

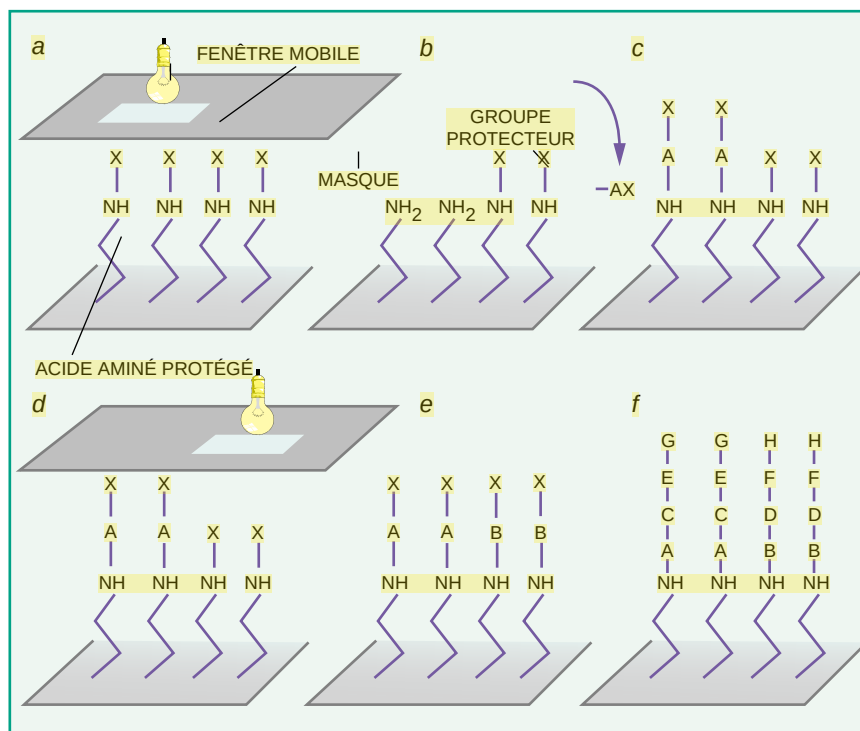
Toutefois, les chimistes rêvent de réaliser, grâce à la chimie combinatoire, des banques de molécules fondées sur l'établissement de liaisons carbone-carbone, et non pas seulement sur des liaisons amides ($-\text{CO}-\text{NH}-$). En fait, les chimistes ont synthétisé facilement des banques combinatoires de peptides et d'oligonucléotides parce qu'ils maîtrisaient si bien les couplages entre les éléments constitutifs qu'ils ont réussi à faire des synthèses multi-étapes sur support solide sans avoir à purifier les produits intermédiaires de synthèse. Les produits obtenus, en fin de réaction, sont même parfois utilisés sans être purifiés, ni caractérisés.

Le caractère univoque de ces synthèses a permis de s'abstraire de ce qui fait habituellement l'essentiel du travail du chimiste : la purification, l'isolement et la caractérisation, opérations artisanales qui doivent être réalisées molécule par molécule. Cette économie d'opérations fastidieuses confère à la chimie combinatoire son attrait. La synthèse se réduit à des opérations de mélange et d'agitation praticables en parallèle et à grande échelle par des robots. Toutefois, on ne pourra créer des banques combinatoires fondées sur d'autres réactions, et notamment sur la création de liaisons carbone-carbone, que si les réactions mises en jeu sont sélectives et si les rendements sont satisfaisants.

La généralisation de la synthèse combinatoire pose donc – enfin ! – des problèmes de chimie aux chimistes : trouver des conditions de synthèse telles que le rendement soit supérieur à 95 pour cent, quelles que soient les molécules qui réagissent.

Support solide ou solution homogène ?

Dans la synthèse sur support solide, la molécule en cours de synthèse est portée par une bille, ce qui permet de la séparer très simplement par filtration. Dans le cas des peptides et des oligonucléotides, 20 ans d'optimisation de la synthèse sur support solide ont précédé l'apparition de la chimie combinatoire : on dispose d'un arsenal de réactifs et de conditions opératoires qui permettent de réaliser des synthèses sur support solide avec un excellent rendement, quelle que soit la séquence synthétisée. Parce qu'ils espèrent synthétiser par la chimie combinatoire d'autres structures que des peptides ou



1. LA SYNTHÈSE COMBINATOIRE DIRIGÉE PAR LA LUMIÈRE est une autre méthode destinée à la préparation de banques combinatoires. Dans une première étape (a), tous les peptides greffés sur un support de silice sont protégés par un groupe X. L'ouverture est mise en place, et la lumière, qui pénètre uniquement par ce trou, libère les groupes protecteurs (b). On ajoute alors la brique de construction AX, qui ne peut réagir qu'avec les groupes non protégés (c). On déplace la fenêtre (d) et l'on ajoute le réactif BX. Seules quelques chaînes (dont on connaît la position) réagissent (e). En procédant de proche en proche, on fabrique des oligopeptides dont l'ordinateur a enregistré la séquence et la position sur la plaque (f).

des oligonucléotides, les chimistes tentent, aujourd'hui, sur support solide, des synthèses qui jusqu'à présent étaient réalisées dans des solvants. Cette «reconversion» n'est pas aisée.

D'où viennent les difficultés ? Même si les billes de polystyrène faiblement réticulées gonflent dans le solvant pour donner une sorte de gel, ce qui permet aux réactifs de rencontrer les molécules attachées au polystyrène, le milieu n'est pas identique à une solution, et les rendements sont inférieurs.

Des progrès ont déjà été obtenus : les chimistes ont modifié les billes de polystyrène en y greffant notamment des chaînes de polyéthylène glycol, ce qui les rend compatibles avec un plus grand nombre de solvants. Ils mettront certainement au point des supports solides encore mieux adaptés, leur permettant de transposer plus facilement sur support solide les synthèses connues en solution homogène.

Une autre solution consiste à échapper au support solide. Ainsi, des supports à solubilité conditionnelle sont utilisés : le premier élément de la molécule à synthétiser est fixé à l'extré-

mité d'une molécule de polyéthylène glycol grâce à un bras clivable. Le polyéthylène glycol est soluble dans la plupart des solvants ; on peut ainsi réaliser la première étape de la synthèse dans le solvant utilisé normalement pour cette synthèse. En revanche, le polyéthylène glycol est quasi insoluble dans l'éther. On le fait précipiter avec la petite molécule qu'il porte, en ajoutant de l'éther, puis, après filtration, les autres étapes de la synthèse se poursuivent sur le même principe.

Une autre méthode encore consiste à faire des réactions à plusieurs composants, lesquelles permettent aussi d'échapper à la synthèse sur support solide : plusieurs molécules sont amenées à réagir simultanément et donnent une seule molécule (voir la figure 2). L'ensemble des combinaisons possibles à partir des molécules de départ, ou synthons, présente une diversité moléculaire notable. Toutefois, on connaît peu de réactions de ce type, mais étant donné leur potentiel en synthèse combinatoire, les chimistes recherchent de nouvelles réactions multicomposants.