

Chimie fine et biocatalyse

L'apport des biotransformations

Robert Azerad

Summary

Biocatalysis and fine chemistry: the contribution of biotransformations

The considerable development of biocatalytic methods during the recent years and their potential in organic synthesis, due to their selectivity, versatility and simplified access to synthetic difficult reactions are exemplified through recent applications, such as the now classical hydrolytic resolution, the asymmetric formation of C-C bonds or the regio- and stereoselective functionalization of non-activated carbon atoms.

Mots-clés

Bioconversions, biotransformations, enzymes, résolution, synthèse asymétrique.

Key-words

Biocatalysis, biotransformations, enzymes, resolution, asymmetric synthesis.

Les applications de la biocatalyse ont connu ces dernières années un essor considérable, en même temps que le nombre d'activités enzymatiques et d'enzymes répertoriées (plus de 3 000) s'accroissait rapidement [1-8]. Des développements récents dans la modification et la modulation de ces activités, associés à des méthodes de plus en plus performantes de criblage et de sélection ont encore contribué à accroître le nombre et la diversité des enzymes obtenues de sources naturelles. Cependant, beaucoup d'idées préconçues au sujet des enzymes continuent encore à limiter l'utilisation des biocatalyseurs dans le domaine de la chimie : fréquemment, une voie enzymatique est considérée comme l'ultime recours et ne doit être tentée que lorsque tous les schémas de synthèse chimique possibles se révèlent irréalisables, en négligeant ainsi tout le potentiel de la biocatalyse.

Plusieurs avantages sont pourtant à mettre au compte des biocatalyseurs. D'abord leur efficacité qui se traduit par des « turn-overs » élevés et des accélérations de vitesse de réaction souvent supérieures à 10^8 , tout en fonctionnant à température et pression ambiantes. Ce dernier point constitue, avec leur fonctionnement dans l'eau comme solvant, un autre de leurs atouts, les désignant comme des acteurs privilégiés d'une chimie douce, économe en énergie. Toutes les réactions connues de la synthèse organique, à quelques exceptions près, ont leur contrepartie enzymatique. Une autre de leurs qualités, la sélectivité, représente, sous toutes ses formes (chimio-, régio-, et stéréosélectivité), une caractéristique remarquable et essentielle pour leur utilisation en synthèse organique, tout en limitant la formation de produits secondaires et en simplifiant les opérations de purification. Cela contribue aussi à classer les biocatalyseurs comme des acteurs importants d'une « chimie verte », respectueuse de l'environnement. Leur sélectivité, et particulièrement leur stéréosélectivité, représente à elle seule un atout essentiel dans une chimie fine de plus en plus sollicitée par la synthèse de molécules chirales, et où la précision réactionnelle

devient de plus en plus un facteur important de rentabilité et de productivité.

Nous reprendrons dans cette revue quelques exemples d'application des biocatalyseurs dans le domaine de la chimie fine, en essayant de montrer leur versatilité et leur potentiel, encore sous-employés, mais aussi leurs limitations et les raisons qui peuvent contribuer à limiter leur usage plus général en synthèse organique, en complément et parfois en concurrence avec les grandes réactions de la chimie organique conventionnelle.

Les formes d'application des biocatalyseurs

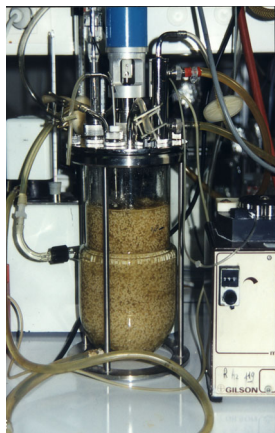
Les enzymes, sous forme de réactifs purs ou purifiés, ont paru dès le début comme un mode privilégié d'utilisation de la biocatalyse. Les plus utilisées sont rassemblées dans le *tableau I*. Ces biocatalyseurs peuvent présenter cependant quelques inconvénients parmi lesquels leur manque de stabilité et leur coût qui ont pu paraître rédhibitoires pour certaines applications. A ces inconvénients ont répondu les

Tableau I - Principales activités enzymatiques utilisées en synthèse organique.

