

3 BIBLIOTHEQUES COMBINATOIRES

Comme nous venons de le montrer, la découverte et la mise au point de systèmes catalytiques hautement performants dans les domaines pharmaceutiques, agrochimiques ou autres s'érige en objectif de choix. La catalyse énantiosélective reste pour y parvenir un moyen d'excellence, en témoignent encore les prix Nobel attribués il y a un peu plus d'un lustre à Knowles¹¹⁸, Noyori¹¹⁹ et Sharpless¹²⁰ pour leurs travaux attachant à la transformation d'une molécule prochirale en produit chiral, et ceci par le biais d'un environnement spatial dissymétrique au niveau du centre réactionnel. La catalyse énantiosélective fait à présent partie des domaines considérés comme matures en chimie ; à ce jour on ne pourrait plus prétendre que ce type de catalyse n'est pas un des plus économique et acceptable à la fois du point de vue environnemental et en ce qui concerne la production des molécules de chimie fine.

Ainsi que nous l'avons précisé auparavant, il est étonnant de constater qu' à ce jour, nombre de procédés industriels usant de la catalyse asymétrique font malgré tout encore appel à des techniques de résolution, au travers notamment de la cristallisation de sels diastéréoisomériques ou occasionnellement d'hydrolyses enzymatiques pour accéder à la molécule de choix. Le premier obstacle majeur à l'utilisation pleine et entière de la catalyse énantiosélective est la pression imposée par la volonté de commercialiser aussi vite que possible toute nouvelle molécule approuvée par exemple pour un usage thérapeutique¹²¹. Il n'est donc pas surprenant que, pour réduire ce laps de temps entre approbation par les autorités compétentes et mise sur le marché, les chimistes attachés à l'étape de développement se reposent sur des méthodologies bien établies. Une seconde complication trouve son origine dans le manque d'efficacité des ligands en ce qui concerne l'induction énantiosélective qu'ils peuvent promouvoir sur le bloc chiral d'intérêt. Mettre au point un ligand adéquat coûte temps et argent, sans offrir de garantie du succès. Troisièmement, on peut encore citer le coût de la synthèse de certains ligands, lesquels sont associés à des métaux qui ne comptent pas parmi les meilleurs marchés. Il est donc important de trouver

des solutions en termes pécuniaires et temporels pour que la catalyse énantiosélective puisse être appliquée plus largement en industrie.

Il va sans dire que la qualité d'une transformation qui se veut énantiosélective dépend grandement du type de catalyseur utilisé, et plus crucialement encore du choix judicieux de ligand. On déterminera une structure de ligand *a priori* correcte sur base de connaissances reposant sur les lois de la chimie, et en laissant une part au hasard de temps à autres très utile. En plus de cela, un système catalytique énantiosélectif efficace résulte souvent d'un grand nombre de tests de type « essais-erreurs » visant à déterminer, outre la structure du ligand, les paramètres concernant le solvant, la température, le métal, etc.

Dans cette optique, les méthodes de chimie combinatoire doivent être considérées comme un nouvel outil permettant un accès à des catalyseurs nouveaux, plus actifs et plus sélectifs. Un argument supplémentaire en faveur de la création de librairies de ligands chiraux vient du fait de leur plus large champ d'application, comparativement aux enzymes généralement assez spécifiques en regard du substrat¹²². La diversité chimique et structurale accessible est un élément nécessaire et d'une importance capitale : la mise au point d'une bibliothèque de catalyseurs marqués par une certaine « flexibilité structurale » augmente les chances de découvrir des systèmes performants, en terme de réactivité et de sélectivité, pour différents substrats.

La discussion précédente peut aisément être symbolisée par la figure 5 ci-dessous^{123, 124}. L'approche combinatoire, envisagée dans le cadre de la catalyse énantiosélective, réalise donc l'association de divers précurseurs métalliques et d'une multitude de ligands (chiraux). Chaque combinaison fera l'objet d'un test (hormis s'il s'agit d'une approche combinatoire dynamique), et la banque ainsi créée sera soumise au processus de High Throughput Screening sur une réaction de choix. On pourra ainsi rapidement identifier un catalyseur hautement actif et énantiosélectif. Si la performance de ce dernier est jugée insatisfaisante, l'information obtenue servira à créer une seconde banque en suivant ce même principe.

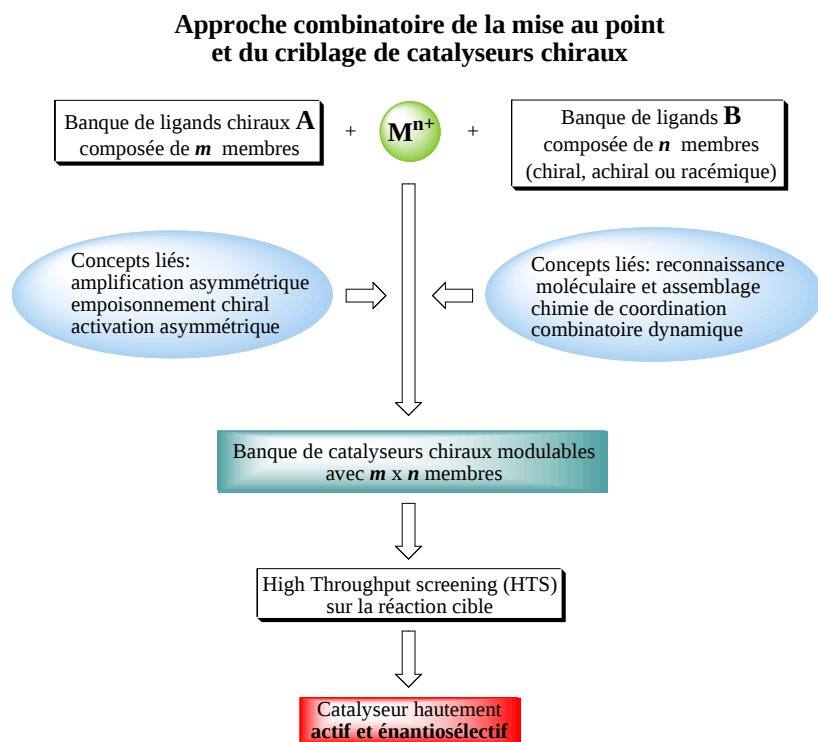


figure 5

3.1 Bibliothèque de Ligands

3.1.1 Bibliothèque combinatoire dynamique

L'espèce catalytique active est souvent générée dans le milieu réactionnel, par un phénomène d'auto-assemblage, et se trouve en présence d'autres complexes qui peuvent avoir une activité réduite, voire même parasiter la réaction. Cette constatation amena à considérer un pareil mélange sous l'angle d'une librairie combinatoire dynamique ; l'époxydation asymétrique de Sharpless (voir schéma 62) mérite d'être choisie pour illustrer ce phénomène. Il a en effet été montré que plusieurs complexes de tartrate de titane coexistent en solution et que, dans ce cas, l'espèce dimérique majoritaire est aussi la plus active¹²⁵.

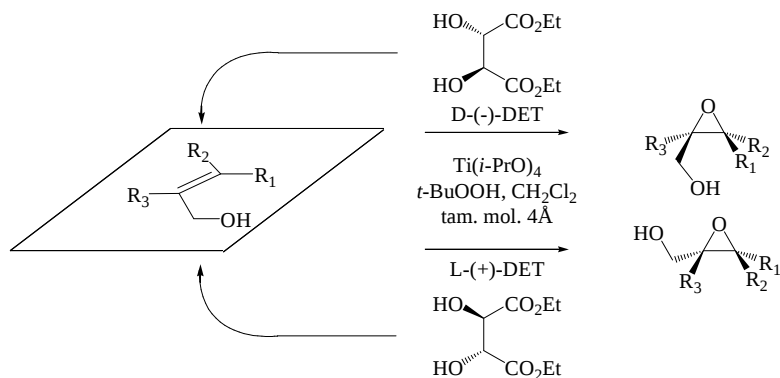


schéma 62

Menger et ses collaborateurs se proposèrent alors d'appliquer ce concept de manière plus extensive en produisant aléatoirement des polymères testés entre autres à des fins d'hydrolyse de phosphodiester¹²⁶. Le polymère fonctionnalisé est alors « dérivatisé » suite à sa mise en présence dans le milieu réactionnel de différentes combinaisons de réactifs (schéma 63).

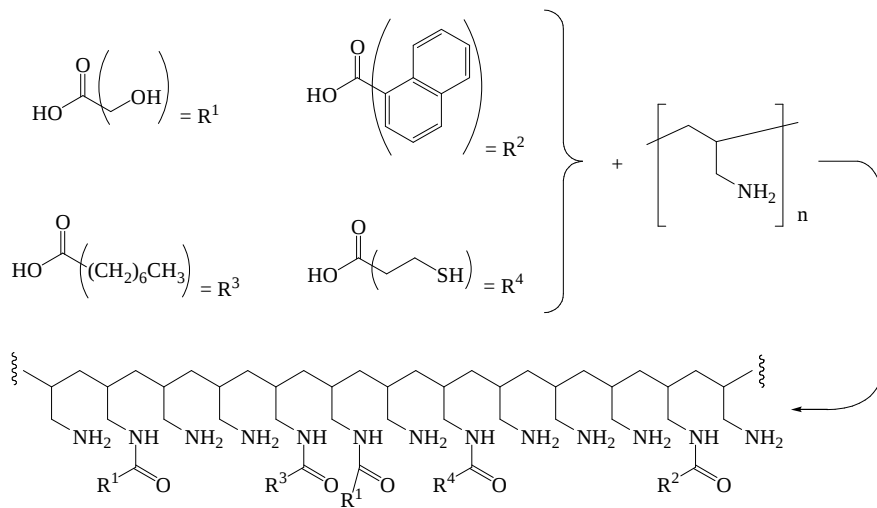


schéma 63

Ce polymère multifonctionnel sera alors évalué en routine par son activité catalytique. Toutefois, la structure exacte de l'espèce catalytique n'est pas connue, ce qui aux yeux de Menger ne constitue pas une objection

à cette manière de procéder, ce dernier arguant que « la structure de la plupart des anticorps catalytiques n'est pas connue, et il en est de même pour les polymères combinatoires ».

