Université du Maine
Ecole doctorale de l'Université du Maine
Unité de chimie organique moléculaire et macromoléculaire – UMR CNRS 6011

Thèse

présentée et soutenue publiquement par

Céline Lucchesi

pour obtenir le grade de
Docteur de l'Université du Maine
Spécialité : Chimie fine – Chimie organique

Elaboration de supports polystyrène insolubles à fonctionnalité azlactone et applications en synthèse organique supportée

---

Soutenue le 31 octobre 2007 devant la commission d'examen :

M. Luis Blanco	Directeur de Recherche CNRS, Université Paris XI	rapporteur
M. Neil R. Cameron	Reader, Durham University (England)	rapporteur
M. Gilles Dujardin	Directeur de Recherche CNRS, Université du Maine	directeur de thèse
M. Laurent Fontaine	Professeur, Université du Maine	co-directeur de thèse
M. Jean Martinez	Professeur, Universités Montpellier I	président
M^{lle} Sagrario Pascual	Maître de conférences, Université du Maine	co-directrice de thèse

Ce travail de recherche a été réalisé au sein de l'Unité de Chimie Organique Moléculaire et Macromoléculaire de l'Université du Maine dirigée par Monsieur Laurent Fontaine. Je lui témoigne toute ma reconnaissance pour m'avoir accueillie dans ce laboratoire. Je remercie Monsieur Gilles Dujardin pour m'avoir accueillie dans son équipe de recherche.

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance à Messieurs Luis Blanco et Neil R. Cameron qui m'ont fait l'honneur de juger ce travail en tant que rapporteurs. J'associe à ces remerciements Monsieur Jean Martinez pour avoir accepté de participer à ce jury.

Je tiens à remercier chaleureusement Mademoiselle Sagrario Pascual. Sagra, tes précieux conseils pour la thèse et pour l'après-thèse ont toujours tenu une place extrêmement importante. Merci encore pour ta gentillesse, ta disponibilité, ton dynamisme et tout ce que tu m'as appris.

Je souhaite également remercier Monsieur Alain Jouanneaux, du Laboratoire de Physique de l'Etat Condensé de l'Université du Maine, pour sa collaboration sur les plans d'expériences. Merci Alain pour ta patience et le temps consacré à m'initier aux plans d'expériences.

Je voudrais remercier Jean-Luc Monéger et Jean-Jacques Péchon pour leur aide concernant l'étude sur les polyHIPE. Je remercie également tout le personnel du service RMN, Patricia Gangnery pour les analyses de spectrométrie de masse, ainsi que Anita et Fred L. pour leur aide précieuse. Je tiens à remercier les deux stagiaires de l'IUT de chimie du Mans, Jonathan Lebastard et Josselin Salètes, qui ont participé à l'avancement de ces travaux. J'associe à ces remerciements tous les membres de ce laboratoire, qui m'ont permis d'avancer jour après jour dans cette thèse.

Je remercie également David et Christelle, Charles C., Charles E. et Carole, Sandie. Merci à Manuela et Claude, et à bientôt à l'autre bout du monde !

Je dédie très sincèrement ce manuscrit de thèse à mes parents, mes grand-parents et mon petit frère Mathieu qui m'ont toujours aidée, soutenue et encouragée tout au long de mes études.
Je remercie très chaleureusement la famille de Raoul et mes amis pour leur soutien.
Enfin, je te remercie Raoul pour ton énorme patience, ton amour et tout le reste.

Table des matières

Introduction générale **1**

I Etude bibliographique **7**

1 Stratégies de synthèse de molécules organiques à diversité fonctionnelle et structurale . . . 9

2 L'approche *Synthèse Orientée vers la Diversité* : principe et procédés . . . 10

2.1 Procédés utilisés . . . 11

2.1.1 Complexité structurale . . . 11

2.1.2 Introduction de diversité . . . 12

2.1.3 Complémentarité de la synthèse orientée vers la diversité et de la chimie combinatoire . . . 14

2.1.4 La synthèse sur support solide comme outil de la synthèse orientée vers la diversité . . . 16

2.2 Un exemple de synthèse orientée vers la diversité sur support solide 16

3 La synthèse organique sur support solide . . . 18

3.1 Principe, avantages et inconvénients de la SPS . . . 19

3.2 Nature et choix de la matrice polymère . . . 20

3.3 Choix du *linker* et clivage . . . 26

3.4 Effets intrinsèques à l'utilisation de supports solides . . . 32

3.5 Suivi des réactions en phase solide . . . 35

3.5.1 Techniques analytiques . . . 35

3.5.2 Utilisation des *linkers* pour le suivi analytique . . . 36

4 Conclusion . . . 37

II Synthèse et caractérisation de supports à fonctionnalité azlactone **39**

1 Rappels bibliographiques . . . 41

1.1 Réactivité du cycle azlactone . . . 41

1.2 Les différents supports azlactone existants . . . 45

1.2.1 Le support soluble . . . 45

1.2.2 Le film en polypropylène fonctionnalisé . . . 45

1.2.3 Les monolithes . . . 45

1.2.4 Les supports réticulés insolubles sous forme de billes . . . 48

2 Supports réticulés insolubles sous forme de billes et polyHIPE® 50
2.1 Choix et synthèse du monomère 50
2.2 Elaboration et caractérisation des supports réticulés insolubles sous forme de billes 54
2.2.1 Essais préliminaires 54
2.2.2 Mise en place d'un premier plan d'expériences 56
2.2.3 Réalisation d'un second plan d'expériences 65
2.2.4 Conclusion 73
2.3 Synthèse, caractérisation et valorisation de polyHIPE® 74
2.3.1 Synthèse et caractérisation 75
2.3.2 *Scavenging* de la 4-fluorobenzylamine en *batch* et en flux continu 78
2.4 Conclusion 79

III Hétérocycloadditions [4+2] et [3+2] d'un éther vinylique supporté 81

1 Etude bibliographique 83
1.1 Hétérocycloadditions [2+2] sur support solide : clivage cyclisant pour la synthèse de β-lactames 83
1.2 Hétérocycloadditions [4+2] sur support solide : synthèse de dihydropyranes diversement substitués 87
1.2.1 Rappels sur l'hétérocycloaddition [4+2] à demande inverse en série oxygénée 88
1.2.2 Hétérocycloadditions [4+2] comprenant un éther vinylique supporté 90
1.2.3 Notre projet 92
2 Synthèse d'hétérocycles à partir d'un éther vinylique supporté 94
2.1 Synthèse de l'éther vinylique 94
2.2 Synthèse de (±)-2-déoxyglycosides et analogues *via* l'hétérocycloaddition [4+2] 96
2.2.1 Etudes modèles en solution 97
2.2.2 Synthèses sur support 106
2.3 Synthèse de 1,3-aminoalcools *via* l'hétérocycloaddition [3+2] 114
2.3.1 Etudes modèles en solution 115
2.3.2 Synthèses sur support 120
2.4 *O*-vinylation d'alcools supportés 122
2.4.1 Rappels bibliographiques sur la *O*-vinylation d'alcools primaires 122
2.4.2 *O*-vinylation de l'alcool primaire du support contenant un lien bisamide 126
2.5 Conclusion 129

IV Utilisation d'une aniline supportée pour la réaction de Mannich à trois composants organocatalysée par la (L)-proline 131

1 Etude bibliographique . . . 133
1.1 Etude bibliographique sur la réaction de Mannich organocatalysée par la (L)-proline . . . 133
1.2 Etude systématique de la réaction de Mannich à trois composants organocatalysée par la (L)-proline . . . 135
2 Nos travaux . . . 139
2.1 Synthèse du *linker* aminoaniline . . . 139
2.2 Validation de notre stratégie en solution . . . 140
2.2.1 Formation de l'aniline modèle . . . 140
2.2.2 Résultats préliminaires . . . 141
2.3 Synthèses sur support . . . 142
2.4 Conclusion . . . 144

Conclusion générale 147

Partie expérimentale 152

A Matériels et méthodes 155

B Elaboration de supports à fonctionnalité azlactone 157
1 Synthèse du monomère SDM . . . 157
2 Synthèse des supports réticulés insolubles sous forme de billes par polymérisation en suspension . . . 161
3 Caractérisation des supports réticulés insolubles sous forme de billes . . . 162
3.1 Rendement . . . 162
3.2 Taille des billes . . . 162
3.3 Calcul de la capacité théorique . . . 163
3.4 Calcul de la capacité totale . . . 163
3.5 Détermination de la capacité effective et du taux d'accessibilité . . . 163
3.6 Détermination du taux de gonflement . . . 165
4 Informations de référence sur les plans d'expériences . . . 165
4.1 Table L_{12} de Plackett–Burmann . . . 165
4.2 Table L_8, ou 2^3, complète . . . 165
4.3 Passage des niveaux aux valeurs réelles d'un facteur F . . . 166
5 Synthèse des polyHIPE® . . . 167

C Hétérocycloadditions [4+2] et [3+2] à partir d'un éther vinylique supporté 169
1 Synthèse de l'éther vinylique modèle et sur support . . . 169
2 Synthèse et caractérisation des composés issus de l'hétérocycloaddition [4+2] 172

2.1 Synthèse des hétérodiènes . . . 172
2.2 Etude en solution . . . 173
2.3 Etude sur support . . . 182
2.3.1 Synthèses réalisées avec l'hétérodiène (*E*)-(benzyloxyméthylène)-pyruvate de méthyle **79** . . . 182
2.3.2 Synthèses réalisées avec l'hétérodiène (*E*)-benzylidènepyruvate de méthyle **81** . . . 185
3 Synthèse et caractérisation des composés issus de l'hétérocycloaddition [3+2] 186
3.1 Etude en solution . . . 186
3.2 Etude sur support . . . 190
4 *O*-vinylation sur support solide . . . 193

D Réaction de Mannich organocatalysée 195
1 Synthèse du *linker* aminoaniline . . . 195
2 Synthèses en solution . . . 197
2.1 Formation de l'aniline modèle . . . 197
2.2 Réaction de Mannich en solution . . . 198
2.2.1 Dans le chloroforme . . . 198
2.2.2 Dans le DMSO . . . 198
3 Synthèses sur support . . . 199

Liste des abréviations

AIBN : 2,2'-azobisisobutyronitrile
ATF : acide trifluoroacétique
ATRP : polymérisation radicalaire par transfert d'atome
9-BBN : 9-borabicyclo [3.3.1] nonane
BEMP : 2-*tert*-butyl-imino-2-diéthylamino-1,3-diméthylperhydro-1,3,2-diazaphosphorine
BHT : 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylphénol
BMA : *N*-benzoylméthylalanine
Boc : *tert*-butyloxycarbonyle
BOX : bis(oxazoline)
BPO : peroxyde de benzoyle
BVE : *n*-butylvinyléther
CAN : nitrate d'ammonium cérique
Cbz : benzyloxycarbonyle
CCM : chromatographie sur couche mince
cod : 1,5-cyclooctadiène
CSI : isocyanate de chlorosulfonyle
DABCO : 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DDQ : 2,3-dicyano-5,6-dichloro-*p*-benzoquinone
DEAD : azodicarboxylate de diéthyle
$(DHQD)_2PHAL$: hydroquinidine 1,4-phthalazinediyl diéther
DIC : diisopropylcarbodiimide
DIPEA : diisopropyéthylamine
DMAP : 4-(diméthylamino)pyridine
DMDO : diméthyldioxirane
DMF : *N,N*-diméthylformamide
DMSO : diméthylsulfoxyde
DPP : 4,7-diphényl-1,10-phénanthroline
dppf : 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène
DVB : divinylbenzène
eq. : équivalent
Fmoc : fluoren-9-ylméthoxycarbonyle
fod : 6,6,7,7,8,8,8-heptafluoro-2,2-diméthyl-3,5-octadionate
GC : chromatographie gazeuse
GC-MS : chromatographie gazeuse - spectrométrie de masse
HEMA : méthacrylate de 2-hydroxyéthyle
HIPE : *High Internal Phase Emulsion*, émulsion inverse hautement concentrée
HPLC : chromatographie liquide haute performance
IR : infrarouge
LC-MS : chromatographie liquide-spectrométrie de masse
MALDI-TOF : désorption-ionisation laser assistée par matrice-temps de vol
MAS : rotation à l'angle magique
MES : acide morpholino-2-éthanesulfonique
MMA : méthacrylate de méthyle
MS : spectrométrie de masse
MW : micro-ondes
NBS : *N*-bromosuccinimide
NMM : *N*-methylmorpholine
NMO : *N*-oxyde de *N*-methylmorpholine
PDI : polydispersité
PDM : 2-phényl-4,4-diméthylazlactone
PEEK : polyétheréthercétone
PMM : *peptide mass mapping*, carte peptidique massique
PMMA : poly(méthacrylate de méthyle)
PMP : *p*-méthoxyphényle
PPTS : *p*-toluènesulfonate de pyridinium
PS : polystyrène
PVA : poly(alcool vinylique)
PVDM : poly(2-vinyl-4,4-diméthylazlactone)
PVP : polyvinylpyrrolidone
PyBOP : hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphonium
r_X : coefficient de réactivité du monomère X
RMN : résonance magnétique nucléaire

RPE : résonance paramagnétique électronique
S : styrène
SDM : 2-styryl-4,4-diméthylazlactone
SMA : *N*-styroylméthylalanine
SOC : synthèse orientée vers une cible
SOD : synthèse orientée vers la diversité
SPS : synthèse sur support solide
TA : température ambiante
TAO : *N*-oxyde de triméthylamine dihydraté
TBAF : fluorure de tétrabutylammonium
TBS : *tert*-butyldiméthylsilyle
TBDPS : *tert*-butyldiphénylsilyle
TEA : triéthylamine
TEAAT : acétate de tétraéthylammonium tétrahydraté
TEDETA : *N,N,N',N'*-tétraéthyldiéthylène triamine
Tf : trifluorométhanesulfonyle
TFP : tétrafluorophénol
TFPAA : acide pertrifluoroacétique
THF : tétrahydrofurane
THP : tétrahydropyrane
TIPS : triisopropylsilyle
TMPTMA : triméthacrylate de triméthylolpropane
TMS : triméthylsilyle
TPAP : perruthénate de tétra-*n*-propylammonium
TPP : triphénylphosphine
VBC : chlorure de 4-vinylbenzyle
VDM : 2-vinyl-4,4-diméthylazlactone

Introduction générale

Depuis le début des années 90, le criblage à haut débit est devenu une technique courante de l'industrie pharmaceutique. Il permet de tester des dizaines voire des centaines de milliers de molécules avec des cibles pharmacologiques en très peu de temps. Différentes approches de synthèse sont possibles pour obtenir ces molécules. La voie traditionnelle de synthèse classique orientée vers une cible est souvent complétée par une voie de synthèse à haut débit comme la chimie combinatoire ou la synthèse orientée vers la diversité.

Développée dans les années 1990, la chimie combinatoire est une technique qui permet aux chimistes de synthétiser rapidement et simultanément de nouvelles molécules cibles de structures apparentées. Dix ans plus tard, Schreiber[1] a défini le concept de la synthèse orientée vers la diversité (SOD). Il est basé sur l'utilisation de petites séquences synthétiques et de réactions privilégiées (cycloadditions, réactions multi-composants) afin de générer en peu de temps des chimiothèques présentant des structures diverses et complexes tout à la fois. La SOD se différencie donc de la chimie combinatoire par le fait que les cibles visées sont multiples et appartiennent à un espace chimique beaucoup plus vaste.

La chimie combinatoire et la SOD ont connu un développement important grâce à la synthèse organique sur support solide (SPS). L'avantage principal de l'utilisation de supports solides, outre la purification par filtration, réside dans la partition des supports solides. Ainsi, il devient possible d'accéder rapidement à des chimiothèques de composés divers et complexes en synthétisant un composé par support. Des méthodes d'encodage des supports permettent la traçabilité et la caractérisation des composés ainsi synthétisés.

Les supports solides les plus couramment utilisés en SPS sont les supports de type gel, dont la matrice est constituée de polystyrène réticulé avec 1 à 2% molaire de divinylbenzène. Ils sont issus du processus de polymérisation en suspension. La fonctionnalité que présentent ces supports et qui permet l'ancrage du premier substrat peut être introduite pendant la polymérisation ou dans une étape de post-fonctionnalisation. Différentes fonctionnalités sont disponibles dont la quantité dépasse rarement une millimole par gramme de support.

L'un des deux objectifs de ce travail est la synthèse et le développement de supports insolubles originaux à haute capacité en sites azlactone pour la synthèse orientée vers la diversité. L'avantage d'élaborer de tels supports électrophiles est double. Tout d'abord, les propriétés physico-chimiques du support peuvent être modulées pour l'application SPS. De plus, ce support est susceptible de fournir un lien robuste support–substrat de bonne compatibilité avec la chimie sur support envisagée. Dans ce cadre, un processus rationnel, basé sur l'utilisation de plans d'expériences, sera considéré pour obtenir les conditions opératoires optimales de l'élaboration de ces supports par polymérisation en suspension (figure 1).

L'autre objectif concerne l'utilisation de ces supports azlactone originaux pour la synthèse supportée, orientée vers la diversité, en utilisant les réactions d'hétérocycloaddition ([4+2] de type Diels-Alder et 1,3-dipolaire) et les réactions multi-composants (réaction de Mannich).

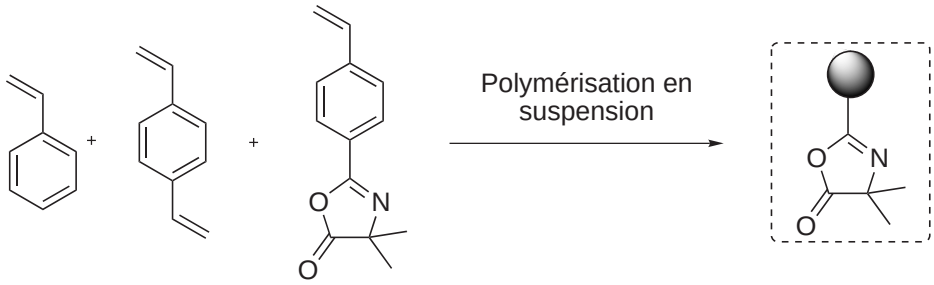


Figure 1: Elaboration de supports insolubles à fonctionnalité azlactone par polymérisation en suspension

En ce qui concerne les hétérocycloadditions, la voie utilisant un diénophile supporté, beaucoup plus riche en terme d'apport de diversité structurale, a été envisagée. Dans ce cadre, la fonctionnalité azlactone, connue pour réagir avec des amines primaires sans formation de sous-produits de réaction, sera exploitée pour l'ancrage du 3-aminopropylvinyléther. Cet ancrage permettrait d'accéder à un éther vinylique supporté précurseur de 2-déoxyglycosides et analogues *via* réaction d'hétérocycloaddition [4+2] avec des hétérodiènes « pro-sucres » (figure 2).

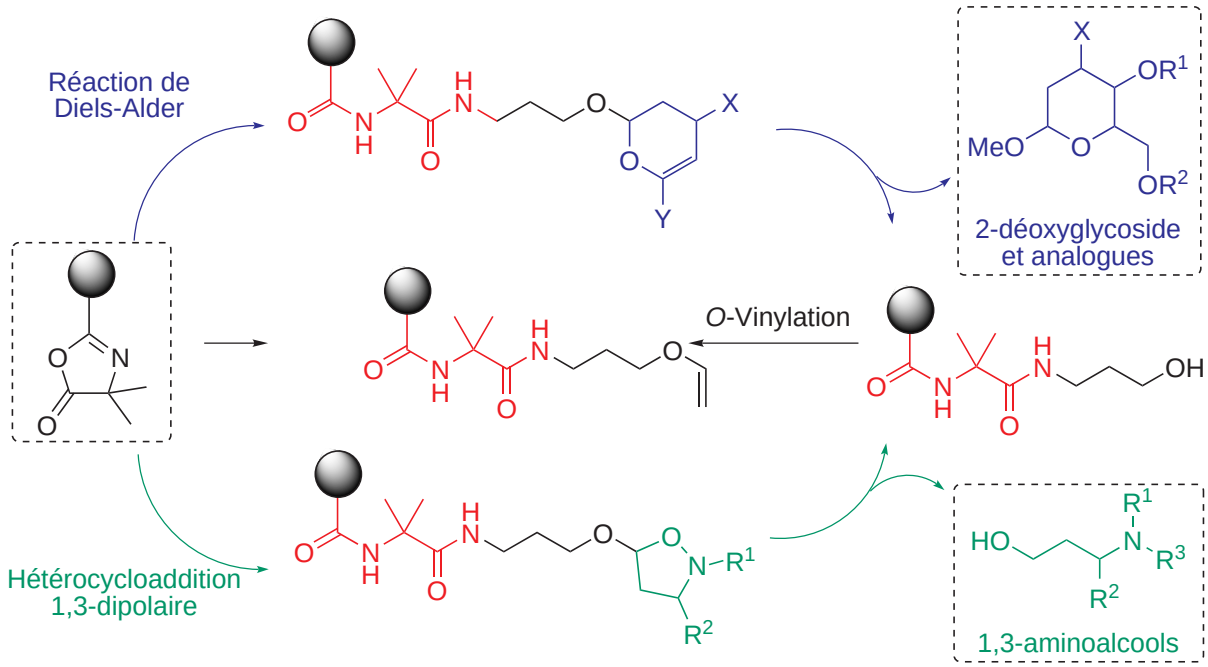


Figure 2: Synthèses orientées vers la diversité à partir d'un support à fonctionnalité éther vinylique

L'éther vinylique supporté pourrait également conduire à des 1,3-aminoalcools après hétérocycloaddition 1,3-dipolaire avec des nitrones substituées puis clivage de type *safety-catch*[a] (figure 2).

[a]Concernant le vocabulaire lié à la chimie combinatoire, la terminologie anglo-saxonne, en raison de son utilisation courante en chimie aujourd'hui, n'a volontairement pas été traduite.

Le clivage des composés supportés, issus à la fois de l'hétérocycloaddition [4+2] et de l'hétérocycloaddition 1,3-dipolaire conduirait à des supports à fonctionnalité alcool, dont le recyclage en éther vinylique supporté sera étudié (figure 2).

Concernant la réaction de Mannich à trois composants, la stratégie conduisant à l'ancrage de l'aniline au support azlactone sera plus particulièrement considérée. Dans ce cas, les deux autres composants, la cétone énolisable et l'aldéhyde, sont les deux sources de diversité structurale et fonctionnelle (figure 3).

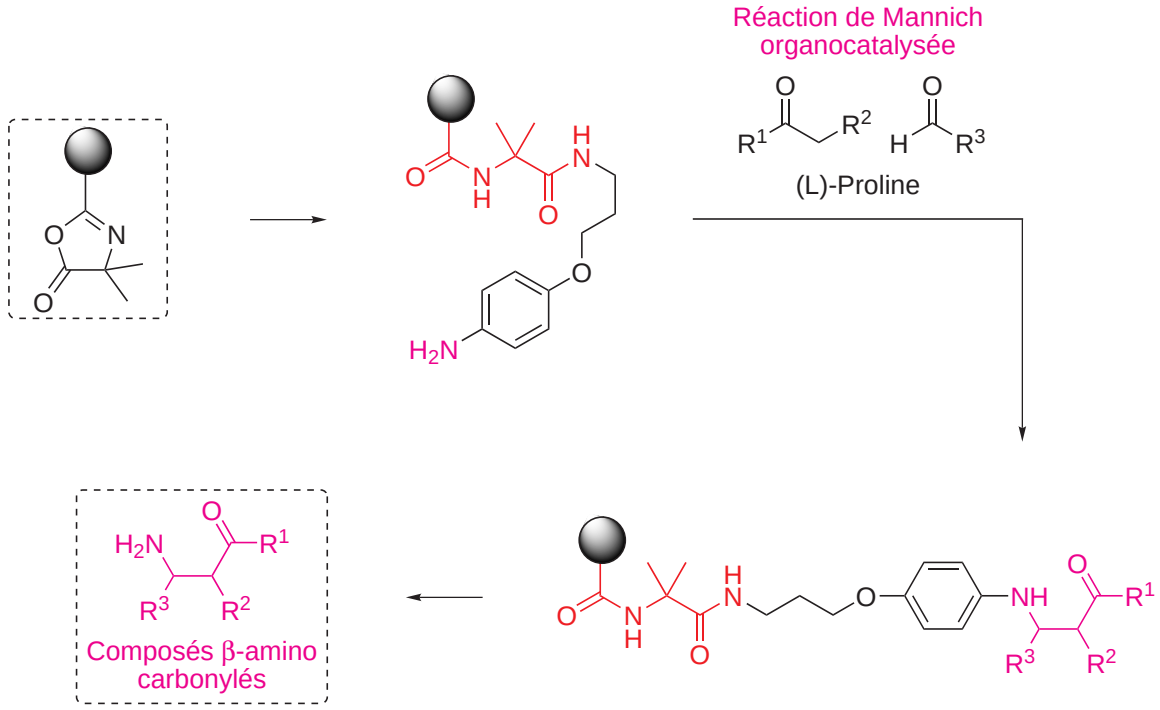


Figure 3: Synthèses orientées vers la diversité à partir d'un support à fonctionnalité aniline

Chapitre I

Etude bibliographique

Ce chapitre bibliographique développera le concept de la *synthèse orientée vers la diversité*. Nous en décrirons les principales caractéristiques puis l'illustrerons au travers d'un exemple concret. Enfin, la synthèse organique sur support solide (SPS) étant utilisée comme un outil en SOD, nous évoquerons les différents aspects, choix et difficultés à prendre en considération lors de la réalisation d'une SPS.

1 Stratégies de synthèse de molécules organiques à diversité fonctionnelle et structurale

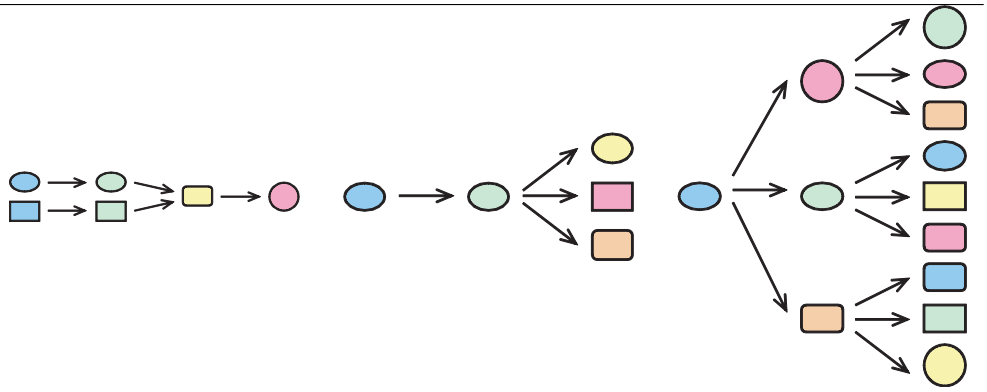
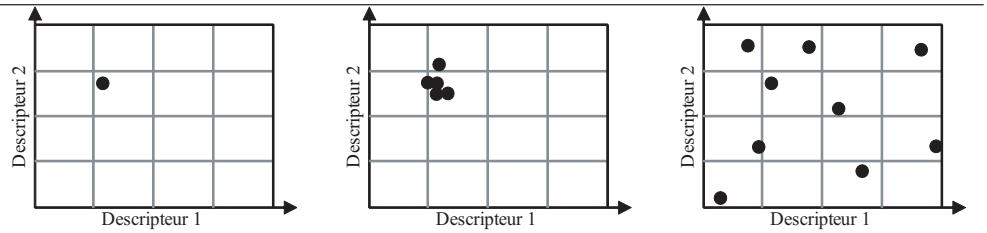
Trois types de stratégie de synthèse de molécules organiques sont envisageables (tableau I.1). La premire stratégie, appelée **Synthèse Orientée vers une Cible** (**SOC**), permet d'accéder à une molécule cible dont la structure est connue. Il est nécessaire, dans la majorité des cas, d'effectuer l'analyse rétrosynthétique de cette molécule conduisant à différentes voies de synthèse. La stratégie de synthèse retenue est souvent choisie pour sa convergence. La SOC, formalisée par E.J. Corey[2] au milieu des années 1960, reste la plus employée de nos jours et est utilisée pour la synthèse de composés de grand intérêt comme les produits naturels ou des analogues. Toutefois, lors de la synthèse d'une seule molécule cible, seule une région très précise de l'espace chimique[b] est visée.

Lors des tests biologiques, afin de pouvoir cribler un plus grand nombre de molécules, le chimiste peut viser une région dense de l'espace chimique à proximité d'une zone précise, un produit naturel, un analogue synthétique connu ou une structure définie rationnellement par modélisation. Il s'agit donc d'introduire de la diversité fonctionnelle autour d'un squelette commun éprouvé en utilisant les mêmes principes d'analyse rétrosynthétique. Cette approche est appelée **chimie combinatoire** et vise à synthétiser rapidement un grand nombre de composés similaires, ou chimiothèques ciblées. La stratégie peut être considérée comme divergente, du point de vue synthétique, car elle conduit à plusieurs composés à la fois. Cependant, l'espace chimique visé en chimie combinatoire reste focalisé.

Or, la zone des produits naturels dans l'espace chimique n'est pas la seule à fournir des composés d'intérêt thérapeutique, étant donné que de nombreux médicaments ne sont pas issus de cette zone. Il est donc important d'étendre l'espace chimique. L'accès à des régions très vastes de l'espace chimique nécessite la mise en place d'une nouvelle stratégie de synthèse : la **Synthèse Orientée vers la Diversité**[1,4] (**SOD**). Elle présente l'avantage d'inclure non seulement la région dense des produits naturels, mais également des zones actuellement peu explorées.[5] Cette approche ne peut pas faire appel aux outils

[b] Espace chimique[3] : les molécules peuvent être caractérisées par une grande variété de descripteurs, comme la masse molaire, la lipophilie ou le nombre d'isomères. L'espace chimique est une région définie par un choix de descripteurs et de leurs variations. De manière générale, l'espace chimique est défini comme l'espace de tous les descripteurs qui englobent les petites molécules organiques pouvant être créées ; il a été évalué que l'espace chimique est constitué de 10^{60} composés. L'homme n'en a synthétisé que 27 000 000.

Tableau I.1: Comparaison des trois grandes approches de synthèse de molécules organiques

	Synthèse orientée vers une cible	Chimie combinatoire	Synthèse orientée vers la diversité
Type et nombre de cibles			
	cible unique	structures cibles similaires	structures cibles diverses
Espace chimique visé			
	cible unique	focalisé	étendu
Stratégie de synthèse	convergente	divergente	divergente

classiques de l'analyse rétrosynthétique puisque, par définition, il n'y a ni structure cible prédéfinie, ni structure cible unique.

2 L'approche *Synthèse Orientée vers la Diversité* : principe et procédés

La SOD repose sur la synthèse simultanée de nombreux composés présentant une complexité structurale et de la diversité, afin d'augmenter la gamme de composés potentiellement actifs, appelés *leads*[c], lors des criblages biologiques.[1,6] Pour atteindre cet objectif, divers procédés sont utilisés.

[c]Un *lead*[3] est une structure ou une série de structures chimiques qui ont démontré une activité et une sélectivité lors de tests biologiques. Lors du processus de mise au point d'un médicament, le *lead* est un candidat potentiel pour des essais cliniques.

2.1 Procédés utilisés

2.1.1 Complexité structurale

Pour une efficacité maximale, la synthèse doit proposer un niveau de complexité structurale important en peu d'étapes ; l'utilisation de groupements protecteurs n'est donc pas recommandée. On leur préfère l'identification de réactions qui génèrent de la complexité,[7] comme les réactions multicomposants,[8] les cycloadditions et les cyclocondensations,[9,10] car ces réactions créent plus d'une liaison chimique en une seule étape.

L'identification de paires de réactions[11,12] peut également générer rapidement de la complexité grâce à une relation unique produit/substrat où le produit d'une réaction devient le substrat de la suivante. Il est alors nécessaire d'identifier ces paires de réactions. Par exemple, l'équipe de Schreiber[12] a mis au point une paire de réactions qui génèrent de la complexité structurale rapidement : une réaction de Ugi à quatre composants, suivie d'une réaction intramoléculaire de Diels-Alder (figure I.1). La clé du procédé réside dans l'utilisation d'un diène et d'un diénophile comme deux des quatre composants de la réaction d'Ugi. Ainsi, la réaction d'Ugi suivie de la réaction de Diels-Alder permettent d'aboutir au produit sans isoler le produit intermédiaire.

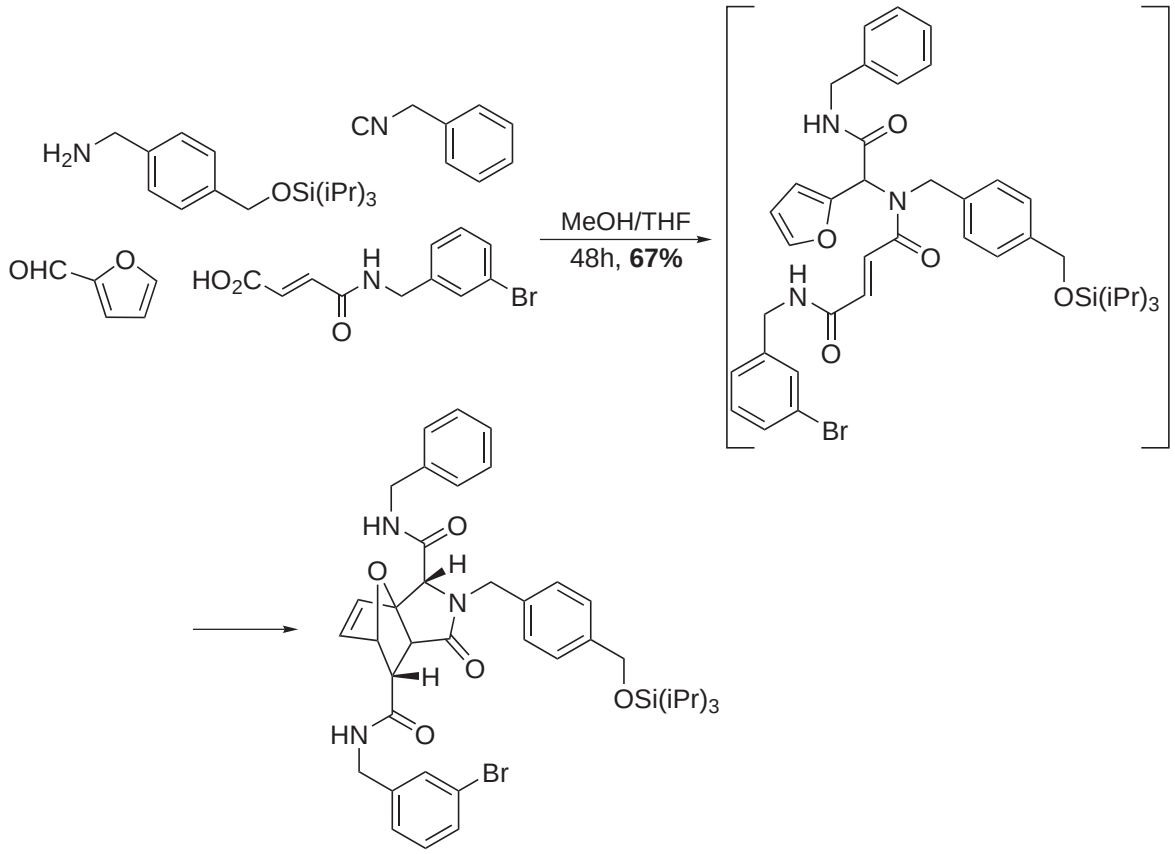


Figure I.1: Génération de complexité structurale par l'utilisation d'une paire de réactions (Ugi + Diels-Alder)[12]

2.1.2 Introduction de diversité

Différentes stratégies sont combinées pour obtenir la diversité lors de la mise au point de la synthèse de chimiothèques.