Enzymes	Réactions catalysées
Estérases, lipases	Hydrolyse ou formation d'esters
Amidases (acylases, protéases)	Hydrolyse ou formation d'amides
Déshydrogénases	Oxydoréduction d'alcools et de cétones
Aldolases, transcétolases	Réactions d'aldolisation (création de liaisons C-C)
Oxydases (mono- et dioxygénases)	Réactions d'oxydation (époxydation, hydroxylation)
Peroxydases	Oxydation, hydroxylation, halohydratation
Époxydes hydrolases	Hydrolyse d'époxydes
Transaminases	Synthèses d'acides aminés et de liaisons C-N
Glycosyltransférases	Formation de liaisons glycosidiques
Oxynitrilases	Formation de cyanhydrines
Nitrilases et nitriles hydratases	Hydrolyse de nitriles
Isomérases	Isomérisations



Figure 1 - Cultures de microorganismes (champignons filamenteux) à l'échelle analytique (« screening ») ou en mini-fermenteur pour utilisation en bioconversion.



techniques d'immobilisation contribuant à la stabilisation des enzymes dans leurs conditions d'utilisation et leur récupération éventuelle pour réutilisation. D'autres formes de biocatalyseurs, les micro-organismes entiers par exemple (figure 1), considérés comme des sacs à enzymes, ont pu également être utilisés mais avec réticence, malgré leur coût peu élevé, et seulement dans les cas où l'enzyme purifiée était inaccessible, en raison de la possibilité d'existence de réactions non souhaitées. Les progrès de la biologie moléculaire permettent actuellement dans la plupart des cas de trancher ce dilemme, grâce au clonage sélectif de l'activité considérée et sa surexpression éventuelle dans un micro-organisme hôte bien choisi pour sa facilité de culture et sa neutralité vis-à-vis de la réaction considérée. On réunit ainsi les avantages précédemment évoqués dans une forme d'utilisation souple et pratique, dont le coût modéré ne nécessite pas une réutilisation. La recombinaison dans des souches génétiquement bien caractérisées facilite en outre des développements ultérieurs permettant la modification ou la modulation de l'activité enzymatique, via des techniques de mutagenèse ou d'évolution dirigée, conduisant ainsi à des enzymes mieux adaptées aux exigences industrielles. Un exemple significatif est celui des enzymes provenant de micro-organismes extrêmophiles (thermophiles par exemple), impossibles à cultiver dans des conditions industrielles, mais dont les enzymes utiles ont pu être transférées et exprimées, avec leurs propriétés natives ou modifiées, dans des micro-organismes facilement cultivables.

Un autre avantage de l'utilisation des micro-organismes entiers réside dans l'intégration des fonctions d'utilisation et de régénération des coenzymes à l'intérieur de la cellule, rendant ainsi transparent ce couplage dans des conditions de fonctionnement souvent supérieures à celles d'un couplage d'enzymes artificiellement réalisé en solution (voir plus loin pour les réductions ou les hydroxylations).

L'une des caractéristiques des systèmes enzymatiques, leur fonctionnement en milieu aqueux, peut représenter un handicap pour le chimiste organicien, dont les molécules sont le plus souvent uniquement solubles en solvant organique. Un certain nombre d'enzymes peuvent en fait fonctionner en milieu organique, sans modification majeure de leurs propriétés de sélectivité, pourvu qu'un minimum de molécules d'eau (quelques centaines) indispensables au maintien de la structure protéique restent présentes. Ce fonctionnement en milieu non aqueux permet aussi la

déviation de l'activité enzymatique vers l'attaque de nucléophiles alternatifs, et donc l'obtention de réactions non observées en milieu aqueux.

Une autre des limitations des biocatalyseurs, celle-ci plus importante, réside dans la modestie des concentrations en substrats habituellement tolérées : alors que la réaction chimique fonctionne généralement au-dessus de concentrations molaires en substrats, de telles concentrations sont rarement atteintes dans l'utilisation d'un biocatalyseur, le plus généralement cantonné à des concentrations de 10 à 100 millimolaires.

La sélectivité des biocatalyseurs et ses applications

Une extrême sélectivité est l'une des caractéristiques principales et intrinsèques de l'activité enzymatique, tant qu'elle s'exerce sur l'un des substrats naturels vis-à-vis desquels elle a évolué. Un des aspects importants de la recherche en biocatalyse, mettant en jeu des méthodes élaborées de criblage et d'optimisation, est de déterminer dans quelle mesure on peut conserver au maximum ces propriétés de sélectivité lorsque l'on s'adresse à des substrats non naturels, souvent très différents. Le biocatalyseur idéal pour le chimiste serait celui qui présenterait le minimum de sélectivité de substrat, tout en conservant toutes ses propriétés de chimio-, régio- et stéréosélectivité.

Cette condition est rarement réalisée : seules les lipases, utilisées pour le dédoublement d'acides ou d'alcools dans des réactions d'hydrolyse, d'estérification ou de transestérification, sont capables d'accommoder une très large variété de familles de substrats dont les structures peuvent être très différentes (schéma 1). Pour cette raison, grâce à la disponibilité commerciale de nombreuses lipases et à la simplicité des réactions mises en jeu, ces réactions sont les plus

