

La chimie verte, catalyseur de l'innovation

Résumé Il y a une dizaine d'années, sous l'impulsion d'une réglementation de plus en plus stricte, Novartis a commencé à explorer le domaine de la catalyse micellaire et a eu la chance de découvrir certaines techniques qui ont rapidement permis l'application de cette technologie dans son portefeuille de développement. En parallèle, une puissante boîte à outils de chimie a été construite pour une meilleure compréhension de ces systèmes micellaires. L'effet de compartimentation qui doit être bien compris et maîtrisé pour tirer tous les avantages de la technologie est particulièrement important. Cet article illustre ce développement, plus spécifiquement pour les couplages croisés de type Suzuki-Miyaura, et met en évidence l'impact de cette technologie.

Mots-clés Durabilité, tensioactif, micelles, catalyse, nanoparticules.

Abstract Green chemistry: a catalyst for innovation

About a decade ago, prompted by regulatory pressure, Novartis entered the field of micellar catalysis and were fortunate to discover some enabling techniques that rapidly allowed for application and deep impact of the technology within his development portfolio. In parallel, a powerful toolbox of chemistry have been built for a better understanding of such systems. Of particular importance is the compartmentalization effect that needs to be well understood and mastered to get all the benefits of the technology. This article illustrates this development, more specifically for Suzuki-Miyaura cross-couplings, and highlights the impact of the technology.

Keywords Sustainability, surfactant, micelles, catalysis, nanoparticles.

Il ne se passe pas un jour sans que l'on entende des nouvelles alarmantes sur le changement climatique ou sur le rythme effréné auquel le monde se développe. Il est de notre responsabilité, et plus particulièrement aux scientifiques, de changer la culture, d'offrir des options ambitieuses pour inverser radicalement les pratiques non durables et d'encourager des changements fondamentaux. Vers la fin de l'année 2010, nous avons chez Novartis commencé à nous attaquer activement aux problèmes environnementaux. L'utilisation inappropriée de substances toxiques, et plus particulièrement de solvants aprotiques polaires très couramment utilisés et reportés comme reprotoxiques, est alors devenue une priorité. La législation REACH et son volet « substances extrêmement préoccupantes » nous ont incités à agir de manière stratégique [1]. Une douzaine de projets de différents niveaux d'ambition ont été lancés. Nous avons étudié le potentiel des milieux supercritiques [2], évalué divers solvants amphotères de manière impartiale (collaboration Fribourg), encouragé le développement d'alternatives plus désirables [3] et plus généralement, comme nous le montrons ici, le développement d'une méthodologie de chimie dans l'eau. Pour cette dernière approche, nous avons évidemment renforcé notre arsenal d'outils biocatalytiques, complété par une nouvelle boîte à outils de chimie à base de tensioactifs.

Tensioactifs et micelles

Les molécules de tensioactifs contiennent par définition une portion hydrophobe et une autre hydrophile, et sont qualifiées d'amphiphiles. Lorsqu'elles sont présentes dans l'eau dans une certaine plage de concentration, ces molécules s'assemblent de façon supramoléculaire en raison de l'effet hydrophobe [4], de telle sorte que seules les extrémités hydrophiles sont exposées au milieu aqueux. La limite inférieure de cette concentration est décrite comme la concentration critique de micelles (CMC) et les agrégats supramoléculaires

qui se forment sont appelés micelles. Ces arrangements supramoléculaires varient en forme qui peut être sphérique, ellipsoïdale ou tubulaire, voire irrégulière. Un système micellaire est hétérogène et interfacé. L'existence d'un gradient de polarité entre les deux portions d'une même molécule d'agent de surface et le principe du « like dissolves like » permet aux micelles de surmonter partiellement la faible solubilité aqueuse de nombreux substrats organiques, et de protéger des intermédiaires de réaction formés *in situ* qui se décomposeraient autrement facilement dans un environnement aqueux. En raison de la coalescence (décomposition et reformation constantes des micelles), l'échange dynamique de leurs contenus avec d'autres micelles se produit en permanence. S'il est solubilisé par les micelles, dans ou à l'interface, un substrat peut être engagé dans une réaction en présence de réactifs solubilisés de façon similaire et des autres composantes réactionnelles. Les micelles agissent alors comme des « nanoréacteurs ».

La vitamine E pégylée (TPGS-750-M) comme tensioactif de choix

Alors que la chimie de l'eau est documentée depuis des décennies, nous avons eu la chance d'évaluer dès 2010 les récents développements introduits par le professeur Lipshutz vers 2006-2008 [5]. Les sélectivités et les rendements spectaculaires résultant des conditions micellaires douces ont immédiatement suscité notre intérêt. Ces systèmes ont également été parfaitement conçus, avec une exposition quotidienne autorisée élevée et une biodégradabilité appropriée d'un surfactant TPGS-750-M dérivé de la vitamine E spécialement conçu suivant les principes de « green by design » [6], ce qui le rend remarquablement adapté aux applications pharmaceutiques. Une compréhension et une évaluation approfondies de la portée de la technologie avaient en effet démontré que l'approche pouvait avantageusement conduire à la substitution de solvants aprotiques polaires reprotoxiques

