

# Les condensations à composants multiples et leur utilisation en synthèse combinatoire

Hugues Bienaymé\* docteur, Philippe Schmitt\*\* docteur

## Summary : Multi-component reactions in combinatorial chemistry

Since the emergence of high throughput screening techniques, corporate chemists were faced to one of their greatest challenge : respond to the overwhelming demand for generic molecule collections to « feed » these tests. Some reactions, characterized by an unusual synthetic efficiency, are particularly fitted to achieve this task. Multi-component reactions (M-CRs) such as the well-known Ugi reaction have been discovered and exploited to prepare large collections of generic molecules in a time- and cost effective manner. Over the last five years, corporate and academic researchers have made of this class of reactions one of the most efficient and cost-effective tools in the context of combinatorial and parallel synthesis.

**Mots clés :** Synthèse combinatoire, condensations à composants multiples, efficacité synthétique, réaction de Ugi, synthèse hétérocyclique.

**Key-words :** Combinatorial chemistry, multi-component reactions, synthetic efficiency, Ugi reaction, heterocyclic synthesis.

La pression économique imposée aux industries pharmaceutiques et agrochimiques a conduit les chercheurs industriels à adapter leurs méthodologies à des standards de productivité toujours croissants. Tandis que les biologistes ont introduit des techniques de criblage à haut débit (high throughput screening : HTS), les chimistes ont dû inventer une technique capable de produire de grandes collections de molécules, aussi diverses que possible en respectant des contraintes à la fois de temps et de prix : **la chimie combinatoire** [1].

L'aspect purement quantitatif de ce défi industriel est à présent quasi révolu. Avec la productivité des chimistes de synthèse augmentée d'un facteur 100, voire 1 000, la plupart des groupes pharmaceutiques et agrochimiques entretiennent actuellement des fonds moléculaires regroupant parfois plus d'un million de molécules.

Cependant, l'expérience industrielle récente démontre clairement que l'atteinte seule de cet objectif quantitatif est insuffisant.

D'une part, le problème de la représentativité des familles chimiques, ou chimiothèques, dans les fonds moléculaires se pose : sont-elles suffisamment diverses ? Sont-elles originales ? Ne vaut-il pas mieux posséder dix chimiothèques composées chacune de 5 000 molécules variées qu'une seule de 50 000 ?

Ces questions ne sont pas innocentes : l'industrie pharmaceutique s'attend à une augmentation importante du nombre de nouvelles cibles thérapeutiques dans les années à venir, avec la montée en puissance de la génomique et de la protéomique. Maximiser la diversité et l'originalité des fonds moléculaires est la garantie de trouver des touches, ou « hits », lors des campagnes de tests. Cet aspect qualitatif de la synthèse combinatoire (nouvelles familles chimiques), n'est que très imparfaitement pris en compte à l'heure actuelle.

D'autre part, un défi nouveau émerge : comment choisir parmi les centaines de touches ou « hits » générés par le couple « synthèse combinatoire/tests à haut débit » ceux qui ont un potentiel réel de développement ? [2]. La réponse à cette question est évidemment loin d'être triviale. La minimisation du risque lors de cette étape de

choix est cependant un des facteurs clé de succès des programmes de recherche pharmaceutique : rien ne sert de courir, si l'on ne suit pas la bonne direction ! Il faut donc décider très tôt de l'opportunité d'approfondir ou d'écarter ces pistes (« fast-kill strategy » [3]). L'enjeu est d'autant plus important que, dans l'histoire de l'industrie pharmaceutique, le temps et les ressources n'ont jamais été aussi précieux !

En pratique, afin de maximiser les chances de succès lors des phases avals d'optimisation, certaines contraintes portant sur les structures des molécules et leurs propriétés physico-chimiques seront prises en compte lors de la conception des chimiothèques génériques [4]. Le regain d'intérêt pour les familles hétérocycliques, actuellement constaté en synthèse combinatoire, relève de la même démarche [5].

On comprendra donc aisément que l'objectif de la synthèse combinatoire aujourd'hui n'est plus de préparer seulement de grandes collections de molécules (objectif quantitatif), mais bien de concevoir des chimiothèques qui répondent à la fois aux contraintes des tests à haut débit (nombre et diversité des molécules) et à celles de l'optimisation des « hits » (profil physico-chimique), tout en répondant à un souci d'origina-

\* CRIT Rhône-Poulenc Industrialisation, 24, avenue Jean-Jaurès, 69156 Décines. Tél. : 04.72.93.61.19. Fax : 04.72.93.53.37 E-mail :

hugues.bienayme@crit.rhone-poulenc.com

\*\* Tél. : 04.72.56.08.06.

