

# Catalyse combinatoire

## Nouveau concept et nouvelles techniques

**Olivier Lavastre\*** chargé de recherche

**Summary :** *New concept and new methods in combinatorial catalysis*

*Recent progress in medicinal chemistry for the rapid identification of active substances in drug design has increased the demand for new molecules. Several methods of combinatorial synthesis connected to new analytical techniques allow synthesis and high throughput screening of huge number of molecules. Nowadays, this concept is almost applied exclusively for drug discovery. Pioneering researchers are showing that combinatorial chemistry can be applied for other research areas such as materials or catalysis.*

*The **combinatorial catalysis** is a new and powerful method to generate and evaluate a large number of catalysts in very short delay.*

**Mot clés :** *Diversité de catalyseurs, chimie combinatoire, évaluation à haut débit.*

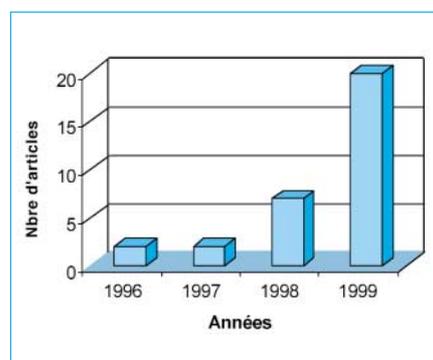
**Key-words :** *Catalysts diversity, combinatorial chemistry, high throughput screening.*

La chimie combinatoire est maintenant largement utilisée en recherche pharmaceutique [1]. En effet, de récentes études [2] ont démontré que l'approche combinatoire permet un gain **facteur temps** de 1 000 et un gain **facteur coût de production** de 600 par rapport à l'approche traditionnelle visant à isoler et purifier chaque substance avant d'en tester, dans une première évaluation, le potentiel thérapeutique. Dans le sillage de ce développement révolutionnaire en chimie pharmaceutique, la chimie combinatoire est maintenant appliquée à d'autres domaines, comme la mise au point de nouveaux matériaux [3] ou catalyseurs [3-4].

La catalyse combinatoire représente une approche totalement innovante pour la détection et la mise au point de nouveaux systèmes catalytiques dans des délais ultra-rapides.

L'objectif de cet article n'est pas tant de faire une liste exhaustive des différents résultats en catalyse combinatoire, mais plutôt d'attirer l'attention sur le formidable impact de cette technique pour la recherche en catalyse.

Bien qu'il s'agisse d'une approche en pleine émergence, il est important de parler d'impact, plutôt que de potentiel car les résultats sont déjà là. Plusieurs banques de catalyseurs ont déjà été élaborées [5] ; de nombreuses réactions catalytiques ont été testées en allant de l'homogène [6] à l'hétérogène [7], incluant des réactions de polymérisation [8] ou des réactions énantiosélectives [9-11]. Des techniques d'analyse à haut débit, adaptées à la catalyse, ont été développées. L'analyse du *graphe 1* démontre clairement que nous sommes au point de départ d'un phénomène en croissance exponentielle. De 4 articles entre 1996 et 1997, la catalyse combinatoire a fait l'objet au minimum de 20 articles en 1999, sans inclure les brevets.



**Grappe 1 -** Croissance du nombre d'articles de catalyse combinatoire.

### Présentation du concept et des techniques de catalyse combinatoire

Les réactions organiques catalysées par des complexes de métaux peuvent être décrites comme des problèmes à multi-composants : type de réactions, nature du métal et des ligands associés, solvant, température et durée de réaction. Par l'approche traditionnelle lorsqu'un catalyseur a été imaginé, il est synthétisé, purifié, caractérisé puis testé. Puis, selon le résultat, le catalyseur est légèrement ou complètement modifié. Enfin, pour le meilleur catalyseur, les conditions expérimentales sont alors optimisées par de fines variations du solvant, de la température et du temps de réaction. Si **restrictivement** seulement trois précurseurs organométalliques, cinq ligands, trois solvants, deux températures et deux durées de réaction sont sélectionnés pour une réaction catalytique donnée,  $3 \times 5 \times 3 \times 2 \times 2 = 180$  différentes combinaisons devraient être testées. L'approche « une réaction catalytique après une réaction catalytique » n'est pas adaptée pour évaluer toutes ces possibilités. Aussi, très souvent, le chimiste doit restreindre le nombre de combinaisons en diminuant le nombre de paramètres en