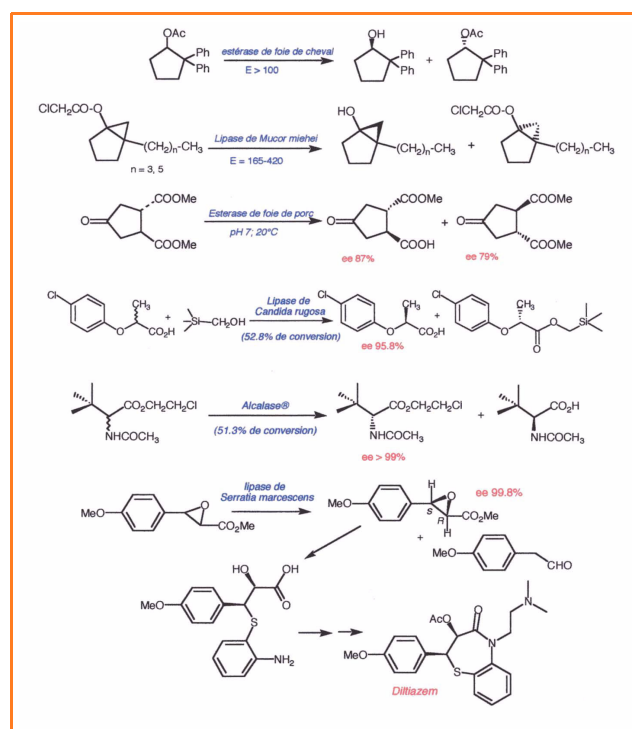


Schéma 1.

utilisées et sont déjà couramment entrées dans la pratique de la synthèse asymétrique [9], avec la possibilité d'optimiser facilement, en fonction des paramètres enzymatiques, le résultat d'un dédoublement cinétique.

Si le dédoublement reste la méthode de choix lorsque l'obtention de chacun des énantiomères est souhaitable (cas des auxiliaires chiraux par exemple), il est parfois préférable de réaliser la préparation exclusive d'un seul des énantiomères, avec un rendement si possible quantitatif par rapport au substrat racémique. Diverses techniques combinant une réaction d'isomérisation par voie chimique ou enzymatique du substrat avec la réaction de dédoublement (la résolution cinétique dynamique [10]) le permettent, dans un certain nombre de cas où la stéréochimie du substrat est manipulable dans des conditions compatibles avec la réaction de dédoublement (schéma 2).

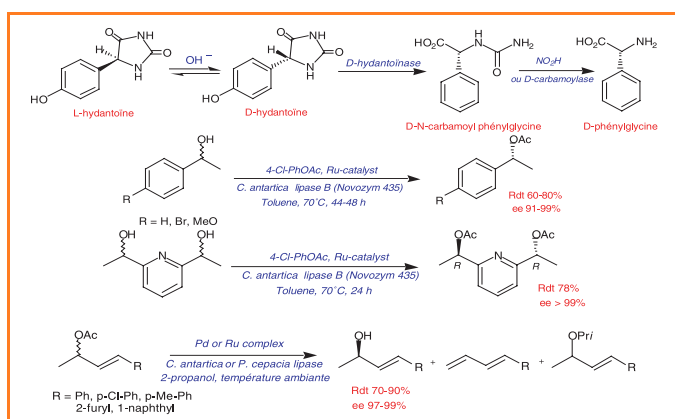


Schéma 2.

Un des exemples de réaction de dédoublement récemment développée est celle catalysée par les époxyde-hydrolases de micro-organismes. Cette réaction peut être utilisée à grande échelle, en concurrence avec les réactions maintenant classiques de Sharpless ou Jacobsen-Katzuki, tout en évitant l'emploi de catalyseurs métalliques coûteux, pour obtenir des époxydes énantiomères fonctionnalisés mono- ou polysubstitués, qui représentent des synthons ou des intermédiaires de synthèse polyvalents et recherchés. De plus, elle permet la génération de diols vicinaux de haute pureté optique, parfois avec un rendement quantitatif en un seul des diols possibles, dans des réactions mettant en œuvre une combinaison de réactions chimio-enzymatiques [11] ou la stéréosélectivité différente et énantioconvergente d'enzymes issues de souches différentes de micro-organismes [12], comme montré dans le schéma 3.

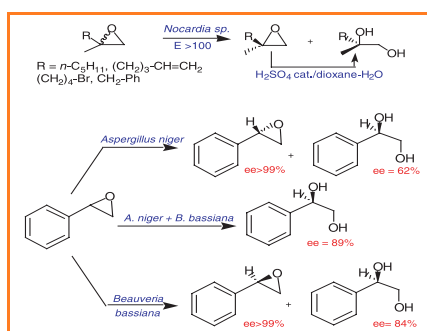


Schéma 3.

Une autre méthode d'accès à une configuration unique est la création directe d'un centre carboné asymétrique, possédant la stéréochimie souhaitée, en utilisant par exemple une hydrolase pour désymétriser un diester prochiral et le transformer en un synthon asymétrique potentiel [2] : de nombreux exemples de cette réaction simple et très efficace ont été décrits aussi bien pour la désymétrisation de diacides que pour celle de diols [5]. Quelques exemples en sont donnés dans le schéma 4. Le dernier d'entre eux participe à une stratégie de synthèse d'un agent antifongique à large spectre.