E-mail : philippeschmitt@wanadoo.fr

lité des familles chimiques (brevetabilité). Il s'agit bien d'un objectif à la fois quantitatif et qualitatif.

L'objet de cet article est de montrer que certaines réactions chimiques, les condensations à composants multiples, sont des outils permettant de répondre de manière satisfaisante à ce nouveau défi de la synthèse combinatoire.

Les condensations à composants multiples (multi-component reactions, M-CR's), peuvent être brièvement décrites comme des réactions où au moins trois réactifs distincts contribuent à la structure du produit final (schéma 1) [6].

L'engouement récent en synthèse combinatoire, pour ces réactions, se comprend facilement :

- Des chimiothèques diverses et de grandes tailles sont accessibles à partir d'un petit nombre de blocs de construction.

- Ce sont des transformations « productives » (dans le sens du nombre d'échantillons qu'un chimiste peut préparer par unité de temps). Ceci est bien sûr le résultat du petit nombre de manipulations nécessaires pour préparer chaque molécule d'une chimiothèque (une seule étape chimique).

- Elles peuvent être conduites aussi

bien en solution que sur phase solide. Cette souplesse d'utilisation est tout à fait appréciable, le choix de la stratégie étant alors dicté par la nature des réactifs, la structure considérée, le niveau de pureté souhaité, etc.

- Le temps de mise au point de la méthode chimique sera plus court que pour une chimiothèque utilisant un schéma synthétique multi-étapes.

- Elles sont souvent facilement mises en œuvre (par exemple, compatibles avec des conditions d'inertage imparfaites).

D'un point de vue conceptuel, on peut constater que ces transformations possèdent, de fait, de nombreux attributs d'efficacité synthétique. En particulier, elles sont « hyper-convergentes », sélectives, générales, répondent au critère d'économie d'atome [7], et maximisent la complexité structurale entre réactifs et produits (schéma 2) [8]. Aucune autre classe de transformations chimiques ne rassemble, à notre connaissance, autant de qualités synthétiques.

Ces qualités se traduisent, en pratique, par la facilité relative avec laquelle il est possible de générer des collections importantes de molécules (chimiothèques génériques).

Mais leur intérêt ne s'arrête pas là :

dans la plupart des cas, la synthèse de chimiothèques ciblées autour d'un « hit » est également rapide. Il est ainsi possible d'évaluer son potentiel, et d'acquérir les premiers éléments de relation structure/activité, dans un temps relativement court.

Par ailleurs, un autre avantage, plus subtil, doit être cité : les condensations à composants multiples permettent l'accès à des familles chimiques dont l'invariant structural (le cœur de la chimiothèque) est minimisé.

L'expérience montre que pour les chimiothèques obtenues par fonctionnalisation séquentielle d'un « répartiteur moléculaire » [9], l'élément invariant à l'intérieur d'une famille, tend souvent à contribuer trop lourdement à la structure finale pour permettre d'optimiser facilement les « hits » obtenus. De la même façon que la masse élevée de ces répartiteurs imposera des contraintes fortes quant aux substituants disponibles pour conserver à l'ensemble une masse acceptable, leur caractère souvent lipophile tendra à déplacer la balance hydrophobe/hydrophile d'une famille donnée en dehors des normes de biodisponibilité orale admissibles [4]. L'intérêt de minimiser l'invariant structural au sein d'une famille chimique permet d'éviter ces dérives, et d'optimiser le profil physico-chimique des chimiothèques.

Ces avantages sont précieux lors des étapes d'optimisation des molécules actives.

Les condensations à composants multiples sont parmi les outils les plus performants de la synthèse organique, et les plus adaptés à la préparation de chimiothèques à fort « potentiel pharmaceutique ».

La réaction de Ugi constitue la plus connue d'entre elles (schéma 3) [10].

L'étape déterminante, pour cette réaction, est sans aucun doute liée à la propriété unique des isonitriles à subir une «  $\alpha$ -addition ». Au cours de la réaction, l'atome de carbone de l'isonitrile évolue d'une configuration divalente à une configuration tétravalente (imidate) en formant deux liaisons covalentes nouvelles. Dans le cas d'une réaction de Ugi, cette  $\alpha$ -addition de l'isonitrile intervient entre une espèce électrophile (un aldéhyde ou un cation immonium) et un nucléophile hétéroatomique (un

