

Université catholique de Louvain

Faculté des Sciences

Unité de Chimie Organique et Médicinale

Laboratoire du Professeur Olivier Riant



Evolution simulée

d'une nouvelle bibliothèque de catalyseurs chiraux

Thèse présentée en vue
de l'obtention du grade de
Docteur en Sciences
par **Nicolas Vriamont**

Louvain-la-Neuve

Juillet 2007

Composition du jury :

Professeur Jacqueline Marchand-Brynaert (Présidente)

Université catholique de Louvain

Docteur Sophie Hermans (Secrétaire)

Université catholique de Louvain

Docteur Claude de Bellefon

Ecole supérieure de Chimie Physique Electronique (Lyon, France)

Professeur Lionel Delaude

Université de Liège

Professeur Istvan Markò

Université catholique de Louvain

Professeur Olivier Riant (Promoteur)

Université catholique de Louvain

A Clara Vriamont-Remy

Scientists are trained to look for pattern in disorder, to carefully select the signals that seem to bear some relation to one another, and so to offer hope of revealing a new clue about the orderly behaviour of the world. At the end of the day, order is what science is about, and the ability to find order where other see only chaos is widely regarded as the mark of a great scientist.

John D. Cox

Remerciements

A tout seigneur, tout honneur... Je tiens premièrement à remercier tout particulièrement Monsieur le Professeur Olivier Riant, pour m'avoir d'abord accueilli au sein de son laboratoire dans le cadre d'un mémoire de licence, pour m'avoir ensuite « invité » à considérer la question d'un doctorat et m'avoir de cette manière permis de goûter à la toute particulière et difficilement explicable joie de la recherche... ainsi qu'à quelques moments de dépit ! Affublé de surnoms tels que « le Chef », « le Boss », « le grand Manitou », ou encore « le grand Matinou », il déambule encore parfois dans le laboratoire, vêtu de son tablier blanc (méthode de camouflage redoutablement efficace !), y distille de précieux conseils et maraboute n'importe quel ballon dont le contenu est destiné à une recristallisation ! Son optimisme fut parfois d'un grand secours, et sa disponibilité est tout sauf légendaire. Un tout grand merci...

Je remercie très chaleureusement le Docteur de Bellefon pour l'accueil qui chaque fois me fut réservé à Lyon lors de mes « missions » de tests, ainsi que pour ses commentaires avisés. Je tiens aussi à adresser mes vifs remerciements à Monsieur Pierre Grenouillet, toujours pointilleux concernant les analyses GC, et dont les yeux vérificateurs me furent très précieux en temps et en qualité d'analyse ! Merci également à Monsieur Frédéric Bornette, pour s'être obstiné avec moi lors de la mise en œuvre et programmation du robot utilisé en tests à haut débit.

Je tiens à adresser mes plus sincères remerciements à Madame le Professeur Jacqueline Marchand-Brynaert, à Madame le Docteur Sophie Hermans, à Monsieur le Docteur Claude de Bellefon, Monsieur le Professeur Lionel Delaude et Monsieur le Professeur Istvan Markò, pour avoir accepté, en qualité de jury, de lire et de juger ce manuscrit.

Mes remerciements vont également au Professeur Michel Verleysen (UCL-FSA), pour les riches discussions que nous avons pu avoir concernant les réseaux artificiels de neurones.

Le projet d'évolution simulée n'aurait sans doute pas pu être mené de manière aussi fructueuse sans l'aide prompte et enthousiaste de Madame le Professeur Bernadette Govaerts (UCL-STAT). Je tiens à lui exprimer ma plus profonde gratitude pour les heures qu'elle bien voulu passer à coder l'algorithme génétique, ainsi que pour les explications nombreuses qu'elle consentit à m'apporter sur le sujet.

Je remercie l'Université catholique de Louvain et le Fonds pour la Recherche en Industrie et en Agronomie (FRIA) pour leur soutien financier.

Au niveau du « labo Riant », Il convient de citer d'emblée l'incomparablissime Chantal Delaet, la blonde à hauts talons, la faiseuse de « baisers aspirateurs », l'enquiquineuse de service, la mère adoptive de tout le labo (même du Chef !), la constante bonne humeur. Une perle de secrétaire toujours prête à vous rendre service et à faire la fête !