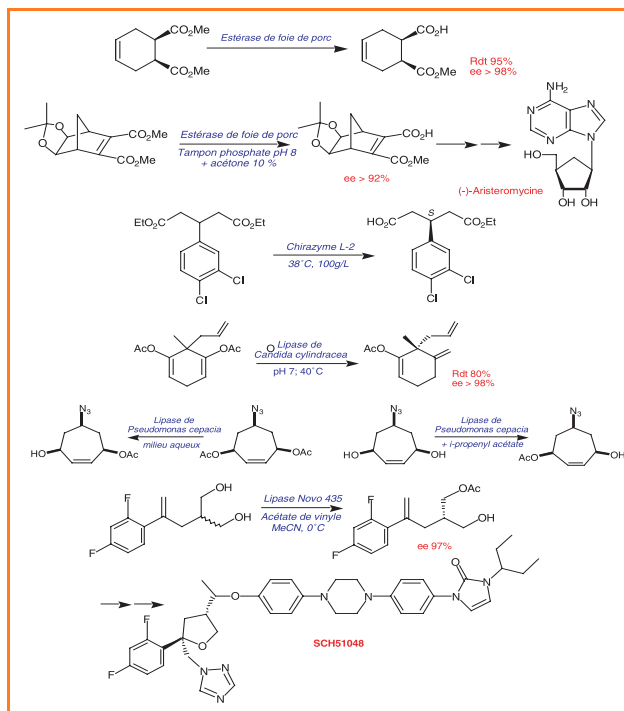


Schéma 4.

D'autres exemples de création de centres carbonés asymétriques sont fournis par la réduction de composés carbonylés, catalysée par des déshydrogénases. Le problème rencontré alors est celui de la fourniture économique des équivalents réducteurs, nécessitant généralement un coenzyme réduit (NADH ou NADPH), d'un coût élevé, et dont l'usage ne peut être que catalytique. Il faut alors coupler la réduction par ce coenzyme avec une réaction complémentaire assurant la régénération du coenzyme réduit. Bien que des alternatives chimiques ou électrochimiques aient été envisagées et parfois employées avec succès, la meilleure méthode de régénération reste une méthode enzymatique, utilisant une seconde enzyme et un co-substrat dont le produit est facilement éliminable, assurant la viabilité thermodynamique du système. Malgré des progrès récents obtenus grâce à des manipulations génétiques, permettant par exemple à une formate déshydrogénase recombinante bactérienne d'assurer la régénération du NADPH (le coenzyme le plus habituellement utilisé par les réductases) de manière aussi efficace que celle du NADH, il y a encore peu de réalisations industrielles correspondant à ces réactions ; deux exemples en sont donnés dans le schéma 5.

Afin de pallier à ces contraintes inhérentes à l'utilisation d'enzymes pures ou purifiées, des micro-organismes entiers, et en particulier la levure de boulangerie

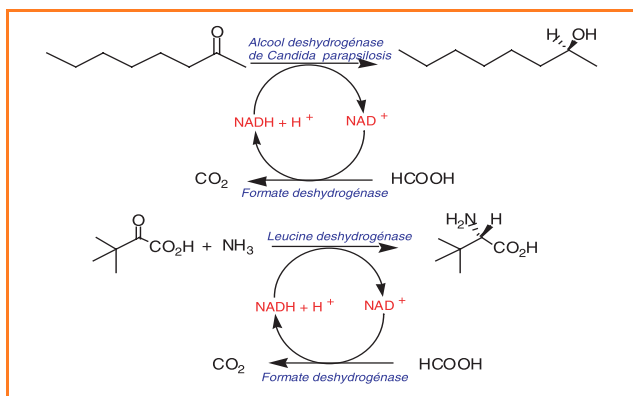


Schéma 5.