2.1.2.a Utilisation de *building blocks*

Tout d'abord, l'utilisation de *building blocks* permet d'introduire de la diversité de la manière la plus simple. Différents *building blocks* sont attachés à un squelette moléculaire commun, ce qui est une stratégie idéale dans le cas de la réalisation de chimiothèques ciblées.

Par exemple, une chimiothèque de composés présentant une structure proche de celle de la carpanone a été obtenue par Goess *et al.*[13] (figure I.2). Le composé **1** a été choisi comme molécule de départ. Ensuite, différents thiols sont introduits par addition 1,4 pour former un thioéther, puis les éthers d'hydroxylamine par condensation avec la cétone déjà présente pour former un éther d'oxime. Dans ce cas, les thiols et les éthers d'hydroxylamine sont des *building blocks*. Huits thiols et six éthers d'hydroxylamine différents sont utilisés, la chimiothèque comporte donc 48 membres. Les thiols représentent de plus un point de départ pour l'introduction d'une éventuelle diversité supplémentaire ultérieure.

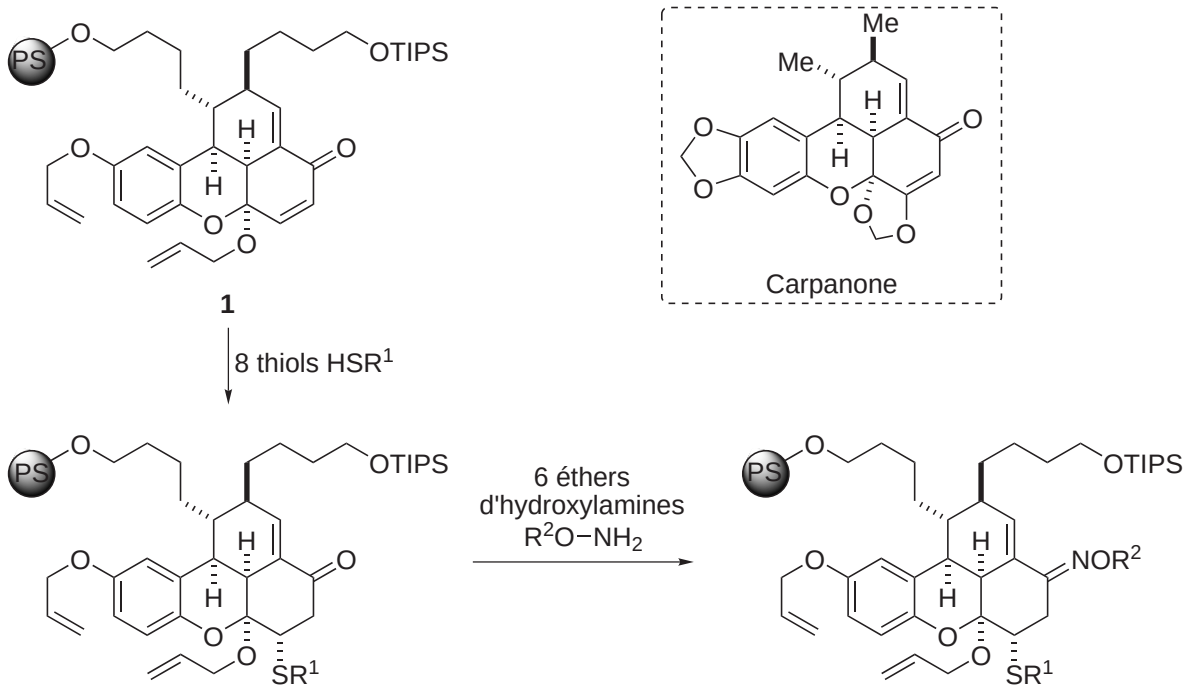


Figure I.2: Synthèse d'une chimiothèque de composés à structure carpanone[13]

2.1.2.b Stéréochimie

A partir d'une seule et même molécule de départ, il est possible d'obtenir de manière contrôlée des composés présentant de nouveaux centres stéréogènes de configuration dif-

férente. L'exemple suivant décrit la synthèse de spirocétals stéréochimiquement variés[14,15] (figure I.3). Une première étape commune consiste en l'époxydation stéréosélective d'un C1-alkylglycal. L'intermédiaire époxyde peut ensuite subir une spirocyclisation en présence de méthanol, avec inversion de configuration sur le carbone anomère. La spirocyclisation complémentaire est réalisée en présence d'un acide de Lewis bidentate, $Ti(OiPr)_4$.

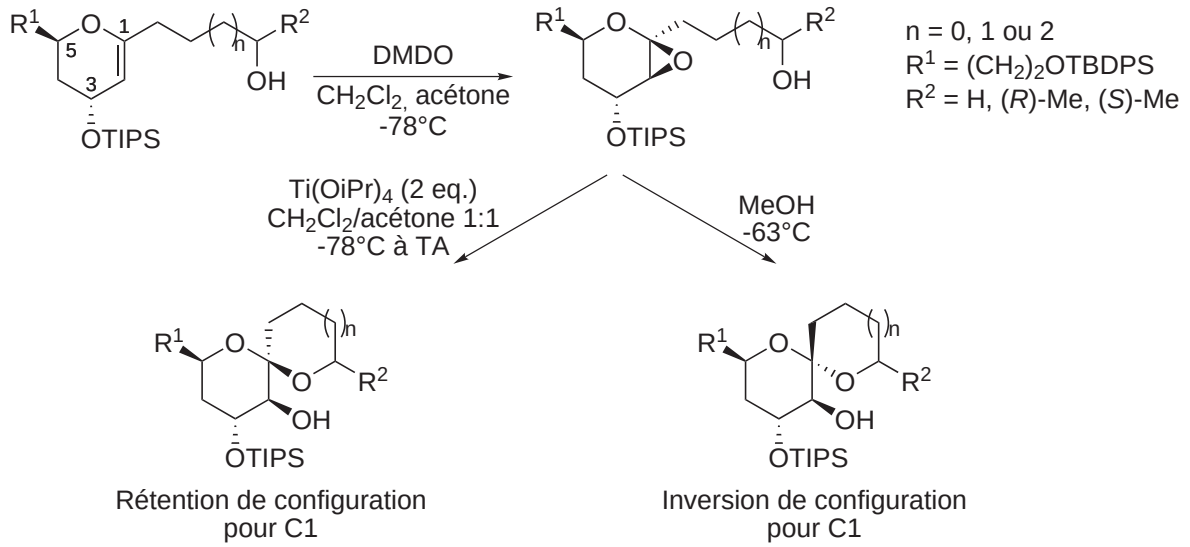


Figure I.3: Synthèse stéréodivergente de spirocétals diversement substitués[15]

2.1.2.c Diversité structurale

La diversité peut être créée au niveau de la structure même des molécules. Deux stratégies différentes permettant d'introduire de la diversité structurale sont rapportées dans la littérature.

Une première stratégie consiste à utiliser différents réactifs pour transformer un substrat commun en une collection de produits qui ont des squelettes moléculaires distincts. L'exemple de l'équipe de Porco[16] est basé sur l'utilisation d'un seul et même substrat **2** (figure I.4). Ainsi, à partir de **2**, les auteurs ont appliqué les conditions classiques de fermeture de cycle par métathèse, puis la cycloaddition de Diels-Alder, pour obtenir **3**. Le composé **2** est alternativement utilisé dans la réaction de Pauson-Khand pour obtenir le cycle à neuf chaînons **4**. Enfin, la cycloisomérisation de l'ényne **2** par catalyse homogène à l'or conduit au cycle à dix chaînons **5**. Ainsi, le même composé de départ peut conduire à des produits divers selon les conditions opératoires appliquées.

La seconde stratégie est basée sur la synthèse d'une collection de substrats qui présentent différents groupements fonctionnels. Cette collection de substrats est alors transformée en une collection de produits qui ont des squelettes moléculaires distincts en utilisant des conditions réactionnelles communes. L'exemple suivant[17] (figure I.5) utilise le motif furane, accompagné d'éléments σ en position α. Ces groupements (« éléments σ ») préencodent l'information structurelle. Les composés **9**, **10** et **11**, présentant la structure

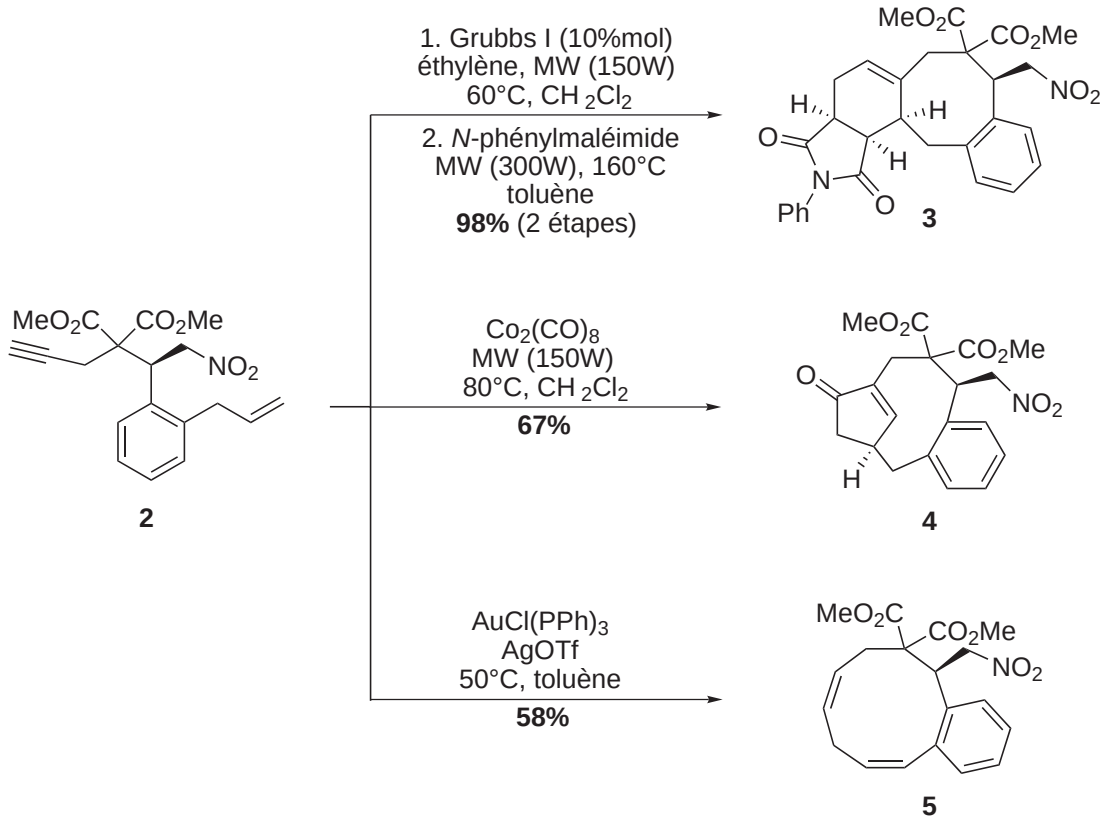
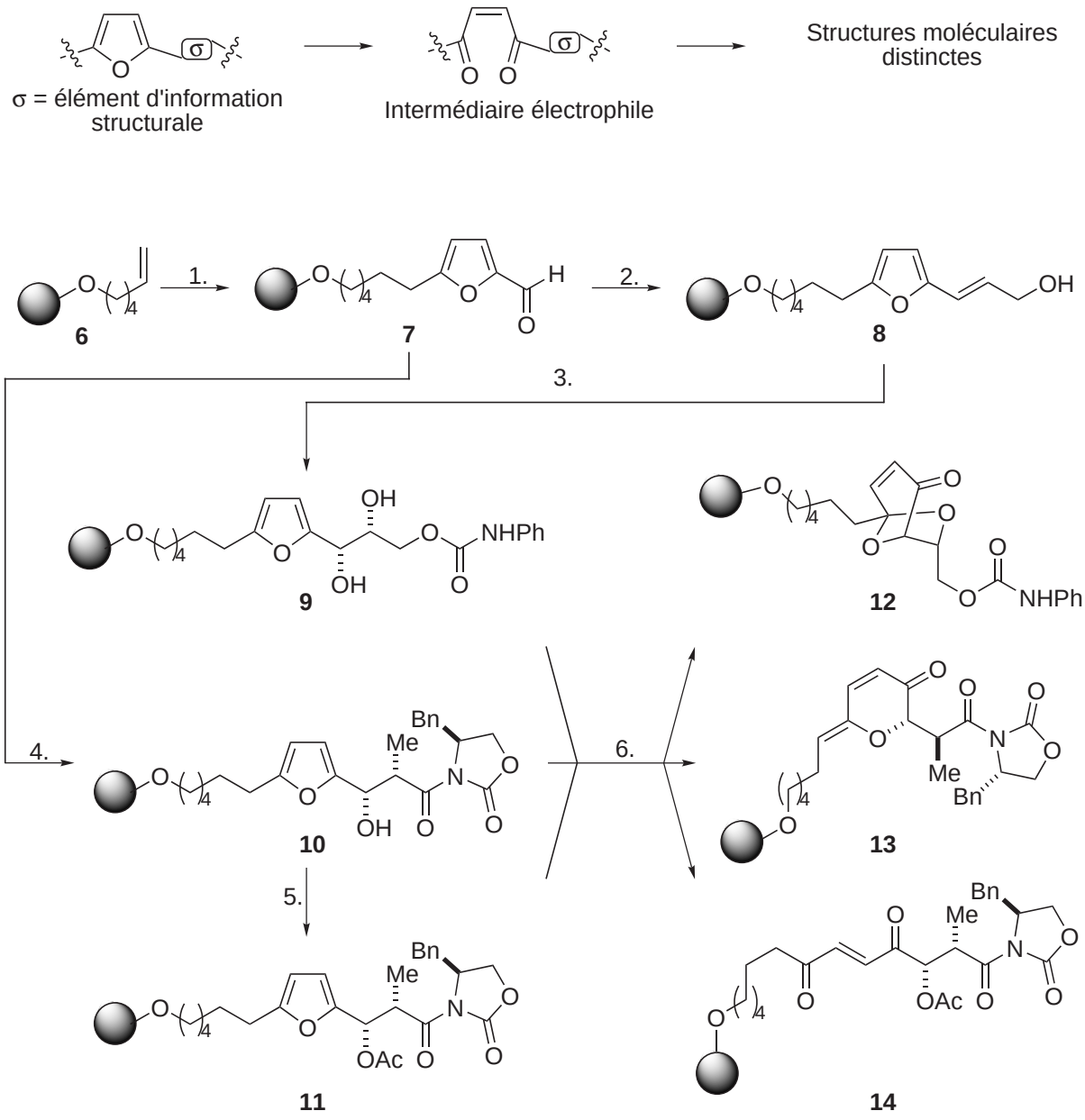


Figure I.4: Synthèse de composés structurellement divers à partir du même substrat[16]

furane et respectivement deux, un ou aucun groupement hydroxyle, sont transformés en trois produits distincts (respectivement **12**, **13** et **14**) en utilisant des conditions opératoires identiques. Ainsi, le diol **9** subit une expansion de cycle et une bicyclocétalisation ultérieure pour former le composé bicyclique [3.2.1] **12**. L'aldol **10** subit également une expansion de cycle suivie par une déshydratation, pour conduire à la pyranone **13**. Enfin, le furane de l'aldol acétylé **11** est ouvert par oxydation, puis l'isomérie de l'oléfine conduit au composé **14**. Ainsi, l'incorporation à la fois d'un cycle furane activable et de fonctionnalités complémentaires adjacentes dans des substrats différents permet d'accéder, dans les mêmes conditions opératoires, à des collections de composés présentant une diversité structurale.

2.1.3 Complémentarité de la synthèse orientée vers la diversité et de la chimie combinatoire

Il est de plus en plus envisageable d'utiliser tour à tour la SOD et la chimie combinatoire pour parvenir à dégager un ou plusieurs composés qui mériteraient un développement clinique (figure I.6). A partir de produits de départ simples, la mise en œuvre d'une SOD permet de générer en peu d'étapes une collection de composés divers au niveau structural et stéréochimique. Un criblage primaire de tests biologiques sur cette collection permet de sélectionner la structure la plus prometteuse, appelée « touche » ou *hit*. L'étape synthétique de chimie combinatoire habille la structure sélectionnée de fonctionnalités sup-



1. 9-BBN, THF, TA; 5-bromofuraldéhyde, $PdCl_2dppf$, NaOH, THF-H_2O, 65°C;
2. diéthylphosphonoacétate d'allyle, LiOH, THF, TA; $Pd(PPh_3)_3$, acide thiosalicylique, THF, TA; chloroformate d'isobutyle, NMM, DIPEA, THF, 0°C; $LiBH_4$, DIPEA, THF, 4°C;
3. PhNCO, pyridine, CH_2Cl_2, TA; OsO_2, $(DHQD)_2PHAL$, NMO, TEAAT, acétone-H_2O, 4°C;
4. (*S*)-(+)-4-benzyl-3-propionyl-2-oxazolidinone, *n*-BuBOTf, NEt_3, CH_2Cl_2, -78°C à 0°C; 30% H_2O_2, tampon pH 7, MeOH, 4°C;
5. Ac_2O, DIPEA, DMAP, CH_2Cl_2, TA;
6. NBS, $NaHCO_2$, NaOAc, THF-H_2O, TA; PPTS, CH_2Cl_2, 40°C, 20h.

Figure I.5: Synthèse de composés présentant une diversité structurale grâce à l'incorporation d'éléments σ[17]

plémentaires pour augmenter la sélectivité de la molécule. Un criblage secondaire après l'étape de chimie combinatoire mettra en évidence la ou les structure(s) optimisée(s) qui présente(nt) des propriétés biologiques spécifiques, ou *lead*.

Composés de départ $\xrightarrow{SOD}$ Collection diverse $\xrightarrow[primaire]{Criblage}$ **HIT** $\xrightarrow[combinatoire]{Chimie}$ Collection ciblée $\xrightarrow[secondaire]{Criblage}$ **LEAD**

Figure I.6: Processus rationnel de découverte de nouveaux composés bioactifs

2.1.4 La synthèse sur support solide comme outil de la synthèse orientée vers la diversité

Le développement de la synthèse en phase solide (SPS) a permis d'exploiter tous les avantages de la SOD au profit d'une accélération et d'une augmentation de la diversité et du nombre de petites molécules synthétisées. L'avantage expérimental reconnu reste la purification aisée des composés supportés. L'autre point fort de l'utilisation de la SPS est le développement de collections importantes de composés en synthétisant un composé par support. C'est la technique *one bead-one compound*[18] qui s'appuie sur l'approche du *split/mix*.[19]

Lors de cette approche *split/mix* (aussi appelée *split/pool* ou *split synthesis*), un lot de supports est divisé en plusieurs portions et chacune des portions réagit séparément des autres avec un *building block* donné. De la mise en commun des portions résulte un mélange de produits supportés. De la répétition de la division en portions, réaction chimique et recombinaison, résulte une collection de produits où chaque support solide porte un composé unique. Afin de pouvoir retrouver l'identité du composé après clivage, ou d'inférer la structure des composés sélectionnés lors du criblage biologique, un encodage du support est nécessaire. Une étape supplémentaire est donc effectuée pour introduire un marqueur caractéristique du *building block*. Ce marqueur, également appelé *tag*, est ensuite clivé sélectivement puis analysé pour remonter à la structure du composé initialement immobilisé.

L'approche SOD est maintenant illustrée à l'aide d'un exemple.

2.2 Un exemple de synthèse orientée vers la diversité sur support solide

L'exemple choisi[20] est issu des travaux de Schreiber sur la SOD. Après modification de la déhydroisoandrostérone commerciale **15** pour permettre son immobilisation sur un support PS et obtenir le substrat **17** (figure I.7), quatre étapes ont été réalisées pour introduire de la diversité (figure I.8). Tout d'abord, l'époxyde du composé **17** est ouvert par addition nucléophile d'une amine primaire, secondaire ou d'un thiol. Cette étape permet l'introduction d'une diversité structurale et fonctionnelle portée par le cycle D du stéroïde. Dans le cas de l'introduction d'une amine primaire, il se forme une amine secondaire qui peut à son tour être utilisée pour une introduction supplémentaire de diversité, par acylation, alkylation ou formation d'une oxazolidinone spiro. Le substrat **18** est ainsi obtenu et constitue la première famille de structures.

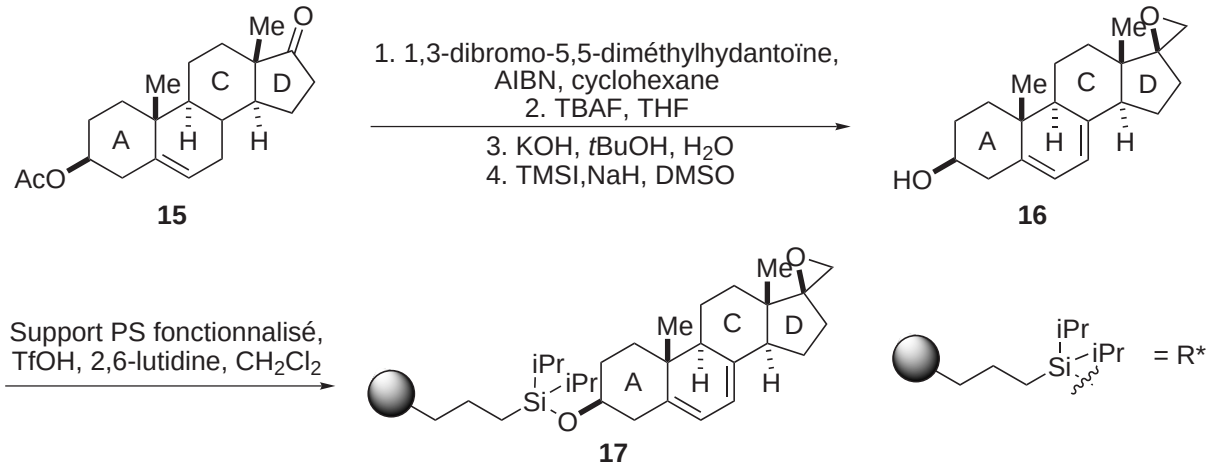


Figure I.7: Préparation du substrat supporté[20]

A partir du diène présent dans le composé **18**, une réaction de Diels-Alder est effectuée en utilisant comme diénophiles diverses ynones substituées pour obtenir un adduit ponté sur le cycle B. Ces composés **19** constituent la deuxième famille. Cette étape est très riche : la cycloaddition a permis à la fois de complexifier la structure de départ et d'introduire une troisième fonctionnalité, apportée par l'ynone. C'est pourquoi les réactions de cycloadditions sont recherchées en SOD.

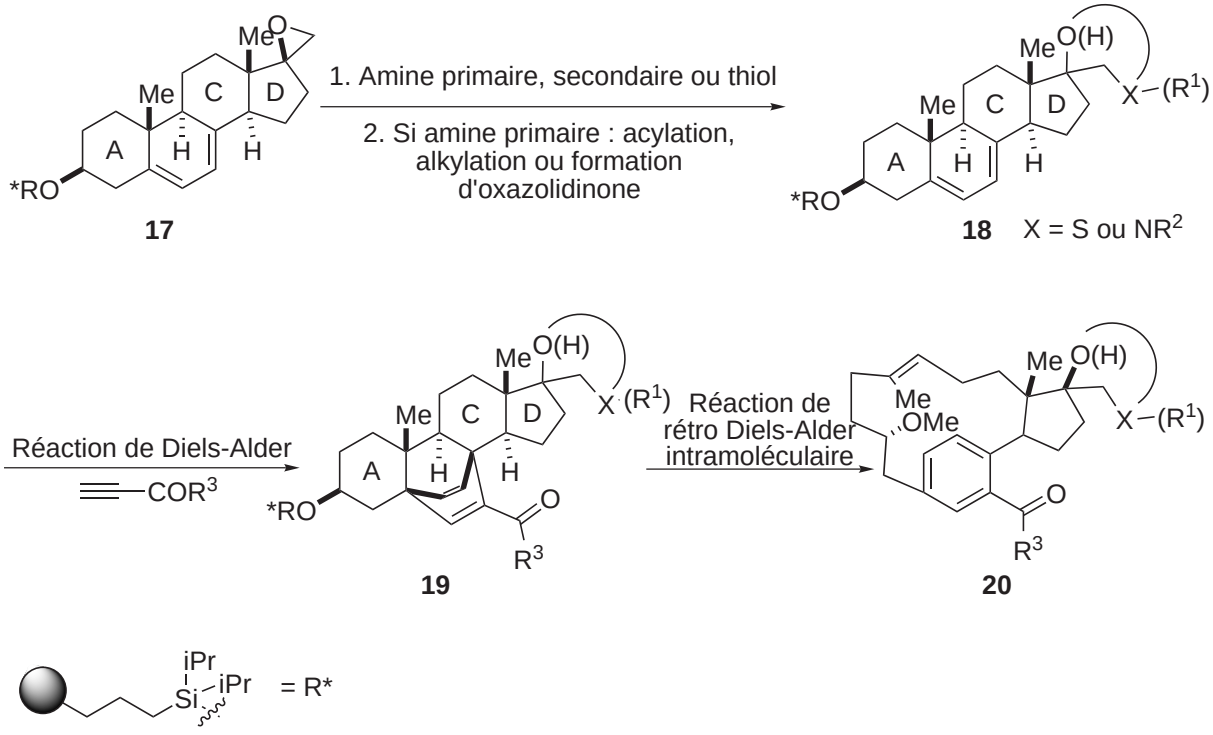


Figure I.8: Synthèse en phase solide de composés bicycliques condensés contenant un paracyclophane[20]

Enfin, la dernière étape est extrêmement simple à mettre en œuvre, car il s'agit uniquement de chauffer le support sans solvant pour réaliser une réaction de rétro Diels-Alder

transannulaire et obtenir la structure **20** très complexe. Elle est composée de deux cycles condensés à 5 et 14 chaînons, et ce dernier contient un motif paracyclophane. Les trois familles de molécules **18**, **19** et **20** ont été synthétisées en quantités équivalentes pour permettre la réalisation de tests biologiques.

Parmi les quatre étapes choisies pour l'introduction de diversité structurale, trois utilisent la technique du *split/pool* pour obtenir plus de 4000 composés qui se répartissent en trois familles de squelettes différents (figure I.9). Ainsi, pour la première étape, 41 nucléophiles ont été sélectionnés. Pour la deuxième étape, 14 réactifs ont été choisis. Enfin, 12 ynones ont été testées lors de la réaction de Diels-Alder. Ainsi, grâce à l'utilisation de ces 67 réactifs (*building blocks*) et du substrat **17**, 4275 composés ont été synthétisés sur support, dont 171 pour la première famille, et 2052 pour les deuxième et troisième familles.

Chaque étape est suivie de son encodage sur la bille. L'encodage choisi repose sur des marqueurs constitués de diazocétones chloroaromatiques, qui sont clivés du support par oxydation puis analysés par GC-MS pour le décodage. Le substrat immobilisé peut également être clivé de son support à tout moment par désilylation en utilisant une solution de HF dans la pyridine. Une série de tests a permis d'évaluer à la fois la pureté des composés supportés par LC-MS et l'intégrité des marqueurs par GC-MS à chaque étape de la synthèse. La pureté des produits a été évaluée entre 62 et 86%, ce qui est suffisant pour l'utilisation souhaitée. Le décodage par GC-MS des marqueurs a permis d'identifer plus de 90% des composés et l'utilisation combinée de la LC-MS et de la GC-MS a permis de déduire la totalité des structures immobilisées.

Lors de l'approche SOD, il est apparu que la capacité des supports en sites fonctionnels doit être suffisante pour pouvoir ensuite effectuer un grand nombre de tests biologiques. D'autres paramètres tels que le choix du support solide, le mode d'ancrage des réactifs et de clivage des composés après synthèse, doivent être judicieusement choisis afin d'assurer une bonne compatibilité avec le schéma synthétique envisagé.

3 La synthèse organique sur support solide

La synthèse en phase solide (SPS) est une méthode dans laquelle les molécules sont liées de manière covalente à un support insoluble et réagissent avec un réactif en solution. Comparée à la synthèse en solution, cette méthodologie permet de séparer plus facilement le produit supporté du réactif en excès ou des impuretés en solution. Elle a donc bénéficié d'un développement considérable depuis les premiers supports présentés par Merrifield en 1963[21] et pour lesquels il a obtenu le prix Nobel en 1984. Le premier support utilisé en SPS, appelé aujourd'hui résine de Merrifield, est une résine polystyrène synthétisée par copolymérisation du styrène, du chlorométhylstyrène et du divinylbenzène. Dès lors, de nouveaux supports différents sont apparus[22] : des billes de polymère conçues à partir de monomères autres que le système classique styrène-divinylbenzène, mais également des supports macroporeux comme les polyHIPE®, ou encore les lanternes et couronnes de Mimotopes™.[23] Nous nous limiterons dans cette étude à la description des supports

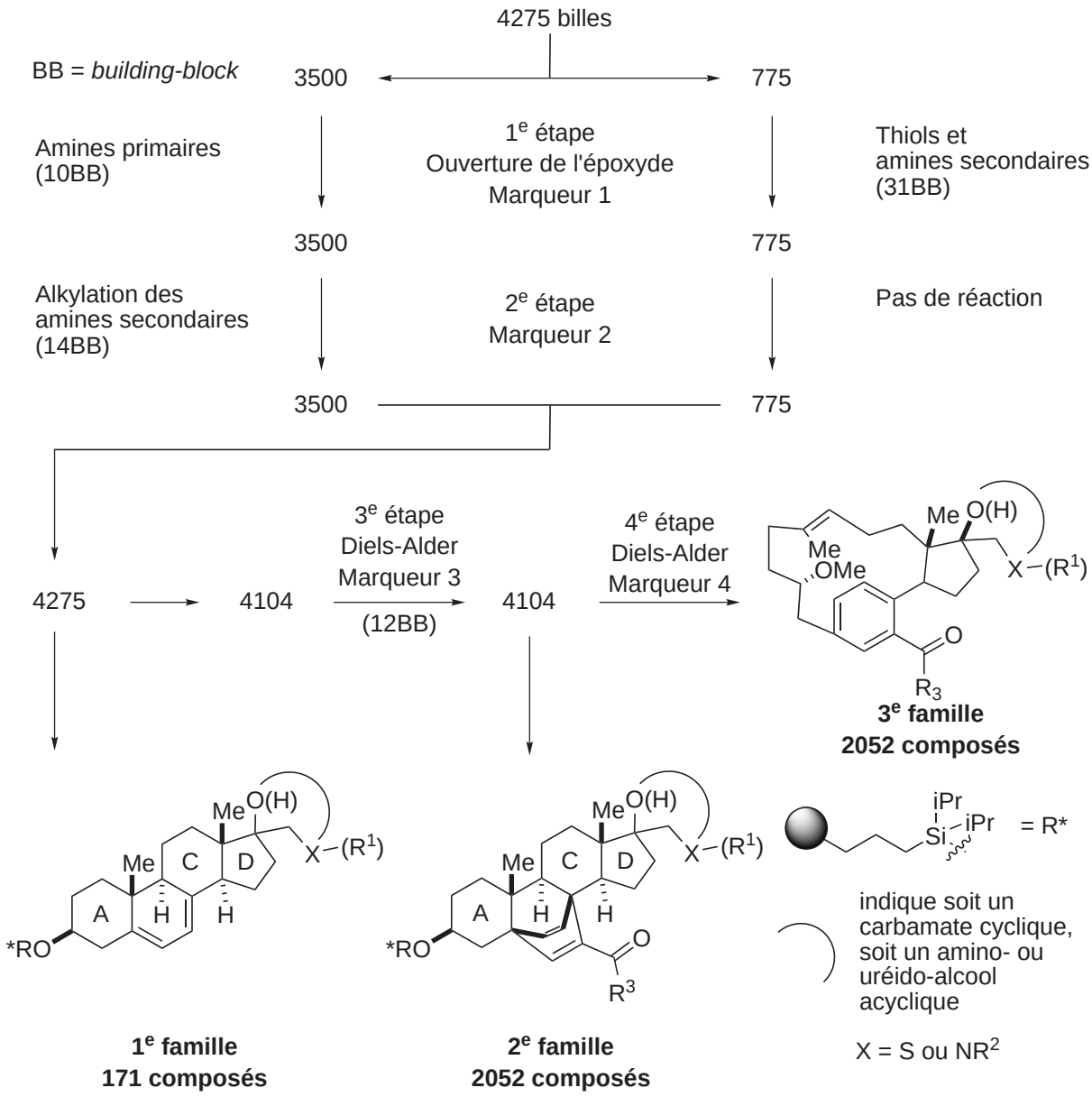


Figure I.9: Synthèse orientée vers la diversité de trois familles de composés par Schreiber *et al.*[20] en 2005

polymères insolubles sous forme de billes, car ils sont les plus couramment utilisés en SOD et chimie combinatoire.