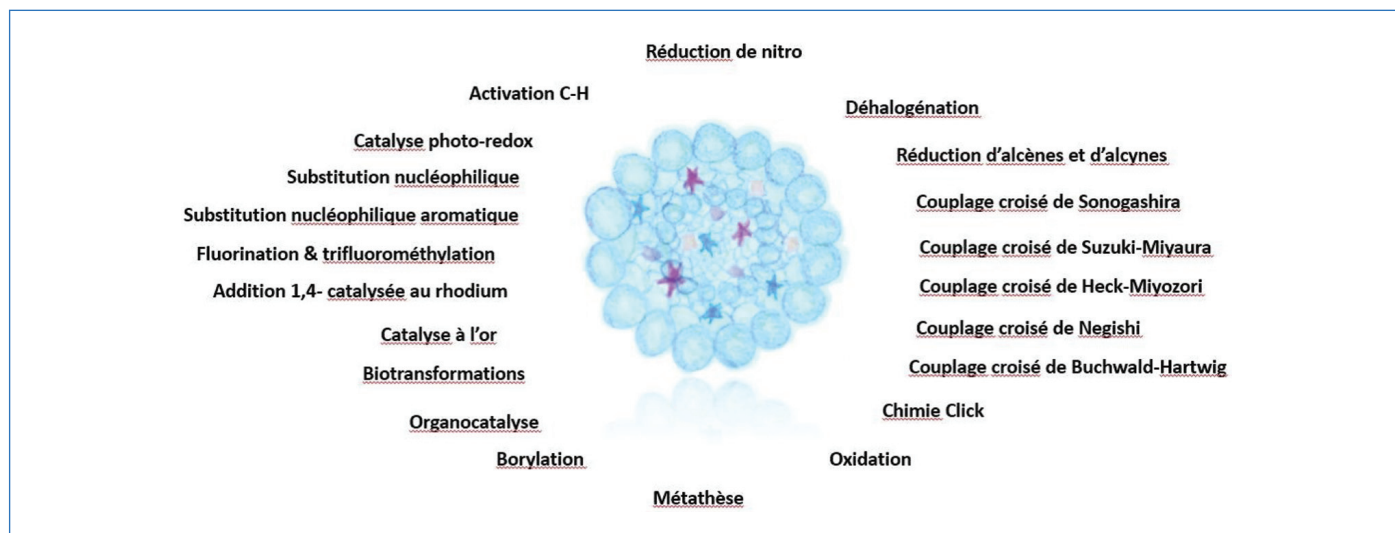


Figure 1 - Transformations récemment développées en milieu aqueux via le TPGS-750-M.

tels que le NMP, le DMF ou le DMAc, dans des transformations couramment utilisées telles que les substitutions aromatiques nucléophiles, la formation de liaisons amides ou divers types de couplages croisés (2010-2011, non publié), ce que nous avons par la suite évalué et rapporté de manière plus approfondie [7]. Non seulement un passage important à des solvants plus souhaitables pouvait être envisagé [8], mais aussi des économies importantes pouvaient être réalisées sur le plan de l'environnement, de la productivité et des coûts. Le domaine étant entièrement nouveau à l'échelle industrielle, nous avons un grand nombre d'activités de développement à mener à bout, telles que l'établissement d'une chaîne d'approvisionnement pour ces nouvelles entités chimiques, le développement de nouvelles méthodes analytiques pour des composés tels que les PEG sans activité UC, l'étude environnementale et la gestion des déchets... Nous avons donc décidé de concentrer notre attention sur le TPGS-750-M, car nous y avons vu un agent de surface très polyvalent. Cet agent tensioactif, conceptuellement désigné comme portant des propriétés durables et bénignes, lorsqu'il est utilisé au-dessus de sa concentration micellaire critique, dans nos cas à 2 % en poids dans l'eau, se réarrange de manière supramoléculaire en micelles sphériques sur la base du concept d'hydrophobicité, les amphiphiles se « protégeant » du milieu aqueux en formant des micelles de forme ronde, thermodynamiquement plus stables dans ce cas.

Au cours de notre évaluation préliminaire, nous avons eu la chance de découvrir la technique du co-solvant organique qui minimisait considérablement l'impact des effets physiques sur les réactions [9]. Ces transformations d'émulsion étaient en effet très délicates et difficilement transposables à grosse échelle. Avec la simple addition d'un co-solvant organique supplémentaire, généralement de 5 à 20 %, on pouvait réduire considérablement les difficultés liées au mélange et aux autres changements physiques des divers composants du système. Nous savions alors que le but n'était pas d'éliminer entièrement les solvants organiques, mais plutôt d'éliminer progressivement les solvants indésirables et de minimiser l'utilisation de solvants organiques mieux adaptés. Il faut également noter que, bien que dans l'eau, ces transformations nécessitent une inertisation classique attendue lors de l'usage de systèmes catalytiques sensibles. Nous avons montré à de nombreuses reprises par exemple que l'acétate d'éthyle, ou l'acétone

à moins de 20 % en volume dans l'eau, pouvait être utilisé à la place des solvants aprotiques polaires toxiques [10]. Malgré des données expérimentales concrètes et solides, il a fallu persuader de l'impact de cette technologie. Le premier point de repère est venu de l'assemblage du principe actif, où nous avons démontré l'assemblage complet de la cible dans de l'eau en vrac à l'échelle du kilogramme, en utilisant un SNAr, un couplage croisé de type Suzuki-Miyaura catalysé par du palladium(II) ($\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$, $\text{dtbpf} = (1,1\text{'-bis(di-tert-butylphosphino)ferrocène})$), une amidation et une déprotection [7b]. L'analyse comparative du point de vue de l'environnement, des coûts et de la productivité a montré une réduction de l'empreinte environnementale d'environ 30 %, une augmentation de la productivité d'environ 70 % et une amélioration des coûts de 30 %. En outre, nous avons pu démontrer sur un composé analogue que les conditions douces de l'approche micellaire pouvaient empêcher la nécessité d'un groupe protecteur THP sur le pyrazole, lors de l'utilisation du boronate MIDA [11].