(*Saccharomyces cerevisiae*) sous sa forme compressée commerciale, peuvent assurer la bioréduction et la régénération du coenzyme d'une manière transparente à l'utilisateur, les équivalents réducteurs étant apportés par un substrat fermentescible tel que le saccharose. Cette méthode est couramment employée pour la réduction de cétones très diverses, simples ou fonctionnalisées, et permet la production d'alcools secondaires de configuration bien définie, pouvant être différente suivant le micro-organisme utilisé (bactérie, levure, ou champignon filamenteux) et souvent avec une stéréospécificité élevée. Un exemple significatif est celui des β -cétoesters cycliques racémiques (schéma 6) où la stéréospécificité de la réduction est combinée à l'énantiosélectivité par rapport à un substrat facilement racémisable pour conduire à un dédoublement cinétique dynamique du substrat et à la production exclusive d'un seul des stéréoisomères possibles, différent suivant le micro-organisme utilisé [13-14]. On a là une contrepartie exacte, parfois complémentaire, de l'hydrogénation catalytique asymétrique des mêmes cétoesters. Un modèle opérationnel de « site actif » de la déshydrogénase de levure responsable de cette réaction a pu être construit pour rendre compte de l'ensemble des résultats observés (figure 2) et constituer ainsi un modèle prédictif. Certaines des déshydrogénases responsables de ces réductions ont été récemment clonées et surexprimées chez *E. coli* [15] et permettent donc une utilisation sélective, tout en profitant pleinement des avantages apportés par la régénération endogène des coenzymes en cellule entière. Une autre manière de tirer parti du potentiel enzymatique des cellules entières de micro-organismes est la « stéréoinversion » [10, 16], une réaction encore mal expliquée, mettant probablement en jeu le fonctionnement simultané de plusieurs oxydoréductases pour produire soit la déracémisation

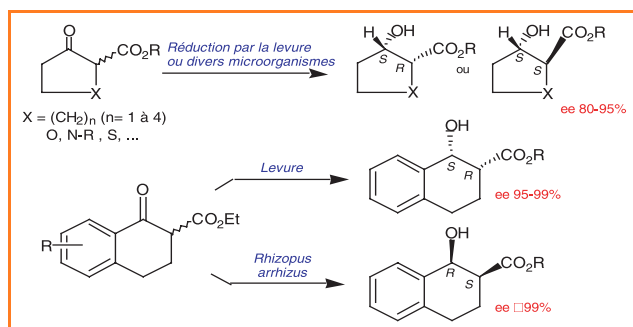


Schéma 6.

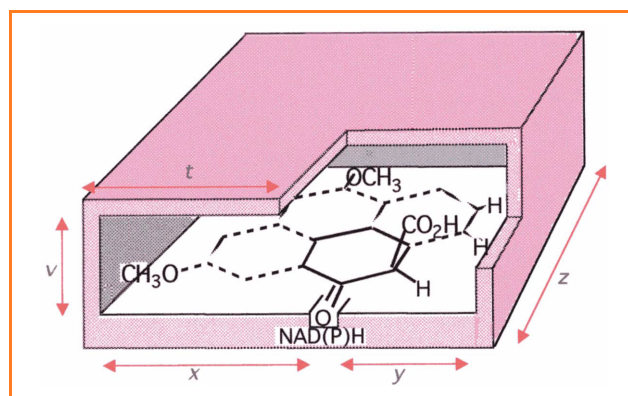


Figure 2 - Modèle schématisé prédictif élaboré pour la réduction stéréospécifique des tétralones carboxyesters par la levure de boulangerie [14].

La projection d'une molécule composite, correspondant à différents substrats β -cétoesters mono- et bicycliques a été visualisée dans le modèle, défini par les distances suivantes, correspondant aux limites van der Waals des atomes du substrat : $v = 5,5$, $x \geq 8,5$, $y = 5$, $z \geq 9,5$, et $7,5 < t < 8,5 \text{ \AA}$.

complète d'un alcool secondaire, soit l'interconversion d'un énantiomère en l'énantiomère opposé comme illustré dans les exemples du schéma 7.

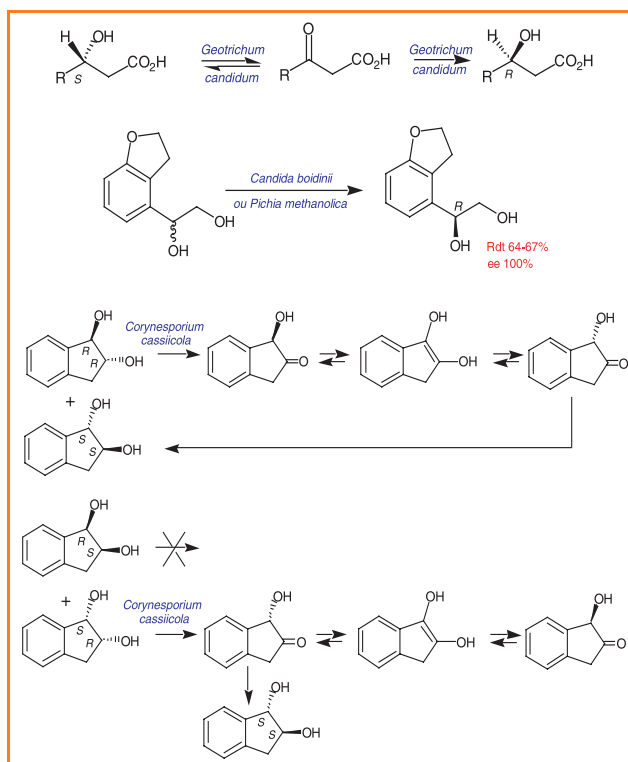


Schéma 7.