3.1 Principe, avantages et inconvénients de la SPS

Le support solide est constitué d'une matrice polymère, d'un bras espaceur et d'une fonction d'ancrage. Le principe de la synthèse sur support solide repose sur l'immobilisation d'un substrat sur le support grâce à la fonction d'ancrage. Ce substrat supporté réagit ensuite avec un réactif en solution. En fin de réaction, le produit immobilisé sur le support est aisément séparé du reste du milieu réactionnel par filtration.

Ce type de synthèse présente de nombreux avantages[24–26] : la purification est facilitée car elle est réduite à une simple étape de filtration. Les rendements sont élevés car un

excès de réactif est utilisé. Cependant, puisque les impuretés supportées ne sont pas séparables, la SPS exige l'utilisation de réactions robustes et à haut rendement pour pouvoir obtenir des produits d'une grande pureté après clivage. L'isolement apparent des sites supportés permet de créer des environnements où les molécules supportées sont dans des conditions de dilution infinie. Pour encourager ce phénomène d'isolement de site, plusieurs paramètres peuvent être modifiés, comme un taux de réticulation élevé, une faible capacité en sites supportés et une température de réaction peu élevée. Le support peut ainsi mimer des conditions de dilution infinie ; les réactions intermoléculaires entre molécules supportées sont évitées. Ces substrats peuvent à leur tour réagir de manière intramoléculaire ou avec un réactif soluble. De plus, le groupement protecteur d'une fonctionnalité donnée peut être fourni par le support lui-même au travers de son groupement d'ancrage. L'automatisation de synthèses supportées est possible. La réactivité d'un réactif ou d'un catalyseur instable peut être atténuée s'il est supporté. L'utilisation de composés toxiques ou malodorants peut enfin devenir plus aisée.

Cependant, des inconvénients sont également à considérer lors de l'élaboration de synthèses sur support. Tout d'abord, doivent être pris en compte le coût et la durée supplémentaires pour la synthèse du support. De manière générale, les cinétiques sont plus lentes sur support. L'étape de clivage peut parfois être incomplète ou peut endommager le support. La stabilité thermique de la matrice constituant le support est limitée, de même que la capacité en sites actifs. La caractérisation des produits supportés peut être difficile, étant donné que les techniques classiques utilisées en synthèse en solution ne sont pas applicables pour la plupart.

3.2 Nature et choix de la matrice polymère

Etant donné que le substrat est lié à la matrice polymère de manière covalente, celle-ci est aussi importante que le solvant choisi lors d'une réaction en phase homogène. C'est pourquoi la séquence synthétique envisagée, ainsi que les tests biologiques s'ils sont à faire sur le support, déterminent à leur tour la nature du support à choisir.

Bien que, par définition, le support idéal n'existe pas car il est dépendant de l'utilisation que l'on en fait, certaines caractéristiques sont appréciées quelle que soit la séquence synthétique et les applications ultérieures envisagées. Elles ont été ciblées par Gerritz en 2001.[27] Tout d'abord, la matrice polymère doit être compatible avec une large gamme de solvants. Ensuite, les substrats immobilisés doivent pouvoir être accessibles. De plus, la matrice polymère doit être stable face à des conditions de réaction classiques en synthèse organique. Enfin, les substrats immobilisés doivent avoir des propriétés de réactivité et de cinétique similaires à celles de leurs équivalents en solution.

En se basant sur ces quatre grandes caractéristiques, l'auteur a ainsi pu décrire quatre types d'études comparatives.

– **Le taux de gonflement** des matrices polymère peut être comparé. Il a longtemps été un critère de sélection d'un support solide. Il existe notamment de nombreux supports solides qui ont été utilisés lors de synthèses en phase solide mais qui ne

gonflent pas ou peu, comme les supports macroporeux (Argopore®). Dans ce cas, on parlera d'absorption plutôt que de gonflement du support. Cependant, la résistance mécanique de ce type de matrice est faible.

- **Les propriétés spectroscopiques**[28] peuvent être utilisées pour comparer les différents supports. Les techniques RMN et RPE permettent de sonder la mobilité des sites réactifs d'une matrice polymère, alors que les méthodes de fluorescence mesurent la vitesse de diffusion dans et hors la matrice. Ces trois méthodes permettent une comparaison directe des substrats immobilisés et de leur modèle en solution.
- Une méthode directe et pragmatique pour comparer des matrices polymère est **la synthèse de molécules représentatives par la même voie**. Le rendement et la pureté des composés ainsi synthétisés sont faciles à comparer. Cependant, en n'étudiant qu'un nombre limité de molécules, il est difficile d'en tirer des conclusions générales.
- **Des études cinétiques de réactions spécifiques** peuvent être menées sur les différentes matrices polymère. De la même manière que les études synthétiques comparatives, les études cinétiques fournissent des données spécifiques aux réactions étudiées. Ces données cinétiques permettent entre autres d'étudier le mécanisme réactionnel ou d'élucider les effets du solvant.

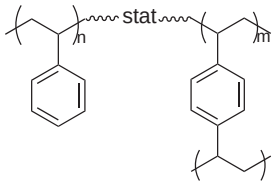
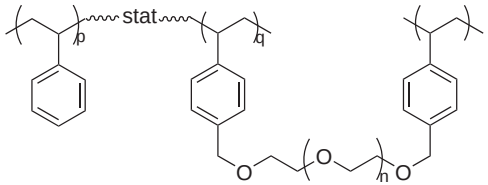
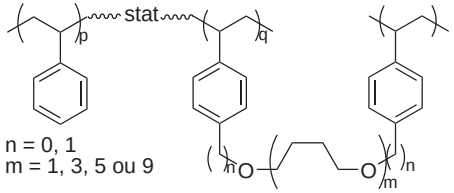
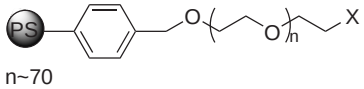
Deux types de matrices polymère insolubles sous forme de billes sont couramment utilisés : les matrices polymère dont le taux de réticulation est inférieur à 2% et celles dont le taux de réticulation est supérieur à 50%. Quelle que soit la nature du *linker*, les supports ayant une matrice polymère faiblement réticulée sont appelés supports de type gel et ceux ayant une matrice polymère hautement réticulée sont appelés supports macroporeux.

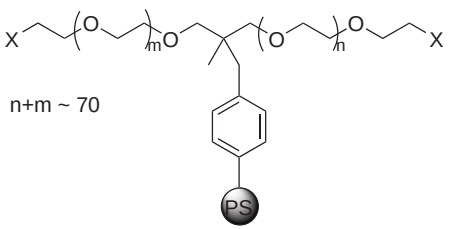
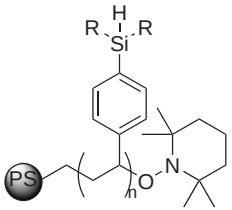
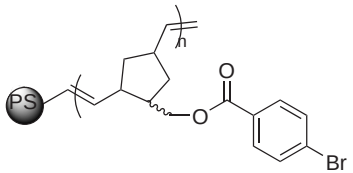
Les supports de type gel les plus importants sont répertoriés dans le tableau I.2. Ces supports présentent généralement une très bonne résistance mécanique et peuvent ainsi être recyclés. En revanche, leur réactivité est fortement dépendante du solvant de la réaction. Ceci est dû au fait que l'accès aux groupements fonctionnels dépend du taux de gonflement de la matrice dans un solvant donné.

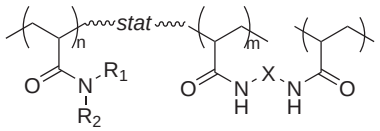
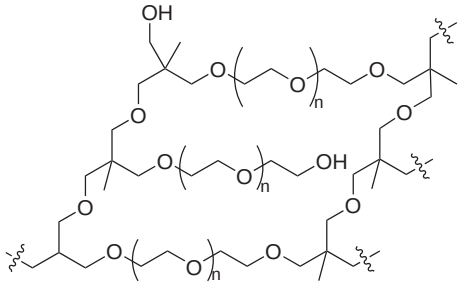
Les supports macroporeux[29–31] sont des copolymères poly(styrène-*co*-divinylbenzène) qui présentent une structure poreuse permanente, résultat de l'incorporation d'un diluant inerte, le porogène, durant la polymérisation en suspension. Les supports macroporeux sont moins utilisés que les supports de type gel car ils présentent une résistance mécanique plus faible. Ils ne peuvent donc pas être facilement recyclés. Ces supports macroporeux présentent néanmoins des avantages par rapport aux supports de type gel. En effet, la fonctionnalité supportée est surtout localisée à la surface des pores donc elle est facilement accessible pour des réactifs en solution. Deuxièmement, tous les solvants sans exception peuvent être utilisés puisque ces supports ont une structure hautement réticulée, rigide et figée quelle que soit la nature du solvant. L'évacuation du solvant sous vide est rapide. Enfin, ce type de support peut être employé dans des systèmes en flux continu. Cependant, des difficultés peuvent survenir lors de la caractérisation des molécules supportées car, par exemple, la RMN en phase gel n'est pas applicable pour des supports macroporeux.

Il est toutefois important de noter que la comparaison des matrices polymère hors des conditions réelles d'utilisation s'avère restrictive car d'autres paramètres tels que le *linker* ou le substrat peuvent interférer.

Tableau I.2: Supports de type gel

Support	Structure	Avantages	Inconvénients	Références
P(S-*co*-DVB) avec 1-2% mol DVB (PS gel)		Grande stabilité chimique.	Réticulation non-uniforme (r_{DVB}>r_S).	32–34
PS-*co*-PEG		Taux de gonflement plus important que pour PS-*g*-PEG et PS gel.	–	35,36
PS-*co*-PTHF		Taux de gonflement très important.	–	Janda[37]
P(S-*co*-DVB)-*g*-PEG (Tentagel™)		Compatible avec des solvants protiques polaires. Peut être modifié avec de nombreux *linkers*. Greffons PEG flexibles donc environnement proche de la phase homogène.	Faible capacité (0,2-0,3 $mmol.g^{-1}$). Instable à l'ATF. Interaction PEG-Acide de Lewis.	Rapp[38]

Support	Structure	Avantages	Inconvénients	Références
P(S-*co*-DVB)-*g*-PEG (Argogel™)	 n+m ~ 70	Plus stable en milieu acide que le support Tentagel™. Capacités plus élevées (0,4 mmol.g^{-1}). Taux de gonflement supérieur au support TentaGel™.	–	Labadie, Gooding[39]
Résines RASTA	 R = Me, *i*Pr, Ph	Capacités très élevées (3,8 mmol.g^{-1}). Taux de gonflement élevé. Contrôle de la capacité, de l'espacement et de la localisation des groupements fonctionnels.	–	Hodges[40,41]
Sphères ROMP		Capacités jusqu'à 3 mmol.g^{-1}.	Insaturations C=C sensibles.	Barrett[42]
Résines CLEAR	Copolymère constitué d'oligo(oxyde d'éthylène) branché et de monomères fonctionnels aminés.	Taux de gonflement très élevé dans de nombreux solvants. Excellentes propriétés mécaniques.	–	Barany[43]

Support	Structure	Avantages	Inconvénients	Références
Support polyacrylamide	 R_1, R_2 = H, Me, CH_2CO_2Me X = $(CH_2)_2$, $(CH_2)_2O(CH_2)_2O(CH_2)_2$	Bonne résistance mécanique. Taux de gonflement élevé dans de nombreux solvants, dont l'eau.	Non-compatible avec tous les types de SPS (forte polarité).	Sheppard[44]
SPOCC		Matrice polaire éther plus stable que les supports polyacrylamide.	–	Meldal[45]

3.3 Choix du *linker* et clivage

Selon le glossaire de chimie combinatoire de Maclean *et al.*,[19,46] un *linker* constitue une connexion entre la molécule synthétisée sur le support et la matrice polymère elle-même. Un choix judicieux du *linker* permet un clivage performant dans des conditions appropriées compatibles avec la stabilité du composé final. De plus, il est possible d'éloigner le site réactionnel immobilisé de son support en incluant un bras espaceur supplémentaire[47](PEG, chaîne alkyle). Il permet ainsi d'améliorer l'accessibilité du substrat immobilisé qui présente alors un caractère plus homogène. Le bras espaceur ainsi introduit peut éventuellement perturber les propriétés du *linker* lors de l'étape de clivage, affecter les propriétés physico-chimiques du support, en particulier en modifier la polarité.

Le *linker* idéal remplit un nombre important de critères.[18,46,47] Tout d'abord, il doit être peu coûteux et facile à obtenir. L'étape d'ancrage doit être rapide et quantitative. Le *linker* doit non seulement montrer un grande stabilité pendant la synthèse sur support, mais aussi faciliter l'étape de clivage qui doit être quantitative et non-dommageable pour le produit. Enfin, les composés ainsi obtenus doivent être facilement purifiables, voire directement prêts à être testés.

D'après la revue de Lam *et al.*[18] concernant la synthèse de chimiothèques basées sur le principe *one bead-one compound*, il serait en outre optimal de ne laisser aucun groupe fonctionnel issu du *linker* dans la molécule finale. Cette contrainte, qui rappelle l'utilisation des *linkers traceless*[d], est finalement peu prise en compte. En effet, ce ne semble pas être un inconvénient majeur, étant donné que les composés d'intérêt présentent très souvent un ou plusieurs groupes fonctionnels utilisables en tant que point d'ancrage au support. Non seulement cette condition est donc peu remplie, mais dans le cadre d'une SOD, le *linker* peut au contraire fournir une diversité supplémentaire lors de cette étape finale de synthèse.[48]

Concernant l'ancrage du premier substrat, deux méthodes sont applicables.[47] Tout d'abord, le pré-*loading* consiste à former l'ensemble (*linker* + substrat initial) en solution puis à l'ancrer sur le support. Cette méthode permet d'obtenir des capacités élevées et un produit immobilisé de très bonne qualité. Le nombre d'étapes sur support est réduit. La seconde technique est le *loading* direct : l'ensemble (support + *linker*) est modifié par le premier réactif. Cette méthode est moins efficace car un excès de réactif est utilisé, ce qui pose problème si ce réactif est coûteux. De plus, si tous les sites contenus dans le support n'ont pas réagi avec ce premier réactif, des réactions secondaires peuvent se produire durant la synthèse. Cette méthode est toutefois plus rapide car il n'y a pas d'étape en solution et la purification est simplifiée.

Plus de 200 *linkers* ont été développés en 20 ans[48] pour permettre de réaliser de nombreuses synthèses en phase solide, mettant en jeu des réactifs divers et des clivages très sélectifs. Bradley[47] classe les *linkers* en sept familles majeures basées sur les conditions de clivage :

[d]Un *linker traceless* ne laisse pas de résidu sur le substrat après clivage ; le *linker* est substitué par un atome d'hydrogène ou une double liaison.

– **Clivage électrophile.** Récemment, un *linker* contenant le motif thiophène a été utilisé[49] (figure I.10) pour la synthèse de peptides thioesters, libérés en solution dans des conditions acides, en présence d'acide trifluoroacétique.

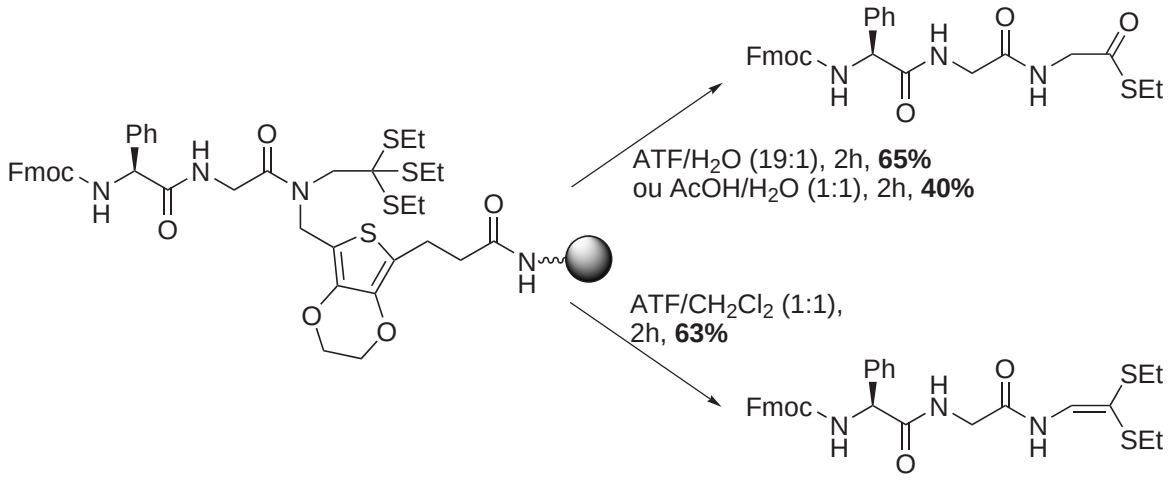
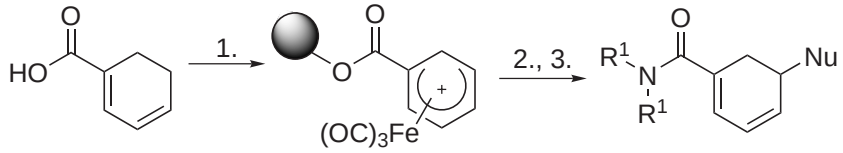


Figure I.10: Utilisation de *linkers* contenant le motif thiophène[49]

– **Clivage nucléophile.** En 2005, l'équipe de Gradén[50] (figure I.11) synthétise une petite collection de 18 amides à partir de l'acide cyclohexadiénoïque traité avec différents nucléophiles et libérés en solution par des amines. Un *linker* clivable par la



1. a) PS-TFP, DIC, DMAP, CH_2Cl_2, TA, 48h
   b) PPh_3CPF_6, CH_2Cl_2, TA, 16h
2. Nucléophile, DIPEA, CH_2Cl_2, TA, 16h
3. a) Diéthylamine (R^1=Et) ou morpholine (R^1=$(CH_2)_2O(CH_2)_2$), THF, 50°C, 16h
   b) H_2O_2, NaOH, MeOH/H_2O, 0°C, 5 min.

Figure I.11: Synthèse sur support solide d'amides *via* un complexe ferrique supporté[50]

lipase RB 001-05, a été mis au point par Waldmann *et al.*[51] (figure I.12). Il contient le groupe fonctionnel acétate spécifiquement reconnu et attaqué par l'enzyme. L'hydrolyse enzymatique libère un phénate supporté, qui se fragmente en méthylène quinone et libère le produit de la séquence synthétique. Différentes séquences synthétiques ont été réalisées, dont la synthèse supportée de tétrahydro-β-carbolines avec des rendements compris entre 70 et 80%. Les auteurs ont conçu ce *linker* ancré sur une résine TentaGel™, dont la surface polaire assure une bonne compatibilité avec les conditions aqueuses de clivage enzymatique.

– **Photoclivage.** Les *linkers* photolabiles sont particulièrement intéressants en raison de la stratégie de clivage orthogonale et non-invasive qui les accompagne. Piggott et

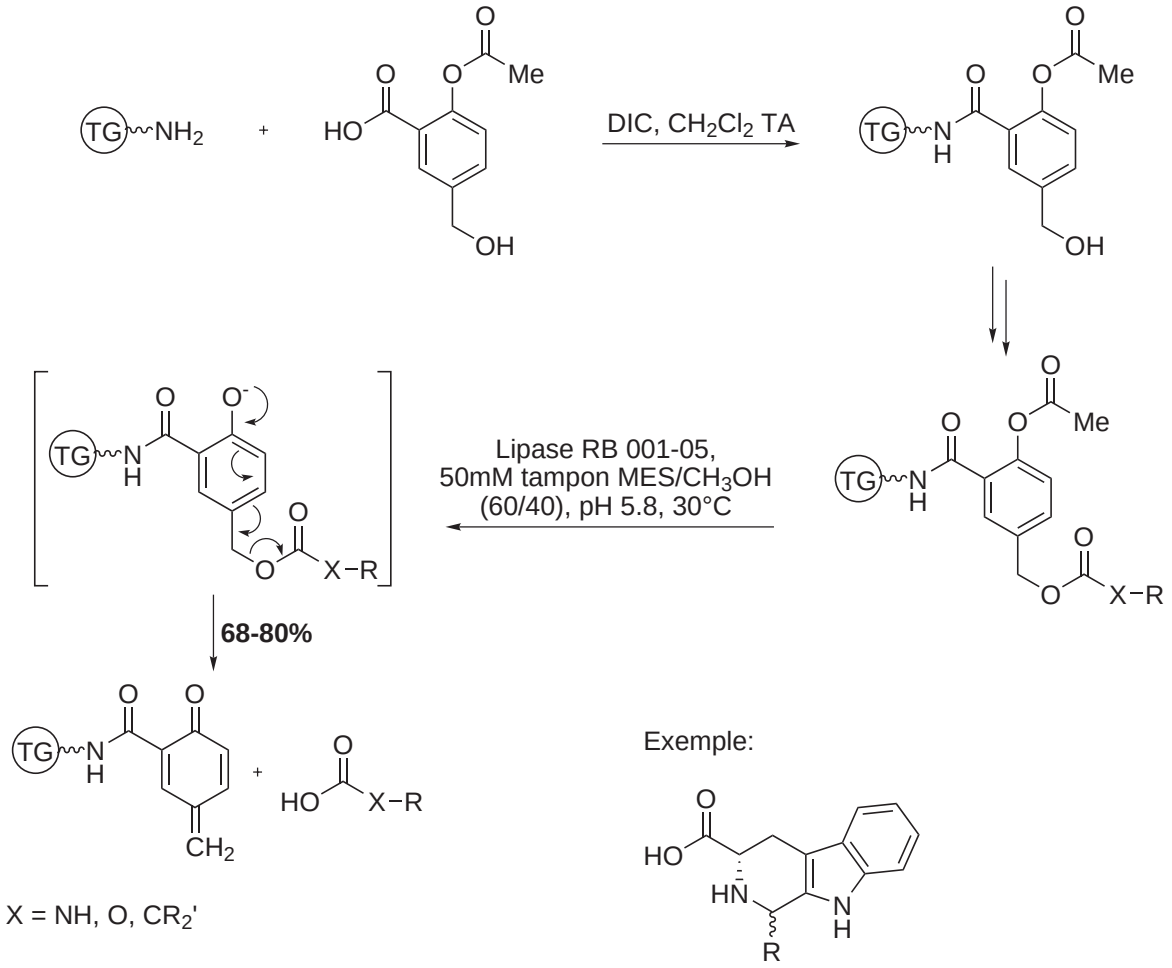


Figure I.12: Clivage par voie enzymatique[51]

Karuso[52] ont mis au point en 2005 un *linker* hydrophile photoclivable, contenant un groupement *o*-nitrobenzyle pour la protéomique chimique (figure I.13). A terme, ce type de support permettrait d'isoler la protéine conjointement à son ligand spécifique immobilisé.

- **Clivage métallo-assisté.** Deux méthodes principales sont utilisées : la formations de liaisons C-C par réactions métallo-catalysées (métathèse par fermeture de cycle[53,54] (figure I.14), couplages de type Suzuki,[55] Stille,[56] Heck ou Sonogashira catalysés par le palladium) et le clivage utilisant des acides de Lewis métalliques.[57] L'inconvénient majeur de ces méthodes est qu'elles sont invasives et que le métal pollue les substrats, ce qui peut être rédhibitoire pour les criblages en vue de recherche d'une activité biologique.
- **Clivage réducteur.** L'utilisation de $LiBH_4$ permet à Kobayashi[58] d'accéder à des 1,3-diols à partir d'éthers d'énol silylés supportés lors de l'étape finale de dégreffage (figure I.15).
- **Clivage oxydant.** Le *linker* *p*-acylaminophényl glycoside peut être clivé par oxydation au nitrate d'ammonium cérique (CAN)[59] (figure I.16).
- **Clivage par cycloaddition ou cycloréversion.** Peu d'exemples sont disponibles actuellement dans la littérature. L'équipe de Gallop[60] a proposé en 1997 un clivage

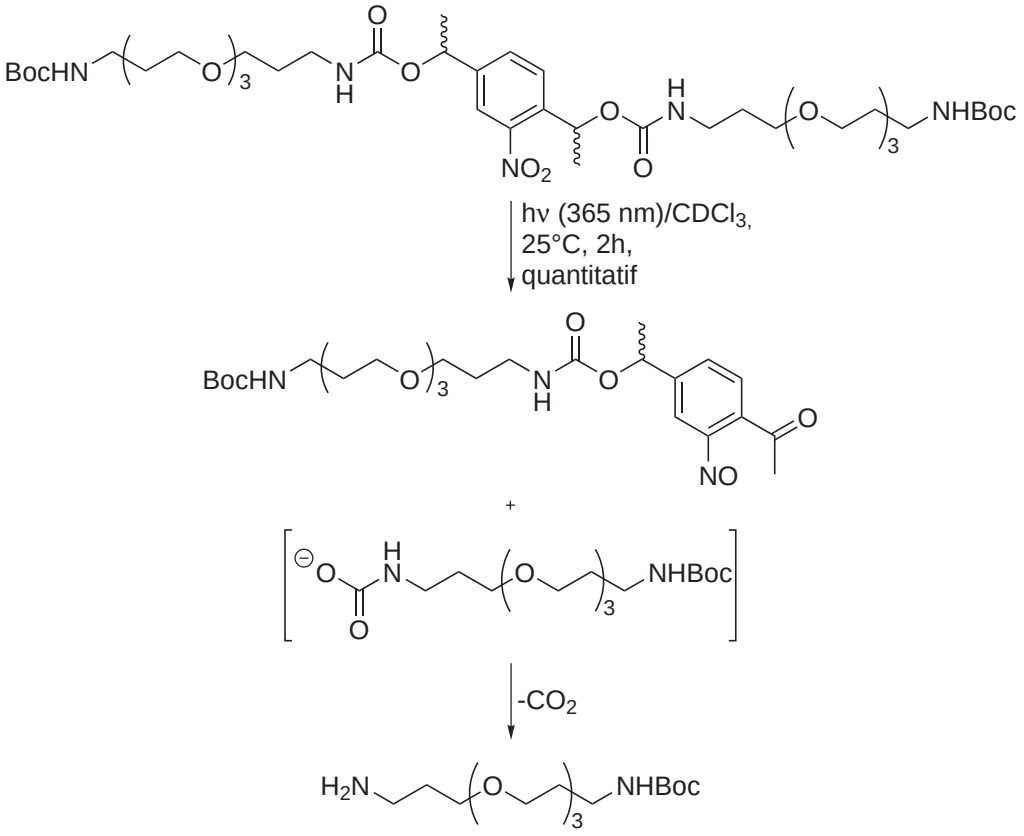


Figure I.13: *Linker* photolabile[52]

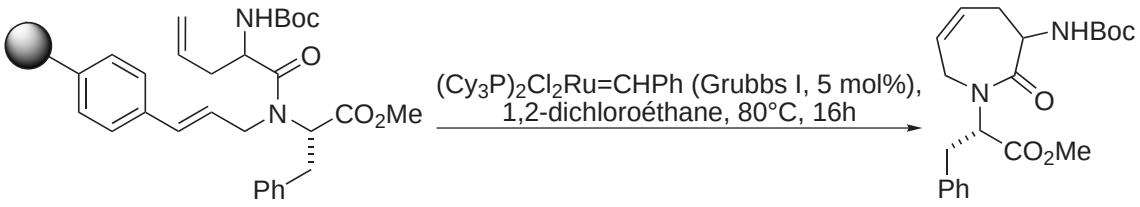


Figure I.14: Clivage par fermeture de cycle par métathèse, réalisé par Piscopio *et al.*[54]

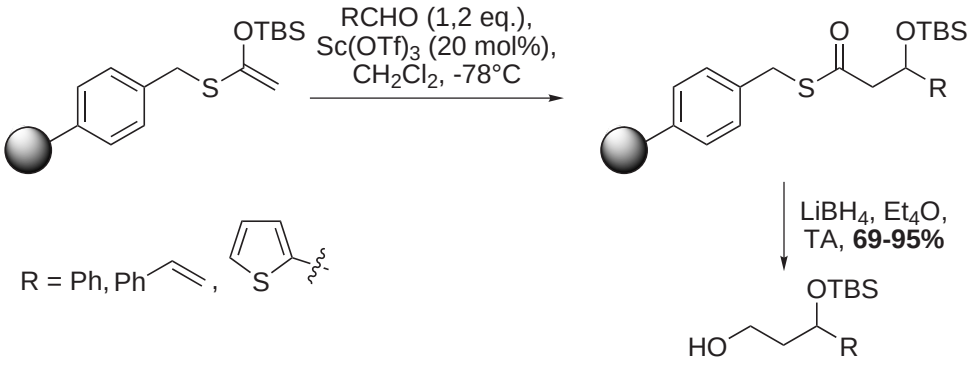


Figure I.15: Réaction d'aldolisation sur support solide et clivage par réduction[58]

cyclisant qui permet de libérer des furanes diversement substitués en solution, à partir de diazoimides supportées (figure I.17).

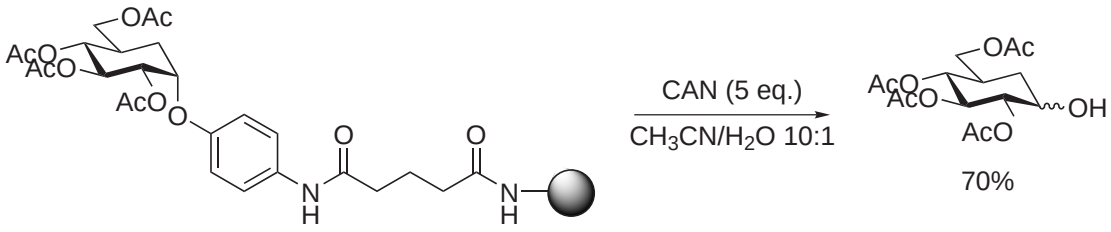


Figure I.16: *Linker* *p*-acylaminophényle[59]

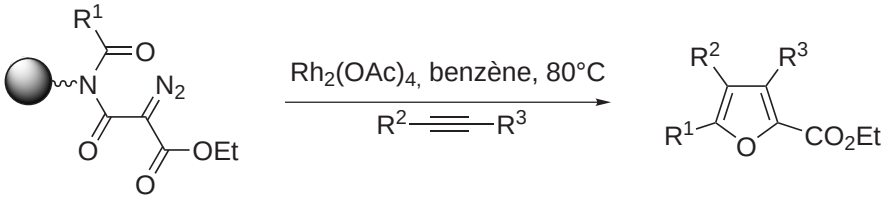


Figure I.17: Synthèse de furanes par clivage cyclisant[60]

Une étude développée par l'équipe de Blanco *et al.*[61,62] utilise une résine à fonctionnalité furane. La séquence synthétique supportée (figure I.18) comprend (i) l'ancrage du furane sur une résine de Merrifield, (ii) la réaction de Diels-Alder avec un butynal, (iii) l'addition de Michael du benzènethiol sur l'adduit supporté, et (iv) le clivage par cycloréversion pour fournir un aldéhyde α,β-insaturé de configuration Z avec un rendement global de 49% sur quatre étapes.