Pouvions-nous aller plus loin avec cette stratégie rationalisée ? (figure 1). En collaborant avec les professeurs Bruce Lipshutz (UCSB) et Sachin Handa (Université de Louisville), plusieurs méthodologies synthétiques ont été rapportées, englobant l'utilisation de la technologie sur de multiples transformations critiques [12]. La compréhension fondamentale du processus dynamique associé à la formation des micelles ainsi que l'effet de compartimentation ont été dès le départ considérés comme essentiels pour résoudre les problèmes les plus importants

Étude de cas sur les couplages croisés de type Suzuki-Miyaura

Notre première expérience à l'échelle multi-kilogramme s'est appuyée sur des rapports très préliminaires concernant les couplages croisés de type Suzuki-Miyaura [13]. Cette technologie semblait en effet un choix évident car elle pouvait permettre de tels couplages croisés dans des conditions douces. Nous avons observé une protodéprotection rapide, qui impliquait l'utilisation d'un excès en ce fragment coûteux. En passant à la technologie des agents de surface, nous avons identifié le TPGS-750-M comme étant l'agent de surface optimal, avec l'acétone et la triéthylamine comme co-solvant

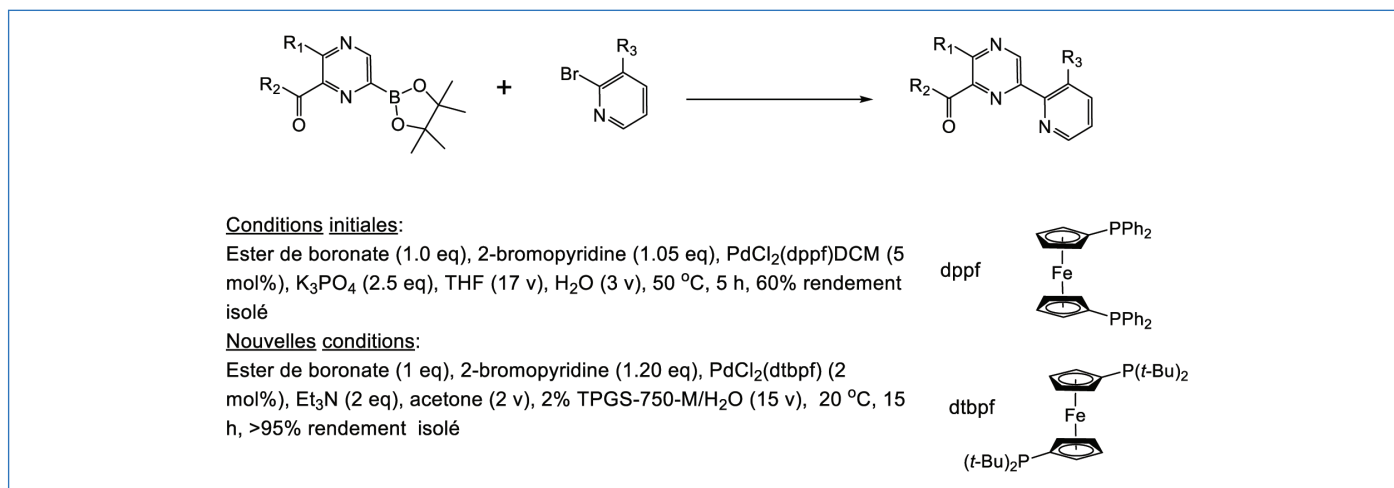


Figure 2- Performance des conditions organiques et micellaires sur un couplage croisé de Suzuki-Miyaura entre hétéroaryls.

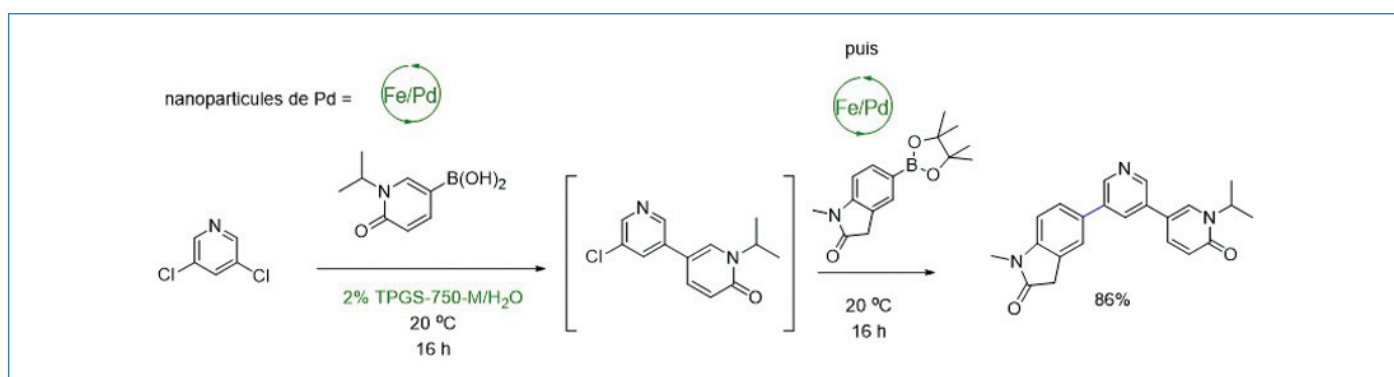


Figure 3 - Exemple de couplages croisés catalysés par des nanoparticules.

et base optimale. Optimisation et screening ont révélé que le ligand lipophile dtbbpf (1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)ferrocène) était encore supérieur au ligand dppf (1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène) initialement signalé (figure 2). Dans ces conditions, nous avons pu permettre le couplage croisé à température ambiante avec un rendement presque quantitatif. Il est très intéressant de noter que nous avons utilisé moins de catalyseur et un simple lavage à la cystéine avant la cristallisation suffisait pour un résultat bien inférieur à 100 ppm dans le produit cristallin isolé [14].