En matière de régiosélectivité et de sélectivité de groupe fonctionnel, de nombreuses applications ont été décrites parmi lesquelles certaines conduisant à des réactions de désymétrisation, déjà évoquées plus haut. On citera aussi des réactions visant à la protection ou la déprotection sélective d'acides aminés en vue de la synthèse peptidique (schéma 8), éventuellement associées à un dédoublement dans le cas d'acides aminés non naturels racémiques (exemple des dérivés d'acide glutamique). Le second exemple illustre la synthèse enzymatique de l'aspartame,

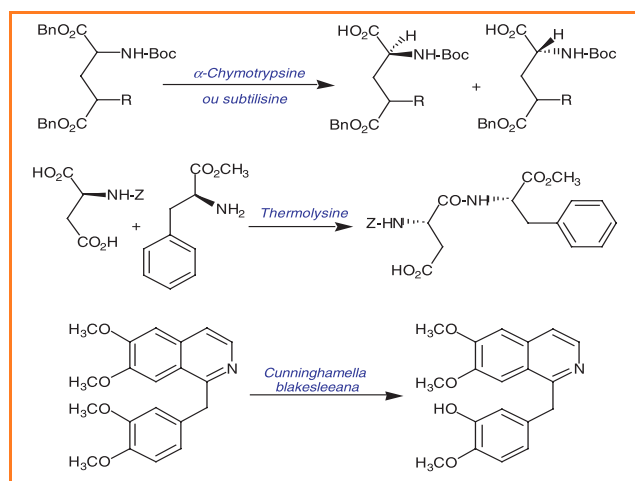


Schéma 8.

dans laquelle la régiosélectivité de la thermolysine rend inutile la protection sélective de l'un des carboxyles de l'aspartate. D'autres exemples de régiosélectivité se rencontrent dans des réactions mettant en jeu une mono-oxygénase comme la déméthylation sélective de la papavérine.

On ne peut terminer ce tour d'horizon sur la sélectivité des biocatalyseurs sans évoquer leur potentiel dans la création asymétrique de liaisons carbone-carbone. Des réactions déjà anciennes telles que celle des oxynitrilases permettent l'accès à des cyanhydrines de configurations opposées, précieux intermédiaires de synthèse, en utilisant des enzymes d'origines végétales différentes, clonées et surexprimées dans divers micro-organismes. Ces enzymes acceptent comme substrats une grande variété d'aldéhydes et de cétones comme illustré dans les quelques exemples du schéma 9. Des techniques de contrôle du pH, ou de réaction en solvant organique et en transhydrocyanation, ont été développées pour déplacer l'équilibre vers la formation quantitative de cyanhydrine ou éviter l'utilisation de HCN [17]. D'autres exemples aussi significatifs de création asymétrique de liaison C-C seront évoqués dans l'article suivant (L. Hecquet *et al.*).

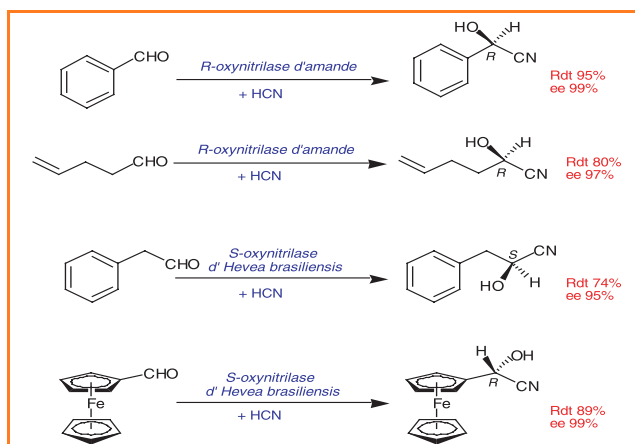


Schéma 9.

Les réactions difficiles de la synthèse organique

Nous avons déjà évoqué plus haut l'intérêt des biocatalyseurs dans les réactions de protection-déprotection. Des méthodes spécifiques pour la mise en œuvre de groupes protecteurs alternatifs, éliminables en conditions enzymatiques douces et orthogonales par rapport aux méthodes classiques, ont été développées [18], y compris pour la synthèse supportée [19]. Une autre des caractéristiques des réactions biocatalysées est de rendre souvent inutiles de telles protections, qui contribuent à alourdir considérablement les stratégies de synthèse, particulièrement dans le domaine de la synthèse des peptides ou celle de sucres. Un bon exemple est celui de la synthèse d'oligosaccharides ou de glycoconjugués dans lesquels l'utilisation raisonnée de glycosidases, de transglycosidases ou de glycosyltransférases peut permettre des synthèses directement à partir des unités de sucres nus ou activés, sans aucune nécessité de protection sélective (schéma 10), y compris avec de nombreux analogues non naturels. Les glycosidases (ou les transglycosidases) catalysent des réactions équilibrées et montrent moins de régiosélectivité que les glycosyltransférases qui, par ailleurs, exigent un donneur de glycosyle sous la forme d'un nucléotidyl-sucre, dont on peut envisager la régénération par l'intermédiaire de systèmes enzymatiques couplés.