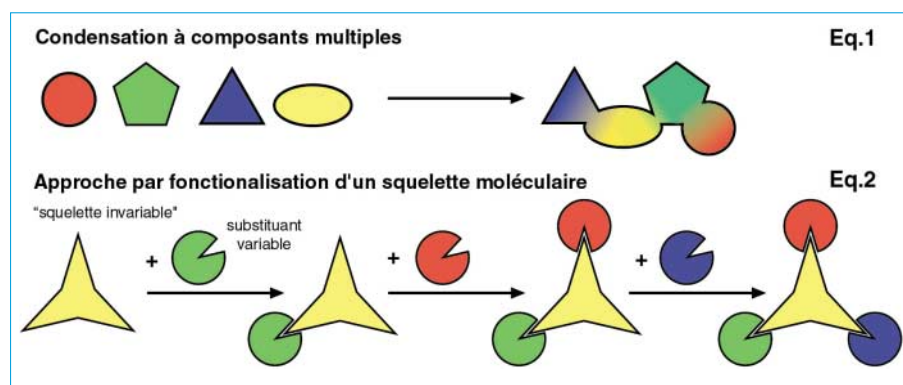


Schéma 1 - Les condensations à composants multiples.

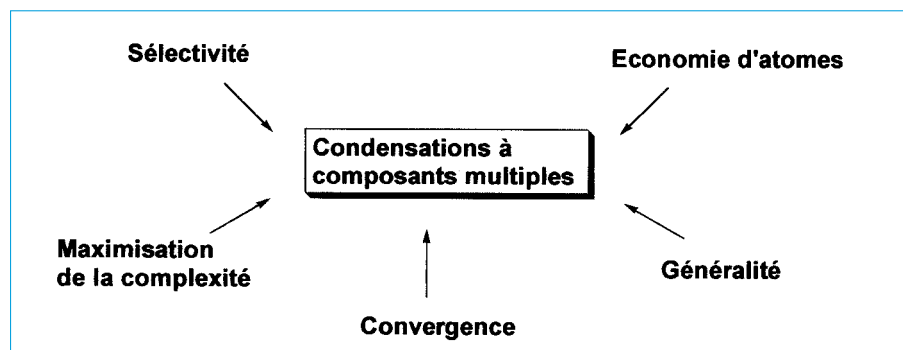


Schéma 2 - Propriétés des condensations à composants multiples.

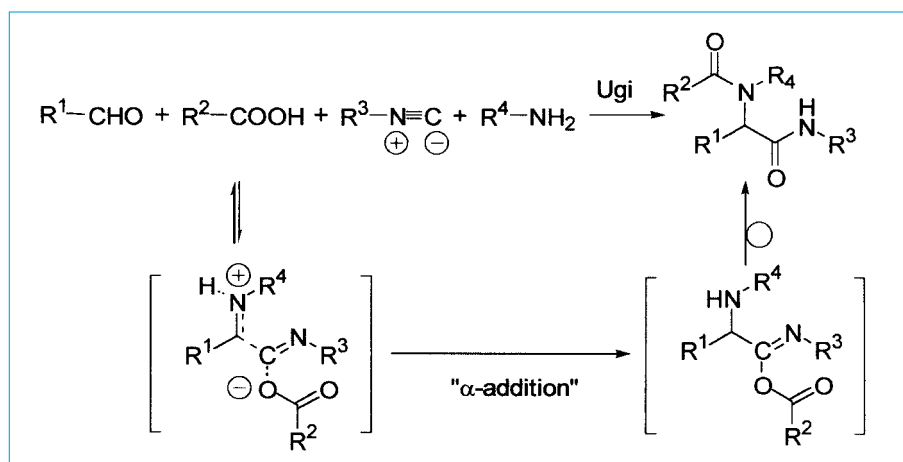


Schéma 3 - La réaction de Ugi.

anion carboxylate). De ce point de vue, la fonction isonitrile peut être apparentée à un analogue stable d'une espèce vinylidène-carbène. Cet événement, multi-composant par nature, est à la base du succès de la réaction de Ugi, ainsi que d'autres réactions basées sur l'utilisation d'espèces isonitriles.

Les adduits de réaction de Ugi sont pseudo-peptidiques par nature et peuvent, de ce point de vue, apparaître comme avoir des propriétés pharmacodynamiques relativement mal adaptées à des applications pharmacologiques. Il est en effet admis que des structures compactes, hétérocycliques notamment, possèdent un meilleur « potentiel pharmaceutique » lié à divers critères : meilleure biodisponibilité, métabolisation plus lente, etc.