\* UMR 6509 CNRS, Université de Rennes 1, Campus de Beaulieu, 35042 Rennes Cedex.  
Tél. : 02.99.28.16.35. Fax : 02.99.28.69.39.  
E-mail : lavastre@univ-rennes1.fr

étudiant par exemple l'association d'un seul métal à deux ou trois ligands pour un solvant donné.

La chimie combinatoire peut permettre d'éviter cette restriction :

- 1) par la diversité de catalyseurs qui peuvent être créés,
- 2) par la détection rapide des catalyseurs les plus actifs,
- 3) pour l'optimisation d'une réaction catalytique en variant les conditions expérimentales.

La catalyse combinatoire repose à la fois sur une nouvelle conception de la recherche en catalyse et sur de nouveaux « outils » de synthèse et de caractérisation.

### Nouveau concept

La stratégie catalyse combinatoire consiste à créer et évaluer simultanément un grand nombre de catalyseurs. Le fait d'utiliser des banques de catalyseurs est en effet fondamentalement différent de l'approche traditionnelle en catalyse qui vise la synthèse, la caractérisation et l'évaluation d'un catalyseur après l'autre.

### Outils

Pour créer et évaluer cette diversité catalytique, des techniques de synthèse et d'analyse à haut débit sont indispensables.

### Techniques pour créer de la diversité

Les méthodes de synthèse, appliquées en chimie combinatoire pour la recherche pharmaceutique, sont directement applicables pour générer très rapidement de nombreux catalyseurs.

- Une première technique est basée sur l'utilisation de billes de polymères fonctionnalisées (technique Split and Pool). Ces billes, de taille homogène et de concentration contrôlée en fonctions réactives, sont commercialisées par de nombreuses compagnies (ex : billes de polystyrène, diamètre 300 µm, teneur en fonction amino -NH<sub>2</sub> : 1 mmol/g billes). A la surface de ces billes, via leurs fonctions réactives, un ligand peut être construit en plusieurs étapes par une succession de réactions (chimie organique supportée COS) (schéma 1).

La diversité provient du nombre d'étapes et du nombre de variables pour

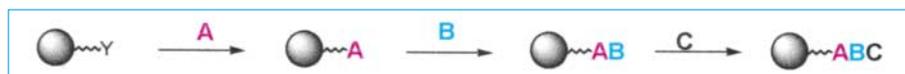


Schéma 1 - Synthèse multi-étapes de molécules triblocs ABC.

chacune de ces étapes. Par exemple, à partir de 10 synthons A<sub>1-10</sub>, 10 synthons B<sub>1-10</sub> et 5 synthons C<sub>1-5</sub>, une banque de 500 ligands constitués de trois blocs A-B-C peut être créée en seulement trois étapes (fixations successives de A, B puis C à la surface des billes). La technique Split and Pool offre de plus l'avantage de ne générer qu'un seul type de molécules à la surface d'une bille donnée ; par exemple, une bille supportera le ligand A<sub>3</sub>-B<sub>5</sub>-C<sub>2</sub> et aucune autre combinaison. A chaque étape de synthèse, il y a une opération de marquage (fixation par liaison covalente d'une molécule précise à hauteur de 1 % par rapport aux fonctions réactives ; un exemple de marqueur est reporté dans le schéma 2).

Lorsqu'une bille est repérée comme très active en catalyse, il suffit de libérer et de lire les marqueurs correspondants. Ceci permet de déterminer la nature du ligand qui, associé au précurseur organométallique étudié, présente l'activité catalytique maximale. Une banque de ligands se présente donc sous la forme d'une multitude de billes, chacune correspondant à un seul ligand (photo 1). Un gramme de billes peut contenir 10 000 billes. Cette technique



Photo 1 - Banques de catalyseurs sous forme de billes.

a démontré toute sa puissance aussi bien pour la détection de nouveaux catalyseurs que pour l'optimisation d'un ligand donné [5b, 12].

