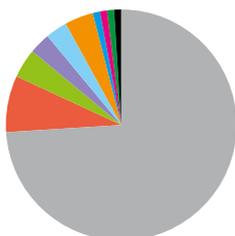
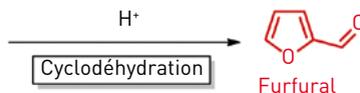


Figure 25

Cymbopogon winterianus Jowitt et Rosa damascena sont des plantes utilisées dans la synthèse d'un oxyde de rose pour fabriquer des produits tels que savons et parfums.

Figure 26

Production de furfural à partir de biomasse contenant des pentoses ou hémicelluloses, qui, en présence d'acide, se déshydratent et forment le furfural.



|  |
|--|
| ■ Europe de l'Ouest (8 %)                    |
| ■ États-Unis (4 %)                           |
| ■ Autres pays d'Asie (3 %)                   |
| ■ Amérique centrale et Amérique du Sud (3 %) |
| ■ Afrique (4 %)                              |
| ■ Europe centrale et orientale (1 %)         |
| ■ Moyen-Orient (1 %)                         |
| ■ Japon (1 %)                                |
| ■ Autre (1 %)                                |
| ■ Chine (74 %)                               |

Figure 27

La consommation mondiale de furfural est largement dominée par la Chine.

de l'agriculture, riches en pentoses<sup>5</sup> ou hémicelluloses<sup>6</sup> (Figure 26).

La production annuelle de furfural, fortement dominée par la Chine, y compris pour la consommation, est estimée actuellement jusqu'à un million de tonnes par an. L'Europe Occidentale est en deuxième

position, mais loin derrière la Chine (Figure 27).

La photo-oxygénation du furfural permet de synthétiser l'hydroxyfuranol (Figure 28). Au laboratoire, cette réaction est effectuée à l'échelle de 100 à 200 g dans un volume d'1 litre avec des rendements supérieurs à 90 %.

À l'échelle semi-industrielle, la réaction est effectuée avec la lumière solaire avec pratiquement la même efficacité. La solution réactionnelle circule dans la ligne focale de miroirs paraboliques (Figure 29).

5. Pentoses : famille de glucides avec cinq carbones, de formule brute  $C_5H_{10}O_5$ , possédant une fonction carbonyle.

6. Hémicellulose : constituant des parois cellulaires végétales, majoritairement fait d'unités pentose.



Volume : 1000 mL  
Quantité : 100-200 g  
400 W (lampe à vapeur de mercure haute pression)  
Conversion : 100 %, rendement : > 90 %

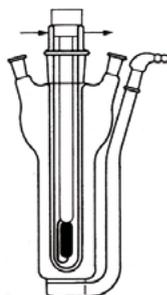
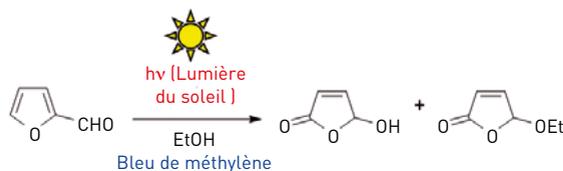


Figure 28

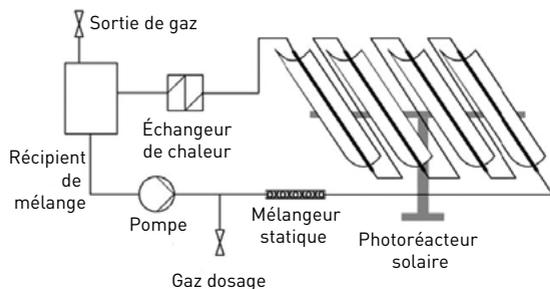
La photo-oxygénation du furfural en hydroxyfuranol en laboratoire.



Conversion : 98 %  
 Rendement : 94 %  
 Sélectivité 96 %  
 après 5,5 h d'irradiation

3,61 kg Furfural dans 35 L éthanol (1,1 M)

Plataforma Solar de Almeria



L'hydroxyfuranone, lui-même, est un réactif-plaforme intéressant. Il peut être utilisé pour synthétiser une grande variété de produits biologiquement actifs ou de produits naturels (Figure 30) comme la camptothécine. L'hydroxyfuranone est aussi une molécule de base utilisée pour synthétiser d'autres molécules d'intérêt industriel, notamment des

produits de masse comme les insecticides, fongicides, etc.

Prenons l'exemple de la synthèse des tensioactifs à partir de l'hydroxyfuranone. Rappelons qu'un tensioactif possède une tête hydrophile, qui interagit facilement avec de l'eau, et une queue hydrophobe, qui possède une affinité pour la matière grasse, d'où

Figure 29

Photo oxydation du furfural à la lumière solaire.