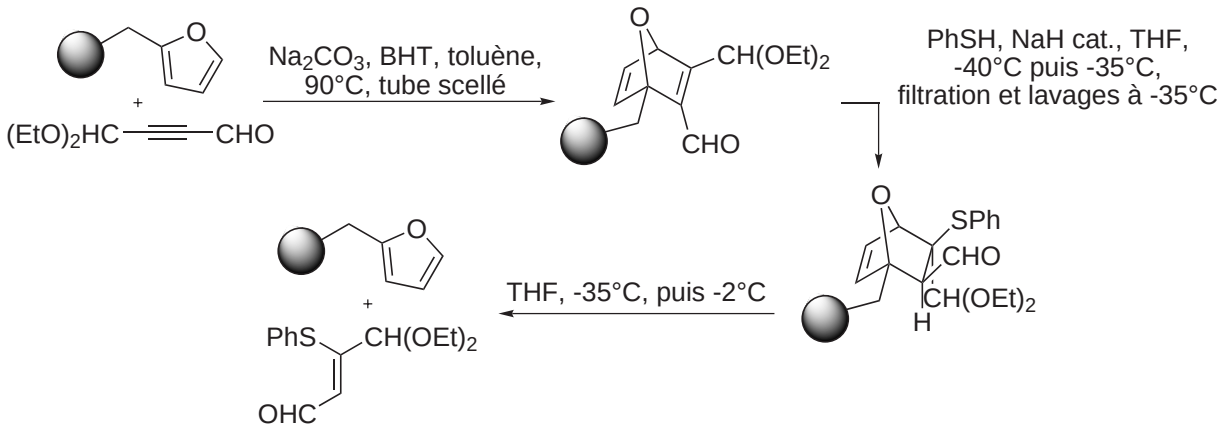
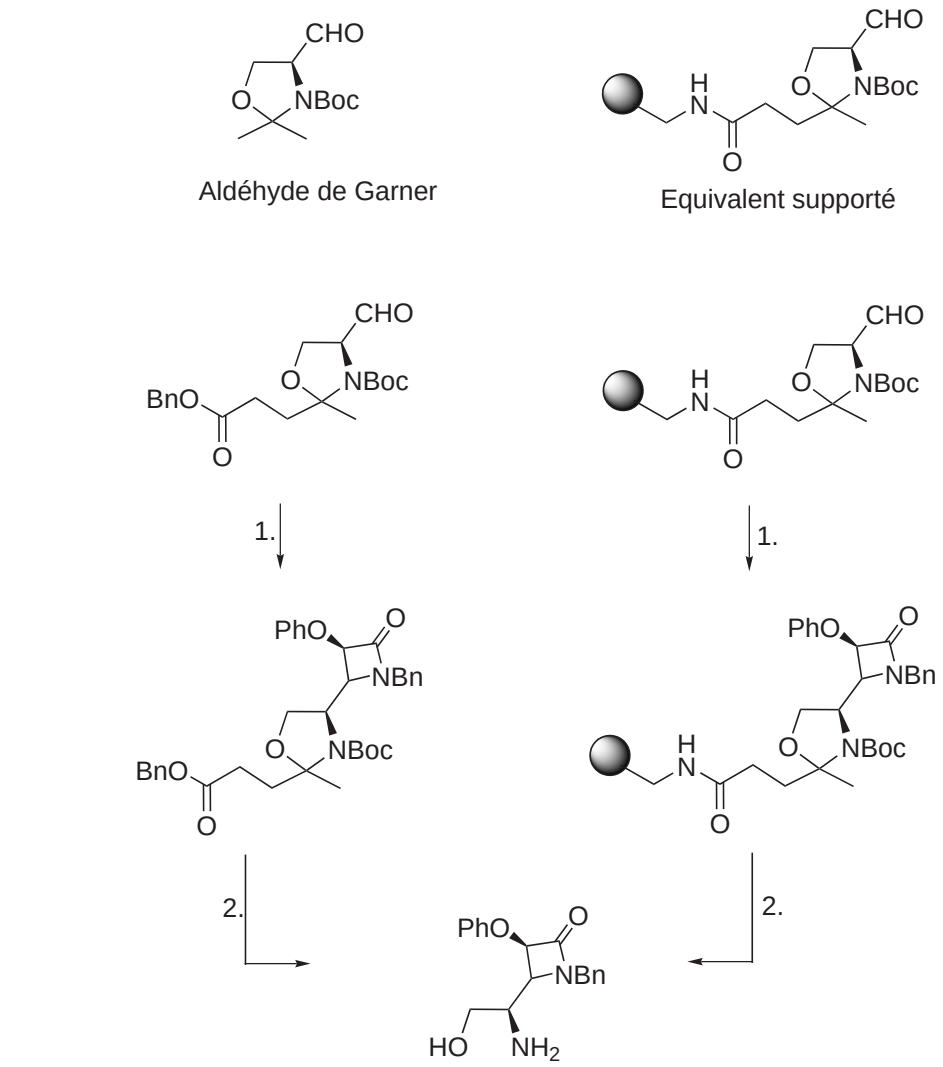


Figure I.18: Synthèse d'aldéhydes par clivage par réaction de rétro-Diels-Alder[61,62]

Dès 2002, des ***linkers*** **chiraux** permettant de délivrer directement des substrats énantiomériquement enrichis sur support ont fait leur apparition. Ces linkers particuliers peuvent être inclus dans une des catégories précédemment illustrées, en adéquation avec la réaction de clivage mise en œuvre. Trois d'entre eux ont été répertoriés dans la revue de Balasubramanian en 2003.[63] Parmi les trois exemples traités, celui de Wills *et al.*[64] présente la synthèse d'un équivalent supporté de l'aldéhyde de Garner (figure

I.19), intéressant pour sa capacité à générer de la diversité.[65] Les auteurs présentent une comparaison entre deux voies de synthèse d'un β-lactame chiral. L'utilisation de l'aldéhyde supporté permet l'accès au produit attendu avec la même pureté diastéréomérique qu'avec le modèle en solution, et ce, avec un rendement supérieur. Le clivage s'effectue en conditions acides.



1. (a) $BnNH_2$, tamis moléculaire 4Å, CH_2Cl_2, TA, 1h,
   (b) Et_3N, $PhOCH_2COCl$, 0°C à TA, 18h
2. 10% ATF/CH_2Cl_2, TA, 1h

75% à partir de l'aldéhyde de Garner supporté, **34%** à partir de l'aldéhyde de Garner modèle en solution ($[\alpha]_D$ -25 (*c* 0.4, CH_2Cl_2), littérature: -26 (*c* 1.0, MeOH))

Figure I.19: Aldéhyde de Garner et équivalent supporté – application en synthèse supportée[64]

Enfin, des procédures basées sur des ***linkers* de type *safety-catch*** ont été développées spécifiquement pour la synthèse en phase solide. Ces *linkers* nécessitent un processus de clivage en deux étapes. La première implique l'activation du *linker* et la seconde le clivage effectif d'un intermédiaire, appartenant à une des familles de *linkers* listées précédemment. Ce type de *linker* présente donc un degré important d'orthogonalité par

rapport aux séquences synthétiques supportées envisagées. En 2004, Arseniyadis *et al.*[66] développent un *linker* azidométhyle pour la chimie combinatoire en phase solide (figure I.20). Il est obtenu par substitution nucléophile d'une résine de Merrifield par l'azoture de sodium, suivie d'un réarrangement de Schmidt. L'hétérocycloaddition de type Diels-Alder avec un alcyne fournit une dihydroquinoléine supportée. Après addition du chlorure de 4-fluorobenzoyle, la procédure *safety-catch* est enclenchée par oxydation sélective en utilisant le CAN, puis par addition nucléophile sur la résine quinoléine.

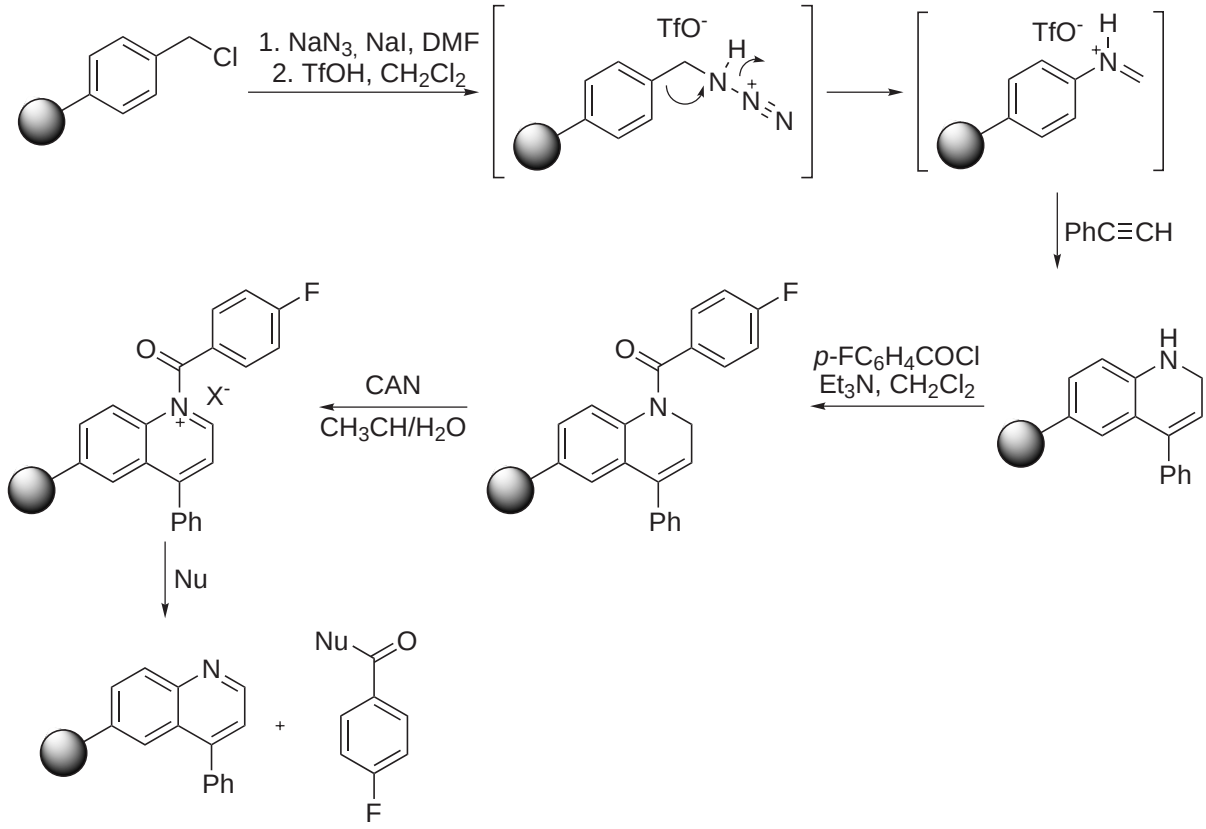


Figure I.20: Exemple d'utilisation d'un *linker* de type *safety-catch*[66]

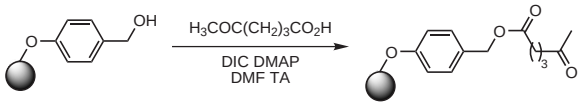
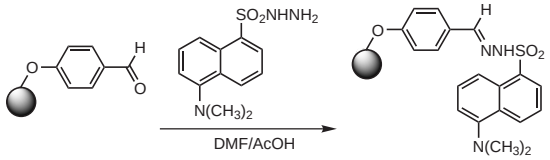
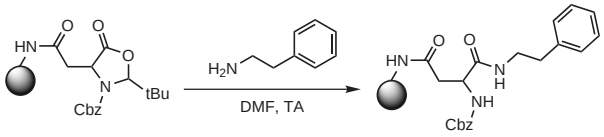
3.4 Effets intrinsèques à l'utilisation de supports solides

Il y a dix ans, Hodge a publié une revue[67] dans laquelle il expose les effets résultant de l'utilisation des supports solides en synthèse organique supportée. Un article publié par Vaino et Janda en 2000[28] permet de compléter les connaissances à ce jour sur les mécanismes intrinsèques au support et qui influencent le déroulement des réactions organiques sur support solide. En effet, compte tenu de la structure des matrices, il est illusoire de supposer que le substrat supporté réagira de la même manière que son analogue de faible masse molaire. Le support polymère peut exercer une influence néfaste ou au contraire bénéfique sur l'issue de la réaction. Ces effets peuvent être regroupés en trois catégories : l'accès et diffusion des réactifs en solution, les effets microenvironnementaux et les interactions site-site.

– **Accès et diffusion des réactifs solubles**
Concernant les supports de type gel, cette diffusion de réactifs solubles est conditionnée par le gonflement du support dans un solvant donné. Ce gonflement peut être interprété comme la tendance des chaînes polymères à se dissoudre dans le milieu. Un bon solvant est donc le solvant qui dissout le polymère linéaire correspondant. Cependant, la fonctionnalité supportée peut affecter de manière significative les propriétés de gonflement et celles-ci peuvent également changer au cours de la séquence réactionnelle supportée. Pour les supports macroporeux ou hautement réticulés, si la fonctionnalité est introduite pendant la polymérisation, certains groupes fonctionnels localisés dans des régions hautement réticulées ne pourront pas être accessibles pour le réactif en solution.
Une étude, basée sur les facteurs qui favorisent soit la vitesse de diffusion, soit la vitesse de réaction, a été effectuée par Walsh *et al.*[68] dans une revue de 2003. La vitesse de diffusion des réactifs à l'intérieur du support est le facteur limitant lorsque (i) le taux de réticulation est élevé, (ii) les billes ont une grande taille et (iii) le milieu réactionnel est faiblement agité. En revanche, la vitesse de réaction devient limitante lorsque la bille est de petite taille. Mais elle est également limitante quand le taux de réticulation est élevé, ce qui signifie une réactivité, une accessibilité et une mobilité moins grandes des sites supportés. De plus, pour que les vitesses de diffusion et de réaction soient maximales, il faut un taux de gonflement élevé, augmenter la température de réaction, utiliser des réactifs de petite taille et des concentrations élevées en réactifs solubles.
De plus, les effets microenvironnementaux reportés ci-dessous influencent l'accès et la diffusion des réactifs solubles.

– **Effets microenvironnementaux et réactivité relative des sites supportés**
Ces effets se déclinent en deux composantes : effets stériques et polarité du support. Les effets stériques sont importants lorsque le groupe fonctionnel réactif est directement attaché au squelette du support. S'il en est séparé par un bras espaceur, leur influence diminue et son accessibilité augmente. Par ailleurs, selon la polarité du support, le substrat immobilisé présentera une affinité plus importante avec le support plutôt qu'avec le réactif solubilisé.
Les cinétiques des réactions comprenant un substrat immobilisé sur support solide sont modifiées selon la nature même du support et de la réaction effectuée. En 1998, Li et Yan effectuent une étude approfondie[69] sur les cinétiques de quatre réactions adaptées sur deux supports solides, la résine P(S-*co*-DVB) contenant 1% molaire de DVB et la résine TentaGel™, connue pour combiner les avantages d'un support PS réticulé insoluble et du support PEG soluble. Ces chaînes PEG greffées sur support PS confèrent au support insoluble un caractère de mimétisme de conditions homogènes. Ainsi, selon les conditions opératoires appliquées, ces deux supports se comportent différemment (tableau I.3). On constate que pour des réactions impliquant des sels comme le perruthénate de tétra-*n*-propylammonium (TPAP), un support polaire comme TentaGel™ est plus adapté que la résine PS. Cependant, sur

Tableau I.3: Cinétiques des réactions supportées étudiées par Li et Yan[69]

Type de réaction	Réaction	k_{TG}/k_{PS}[a]
Oxydation		3,9
Estérification		1,0
Formation de dansyl hydrazones		0,6
Réaction d'ouverture de cycle par aminolyse		0,055

[a] k_{TG}/k_{PS} : rapport des constantes de vitesse mesurées avec le support TentaGel™ et le support PS.

les quatre réactions étudiées, deux montrent que la résine PS permet des réactions jusqu'à 18 fois plus rapides qu'avec une résine TentaGel™. La résine gonflée apparaît donc comme une nouvelle phase solvant. Le choix entre PS et TentaGel™ dépend donc de la nature de toutes les réactions envisagées constituant la séquence synthétique globale.

Pour résumer, la réactivité relative des sites supportés dépend de la structure de la matrice polymère (réticulation et taille), son environnement (le solvant et sa polarité), des effets stériques et de la compatibilité polymère/réactif.

– **Interactions site-site**

Dès 1977, Scott[70] a montré par spectroscopie infrarouge des interactions significatives entre sites en étudiant la modification des bandes d'absorption des liaisons C=O d'acides, d'anhydrides ou de *N*-acylurées formés à partir de deux acides immobilisés proches en présence de dicyclohexylcarbodiimide dans le dichlorométhane. En 1997, Wilson[71] démontre par des expériences de fluorescence et de résonance paramagnétique électronique sur des supports de type gel qu'une fonctionnalité située à un nœud de réticulation est plus isolée que son équivalent pendant. Ainsi, les interactions site-site non-souhaitées sont minimisées. Cela suppose que la fonctionnalité supportée soit présente sur l'agent réticulant et que donc par définition la capacité soit faible. En effet, la capacité maximale des supports de Wilson ne dépasse pas 0,55 mmol/g.

En 1998, Yan[72] a déterminé les facteurs critiques qui régulent les interactions site-site, dans une étude utilisant la spectroscopie infrarouge. Les facteurs examinés ont

été les suivants : l'environnement stérique, la longueur du bras espaceur, la réactivité des groupes fonctionnels immobilisés et la disposition des sites voisins, dans le but d'évaluer le degré d'interaction entre sites voisins d'une même bille P(S-*co*-DVB) contenant 1% molaire de DVB. Ainsi, ils ont pu montrer que la longueur du bras espaceur n'a aucun effet sur les interactions site-site, et que plus les sites réactifs sont encombrés, moins ils réagissent. En revanche, pour les deux derniers paramètres, l'analyse des résultats est plus complexe car ils ont montré que la matrice polymère est soumise à des fluctuations dynamiques et que, au fur et à mesure de la réaction, le microenvironnement à proximité d'un site réactif peut changer et donc favoriser ou empêcher les interactions site-site. Il est à noter que selon la réaction à effectuer sur support solide, le phénomène d'interactions site-site peut être sciemmment exploité pour permettre la synthèse rapide, par exemple, de dimères divers. L'équipe de Schreiber[73] a ainsi synthétisé une collection d'homodimères par réaction de métathèse croisée entre sites supportés en utilisant des supports P(S-*co*-DVB) contenant 1% molaire de DVB et à haute capacité (1-2 mmol/g). Par extension de cette stratégie, ils envisagent également la synthèse de ligands métalliques à symétrie C_2 et la génération d'architectures peptidiques symétriques.

3.5 Suivi des réactions en phase solide

Le suivi des réactions en SPS est moins aisé qu'en synthèse conventionnelle en solution. Cependant, deux voies sont souvent utilisées. La première consiste à utiliser des techniques analytiques directement sur le produit supporté ou après clivage de ce dernier. La seconde consiste à utiliser un *linker* approprié pour fournir l'information nécessaire au suivi de la réaction.

3.5.1 Techniques analytiques

L'analyse des composés peut être effectuée après clivage du support solide, ou sur le support de manière directe ou indirecte. Il est également possible de garder le composé sur le support et de ne cliver que le code chimique correspondant pour l'analyser.

Lorsque les composés sont clivés du support, ils peuvent être analysés par les techniques analytiques classiques (CCM, IR, RMN, MS), malgré la faible quantité de produit libéré. Cependant, la spectrométrie de masse reste la technique analytique de choix pour la détermination de la masse molaire des composés, car elle ne nécessite qu'une faible quantité de produit synthétisé. Cette technique est sensible et le temps d'acquisition est court, ce qui permet une caractérisation rapide d'un grand nombre de composés. De plus, il s'agit d'une analyse automatisable. Le clivage nécessaire du composé peut être indifféremment réalisé de manière préliminaire à l'analyse ou directement dans le spectromètre, dans les conditions d'analyse MALDI-TOF.[74,75] La spectrométrie de masse combinée à d'autres techniques analytiques (HPLC-MS, GC-MS, MS-MS) est utilisée dans de nombreuses études pour la caractérisation de chimiothèques.[13,20,76]

Lorsqu'un peptide doit être clivé de son support pour l'analyser, la stratégie applicable dans ce cas est appelée stratégie dite du *capping*. C'est une méthode utilisée pour la détermination directe de séquences peptidiques par spectrométrie de masse. A chaque étape de la synthèse, une petite fraction du peptide est acétylée pour bloquer ce site. Après la sélection de la bille active lors des tests biologiques, l'étape de clivage libère une série de peptides tronqués : le produit final et tous les intermédiaires. L'identification des structures est effectuée par spectrométrie de masse MALDI-TOF. Un des premiers exemples de cette stratégie a été donné par Youngquist *et al.*[77] lors de la réalisation d'une collection de peptides sur une résine polystyrène.

Lorsque la caractérisation doit avoir lieu sur le support, plusieurs possibilités ont été rapportées. Concernant les méthodes indirectes, la titration de fonctionnalités réactives supportées peut être effectuée.[78–80] Les peptides supportés peuvent être directement analysés sur support par dégradation d'Edman.[81] Le suivi spectrophotométrique de la diminution de la quantité de groupements Fmoc en solution renseigne sur le rendement de couplage en synthèse peptidique sur support solide. De la même manière, les sous-produits UV-actifs libérés en solution lors d'une réaction supportée peuvent être quantifiés par spectrophotométrie.[82]

Concernant les méthodes directes d'analyse, l'analyse élémentaire peut être utilisée, mais compte tenu d'une capacité généralement faible des supports, cette analyse n'est en général pas précise. Les composés supportés peuvent aussi être analysés par spectroscopies infrarouge ou RMN. Concernant la RMN, l'acquisition des spectres peut être effectuée à partir d'un échantillon en phase gel, en général par rotation à l'angle magique (MAS).

L'idée du codage chimique sur le support a été avancée pour la première fois par Brenner et Lerner.[83] Le premier code à base de polynucléotides proposé par Brenner et Lerner permet d'encoder des centaines d'échantillons différents en parallèle. Malheureusement, la chimie des acides nucléiques peut se révéler incompatible avec d'autres réactions organiques. Des molécules haloaromatiques sont analysées par CPG.[84] Les acides aminés[85–87] peuvent être décodés par dégradation d'Edman et HPLC.[81] Un code utilisant différentes amines[88,89] peut être lu par HPLC.

3.5.2 Utilisation des *linkers* pour le suivi analytique

Les *linkers* peuvent être employés pour effectuer le suivi des réactions sur support. Deux techniques peuvent êtres mises en place[47] :

- **Libération partielle contrôlée.**
  Il s'agit ici d'effectuer la réaction de clivage prévue pour libérer le substrat immobilisé, mais de profiter d'une cinétique lente pour arrêter la réaction en ne libérant qu'une quantité minimale de produit à analyser. Par exemple, lors de la synthèse d'une chimiothèque de peptides en tant que ligands de récepteurs couplés aux protéines G, les substrats sont partiellement clivés grâce à l'utilisation de va-

peurs d'acide trifluoroacétique, puis analysés par HPLC.[90] En effet, cette réaction s'effectue sans solvant et permet de ne libérer que 5% du matériel peptidique en dix heures de réaction.

– **Suivi avec des *linkers* multidétachables.**
Des structures complexes de *linkers* ont été développées. Elles incluent par exemple[91] un *linker* photoclivable, une séquence d'ionisation pour permettre une bonne qualité d'analyse par spectrométrie de masse, et enfin un *linker* clivable par voie chimique qui libère le produit. Un autre exemple[87] combine trois *linkers* sur la même bille : l'acide 4-hydroxyméthylphénoxyacétique, l'acide 4-hydroxyméthyl-3-méthoxyphénoxybutanoïque et l'acide 4-hydroxyméthylphénylacétique ont été ancrés sur une résine aminométhylée pour fournir un support trifonctionnel sur lequel un peptide est ensuite synthétisé. Le peptide peut être clivé séquentiellement grâce aux trois *linkers* différents préalablement introduits et à des conditions réactionnelles différentes.

4 Conclusion

La synthèse organique sur support solide s'apparente à la chimie organique en solution si l'on considère uniquement le support solide comme un groupement protecteur de la molécule finale. Cependant, il a clairement été montré que d'autres phénomènes inhérents à l'utilisation de supports devaient être considérés. Tout d'abord, les choix de la matrice et du *linker* doivent être faits en accord avec le type de séquence synthétique à réaliser et la structure de la molécule cible. En effet, les propriétés physico-chimiques de la matrice, ainsi que les conditions d'ancrage et de clivage de la molécule ont des conséquences dramatiques sur l'objectif de synthèse et la récupération de ce composé cible. C'est pourquoi une phase de mise au point de la séquence synthétique, et notamment ancrage et clivage, est nécessaire avant de pouvoir synthétiser des chimiothèques de composés par chimie combinatoire ou synthèse orientée vers la diversité.

Une fois la collection de composés synthétisée et caractérisée, il est nécessaire de l'évaluer lors de tests biologiques. Etant donné la rapidité du développement et l'engouement pour la synthèse en phase solide, des protocoles ont été mis en place non seulement pour l'évaluation biologique de molécules en solution, mais également pour des molécules encore ancrées à leur support de synthèse.[18] Dans ce cas, l'étape de clivage n'est plus à considérer pour le chimiste. Le paramètre-clé réside alors dans les propriétés physico-chimiques du support qui doit pouvoir être compatible avec une utilisation en milieu biologique.

Dans cette étude, nous avons choisi de développer un support présentant une fonctionnalité innovante en synthèse organique sur support solide, la fonctionnalité azlactone. Ce groupement présente des propriétés intéressantes en tant que précurseur de *linker*. Nous l'avons donc tout d'abord incorporé dans des supports polystyrène de type gel, en optimisant les propriétés du support pour l'application SPS envisagée.

Chapitre II

Synthèse et caractérisation de supports à fonctionnalité azlactone

Ce chapitre est consacré à la synthèse de supports insolubles à fonctionnalité azlactone[e]. Deux types de supports ont été choisis, en fonction des applications retenues : des supports polystyrène faiblement réticulés sous forme de billes pour la synthèse organique en phase solide (SPS) et des polyHIPE® pour le *scavenging* d'amines primaires.

Après un rappel bibliographique sur la réactivité du cycle azlactone et les différents supports à fonctionnalité azlactone existants, nous présenterons nos travaux sur la synthèse du monomère styrénique comportant directement le cycle azlactone ainsi que son utilisation en polymérisation en suspension pour l'élaboration de supports sous forme de billes et pour la synthèse de polyHIPE®.

1 Rappels bibliographiques

Cette partie est consacrée tout d'abord à la réactivité du cycle azlactone, et plus particulièrement à l'importance de la substitution en position 4 de ce cycle. Ensuite, les différents supports à fonctionnalité azlactone déjà existants seront étudiés, ainsi que leurs applications : ancrage d'enzymes, immobilisation de catalyseurs ou de ligands, ou *scavenging* d'amines.

1.1 Réactivité du cycle azlactone

En 2001, la chimie des azlactones a fait l'objet d'une revue.[92] Ces composés présentent l'avantage d'être d'excellents agents d'acylation.

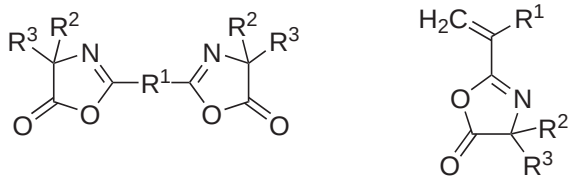


Figure II.1: Structures de monomères présentant la fonctionnalité azlactone

Deux types de monomères contenant un ou deux cycles azlactone ont été développés[93] pour la synthèse de polymères : les bisazlactones et les vinyl- et isopropénylazlactones[92] (figure II.1). Les bisazlactones sont notamment utilisées comme comonomères lors de polymérisations par étapes, alors que les vinyl-, isopropénylazlactones sont utilisées comme

[e]Ce chapitre a fait l'objet de deux publications dans *Journal of Polymer Science Part A : Polymer Chemistry*, **2007**, 45, 3677-3686 et dans *Reactive and Functional Polymers*, **2007** (acceptée).

comonomères lors de polymérisations en chaîne, de type radicalaire. Parmi les vinylazlactones, la plus utilisée est la 2-vinyl-4,4-diméthylazlactone (VDM). En effet, de nombreux travaux ont été rapportés sur la polymérisation radicalaire classique ou contrôlée de la 2-vinyl-4,4-diméthylazlactone.[92–95]

La synthèse de la VDM se déroule en deux étapes[96] (figure II.2). La première est la *N*-acylation de la méthylalanine par le chlorure d'acryloyle dans les conditions de la réaction de Schotten-Baumann en milieu biphasique. L'acide *N*-acylaminé est ensuite obtenu par acidification du milieu. Celui-ci subit une cyclodéshydratation en formant intermédiairement l'anhydride mixte de l'acide *N*-acylaminé grâce au chloroformiate d'éthyle en présence de triéthylamine.

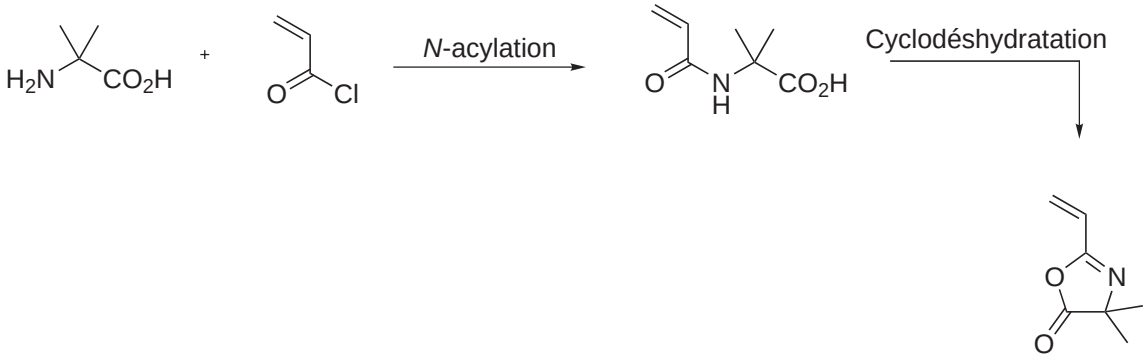


Figure II.2: Synthèse de la 2-vinyl-4,4-diméthylazlactone

La disubstitution en position 4 constitue un atout important pour l'élaboration et l'utilisation de polymères à fonctionnalité azlactone. Tout d'abord, cette substitution en position 4 permet de limiter les réactions secondaires conduisant à modifier le cycle azlactone ou perturber la double liaison nécessaire à la polymérisation radicalaire. De précédentes études[96,97] ont montré que différentes réactions secondaires se produisaient sur la 2-isopropényl-4-alkylazlactone monosubstituée **21** (figure II.3) : isomérisation en pseudoxazolone **22** en présence d'une base ou acylation du carbone 4 en présence d'anhydride acétique pour former **23** puis la céto-ènamide **24**.

La double liaison vinylique de la VDM peut également participer à des réactions de cycloaddition. Au laboratoire, la réaction de Diels-Alder avec le cyclopentadiène a été utilisée pour préparer le norbornénylazlactone[98,99] (figure II.4), polymérisable par ouverture de cycle par métathèse.

Concernant l'utilisation de polymères à fonctionnalité azlactone, la réactivité de ce cycle électrophile est telle qu'une réaction d'ouverture se produit en présence d'une grande variété d'hétéronucléophiles et conduit à la formation d'un *linker* fonctionnel peu réactif (figure II.5). En effet, il est constitué soit de deux liaisons amide si le nucléophile est une amine primaire, soit d'une liaison amide et d'une liaison ester si le nucléophile est un alcool, soit d'une liaison amide et d'une liaison thioester si le nucléophile est un thiol. Elles encadrent un centre tétrasubstitué très encombré. Le site global constituant le *linker* est donc peu réactif.

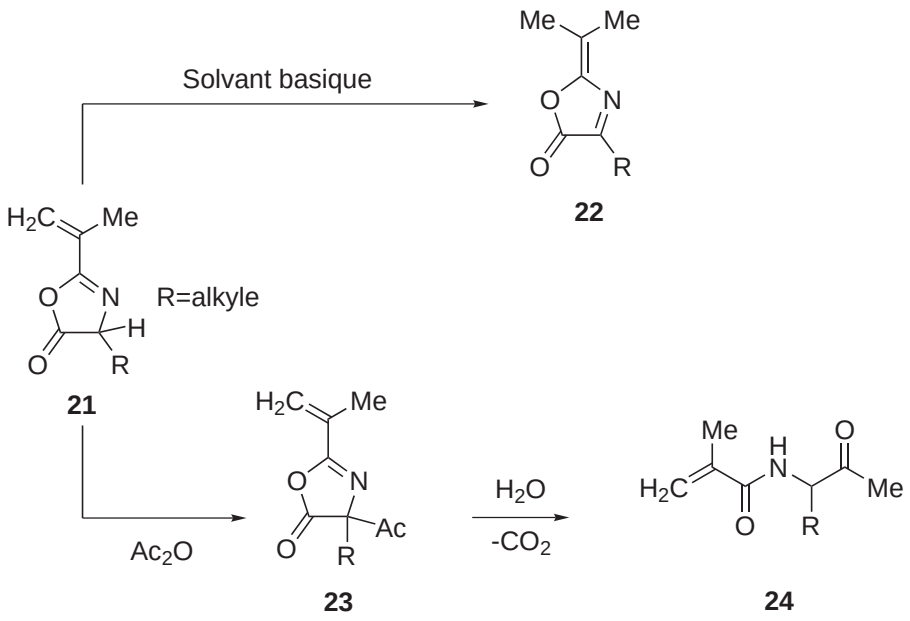


Figure II.3: Réactions secondaires avec la 2-isopropényl-4-alkylazlactone

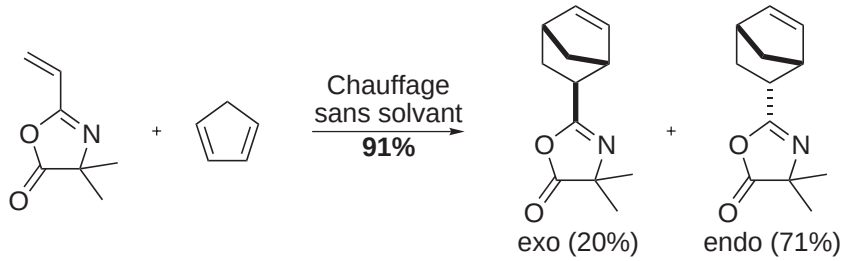


Figure II.4: Synthèse du norbornénylazlactone

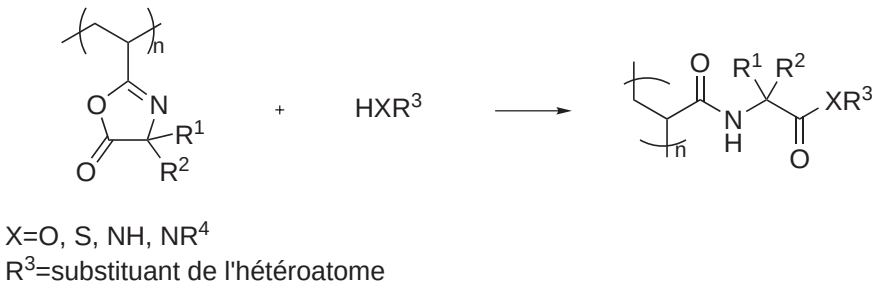


Figure II.5: Ouverture du cycle azlactone par un hétéronucléophile

De plus, la présence de deux méthyles sur le cycle azlactone porté par le polymère permet également d'éviter une éventuelle réaction de cycloaddition en présence d'acétylènedicarboxylate de diméthyle **28**. En effet, l'équipe de Huisgen[100] a montré que l'azlactone de la *N*-benzoylalanine **25** et l'azlactone de la *N*-acétylphénylglycine **26**, en présence d'acétylènedicarboxylate de diméthyle **28** au reflux du xylène, conduisent au même pyrrole **29** avec un rendement de 71% et 78% respectivement (figure II.6). En revanche, l'azlactone de l'acide α-benzoylamidoisobutyrique **27**, dépourvue d'hydrogène en position 4, reste stable en présence d'acétylènedicarboxylate de diméthyle **28** au reflux du xylène.