- A cette première technique, il faut ajouter la **synthèse en parallèle** pour laquelle la nature de la combinaison étudiée va dépendre de sa position dans un repère orthonormé direct XY. Cette approche est tout à fait applicable à la catalyse homogène. Une plaque présentant 96 puits (photo 2) permettra par exemple de combiner en solution 12 précurseurs métalliques (1 par colonne) à 8 ligands (1 par rangée) pour générer potentiellement 96 combinaisons métal/ligand différentes. L'utilisation d'automates de synthèse ouvre des perspectives vers des préparations à grande échelle : nombre d'exemplaires d'une même banque ou nombre de banques différentes.



Photo 2 - Répartition de réactifs dans une plaque 96 puits.

### Évaluation d'activité catalytique à haut débit

De nombreuses techniques ont été élaborées pour comparer l'activité catalytique d'une banque de catalyseurs dans des délais ultra-rapides.

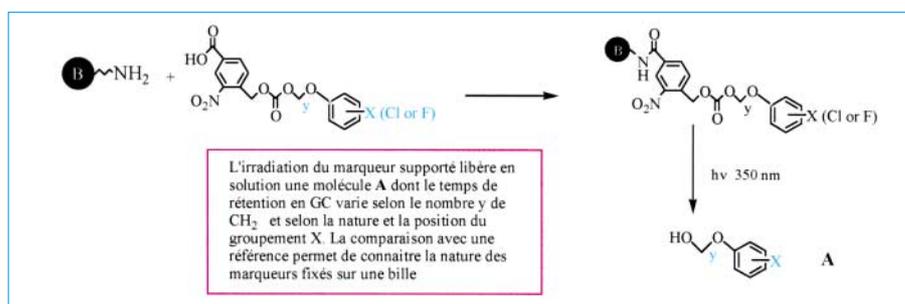


Schéma 2 - Exemple de marqueur avec détection par chromatographie en phase gazeuse.

Les techniques classiques de chromatographie (GC [3], HPLC [6]) ou de spectrométrie de masse [3, 13-14] ont été modifiées par l'adjonction d'analyseurs automatiques d'échantillons (microprélèvement, injection et analyse automatiques, gestion informatisée des résultats). Des méthodes permettant de visualiser instantanément l'activité de l'ensemble d'une banque de catalyseurs ont été utilisées comme techniques ultra-rapides d'évaluation. Par exemple, la thermographie infrarouge, capable de mesurer des variations de température de l'ordre de 0,02 °C, s'est avérée particulièrement performante pour détecter tout dégagement de chaleur associée à des réactions catalytiques hétérogènes [15], homogènes [5b] ou énanti-sélectives [16].

Cependant, la catalyse combinatoire n'est pas obligatoirement dépendante d'une instrumentation complexe et onéreuse. La « boîte à outils » du chimiste peut s'avérer particulièrement performante en catalyse combinatoire. Par exemple, l'association d'un changement de couleur à la présence d'une activité catalytique représente un test visuel très simple, d'un coût sans commune mesure avec les différents équipements cités ci-dessus, pour détecter tout catalyseur actif [4a]. Par exemple, sur la *photo 3*, les catalyseurs actifs pour la réaction d'alkylation allylique sont facilement repérés sous la forme de spots de couleur rouge.

## Résultats et perspectives

De nombreuses réactions catalytiques ont déjà été évaluées par l'approche catalyse combinatoire. En catalyse hétérogène, l'hydrogénation de l'hexyne [15], l'oxydation du monoxyde de carbone [7a] et la réduction du monoxyde d'azote [13], la déhydrogénation du cyclohexane [7b] ainsi que l'oxydation du propène [7c] ont déjà été étudiées. La liste de l'*encadré 1*, non exhaustive, donne un aperçu du nombre et de la diversité des réactions de catalyse homogène déjà étudiées.