Source : d'après Esser P., Pohlmann B., Scharf H.-D. (1994). *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 33 ; 2009.

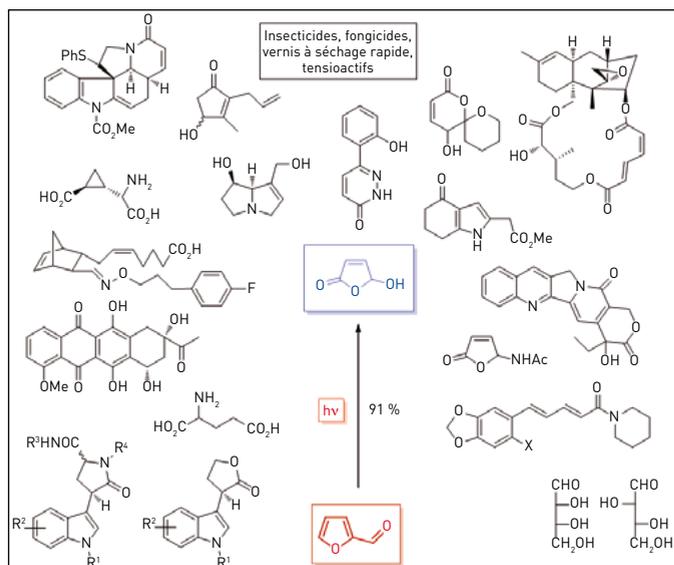


Figure 30

L'hydroxyfuranone est un synthon polyvalent, c'est le précurseur de nombreux produits.

Figure 31

A) Un tensioactif possède une tête hydrophile et une queue hydrophobe. B) Les queues hydrophobes des tensioactifs forment des micelles autour de la matière grasse favorisant ainsi le lavage.

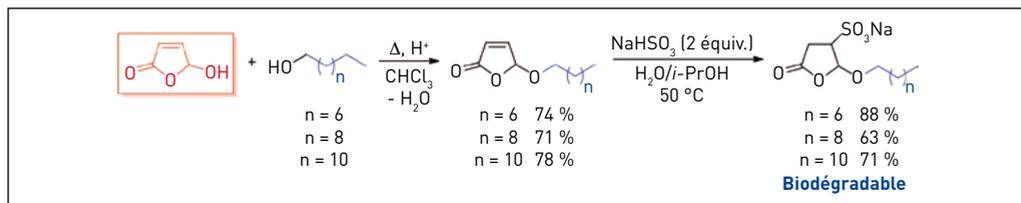
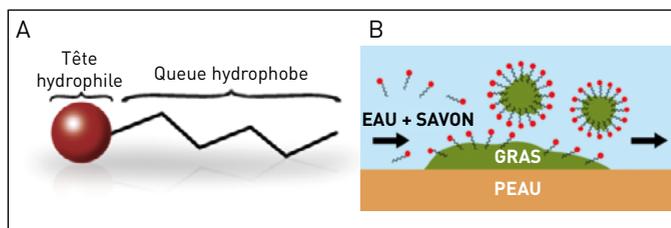


Figure 32

Schéma de la synthèse d'un tensioactif anionique biodégradable à partir d'hydroxyfuranone.

Source : Gassama A., Ernenwein C., Youssef A., Agach M., Riguet E., Marinković S., Estrine B., Hoffmann N. (2013). *Green Chem.*, 15 : 1558.

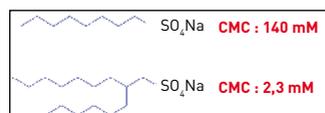


Figure 33

Des tensioactifs commerciaux ayant des concentrations micellaires critiques faibles.

Source : Gassama A., Ernenwein C., Youssef A., Agach M., Riguet E., Marinković S., Estrine B., Hoffmann N. (2013). *Green Chem.*, 15 : 1558.

Tableau 1

Concentration micellaire critique (CMC) en mmol/L du tensioactif créé en fonction de la longueur *n* de sa chaîne aliphatique et de la température.

| n  | T (°C) | CMC (mM) |
|----|--------|----------|
| 6  | 25     | 2,562    |
| 8  | 25     | 3,224    |
| 10 | 50     | 3,935    |



Camptotheca acuminata

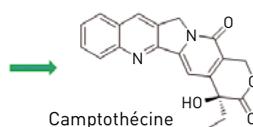


Figure 34

Camptotheca acuminata, plante dont on extrait la molécule camptothécine.

l'application des tensioactifs aux lavages (Figure 31).

Pour synthétiser ce type de molécule à partir de l'hydroxyfuranone, celui-ci a été transformé avec des alcools gras (Figure 32). Des alcools gras sont également obtenus à partir de la biomasse. Pour renforcer le caractère polaire, une fonction sulfate ( $-\text{SO}_3^-$ ) a été introduite, conduisant à des tensioactifs anioniques biodégradables.