Assez récemment, l'équipe de Reetz utilisa cette approche dans le cadre de la catalyse énantiosélective promue par un métal de transition¹²⁷. On soulignera qu'ici deux ligands monodentates au moins sont présents dans l'état de transition, et que dans le cas d'un métal M en présence de deux ligands L, chiral ou non, trois catalyseurs existent potentiellement en présence l'un de l'autre au sein du mélange réactionnel, comme le montre le schéma 64.

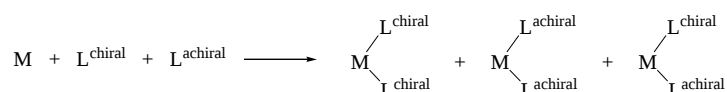


schéma 64

La répartition des combinaisons au sein du mélange ne suit en général pas la statistique simple mais dépend de facteurs thermodynamiques, engendrant un rapport très souvent différent de 1:1:1. Il peut en plus se produire que l'hétérocombinaison ($L^{\text{chiral}}\text{-M-L}^{\text{achiral}}$) soit plus réactive et stéréosélective que les deux homocombinaisons, ce qui augmente alors *de facto* l'énantiosélectivité. C'est précisément ce que mirent en évidence les auteurs de l'étude au cours du criblage d'une petite bibliothèque de ligands de types monophosphonite et monophosphite appliqué à la réaction d'hydrogénation d'oléfines activées. Certaines hétérocombinaisons se montrèrent effectivement hautement énantiosélectives, beaucoup plus en tout cas que toute autre homocombinaison. Notons encore qu'un choix judicieux du ligand achiral peut dans certains cas produire une inversion de la chiralité¹²⁷.

Gennari¹²⁸ *et al.* s'intéressèrent également à cette manière de procéder pour générer un catalyseur efficace de manière combinatoire dynamique, toujours pour l'hydrogénation d'oléfines activées, catalysée au rhodium et au moyen cette fois d'un phosphore chiral par son lien avec d'une part un alcool

chiral ou une amine secondaire chirale, et d'autre part avec une unité biphenol flexible (schéma 65).

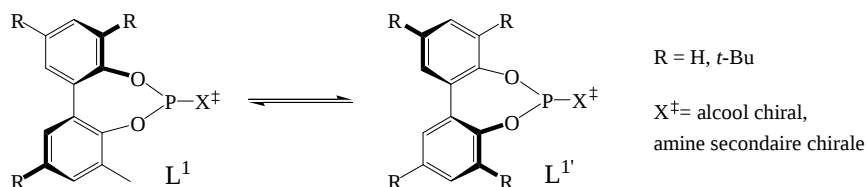


schéma 65

Ici aussi, le ligand existera sous forme d'un mélange de diastéréoisomères interchangeables, L¹ et L^{1'}, composé de RhL¹L¹, RhL^{1'}L^{1'} et RhL¹L^{1'}. La nouveauté consista alors à compliquer le jeu, puisqu'ils ajoutèrent dans le milieu un second ligand de ce type (L²), portant alors le nombre des combinaisons théoriquement possibles à 10 (RhL¹L¹, RhL^{1'}L^{1'}, RhL¹L^{1'}, RhL²L², RhL²L^{2'}, RhL²L^{2'}, RhL¹L², RhL¹L^{2'}, RhL^{1'}L², RhL^{1'}L^{2'}). Les conversions observées sont souvent excellentes et les ee varient jusqu'à atteindre 87%.

Lorsque plusieurs molécules d'une même famille sont accessibles par le simple jeu de l'assemblage de quelques entités constitutives, nous savons que la proportion des différentes molécules d'intérêt est sous contrôle thermodynamique. L'introduction d'un hôte dans le milieu peut modifier ces proportions afin que le mélange respecte au mieux l'interaction hôte-molécule. Reek notamment tira avantage de cette adaptabilité du milieu afin de déterminer simplement quel récepteur disulfure serait le plus adéquat pour abriter une molécule d'iodure de tétraméthylammonium (schéma 66)¹²⁹. L'introduction de (Me)₄NI dans le milieu augmente nettement la proportion de l'unité tétramérique **80**, au détriment des unités trimériques.

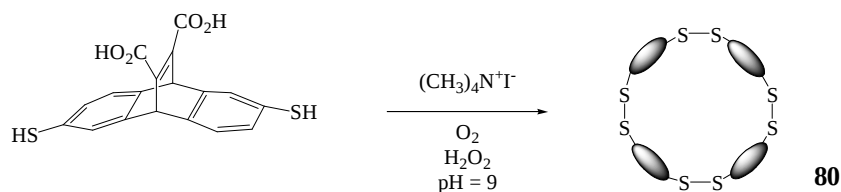


schéma 66

Actuellement toutefois, l'approche combinatoire usuelle à la découverte de ligands pour la catalyse énantiosélective repose prioritairement sur l'approche modulable simple: les ligands sont synthétisés en solution ou sur support solide via le couplage successif de leurs différentes sous-unités. Comme nous le montrerons plus tard par le projet de cette thèse, l'étape lente du processus réside alors dans la synthèse des ligands.

3.1.2 Bibliothèque M – L* à structure modulable

L'étape finale d'une bibliothèque de ligands chiraux testée sur une réaction type est sa caractérisation en terme d'énantiosélectivité. Par rapport à la méthode du « split and pool », le bénéfice non négligeable s'avèrera être la connaissance certaine de la structure impliquée, à défaut de l'espèce catalytique, puisque chaque ligand est testé séparément.

Cette stratégie fut d'abord explorée par Ellman, sur une petite bibliothèque de 10 ligands¹³⁰ de type **81** et **82** préparés sur phase solide (PS – 1% DVB), et testés en réaction d'alkylation d'aldéhyde par le ZnEt_2 (schéma 67). Tous les ligands furent ensuite réévalués après clivage et montrèrent une sélectivité légèrement supérieure, jusqu'à 94 % ee. Malgré la petite taille de la librairie, cet exemple novateur ouvrit la voie à toute une série de développements consécutifs.

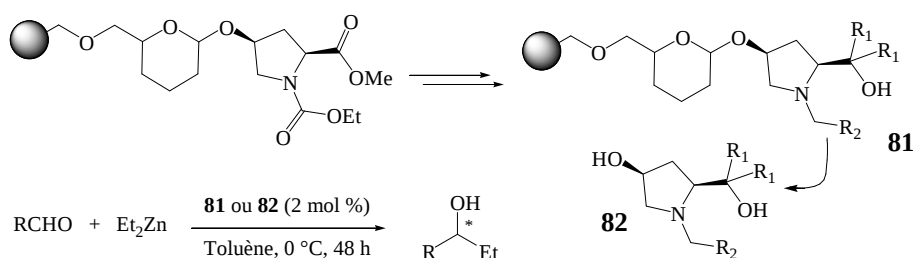


schéma 67

Une des manières de générer la diversité au sein d'une bibliothèque de ligands est d'investir le domaine de la chimie peptidique, bien étudiée et très modulable. Gilbertson¹³¹ *et al.* ont rapporté la synthèse parallèle de ligands phosphiniques : des acides aminés modifiés contenant une phosphine sont

incorporés dans une structure peptidique secondaire. Deux dérivés de sérine (**83** et **84**) sont utilisés pour donner accès à une bibliothèque de 63 ligands. Les sérines modifiées et la structure générale de la bibliothèque comprenant des déca- et undécapeptides sont données au schéma 68.



Structure de la banque

Ac-Ala-Aib-Ala-**83**-AA¹-AA²-AA³-**84**-Al-Aib-Ala-Résine
 Ac-Ala-Aib-Ala-**83-84**-AA¹-AA²-AA³-Al-Aib-Ala-Résine
 Ac-Ala-Aib-Ala-AA¹-AA²-AA³-**83-84**-Al-Aib-Ala-Résine
 Ac-Ala-Aib-Ala-AA¹-AA²-**83-84**-Al-Aib-Ala-Résine

AA¹, AA², AA³ = Phe, Val, His,
Ile, Ala, Aib

schéma 68

La bibliothèque fut synthétisée sur phase solide, chaque ligand présentant un ancrage spatialement indépendant. Ce sera donc le tétra- ou pentapeptide central qui subira la variation de type combinatoire. La bibliothèque fut testée en réaction d'hydrogénation d'une double liaison C=C activée (schéma 69), le 2-acétamidoacrylate, en présence de Rh(NBD)ClO₄, avec malheureusement des ee faibles (≤ 17 %).

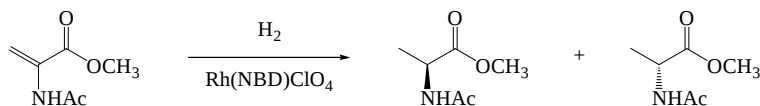


schéma 69

3.1.3 Approche multisubstrat

La composition d'une bibliothèque de 30 ligands modulables de type bis-sulfonamide a été réalisée, par voie de synthèse parallèle en engageant 6 diamines chirales (**85**) et 5 chlorures de N-Boc-β-aminosulfonyles (**86**)¹³². Le tout se déroule en solution et use de résines « scavenger » pour éviter une étape de purification par chromatographie des ligands (schéma 70).

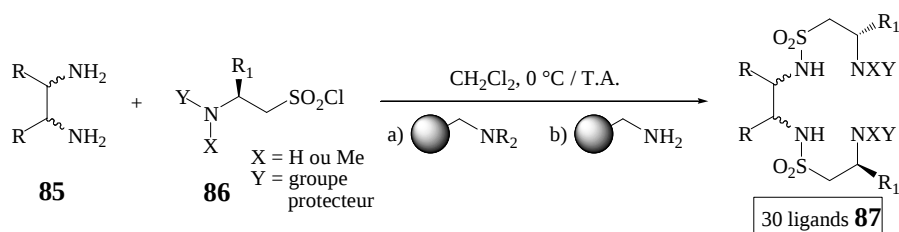


schéma 70

Une manière originale de tester ces 30 ligands bis-sulfonamides **87** en alkylation d'aldéhydes, fut de les mettre directement en présence de 4 aldéhydes aromatiques différents (schéma 71). Les énantiosélectivités ont pu être mesurées par G.C., attendu que les aldéhydes avaient été choisis notamment en fonction de la séparabilité des énantiomères de leurs alcools alkylés respectifs. Via cette méthode de criblage rapide, les meilleures structures de ligands furent extraites, et des ee de 86 à 94 % furent atteints, toujours en faveur de l'énantiomère R.