### Encadré 1 - Diversité de réactions catalytiques étudiées par l'approche chimie combinatoire

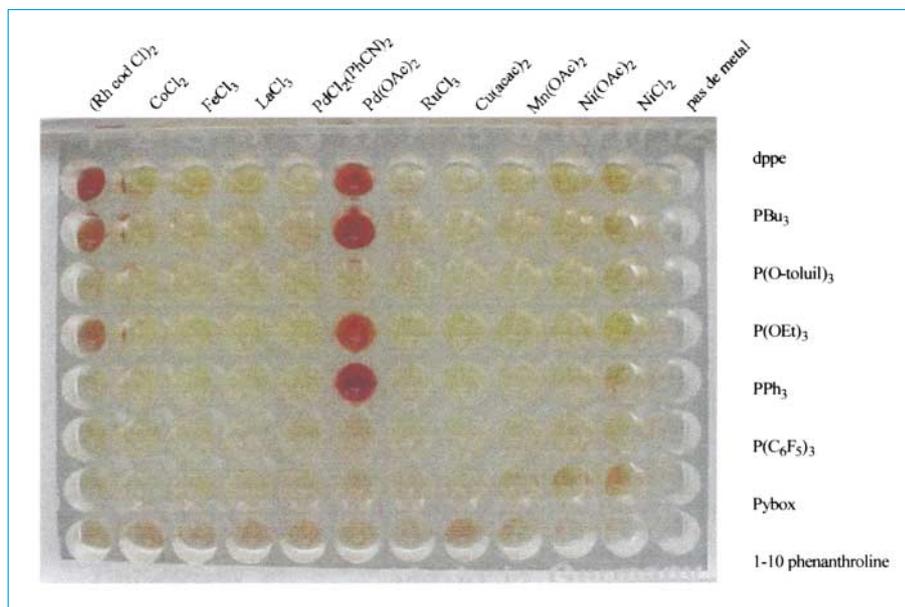
#### Catalyse combinatoire (références)

Alkylation allylique [4a]  
Hydrosilylation d'alcènes et d'imines [4b]  
Couplage de Heck [4c]  
Réaction d'acylation [5b]  
Hydrocyanation d'imines [6a]  
Ouverture d'époxydes en diols [16]  
Époxydation d'oléfines [12]  
Hydrogénation d'énamides [17]  
Alkylation d'aldéhydes [9]  
Réaction de métathèse [18]  
Insertion dans des liaisons C-H [6c]  
Polymérisations d'oléfines [9, 19]

Ces premiers résultats démontrent clairement l'étendue des domaines accessibles par la catalyse combinatoire. Toutes ces recherches ont été menées dans des délais beaucoup plus courts que l'approche traditionnelle en catalyse. A titre d'exemple, sur le principe du test visuel présenté dans la *photo 3*, un tout nouveau catalyseur pour la réaction d'alkylation allylique a été découvert en moins de deux mois entre l'idée de départ et la mise en évidence du résultat [4a].

La « vitesse » d'exécution de la catalyse combinatoire représente un atout indéniable pour les chimistes et ouvre de nombreuses perspectives. Elle peut permettre, par de fines et nombreuses variations, d'accéder rapidement au meilleur catalyseur pour une famille donnée. Mais elle offre surtout aux chimistes l'opportunité de tester un grand nombre de systèmes catalytiques différents et d'oser des combinaisons métal/ligands inhabituelles, **ce qui représente une porte ouverte vers la découverte de catalyseurs totalement innovants**. Si de nombreux résultats attestent de l'efficacité de cette approche, il faut néanmoins noter qu'il s'agit d'un domaine en pleine émergence. Aussi, afin de généraliser cette technique, un effort important de prospection et d'innovation doit être fourni pour repousser les limites actuelles de cette méthode. Par exemple, la diversité des catalyseurs accessibles actuellement par la chimie combinatoire n'est pas aussi étendue que celle proposée par l'approche traditionnelle et doit donc être élargie. D'autre part, les techniques classiques utilisées pour évaluer une activité catalytique ne sont pas toutes adaptées pour évaluer à haut débit ; en particulier, les techniques chromatographiques sont difficilement envisageables pour des banques importantes de composés. Pour repousser ces limites, de nouvelles stratégies de synthèse et de caractérisation doivent être imaginées et proposées, ce qui représente un domaine d'investigation totalement nouveau.