Ce premier processus à grande échelle mené sur plusieurs dizaines de kilogrammes a également été une révélation : nous sommes toujours dans une large mesure incapables de prévoir et de concevoir de manière fiable l'effet de compartimentation des différents composants de la réaction. Alors que nous pensions au départ que la chimie devait se produire dans les micelles du noyau pour bénéficier de tous les avantages associés aux nanoréacteurs qu'elles constituent, ce projet a montré la nécessité non seulement de rechercher des ligands, ou une source de catalyseur à base de métal de transition, mais aussi de concevoir au mieux la nature des partenaires de couplage pour le milieu lui-même.

Sur la base de ces résultats, nous avons essayé de « reprendre le contrôle » et de dicter le compartiment où la chimie devait se produire : la région PEGylée et le noyau des micelles.

Pour la région PEGylée, nous avons envisagé un effet « nano-nano », une approche de catalyse hétérogène connue dans le contexte de la chimie des micelles [15]. Après avoir identifié les nanoparticules optimales pour le système, nous avons

identifié le chlorure de fer réduit comme étant un support approprié, par exemple du palladium et du SPhos pour catalyser le couplage croisé de type Suzuki-Miyaura. Il est très intéressant de noter que l'on a observé une activité remarquable des nanoparticules dopées au palladium et incluant le ligand SPhos dans ce cas, bien meilleure que celle de tous les autres métaux précieux, avec une conversion complète dans des conditions douces, avec aussi peu que 300 ppm de palladium pour le couplage croisé Suzuki-Miyaura. D'excellents rendements de produits de couplage et une large gamme de substrats ont été démontrés, ainsi qu'un recyclage facile du catalyseur et du milieu réactionnel en raison de la nature hétérogène de la chimie.

L'impact de la technologie peut être démontré sur le couplage croisé consécutif qui permet d'isoler très simplement 87 % du produit souhaité après un couplage croisé sélectif consécutif sur la dichloropyridine symétrique. Seule une pincée de 300 ppm de nanoparticules de fer dopées au palladium est nécessaire pour la première transformation, qui est complétée par une seconde pincée pour le second couplage (figure 3).

Le concept a été illustré par d'autres types de transformations, les couplages croisés Sonogashira [16], la réduction de la nitro [17], et s'est révélé extrêmement puissant lorsque les partenaires de la réaction ont une grande affinité pour la région PEGylée. Cependant, malgré la plupart des défis techniques résolus, nous nous efforçons encore aujourd'hui de mettre en œuvre la technologie à l'échelle, faute d'une chaîne d'approvisionnement adéquate en nanoparticules de fer et de leur caractérisation suffisante.

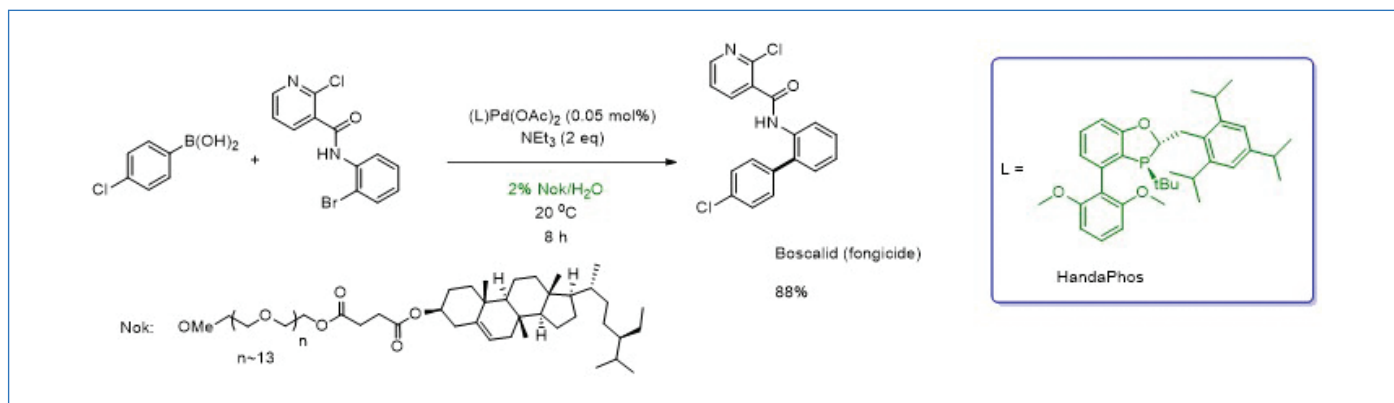


Figure 4 - Couplage croisé de Suzuki-Miyaura utilisant l'HandaPhos.

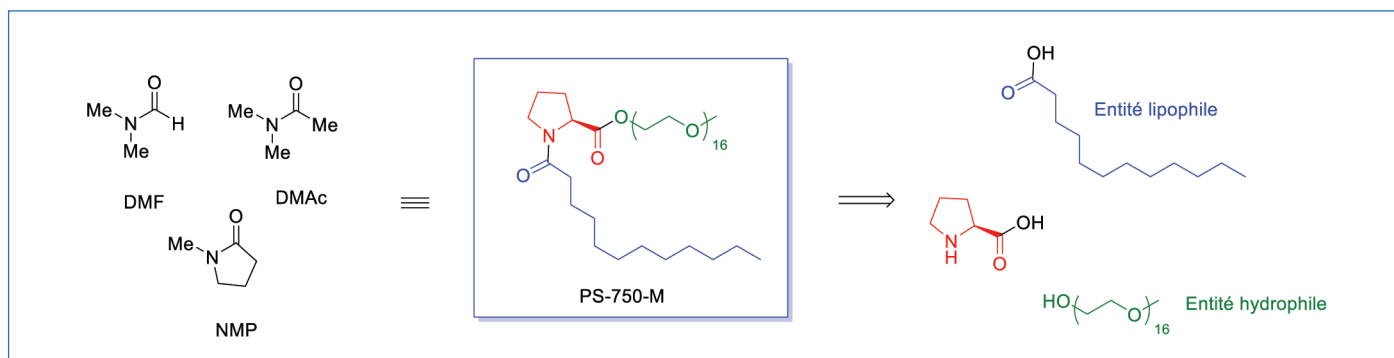


Figure 5 - Design et modélisation du surfactant PS-750-M.