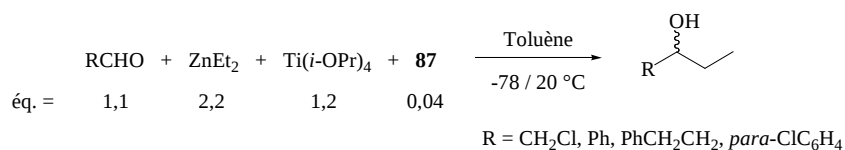


schéma 71

Notons que cette manière de procéder par une approche multisubstrat fut rapportée indépendamment par Kagan *et al.* pour la réduction asymétrique d'un mélange de cétones prochirales par l'utilisation des catalyseurs basés sur les oxazaborolidines¹³³.

Un peu plus récemment, l'équipe de Feringa appliqua cette méthode pour le criblage haut débit dans le cadre de l'alkylation énantiosélective de nitroalcènes, en usant de ligands phosphoramidites (**88**) associés au cuivre comme catalyseurs (schéma 72)¹³⁴.

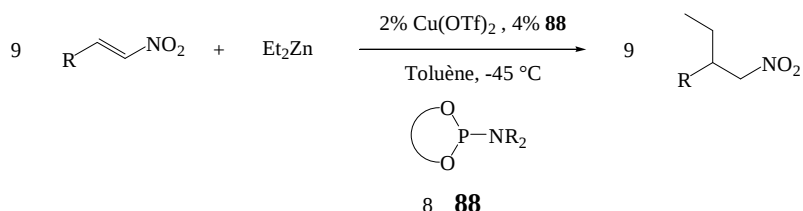


schéma 72

Dans ce cas, jusqu'à 9 nitroalcènes furent simultanément mis en présence des 8 phosphoramidites, en procédure « one-pot », soit un ensemble de 72 systèmes catalytiques potentiels. La réaction conduisit à observer de très bons ee, jusqu'à 70 % ee pour les arylnitroalcènes et 90 % ee pour les alkylnitroalcènes.

Dans le but identique de mettre au point une bibliothèque de ligands par une approche modulable, le groupe de Dyker utilisa la réaction multicomposants de Ugi¹³⁵. Les ligands furent obtenus par réaction entre un acide aminé et un arylaldéhyde portant une fonction de type base de Lewis, et un isonitrile ensuite, le tout dans un solvant nucléophile ; ceci génère un dérivé acide 1,1-iminodicarboxylique (**89**) comme résultat (schéma 73).

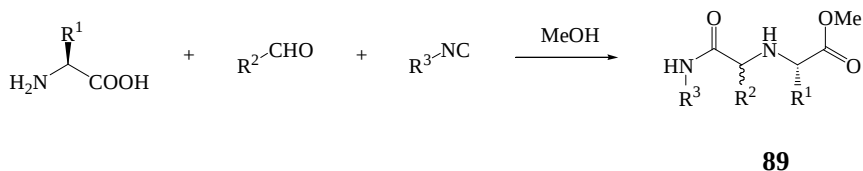


schéma 73

Ils obtinrent une petite librairie de 5 membres par la condensation de 2 aldéhydes, en l'occurrence le 2-pyridinecarboxaldéhyde et l'orthodiphénylphosphinobenzaldéhyde, avec la L-valine et 4 différents isonitriles dans le MeOH absolu à T.A. Deux énantiomères étaient formés pour chaque ligand, différents par le centre stéréogénique nouvellement formé avec toutefois une bonne diastérosélection (R,S/S,S ≈ 9:1). Les mélanges diastérisomériques ont alors été jaugés dans le cadre d'une substitution allylique au palladium et des ee jusqu'à 75 % furent obtenus. Les deux diastérisomères du meilleur ligand furent séparés et le

diastéréoisomère le plus abondant donna un ee de 81 %. Même si la taille de la librairie est incontestablement ténue, l'approche de la synthèse de ligands par des réactions multicomposants était en soi une idée originale.

3.1.4 Ligands organiques chiraux à structure modulable

Une part importante des enzymes peut être considérée comme d'excellents catalyseurs, et nombre d'entre eux n'utilisent pas de métaux. La présence de sites réactifs exclusivement organiques ayant un bon arrangement spatial est suffisant pour amener un haut rendement de réaction, et souvent aussi une énantiosélectivité élevée voire dans beaucoup de cas excellente. Constatant cela, certains chimistes se mirent à investiguer le champ des petites molécules organiques capables de servir elles aussi de catalyseurs, considérant leurs avantages¹²² : (i) une atmosphère aérobique est bien tolérée, ainsi que des solvants non secs ; (ii) ce sont des catalyseurs bon marché ; (iii) elles sont souvent plus stables que les enzymes et les catalyseurs bio-organiques ; (iv) il est en général assez aisé de les fixer sur support, ce qui induit une récupération, voire un recyclage plus facile ; (v) elles sont hautement modulables et sont donc de parfaites candidates aux techniques HTS.

Dans ce domaine, on pourra citer deux applications de la chimie combinatoire peptidique. La première est plus particulièrement dédiée à la résolution cinétique d'alcools racémiques utiles en synthèse de produits naturels. Plus particulièrement, la synthèse asymétrique de la mitosane tétracyclique **90** se déroule justement en passant par une étape d'acylation énantiosélective de l'alcool secondaire racémique **91**¹³⁶ (schéma 74).

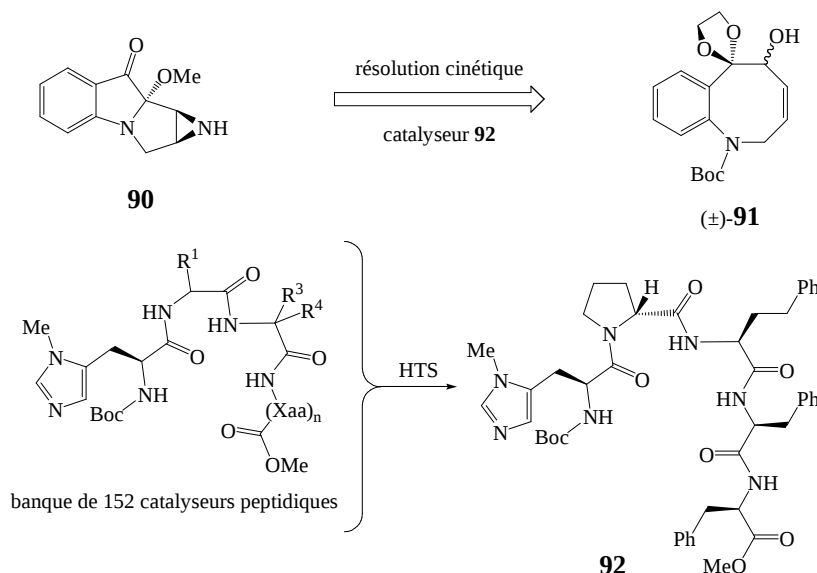


schéma 74

Des catalyseurs, au nombre de 152 et dont la structure générale est présentée ci-dessus, furent synthétisés sur phase solide et clivés en solution par méthanolyse. Ils furent évalués sans purification préalable et par HTS, ce qui permit de mettre en lumière le peptide **92** comme étant le meilleur candidat à réaliser cette résolution cinétique.

Une seconde application concerne l'accès aux alcools allyliques possédant un ee élevé, une importante classe de composés en chimie organique de synthèse^{137, 138}. Ce sont des intermédiaires que l'on qualifie volontiers de souples pour la construction de molécules plus complexes. En effet la stéréochimie définie de l'alcool peut être utile à guider, du point de vue stéréochimique également, des réactions subséquentes qui se déroulent sur la partie alcène toute proche. Actuellement, les alcools allyliques s'obtiennent par réduction asymétrique de cétones α,β -insaturées ou par alkylation énantiosélective d'aldéhydes par des réactifs vinylzinciques. Cette méthode présente l'avantage de générer un lien C-C et un alcool secondaire chiral en une seule étape.

Les ligands utilisés ici sont à nouveau aisément modulables par les trois groupements « R » différents qui permettent l'introduction de trois points de diversité. Le schéma 75 montre la structure générale du ligand, ainsi que le meilleur candidat retenu à la fin de l'étude¹³⁹.

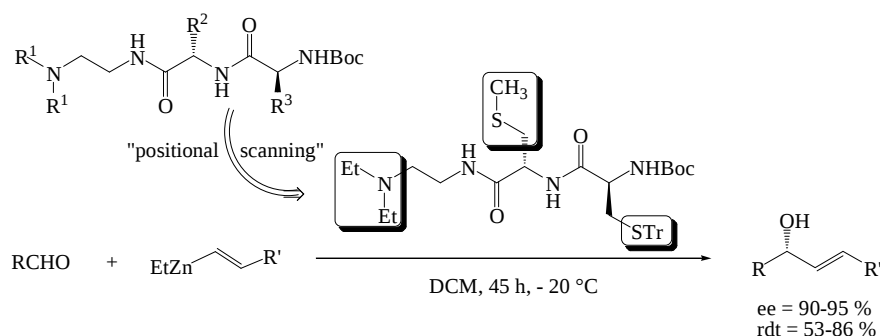


schéma 75

Les auteurs débutent leur étude avec un ligand dont les performances sont moyennes et sur lequel ils vont réaliser des modifications de type « positional scanning ». Autrement dit, seule une partie du ligand subit d'abord une modification, en l'occurrence « R^2 » ; les performances respectives des différents candidats sont évaluées, le meilleur identifié est retenu pour subir des modifications sur « R^3 ». On procède de la même façon pour optimiser « R^1 ».

3.1.5 High Throughput Experiment (HTE) et/ou High Throughput Screening (HTS)

3.1.5.1 Note sur le matériel HTS / HTE

Les techniques dites « à haut débit », telles le HTE et HTS, permettent de mener un nombre généralement très important de synthèses ou de tests simultanés.

Comme nous l'avons mentionné plus haut, le choix notamment d'un bon ligand pour une réaction type repose à la fois sur de l'intuition, sous-tendue par une bonne connaissance de la chimie, et une part volontairement laissée au hasard. Les solutions proposées subissent alors une évaluation de leurs performances par la méthode « essais-erreur ». Afin d'élargir l'espace de

recherche, et donc les possibilités évaluables, les chimistes ont mis au point des méthodes de synthèse et de test à haut débit, soit les HTE et HTS.

Ces méthodes impliquent un matériel particulier, puisqu'elles nécessitent la production simultanée d'un nombre important de composés (HTE) par rapport à l'approche conventionnelle. Pour ces composés, l'étape suivante sera bien entendu l'évaluation (HTS), qui logiquement fera aussi appel à du matériel *ad hoc*.