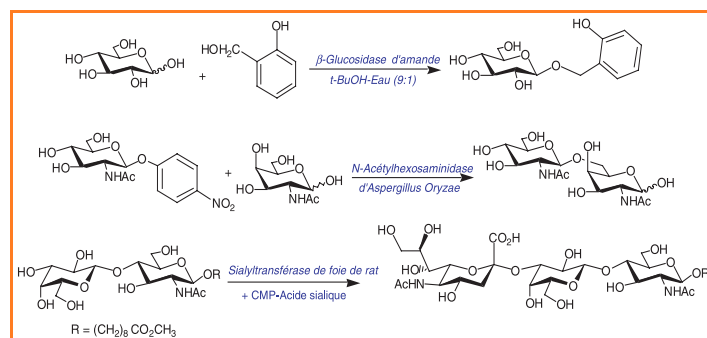
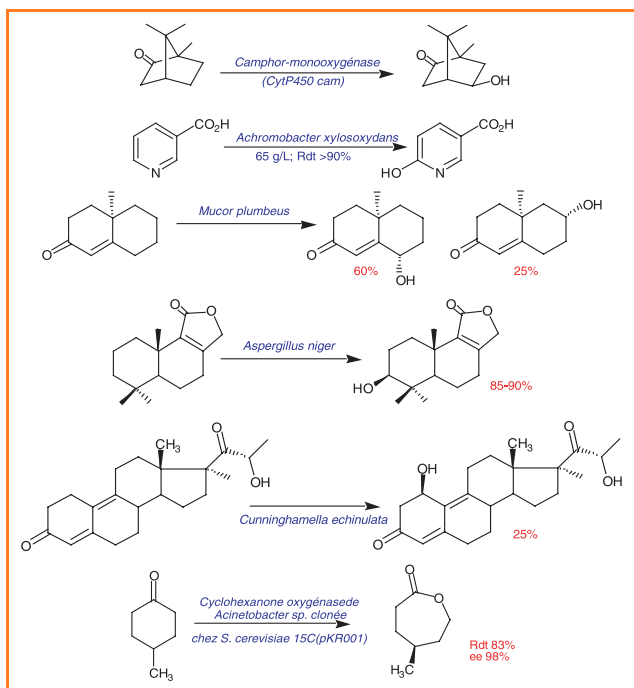


Schéma 10.

Les réactions d'oxygénation, particulièrement quand elles s'adressent à des molécules ne contenant que des carbones non activés, constituent une des réactions les plus difficiles de la synthèse organique, surtout si on souhaite les effectuer avec un maximum de régio- et de stéréosélectivité. Les mono- et dioxygénases réalisent ces réactions d'une manière très générale et très efficace. Les mono-oxygénases, des enzymes de détoxification, fonctionnalisent les molécules organiques pour les rendre plus hydrophiles ; communes chez les micro-organismes comme chez les organismes supérieurs, elles effectuent l'introduction d'un seul des atomes de la molécule d'oxygène dans des réactions d'époxydation, d'hydroxylation, de N- ou S-oxydation ainsi que des réactions de Baeyer-Villiger, le plus souvent avec une bonne régio- et énantiosélectivité [20-21]. Les réactions du schéma 11 illustrent quelques unes de ces réactions, généralement réalisées à l'aide de micro-organismes variés, parfois recombinants, afin de bénéficier de l'ensemble de la machinerie enzymatique nécessaire au fonctionnement de ces enzymes.

Les dioxygénases, qui incorporent à un substrat aromatique ou insaturé les deux atomes de la molécule d'oxygène, sont



The diagram illustrates the synthesis of Indinavir® through two parallel pathways starting from naphthalene and toluene derivatives.

Top Pathway (Toluene):

- Starting material: Toluene (benzene ring with a methyl group).
- Enzyme: Toluène dioxygénase de *Pseudomonas putida* UV4 clonée chez *E. coli*.
- Intermediate: 2-chloro-3,4-dihydroxy-1-methylbenzene (a benzene ring with a methyl group and two adjacent hydroxyl groups, and a chlorine atom at the 2-position).

Bottom Pathway (Naphthalene):

- Starting material: Naphthalene (two fused benzene rings).
- Enzyme: Naphtalène dioxygénase de *Pseudomonas* sp. 9816-4 clonée chez *E. coli*.
- Intermediate: 1,2-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (a naphthalene ring with two adjacent hydroxyl groups on the first ring).