Le « labo Riant », c'est aussi quelques « Dames » : Naouël, la « belle assistante » souriante et généreuse (quoiqu'un peu râleuse à l'occasion... ce doit être français !), Julia à la douceur autoritaire et du côté duquel je vous conseille d'être en cas de guerre totale (espèce de Pyrrhus !). Il y a aussi Isabelle, l'égérie du Lavoisier, notre spécialiste people, la coordinatrice des relations inter-laboratoires. Il convient en plus de parler de Mounia, la femme-café, avec qui j'ai eu le grand plaisir de travailler, ainsi que Nathalie, notre danseuse-clown ; le duo s'échine à éduquer Peter...Et finalement Jung Min, la touche exotique fraîchement arrivée en Belgique.

Il y a aussi quelques « Messieurs »... dont un des co-anciens (et bientôt dernier des Mohicans !) : Patrick. C'est l'homme qui cuisine aussi bien qu'il solutionne les problèmes informatiques (et il excelle dans les deux domaines !), c'est notre « gastronaute » essentiel, c'est finalement celui sans qui le Chef ne mangerait pas souvent le mardi... Il y a aussi Dominique, avec qui j'ai pu partager, entre autre, la plupart de mes dernières sorties à Louvain-la-Neuve (moments de décompression rigoureusement nécessaires pour un « vieux doc' »...) et que j'espère retrouver encore une fois ou deux dans l'« arène sanglante » (y va m'manquer, celui-là !). On citera encore Alex, l'« homo entropicus » du laboratoire, la plus belle démonstration thermodynamique du désordre, que j'ai eu le plaisir d'encadrer lors de son mémoire. Je terminerai par Peter, homme de fête s'il en est, et bien sûr Yann, qui a terminé sa thèse il y a quelques mois, le satyre du Lavoisier, un peu timide, mais particulièrement loyal et tenace en amitié, membre émérite de la MDS.

A toute l'équipe, un énorme merci pour ces cinq années ! J'adresse aussi mes remerciements à Anny, Huguette, Jean-François Statsyns pour les ATG, et finalement Sonia, venue renforcer l'équipe récemment.

Alors, ben oui, cette fameuse MDS (Maison Des Sciences) où règne en maître le « Calotin » ... Je suis obligé de jeter un voile pudique sur tout ce que j'y ai vu, entendu, dit ou fait ! Je tiens aussi à adresser quelques

remerciements au praesidium MDS pour leur organisation souvent rondement menée et les soirées parfois exceptionnelles que j'y ai pu passer. Un clin d'œil à Céline, l'actuelle responsable Quinzaine de la bière belge...

Je tiens tant à remercier qu'à m'excuser auprès de mes très proches amis Matou, John et Ben pour mon côté « vieil ermite » ces derniers mois. Je les sais gré d'avoir admis et fini par comprendre que mon « asocialité » récente était indispensable. Qu'ils sachent qu'ils m'ont tous trois énormément manqué !

Merci à Frou également, ma cousine et presque sœur, qui parcourt le monde pour MSF et avec qui mes liens sont bien au-delà de la simple parenté. Merci à Xav (cousin, et frère de l'autre « phénomène », précitée), qui m'a donné un coup de pouce en 1^{ère} candidature, sans lequel ces lignes n'auraient peut-être jamais été écrites, et à qui je souhaite que la vie fasse un très large et continu sourire dès à présent...

Un peu tard sans doute, je veux aussi remercier feu ma grand-mère, Madame Clara Vriamont-Remy, qui par ses « Vin châl, mâssi djône ! » me rappelait à l'ordre avec une tendre et prétendue sévérité. Elle fut une des composantes essentielles au bonheur de mes vingt premières années.

Merci à Charly, mon « petit » frère et flibustier notoire, pour les nombreuses soirées passées ensemble ces dernières années (et pour son gîte occasionnel !). Il a presque autant de défauts que moi, ce qui en fait un être des plus fréquentables ! Il semble en plus que la chimie commence à s'ériger en tradition familiale...

Merci à « Miss Patience » bien sûr... qui seule sait tout ce que je lui dois!

Toute ma gratitude va aussi à mes parents, pour avoir eu l'idée quelque peu saugrenue de me concevoir, et avoir engendré quelques années plus tard une version améliorée ... Pour m'avoir offert à 12 ans un kit « Chemistry 2000 » à l'occasion de la St Nicolas. J'ai donc commis mes premiers « méfaits chimiques » dans la cave du pharmacien de Hollogne-sur-Geer, avec son fils et ami d'enfance, Sébastien. Nul doute que cela dût influencer la suite...