On envisagera dans cette optique par exemple que les réactions se déroulent typiquement sur des plaques microtitres ou dans des piluliers de faibles volumes, puisque les techniques à haut débit ne nécessitent que peu de réactifs pour mener la synthèse et les tests. Il est certain aussi que le grand nombre d'expériences impose habituellement un automate pour piloter la distribution des composés engagés en synthèse et évaluation. La figure 6 donne un aperçu schématique de cette description et montre que l'utilisation de microréacteurs peut en plus être un gage de succès¹⁴⁰⁻¹⁴².

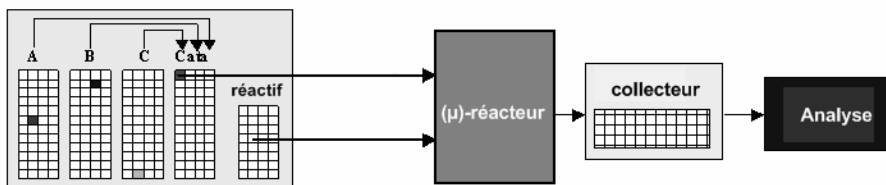


figure 6

L'évaluation peut, elle, par exemple se dérouler grâce à des analyses par chromatographie gazeuse. Dans ce cas, l'utilisation d'un passeur automatique d'échantillon couplé à un logiciel qui repère directement les candidats d'intérêt, s'avère tant utile que rapide. Selon les cas il sera possible d'adopter une étape d'analyse automatique par RMN ^1H , spectrométrie de masse, colorimétrie¹⁴³, détection par infra-rouge, fluorescence¹⁴⁴ etc...

3.1.5.2 Métaux et ligands évalués par HTS

Il est évident que le choix du métal et de certaines conditions de réaction peut s'avérer aussi crucial que celui du bon ligand pour s'assurer de bonnes

chances de succès. Ceci fut mis en pratique par Burgess¹⁴⁵ afin d'obtenir de manière efficace des dérivés indoliques par cyclisation intramoléculaire du diazoester **93**, après identification du meilleur système catalytique (schéma 76).

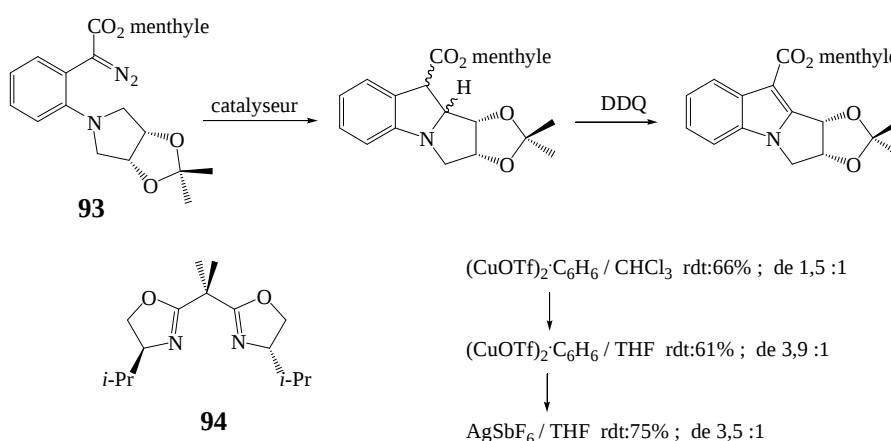


schéma 76

On sait que ce type de réaction procède notamment par un carbène de Rh(II) mais aussi grâce à d'autres centres métalliques, d'où l'idée de réaliser une bibliothèque de systèmes catalytiques à partir de 5 des ligands les plus efficaces connus à cet effet (2 bisoxazolines, un ligand de type pybox, la spartéine, et un ligand de type salène), 7 précurseurs métalliques de Ag, Sc, Rh, Cu, La, Yb et Au, et 4 solvants ; THF, MeCN, toluène, CHCl₃. Il résulte donc 140 différentes combinaisons imaginables dont certaines ne furent pas prises en considération ce qui mena à un total de 96 tests sur plaque microtitre avec suivi HPLC automatisé. Le criblage confirma la supériorité de l'association de la bisoxazoline **94** et du cuivre, et révéla de surcroît un excès diastéréoisomérique plus élevé lorsque la réaction est menée dans le THF plutôt que dans le CHCl₃.

3.1.5.3 Evaluation par HTS d'une bibliothèque de ligands simultanément sur deux réactions.

Les catalyseurs organométalliques sont généralement dessinés et optimisés en regard d'une réaction type. Cependant la demande sans cesse croissante pour des méthodes de synthèse avantageuses peut s'envisager en

confrontant un système catalytique à deux réactions distinctes du point de vue mécanistique, en l'engageant directement ou alors en n'ayant à lui faire subir que des modifications mineures. Ding et ses collaborateurs ont récemment démontré la capacité d'un seul catalyseur à promouvoir deux réaction différentes, par le biais d'une approche « one-pot »¹⁴⁶.

Considérons premièrement la réaction hétéro-Diels-Alder dans sa version énantiosélective utilisant le diène de Danieshefsky (**95**) et un aldéhyde ; soit une très bonne méthode de construction d'oxo-hétérocycles à six chaînons optiquement actifs (**96**). Il a été montré antérieurement que le ZnCl_2 était un catalyseur utilisable pour cette réaction. Cela conduisit les chimistes à évaluer nombre d'acides de Lewis chiraux basés au zinc, ainsi qu'au titane¹²³, à l'aluminium, au bore, aux lanthanides, etc. Des complexes de type Zn-BINOLates préparés in situ à partir du BINOL choisi et du ZnEt_2 se sont révélés particulièrement actifs à des fins de catalyse pour la réaction hétéro-Diels-Alder dont nous traitons ici.

De plus nous savons que des complexes de type BINOL, basés sur le Zn et activées par des diimines chirales, ont montré une grande efficacité pour la réaction d'alkylation asymétrique d'aldéhydes au diéthylzinc.

Par conséquent, il y avait un grand intérêt à juger de la faisabilité de l'hétéro-Diels-Alder avec un complexe BINOL-Zn-diimine, ce qui en cas de succès permettrait d'évaluer les performances de catalyseurs sur les deux réactions, et ce simultanément.

A cette fin, Ding *et al.* combinèrent 11 dérivés de type BINOL et un biphénol à 20 diimines dérivées de la cyclohexane-1,2-diamine. La mise en présence proprement dite des deux ligands se réalise dans le milieu réactionnel. 240 Combinaisons différentes purent alors être testées grâce notamment à la technique HTS. Le schéma 77 montre la structure générale du catalyseur **97**, ainsi que les deux réactions catalysées ; le centre métallique provient de l'ajout du ZnEt_2 .

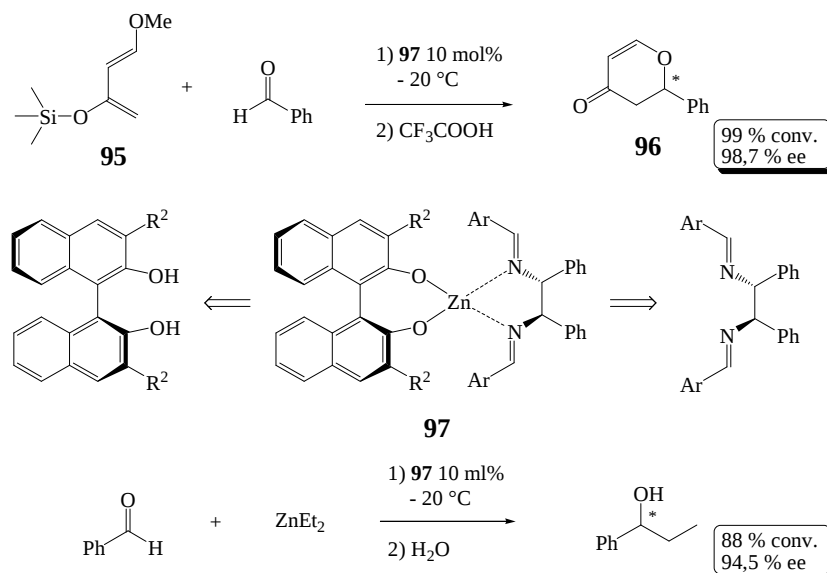


schéma 77

Il est à noter que les auteurs de cette étude ont précautionneusement testé quelques complexes de type **97** en réaction hétéro-Diels-Alder, comme tels, c'est-à-dire sans qu'ils soient générés in situ par addition du ZnEt_2 , afin de s'assurer de la compatibilité réelle entre les réactions évaluées.

3.1.5.4 Synthèse d'une bibliothèque de ligands par HTE suivie par son évaluation HTS

Le design de catalyseurs efficaces et la demande sans cesse croissante pour des procédés synthétiques avantageux peuvent trouver un bénéfice auprès des méthodes rapides de synthèse et de test.

Très récemment de Vries¹²¹ *et al.* ont rapporté un exemple (bibliothèque de ligands et son évaluation) très élégant et voisin de notre projet de recherche puisqu'il s'agit de l'hydrogénation asymétrique au moyen de phosphoramidites monodentates. Ces ligands sont hautement modulables, ce qui en fait des candidats idéaux envers les techniques HTE. Comme le montre le schéma 78, ils sont synthétisables à partir d'un diol chiral et d'une amine secondaire ; tous deux amènent une diversité de composés.

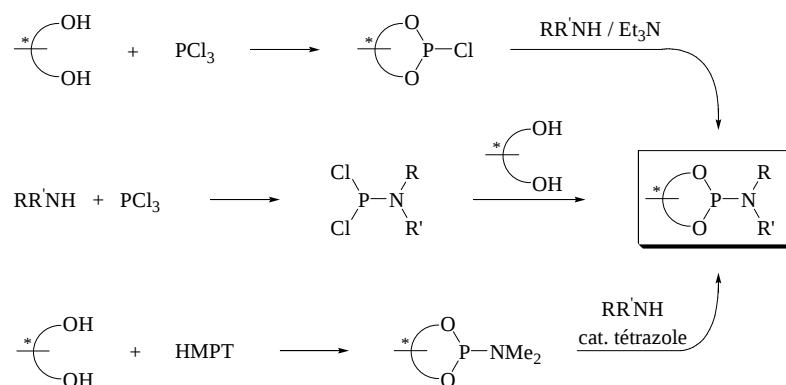


schéma 78

Outre le caractère hautement modulable de tels ligands, leur intérêt se situe évidemment dans le champ des substrats dont ils permettent l'hydrogénation avec des ee très bons à excellents, ainsi que l'illustre le schéma 79.