Et si le système catalytique se situait au cœur des micelles [18] ? Grâce à un réglage fin de l'échafaudage de phosphine choisi et à l'introduction de trois groupes iso-propyle annexés à un substituant benzyle, il a été démontré par calcul que le ligand dit HandaPhos, dont la lipophilie est nettement supérieure à celle du BIDime par exemple, reste beaucoup plus longtemps dans le noyau des micelles, ce qui lui confère une bien meilleure activité catalytique. Ceci a été démontré une fois de plus sur divers squelettes et a entraîné systématiquement une conversion complète dans des conditions douces avec 500 à 1 000 ppm de palladium (*figure 4*), mais ce ligand complexe n'était pas pratique

Nous avons donc conçu une nouvelle classe de biphénylphosphines beaucoup plus simples, facilement disponibles et accordables en deux étapes à partir de composés disponibles dans le commerce. Avec le ligand principal EvanPhos, nous avons démontré qu'un couplage croisé tel que celui rencontré dans l'API Anacetrapib par exemple pouvait se faire de manière souple et fiable avec un rendement de 91 % avec seulement 0,05 % en moles de palladium [19]. De nombreux autres principes actifs ont été préparés en utilisant cette stratégie avec des charges typiques de 0,1 à 0,3 mol% pour des cibles standards avec une basicité relative.

En poussant le concept plus loin, nous avons envisagé l'approche de précatalyseur au palladium pour le canaliser dans la région appropriée du mélange réactionnel, à savoir le cœur des micelles. Un criblage exhaustif a révélé que le dérivé de mésylate de bis-isopropyle était le plus efficace [20]. Combiné avec le HandaPhos, il s'avère favoriser des couplages croisés Suzuki-Miyaura avec de très hauts rendements et de très faibles charges en catalyseur, typiquement moins de 0,03 mol%. Nous étudions et appliquons actuellement le concept avec le ligand EvanPhos, plus facilement accessible.

Parallèlement, nous avons étudié l'utilisation des tensioactifs dérivés de la vitamine E. Nous avons rapidement confirmé un effet réservoir spectaculaire qui pousserait plus loin l'inhibition du substrat et permettrait ainsi la biocatalyse à des facteurs de solubilité plus faibles. Un tel effet de réservoir n'était pas inattendu, mais son amplitude a été une très bonne surprise. En effet, lorsque la lipophilie était correctement contrôlée, nous avons constaté une amélioration substantielle, jusqu'à cinq fois plus importante lorsque nous utilisons un ester gras à la place d'un ester méthylique standard [21]. Bien que nous ayons beaucoup appris grâce à ces différents projets, nous pouvons offrir une justification décente quant à la manière et à l'emplacement de certains composants de la réaction, mais nous n'arrivons pas à assurer une catalyse véritablement micellaire. Nous avons donc voulu revoir le choix de l'agent de surface lui-même et avons envisagé que la proline soit une isostère appropriée de la fonctionnalité amide tertiaire présente dans les principaux solvants que nous essayions de remplacer. Sachin Handa a complété l'analyse en réalisant une série d'analogues et a révélé que le PS-750-M était un tensioactif de choix (*figure 5*) [22].

Avec ce nouveau tensioactif entre les mains, nous avons essayé de démontrer que le noyau de proline servirait effectivement de sous-unité fortement contraignante au sein de la construction, et à notre grande joie, nous avons pu montrer via cryo-TEM que les nanoparticules de palladium seraient exclusivement contenues dans le noyau de micelles. D'autres études de calcul ont confirmé les mesures microscopiques et ont servi de bonne base à nos études initiales.

L'étape suivante a consisté à optimiser davantage le système catalytique, en s'appuyant ici sur la propension des nanoparticules à se situer dans la région la plus polaire de ces systèmes micellaires. Il a été prouvé que nos nanoparticules de cuivre