Final Product:

- The intermediates from both pathways are coupled to form Indinavir®.
- Indinavir® is a complex molecule featuring a pyridine ring, a piperazine ring, and a hydroxyl group, with a side chain containing a hydroxyl group and a naphthalene derivative.

biologiques, les plus prometteuses, celles qui permettent pour l'avenir d'envisager la « fabrication » sur mesure des enzymes souhaitées, par la simple manipulation d'enzymes existantes.

- [1] Wong C.-H., Whitesides G.W., Enzymes in Synthetic Organic Chemistry, *Tetrahedron Org. Chem. Series*, vol. 12, J.E. Baldwin, P.D. Magnus éd., Elsevier, Oxford, **1994**.
- [2] Azerad R., *Bull. Soc. Chim.*, **1995**, 132, p. 17.
- [3] Drauz K., Waldmann H., *Enzyme catalysis in organic synthesis. A comprehensive handbook*, VCH, Weinheim, **1995**.
- [4] Faber K., *Biotransformations in Organic Chemistry*, Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg, **1997**.
- [5] Johnson C.R., *Acc. Chem. Res.*, **1998**, 31, p. 333.
- [6] Fessner W.-D., Biocatalysis - From Discovery to Applications, *Topics in Current Chemistry*, vol. 200, Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg, **1999**.
- [7] Patel R., *Stereoselective Biocatalysis*, Marcel Dekker, New York, **2000**.
- [8] Griengl H., *Biocatalysis*, Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg, **2000**.
- [9] Bornscheuer U.T., Kazlauskas R.J., *Hydrolases in Organic Synthesis. Regio- and Stereoselective Transformations*, Wiley-VCH, Weinheim-New York, **1999**.
- [10] Azerad R., Buisson D., *Curr. Opin. Biotechnol.*, **2000**, 11, p. 565.
- [11] Kroulitz W., Faber K., *Stereoselective Biocatalysis*, R. Patel, éd., Marcel Dekker, New York, **2000**, p. 205.
- [12] Archelas A., Furstoss R., *Biocatalysis-From Discovery to Applications*, W.-D. Fessner, éd., Springer-Verlag, Berlin, **1999**, p. 159.
- [13] Azerad R., Buisson D., *Microbial reagents in Organic Synthesis*, NATO Advanced Research Workshop, S. Servi, éd., Kluwer Acad. Pub., Dordrecht, **1992**, p. 421.
- [14] Abalain C., Buisson D., Azerad R., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, 7, p. 2983.
- [15] Rodriguez S., Schroeder K.T., Kayser M.M., Stewart J.D., *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, p. 2586.
- [16] Camell A.J., *Adv. Biochem. Engin/Biotechnol (Biotransformations)*, K. Faber, éd., Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg, **1999**, p. 58.
- [17] Schmidt M., Griengl H., *Biocatalysis. From discovery to applications*, W.-D. Fessner, éd., Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg, **2000**, p. 193.
- [18] Kadereit D., Kuhlman J., Waldmann H., *ChemBioChem*, **2000**, 1, p. 144.
- [19] Reents R., Jeyaraj D.A., Waldmann H., *Adv. Synth. Catal.*, **2001**, 343, p. 501.
- [20] Azerad R., *Adv. Biochem. Engin/Biotechnol. (Biotransformations)*, K. Faber, T. Scheper, éd., Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg, **1999**, p. 169.
- [21] Holland H.L., Weber H.K., *Curr. Opin. Biotechnol.*, **2000**, 11, p. 547.
- [22] Hudlicky T., Gonzalez D., Gibson D.T., *Aldrichimica Acta*, **1999**, 32, p. 35.
- [23] Krstenansky J.L., Khmel'nitsky Y., *Biorg. Med. Chem.*, **1999**, 7, p. 2157.
- [24] Azerad R., *Stereoselective Biocatalysis*, R. Patel, éd., Marcel Dekker, New York, **2000**, p. 153.

L'ensemble des réactions ainsi évoquées, et particulièrement les plus élaborées d'entre elles, comme celles des monooxygénases par exemple, en raison de leur versatilité et de la variété des produits obtenus grâce à la biodiversité enzymatique et microbienne, ont introduit l'idée d'une « chimie biocombinatoire », complémentaire de la chimie combinatoire, en mettant en jeu des réactions unitaires nouvelles ou connues sur des substrats complexes, naturels ou synthétiques [20, 23-24], en vue d'accroître la diversité moléculaire accessible à l'expérimentation dans les domaines de la pharmacie et de l'agrochimie.

Nous avons ainsi brossé à grands traits un panorama simplifié de la biocatalyse telle qu'elle est actuellement pratiquée, souvent avec un grand succès, comme partie intégrante des méthodes de la synthèse organique. Nous avons pour cela dû laisser de côté des pans entiers d'une discipline jeune, en plein développement, aussi bien sous ses aspects chimiques que dans ses approches plus