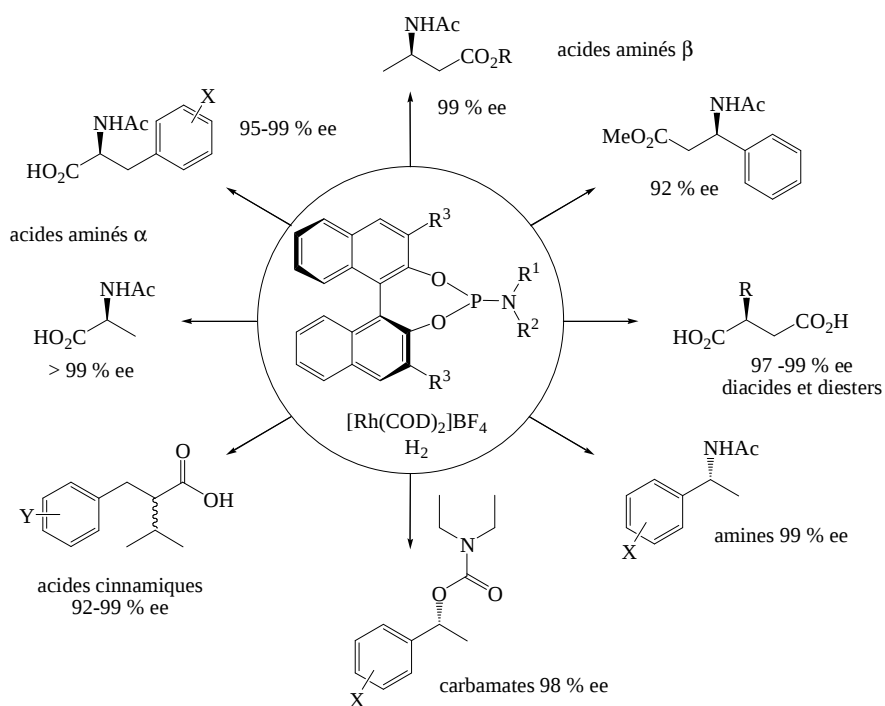


schéma 79

Les ligands phosphoramidites que cible cette étude sont en majorité obtenus suffisamment purs pour pouvoir être engagés tels quels. Toutefois des tests comparant les ee d'un ligand de référence avant et après purification montrèrent qu'une étape de filtration supplémentaire s'avèrerait utile (vérification par RMN ^{31}P). de Vries et son équipe parvinrent donc à synthétiser 96 ligands en un jour sur plaque microtitre, à les filtrer et à évaluer, dès le lendemain, une sous-bibliothèque de 32 membres en hydrogénation asymétrique, sur le 2-acétamido-cinnamate (**98**) et le méthyl-Z-3-acétamido-buténoate (**99**) présentés au schéma 80. Les conversions pour **98** furent presque toutes quantitatives et les ee compris entre 80 et 90 % ; concernant **99**, les conversions furent plus faibles 10-20 % et le ee variés. Notons toutefois que les ee sont généralement 5 % en dessous de ceux obtenus avec des ligands originaires d'une voie de synthèse classique, ce qui permet de créditer la méthode et autorise à dégager une tendance très précise.

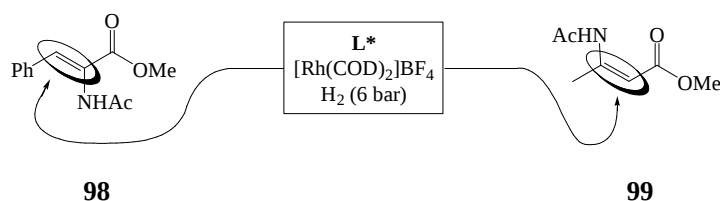


schéma 80

3.1.5.5 HTS de catalyseurs énantiosélectif par immunotitrage

Comme nous l'avons déjà illustré, une multitude de catalyseurs sont accessibles, identifiables et évaluables par les techniques de haut débit. L'évaluation exacte et précise des performances d'une bibliothèque de ligands peut parfois s'avérer problématique en raison du nombre important de tests à réaliser et par le fait de la purification souvent requise préalablement à l'analyse. On réalise d'habitude l'évaluation par HTS, celle-ci permet une identification des systèmes catalytiques performants (en termes de tendance ce qui implique alors une perte d'information dont nous traiterons plus amplement par la suite), et ces derniers sont alors testés à

nouveau, séparément et avec soin, afin de connaître clairement l'activité et la sélectivité qu'ils sont réellement capables de promouvoir.

Une manière de remédier dans certains cas à ce désagrément est de recourir à la technique d'immunocriblage enzymatique, dont l'équipe de Miokowski fournit un exemple¹⁴⁷. Comme cela est présenté au schéma 81, ils choisissent en guise de réaction test la réduction de l'acide 2-oxo-2-phénylacétique en acide mandélique, et les 22 ligands sont associés à 4 précurseurs métalliques.

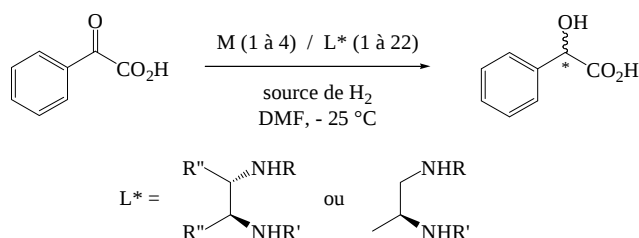


schéma 81

Réaliser le HTS des systèmes catalytiques grâce au criblage par immunotitrage enzymatique permet d'accéder directement à leurs valeurs précises d'activité et de sélectivité, en profitant des propriétés liantes spécifiques des anticorps utilisés. Il suffit, au temps choisi pour stopper la réaction, de prélever deux fois le mélange brut et de mettre ces deux prélèvements respectivement en présence d'un anticorps dit racémique donnant accès à la conversion, et d'un anticorps énantiospécifique qui par déduction mènera à l'ee.

3.1.5.6 Commentaire à propos des méthodes HTE et HTS

Nous venons de décrire le design rationnel de molécules possédant la ou les qualités inhérentes à la fonction pour laquelle on prévoit de les utiliser. Ceci peut s'avérer coûteux en termes de matériel et de temps, mais doit admettre que les techniques de chimie combinatoire se sont révélées d'une aide précieuse en permettant un accroissement substantiel du nombre de molécules pouvant être envisagées, synthétisées et testées. Toutefois ces méthodes ne diffèrent pas fondamentalement de l'approche chimique

traditionnelle et sont donc sujettes aux mêmes limitations de base, même si l'espace expérimental se voit considérablement élargi.

Il est important pour l'utilisateur de garder à l'esprit d'autres limitations des techniques de synthèses et/ou d'évaluation à haut débit. La première étant l'impossibilité, lors de la production par exemple d'un grand nombre de nouvelles molécules, de vérifier la pureté de ces dernières avec la même rigueur et le même soin que celui qu'appliquera le chimiste au laboratoire lorsqu'une seule synthèse est mise en œuvre. Ceci amène à considérer qu'un composé peut donner une réponse faible lors de l'évaluation, simplement du fait d'une synthèse inefficace, et donc être vu à tort comme non-valable. Les tests d'évaluation sont aussi parfois sujets à des erreurs ponctuelles peu détectables (si ce n'est par la reproduction de cette évaluation) dues à l'appareillage. Nous notons donc deux sources d'erreurs potentielles lors de l'application en recherche des techniques à haut débit. Elles sont connues, admises, et surtout contrebalancées par les tendances que l'on dégagera inévitablement et les « hits » que l'on découvrira sans doute lors d'une telle campagne de tests.

Nous émettons encore une dernière réserve face à ce domaine au vu de la grande quantité de données que l'on peut récolter. Il est souvent préférable d'intégrer un traitement informatique ou statistique qui facilitera la tâche du chimiste à identifier des informations importantes. Finalement, il faut accepter aussi qu'une grande partie de l'information des tests risque d'être perdue, en particulier pour en termes de détails, à moins de s'y consacrer avec minutie.

3.2 Le principe de l'évolution appliqué aux molécules

Il est utile de mettre en contraste l'approche du chimiste et celle de la nature¹⁴⁸ dans la mise au point de molécules ou de systèmes complexes capables d'interagir avec leur milieu d'une manière performante, quelle que celle-ci puisse être. Les molécules fonctionnelles de la nature apparaissent suite aux principes de l'évolution : des cycles répétés de réplication, sélection, amplification et diversification du matériel génétique. La

différence entre ces deux approches, en considérant les composés utilisés et la manière de le réaliser, est explicitée au sein du tableau 1 ci-dessous.

tableau 1

	approche du Chimiste	approche de la Nature
identification de « hits »	analyses individuelles	sélections « one pot »
quantité de matériel	$> \sim 10^{12}$ copies de chaque molécule	$< \sim 1000$ copies de chaque molécule
taille d'échantillon	10^6 molécules par criblage	$\leq 10^{15}$ molécules par sélection
type général de molécules	tout ce qui peut être synthétisé	acides nucléiques et protéines

Avec l'aide d'outil mathématiques, statistiques et informatiques, certains groupes de recherche pressentirent l'intérêt que pouvait apporter de développer des composés par une méthode similaire à celle qu'employait la nature depuis toujours. Autrement dit, à tenter de simuler l'évolution d'une « famille » ou d'une « espèce » de molécules par un procédé élitiste impliquant aussi des sélections, cross-over, mutations et réplifications ; ou alors par des procédés d'apprentissage. Les différentes voies explorées sont expliquées ci-dessous, avec exemples à la clef.

3.2.1 Evolution dirigée

Les travaux de Reetz *et al.* menés ces dernières années et qui s'appuient sur une méthode d'évolution dirigée, montrèrent leur potentiel dans le domaine notamment de résolutions cinétiques enzymatiques^{149, 150}. Sur base de la structure 3D de l'enzyme, la poche où se déroule la réaction est identifiée. Les enzymes subissent alors une modification par exemple de 4 acides aminés au niveau de cette poche, ceci de manière aléatoire et combinatoire (méthode CAST : Combinatorial Active Site saturation Test). Le principe de cette méthode est donné au schéma 82 dans le cadre d'une ouverture d'époxyde.