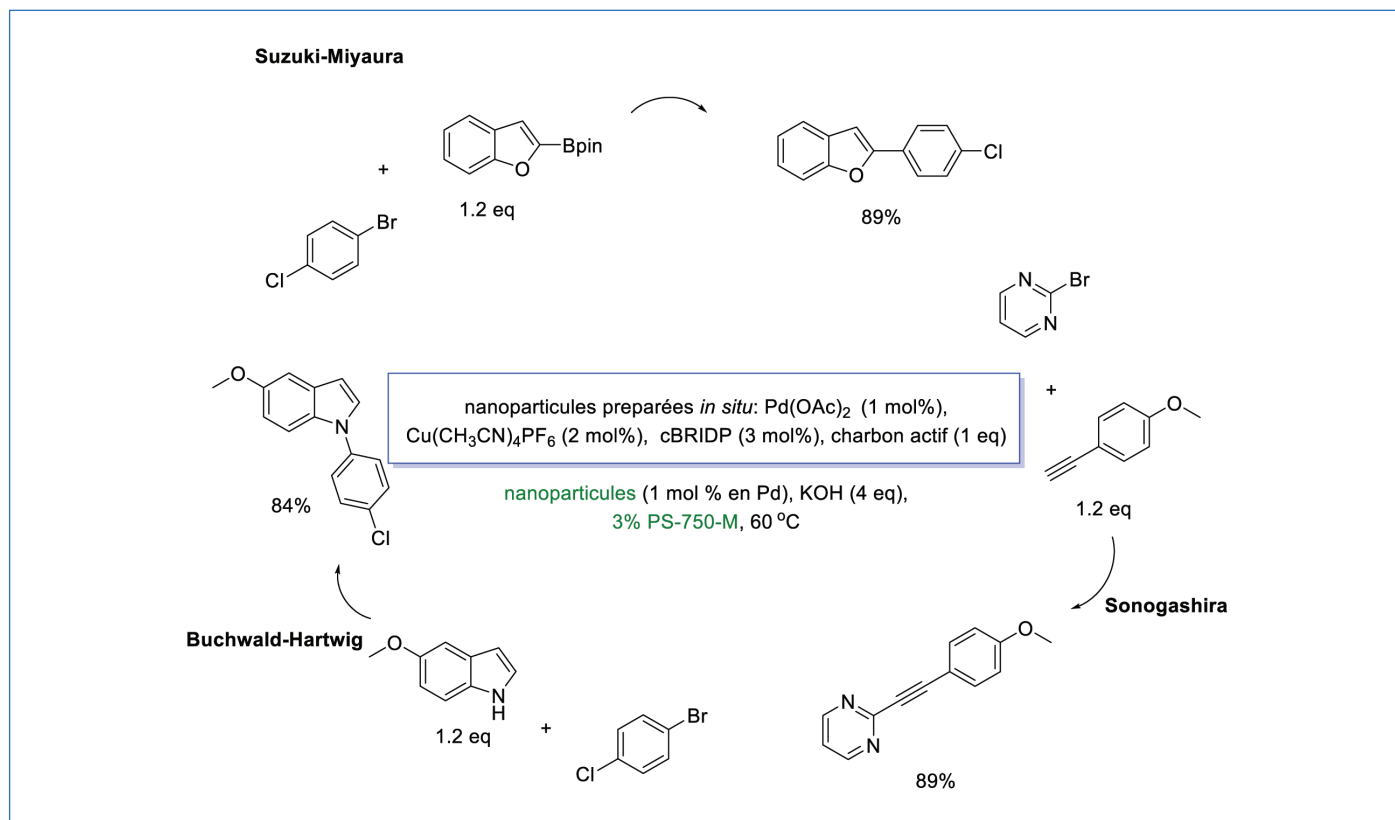


Figure 6 - Extension de l'utilisation des nanoparticules dans l'eau avec le surfactant PS-750-M.

et de palladium nouvellement formées, supportées par du charbon actif [23], présentaient un comportement approprié, se situant dans le gabarit de la proline et favorisant la chimie dans cette partie du compartiment du système. Une synergie remarquable entre les nanoparticules bimétalliques et le support de charbon a été démontrée par analyse XAS, chaque métal assurant la catalyse par liaison avec un ligand phosphine étant révélé par RMN ^{31}P [24]. Ces conditions ont donné lieu à un large éventail de substrats dans une série de transformations de couplages croisés hautement sélectifs et durables, comme Buchwald-Hartwig, Sonogashira ou Suzuki-Miyaura, α -arylation de nitriles (figure 6) [25].

Un véritable phénomène micellaire

Notre parcours nous a conduits de la simple substitution d'un solvant indésirable à adapter les systèmes, que ce soit les séquences synthétiques ou la nature des conditions expérimentales, pour finalement apprendre énormément sur la compartimentation. Nous ciblons maintenant des systèmes catalytiques hétérogènes encore plus actifs pour tirer davantage parti de la compréhension accrue de l'effet de compartimentation et commencer à pénétrer de nouveaux domaines technologiques [26]. Il est à noter, après une décennie d'utilisation à petite et moyenne échelles (de l'ordre des centaines de kilogrammes de produits), que bien qu'ayant lieu essentiellement dans l'eau, ce type de chimie apparaît singulièrement moins consommatrice en eau que des procédés classiques ayant lieu dans des solvants organiques. Nous avons par ailleurs étudié extensivement le traitement des eaux usées de façon durable [27]. L'exploitation d'un véritable phénomène micellaire permettra une chimie hautement sélective et efficace, avec un large éventail de transformations possibles, comme le fait la nature !

L'auteur remercie les nombreux scientifiques qui ont fait le succès de son voyage dans le domaine de la chimie des tensioactifs, plus particulièrement Pengfei Guo, Michael Parmentier, Jianguang Zhou, Bin Wu, Ning Ye ; les brillants étudiants de l'UCSB qui ont aidé à transférer la technologie Nick Isley – Christopher Gabriel, Daniel Lippincott, Margery Cortes – ; les gestionnaires influents – Heiko Potgeter, Xiangdong Feng, Thomas Heinz, Andreas Knell, Daniel Kaufmann, Martin Spormann, Reto Fischer, Larry Hamman – et ses collaborateurs : Maarten Nachtegaal (Institut Paul Scherrer), les professeurs Bruce Lipshutz (Université de Californie, Santa Barbara), Sachin Handa (Université de Louisville), Martin Andersson (Université technique danoise) et les précieux nouveaux venus et supporters : les professeurs Christof Sparr (Université de Bâle), Dieter Seebach et Peter Walde (EPF, Zurich) pour leur soutien continu ainsi qu'Alice Gallou pour le graphisme.