Une manière simple d'obtenir des structures hétérocycliques, tout en gardant l'extraordinaire potentiel de cette condensation à quatre composants, est de faire en sorte qu'un des réactifs

contienne deux des quatre fonctionnalités nécessaires à la réaction. Par l'utilisation de céto-carboxylates, ont ainsi été notamment obtenus plusieurs familles de lactames de taille de cycle variable [11]. D'autres lactames ont également été obtenus selon une stratégie synthétique voisine par l'utilisation de  $\beta$ -amino-acides. L'utilisation d' $\alpha$ -amino-acides entraîne, quant à elle, la formation transitoire de *O*-acylimidates activés susceptible de réagir avec le solvant (ici le méthanol). Cette dernière réaction est souvent désignée par la réaction de Ugi à 5 centres et 4 composants (schéma 4) [12].

Si l'on néglige la diversité introduite par le solvant, le nombre de sites variables est réduit dans ce type d'approche de quatre à trois. Néanmoins, l'expérience montre que cette stratégie reste intéressante pour la production de bibliothèques de taille moyenne (5-10 000 composés) pour peu que la classe des réactifs bifonctionnels

contienne suffisamment de représentants aisément disponibles.

Il existe une stratégie alternative pour obtenir des composés cycliques qui consiste à préparer un adduit acyclique de type Ugi possédant la capacité d'être ultérieurement activé afin de subir une réaction de cyclisation. Dans cette approche, c'est la fonction amide secondaire créée au cours de la condensation multi-composant qui est la plus susceptible d'être activée. Pour ce faire, le recours au 1-cyclohexénylisonitrile permet l'obtention d'un énamide qui, après protonation et formation d'un cation transitoire *N*-acylimmonium, élimine une espèce cyclohexyle-immonium et conduit à la formation d'une münchnone intermédiaire. Cette münchnone peut être piégée par un nucléophile interne pour conduire à des espèces aussi intéressantes et variées que des 1,4-benzodiazépine-2,5-diones [13], des céto-pipérazines, dicéto-pipérazines et des lactames [14]. En absence de nucléophile interne, l'addition d'un dipolarophile conduit à la formation de pyrroles polysubstitués possédant un excellent potentiel d'application pharmaceutique ou agrochimique (schéma 5) [15].

De nombreuses variantes sont possibles. Ainsi, en utilisant un isonitrile contenant un fragment  $\beta$ -diméthylaminoacrylate en combinaison avec une imine et de l'acide hydrazoïque, il a été possible d'obtenir, après à une étape d'addition-élimination, une classe de tétrazoles bicycliques d'un grand intérêt pharmacologique [16]. Cette procédure, que l'on peut décrire comme relevant d'une méthode « two-step one-pot », démontre que des classes de molécules élaborées, hétérocycliques et rigides peuvent aisément être obtenues à partir de précurseurs relativement simples et disponibles (schéma 6).

Hormis la réaction de Ugi et celle de Passérini qui lui est apparentée, les remarquables propriétés des isonitriles ont été récemment exploitées dans d'autres transformations. Ainsi, une grande variété d'amino-3-imidazoles fusionnés ont été obtenus par une condensation à trois composants, mettant en jeu une cyclo-addition [4+1] remarquablement efficace (schéma 7) [17]. Cette réaction est en plusieurs points remarquable, et illustre parfaite-

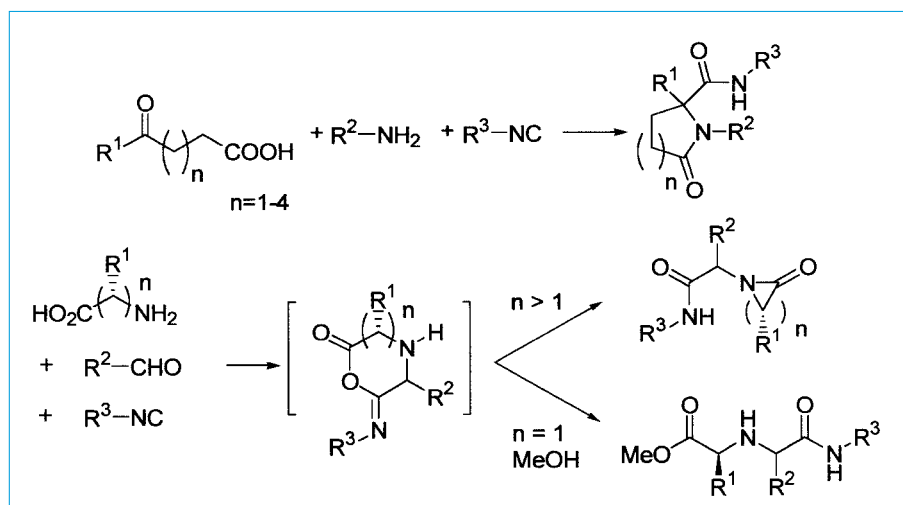


Schéma 4 - Synthèse directe d'hétérocycles par réaction de Ugi.