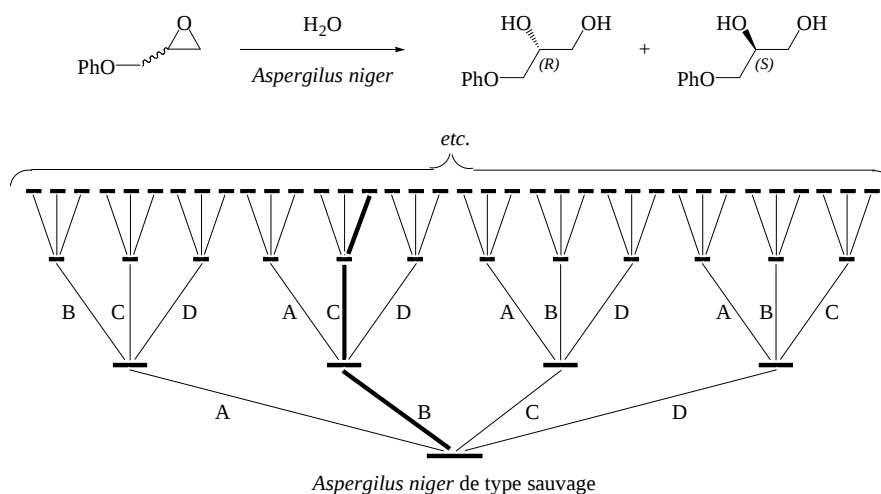


schéma 82

L'arbre symbolise les différentes probabilités existantes, et les traits gras donnent le chemin suivi à chaque étape d'optimisation. Dans ce cadre, Reetz obtint par deux CAST successives (A, B, C, D comme présenté ensuite deux autres acides aminés de la poche et pour le meilleur résultat, soit E et F). la sélectivité passe de 4.6 à 115 (soit 98.3 % ee) grâce à cette façon de procéder¹⁵⁰.

3.2.2 Réseau artificiel de neurones

L'utilisation d'un réseau neuronal artificiel peut aussi mener à de l'optimisation. Le schéma 83 décrit l'organisation structurelle d'un tel réseau dans le cadre du couplage oxydatif du méthane^{151, 152}, le but étant d'améliorer la sélectivité du système en hydrocarbures « C₂ ».

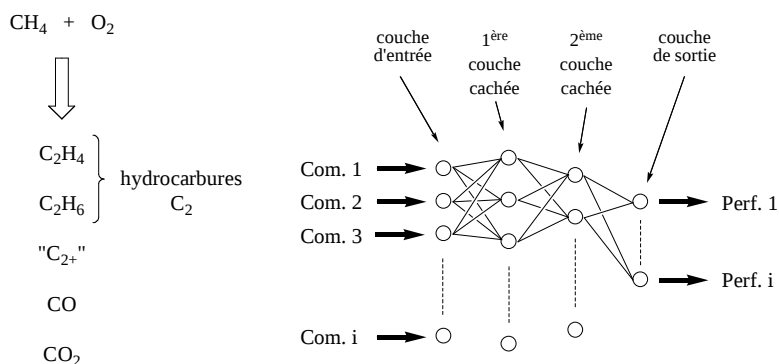


schéma 83

Il s'agissait ici de mettre au point un catalyseur efficace. Après avoir encodés les catalyseurs grâce à des descripteurs moléculaires, l'étape initiale est de les tester sous forme de première génération, constituée d'éléments ou combinaison d'éléments (com 1 à com i), et « d'entraîner » le réseau neuronal à fournir une réponse en terme de performances du catalyseur qui soit en bon accord avec l'expérience. On peut alors envisager le design de nouveaux catalyseurs, en prévoir les performances et les confronter à l'expérience. Si l'erreur de prédiction est faible, on peut alors envisager un nouveau design de catalyseurs. Dans le cas contraire, les résultats supplémentaires sont réintégrés dans le réseau neuronal artificiel pour un nouvel « entraînement ». Le processus itératif se poursuit jusqu'à ce que le chimiste soit satisfait par la marge d'erreur. Notons qu'ici le réseau neuronal fut utilisé de manière hybride avec un algorithme génétique afin d'en tirer meilleur profit, que les catalyseurs composés de Na, S, W, P et Zr agissent à 1069 K, et que la sélectivité passe de 20,77 % à 27,78 % en faveur des hydrocarbures « C₂ ».

Les réseaux de neurones artificiels imposent l'utilisation de descripteurs moléculaires. Ces descripteurs moléculaires représentent diverses manières de décrire la molécule en fonction des nombreuses propriétés que l'on peut lui attribuer et qui sont calculables, ou tout le moins très correctement approximables par avance^{153 et 154, 155 pour information}. On admet généralement que la probabilité de trouver des relations exploitables au sein d'une banque de données croît proportionnellement au nombre de descripteurs que l'on aura

utilisé pour accorder une valeur chiffrée à la molécule¹⁵⁶. Et il va de soi que la pertinence de ces descripteurs aura un impact sur la qualité des résultats que pourra fournir le procédé. L'équipe de Schüth¹⁵⁷ propose d'analyser cette pertinence par l'établissement de corrélations et montre, dans l'exemple de l'oxydation du propène, qu'il est possible de réduire le nombre de ces descripteurs en les choisissant avec discernement. Cette étape généralement complexe ne peut être laissée au jugement humain tant le nombre de descripteurs utilisés est parfois important. De plus la réduction à un nombre trop bas de descripteurs engendre une difficulté à « entraîner » correctement le réseau neuronal artificiel^{158, 159}.

Gerritz *et al.* usent de la méthode de « Recursive Partitioning » (RP) et montrent par ce moyen qu'il est possible d'établir des relations statistiquement significatives au sein d'une importante bibliothèque de données, évitant ainsi le phénomène de redondance d'informations¹⁶⁰. Cela peut utilement être utilisé dans le cas de valeurs fournies par un grand nombre de descripteurs appliqués à beaucoup de molécules. La manière d'obtenir ces données est divisée par la RP jusqu'à ce que ce ne soit plus permis de manière valide, et ainsi examinée. Les auteurs reconnaissent toutefois à la méthode le désavantage de nécessiter un grand nombre de données pour obtenir des modèles statistiques fiables en ce qui concerne les corrélations établies. Le but était d'identifier les guanidines trisubstituées¹⁶¹ au sein d'un ensemble. Ces guanidines furent examinées en termes de propriétés inhibitrices, et hors des 2480 composés de la bibliothèque, 160 purent être choisis en 4 étapes successives pour faire grimper l'inhibition maximum de 67,1 à 89,4 %

3.2.3 Algorithmes génétiques

Les algorithmes génétiques se sont révélés comme de puissants outils d'optimisation permettant de simuler efficacement les trois opérations majeures de l'évolution : sélection, cross-over et mutation. Ces derniers ont été largement usités, comme l'illustrent les exemples d'application suivants. Le principe de fonctionnement d'un algorithme génétique canonique peut être décrit comme suit¹⁶² :

- criblage d'un nombre restreint de molécules hors d'une bibliothèque combinatoire (génération 1)
- sélection des éléments « les meilleurs » et attribution à ces meilleurs éléments du rôle de parents, étape de rencontre et reproduction, mutation éventuelle
- construction de la nouvelle génération
- itération des 3 points précédents afin d'atteindre de plus hautes valeurs en terme de performance

De plus amples détails sur le mode précis de fonctionnement, le codage et la génération d'un algorithme génétique seront donnés ultérieurement.

On peut en attendant citer le fruit récent d'une collaboration européenne (franco-germano-hollandaise) dans le domaine du « gaz à l'eau »¹⁶³, soit la « Water-Gas Shift Reaction » (WGSR), décrite par l'équation ci-dessous.



L'optimisation montra que les premiers stades de l'évolution détectent déjà l'importance des métaux Cu, Zn et Al au sein du catalyseur à partir d'un mélange de 15 métaux, et que le résultat final est très proche du catalyseur commercial le plus efficace à ce stade. Ces débuts très prometteurs devraient par la suite viser à obtenir un catalyseur plus actif, de temps de vie plus long, et plus sûr (non toxique et non pyrophorique).

De manière assez proche, Yamada *et al.* optimisa des catalyseurs basés majoritairement sur l'oxyde de cuivre pour la synthèse du MeOH à partir du gaz de synthèse¹⁶⁴. L'algorithme génétique est couplé à un réseau de neurones, et la figure 7 montre la manière dont le code génétique a été établi : 45 « bit » par catalyseur rendent compte de la nature des métaux et de leur abondance relative dans l'oxyde, ainsi que de la température de calcination et de la quantité d'un précipité d'acide oxalique (a et b respectivement).

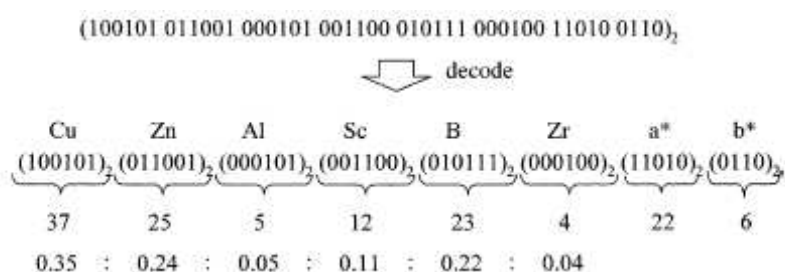


figure 7

Ici aussi, algorithme génétique et réseaux de neurones sont couplés. L'opération de mutation ici signifie changer arbitrairement un ou plusieurs « bit », et donc faire varier le taux relatif du métal et/ou sa nature. Le taux de Cu et de Zn auquel donne accès la méthode est supérieur aux systèmes existants, et la plus haute activité catalytique observée est deux fois supérieure aux catalyseurs industriels.

Dans un domaine plus proche de l'objet de cette thèse, il convient de citer les travaux de Karube, ainsi que ceux de Weber.