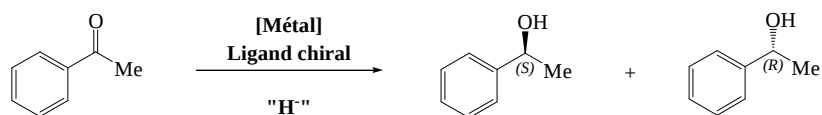
A ma mère plus particulièrement pour m'avoir aiguillé en option latine, l'air de rien...

A mon père, qui m'a appris à conduire un tracteur (bien trop tôt !), à tirer au fusil de chasse (beaucoup trop tôt également... ma technique de visée très perfectible engendre rarement toutefois un destin tragique pour le volatile-cible !) et pour m'avoir inoculé sans perspective de guérison le « virus des arbres ».

ABSTRACT

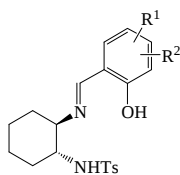
This research project was performed in the laboratory of Professor Olivier Riant. It focuses on the enantioselective reduction of prochiral ketones.

Reduction of these ketones lead to enantiomerically enriched secondary alcohols of synthetic interest. Within the framework of this project, we remain however confined with the reduction of acetophenone.

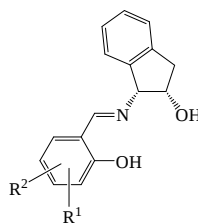


We begin with a short introduction on the origin from the chirality; it is followed by a review of the various structures of ligands used in asymmetric reductions. The discussion thread remains the prochiral ketone reduction, even if some other examples of substrates are proposed. The research project counts three great parts then :

1 The synthesis new chiral ligands, constitutive of one 4th generation of ligands (standard A and standard B). It is acted in fact of taking part in the end of a directed optimization process. We will show that it is possible to exchange the characteristics of the ligands between them to speed up the selection of the best candidates, in terms of enantioselective reduction in particular.

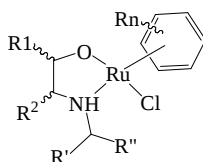


A



B

2 The second part is devoted to the synthesis of a new chiral catalyst library of which the structure is presented below.



They are used in asymmetric reduction of acetophenone by hydride transfer. With this purpose, one engages the various amino-alcohols in reductive amination reaction with several carbonyl derivatives. We coupled the newly obtained amino-alcohols alkylated ligands with some metal precursors *in situ*; thus our catalyst library is constituted. We show that it is possible to apply a process of "simulated evolution" to this library, and that this evolutionary process makes it possible to find the most interesting catalysts structures without having to test the whole library

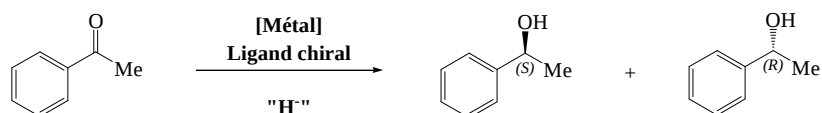
3 The standard A and standard B ligands are the subject of a thorough study. Many tests clarify a phenomenon of racemization, which jointly occurs to asymmetric reduction of acetophenone. We thus propose a series of experiments in order to release a mechanistic assumption of racemization. Finally, we reveal the possibility of taking advantage of this phenomenon within the framework of dynamic kinetic resolution.

keywords : asymmetric catalysis, hydride transfer, hemisalen ligands, high throughput experiments, directed optimization, simulated evolution, genetic algorithm, racemization, oxygen effect, dynamic kinetic resolution.

RESUME

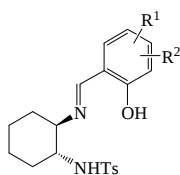
Ce projet de recherche, réalisé au sein du laboratoire du Professeur Olivier Riant, a pour thème la réduction énantiosélective de cétones prochirales.

La réduction de ces cétones donne accès à des alcools secondaires énantiomériquement enrichis d'intérêt synthétique. Dans le cadre de ce projet nous restons toutefois confinés à la réduction de l'acétophénone.