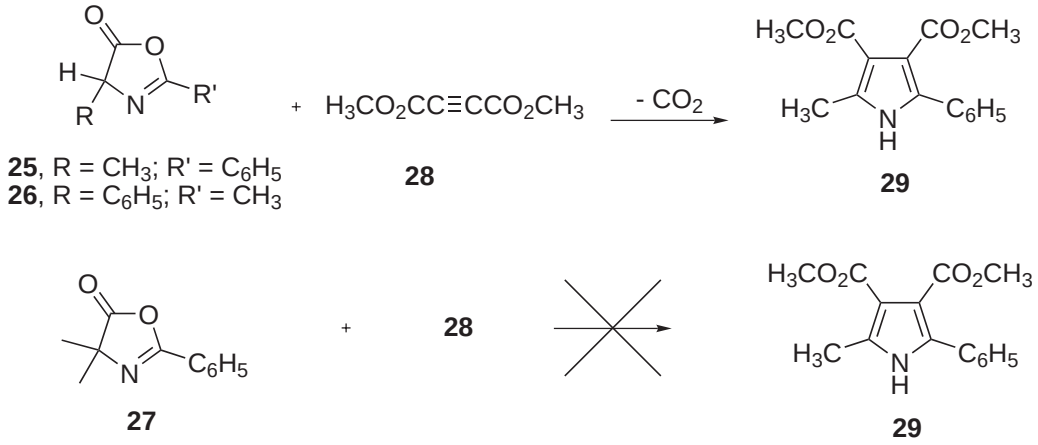


Figure II.6: Réaction de cycloaddition avec l'acétylènedicarboxylate de diméthyle **28**

D'après ces deux expériences, les auteurs affirment donc que l'hydrogène en position 4 dans les molécules **25** et **26** joue un rôle dans les équilibres entre les différentes formes tautomères de ces molécules. Une tautomérie possible implique l'azlactone et l'oxyde oxazolium mésoionique **30** (figure II.7). L'ylure d'azométhine cyclique **30b** subit une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire en présence du dipolarophile acétylènedicarboxylate de diméthyle **28**. Après perte de CO_2 et aromatisation, le mécanisme proposé conduit bien au pyrrole **29**.

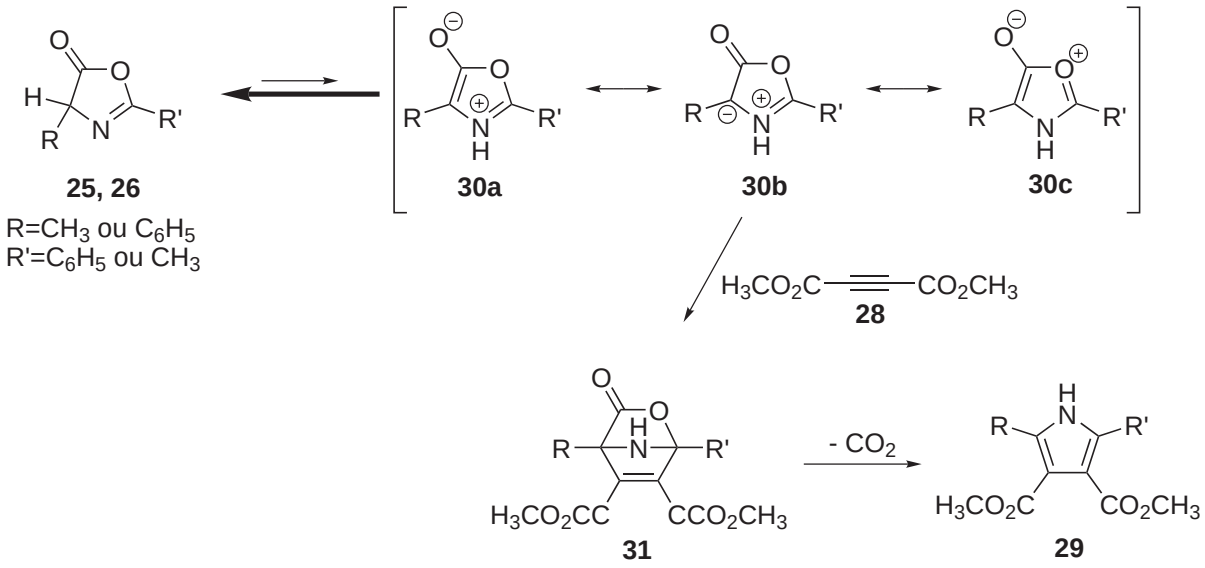


Figure II.7: Mécanisme proposé pour la formation du pyrrole **29** à partir d'un cycle azlactone[100]

Ainsi, la seule présence d'un hydrogène en position 4 d'un cycle azlactone implique l'équilibre entre diverses formes tautomères qui conduisent à la formation de pyrroles en présence d'un diénophile appauvri en électrons. La présence d'un carbone *gem*-diméthylé en position 4 prévient donc ces réactions secondaires et conduit à un *linker* robuste après réaction entre le cycle azlactone et un hétéronucléophile, en une seule étape et sans for-

mation de produit(s) secondaire(s). C'est pourquoi divers supports polymères possédant des cycles azlactone ont été synthétisés.

1.2 Les différents supports azlactone existants

Les travaux de Heilmannn, Rasmussen et Krepski,[92] de Fréchet,[101–105] ainsi que ceux réalisés au laboratoire,[106,107] ont montré l'intérêt de divers supports à fonctionnalité azlactone tels que des supports solubles, des films, des monolithes et des supports insolubles sous forme de billes. Les applications de ces supports, en relation avec la composition et la morphologie du support, restent toutefois limitées et se résument principalement à l'immobilisation d'enzymes, de catalyseurs, de ligands ou au *scavenging* d'amines.

1.2.1 Le support soluble

Le seul exemple de l'utilisation de support soluble à fonctionnalité azlactone, en phase homogène, est donné par Koshti en 2005, lors de la synthèse du complexe catalytique Pyrphos supporté par une matrice poly(*N*-isopropylacrylamide-*stat*-vinylazlactone)[108] (figure II.8). Ce complexe rhodium-phosphine **34** permet l'hydrogénation homogène et catalytique de l'acide (*Z*)-α-acétamidocinnamique **35** en (*S*)-*N*-acétylphénylalanine **36** avec un rendement quantitatif et un bon excès énantiomérique (76% *ee*). La récupération du catalyseur supporté est effectuée par dialyse. Son analogue de faible masse moléculaire, le *N*-benzoyl pyrphos, conduit au même composé avec un excès énantiomérique de 86%.

1.2.2 Le film en polypropylène fonctionnalisé

Au sein du laboratoire, une étude a été réalisée sur le greffage de polymères à fonctionnalité azlactone sur des films de polypropylène (PP).[106,109] Pour cela, des peroxydes, amorceurs de polymérisation radicalaire, ont tout d'abord été ancrés à la surface du film PP par irradiation sous un faisceau d'électrons en présence d'air. Les films ainsi fonctionnalisés ont été utilisés pour amorcer la polymérisation de la VDM pour conduire à l'obtention d'un film greffé PP-*g*-PVDM. Ce film fonctionnalisé a trouvé une application extrêmement utile lors du décreusage de la soie. En effet, l'ancrage covalent de la séricine, protéine libérée en solution après l'étape de décreusage de la soie, sur les films PP-*g*-PVDM, permet la déprotéinisation des eaux usées issues de ce processus.

1.2.3 Les monolithes

Les monolithes constituent le troisième type de morphologie pour les supports à fonctionnalité azlactone. Deux applications possibles, en lien avec leur structure, ont été mises en avant[101,102,105,110,111] : les monolithes hydrophiles sont utilisés en milieu aqueux pour immobiliser des enzymes comme la trypsine ou l'albumine bovine sérique (BSA) et les monolithes hydrophobes sont utilisés pour le *scavenging* d'amines en milieu organique.

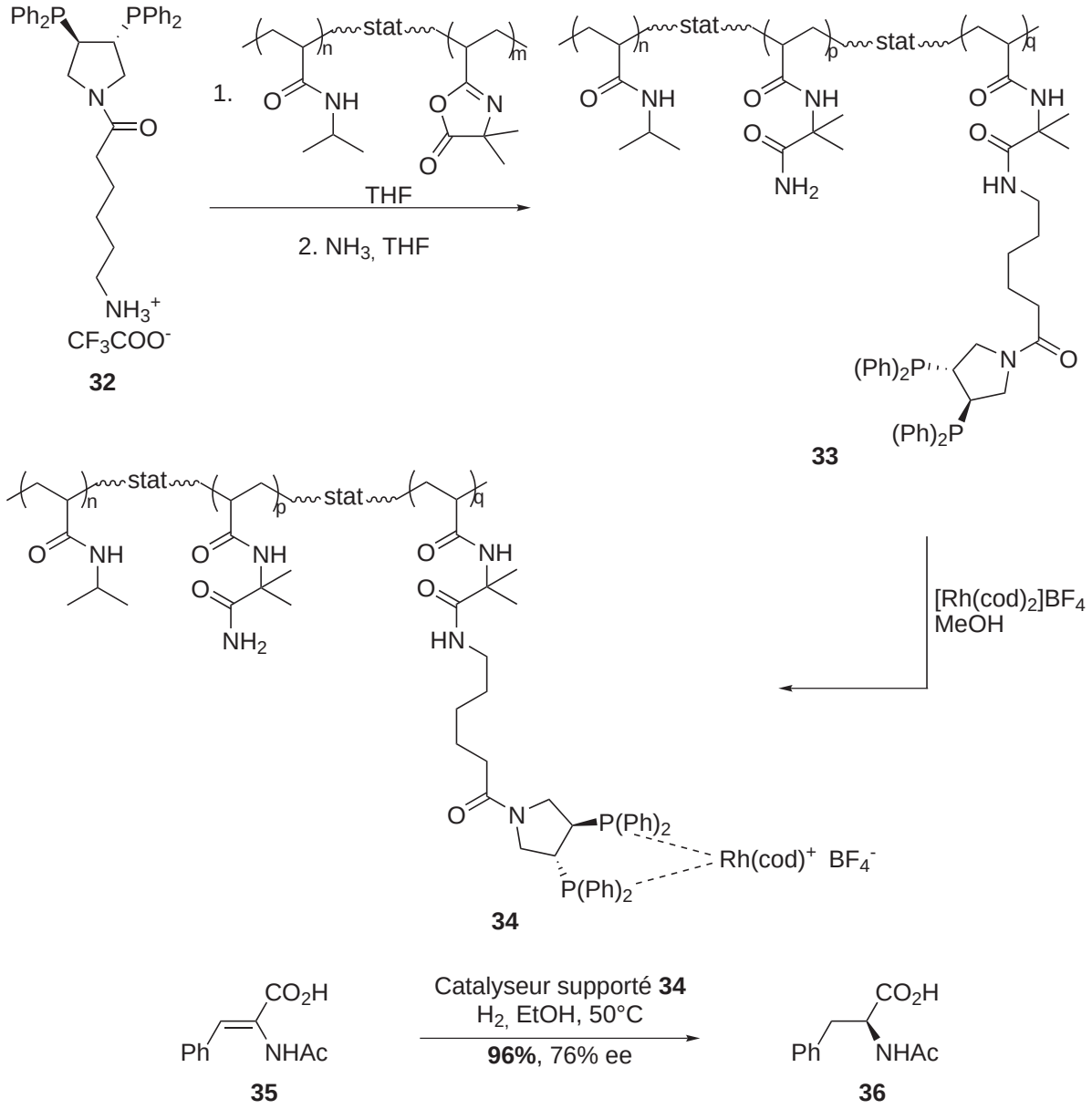


Figure II.8: Synthèse d'un catalyseur supporté Rh(I)-phosphine et application en hydrogénation asymétrique catalytique[108]

Une première et importante série d'études a été menée par l'équipe de Fréchet depuis 1999, concernant l'immobilisation de la trypsine sur un monolithe à fonctionnalité azlactone. Ce premier article[110] décrit l'élaboration directe d'un monolithe hydrophile par polymérisation photoamorcée du mélange de comonomères (acrylamide, diméthacrylate d'éthyle et VDM) à l'intérieur d'un tube PEEK (Poly(Ether Ether Ketone)), l'immobilisation de la trypsine et l'évaluation de ce bioréacteur. En 2003,[101] cette même équipe a préparé des systèmes microfluidiques à partir d'un capillaire contenant le monolithe utilisé à la fois comme un extracteur en phase solide et comme un microréacteur enzymatique. Ce capillaire est équipé d'une aiguille pour former une source d'ionisation par nanoélectrospray couplée à un spectromètre de masse. L'application principale de ce type d'outil réside dans la cartographie de peptides et de protéines (*peptide mass mapping* ou PMM), utilisée

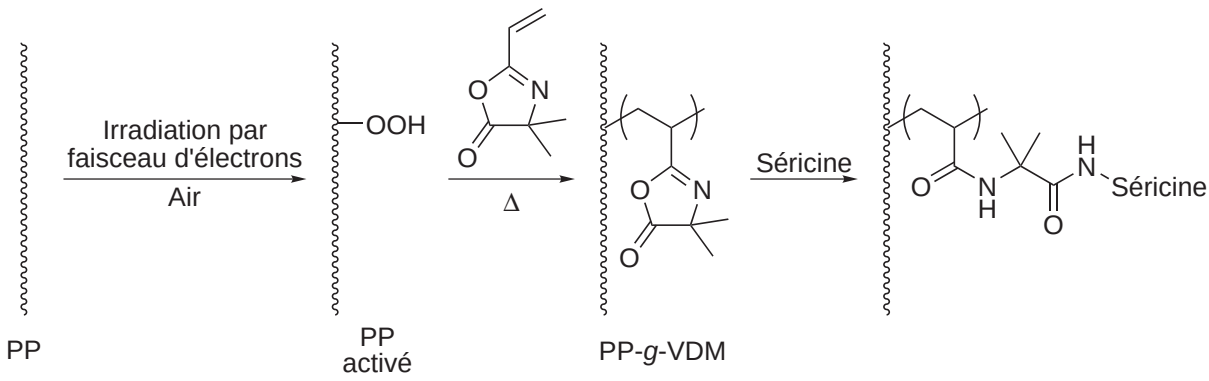


Figure II.9: Elaboration d'un film de polypropylène fonctionnalisé et immobilisation de la séricine

dans l'identification des protéines et des modifications post-traductionnelles et qui utilise ces deux étapes : digestion enzymatique puis analyse des fragments par spectrométrie de masse.

La VDM a également été copolymérisée avec le méthacrylate de 2-hydroxyéthyle en présence de décan-1-ol utilisé comme porogène, pour garnir l'intérieur d'une colonne capillaire.[111] L'immobilisation ultérieure de l'albumine bovine sérique (BSA) a conduit à l'obtention d'une colonne permettant la séparation d'acides aminés par électrochromatographie capillaire.

Concernant le *scavenging* d'amines, des monolithes hydrophobes ont été utilisés.[104,105] La synthèse de ces monolithes à fonctionnalité azlactone s'effectue en trois étapes. La première étape consiste en la polymérisation des comonomères chlorométhylstyrène et divinylbenzène dans un moule cylindrique. Le greffage d'un amorceur azoïque, l'acide 4,4'-azobis(4-cyanovalérique) s'effectue par substitution nucléophile d'un ou des deux groupes acide de l'amorceur sur les groupements chlorés du monolithe. Cet amorceur supporté est ensuite utilisé pour polymériser la VDM. Les monolithes greffés par le PVDM sont utilisés sous forme de disques en flux continu pour capter des amines (figure II.10). Cette utilisation est appelée « filtration réactive » par les auteurs.

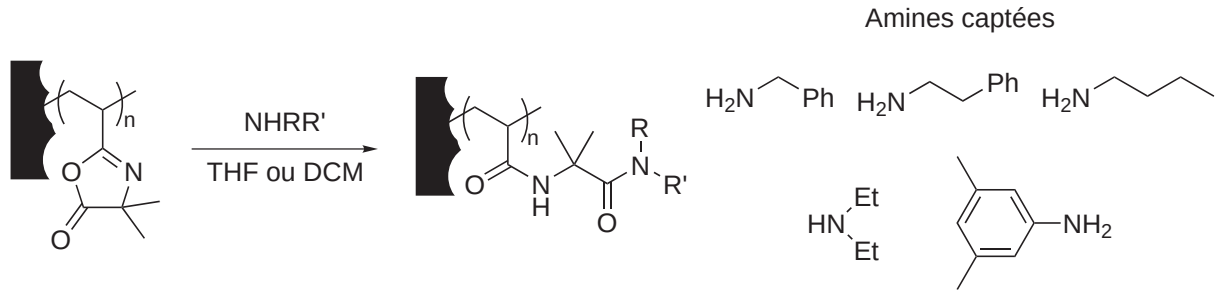


Figure II.10: *Scavenging* d'amines par un monolithe à fonctionnalité azlactone

1.2.4 Les supports réticulés insolubles sous forme de billes

Enfin, le dernier type de morphologie rencontrée concerne les supports réticulés insolubles à fonctionnalité azlactone sous forme de billes. De la même manière que pour les monolithes, les deux applications majeures restent l'immobilisation d'enzymes[112–116,116,117] et le *scavenging* d'amines.[40,118,119] Un exemple de ligands supportés pour l'ATRP a également été étudié au laboratoire.[119]

Concernant l'immobilisation d'enzymes, des supports hydrophiles ont été utilisés. Deux types de supports peuvent être distingués : les supports « Emphaze »[112–115] et les supports à base de méthacrylates[116,117,120] qui leur succèdent. Les supports commercialisés par 3M sous le nom de « Emphaze » ont été développés dès 1990 par l'équipe de Heilmann et Rasmussen.[112,113] Il s'agit de copolymères hautement réticulés, poreux et hydrophiles préparés par polymérisation en suspension en phase inverse des comonomères VDM et méthylène bisacrylamide. Ces supports permettent d'immobiliser par exemple la protéine A,[112,114] la protéine G,[114] la protéine A/G[114] et la manganèse peroxydase.[115]

Une deuxième génération de billes hydrophiles à fonctionnalité azlactone a ensuite été développée à partir de 1996. Ces nouveaux polymères ont été élaborés par copolymérisation en dispersion de la 2-vinyl-4,4-diméthylazlactone, du méthacrylate de 2-hydroxyéthyle (HEMA) et du triméthacrylate de triméthylolpropane (TMPTMA).[120] Les supports polymères synthétisés sont de taille variable, comprise entre 10 et 300 μm. La polarité de ces supports peut être modulée en faisant varier le taux de HEMA. Ces mêmes billes à fonctionnalité azlactone ont ensuite été exploitées pour immobiliser l'estérase de foie de porc[117] et la Pénicilline G acylase.[116] Concernant l'immobilisation de l'estérase de foie de porc, l'ancrage covalent de cette protéine s'effectue spontanément et jusqu'à 10% massique de l'enzyme a été ancré sur le support. La grande majorité de l'activité enzymatique est conservée. Dans le cas de l'immobilisation de la Pénicilline G acylase, la pré-association de l'enzyme et du support par interaction hydrophobe et liaisons hydrogène est nécessaire pour permettre un ancrage covalent.

Concernant la synthèse et l'utilisation de supports réticulés insolubles sous forme de billes à fonctionnalité azlactone en milieu organique, notre laboratoire a développé deux approches complémentaires. La première approche est l'élaboration de résines « Rasta »[40] constituées de la résine de Wang commerciale sur laquelle sont greffés des polymères à fonctionnalité azlactone de stucture bien définie. La deuxième approche consiste à synthétiser les supports à fonctionnalité azlactone par polymérisation en suspension du styrène, du divinylbenzène et d'un monomère fonctionnel.[121] Cette dernière approche sera plus particulièrement étudiée dans la partie 2 de ce chapitre.

En ce qui concerne la première approche, à partir de la résine de Wang commerciale modifiée au préalable en amorceur d'ATRP, deux types de polymères greffés ont été synthétisés : un homopolymère poly(2-vinyl-4,4-diméthylazlactone) et un copolymère statistique poly(2-vinyl-4,4-diméthylazlactone-*stat*-styrène) (figure II.11). Chacun de ces

deux copolymères greffés a ensuite été modifié par la *N,N,N',N'*-tétraéthyldiéthylène triamine (TEDETA), formant ainsi un site complexant supporté pour le Cu[I].[118] L'activité catalytique de ces systèmes supportés a été évaluée en effectuant l'ATRP du méthacrylate de méthyle (MMA). Les architectures macromoléculaires greffées sur la résine de Wang sont bien contrôlées et la quasi-totalité du cuivre (96%) reste complexé sur ces supports après polymérisation du MMA. Le PMMA ainsi obtenu ne contient de cuivre qu'à l'état de traces (4% de la quantité initiale de cuivre).

Dans un deuxième temps, à partir de la même résine de Wang préalablement modifiée en amorceur d'ATRP, d'autres architectures de polymères greffés ont été obtenues (figure II.11) et évaluées lors du *scavenging* de la benzylamine libre en solution dans le THF.[119] Il s'est avéré que la meilleure architecture pour capter la benzylamine était le copolymère statistique greffé. En effet, le fait que les sites azlactone soient espacés de manière statistique par des unités styrène permet une meilleure accessibilité de ces sites par la benzylamine.

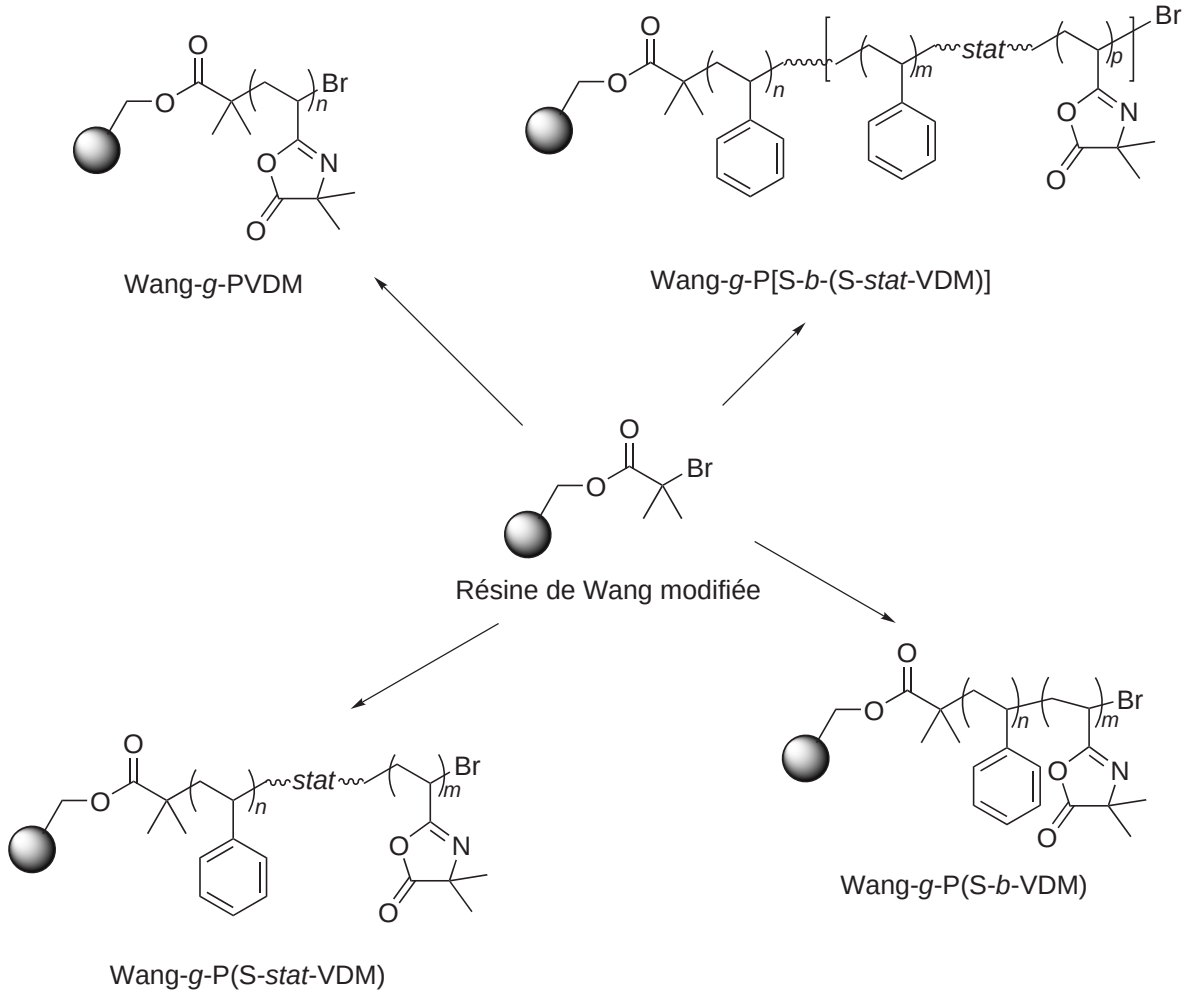


Figure II.11: Supports à fonctionnalité azlactone obtenus à partir de la résine de Wang[119]

2 Supports réticulés insolubles sous forme de billes et polyHIPE®

L'objectif de cette étude est à la fois l'élaboration de supports réticulés sous forme de billes à fonctionnalité azlactone, compatibles avec les conditions de la synthèse organique en phase solide envisagée, et l'élaboration de matériaux ultraporeux à fonctionnalité azlactone pouvant être utilisés comme *scavengers* d'amines en flux continu. Ainsi, la première problématique concerne la méthode employée pour élaborer ces matériaux présentant une fonctionnalité particulière : la fonctionnalité azlactone.

Deux stratégies sont à envisager pour introduire la fonctionnalité azlactone dans ces supports : intégrer un comonomère fonctionnel pendant la polymérisation en suspension ou post-fonctionnaliser le support. Dans le cas du support réticulé sous forme de billes, les deux voies ont été considérées et sont résumées dans la figure II.12. L'introduction de la fonctionnalité pendant la polymérisation concerne les voies A et B et la post-fonctionnalisation d'un support existant concerne la voie C.

La voie C implique une étape de synthèse organique en phase solide : la formation d'une liaison amide entre la fonction acide d'une résine carboxypolystyrène et l'amine de la méthylalanine. Cette méthode n'est pas envisageable à cause du manque de solubilité de la méthylalanine dans tous les solvants excepté l'eau, qui est un mauvais solvant gonflant des supports à base de polystyrène. Nous avons donc considéré l'introduction d'un monomère à fonctionnalité azlactone lors de la polymérisation.

2.1 Choix et synthèse du monomère

Le monomère le plus utilisé dans la littérature pour la synthèse de supports à fonctionnalité azlactone est la VDM. Son utilisation a été étudiée au laboratoire[122] (figure II.13). Il a été montré que la VDM subit une ouverture de cycle par hydrolyse durant sa copolymérisation en suspension avec le styrène et le divinylbenzène. La forme hydrolysée, la *N*-acryloylméthylalanine (figure II.13), est transférée vers la phase aqueuse et ne peut plus copolymériser. Un autre comonomère a été envisagé : la *N*-styroylméthylalanine (SMA **40**). En raison de la présence d'une fonction styroyle plutôt que acryloyle, la lipophilie du monomère augmente ; son passage dans la phase aqueuse serait ainsi fortement limité. Une étape de cyclisation serait ensuite nécessaire pour obtenir la fonctionnalité azlactone (figure II.14).

La voie B a donc été étudiée au laboratoire et a fait l'objet d'une publication en 2004.[121] L'étude a concerné la synthèse de la *N*-styroylméthylalanine **40**, sa copolymérisation avec le styrène et le divinylbenzène et la cyclisation de ce motif supporté en azlactone (figure II.14).

Cependant, la SMA **40** présente les mêmes inconvénients que la méthylalanine, dont elle constitue un dérivé *N*-protégé : elle reste peu soluble dans la phase organique pour l'étape de polymérisation en suspension. Par conséquent, cette caractéristique compromet les possibilités de modulation des propriétés des résines synthétisées par polymérisation en

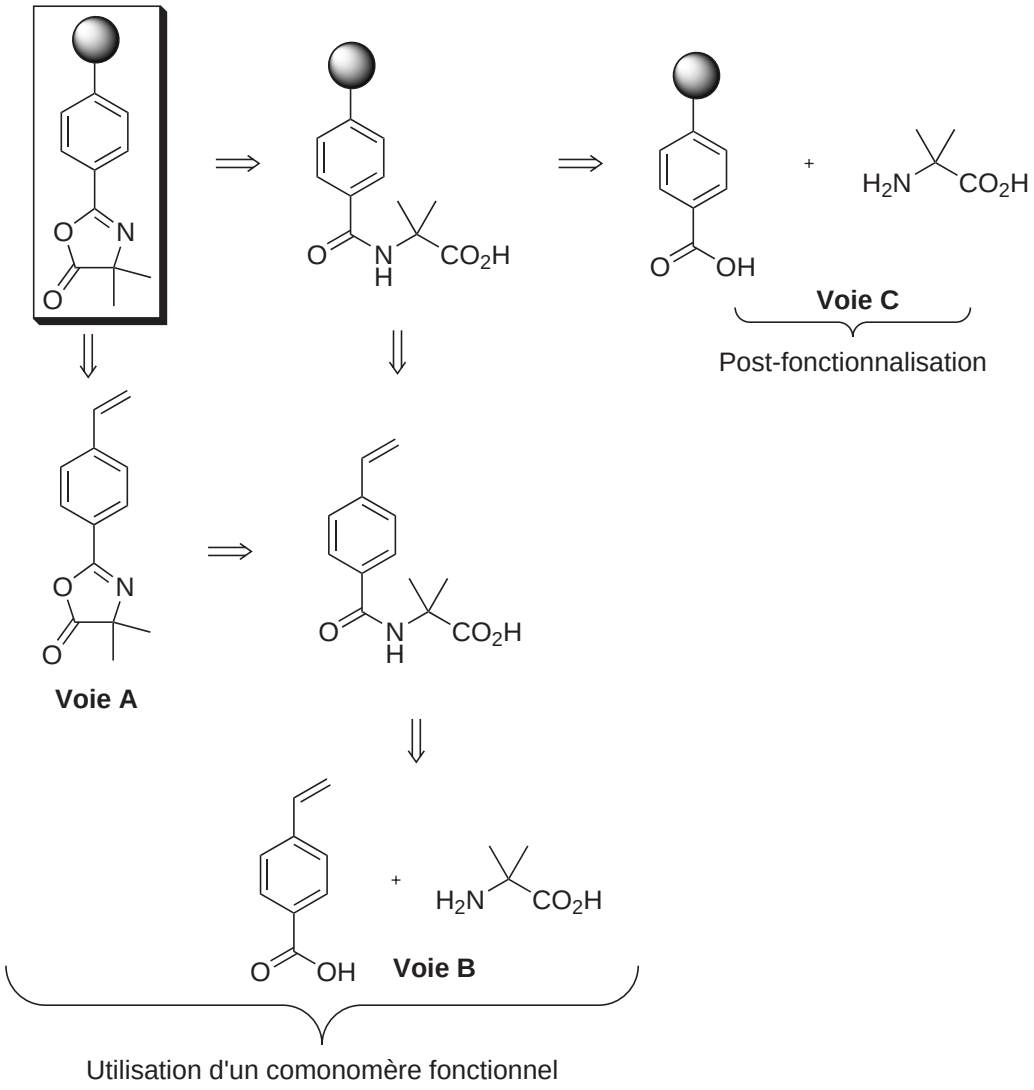


Figure II.12: Schéma rétrosynthétique de l'élaboration des supports à fonctionnalité azlactone

Figure II.13: La 2-vinyl-4,4-diméthylazlactone et la *N*-acryloylméthylalanine

suspension. L'ajout d'un co-solvant comme le butan-2-ol dans la phase organique permet néanmoins d'incorporer la SMA au styrène et au divinylbenzène. Plusieurs résines ont ainsi été synthétisées. Elles présentent des propriétés intéressantes en termes de gonflement dans des solvants organiques et de *scavenging* d'amines. Malgré ce comportement intéressant, elles sont obtenues avec un taux de conversion très faible ainsi qu'un plafonnement de la capacité totale en sites azlactone à 0,40 mmol/g. Ces résultats laissent un champ d'action

extrêmement restreint pour moduler les propriétés de ce type de résine. Il est notamment très difficile d'augmenter la capacité totale des billes en motifs azlactone, car nous serions limités par la très faible solubilité de la SMA dans des systèmes de solvants basés sur le styrène, le divinylbenzène et le butan-2-ol.

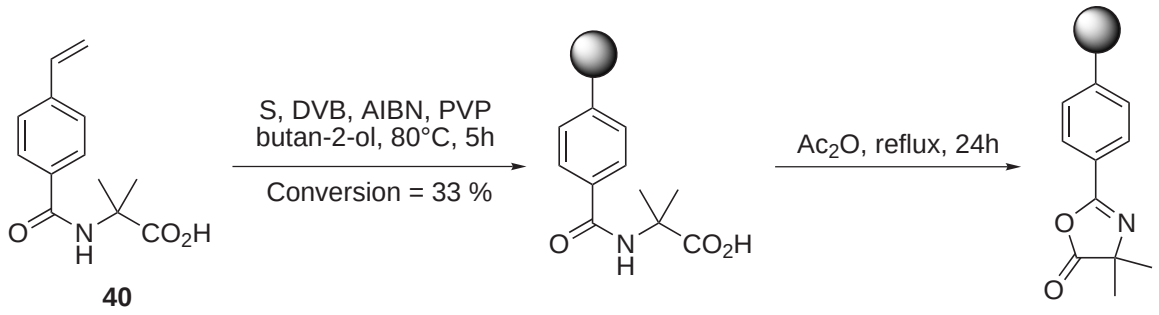


Figure II.14: Synthèse du support à fonctionnalité azlactone à partir de la SMA

La post-fonctionnalisation d'un support carboxypolystyrène (voie C) ainsi que la copolymérisation de la SMA (voie B) ne sont donc pas des méthodes de choix pour la réalisation de supports à haute capacité en sites azlactone. En effet, le manque de solubilité de la méthylalanine et de la méthylalanine *N*-substituée est un facteur limitant. Finalement, la voie A a donc été plus particulièrement considérée, notamment la synthèse du monomère styrénique porteur du cycle azlactone, la 2-styryl-4,4-diméthylazlactone ou SDM **41**. Concernant la structure de ce monomère, la formation du cycle azlactone peut être considérée comme la meilleure modification possible des fonctions acide et amide responsables du manque de solubilité dans les autres cas. De plus, malgré une éventuelle hydrolyse des cycles azlactone lors de la copolymérisation en suspension de ce monomère, une étape ultérieure de recyclisation dans l'anhydride acétique permettra d'obtenir le support azlactone.