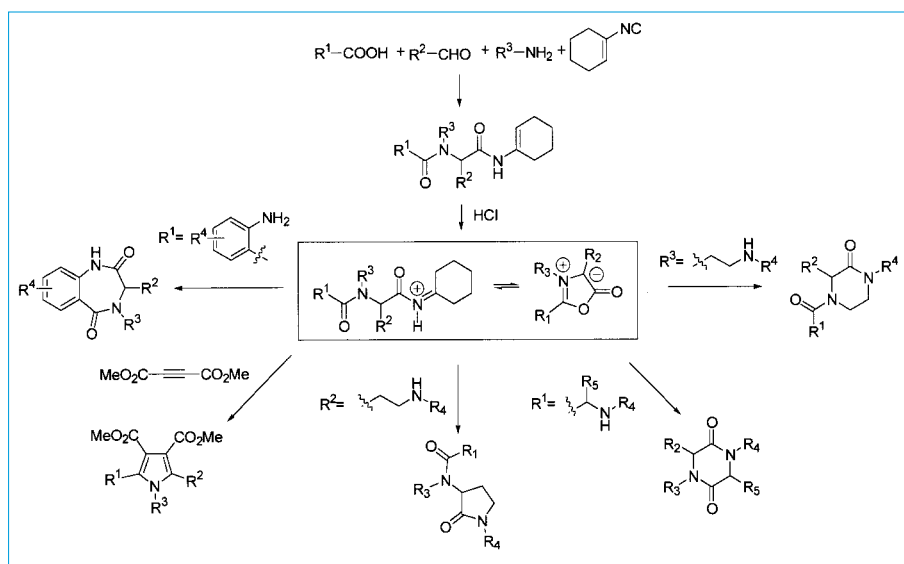


Schéma 5 - Hétérocycles obtenus par des cascades Ugi/cyclisations.

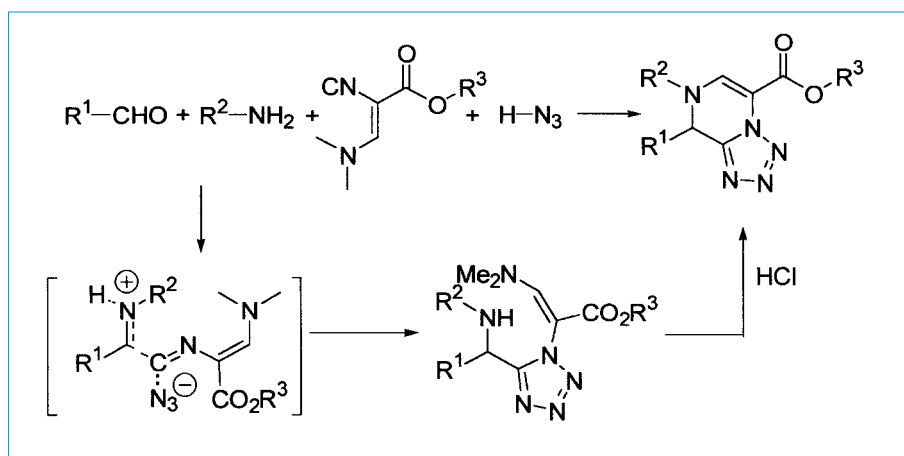


Schéma 6 - Une synthèse de tétrazoles bicycliques.

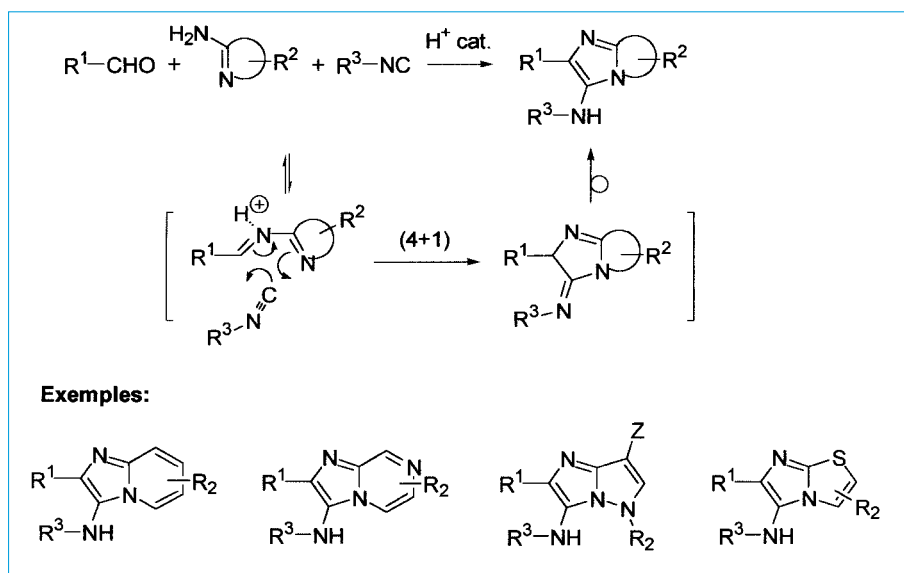


Schéma 7 - Une synthèse d'amino-3-imidazoles à trois composants.

ment le potentiel des condensations à composants multiples.