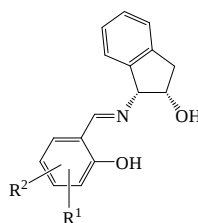


Nous débutons par une brève introduction sur l'origine de la chiralité ; elle est suivie par une revue des diverses structures de ligands utilisées en réductions asymétriques. Le fil conducteur reste la réduction de cétones prochirales, même si quelques autres exemples de substrats sont proposés. Le projet de recherche compte alors trois grandes parties :

1 La synthèse de nouveaux ligands chiraux, constitutifs d'une 4^{ème} génération de ligands (type A et type B). Il s'agit en fait de participer à la fin d'un processus d'optimisation dirigé. Nous montrerons qu'il est possible d'échanger les caractéristiques des ligands entre eux pour accélérer la sélection des meilleurs candidats, en termes de réduction énantiosélective notamment.

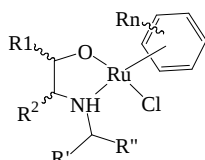


A



B

2 La deuxième partie est consacrée à la synthèse d'une nouvelle bibliothèque de catalyseurs chiraux dont la structure est présentée ci-dessous.



Ils sont utilisés en réduction asymétrique de l'acétophénone par transfert d'hydrure. Pour ce faire, nous engageons divers amino-alcools en réaction d'amination réductrice avec plusieurs dérivés carbonylés. Nous avons couplé les ligands amino-alcools alkylés obtenus à quelques précurseurs métalliques *in situ* ; ainsi se constitue notre bibliothèque de catalyseurs. Nous montrons qu'il est possible d'appliquer un processus d' « évolution simulée » à cette bibliothèque, et que ce processus évolutif permet de retrouver les structures les plus intéressantes de catalyseurs sans pour autant devoir tester l'ensemble de la bibliothèque.

3 Les ligands de type A et de type B font l'objet d'une étude plus approfondie. De nombreux tests mettent en lumière un phénomène de racémisation, lors de la réduction asymétrique de l'acétophénone. Nous proposons donc une série d'expériences afin de dégager une hypothèse mécanistique de la racémisation. Finalement, nous dévoilons la possibilité de tirer avantage de ce phénomène dans le cadre de dédoublements cinétiques dynamiques.

mots-clefs : catalyse asymétrique, transfert d'hydrure, ligands hémisalènes, tests à haut débit, optimisation dirigée, évolution simulée, algorithme génétique, racémisation, effet de l'oxygène, résolution cinétique dynamique

Table des Matières

1	<i>DE L'ORIGINE DE LA CHIRALITE</i>	<i>1</i>
1.1	Introduction.....	1
1.2	La chiralité dans la nature	2
1.2.1	Origine terrestre.....	2
1.2.2	Origine extraterrestre.....	4
1.3	La force faible	4
1.3.1	Violation de parité.....	4
1.3.2	Chiralité fondamentale et énantiosélectivité	5
1.4	Forces physiques	6
1.5	Synthèse asymétrique et lumière circulaire polarisée	7
1.5.1	Photodestruction.....	8
1.5.2	Photodéracémisation	9
1.5.3	Photosynthèse asymétrique	9
1.6	Amplification de la chiralité.....	10
1.6.1	Autocatalyse	10
1.6.2	Amplification : effet non-linéaire	14
1.7	Conclusion	17
2	<i>REDUCTIONS ASYMETRIQUES</i>	<i>19</i>
2.1	Introduction.....	19
2.1.1	Réduction par les oxazaborolidines.....	19
2.1.2	Réduction énantiosélective par transfert d'hydruure.....	20
2.1.2.1	Transfert direct d'hydrogène.....	21
2.1.2.2	La voie hydrique	21
2.2	Ligands utilisés	22
2.2.1	Ligands de type « O,O ».....	22
2.2.2	Ligands de type « P,P »	24

2.2.3	Ligands de type « P,N »	26
2.2.4	Ligands de type « P, N, O »	29
2.2.5	Ligands de type « N,N »	30
2.2.5.1	Les diamines	30
2.2.5.2	Les bisoxazolines	33
2.2.5.3	Les bismorpholines	34
2.2.6	Ligands de type « N,O »	34
2.2.6.1	Amino-alcools simples	34
2.2.6.2	Ligands amino amides et peptidiques	39
2.3	Le système de Noyori	41
2.3.1	Présentation du système de Noyori	41
2.3.2	Avancées d'intérêt	44
2.4	Catalyse énantiosélective et applications industrielles	47
2.4.1	Méthodes de préparation de molécules énantiomériquement pures	48
2.4.1.1	Séparation des énantiomères	48
2.4.1.2	Approche « chiral pool »	48
2.4.1.3	Transformations enzymatiques ou microbiennes	48
2.4.1.4	Synthèse énantiosélective assistée par des auxiliaires chiraux	49
2.4.2	Catalyse énantiosélective et industrie	49
2.4.2.1	Performance du catalyseur	50
2.4.2.2	Disponibilité et coût du catalyseur	50
2.4.3	Procédés catalytiques énantiosélectifs industriels	50
2.4.3.1	Hydrogénation du lien C=C	51
2.4.3.2	Hydrogénation du lien C=N	53
2.4.3.3	Hydrogénation de lien C=O	53
2.4.3.4	Sulfoxydation	54