La synthèse de la SDM **41** s'effectue en six étapes à partir de l'acide *p*-toluique. Tout d'abord, la bromation de l'acide *p*-toluique s'effectue selon une réaction radicalaire avec le *N*-bromosuccinimide (NBS), amorcée par le peroxyde de benzoyle (BPO) (figure II.15). Cette réaction est complète après une heure de reflux dans le chlorobenzène et conduit à l'acide *p*-bromométhylbenzoïque **37** avec un rendement de 75%.

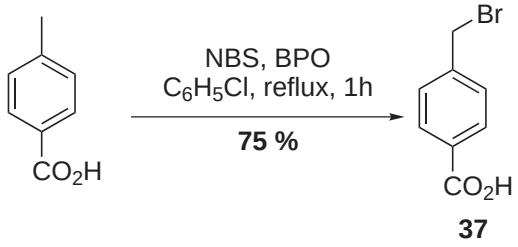


Figure II.15: Synthèse de l'acide *p*-bromométhylbenzoïque **37**

La formation de la double liaison est ensuite obtenue par réaction de Wittig (figure II.16). On obtient le *p*-carboxystyrène **38** avec un rendement de 67%. Il est à noter que le

groupement acide en *para* de la double liaison facilite les traitements : le *p*-carboxystyrène **38** est soluble en milieu basique mais précipite en milieu acide sous la forme d'un solide blanc.

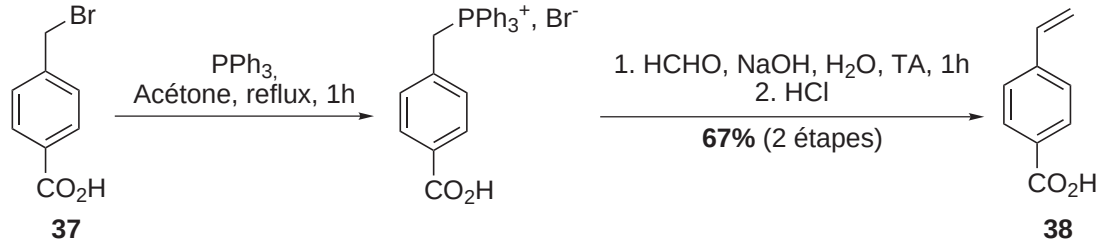


Figure II.16: Synthèse du *p*-carboxystyrène **38**

A partir du *p*-carboxystyrène **38**, la synthèse de la SDM **41** (figure II.17) utilise les travaux de l'équipe de Taylor.[123] Cette synthèse s'effectue en trois étapes : la synthèse de la *N*-styroylméthylalanine (SMA) **40** à partir de la méthylalanine et du *p*-carboxystyrène **38**, en passant par l'activation de l'acide du *p*-carboxystyrène en chlorure d'acide **39**. La dernière étape correspond à la formation du cycle azlactone pour former la SDM **41**.

La synthèse de la SMA **40** est l'étape la plus délicate et la plus difficile à reproduire. Afin de surmonter cette difficulté, un protocole strict a été mis au point pour permettre la synthèse reproductible de cette molécule. La fonction acide du *p*-carboxystyrène **38** est activée en chlorure d'acide **39** par l'action du chlorure de thionyle. Après distillation, le chlorure d'acide du *p*-carboxystyrène est engagé dans une réaction de Schotten-Baumann avec la méthylalanine.

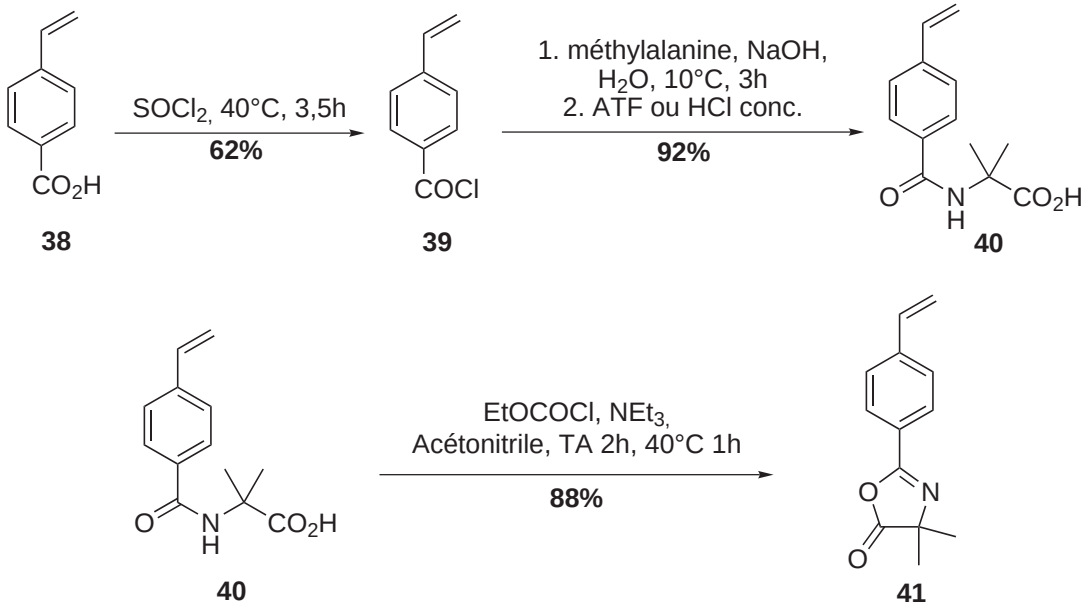


Figure II.17: Synthèse de la 2-styryl-4,4-diméthylazlactone (SDM) **41**

La SDM est isolée et purifiée par précipitation sélective de la SMA dans le pentane. Nous obtenons ainsi le monomère styrénique porteur de la fonctionnalité azlactone avec

un rendement global de 25% sur six étapes. Nous avons également réalisé ces différentes étapes au laboratoire jusqu'à l'échelle de la vingtaine de grammes avec des rendements équivalents.

2.2 Elaboration et caractérisation des supports réticulés insolubles sous forme de billes

Après avoir mis au point la synthèse du monomère fonctionnel SDM, différents essais de copolymérisation en suspension avec le styrène et le divinylbenzène ont pu être réalisés, dans les conditions standards de polymérisation en suspension décrites dans la littérature.[33,124]

La polymérisation en suspension utilise la dispersion dans une phase aqueuse de gouttelettes de (co)monomères stabilisées par un tensio-actif. A l'intérieur de chaque gouttelette, la polymérisation se déroule dans des conditions analogues à celles de la polymérisation en masse ; en particulier, l'amorceur utilisé est soluble dans le(s) (co)monomère(s). Au fur et à mesure de la polymérisation, les gouttelettes de (co)monomères en suspension polymérisent et forment des particules de polymère sous forme de billes. Si la phase organique inclut un comonomère fonctionnel, alors la fonctionnalité est introduite dans le polymère durant la polymérisation. Nous avons vu dans la partie précédente qu'il s'agissait de la seule stratégie possible à ce jour pour incorporer la fonctionnalité azlactone dans des supports à base de styrène et de divinylbenzène.

2.2.1 Essais préliminaires

Le tableau II.1 résume les quatre premiers essais de copolymérisation en suspension de la SDM, du styrène et du divinylbenzène, réalisés dans un réacteur de 100 mL. Les conditions opératoires classiques de polymérisation en suspension ont été appliquées. La quantité de DVB est de 2% molaire par rapport à la masse totale des monomères. Le peroxyde de benzoyle (BPO) est utilisé comme amorceur à hauteur de 1% massique par rapport à la masse totale de monomères. Le rapport volumique de la phase organique sur la phase aqueuse est de 1/6. Le poly(alcool vinylique) (PVA) est utilisé comme tensio-actif et sa quantité est 1g/100 mL de phase organique. Après polymérisation, les supports sont lavés au tétrahydrofurane (THF) dans un Soxhlet, puis séchés sous pression réduite pendant 24h.

L'analyse des spectres infrarouge (figure II.18) des supports obtenus montre que les bandes caractéristiques du cycle azlactone sont présentes à 1818 ($\nu_{C=O}$), 1651 ($\nu_{C=N}$) et 1203 cm^{-1} (ν_{C-O}). Ces résultats préliminaires permettent de mettre en évidence l'incorporation du monomère fonctionnalisé SDM dans les supports réticulés et des capacités élevées en sites azlactone ont été obtenues (jusqu'à 1,74 mmol/g). De plus, aucune hydrolyse n'a été détectée durant la polymérisation en suspension. Enfin, de bons rendements de polymérisation sont obtenus lorsque le temps de la réaction est de huit heures et la température de 90°C.

Tableau II.1: Conditions opératoires et résultats des essais préliminaires de polymérisation en suspension

Entrée[a]	SDM (% molaire)	Température (°C)	Durée (h)	Capacité théorique (mmol/g)[b]	Capacité expérimentale (mmol/g)[c]	Rendement (%)
1	8	100	18	0,70	0,54	80
2	16	90	8	1,29	1,15	78
3	24	90	8	1,82	1,74	74

[a]Conditions opératoires communes : DVB 2% mol, amorceur=BPO (1% de la masse des monomères), V_{orga}/V_{eau}=1/6, tensio-actif=PVA (1g/100mL phase orga)

[b]Calculée selon l'équation suivante : $cap_{th} = (n_{SDM}/m_{mono})\times 1000$, où n_{SDM} = nombre de moles de SDM (mol) et m_{mono} = masse totale des monomères (g).

[c]Calculée selon l'équation suivante : $cap_{exp} = (\%\ N_{exp}/14)\times 10$, où $\%\ N_{exp}$ = pourcentage massique d'azote déterminé par analyse élémentaire.

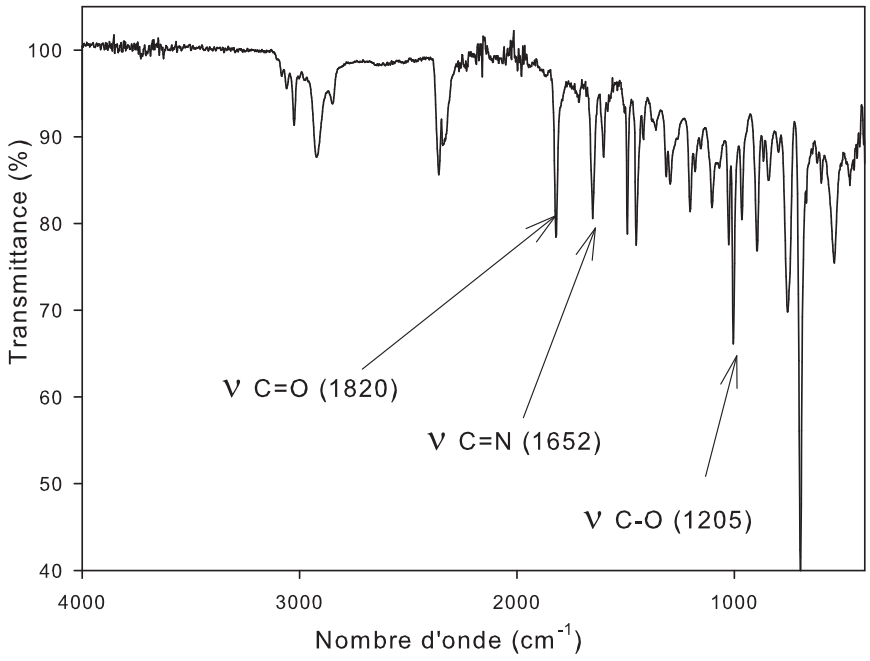


Figure II.18: Spectre infrarouge du support réticulé insoluble P(S-*co*-SDM-*co*-DVB)

Une étude sur l'évolution du taux de gonflement d'un support azlactone de capacité 0,70 mmol/g a été effectuée dans différents solvants (tableau II.2). Nous constatons que le support azlactone se comporte de la même manière que la résine de Wang. Malgré la faible capacité en sites azlactone, il gonfle peu dans l'éther diéthylique et de manière plus importante dans les solvants comme le dichlorométhane ou le THF.

D'autres mesures de taux de gonflement dans le dichlorométhane de supports préparés avec différentes proportions de SDM ont ensuite été réalisées. Le tableau II.3 montre une nette augmentation du taux de gonflement des billes dans le dichlorométhane avec

Tableau II.2: Taux de gonflement d'un support azlactone (0,70 mmol/g) et de la résine de Wang (1 mmol/g) dans différents solvants

Entrée	Solvant	Support azlactone	Résine de Wang
1	Ether diéthylique	2,2	2,8
2	Dichlorométhane	3,0	5,5
3	Toluène	3,1	4,0
3	THF	3,2	6,0

l'augmentation du nombre de motifs azlactone par gramme de résine. Cette propriété est très intéressante à double titre : plus il y a de sites azlactone dans les billes, plus la quantité de molécules organiques greffées sera importante et plus les billes gonflent dans un solvant organique, plus l'accessibilité des sites sera favorisée.

Tableau II.3: Taux de gonflement des premiers supports dans le dichlorométhane

Entrée	SDM (% mol)	Taux de gonflement (mL/g)
1	8	3,0
2	16	4,2
3	24	5,8

Ces premiers essais montrent que le changement d'un seul paramètre, le pourcentage molaire de SDM, affecte considérablement le rendement de la polymérisation et le taux de gonflement du support dans le dichlorométhane. De plus, il a été montré que la variation de nombreux paramètres tels que la vitesse d'agitation ou la géométrie du réacteur ont des conséquences sur les propriétés physico-chimiques des supports.[32–34,125] Cependant, à notre connaissance, aucune étude permettant de rationnaliser la relation paramètres de polymérisation en suspension / propriétés physico-chimiques des supports n'a été rapportée dans la littérature. C'est pourquoi, afin de réaliser l'étude la plus complète possible, nous avons ainsi mis en place une stratégie d'étude basée à la fois sur les différentes informations recueillies dans la littérature à propos de la polymérisation en suspension permettant de synthétiser des supports de type polystyrène fonctionnel faiblement réticulés et sur la méthodologie des plans d'expériences.

2.2.2 Mise en place d'un premier plan d'expériences

La conception, l'amélioration ou l'optimisation d'un produit ou d'un procédé nécessitent la réalisation d'expériences qui peuvent être planifiées de façon systématique et rationnelle dans le cadre d'un plan d'expériences[i]. Cette méthode permet tout d'abord

[i]Cette partie du travail a été réalisée en collaboration avec Alain Jouanneaux, LPEC UMR CNRS 6087 et IUT Mesures Physiques, Université du Maine, Le Mans

d'évaluer l'influence respective de chacun des paramètres d'un procédé, mais également de faire varier ces paramètres afin d'atteindre un optimum.[126]

Peu d'exemples d'utilisation de la méthodologie des plans d'expériences existent dans le domaine de la polymérisation en suspension. Nous pouvons toutefois citer quatre exemples. Le premier est l'étude de la polymérisation en suspension de la β-cyclodextrine et de l'épichlorhydrine par l'équipe de Isasi.[127] Dans ce cas, un plan d'expériences factoriel fractionnaire a permis aux auteurs de déterminer les meilleures conditions opératoires pour la synthèse de ce support à fonctionnalité β-cyclodextrine. Martin et Cuellar ont utilisé un plan factoriel fractionnaire pour étudier la synthèse par polymérisation en suspension de supports styréniques incorporant des particules magnétiques.[128] L'équipe de Cameron[129] a étudié l'effet de trois paramètres sur la polymérisation en suspension de styrène et divinylbenzène pour l'obtention de billes de poly(styrène-*co*-divinylbenzène) présentant une porosité permanente. Le plan factoriel 2^3 a permis d'évaluer l'influence de la quantité d'agent réticulant, la quantité et le type de porogène sur différentes propriétés liées à la porosité de ces résines P(S-*co*-DVB). Une dernière étude effectuée par l'équipe d'Hamielec[130] focalise un plan d'expériences bayésien sur une seule réponse : la polydispersité des billes de polystyrène réticulé avec du divinylbenzène.

2.2.2.a Définition des objectifs et des réponses

Il est nécessaire, en premier lieu, de définir le ou les objectifs en relation avec la problématique étudiée : il s'agit d'évaluer et de quantifier l'influence des différents paramètres, appelés « facteurs »[j], de la polymérisation en suspension sur les différentes propriétés physico-chimiques des supports ainsi obtenus. Ces propriétés physico-chimiques sont appelées « réponses »[k].

Notre objectif est la synthèse de billes de polystyrène faiblement réticulé et présentant la fonctionnalité azlactone pour des applications en synthèse organique supportée. Il est donc nécessaire que ce support présente des caractéristiques avantageuses pour l'application souhaitée :

- un bon rendement de polymérisation,
- une taille régulière et une distribution de taille monodisperse pour avoir un comportement physico-chimique uniforme et homogène,
- un taux de gonflement important dans un solvant usuel de la synthèse supportée : le dichlorométhane,
- une capacité en cycles azlactone supportés élevée ainsi qu'une accessibilité de ces sites importante lors d'une utilisation en synthèse supportée.

Pour chacune de ces caractéristiques, un protocole de mesure a été établi avec soin pour pouvoir évaluer chacun des lots de billes de la même manière. Les conditions opéra-

[j] Un facteur est une variable quantitative ou qualitative sur laquelle on agit au cours des différents essais constitutifs du plan d'expériences.

[k] Une réponse correspond à une propriété physico-chimique du support dont on analyse la variation en fonction de la variation des facteurs.

toires de ces analyses ainsi que les calculs sont regroupés dans la partie expérimentale 3 (Elaboration de supports à fonctionnalité azlactone, p. 162).

En particulier, l'accessibilité des sites azlactone a été calculée à partir de la capacité totale en sites azlactone ainsi que de la quantité de 4-fluorobenzylamine captée (figure II.19). L'atome de fluor porté par cette amine permet un dosage précis de cette quantité par analyse élémentaire du fluor dans la résine après réaction, puisqu'il s'agit d'un atome d'halogène qui n'était pas présent dans le support avant réaction.

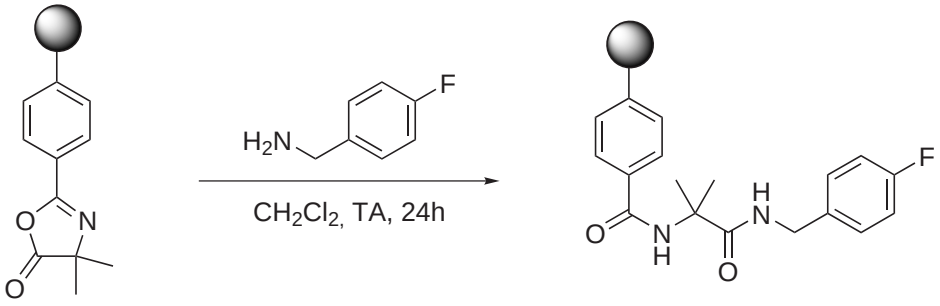


Figure II.19: Réaction entre un support réticulé insoluble à fonctionnalité azlactone et la 4-fluorobenzylamine

2.2.2.b Définition des facteurs

A partir des données de la littérature et des essais préliminaires, nous avons répertorié de manière rationnelle la grande majorité des facteurs impliqués dans une polymérisation en suspension. Ces dix facteurs, ainsi que les réponses attendues, sont résumés dans un diagramme des causes et des effets, ou diagramme de Ishikawa (figure II.20).

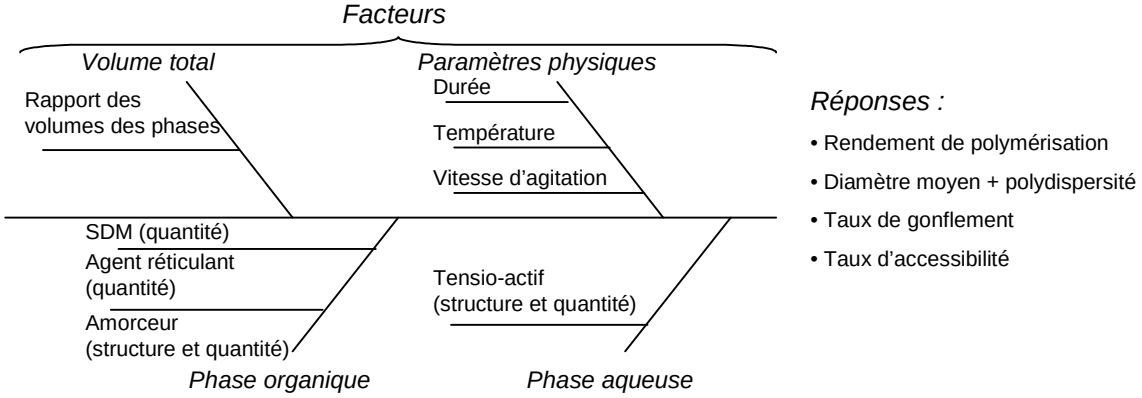


Figure II.20: Diagramme de Ishikawa pour la copolymérisation en suspension

Le domaine de validité des facteurs, correspondant au domaine expérimental exploré, doit être déterminé par l'intermédiaire de la définition des niveaux[1] pour chacun des facteurs. Nous avons choisi de n'en définir que deux par facteur (tableau II.4), étant

[1]Les niveaux sont les états distincts, quantitatifs ou qualitatifs, d'un facteur au cours du plan d'expériences.

donné le grand nombre de facteurs à étudier. Le choix des niveaux a été défini sur la base de ce qui a déjà été utilisé dans différents articles traitant de synthèse de supports par polymérisation en suspension.[31,33,125,131–136] De plus, à cause du grand nombre de facteurs mais également des premiers résultats expérimentaux, ce plan d'expériences a été considéré comme exploratoire et il a ensuite été nécessaire de réaliser un second plan d'expériences, focalisé sur les facteurs qui se sont révélés les plus influents dans le premier plan d'expériences.

Tableau II.4: Plan 1 – Facteurs et niveaux

	Facteur	Unité	Niveau bas	Niveau haut
A	Vo/Va	rapport volumique	0,07	0,17
B	Quantité de SDM	% mol	8	43
C	Tensio-actif (quantité)	g/100 mL de phase orga	0,5	1,5
D	Tensio-actif (nature)	–	PVA[a]	PVP
E	Amorceur (quantité)	% (m/m monomères)	0,1	1,5
F	Amorceur (nature)	–	BPO	AIBN
G	Durée	h	6	9
H	Température	°C	80	100
I	Vitesse d'agitation	tpm	500	1500
J	Quantité de DVB	% mol	2	10

[a]PVA : poly(alcool vinylique), PVP : polyvinylpyrrolidone, AIBN : 2,2'-azobisisobutyronitrile, BPO : peroxyde de benzoyle.

2.2.2.c Définition du modèle empirique

Nous venons de définir dix facteurs à deux niveaux par facteur. En théorie, le plan complet comporte 2^{10}, soit 1024 essais à réaliser pour tester toutes les combinaisons possibles de niveaux des facteurs. Expérimentalement, il n'est pas concevable de réaliser autant d'essais. La méthodologie des plans d'expériences permet de réduire le nombre d'expériences à une valeur plus abordable, qui va dépendre principalement des contraintes économiques (temps, ...) et de la qualité des informations que l'on cherche à obtenir. On réalise alors un plan fractionnaire. L'objectif de ce premier plan, appelé plan de criblage, est d'obtenir une estimation de l'influence de chacun des facteurs sur les différentes réponses, de façon à pourvoir les hiérarchiser. Un modèle additif sans couplage entre facteurs a été choisi pour modéliser les données expérimentales et accéder aux effets moyens de chaque facteur :

$$Y_{mod} = \bar{Y}_{exp} + aA + bB + cC + \ldots + jJ$$

où Y_{mod} = réponse calculée ;
$\bar{Y}_{exp}$ = moyenne des réponses expérimentales ;
a à j = effets moyens des facteurs A à J.

L'effet du facteur sur la réponse représente l'impact positif ou négatif de cet effet sur la réponse étudiée, ainsi que son importance. Le calcul de l'effet moyen de chaque facteur est effectué de la manière suivante :

$$a = \frac{1}{n}\left(\sum_{n} A_{NH} - \sum_{n} A_{NB}\right)$$

où n = nombre total d'expériences ;
A_{NH} = valeur des réponses pour le niveau haut du facteur A ;
A_{NB} = valeur des réponses pour le niveau bas du facteur A.

Le modèle contenant 11 coefficients (10 effets, a à j, et la valeur moyenne $\bar{Y}_{exp}$), le plan d'expériences devra comporter au moins 11 essais indépendants. Parmi les plans fractionnaires possibles, on rencontre soit les plans fractionnaires factoriels pour lesquels le nombre d'essais est une puissance de 2 (4, 8, 16, ... essais), soit les plans de Plackett–Burmann dont le nombre d'essais est un multiple de 4 (4, 8, 12, 16, ...). Dans notre étude, la matrice L_{12} de Plackett–Burmann,[137] comprenant 12 essais, est donc particulièrement bien adaptée. Ces matrices de Plackett–Burmann, construites avec des -1 et des +1, ont des propriétés mathématiques idéales : elles conduisent à une incertitude minimale sur les coefficients du modèle, et la prédiction des réponses est maximale pour n'importe quelle combinaison. La matrice tabulée L_{12} de Plackett–Burmann est présentée dans la partie expérimentale 4.1 p.165.

2.2.2.d Expérimentation et analyse des résultats

Pour passer à la matrice d'expériences à réaliser, il suffit de remplacer les -1 par la valeur du niveau bas du facteur et les +1 par celle du niveau haut. Notre première matrice d'expériences présente donc 12 lignes et 10 colonnes (tableau II.5). Pour éviter tout risque d'erreur systématique due à des variations éventuelles de facteurs non contrôlés (variation de la température ambiante, du degré d'humidité, ...), les essais ont été effectués selon un ordre aléatoire. Les essais ainsi que les résultats expérimentaux associés sont présentés dans le tableau II.5.

Tableau II.5: Plan 1 – Essais et résultats expérimentaux

Essai	Ordre de réalisation	Facteurs										Réponses			
		A[a]	B	C	D	E	F	G	H	I	J	Rendement (%)	Taux de gonflement[c] (mL/g)	Taux d'accessibilité[d] (%)	Morphologie[b]
1	6	0,07	8	0,5	PVA	0,1	BPO	6	80	500	2	0	nd	nd	nd
2	4	0,17	8	1,5	PVA	0,1	BPO	9	100	1500	2	1	nd	nd	agrégats
3	12	0,17	43	0,5	PVP	0,1	BPO	6	100	1500	10	0	nd	nd	nd
4	7	0,07	43	1,5	PVA	1,5	BPO	6	80	1500	10	39	5,9	73	poudre
5	5	0,17	8	1,5	PVP	0,1	AIBN	6	80	500	10	0	nd	nd	nd
6	9	0,17	43	0,5	PVP	1,5	BPO	9	80	500	2	48	8,5	82	agrégats
7	1	0,17	43	1,5	PVA	1,5	AIBN	6	100	500	2	68	6,5	83	billes
8	8	0,07	43	1,5	PVP	0,1	AIBN	9	80	1500	2	9	8,4	74	agrégats
9	11	0,07	8	1,5	PVP	1,5	BPO	9	100	500	10	32	4,2	68	agrégats
10	3	0,07	8	0,5	PVP	1,5	AIBN	6	100	1500	2	32	nd	nd	poudre
11	10	0,17	8	0,5	PVA	1,5	AIBN	9	80	1500	10	45	2,9	71	agrégats
12	2	0,07	43	0,5	PVA	0,1	AIBN	9	100	500	10	23	3,7	75	agrégats

[a]A : Vo/Va ; B : quantité de SDM ; C : quantité de tensio-actif ; D : nature de tensio-actif ; E : quantité d'amorceur ; F : nature de l'amorceur ; G : durée ; H : température ; I : vitesse d'agitation ; J : quantité de DVB.

[b]nd : non déterminé.

[c]Déterminé dans le dichlorométhane.

[d]Déterminé par réaction avec 2 eq. de 4-fluorobenzylamine dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 24h.

Dans ce tableau II.5, on constate que les réponses initialement prévues n'ont pas pu être toutes mesurées. En effet, certaines combinaisons de ce plan n'ont pas conduit à des supports sous forme de billes. Il était donc impossible de mesurer certaines réponses.

La qualité descriptive du modèle choisi peut cependant être évaluée par le calcul du coefficient R^2 pour certaines réponses comme le rendement, le taux de gonflement ou le taux d'accessibilité, dont les valeurs ont été portées à zéro pour les calculs lorsque les réponses n'ont pas pu être mesurées :

$$R^2 = \frac{\sum_{i=1}^{n} \left(Y_{mod(i)} - \bar{Y}_{mod}\right)^2}{\sum_{i=1}^{n} \left(Y_{exp(i)} - \bar{Y}_{exp}\right)^2}$$

où $Y_{mod(i)}$ = réponse calculée ;
$\bar{Y}_{mod}$ = moyenne des réponses calculées ;
$Y_{exp(i)}$ = réponse expérimentale ;
$\bar{Y}_{exp}$ = moyenne des réponses expérimentales.
R^2 est compris dans l'intervalle [0,1]. Plus R^2 est proche de 1, plus le modèle peut être considéré comme fiable. On constate donc dans le tableau II.6 que le modèle linéaire est un modèle plutôt satisfaisant pour trois réponses, malgré les nombreux échecs parmi les différents essais.

Tableau II.6: Plan 1 – Effets moyens des facteurs et R^2 associé pour chacune des trois réponses

Réponses	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	R^2
Rendement (%)	2,2	6,4	0,1	-4,6	19,2	4,7	1,6	1,2	-3,7	-1,6	0,998
Taux de gonflement (mL/g)	-0,4	2,2	0,8	0,2	1,3	0,2	1,3	-0,9	-0,5	-0,6	0,990
Taux d'accessibilité (%)	7	28	8	-8	21	8	21	-8	-8	3	0,987

Dans le tableau II.6, l'unité des coefficients de chaque facteur est celle de la réponse associée. La figure II.21 représente les effets moyens normés des facteurs pour les trois réponses, ce qui permet de les comparer plus facilement entre eux.

La difficulté est ensuite de déterminer la combinaison de facteurs permettant de trouver le meilleur compromis entre les différentes réponses. L'histogramme II.21 permet de déterminer facilement la combinaison de facteurs répondant au mieux à l'objectif visé. Dans notre problématique, l'objectif est de maximiser chacune des réponses, il suffit alors, par simple lecture de l'histogramme, de donner au facteur la valeur du niveau haut (tableau II.4) si l'effet est positif, et la valeur du niveau bas si l'effet est négatif. On détermine alors la meilleure combinaison de facteurs permettant de maximiser chacune des réponses. Ces combinaisons sont reportées dans le tableau II.7 et seront utilisées pour élaborer le second plan d'expériences, étant donné les limites du premier.

Tout d'abord, on constate que le facteur A, la dilution de la phase organique dans la phase aqueuse, ne semble pas être un facteur prédominant sur le rendement, le taux d'accessibilité et le taux de gonflement. En revanche, Dowding et Vincent[125] ont montré

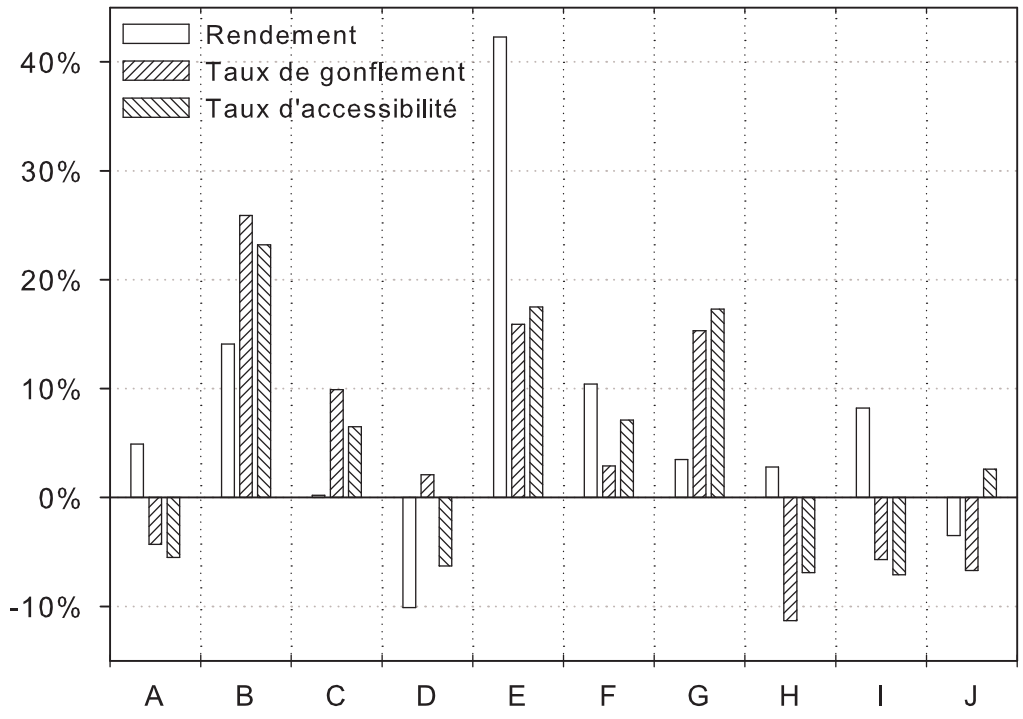


Figure II.21: Plan 1 – Effets normés des facteurs

Tableau II.7: Plan 1 – Meilleures valeurs des facteurs pour maximiser les réponses

Réponses	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
Rendement	IF[a]	43%	IF	PVA	1,5%	AIBN	IF	IF	1500 tpm	IF
Taux de gonflement	IF	43%	1,5%	IF	1,5%	AIBN	9h	80°C	IF	2%
Taux d'accessibilité	IF	43%	1,5%	PVA	1,5%	AIBN	9h	80°C	500 tpm	IF

[a]IF : influence faible (effet normé du facteur inférieur à un seuil fixé arbitrairement à 6%).

que ce facteur peut influencer la distribution de taille des particules. Ce paramètre a donc été conservé en tant que facteur pour le plan 2, en redéfinissant ses niveaux autour de la valeur qui a conduit aux meilleurs résultats dans le plan 1 (tableau II.5, essai 7, Vo/Va = 0,17).

Concernant les facteurs C et E, les quantités de tensio-actif et d'amorceur, les niveaux bas ont été définis à des valeurs beaucoup trop faibles, ce qui a conduit à des rendements insuffisants ou à des polymères sous forme d'agrégats.