Karube *et al.* utilisent uniquement un algorithme génétique pour faire évoluer une librairie d'hexapeptides évalués suivant leur qualité d'inhibiteur de trypsine¹⁶⁵. Se basant sur des travaux antérieurs, ils imaginèrent une bibliothèque théorique de 4000 hexapeptides, chaque peptide étant simplement codé en fonction des ses acides aminés constitutifs. La première génération contenait 24 de ces hexapeptides, et l'inhibition moyenne d'activité était de 16 % ; 6 générations plus loin l'inhibition moyenne d'activité monte alors à 50 % et comprend un individu capable d'inhiber 90 % de l'activité de la trypsine, dans les conditions du test. On peut donc considérer le résultat comme appréciable vu que seuls 3,6 % des molécules imaginées firent effectivement l'objet d'une synthèse. Les auteurs reconnaissent toutefois qu'un très bon candidat dans la génération mère dût leur porter avantage.

Weber et son équipe fournirent également des avancées importantes dans le domaine des algorithmes génétiques. Les premier travaux¹⁶⁶ portèrent sur une librairie obtenue par réaction de Ugi, à 3 ou 4 composants et permit

d'accéder aux molécules **100** et **101** (schéma 84), inhibitrices de la thrombine, une protéase à sérine au rôle capital dans le processus de coagulation du sang.

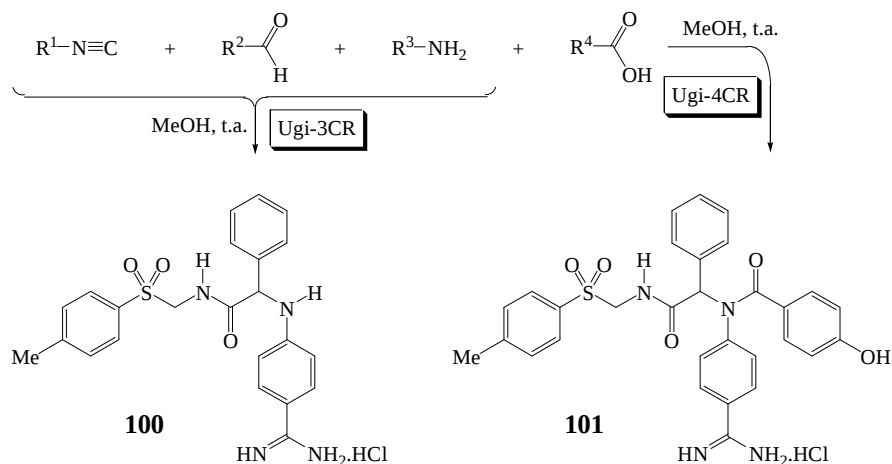


schéma 84

La bibliothèque théorique de départ comptait 160000 possibilités de synthèse, chacune codée par 20 « bit ». La réalisation de 20 générations successives de 20 molécules chacune, améliora l'activité d'un facteur 1000 (400 molécules synthétisées, soit 0,0025 % de l'ensemble).

Plus tard, une étude du même groupe propose encore d'examiner une librairie construite par la Ugi-3CR^{167, 168}. De taille plus restreinte (15360 molécules), elle sera toutefois évaluée dans son entièreté ; l'inhibition de la thrombine étant cette fois-ci estimée par analyse colorimétrique de chaque micro-puits de réaction. La recherche s'attarde à montrer de manière particulièrement intéressante à quel point la convergence (ou la divergence), rapide ou non vers le maximum de la librairie dépend de la taille de la génération que le chimiste aura choisie, du taux de réplication, de cross-over et de mutation que l'on impose. Le but était ici d'optimiser les paramètres mêmes de l'algorithme génétique en pouvant vérifier ceux qui mènent à l'optimum le plus rapidement.

On relèvera d'autres recherches dans ces domaines, certaines fort proches de celles de Karube, que ce soit au niveau des molécules exploitées, de la façon de les coder ou encore de la manière de les faire évoluer¹⁶⁹ ; d'autres se focalisant sur des optimisations de structures 3D de ligands peptidiques dont des indices permettraient de supposer l'intérêt¹⁷⁰, et les dernières concernant également des comparaisons d'algorithmes génétiques¹⁷¹.

3.3 Prédicibilité des propriétés et/ou performances d'une molécule

Il a d'abord été question de tester des molécules afin de mesurer leurs performances pour un domaine quelconque, ensuite d'accroître le nombre de ces molécules par des techniques HTE et HTS, et de tirer avantage de cette nouvelle rapidité d'exécution. Au point précédent, nous avons abordé les manières rationnelles d'économiser une part importante des tests réalisables, vu « l'espace » théorique de molécules, envisagé parfois très large. Le pas suivant n'est autre que l'étape de prédiction.

Prévoir avec une erreur minimum les propriétés d'une molécule en terme de QSAR par exemple, ou alors l'excès énantiomérique qu'elle serait capable d'induire dans une réaction de choix relève évidemment du plus grand intérêt. Poussée à l'extrême, une capacité de prédiction devrait nous affranchir de l'étape expérimentale, même si celle-ci s'entreprind en usant utilement des principes évolutifs décrits antérieurement, et donner accès à une, voire à plusieurs molécules cibles, dont le seul test expérimental serait *in fine* requis.

Ce type de prédiction fut rendu possible à la fois par le grand nombre de résultats/données accessibles *via* les techniques de haut débit ainsi que grâce aux ordinateurs et leur puissance de calcul. Si l'on s'intéresse au secteur de la catalyse, il faut vite constater que prédire les performances d'un catalyseur reste une tâche ardue, tant les paramètres impliqués sont pléthoriques : la structure elle-même du catalyseur, le solvant, les additifs, la température, la concentration, etc. ont potentiellement un impact important sur le résultat du test ; sans compter qu'un ou plusieurs paramètres peuvent avoir été omis,

volontairement ou non, par l'expérimentateur. Il est intéressant que soient dévoilés certains des derniers efforts accomplis dans ce domaine.

3.3.1 Prédiction de l'excès énantiomérique

Une étude intéressante dans ce domaine nous provient d'Advantium Technologies¹⁷², basé aux Pays-Bas. Les chercheurs réalisent la réduction de l'acétophénone au moyen d'oxazaborolidines (schéma 85), et établissent des QSSR (Quantitative Structure Selectivity Relationship) au moyen de descripteurs moléculaires utilisant des données constitutionnelles, topologiques, géométriques et physico-chimiques. Au moyen de 26 aminoalcools ou oxazaborolidines testés, une corrélation fut validée qui permet de prédire avec succès (écart max. = 10 % ee) les performances de 4 structures nouvelles. La structure **102** permet d'obtenir un ee de 96 % à conversion complète.

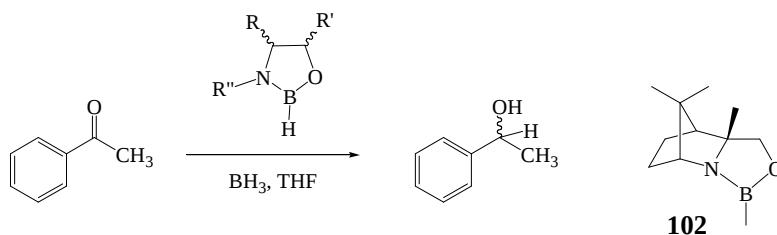


schéma 85

On citera aussi le travail de Aires-de-Sousa¹⁷³, utilisant également des aminoalcools mais dans le cadre de l'alkylation du benzaldéhyde au diéthylzinc. Ici, la méthode présente une variation par l'utilisation de ANN (Artificial Neural Network), un outil informatique utilisé en chimie combinatoire et permettant un apprentissage par l'expérience également en vue de prédiction. Le codage des molécules par un « code chiral » est ici utilisé et les écarts entre prédictions et expériences sont de l'ordre de 10 % ee, typiquement.

La qualité des prédictions dépend évidemment de l'exactitude et de la précision avec lesquelles les structures connues et leurs performances respectives sont liées à un mode de description ou de codage. Toujours dans

le domaine de l'alkylation énantiosélective du benzaldéhyde par l'intermédiaire d'aminoalcools (schéma 86), Kozlowsky^{174, 175} a entrepris la première détermination rapide de QSSR. Des données concernant le chemin réactionnel et les états de transition sont requis d'habitude pour paramétrer le protocole QSSR en terme prédictif, ce dont l'équipe de recherche parviennent ici à s'affranchir avec succès, puisque certains ee sont prédits avec seulement 2 % d'écart et que la comparaison entre données expérimentales et prédites mène à une droite possédant un coefficient de régression linéaire r^2 de 0,87.

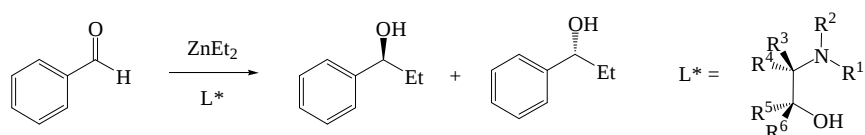


schéma 86

D'autres groupes se sont impliqués dans l'estimation théorique du résultat réactionnel, comme Marsella *et al.* dans le cadre de la face d'attaque préférentielle d'un nucléophile¹⁷⁶ ; une représentation visuelle des orbitales moléculaires frontières peut être obtenue en un temps de calcul minimum et permettre une estimation de la sélectivité. Antérieurement à ce travail, on relèvera l'étude de Lectka¹⁷⁷ *et al.* visant à prédire le comportement de nucléophiles chiraux impliqués en synthèse de β -lactames.

L'équipe de Herrmann¹⁷⁸ proposa, concernant la réaction d'hydroformylation catalysée au rhodium, un modèle moléculaire afin d'expliquer et prédire la stéréosélectivité. Toutefois, même si certaines prédictions se révèlent exactes, d'autres marquent des erreurs allant jusqu'à 75 % de différence concernant les ee. Alagona¹⁷⁹ *et al.* proposent une détermination de la stéréosélectivité, appliquée à cette même réaction, de substrats chiraux ainsi que le montre le schéma 87.

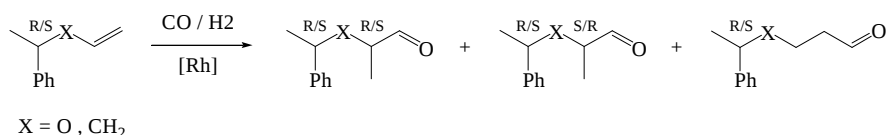


schéma 87

Les prédictions résultent de calculs de fonction de densité, suivant deux méthodes. Les énergies relatives des états de transition sont estimées et servent d'outil à une prédiction en bon accord avec l'expérience.