Premièrement, par sa généralité et sa simplicité de mise en œuvre, plus de 30 000 hétérocycles élaborés ont ainsi été obtenus dans notre laboratoire en un temps réduit. D'autre part, l'invariant structurel au sein de la chimiothèque est composé de seulement sept atomes : deux carbones, trois azotes et un hydrogène, constituant le noyau amino-3-imidazole (masse molaire = 67 g mol<sup>-1</sup>). Les représentants de cette chimiothèque sont non seulement structurellement très divers, comme illustré sur le schéma 7, mais leurs propriétés physico-chimiques sont parfaitement optimisables par le choix judicieux des substituants.

Relevant de réactions mécanistique-ment variées, il apparaît, des exemples jusqu'ici présentés, qu'au centre de leur efficacité synthétique se trouve la fonction isonitrile et son profil réactionnel unique. Encore sous-exploitée, cette fonction sera sans doute au cœur de nouveaux développements méthodologiques dans les années à venir.

Au-delà des réactions basées sur la fonction isonitrile, d'autres condensations à composants multiples existent.

Ces transformations mettent souvent en jeu des intermédiaires réactifs obtenus par condensations entre deux précurseurs simples. Par exemple, une imine obtenue par condensation d'une aniline avec un aldéhyde, ou une cétone α,β-insaturée obtenue par réaction de Knoevenagel entre un composé à méthylène activé et un aldéhyde, peuvent être engagées dans des réactions de cycloadditions [4+2], pour fournir des hétérocycles d'intérêt pharmaceutique (schéma 8, eq. 2 et 3) [18].

De même, la cycloaddition dipolaire entre une oléfine activée et un ylure d'azométhyne, est à la base d'une méthode élégante d'accès à des pyrrolidines substituées. La « déconnexion » de l'espèce dipolaire en deux précurseurs stables, un α-aminoacide et un aldéhyde (ou une cétone), permet d'envisager la déclinaison de cette réaction classique en une variante à trois composants. Par cette astuce, 25 600 composés ont été préparés (sur un total potentiellement réalisable de plus de 400 000) à partir d'isatines, d'α-aminoacides et de chalcones commerciaux (schéma 8, eq. 1) [19].

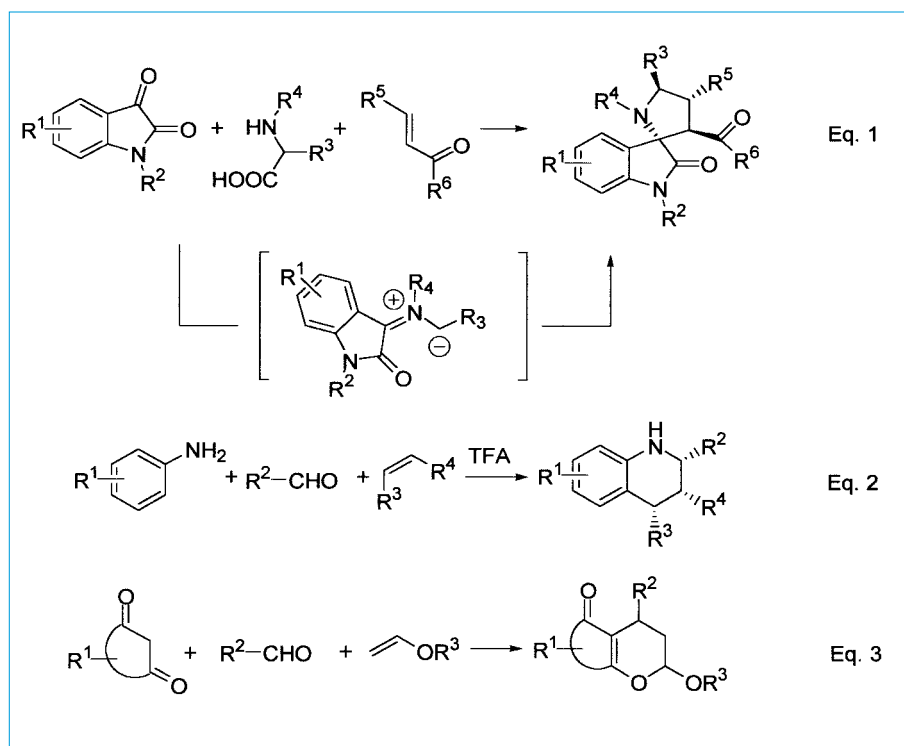


Schéma 8 - Synthèses multi-composants hétérocycliques par cycloadditions.