La quantité de SDM (facteur B) a également été maintenue en tant que facteur, même si le niveau haut, 43%, est recommandé pour l'obtention de supports à capacité élevée en cycles azlactone. En effet, il est utile et intéressant de mesurer les effets de la présence d'un tel monomère fonctionnel sur les propriétés des billes. Par ailleurs, ce niveau haut a été rabaissé à 20%, du fait de la disponibilité limitée de SDM.

Enfin, d'après le tableau II.7, on remarque une divergence pour la valeur du niveau du facteur I (la vitesse d'agitation), dont la valeur haute favorise un rendement élevé alors que la valeur basse favorise le taux d'accessibilité. Etant donné que cette dernière réponse est plus importante que le rendement pour l'application en synthèse en phase solide souhaitée, la vitesse a été maintenue en tant que facteur et ses niveaux redéfinis autour du niveau bas précédent (500 tpm).

2.2.2.e Validation du modèle et conclusion

Malgré les difficultés rencontrées au cours de la réalisation de ce plan d'expériences, il a été possible d'exploiter les résultats afin de mieux appréhender le second plan d'expériences. En effet, chacune des trois réponses qu'il a été possible de modéliser à l'aide d'un modèle linéaire a montré un coefficient R^2 excellent (très proche de 1) ce qui valide le choix de ce modèle.

Toutes les réponses définies lors de l'élaboration de la matrice d'expériences n'ont pas pu être mesurées car dans certains cas, nous n'avons pas obtenu de support réticulé insoluble sous forme de billes. La difficulté vient principalement de ce qui différencie notre système de ceux étudiés dans la littérature : le monomère fonctionnel SDM. En effet, l'introduction de ce monomère entraîne d'autres changements qui perturbent le cours normal d'une polymérisation en suspension du styrène avec le divinylbenzène. La construction d'un second plan d'expériences, présentant moins de facteurs et avec des niveaux plus resserrés, a pour but de trouver une solution pour parvenir à élaborer des supports réticulés insolubles à fonctionnalité azlactone sous forme de billes.

2.2.3 Réalisation d'un second plan d'expériences

Nous avons suivi la même méthodologie pour élaborer ce second plan d'expériences, en se basant sur l'étude précédente.

2.2.3.a Définition des objectifs et des réponses

Les objectifs sont inchangés par rapport au plan 1 ; il s'agit de synthétiser des billes de polymère pour la synthèse supportée. Les critères sont rappelés dans le tableau II.8 suivant :

Tableau II.8: Objectifs recherchés pour chaque réponse

Réponse	Objectif
Rendement	100%
Diamètre moyen en nombre $\overline{D_n}$	Entre 100 et 300 μm
Polydispersité (PDI)	Minimale (proche de 1)
Taux de gonflement	Maximal
Taux d'accessibilité	100%

Ces réponses, précédemment définies, peuvent être classées en deux catégories. Tout d'abord, le diamètre moyen en nombre ($\overline{D_n}$) des billes, la polydispersité et le rendement de la polymérisation peuvent être regroupés dans la catégorie « propriétés physiques ». Une deuxième catégorie, appelée « propriétés pour la SPS » et relative à l'application souhaitée, regroupe le taux de gonflement et le taux d'accessibilité des supports.

2.2.3.b Définition des facteurs

Cinq facteurs du plan 1 ont été conservés : Vo/Va, la quantité de SDM, la quantité de tensio-actif, la quantité d'amorceur et la vitesse d'agitation. Un facteur supplémentaire a été ajouté : une durée de stabilisation de 30 minutes entre les deux phases avant le début du chauffage pour démarrer la polymérisation. Ce paramètre a été introduit par l'équipe de Bradley[132] dans la synthèse en parallèle de différents supports polystyrène. Les autres paramètres ont été fixés à la valeur recommandée par le plan 1 : la nature du tensio-actif (PVA), la nature de l'amorceur (AIBN), la quantité de DVB (2%), la température (80°C) et la durée de polymérisation (8h). Les nouveaux facteurs et leurs niveaux sont résumés dans le tableau II.9.

2.2.3.c Expérimentation et modélisation

Un plan d'expériences factoriel fractionnaire[138,139] dénommé 2^{6-3} et comportant 8 essais a été établi à partir des six facteurs et de leurs deux niveaux. Pour chaque réponse définie dans le tableau II.8, l'influence des 6 facteurs a été évaluée à l'aide d'un modèle

Tableau II.9: Plan 2 – Facteurs et niveaux

	Facteur	Unité	Niveau bas	Niveau haut
A	Vo/Va	rapport volumique	0,15	0,20
B	Quantité de SDM	% mol	8	20
C	Tensio-actif (quantité)	g/100 mL de phase aqueuse	0,2	0,5
D	Amorceur (quantité)	% (m/m monomères)	1	1,5
E	Vitesse d'agitation	tpm	400	600
F	Stabilisation	min	0	30

linéaire empirique de la même forme que celui utilisé dans le premier plan. La matrice d'expériences et les réponses expérimentales associées sont présentées dans le tableau II.10. La matrice complète 2^3, qui permet d'obtenir le plan factoriel fractionnaire 2^{6-3} utilisé ici, est présentée dans la partie expérimentale 4.2 p.165.

Nous pouvons constater, d'après les données brutes de ce tableau, que chacun des essais de ce plan d'expériences conduit bien à des supports sous forme de billes, contrairement au premier plan d'expériences. Dans tous les cas également, le taux d'accessibilité est supérieur ou égal à 95%. Pour les autres réponses, la tendance générale montre immédiatement qu'il sera nécessaire de parvenir à un compromis concernant les niveaux des facteurs pour synthétiser des supports correspondant aux critères précédemment définis.

Tableau II.10: Plan 2 – Essais et résultats expérimentaux

Essai	Ordre de réalisation	Facteurs						Réponses				
		A[a]	B	C	D	E	F	Rendement (%)	$\overline{D_n}$ (mm)	PDI[b]	Taux de gonflement (mL/g)[c]	Taux d'accessibilité (%)[d]
1	8	0,15	8	0,2	1	600	30	32	0,69	1,61	7,6	98
2	3	0,20	8	0,2	1,5	400	0	48	0,87	1,06	5,7	100
3	6	0,15	20	0,2	1,5	400	30	85	0,37	1,18	4,1	100
4	4	0,20	20	0,2	1	600	0	48	0,19	1,06	5,4	100
5	2	0,15	8	0,5	1,5	600	0	61	0,54	1,14	5,0	100
6	7	0,20	8	0,5	1	400	30	84	0,74	1,17	5,0	95
7	1	0,15	20	0,5	1	400	0	70	0,63	1,18	5,7	100
8	5	0,20	20	0,5	1,5	600	30	90	1,08	1,05	3,0	96

[a]A : Vo/Va ; B : quantité de SDM ; C : quantité de tensio-actif ; D : quantité d'amorceur ; E : vitesse d'agitation ; F : temps de stabilisation.
[b]PDI : polydispersité. PDI = $\bar{D}_w/\bar{D}_n$ où $\bar{D}_w$=diamètre moyen en poids et $\bar{D}_n$=diamètre moyen en nombre.
[c]Déterminé dans le dichlorométhane.
[d]Déterminé par réaction avec 2 eq. de 4-fluorobenzylamine dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 24h.

2.2.3.d Analyse des résultats

Les effets des six facteurs, calculés à l'aide du modèle linéaire, ainsi que les coefficients R^2 pour chaque réponse sont regroupés dans le tableau II.11.

Tableau II.11: Plan 2 – Effets moyens des facteurs et R^2 associé

Réponses	A	B	C	D	E	F	R^2
Propriétés physiques							
Rendement (%)	2,75	8,50	11,50	6,25	-7,00	8,00	0,94
$\overline{D_n}$ (mm)	0,08	-0,07	0,11	0,08	-0,01	0,08	0,53
PDI	-0.10	-0.06	-0.05	-0.07	0.03	0.07	0.93
Propriétés pour la SPS							
Taux de gonflement (mL/g)	-0.46	-0.60	-0.55	-0.71	0.02	-0.2	0.95
Taux d'accessibilité (%)	-0.90	0.22	-0.90	0.22	-0.19	-1.31	0.90

Dans la première catégorie de réponses (« propriétés physiques »), la qualité descriptive du modèle concernant le diamètre moyen en nombre $\overline{D_n}$ des billes est peu satisfaisante (0,53). Cela est probablement dû à l'existence d'interactions entre facteurs qui ne sont pas prises en compte dans le modèle et qui ne peuvent pas être négligées. Cependant, pour toutes les autres réponses, les coefficients R^2 associés au modèle choisi sont supérieurs à 0,90. Donc pour ces quatres réponses, les modèles linéaires associés peuvent être exploités pour rechercher la meilleure combinaison de facteurs répondant simultanément aux critères indiqués dans le tableau II.8.

L'histogramme de la figure II.22 montre les effets normés des facteurs pour chacune des quatre réponses dont le coefficient R^2 est suffisamment élevé (rendement, polydispersité, taux de gonflement et taux d'accessibilité). La combinaison optimale ne pourra être que le résultat d'un compromis sur la valeur des facteurs pour pouvoir satisfaire tous les critères précédemment définis. Par exemple, le niveau bas du facteur A (Vo/Va) conduit à une opposition entre l'objectif d'une réponse maximale pour les taux de gonflement et d'accessibilité et l'objectif d'une réponse minimale pour la polydispersité. De plus, ce niveau bas ne favorise pas un rendement de polymérisation élevé. Il est donc nécessaire de hiérarchiser l'importance des réponses et de trouver une combinaison de facteurs permettant de satisfaire au mieux les différents critères indiqués dans le tableau II.8. Cette combinaison optimale peut être obtenue en utilisant la fonction de désirabilité, qui est un outil efficace permettant la recherche d'un compromis entre plusieurs réponses.[140]

2.2.3.e Recherche d'une combinaison optimale à l'aide de la fonction de désirabilité

La désirabilité représente le degré d'accord entre les objectifs annoncés et le niveau des réponses modélisées.[140] Un indice de satisfaction de 100% est obtenu lorsque tous les

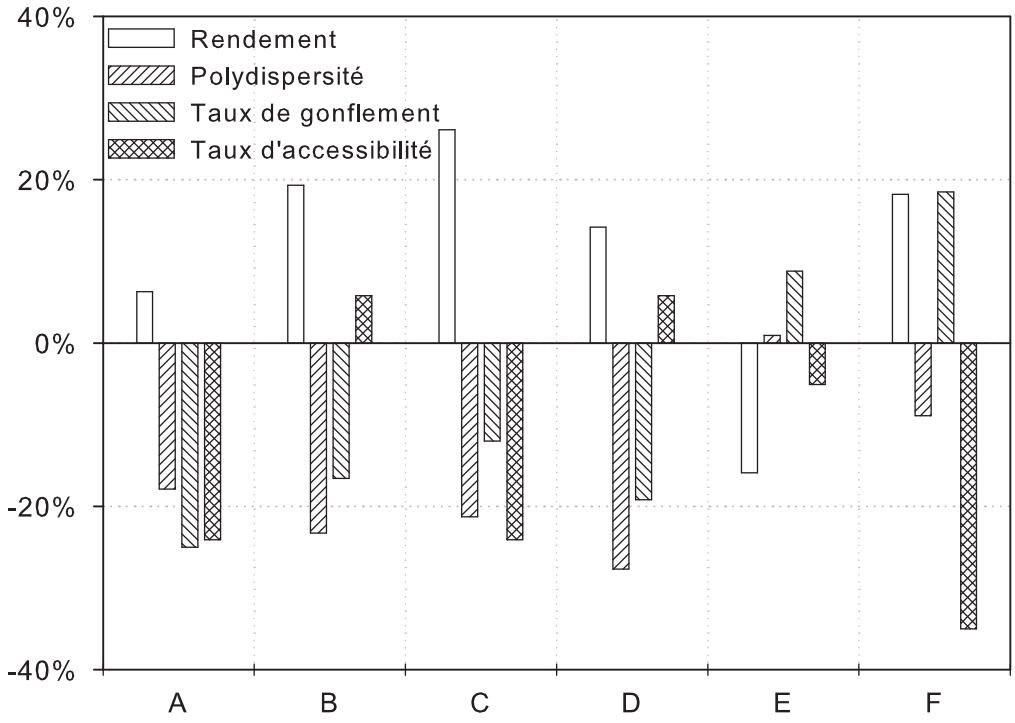


Figure II.22: Plan 2 – Effets normés des facteurs

objectifs sont pleinement atteints. En revanche, il est égal à zéro si la valeur des réponses est en dehors de l'intervalle de tolérance qui lui est associé.

La recherche d'un optimum multi-critères s'effectue en trois étapes :

1. Les réponses étudiées sont transformées à partir de fonctions de désirabilité individuelle, dont la nature dépend des objectifs de l'étude (recherche d'un extremum ou d'une valeur nominale). Cette transformation peut être représentée sous la forme d'un graphique.
2. La fonction de désirabilité globale est définie comme la moyenne géométrique des différentes fonctions de désirabilité individuelle, éventuellement pondérées de coefficients pour tenir compte de l'influence relative des réponses.
3. Le niveau optimal des facteurs est recherché pour maximiser la fonction de désirabilité globale.

L'expression mathématique des fonctions de désirabilité individuelle ainsi que la fonction de désirabilité globale sont fournies par Derringer et Suich.[140] Deux types de fonctions de désirabilité individuelle (figure II.23) sont à introduire, selon les objectifs :

– La fonction appelée *the-larger-the-best* (LTB) est choisie lorsque l'objectif visé est une réponse supérieure à un seuil (figure II.23a) :
Cette fonction est utilisée pour les réponses qui doivent être maximisées (rendement, taux de gonflement et taux d'accessibilité). Elle est définie de la manière suivante :

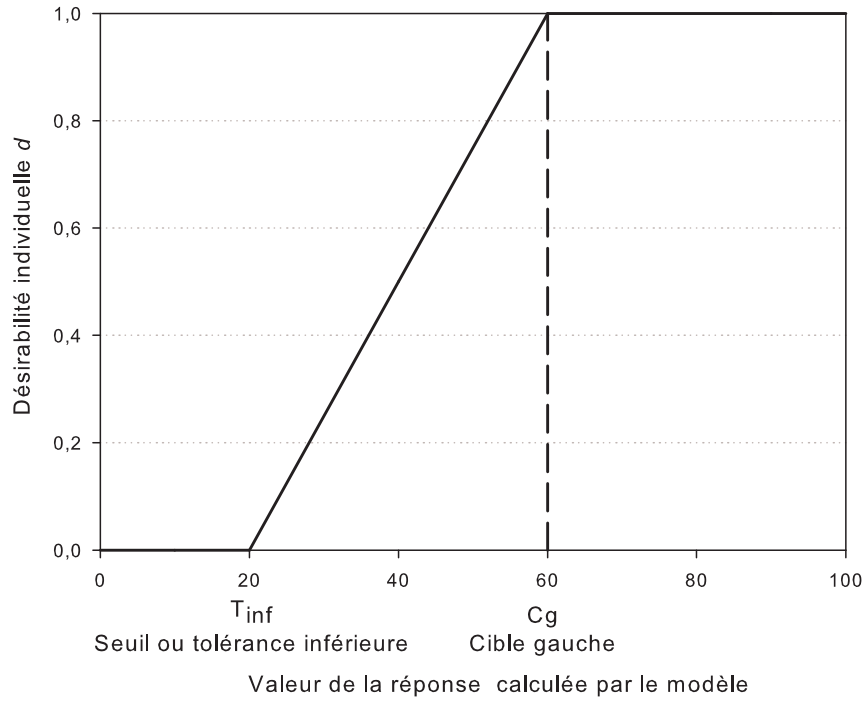
$$d = \begin{cases} 0 & \text{pour } \hat{Y} \leq T_{inf} \\ \dfrac{\hat{Y} - T_{inf}}{C_g - T_{inf}} & \text{pour } T_{inf} \leq \hat{Y} \leq C_g \\ 1 & \text{pour } \hat{Y} \geq C_g \end{cases}$$

où $\hat{Y}$ = valeur calculée par le modèle ;
T_{inf} = seuil ou tolérance inférieure ;
C_g = cible gauche, qui est égale à la plus grande valeur de la réponse observée lors de l'expérimentation.

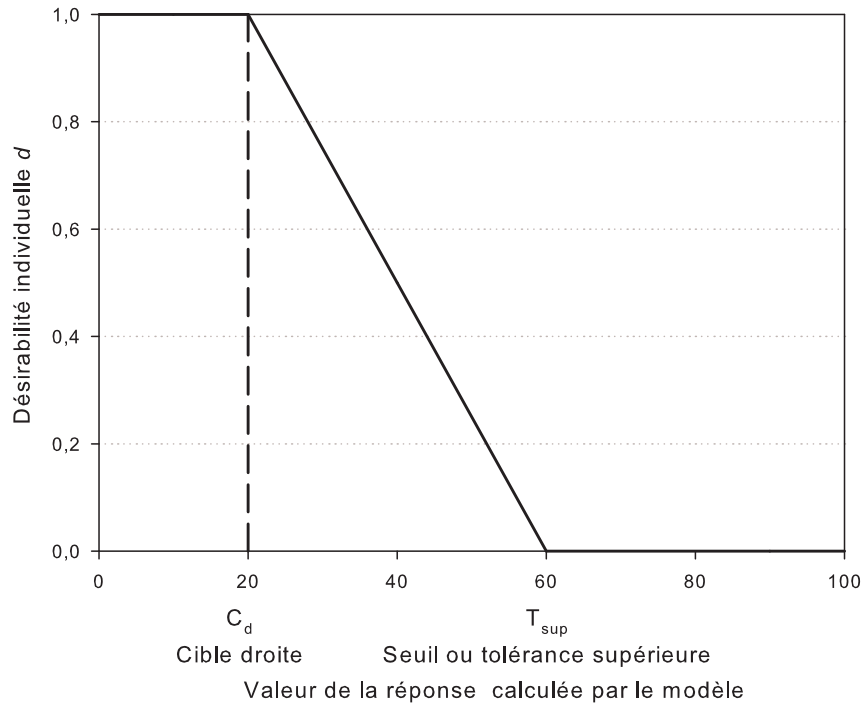
– La fonction appelée *the-smaller-the-best* (STB) est choisie lorsque l'objectif est une réponse inférieure à un seuil (figure II.23b) :
Cette fonction est utilisée pour la réponse qui doit être minimisée (polydispersité). Elle est définie de la manière suivante :

$$d = \begin{cases} 1 & \text{pour } \hat{Y} \leq C_d \\ \dfrac{\hat{Y} - T_{sup}}{C_d - T_{sup}} & \text{pour } C_d \leq \hat{Y} \leq T_{sup} \\ 0 & \text{pour } \hat{Y} \geq T_{sup} \end{cases}$$

où $\hat{Y}$ = valeur calculée par le modèle ;
C_d = cible droite, qui est égale à la plus petite valeur de la réponse observée lors de l'expérimentation ;
T_{sup} = seuil ou tolérance supérieure.



(a) Réponse supérieure à un seuil



(b) Réponse inférieure à un seuil

Figure II.23: Les deux principales fonctions de désirabilité individuelle[140]

La fonction globale de désirabilité est définie de la manière suivante :

$$D = (d_1^{p_1} \times d_2^{p_2} \times \cdots \times d_i^{p_i} \times \cdots \times d_n^{p_n})^{\frac{1}{\sum p_i}}$$

où d_i = désirabilité de la réponse i ;
p_i = coefficient de pondération de la réponse i.

Comme nous l'avons vu précédemment, les réponses rendement, taux de gonflement et taux d'accessibilité doivent être maximisées. Nous définissons donc un seuil de tolérance inférieure ainsi qu'une cible gauche pour ces réponses. De la même manière, la polydispersité devant être minimisée, nous définissons une cible droite, ainsi qu'un seuil de tolérance supérieure pour cette réponse. Des coefficients de pondération sont enfin appliqués, pour favoriser la réponse taux d'accessibilité, qui est une propriété particulièrement importante pour l'application en synthèse en phase solide. Viennent ensuite le rendement et le taux de gonflement. La polydispersité est affectée d'un coefficient de pondération moins important car cette propriété affecte peu le comportement global des supports pour l'application souhaitée. Ces différentes informations sont résumées dans le tableau II.12.

Tableau II.12: Paramètres de la fonction de désirabilité

	Rendement (%)	Taux de gonflement (mL/g)	PDI[a]	Taux d'accessibilité (%)
Fonction de désirabilité individuelle	LTB[b]	LTB	STB[c]	LTB
Tolérance inférieure	25	4	-	95
Cible gauche	90	7,61	-	100
Cible droite	-	-	1,04	-
Tolérance supérieure	-	-	1,10	-
Coefficients de pondération	2	2	1	3

[a]PDI : polydispersité.
[b]LTB : *the-larger-the-best*.
[c]STB : *the-smaller-the-best*.

Grâce à la fonction solveur d'Excel®, la maximisation de la fonction de désirabilité globale permet d'obtenir la combinaison des six facteurs. Cette combinaison reflète le meilleur compromis possible pour répondre au mieux aux différents objectifs simultanément. Les conditions expérimentales ainsi que les résultats calculés et expérimentaux sont présentés dans le tableau II.13. Dans la première partie de ce tableau, la correspondance entre le niveau, compris entre -1 et +1, et sa valeur réelle, avec son unité propre, est effectuée. Les calculs correspondant au passage en coordonnées réelles sont développés dans la partie expérimentale 4.3 p.166.

Un essai de validation a alors été réalisé pour cette combinaison de facteurs. Les valeurs mesurées sont fournies dans ce même tableau II.13. Nous remarquons un bon accord entre les valeurs des réponses expérimentales et celles fournies par le modèle linéaire pour la polydispersité et le taux d'accessibilité. L'écart est plus significatif pour le taux de gonflement, et assez important pour le rendement, ce qui montre la limite d'exploitation du modèle linéaire, qui correspond à la forme la plus simple des modèles empiriques

employés dans la méthodologie des plans d'expériences. Toutefois, au niveau expérimental, le rendement de la polymérisation est très satisfaisant (92% sur 5,8 g).

Tableau II.13: Résultats expérimentaux de l'étape de validation

Facteurs	A	B	C	D	E	F
Niveau	0,7	1	0,5	-1	-1	-1
Valeur réelle	0,19	0,2	0,27	0,01	400	0

Réponses	Rendement (%)	Diamètre (mm)	PDI[a]	Taux de gonflement (mL/g)	Taux d'accessibilité (%)
Calculée	62	nd[b]	1,04	5,5	100
Expérimentale	**92**	**0,73**	**1,02**	**5,0**	**100**

[a]PDI : polydispersité.
[b]nd : non déterminé en raison de l'insuffisance du modèle linéaire.

2.2.3.f Conclusion

Ce second plan d'expériences a permis de définir et de tester une combinaison des niveaux des facteurs qui a conduit à l'obtention d'un lot de billes à fonctionnalité azlactone avec des propriétés remarquables en terme de gonflement dans le dichlorométhane et d'accessibilité des sites immobilisés pour une molécule en solution. Nous avons obtenu des **billes monodisperses de 730 μm**, avec une capacité de **1,57 mmol/g**, dont le **taux de gonflement dans le dichlorométhane est comparable à celui des supports commerciaux** (5,0 mL/g) et dont les **sites azlactone immobilisés sont accessibles à 100%**.

La méthodologie des plans d'expériences est une approche pragmatique : l'objectif de l'étude n'était pas d'obtenir une excellente modélisation des données, mais d'obtenir des supports sous forme de billes présentant des propriétés optimales pour l'application en synthèse en phase solide souhaitée. La combinaison de facteurs déterminée à l'aide des modèles linéaires et des fonctions de désirabilité répond donc de façon plus que satisfaisante aux objectifs fixés initialement.

2.2.4 Conclusion

Grâce à la méthodologie des plans d'expériences, nous avons pu étudier et optimiser la copolymérisation en suspension du monomère fonctionnel 2-vinyl-4,4-diméthylazlactone avec le styrène et le divinylbenzène. Nous avons ainsi obtenu les meilleures conditions opératoires pour obtenir des supports d'une grande qualité pour une application en synthèse en phase solide.

2.3 Synthèse, caractérisation et valorisation de polyHIPE®

Comme nous l'avons vu précédemment, la morphologie des supports utilisés pour capter des nucléophiles, et notamment les amines, sont le plus souvent sous forme de billes de polystyrène réticulé. Plusieurs fonctionnalités supportées ont été utilisées pour capter ces amines (figure II.24) : isocyanate,[40,141,142] aldéhyde,[143–145] chlorure d'acide,[141,146] anhydride[147] et azlactone (voir le paragraphe « Synthèse et caractérisation de supports à fonctionnalité azlactone » de ce chapitre p.45). Les billes de polystyrène faiblement réticulé, également appelées supports de type gel, ne comportent en général que 2% de divinylbenzène. L'accessibilité des sites réactifs immobilisés pour ces supports de type gel est très fortement dépendante de leur taux de gonflement dans le solvant utilisé, ce qui limite leur utilisation. Avec les billes de polystyrène hautement réticulé qui présentent une porosité permanente, aussi appelée supports macroporeux, le caractère rigide de la matrice permet de s'affranchir de la nécessité de gonflement du support dans le solvant. Ces supports ont une compatibilité plus étendue avec les solvants organiques que les supports de type gel. Cependant, les sites réactifs immobilisés ne sont accessibles que par diffusion.

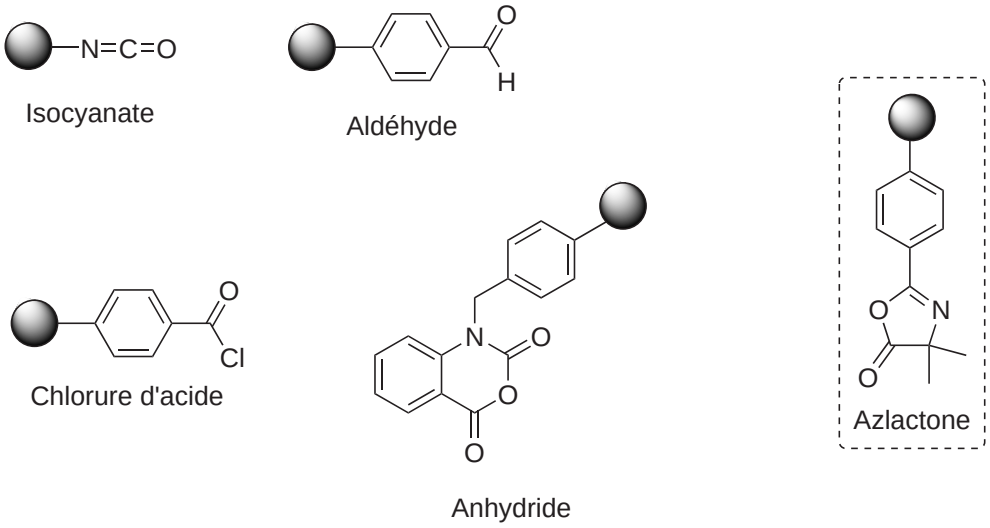


Figure II.24: Supports acylants commerciaux et azlactone

Les supports sous forme de billes de polymère fonctionnalisé est limitée à une utilisation en *batch* car (i) les billes de type gel ont une faible résistance mécanique une fois gonflées de solvant, et (ii) les billes macroporeuses induisent un effet de canal si elle sont confinées dans une colonne. Cet effet se traduit pas un passage de la solution à purifier uniquement entre les billes et non à l'intérieur de celles-ci.

Des études récentes ont montré la compatibilité des monolithes[104,105] et des polyHIPE®[148] avec une utilisation en *scavenging* en flux continu pour des purifications à haut débit. Les polyHIPE® sont de polymères ultraporeux issus de la polymérisation radicalaire d'une émulsion inverse hautement concentrée (*High Internal Phase Emulsion* ou HIPE). La société Unilever a découvert et baptisé les polyHIPE®, qu'elle a protégé d'un brevet déposé

en 1982.[149] Les propriétés physiques des ces matériaux sont remarquables : une densité très faible, de l'ordre de 0,1 g/cm^3, un volume de vide supérieur à 90%, une structure complètement interconnectée et une grande accessibilité des sites immobilisés. Les capacités en sites réactifs peuvent atteindre 5 mmol/g dans le cas des polyHIPE®[150] alors que les monolithes décrits dans la littérature présentent souvent des capacités nettement plus faibles en sites réactifs (0,8–1 mmol/g).[104] Nous nous sommes donc tournés vers l'élaboration de polyHIPE® à fonctionnalité azlactone.

La fonctionnalisation d'un polyHIPE® peut être effectuée de trois manières distinctes :
- la post-fonctionnalisation d'un polyHIPE® préformé,
- le greffage d'une chaîne macromoléculaire à la surface d'un polyHIPE® préformé,
- la copolymérisation d'un monomère fonctionnel avec le divinylbenzène durant la synthèse du polyHIPE®.

Compte tenu de l'existence d'une méthode robuste pour la synthèse du monomère fonctionnel SDM, nous avons retenu cette dernière approche. Plusieurs équipes ont également choisi cette approche pour la synthèse de polyHIPE® fonctionnels. Ainsi, l'équipe de Barbetta[151] a synthétisé des polyHIPE® à fonctionnalité chlorure de benzyle en utilisant le chlorure de 4-vinylbenzyle (VBC) comme comonomère. L'équipe de Deleuze a décrit l'utilisation de polyHIPE® fonctionnalisés en isocyanate[152] et bromoester.[153] Mis à part les polyHIPE® fonctionnalisés en isocyanate, aucune étude à ce jour n'a porté sur l'élaboration de polyHIPE® *scavengers* de nucléophiles grâce à l'utilisation d'un comonomère fonctionnel. Nous avons vu dans la partie bibliographique de ce chapitre que la fonctionnalité azlactone peut être incorporée dans divers types de supports, mais il n'avait jamais été décrit de polyHIPE® présentant la fonctionnalité azlactone. L'équipe de Fréchet[104,105] décrit la préparation de monolithes sur lesquels ont été greffées des chaînes de polymère présentant le cycle azlactone. Ces monolithes ont pu être utilisés dans une configuration en flux continu. Cependant, une capacité limitée en cycles azlactone (1,0 mmol/g) est un inconvénient lié à ce type de support. Le deuxième inconvénient est la méthode de synthèse qui requiert trois étapes : la synthèse de monolithes à fonctionnalité chlorométhyle, l'incorporation d'un amorceur de polymérisation radicalaire supporté sur le monolithe et le greffage d'une chaîne PVDM.

2.3.1 Synthèse et caractérisation

Une émulsion inverse est préparée en incorporant une grande quantité d'eau dans une phase organique. Le volume d'eau, donc le volume de la phase interne, dépasse 74% du volume total de l'émulsion, valeur pour laquelle l'émulsion est dite hautement concentrée et pour laquelle les gouttelettes de la phase dispersée ne sont plus des sphères uniformes et créent donc une surface spécifique très élevée.

La formation d'une émulsion inverse hautement concentrée suppose que les deux phases soient non-miscibles. Compte tenu du grand volume de phase aqueuse à incorporer dans la phase organique, la nature de l'agent émulsifiant est donc d'une importance capitale pour stabiliser l'émulsion inverse.[154] Ceci peut être évité en choisissant un agent émulsifiant

non-ionique insoluble dans l'eau comme le Span® 80, ou monooléate de sorbitan. D'autres paramètres influencent également la faible stabilité de cette émulsion inverse hautement concentrée. La polarité du milieu continu, la phase organique, a beaucoup d'importance. En effet, plus la différence de polarité entre les deux phases est grande, plus la tension interfaciale est grande et plus l'émulsion est stable. La viscosité de la phase organique est également importante : une forte viscosité empêche une agitation et un mélange efficace des deux phases, et diminue donc la quantité d'eau incorporée dans la phase organique. La température de formation de l'émulsion a des conséquences sur la taille des gouttelettes d'eau dans l'émulsion. En effet, la coalescence de ces gouttelettes augmente avec la température. Généralement, l'utilisation de sels de type NaCl permet aussi une stabilisation de l'émulsion inverse hautement concentrée. Ils favorisent plus particulièrement l'action de l'agent émulsifiant en le déshydratant. L'incorporation de $K_2S_2O_8$ dans la phase aqueuse permet d'amorcer la polymérisation (figure II.25).

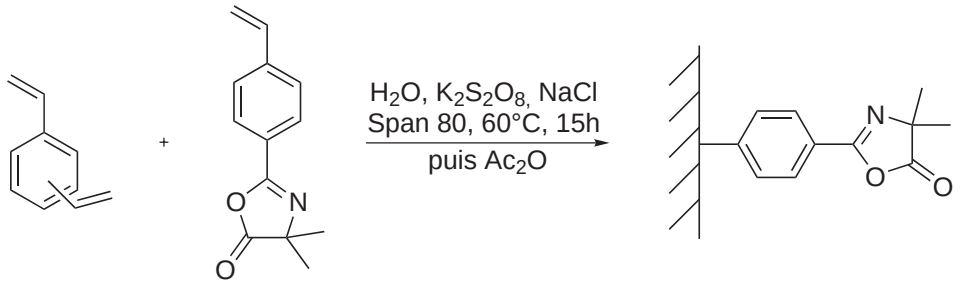


Figure II.25: Elaboration d'un polyHIPE à fonctionnalité azlactone

Deux essais ont été effectués en faisant varier la proportion de SDM dans la phase organique afin de faire varier la capacité en cycles azlactone dans les polyHIPE® (tableau II.14).

Tableau II.14: Caractérisation des polyHIPE® à fonctionnalité azlactone

Lot	DVB/SDM	Capacité théorique (mmol/g)[a]	Capacité totale (mmol/g)[b]	Surface spécifique (m^2/g)[c]
42	65,6/34,4	1,60	0,41	33,0
43	24,6/75,4	2,82	1,89	6,6

[a]Déterminée à partir de la masse de monomère SDM introduite.
$cap_{th} = n_{SDM}/m_{mono} \times 1000$ où n_{SDM} = nombre de moles de SDM (mol) et m_{mono} = masse totale des monomères (g).
[b]Déterminée à partir du pourcentage d'azote expérimental.
$cap_{exp} = \%\ N_{exp}/14 \times 10$ où $\%\ N_{exp}$ = pourcentage massique d'azote déterminé par analyse élémentaire.
[c]Déterminée par adsorption d'azote selon la méthode BET (Brunauer, Emmet et Teller).