3 BIBLIOTHEQUES COMBINATOIRES.....55

3.1	Bibliothèque de Ligands	57
3.1.1	Bibliothèque combinatoire dynamique	57

3.1.2	Bibliothèque M – L* à structure modulable.....	61
3.1.3	Approche multisubstrat	62
3.1.4	Ligands organiques chiraux à structure modulable	65
3.1.5	High Throughput Experiment (HTE) et/ou High Throughput Screening (HTS)	67
3.1.5.1	Note sur le matériel HTS / HTE.....	67
3.1.5.2	Métaux et ligands évalués par HTS	68
3.1.5.3	Evaluation par HTS d'une bibliothèque de ligands simultanément sur deux réactions.	69
3.1.5.4	Synthèse d'une bibliothèque de ligands par HTE suivie par son évaluation HTS.....	71
3.1.5.5	HTS de catalyseurs énantiosélectif par immunotitrage	73
3.1.5.6	Commentaire à propos des méthodes HTE et HTS ...	74
3.2	Le principe de l'évolution appliqué aux molécules	75
3.2.1	Evolution dirigée	76
3.2.2	Réseau artificiel de neurones.....	77
3.2.3	Algorithmes génétiques	79
3.3	Prédictibilité des propriétés et/ou performances d'une molécule	83
3.3.1	Prédiction de l'excès énantiomérique.....	84
3.3.2	Prédiction de l'activité.....	87
3.4	Préambule : objectifs et stratégie du projet de thèse	88
3.4.1	Optimisation dirigée	89
3.4.2	Evolution simulée.....	89
3.4.3	Phénomène de racémisation	90
4	OPTIMISATION DIRIGEE D'UNE FAMILLE DE LIGANDS	93
4.1	Cadre de l'optimisation dirigée.....	94
4.2	Synthèse de ligands supplémentaires de la famille « F _d », 4 ^{ième} Génération.....	96
4.2.1	Amines	97

4.2.2	Aldéhydes.....	97
4.2.3	Synthèse des ligands par couplage aldéhyde-amine.....	100
4.2.3.1	Ligands de type A	100
4.2.3.2	Ligands de type B	101
4.3	Déroulement des tests catalytiques	104
4.3.1	Conditions et paramètres réactionnels généraux	104
4.3.2	Résultats « G4 »	107
4.4	Optimisation dirigée.....	114
4.4.1	Principe de la méthode	114
4.4.2	Efficacité de la méthode	116
4.4.3	Critique de la méthode d'optimisation	117
5	<i>EVOLUTION SIMULEE D'UNE NOUVELLE</i>	
	<i>BIBLIOTHEQUE DE CATALYSEURS CHIRAUX.....</i>	119
5.1	Cadre de l'évolution simulée	119
5.1.1	Réaction test	119
5.1.2	Amino-alcools, carbonyles et précurseurs métalliques	121
5.1.3	Principe général de l'évolution simulée	126
5.2	Synthèse des amino-alcools	128
5.3	Synthèse des précurseurs au Ru	133
5.3.1	Synthèse des diènes aromatiques	133
5.3.2	Synthèse des précurseurs métalliques	135
5.4	Synthèse des ligands chiraux	137
5.4.1	Tests de synthèse en réacteur classique et Miniblock®	139
5.4.2	Synthèses proprement dites des ligands chiraux	155
5.5	Evaluation de la bibliothèque de catalyseurs par technique HTE.....	159
5.5.1	Conditions des tests catalytiques HTE	160
5.5.2	Campagne de tests catalytiques HTE	162
5.5.2.1	Reproductibilité.....	162
5.5.2.2	Solubilité des précurseurs métalliques	162
5.5.2.3	Tests catalytiques HTE	166