Une autre utilisation des calculs de fonction de densité a été récemment illustrée par le travail de List¹⁸⁰ et Houk¹⁸¹ qui réussit à prédire avec succès la stéréosélectivité de la réaction aldol intramoléculaire catalysée par la proline.

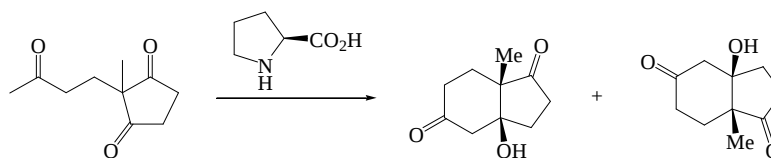


schéma 88

Les prédictions considèrent la facilité qu'ont les états de transition *syn* et *anti* à adopter une structure plane pour l'énamine ; ici encore les prédictions sont en bon accord avec les résultats expérimentaux.

Dans un registre un peu différent, on citera encore la prédiction de l'énantiosélectivité lors de la conversion photochimique de la pyridone **103** en β -lactame **104** (schéma 89).

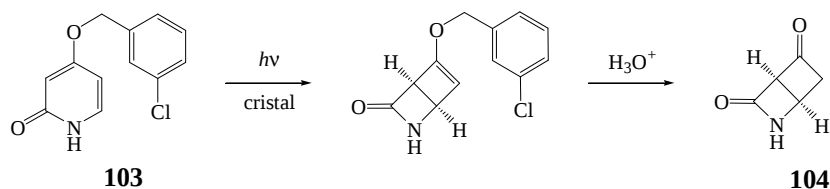


schéma 89

Les auteurs profitent de ce que les réactions conduites en phase solide sont généralement plus régio-, énantio- ou diastéréosélectives que lorsqu'elles se déroulent en phase liquide. Les calculs reposent ici sur la structure du produit qui est comparée en terme d'énergie aux hypothétiques états de transition dans le cristal¹⁸².

On peut encore citer les travaux de Tomic *et al.* concernant l'acylation énantiosélective d'alcools catalysée par une lipase¹⁸³, ainsi que ceux de

Gridnev portant sur la prédiction du sens de l'énantiosélectivité dans l'hydrogénation asymétrique au rhodium¹⁸⁴.

3.3.2 Prédiction de l'activité

Dans la mise au point de molécules « lead » à vocation thérapeutique, le pouvoir de prédiction s'avère tout aussi utile.

Sachant que l'adénosine agit comme neuromodulateur en se liant notamment à des récepteurs purinergiques de type P₁, et peut donc influencer certaines fonctions physiologiques du cerveau, une équipe de Hoffmann-La Roche¹⁸⁵ décida d'investiguer ce domaine et d'utiliser le réseau artificiel de neurones (Artificial Neural Network : ANN) pour accélérer le processus de découverte. Le matériel de base était une bibliothèque de 153 dérivés de type **105** (schéma 90) aux constantes d'inhibition (K_i) connues pour deux récepteurs, le but était d'augmenter la sélectivité entre ces deux récepteurs. La bibliothèque fut encodée et ensuite ré-estimée par l'ANN afin de vérifier une presque parfaite correspondance entre expériences et valeurs théoriques. Une nouvelle bibliothèque virtuelle de 192 composés fut soumise à l'ANN, les 17 molécules créditées de la meilleure K_i furent synthétisés, ce qui conduisit effectivement à ce que le candidat **106** de ce lot ait une sélectivité 121 fois supérieure au regard du meilleur de la précédente bibliothèque.

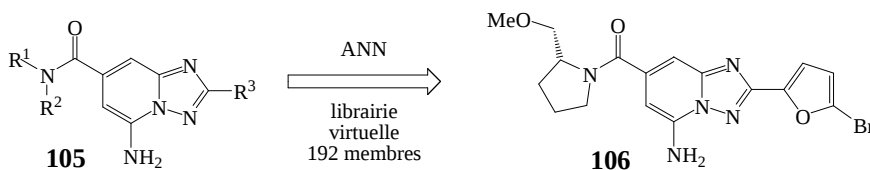


schéma 90

L'étude réalisée par Kilburn¹⁸⁶ *et al.* procède de manière relativement semblable, puisque les résultats de calculs effectués sur l'estimation de l'énantiosélectivité dans l'étape de piégeage d'un acide aminé modifié par un macrocycle, montrèrent un tel niveau de similitude par rapport aux données expérimentales qu'ils optèrent pour un design d'autres macrocycles uniquement fondé sur les prévisions théoriques.

On citera encore les travaux de Reetz *et al.* concernant la prédiction de l'activité d'un catalyseur dans le domaine de la substitution allylique au palladium¹⁸⁷.

3.4 Préambule : objectifs et stratégie du projet de thèse

Comme l'ont démontré les chapitres précédents, maints groupes de recherche se sont engagés à développer et améliorer des systèmes de réductions énantiosélectifs, adaptés à divers substrats. Le champ d'application est maintenant large, et peut s'enorgueillir dans certains cas d'une utilité industrielle qui fut illustrée précédemment par le truchement de quelques exemples.

Dans le cadre plus restreint de la réduction de groupements carbonylés, un travail important a déjà été accompli, notamment par Noyori auquel on doit l'exploitation de l'association d'une diamine chirale, d'une diphosphine chirale, elle aussi, et du ruthénium (II) ; avec le succès que l'on sait, tant au niveau des performances que du large spectre des composés efficacement réductibles.

Il apparaît donc peu opportun d'ajouter aux catalyseurs existants, une n^{ième} structure, à moins bien sûr qu'elle ait été développée dans le cadre de la réduction d'un substrat spécifique d'intérêt. Nous avons constaté au cours de nos lectures que le développement d'un système catalytique efficient consommait temps et argent. Cette mise au point montre souvent un long cheminement en termes d'optimisation qui, nous le pensons, doit et peut être réduit. Dans ce domaine particulier, des améliorations sont donc requises, et ce travail de recherche n'avait à son origine d'autre but ; nous verrons qu'une digression intéressante s'est ajoutée au schéma initial.

L'objectif de cette thèse est donc d'envisager une optimisation plus efficace du catalyseur. Pour ce faire nous avons choisi de travailler en réduction énantiosélective de cétone, par transfert d'hydrure. A cette fin, la réaction qui servira à évaluer les divers systèmes catalytique sera la réduction de l'écétophénone en phényléthanol (schéma 91).

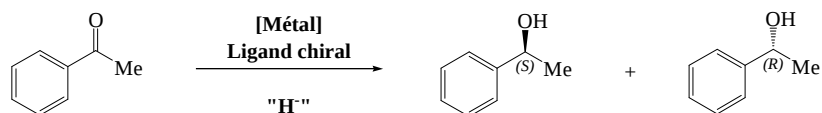


schéma 91

3.4.1 Optimisation dirigée

Afin de favoriser un processus d'optimisation plus rapide, nous avons d'abord procédé à l'« optimisation dirigée » d'une bibliothèque de catalyseurs ; le principe étant de construire une bibliothèque de catalyseurs aux caractéristiques interchangeables. Au chimiste ensuite d'analyser les résultats des tests de réduction, en termes de rendement et d'énantiosélectivité, et de réaliser les variations structurales par des règles d'inter-changements que nous exposerons ultérieurement. De cette manière, quatre générations successives de catalyseurs furent envisagées. Le résultat de cette optimisation dirigée est repris au sein du quatrième chapitre. Il est à noter que seule la dernière génération fait l'objet d'une description complète, attendu qu'elle fut intégralement synthétisée à Louvain-la-Neuve. Cette méthode d'optimisation dirigée offre un succès mitigé. Toutefois, nous avons pu observer un intrigant phénomène de racémisation de l'alcool secondaire formé sur lequel nous reviendrons ultérieurement.

3.4.2 Evolution simulée

Ainsi que nous venons de le préciser, l'optimisation dirigée pêche par une efficacité critiquable. Nous avons envisagé une autre méthode d'optimisation, dite d'« évolution simulée ». La réaction test est toujours la réduction de l'acétophénone par transfert asymétrique d'hydruure.

Comme cela a été décrit, l'évolution simulée fonctionne également sur une base de départ qui comprend des systèmes, catalytiques dans notre cas, aux caractéristiques interchangeables. Celle-ci permet théoriquement une optimisation en ne testant qu'une partie des diverses possibilités envisagées ; la méthode est donc plus rapide et moins onéreuse.

Au cours de ce travail, nous imaginons d'abord une bibliothèque de 1980 catalyseurs, dont la structure générique est présentée ci-dessous (schéma 92). Ils furent tous synthétisés et testés.

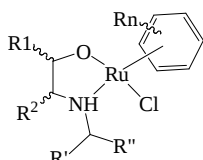


schéma 92

Nous disposons donc de l'entièreté des résultats, ce qui nous permettra de valider et/ou de critiquer la qualité des diverses évolutions. En effet, une fois ces résultats dans nos mains, nous soumettons à une évolution simulée notre bibliothèque de catalyseurs, par le biais d'un algorithme génétique, afin de vérifier que nous sommes à même cette fois de retrouver les meilleurs d'entre eux en usant de bien moins de résultats expérimentaux. Nous montrons qu'un nombre de tests effectifs compris entre 200 et 340 est suffisant pour arriver à nos fins.

3.4.3 Phénomène de racémisation

Lors du processus d'optimisation dirigée, les ligands synthétisés au sein de notre laboratoire furent testés à Lyon, ainsi qu'à Louvain-la-Neuve. Le but était de vérifier la similitude des résultats, qu'ils provinssent des tests à haut débit ou des réactions menées en tube de Radley®. Nous avons également mis au jour un important phénomène de racémisation (schéma 93) en variant toute une série de conditions.

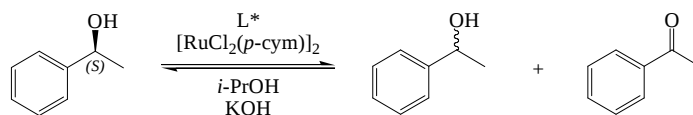


schéma 93

Nous avons entrepris nombre d'expériences destinées d'abord à empêcher cette racémisation, et ensuite à comprendre l'origine et le fonctionnement du phénomène de cette racémisation. Les informations acquises nous permettent de proposer un mécanisme.

Finalement, nous avons tenté de tirer bénéfice de la racémisation observée en envisageant des expériences de dédoublement cinétique dynamique. Les premiers résultats obtenus peuvent être considérés comme encourageants.