Ils possèdent une concentration micellaire critique<sup>7</sup> faible (Tableau 1), paramètre qui décrit l'efficacité des tensioactifs. Les valeurs obtenues sont de l'ordre de celles des produits commerciaux les plus efficaces (Figure 33).

La camptothécine est un produit naturel d'intérêt pharmaceutique car c'est un inhibiteur de l'ADN topoisomérase, dont l'activité est utilisée dans la thérapie des cancers. La molécule de camptothécine extraite de la plante est également utilisée

7. Concentration micellaire critique : concentration en tensioactif dans un milieu à partir de laquelle des micelles se forment.

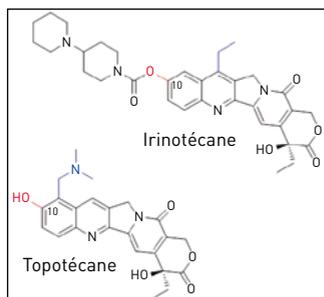


Figure 35

En oxydant la camptothécine en position 10 (en rouge), on obtient des molécules plus efficaces.

dans la médecine traditionnelle chinoise (Figure 34). Pour augmenter son efficacité pharmaceutique, il faut introduire des substitués, en particulier, il faut oxyder en position 10 (Figure 35).

L'oxydation se fait facilement sur l'azote de l'entité pyridine. Une réaction photochimique (Figure 36) permet de transférer cet état d'oxydation sur l'azote en position 10. Cette transformation se produit en milieu acide.

La production industrielle de cette molécule est réalisée dans un réacteur à lit plan et en flux continu (Figure 37). Ces réacteurs doivent posséder un trajet optique<sup>8</sup> faible, afin d'utiliser des solutions très concentrées pour économiser du solvant.

Si on compare les résultats obtenus avec ces nouveaux réacteurs par rapport aux résultats obtenus dans des réacteurs conventionnels « batch », on constate que le rendement est significativement augmenté et la concentration est multipliée par six (Tableau 2).

8. Trajet optique : distance qu'aurait parcourue la lumière dans le vide pendant la durée qu'elle met à effectuer le trajet dans le milieu donné.

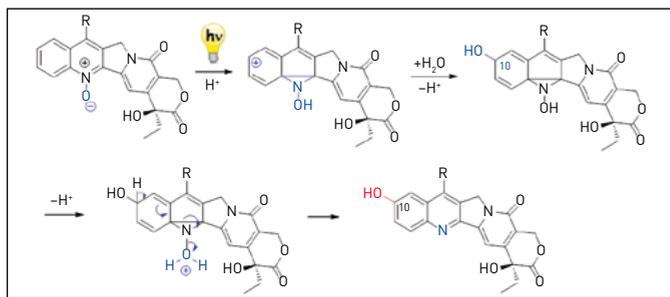


Figure 36

Mécanisme de photo-oxydation de la camptothécine en position 10.

Source : Swada S., Okajima S., Aiyama R., Nokada K., Furuta T., Yokokura T., Sugino E., Yamaguchi K., Miyasaka T. (1991). *Chem. Pharm. Bull.*, 39 : 1446.

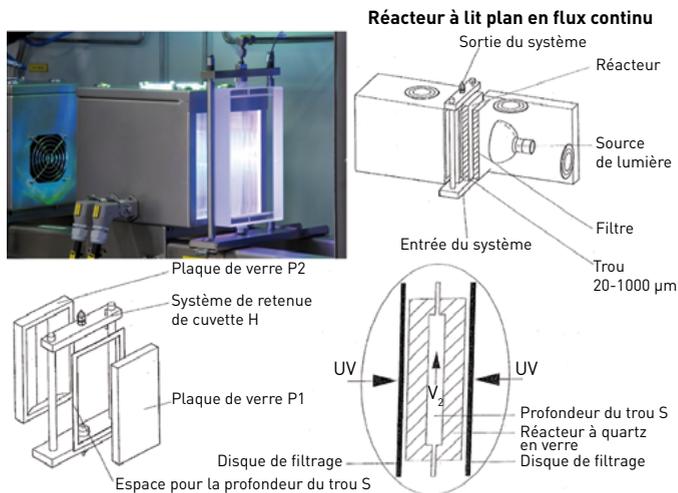


Figure 37

Réacteur photochimique à lit plan en flux continu.

Source : Werner S., Seliger R., Rauter H., Wissmann F. (2009). EP 2 065 387 A2, US 2009/0143588 A1.