5.5.2.4	Systèmes catalytiques remarquables	177
5.6	Evolution simulée	181
5.6.1	Résultats ordonnés.....	181
5.6.2	Réseaux de neurones et construction d'une surface dans un espace à n dimensions – évolution simulée	183
5.6.3	Algorithme génétique – évolution simulée.....	185
5.6.3.1	Fonctionnement de l'algorithme génétique.....	185
5.6.3.2	Application de l'algorithme génétique.....	188
5.6.3.2.1	Génération mère aléatoire	189
5.6.3.2.2	Génération mère fixe.....	195
5.6.3.2.3	Comparaison G0 aléatoire – G0 fixe.....	200
5.6.3.2.4	Echange par cross-over – mutation faible	201
5.6.3.2.5	Mutation – échange par cross-over faible	204
5.6.3.2.6	Evolutions simulées à paramètre préféré	207
5.6.3.2.7	Valeurs de cross-over et mutation élevées	209
5.6.3.2.8	Variation de la taille de l'ensemble de remplacement « RR »	211
5.6.3.2.9	Variation de la taille de G0	213
5.6.3.2.10	Evolution simulée à double algorithme.....	216
5.7	Conclusions.....	221
6	NOUVEAUX LIGANDS POUR LA CATALYSE ENANTIOSELECTIVE. COMPORTEMENT SOUS ATMOSPHERE OXYDANTE.....	227
6.1	Hydrogénation asymétrique par transfert d'hydrure – effet de l'oxygène	227
6.1.1	Mécanisme du transfert d'hydrure.....	227
6.1.2	Développements récents.....	236
6.1.2.1	Systèmes catalytiques	236
6.1.2.2	Réduction par transfert asymétrique d'hydrure en milieu aqueux.....	238
6.2	Tests de réduction par transfert d'hydrure asymétrique.....	244

6.2.1	Les ligands bases de Schiff de type « salène » et « hémisalène »	244
6.2.2	Tests de réduction.....	247
6.2.2.1	Tests de réduction avec le (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-amino-indanol...	248
6.2.2.2	Tests de réduction avec les ligands 121 à 137	253
6.2.2.2.1	Ligands de type A	254
6.2.2.2.2	Ligands de type B	255
6.2.2.2.3	Résumé des observations et interprétation	258
6.3	Phénomène de racémisation.....	262
6.3.1	Phénomène de racémisation et dédoublement cinétique (KR).....	262
6.3.2	Phénomène de racémisation et dédoublement cinétique dynamique (DKR).....	265
6.3.2.1	Dédoublement cinétique dynamique.....	266
6.3.2.2	Complexes de Ru(II) utilisés en dédoublement cinétique dynamique (DKR).....	267
6.3.2.3	Mécanismes proposés de la racémisation	274
6.3.3	Expériences de réduction et de racémisation.....	276
6.3.3.1	Complexation ligand – métal (réduction)	276
6.3.3.1.1	Variation du rapport L / M (réduction)	278
6.3.3.1.2	Chauffage du mélange métal – ligand (réduction)	280
6.3.3.2	Racémisation du (S)-phényléthanol	283
6.3.3.3	Vérification de l'existence du cycle de racémisation	288
6.3.3.4	Vérification de la réversibilité de la désactivation...291	
6.3.4	Expériences complémentaires	293
6.3.4.1	Réduction au moyen de l'azéotrope HCOOH / Et ₃ N	293
6.3.4.2	Utilisation des ligands 191 et 192	293
6.3.4.3	Réduction en présence d'une cétone dans le milieu.297	
6.3.4.4	Variation de la température.....	298

6.3.5	Expériences de dédoublement cinétique dynamique (DKR).....	300
6.3.5.1	Dédoublement cinétique	301
6.3.5.2	Complexe de racémisation	303
6.3.5.3	Dédoublement cinétique dynamique.....	304
6.4	Conclusion	310
7	CONCLUSIONS GENERALES ET PERSPECTIVES	313
7.1	Evolution simulée	313
7.1.1	Optimisation dirigée	313
7.1.2	Evolution simulée.....	313
7.1.3	Perspectives	315
7.1.3.1	Evolution simulée et organocatalyse.....	316
7.1.3.2	Evolution simulée et réactions multicomposants	317
7.2	Phénomène de racémisation.....	318
7.2.1	Réduction et racémisation	318
7.2.2	Perspectives	319
8	PARTIE EXPERIMENTALE	321
8.1	Généralités	321
8.1.1	Appareillages et analyses	321
8.1.2	Solvants et réactifs.....	322
8.1.3	Techniques de purification	322
8.2	Synthèses et tests catalytiques.....	323
9	ANNEXE.....	405
10	BIBLIOGRAPHIE	413