Encore rares mais certainement promises à un développement important dans l'avenir, plusieurs réactions impliquent la participation d'un catalyseur organométallique. Ainsi, la combinaison en cascade d'une addition de Michael suivie d'une fonctionnalisation de type Heck d'une oléfine a conduit à la préparation de tétrahydrofurannes diversement substitués (schéma 9) [20].

Outre les avantages déjà décrits, les condensations à composants multiples bénéficient de qualités de productivité incomparables. Hyper-convergentes,

répondant aux critères d'économie d'atome et de sélectivité habituellement recherchés dans le cadre de développement industriel, ces réactions sont rapides et se prêtent aisément au changement d'échelle (scale-up). Elles sont souvent robustes, compatibles avec des conditions d'inertage imparfaites et éventuellement transposables en synthèse sur phase solide. Autant de paramètres indispensables à l'usage d'automates de distribution XY lors de la production de chimiothèques (Tomtech™, Rapid Plate™, Hydra96™, Gilson... figure 1).

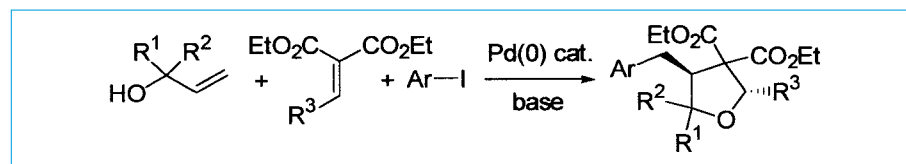


Schéma 9 - Une cascade à trois composants métallo-catalysée.



Figure 1 - Appareillage typique utilisé en synthèse parallèle.

De ces considérations particulièrement importantes lorsque des chimiothèques doivent être produites, chacun comprendra que les réactions multi-composants constituent un outil synthétique puissant dont il serait préjudiciable de se passer.

## Conclusion

Quarante ans se sont écoulés depuis la découverte de la réaction de Ugi. Des structures originales pseudo-peptidiques, jusqu'aux hétérocycles à fort « potentiel pharmaceutique » qui forment le noyau dur des molécules d'intérêt thérapeutique et agrochimique, de nombreux progrès ont été accomplis.

Il est frappant de constater qu'une part importante des condensations à composants multiples est basée sur la chimie remarquable des isonitriles. L'exploitation d'autres fonctions chimiques porteuses d'un potentiel similaire, encore à identifier, initierait sans aucun doute un enthousiasme renouvelé pour ce domaine de recherche. L'engouement récent constaté pour ces réactions se comprend aisément au vu de leurs immenses qualités, et il ne fait pas de doute que la recherche de nouvelles condensations à composants multiples constituera un axe important de développement en synthèse combinatoire dans les années à venir [21].

## Références et notes

- [1] a) Wilson S.R., Czarnik A.W., *Combinatorial Chemistry. Synthesis and Applications*, Ed. J. Wiley, New York, **1997** ; b) Balkenhohl F., von den Bussche-Hünnefeld C., Lansky A., Zechel C., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, p. 2288-2337 ; c) Thompson L.A., Ellman J.A., *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, p. 555-600 ; d) Gordon E.M., Barrett R.W., Dower W.J., Fodor S.P.A., Gallop M.A., *J. Med. Chem.*, **1994**, *37*, p. 1233-1251 et 1385-1401.
- [2] Ou potentiel pharmaceutique (« drug likeness »). Il n'existe pas de définition scientifiquement satisfaisante de ce concept. Néanmoins, le lecteur comprendra que sous ce vocable, on exprime le potentiel d'une molécule à être optimisée, non seulement vis-à-vis de son affinité/sélectivité pour une cible biologique donnée, mais aussi vis-à-vis de ses propriétés pharmaco-dynamiques et de toxicité. Voir par exemple : Walters W.P., Ajay Murcko M.A., *Curr. Op. Chem. Biol.*, **1999**, *3*, p. 384-387.