- [1] L. Bergkamp, N. Herbatschek, Regulating chemical substances under REACH: the choice between authorization and restriction and the case of dipolar aprotic solvents, *Rev. Euro. Comp. Int. Env. Law*, **2014**, *23*, p. 221.
- [2] B. Barwinski, P. Migowski, F. Gallou, G. Francio, W. Leitner, Continuous-flow hydrogenation of 4-phenylpyridine to 4-phenylpiperidine with integrated product isolation using a CO_2 switchable system, *J. Flow Chem.*, **2017**, *7*, p. 41 ; C.G. Piscopo, F. Gallou, W. Leitner, G. Francio, Diastereoselective synthesis of an industrially relevant 4-aminopentanoic acid by asymmetric catalytic hydrogenation in a biphasic system using aqueous sodium hydroxide as substrate phase, *Synthesis*, **2017**, *49*, p. 353.
- [3] J. Lopez, S. Pletscher, A. Aemissegger, C. Bucher, F. Gallou, N-butylpyrrolidinone as alternative solvent for solid-phase peptide synthesis, *Org. Proc. Res. Dev.*, **2018**, *22*, p. 494 ; F. Gallou, M. Seeger-Weibel, D. Lupp, A streamlined synthesis of androstadiene C-17 ester derivatives, *Chimia*, **2011**, *65*, p. 877.
- [4] R. Breslow, Hydrophobic effects on simple organic reactions in water, *Acc. Chem. Res.*, **1991**, *24*, p. 159.
- [5] B.H. Lipshutz, S. Ghorai, Transition metal catalyzed cross-couplings going green: in water at room temperature, *Aldrichimica Acta*, **2008**, *41*, p. 59.
- [6] B.H. Lipshutz, S. Ghorai, A.R. Abela, R. Moser, T. Nishikata, C. Duplais, A. Krasovskiy, TPGS-750-M: a second-generation amphiphile for metal-catalyzed cross-couplings in water at room temperature, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, p. 4379.
- [7] a) C.M. Gabriel, M. Keener, F. Gallou, B.H. Lipshutz, Amide and peptide bond formation in water at room temperature, *Org. Lett.*, **2015**, *17*, p. 3968 ; b) F. Gallou, N.A. Isley, A. Ganic,

U. Onken, A. Parmentier, Surfactant technology applied toward an active pharmaceutical ingredient: more than a simple green chemistry advance, *Green Chem.*, **2016**, *18*, p. 14 ;
 c) F. Gallou, P. Guo, M. Parmentier, J. Zhou, A general and practical alternative to polar aprotic solvents exemplified on an amide bond formation, *Org. Proc. Res. Dev.*, **2016**, *20*, p. 1388 ;
 d) B.H. Lipshutz, F. Gallou, S. Handa, Evolution of solvents in organic chemistry, *ACS Sust. Chem. Eng.*, **2016**, *4*, p. 5838.
 [8] B.H. Lipshutz, When does organic chemistry follow Nature's lead and "make the switch"?, *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, p. 2806.
 [9] F. Gallou, P. Guo, M. Parmentier, J. Zhou, A general and practical alternative to polar aprotic solvents exemplified on an amide bond formation, *Org. Proc. Res. Dev.*, **2016**, *20*, p. 1388 ; F. Gallou, M. Parmentier, J. Zhou, P. Guo, Use of reaction medium containing water-surfactant mixture in cross-coupling and other reactions, WO2017168303.
 [10] M.P. Andersson, F. Gallou, P. Klumphu, B.S. Takale, B.H. Lipshutz, Structure of nanoparticles derived from designer surfactant TPGS-750-M in water, as used in organic synthesis, *Chem. Eur. J.*, **2018**, *24*, p. 6778.
 [11] M. Parmentier, C.M. Gabriel, P. Guo, N.A. Isley, J. Zhou, F. Gallou, Switching from organic solvents to water at an industrial scale, *Current Op. Green Sust. Chem.*, **2017**, *7*, p. 13.
 [12] B.H. Lipshutz, F. Gallou, S. Handa, Evolution of solvent in organic chemistry, *ACS Sust. Chem.*, **2016**, *4*, p. 5838.
 [13] P. Guo, H. Zhang, J. Zhou, F. Gallou, M. Parmentier, H. Wang, Micelle-enabled Suzuki-Miyaura cross-coupling of heteroaryl boronate esters, *J. Org. Chem.*, **2018**, *83*, p. 7523.
 [14] K. Königsberger, G.-P. Chen, R.R., Wu, M.J. Girgis, K. Prasad, O. Repič, T.J. Blacklock, A practical synthesis of 6-[2-(2,5-dimethoxyphenyl)ethyl]-4-ethylquinazoline and the art of removing palladium from the products of Pd-catalyzed reactions, *Org. Proc. Res. Dev.*, **2003**, *7*, p. 733.
 [15] S. Handa, Y. Wang, F. Gallou, B.H. Lipshutz, Sustainable Fe/ppm Pd nanoparticle catalysis of Suzuki-Miyaura cross-couplings in water, *Science*, **2015**, *349*, p. 1087.
 [16] S. Handa, B. Jin, P.P. Bora, Y. Wang, X. Zhang, F. Gallou, J. Reilly, B.H. Lipshutz, Sonogashira couplings catalyzed by Fe nanoparticles containing ppm levels of reusable Pd, under mild aqueous micellar conditions, *ACS Catal.*, **2019**, *9*, p. 2423.
 [17] J. Feng, S. Handa, F. Gallou, B.H. Lipshutz, Safe and selective nitro group reductions catalyzed by sustainable and recyclable Fe/ppm Pd nanoparticles in water at room temperature, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, p. 8979 ; b) C.M. Gabriel, M. Parmentier, C. Riegert, M. Lanz, S. Handa, B.H. Lipshutz, F. Gallou, Sustainable and scalable Fe/ppm Pd nanoparticle nitro group reductions in water at room temperature, *Org. Proc. Res. Dev.*, **2017**, *21*, p. 247 ;
 H. Pang, F. Gallou, H. Sohn, J. Camacho-Bunquin, M. Delferro, B.H. Lipshutz, Synergistic effects in Fe nanoparticles doped with ppm levels of (Pd + Ni). A new catalyst for sustainable nitro group reductions, *Green Chem.*, **2018**, *20*, p. 130.
 [18] S. Handa, M.P. Andersson, F. Gallou, J. Reilly, B.H. Lipshutz, HandaPhos: a general ligand enabling sustainable ppm levels of palladium-catalyzed cross-couplings in water at room temperature, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, p. 4914.
 [19] E.B. Landstrom, S. Handa, D.H. Aue, F. Gallou, B.H. Lipshutz, EvanPhos. A new ligand for ppm Pd-catalyzed Suzuki-Miyaura coupling in either organic solvent or water, *Green Chem.*, **2018**, *20*, p. 3436.
 [20] J. Bo, J. Reilly, F. Gallou, B.H. Lipshutz, ppm Pd-catalyzed, Cu-free Sonogashira couplings in water using commercially available catalyst precursors, *Chem. Sci.*, **2019**, *10*, p. 3481.
 [21] M. Cortes-Clerget, N. Akporji, J. Zhou, F. Gao, P. Guo, M. Parmentier, F. Gallou, J.-Y. Berthon, B.H. Lipshutz, Bridging the gap between transition metal- and bio-catalysis via aqueous micellar catalysis, *Nat. Comm.*, **2019**, *10*, p. 2169.