Le présent article est axé sur la catalyse combinatoire, mais il est important de signaler que la chimie combinatoire est aussi en train de révolutionner la façon de découvrir et de mettre au point de nouveaux matériaux [3], autre



*Photo 3* - 96 combinaisons différentes (12 complexes de métaux et 8 ligands). Détection des catalyseurs actifs par colorimétrie.

secteur économique d'importance. Il semble donc que, dans un proche futur, **l'expérimentation à haut débit** puisse devenir une technique incontournable pour bien des domaines scientifiques et, en tout cas, pour la plupart des domaines de la chimie. Ces prévisions sont renforcées par le fort engouement et les investissements du secteur industriel pour cette nouvelle approche ainsi que par la création et le développement de plusieurs sociétés spécialisées dans cette thématique.

### Remerciements

Je remercie chaleureusement le Dr J. Morken pour m'avoir accueilli dans son équipe spécialisée en chimie combinatoire organique, ainsi que le CNRS pour une mise à disposition d'une année comme chercheur associé à l'Université de Chapel Hill (NC, États-Unis). Je suis aussi très reconnaissant à la société Elf pour son soutien et sa confiance dans ce projet de catalyse combinatoire.

### Références

- [1] Wilson S.R., Czarnik A.W., *Combinatorial Chemistry : Synthesis and applications*, Ed. Wiley, **1997**.
- [2] Persidis A., A business to bank on, *Chemistry & Industry*, **1998**, p. 782-784.
- [3] Jandeleit B., Schaefer D.J., Powers T.S., Turner H.W., Weinberg W.H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, 38, p. 2494-2532.
- [4] a) Lavastre O., Morken J.P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, 38, p. 3163-3165 ; b) Cooper A.C., McAlexander L.H., Lee D.-H., Torres M.T., Crabtree R.H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, p. 9971-9972 ; c) Shaughnessy K.H., Kim P., Hartwig J.F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, p. 2123-2132.
- [5] a) Francis M.B., Jamison T.F., Jacobsen E.N., *Current Opinion in Chemical Biology*, **1998**, 2, p. 422-428 ; b) Taylor S.J., Morken J.P., *Science*, vol. 280, **1998**, p. 267-270.
- [6] a) Sigman M.S., Jacobsen E.N., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, p. 4901-4902 ; b) Shimizu K.D., Cole B.M., Krueger C.A., Kuntz K.W., Snapper M.L., Hoveyda A.H., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, 36, p. 1704 ; c) Burgess K., Lim H.-J., Porte A.M., Sulikowski G.A., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, 35, p. 220-222.
- [7] a) Hoffmann C., Wolf A., Schüth F., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, 38, p. 2800-2803 ; b) Senkan S.M., Ozturk S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, 38, p. 791-795 ; c) Orschel M., Klein J., Schmidt H.-W., Maier W.F., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, 38, p. 2791-2799.
- [8] Hinderling C., Chen P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, 38, p. 2253-2256.
- [9] Ding K., Ishii A., Mikami K., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, 38, p. 497-500.
- [10] Bein T., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, 38, p. 323-326.
- [11] Crabtree R.H., *Chemtech*, April **1999**, p. 21-26.
- [12] Francis M.B., Jacobsen E.N., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, 38, p. 937-941.
- [13] Cong P., Doolen R.D., Fan Q., Giaquinta D.M., Guan S., McFarland E.W., Poojary D.M., Self K., Turner H.W., Weinberg W.H., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, p. 484-485.
- [14] Senkan S., Krantz K., Ozturk S., Zengin V., Onal I., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, 38, p. 2794-2799.
- [15] Holzwarth A., Schmidt H.-W., Maier W.F., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, p. 2644-2647.
- [16] Reetz M.T., Becker M.H., Kühling K.M., Holzwarth A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, p. 2647-2650.
- [17] Gilbertson S.R., Wang X., *Tetrahedron Letters*, **1996**, vol. 37, n° 36, p. 6475-6478.
- [18] Reetz M.T., Becker M.H., Liebl M., Furstner A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, p. 1236-1239.
- [19] Boussie T.R., Coutard C., Turner H., Murphy V., Powers T.S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, p. 3272-3275.