- [3] La tendance actuelle est d'évaluer le plus tôt possible les propriétés de biodisponibilité, métabolisation et de toxicité (ADMET) des molécules actives.
- [4] Il est maintenant reconnu que certaines corrélations statistiques existent entre les propriétés physico-chimiques d'une molécule et ses propriétés pharmacodynamiques. En particulier, il a été montré que des paramètres tels que la masse molaire, la lipophilie (mesurée par le cLogP), le nombre de sites donneurs ou accepteurs de liaisons H, les degrés de liberté conformationnels d'une molécule ont un impact sur sa biodisponibilité orale. Ces corrélations sont connues sous le nom de règle mnémotechnique de Lipinski. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy F.W., Feeney P.J., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **1997**, 23, p. 3-25.
- [5] Outre le fait que les hétérocycles ont « fait leurs preuves » en pharmacie humaine, il est souvent plus facile de comprendre les relations structure/activité, et de modéliser les interactions protéine/ligand avec des molécules à faible degré de liberté conformationnel.
- [6] Quelques revues : a) Dax S.A., McNally J.J., Youngman M.A., *Curr. Med. Chem.*, **1999**, 6, p. 255-270 ; b) Tietze L.F., Lieb M.E., *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **1998**, 2, p. 363-381 ; c) Armstrong A.P., Combs A.P., Tempest P.A., Brown S.D., Keating T.A., *Acc. Chem. Res.*, **1996**, 29, p. 123-131 ; d) Posner G.H., *Chem. Rev.*, **1986**, 86, p. 831-844.
- [7] Voir par exemple : a) Trost B.M., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, 34, p. 259-281 ; b) Trost B.M., *Science*, **1991**, 254, p. 1471-1477.
- [8] Le bénéfice tiré d'une réaction fortement inductrice de complexité structurale est souvent compréhensible intuitivement mais plus difficile à rationaliser. D'autant plus difficile à rationaliser que la notion même de complexité structurale est loin d'être établie de façon non équivoque (voir par exemple : a) Whitlock H.W., *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, p. 7982-7989 ; b) Bertz S.H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, p. 5801-5803. Dans le contexte de recherche d'activité pharmacologique, il suffit d'accepter qu'à un niveau d'activité et de sélectivité donné pour une molécule active, correspond un degré d'élaboration lui permettant d'optimiser son interaction avec le récepteur visé tout en minimisant les interactions parasites avec d'autres cibles potentielles. La sophistication d'une tâche pharmacologique est donc corrélée à la sophistication de la structure moléculaire du vecteur de cette activité.
- [9] Un « répartiteur moléculaire » possède trois ou quatre fonctionnalités séquentiellement et orthogonalement adressables par des classes de réactifs suffisamment divers (généralement par formation d'une liaison amide). Voir : Bunin S.A., *The Combinatorial Index*, Academic Press, London, **1998**.
- [10] a) Ugi I., Dömling A., Hörl W., *Endeavour*, **1994**, 18, p. 115-122 ; b) Ugi I., *Isonitrile Chemistry*, Academic Press, New York, **1971**.
- [11] a) Hanush-Kompa C., Ugi I., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, p. 2725-2728 ; b) Harriman G.C.B., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, p. 5591-5594 ; c) Short K.M., Mjalli A.M.M., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, p. 359-362.
- [12] a) Ebert B.M., Ugi I., Grosche M., Herdtweck E., Herrmann W.A., *Tetrahedron*, **1998**, 54, p. 11887-11898 ; b) Demharter A., Hörl W., Herdtweck E., Ugi I., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, 35, p. 173-175.
- [13] a) Hulme C., Peng J., Tang S.-Y., Burns C.J., Morize I., Labaudinière R., *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, p. 8021-8023 ; b) Keating T.A., Armstrong R.W., *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, p. 8935-8939.
- [14] a) Hulme C., Peng J., Louridas B., Menard P., Krolikowski P., Vasant Kumar N., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, p. 8047-8050 ; b) Hulme C., Morissette M., Volz F., Burns C.J., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, p. 1113-1116.
- [15] a) Keating T.A., Armstrong R.W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, p. 2574-2583 ; b) Strocker A.M., Keating T.A., Tempest P.A., Armstrong R.W., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, p. 1149-1152 ; c) Mjalli A.M.M., Sarshar S., Baiga T.J., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, p. 2943-2946.
- [16] Bienaymé H., Bouzid K., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, p. 2735-2738.
- [17] Bienaymé H., Bouzid K., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1998**, 37, p. 2234-2237.
- [18] Tietze L.F., *Chem. Rev.*, **1996**, 96, p. 115-136.
- [19] Fokas D., Ryan W.J., Casebier D.S., Coffen D.L., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, p. 2235-2238.
- [20] Cavicchioli M., Sixdenier E., Derrey A., Bouyssi D., Balme G., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, p. 1763-1766.
- [21] A tel point que le premier congrès international dédié exclusivement aux M-CR se tiendra en octobre 2000 à Munich.