[22] J. Brals, J.D. Smith, F. Ibrahim, F. Gallou, S. Handa, Micelle-enabled palladium catalysis for convenient sp²-sp³ coupling of nitroalkanes with aryl bromides in water under mild conditions, *ACS Catal.*, **2017**, *7*, p. 7245.
 [23] S. Handa, F. Ibrahim, T. Ansari, F. Gallou, π-allylpalladium species in micelles of FI-750-M for sustainable and general Suzuki-Miyaura couplings of unactivated quinoline systems in water, *ChemCatChem*, **2019**, *9*, p. 4229 .
 [24] T. Ansari, A. Taussat, A. Clark, M. Nachtegaal, S. Plummer, F. Gallou, S. Handa, Insights on bimetallic micellar nanocatalysis for Buchwald-Hartwig aminations, *ACS Catal.*, **2019**, *9*, p. 10389.
 [25] M. Bihani, P.P. Bora, M. Nachtegaal, F. Gallou, S. Handa, Microballs containing Ni(0)/Pd(0) nanoparticles for highly selective micellar catalysis in water, *ACS Catal.*, **2019**, *9*, p. 7520 , M. Bihani, P.P. Bora, M. Nachtegaal, J.B. Jasinski, S. Plummer, F. Gallou, S. Handa, Microballs containing Ni(0)/Pd(0) nanoparticles for highly selective micellar catalysis in water, *ACS Catal.*, **2019**, *9*, p. 7520 ; T.N. Ansari, A. Taussat, A.H. Clark, M. Nachtegaal, S. Plummer, F. Gallou, S. Handa, Insights on bimetallic micellar nanocatalysis for Buchwald-Hartwig aminations, *ACS Catal.*, **2019**, *9*, p. 10389 ; U.T. Duong, A.B. Gade, S. Plummer, F. Gallou, S. Handa, Reactivity of carbenes in aqueous nanomicelles containing palladium nanoparticles, *ACS Catal.*, **2019**, *9*, p. 10963.
 [26] A.B. Wood, K.Y. Nandiwale, Y. Mo, V. Schultz, A. Pomberger, K.F. Jensen, B. Jin, F. Gallou, B.H. Lipshutz, Continuous flow Suzuki-Miyaura couplings under aqueous micellar conditions in a CSTR cascade catalyzed by Fe/ppm Pd nanoparticles, *Green Chem.*, **2020**, *22*, p. 3441 ; D.J. Lippincott, E. Landstrom, M. Cortes-Clerget, B.H. Lipshutz, K. Buescher, F. Gallou *et al.*, Surfactant technology: with new rules, designing new sequences is required!, *Org. Proc. Res. Dev.*, **2020**, *24*, p. 841 T.N. Ansari, F. Gallou, S. Handa, Cross-couplings in water – A better way to assemble new bonds, in *Organometallic Chemistry in Industry: A Practical Approach*, T.J. Colacot, C.C.C. Johansson Seechurn (eds), Wiley-VCH, **2020** ; D. Kaldre, F. Gallou, C. Sparr, M. Parmentier, Interface-rich aqueous systems for sustainable chemical synthesis, *Chimia*, **2019**, *73*, p. 714 ; C.E. Brocklehurst, F. Gallou, J.C.D. Hartwig, M. Palmieri, D. Ruffe, Microtiter plate (MTP) reaction screening and optimization of surfactant chemistry: examples of Suzuki Miyaura and Buchwald-Hartwig cross-couplings in water, *Org. Proc. Res. Dev.*, **2018**, *22*, p. 1453.
 [27] C. Krell, R. Schreiber, L. Hueber, L. Sciascera, X. Xiaoming Zheng, F. Gallou *et al.*, Strategies to tackle the waste water from a-tocopherol-derived surfactant chemistry, *Org. Proc. Res. Dev.*, **2021**, *25*, p. 900.

Fabrice GALLOU*,
 Directeur scientifique, Chemical and
 Analytical Development, Novartis
 Pharma AG, Basel (Suisse).
**Il a reçu en 2019 le prix Yves Chauvin
 (anciennement prix Industriel) de la
 division Chimie organique de la SCF.**



* fabrice.gallou@novartis.com

RETROUVEZ
 la  sur  YouTube

Témoignages de chimistes
 vous emmène à la découverte du monde de la
 chimie dans toute sa richesse et sa diversité.

▶ **Abonnez-vous !**