Tableau 2

Comparaison du taux de conversion, du rendement et de la concentration en molécules thérapeutiques recherchées entre deux réacteurs différents.

|                    | Batch | Microréacteur |
|--------------------|-------|---------------|
| Conversion (%)     | 85    | 95            |
| Rendement (%)      | 50    | 90            |
| Concentration (w%) | 0,1   | 0,6           |

Figure 38

Photo-oxydation industrielle de la camptothécine. Douze réacteurs en parallèle permettent une production de 2 kg/jour de molécules (solution : environ 330 L/jour).

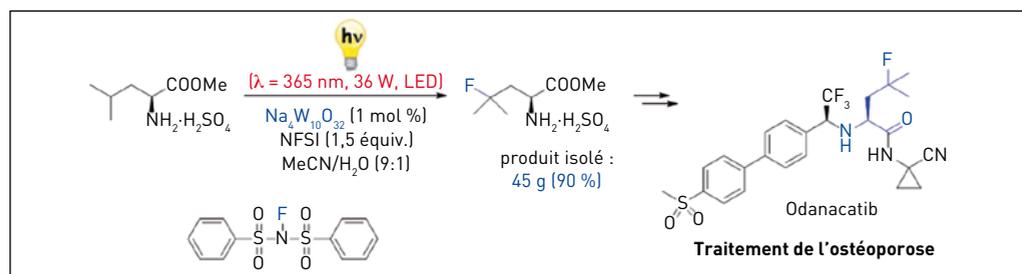


Figure 39

Synthèse d'un composé utilisé pour le traitement de l'ostéoporose.

Source : Halperin S.D, Kwon D., Holmes M., Regalado E.L., Campeau L.-C., DiRocco D.A., Britton R. (2015). *Org. Lett.*, 17 : 5200.

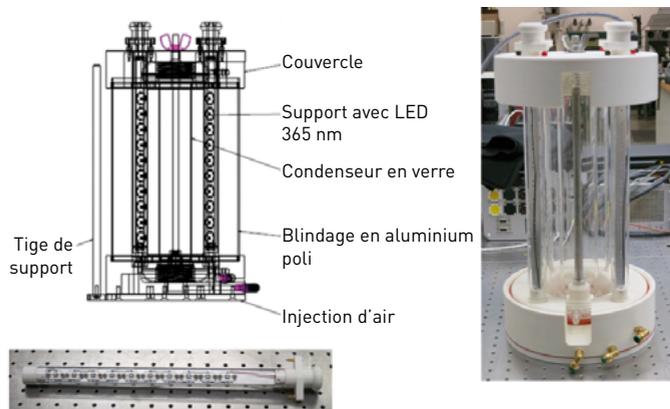


Figure 40

Réacteur en flux continu utilisé pour la synthèse de l'odanacatib.

La productivité (1 g/h) a été multipliée par mille avec ce nouveau réacteur, comparé au réacteur batch conventionnel (1 mg/h).

Source : Réimprimé (adapté) avec l'autorisation de Shira D., Halperin D., Kwon M., Holmes E.L., Regalado L.-C., Campeau DiRocco D.A., Britton R. (2015). *Org. Lett.*, 17 : 5200.  
 Copyright (2020) American Chemical Society.

Douze réacteurs plans sont assemblés en parallèle dans le procédé industriel, ce qui permet une production de 2 kg par jour avec 330 litres de solvant (Figure 38).

## 2.5. Le traitement de l'ostéoporose

Le dernier exemple concerne la réaction de photo-rédox catalytique de la synthèse d'un composé fluoré utilisé dans le traitement de l'ostéoporose (Figure 39). Un atome de fluor est sélectivement introduit dans le composé de départ : dérivé de la leucine. Le composé obtenu fait partie de ce composé biologiquement actif pour le traitement de l'ostéoporose.

Pour optimiser cette réaction, un petit réacteur en flux continu a été construit (Figure 40) qui permet une production de 1 g par heure. Dans un réacteur conventionnel, la production n'est que de 1 mg par heure.

## **La renaissance de la photochimie**

L'intérêt scientifique et sociétal de la photochimie est reconnu depuis plus de cent ans. Ces réactions sont même à la base de la naissance de la chimie verte à cette période. Au cours des années, des activités importantes et de haut niveau scientifique ont été menées dans ce domaine dans la recherche académique et industrielle, notamment en France.

Après un arrêt soudain de ce domaine de recherche avec l'argumentation que les réactions photochimiques ne contribueraient pas au développement de la méthodologie en synthèse organique (MSO), on constate à partir de 2008 une renaissance fulgurante, initiée aux États-Unis, des applications des réactions photochimiques en synthèse organique. Depuis 2016 environ, ces réactions possèdent un intérêt colossal dans l'industrie chimique et pharmaceutique, et on les considère maintenant comme incontournables.