Après polymérisation à 60°C pendant 15h, les polyHIPE® sont lavés au THF dans un Soxhlet et séchés sous pression réduite pendant 24h. Nous observons dans les deux cas un rendement de polymérisation supérieur à 100%, ce qui peut être dû à la présence résiduelle de Span® 80. Le spectre infrarouge présente les bandes d'absorption correspondant aux

vibrations d'élongation classiques des liaisons caractéristiques du cycle azlactone, à 1821 ($\nu_{C=O}$) et 1650 cm^{-1} ($\nu_{C=N}$) (figure II.26). Ceci montre l'incorporation des cycles azlactone dans le polyHIPE®.

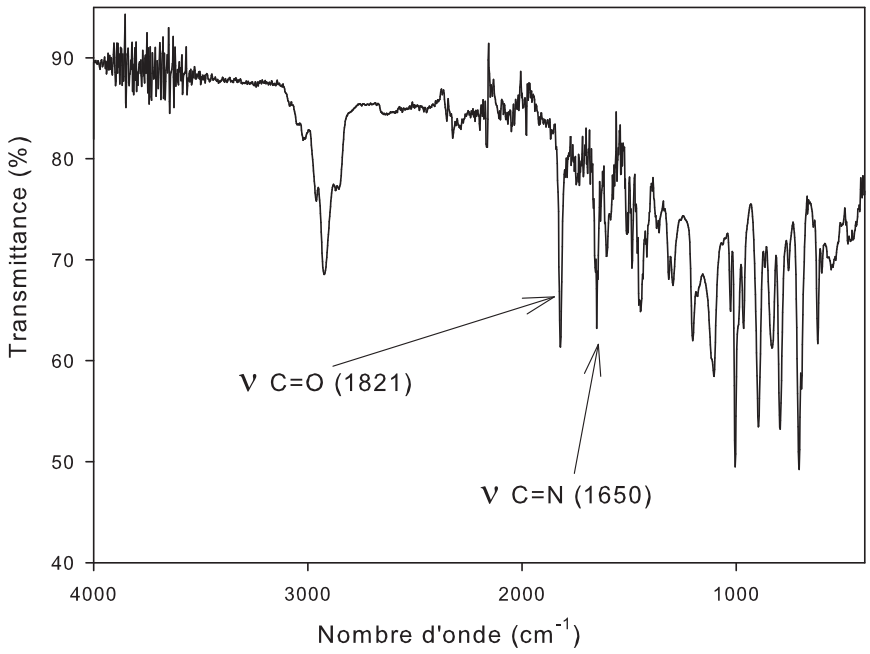
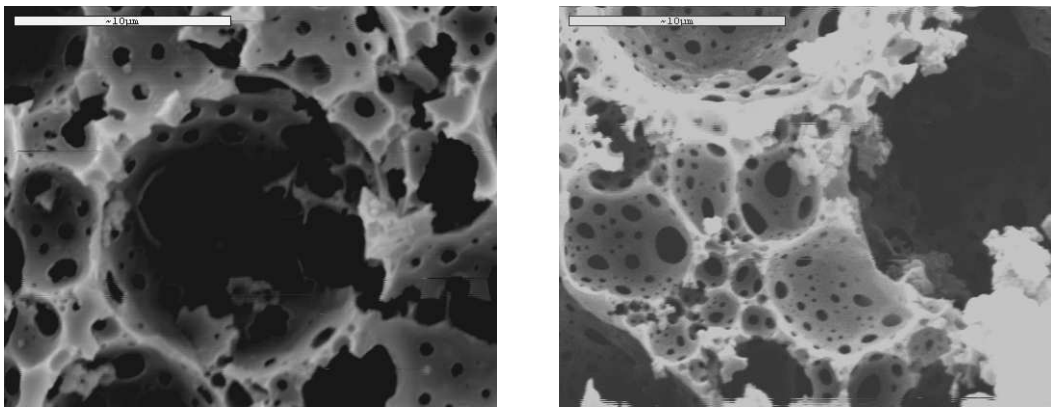


Figure II.26: Spectre infrarouge d'un polyHIPE® à fonctionnalité azlactone

La morphologie de ces matériaux a également été analysée par microscopie électronique à balayage (MEB) (figure II.27). Les différents clichés montrent une structure poreuse permanente constituée de larges pores interconnectés. Cependant, nous pouvons remarquer que plus le polyHIPE® présente une capacité importante en cycles azlactone, plus la taille des pores diminue. En effet, le diamètre des pores varie de 11,2 μm (capacité de 0,41 mmol/g) à 10,5 μm (capacité de 1,89 mmol/g). Cette diminution de la taille de pores est le résultat de la formation d'une émulsion plus stable et très compacte. La SDM conduirait donc à une stabilisation de l'émulsion, en raison de sa structure présentant une partie styrénique apolaire et un hétérocycle polaire. Des résultats similaires ont été obtenus par l'équipe de Barbetta[151] lors de la synthèse de polyHIPE® à partir de VBC et de DVB.

Les surfaces spécifiques des polyHIPE® ont pu être mesurées par adsorption d'azote en utilisant la méthode BET (Brunauer, Emmet et Teller). Les valeurs obtenues sont 33,0 et 6,6 m^2/g pour des capacités de 0,41 et 1,89 mmol/g respectivement. Lorsque la capacité en cycles azlactone augmente, la quantité de SDM utilisée pour préparer le polyHIPE® augmente au profit d'une diminution de la quantité de DVB. Plus cette quantité de DVB est faible, plus la surface spécifique diminue. Une observation similaire a été faite à propos du contrôle de la morphologie de billes à porosité permanente.[30,155]

La capacité théorique est calculée à partir de la quantité de SDM engagée dans la polymérisation. La capacité totale, qui reflète la quantité réelle de SDM incorporée dans le polyHIPE®, a été déterminée par analyse élémentaire à partir du pourcentage mas-



(a) polyHIPE® **42** (0,41 mmol/g) (b) polyHIPE® **43** (1,89 mmol/g)

Figure II.27: Clichés de polyHIPE® observés au microscope électronique à balayage

sique d'azote. La différence importante entre les deux valeurs peut être due à la présence résiduelle de Span® 80. Cependant, des capacités totales allant jusqu'à 1,89 mmol/g ont été obtenues.

2.3.2 *Scavenging* de la 4-fluorobenzylamine en *batch* et en flux continu

Le polyHIPE® **42** a été coupé en morceaux pour permettre son utilisation en tant que *scavenger* de la 4-fluorobenzylamine en mode *batch*. Le *scavenging* a été effectué dans le THF à température ambiante en présence de 2 équivalents de 4-fluorobenzylamine. La cinétique de *scavenging* a été étudiée par HPLC ainsi que par analyse élémentaire du fluor afin de déterminer le pourcentage final de 4-fluorobenzylamine ancrée sur le support. Les résultats sont reportés dans le tableau II.15.

Tableau II.15: Cinétique de *scavenging* de la 4-fluorobenzylamine par le polyHIPE® **42** en *batch*

Durée (h) (h)	Quantité de sites azlactone ouverts par la 4-fluorobenzylamine (%)[a]
3	42,4[b]
4	48,7[b]
7	51,4[b]
24	62,2[c]

[a]Conditions opératoires : le polyHIPE® **42** (50 mg) et la 4-fluorobenzylamine (2 eq.) sont placés dans 4 mL de THF à TA et sous agitation orbitalaire 320 tpm.
[b]Déterminé par HPLC (détection UV à 266 nm).
[c]Déterminé par analyse élémentaire du fluor sur le polyHIPE® après réaction.

Après 24 heures de réaction, environ les deux tiers des sites azlactone du polyHIPE® ont été ouverts. La faible surface spécifique de 33 m^2/g implique une faible surface accessible par l'amine en solution. En comparaison, les billes de polystyrène de type gel et

à fonctionnalité azlactone captent 100% de la 4-fluorobenzylamine en solution dans les mêmes conditions (voir p.73).

Pour une utilisation en flux continu, l'émulsion conduisant au polyHIPE® **42** du tableau II.14 a été préparée à nouveau puis versée dans une colonne HPLC vide. La polymérisation a eu lieu dans les mêmes conditions que lors de l'utilisation du moule en polypropylène : chauffage à 60 °C pendant 15h. Cette colonne contenant alors un polyHIPE® à fonctionnalité azlactone comme phase stationnaire a été rincée en faisant circuler du THF (débit de 0,3 mL/min), traitée par passage d'une solution d'anhydride acétique à 70°C (débit de 0,3 mL/min) pour s'assurer que l'ensemble des sites azlactone soit cyclisé et rincée à nouveau au THF. Enfin, la colonne a subi le passage en circuit fermé d'une solution de THF contenant 2 équivalents de 4-fluorobenzylamine avec un débit de 0,5 mL/min. Après une semaine de réaction, seulement 20,2% de l'amine a été capté, ce qui peut être dû au temps de contact trop court entre le polyHIPE® et la 4-fluorobenzylamine. Le mode *batch* serait donc plus efficace que l'utilisation en flux continu dans ce cas d'application.

En conclusion, nous avons pu synthétiser des polyHIPE® présentant la fonctionnalité azlactone grâce à l'utilisation du monomère fonctionnel SDM. Ces polyHIPE® ont été utilisés à la fois en *batch* et en flux continu. Cependant, un tel matériau ne peut être efficacement utilisé en *batch* car sa faible résistance mécanique, même avec une agitation orbitalaire, le rend peu attractif. En revanche, l'introduction de l'émulsion dans une colonne HPLC a permis d'obtenir une phase stationnaire originale et innovante, avec une utilisation possible de la fonctionnalité azlactone en flux continu. Cependant, les premiers essais de *scavenging* montrent une efficacité limitée de ces supports.

2.4 Conclusion

Notre projet d'adapter la fonctionnalité azlactone à la synthèse organique en phase solide nous a conduit à la mise au point de deux matériaux présentant cette fonctionnalité. Ce travail a tout d'abord été rendu possible par l'élaboration d'un mode opératoire et d'une technique de synthèse reproductible de la 2-styryl-4,4-diméthylazlactone (SDM), qui a permis de synthétiser de grandes quantités de SDM pour les deux applications choisies. En effet, nous ne bénéficions jusqu'alors que d'une description peu précise et difficilement reproductible de cette synthèse dans la littérature.[123]

Dans un premier temps, les quelques premiers essais infructueux de polymérisation en suspension de la SDM, du styrène et du divinylbenzène, nous ont permis d'évaluer les difficultés engendrées par la présence d'un troisième monomère, porteur d'une fonctionnalité innovante. La méthodologie des plans d'expériences mise en place pour cette étude a ainsi orienté les essais de manière raisonnée et les résultats sont très satisfaisants, non seulement au niveau de la production effective de supports polymères à fonctionnalité azlactone pour la synthèse organique en phase solide, mais également dans la compréhension de la technique de polymérisation en suspension. En effet, cette étude de la synthèse de supports polystyrène de type gel à fonctionnalité azlactone a conduit à l'élaboration

d'un lot de supports présentant des caractéristiques idéales : une capacité élevée en sites azlactone qui se révèlent être accessibles à 100%, un gonflement important dans le dichlorométhane, qui est un solvant usuel de la synthèse en phase solide et enfin une population homogène, monodisperse.

Enfin, ce monomère a également été utilisé pour l'élaboration de supports ultraporeux, appelés polyHIPE®, et dont les propriétés mécaniques médiocres ne permettent qu'une utilisation en tant que *scavenger* en flux continu.

Chapitre III

Hétérocycloadditions [4+2] et [3+2] d'un éther vinylique supporté

La synthèse d'hétérocycles est devenue une activité essentielle en synthèse organique en phase solide (SPS) car elle permet d'accéder rapidement à une large gamme de composés diversifiés. Les réactions de cycloadditions constituent une manière efficace et souple pour créer des hétérocycles à quatre, cinq ou six chaînons. Dans une démarche de synthèse orientée vers la diversité, ces hétérocycles peuvent facilement présenter de la diversité fonctionnelle en raison de l'utilisation de différentes structures pour chacun des deux partenaires de la cycloaddition (diénophile/diène ou dipolarophile/dipôle).

Notre étude a porté sur l'immobilisation d'une molécule bifonctionnelle sur le support azlactone (préalablement synthétisé figure III.1). Cette molécule bifonctionnelle possède d'une part un site nucléophile pour permettre son ancrage sur le support et d'autre part un site diénophile ou dipolarophile afin de créer de la diversité en effectuant différentes hétérocycloadditions. Nous avons ainsi choisi d'ancrer le 3-aminopropylvinyléther, composé commercial, afin d'accéder à un éther vinylique supporté. Grâce à cet éther vinylique supporté, nous avons voulu mettre à profit les différentes connaissances et savoir-faire déjà présents au laboratoire en engageant l'éther vinylique dans des réactions de cycloadditions [4+2] et [3+2]. Dans le cas de la cycloaddition [4+2], les hétérodiènes sont des α-cétoesters β,γ-insaturés et γ-substitués, ce qui conduit à la synthèse supportée de dihydropyranes. Pour la cycloaddition [3+2], des nitrones ont été utilisées en tant que 1,3-dipôles, pour former des isoxazolidines supportées. Dans les deux cas, un alcool primaire constitue le résidu supporté de l'étape de clivage. Nous montrerons qu'il est possible de *O*-vinyler cet alcool pour régénérer le support en obtenant à nouveau un diénophile ou dipolarophile supporté (figure III.1).

1 Etude bibliographique

Cette étude bibliographique recense les différents travaux rapportés dans la littérature à propos de l'utilisation d'un éther vinylique sur support solide en synthèse organique. Il s'est avéré que les applications d'un tel substrat supporté sont exclusivement réservées au domaine des hétérocycloadditions [2+2] et [4+2]. En effet, nous n'avons à ce jour aucune connaissance d'étude portant sur l'hétérocycloaddition [3+2] impliquant un éther vinylique supporté.

1.1 Hétérocycloadditions [2+2] sur support solide : clivage cyclisant pour la synthèse de β-lactames

La synthèse de clavames et céphames a été étudiée en solution[156–158] et sur plusieurs supports[159,160] par l'équipe de Chmielewski. Leur stratégie est basée sur une réaction de cycloaddition [2+2] entre un éther vinylique chiral supporté et l'isocyanate de chlorosulfonyle (CSI). Le lactame ainsi formé est séparé du support par clivage cyclisant qui permet d'obtenir un clavame ou un céphame selon la structure de l'éther vinylique utilisé (figure III.2). En effet, trois éthers vinyliques ont été choisis : le 5-*O*-vinyl et le (*Z*)-5-*O*-

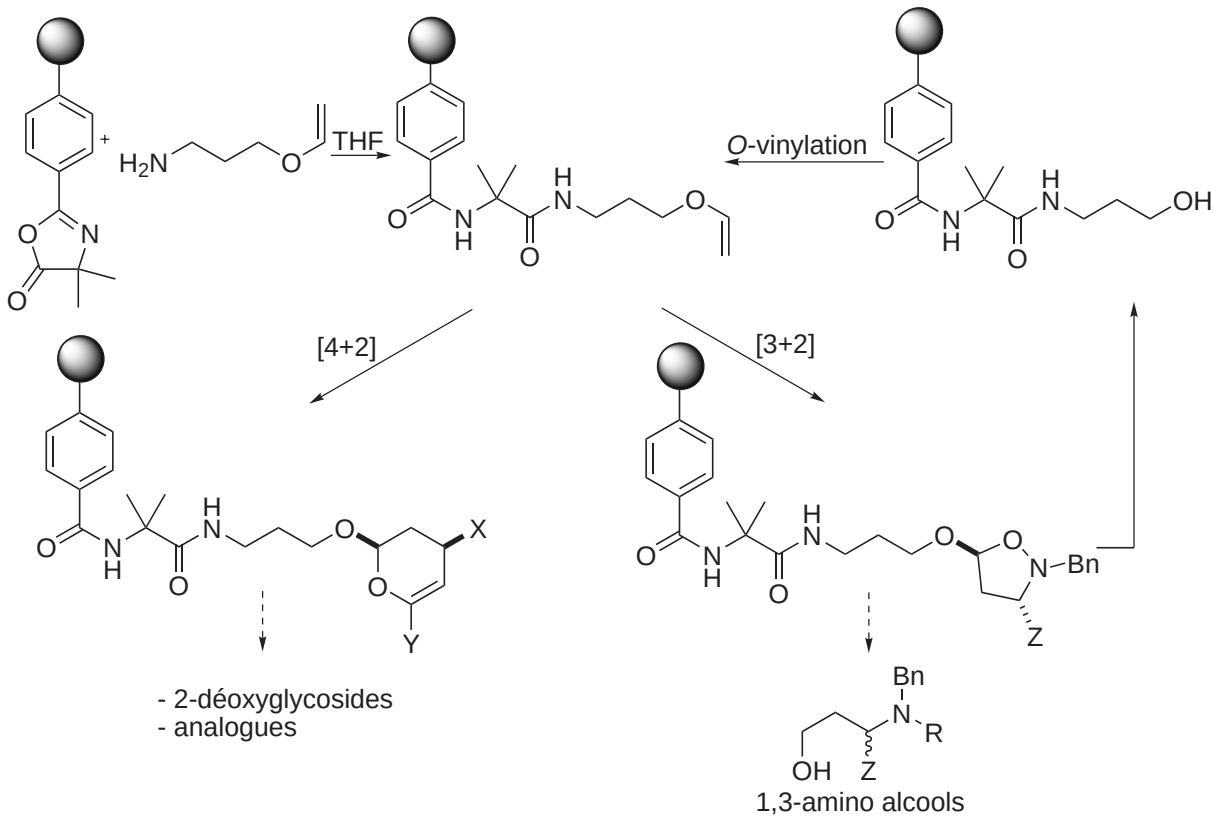


Figure III.1: Stratégie générale de synthèse de composés divers par hétérocycloadditions [4+2] et [3+2]

propényléther du 1,2-*O*-isopropylidène-α-D-glucofuranose et le (*Z*)-3-*O*-propényléther du 1,2-*O*-isopropylidène-α-D-xylofuranose. Ces éthers vinyliques sont immobilisés sur support de type résine de Wang par un *linker* sulfonyle pour permettre le clivage cyclisant par alkylation de l'atome d'azote du lactame.

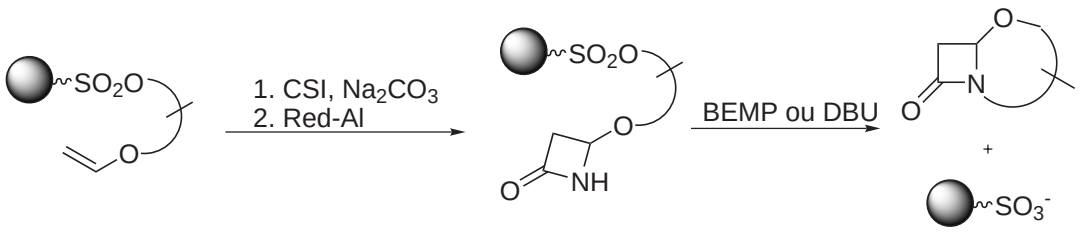
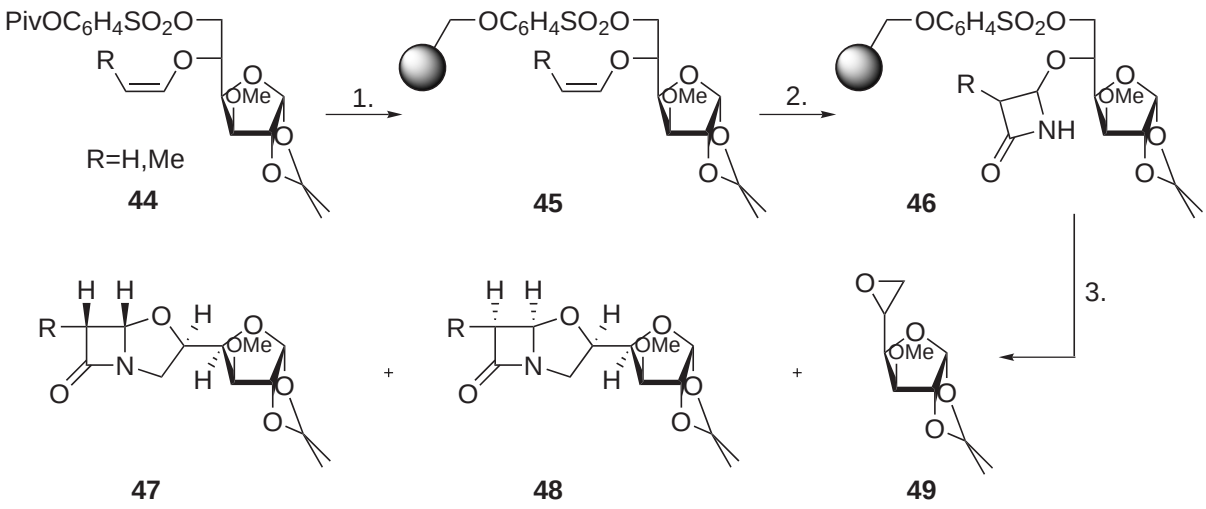


Figure III.2: Synthèse de β-lactames par hétérocycloaddition [2+2] sur support solide[159,160]

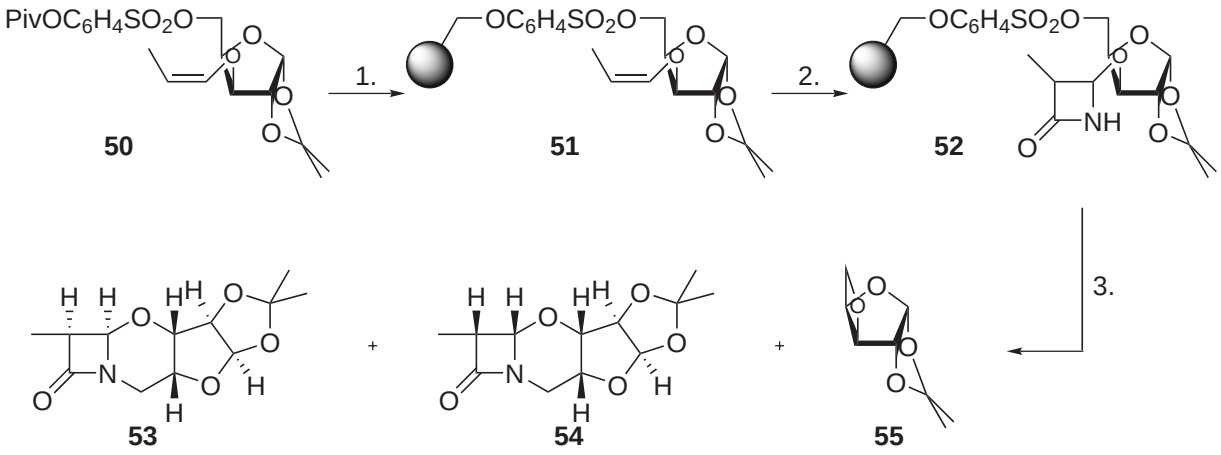
Différents essais préliminaires en solution ont démontré la faisabilité de ce type de synthèse. En revanche, lors de la transposition de cette synthèse en phase solide en utilisant la résine de Wang, les auteurs obtiennent systématiquement soit l'oxirane **49** (figure III.3) soit l'oxétane **55** (figure III.4), et ce, dans des proportions variables par rapport aux clavames **47** et **48** et céphames **53** et **54** également formés.



1. a) Na/MeOH, b) Résine de Wang, DEAD, TPP, CH_2Cl_2, 48h
2. a) CSI, Na_2CO_3, CH_2Cl_2/toluène, -78°C à -30°C, 2 à 10h, b) Red-Al
3. BEMP ou DBU, CH_3CN, reflux

Figure III.3: Synthèse supportée de clavames (**47** et **48**) accompagnés de l'oxirane **49**

La formation de ces anhydrosucres serait causée par la présence de la résine. Ainsi, les adduits supportés **46** et **52** adopteraient des conformations pouvant favoriser la formation concurrentielle de l'époxyde ou l'oxétane.



1. a) Na/MeOH, b) Résine de Wang, DEAD, TPP, CH_2Cl_2, 48h
2. a) CSI, Na_2CO_3, CH_2Cl_2/toluène, -78°C à -30°C, 2 à 10h, b) Red-Al
3. BEMP ou DBU, CH_3CN, reflux

Figure III.4: Synthèse supportée de céphames (**53** et **54**) accompagnés de l'oxétane **55**

Par ailleurs, les cycloadditions ont également été étudiées sur un support soluble,[160] le polystyrène chlorométhylé non-réticulé (figure III.5). Dans ce cas, l'éther vinylique **56** est immobilisé sur ce support et conduit à l'adduit supporté **58** après réaction de cycloaddition [2+2]. Enfin, l'adduit supporté est clivé du polymère soluble selon deux conditions de clivage différentes. Dans un premier temps, les conditions de clivage issues des travaux en solution (BEMP/CH_3CN) sont appliquées (figure III.5). Elles conduisent à la formation des céphames attendus **53** et **54** sans former d'oxétane, de manière identique à la synthèse

réalisée en solution. En second lieu, de nouvelles conditions de clivage permettent de tester une alternative en deux étapes sur support insoluble. La première étape consiste à cliver les adduits du support par l'action de l'iodure de tétrabutylammonium dans des conditions de catalyse par transfert de phase. Dans une deuxième étape, la cyclisation des adduits, en solution, permet d'obtenir les céphames attendus. Ces nouvelles conditions appliquées à la résine de Wang **52** conduisent aux mêmes céphames en deux étapes. Dans ce cas, l'avantage de la méthode de clivage par cyclisation est perdu, étant donné que le clivage s'effectue désormais en deux étapes et que les adduits sont libérés en solution lors de l'avant-dernière étape de la synthèse.

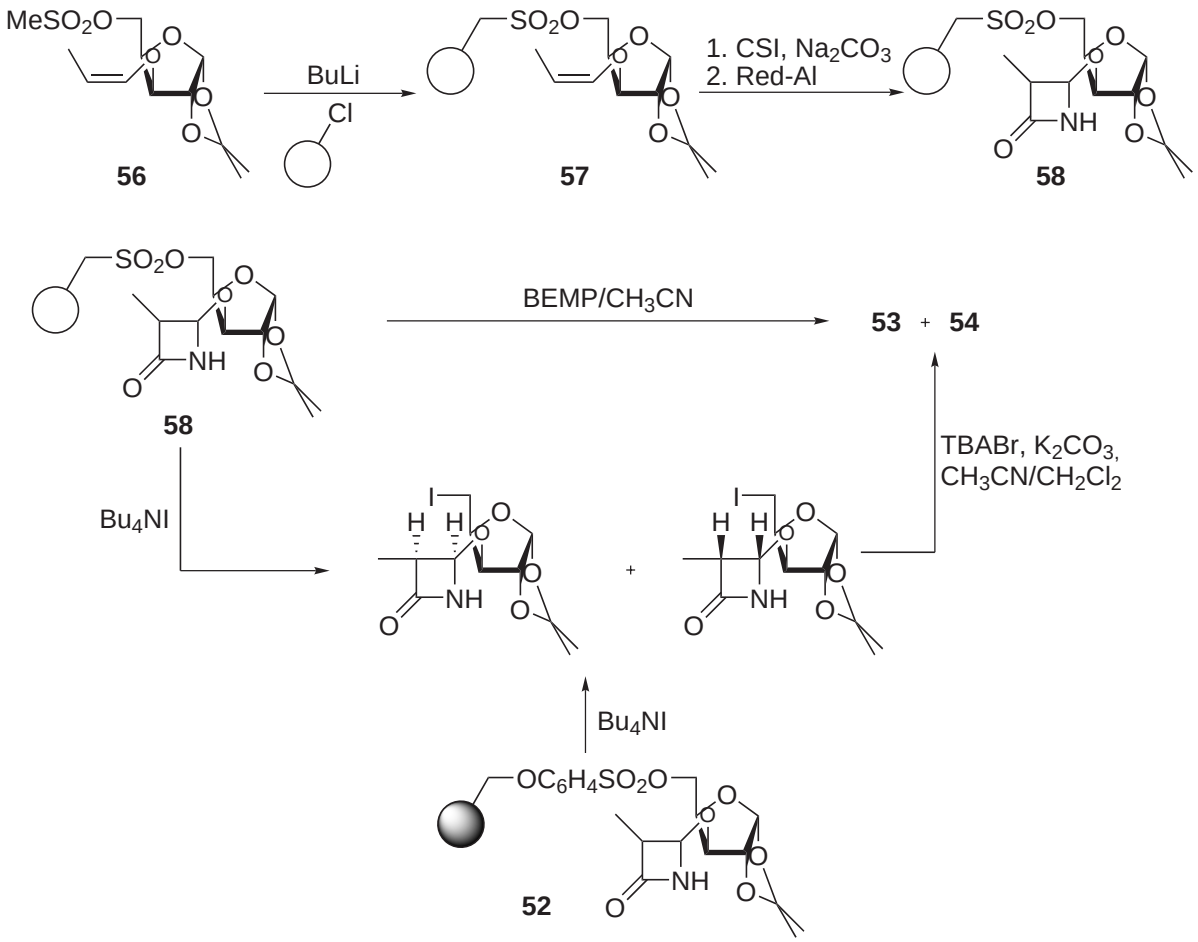
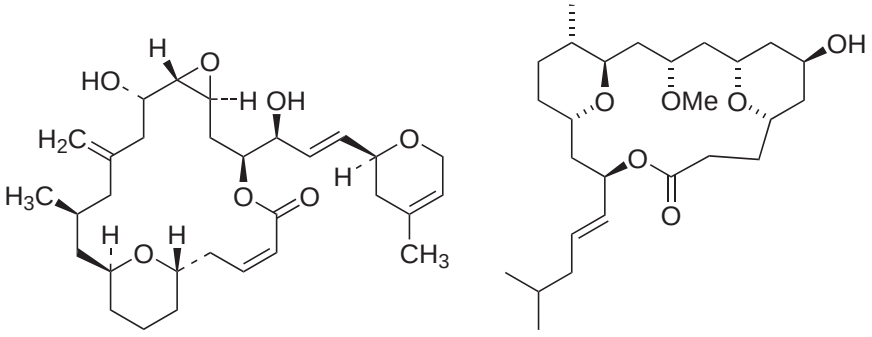


Figure III.5: Synthèse supportée de céphames sur support polystyrène chlorométhylé soluble ainsi que sur la résine de Wang modifiée **52**.

Cette étude met en avant une différence de comportement entre les β-lactames en solution et sur support. Ainsi, dans un nombre limité de cas, les conditions de réaction d'une synthèse en solution ne sont pas toujours immédiatement transposables sur support solide.

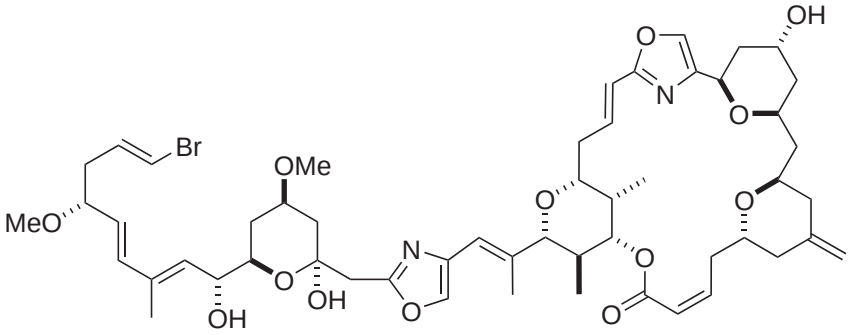
1.2 Hétérocycloadditions [4+2] sur support solide : synthèse de dihydropyranes diversement substitués

De nombreux composés naturels présentant une activité biologique possèdent une unité pyranique, dihydropyrane ou tétrahydropyrane.[161,162] Quelques exemples de structures contenant un cycle tétrahydropyranique sont représentées dans la figure III.6.

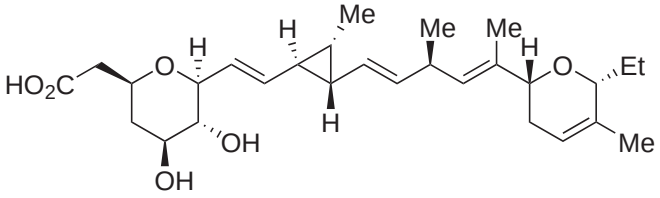


(a) Laulimalide

(b) Leucascandrolide A



(c) Phorboxazole A



(d) Ambruticine S

Figure III.6: Exemples de molécules naturelles présentant un motif tétrahydropyrane

Le squelette pyranique est à la base de beaucoup de composés synthétiques de structure proche des produits naturels ; il s'agit donc d'un squelette privilégié dans les études structure-activité et la synthèse orientée vers la diversité. Ainsi, la synthèse de dihydropyranes sur support solide a bénéfié de nombreux travaux, principalement en utilisant la réaction d'hétérocycloaddition de Diels–Alder impliquant des composés carbonylés α,β-insaturés et des carbodiénophiles, ou des carbodiènes et des composés carbonylés comme diénophiles. En particulier, la réaction de Diels-Alder à demande inverse entre des α-cétoesters β,γ-insaturés et des diénophiles enrichis en électrons, comme les éthers vinyliques, permet un accès stéréosélectif à des dihydropyranes fonctionnalisés (figure III.7).

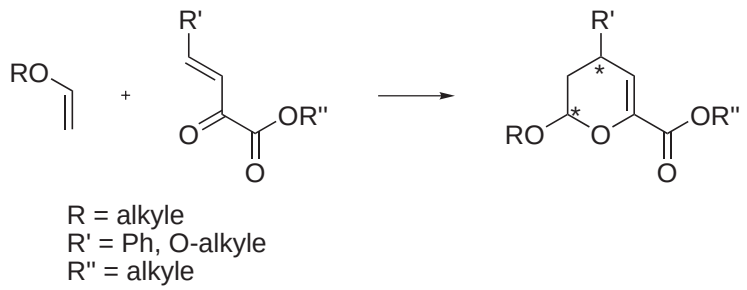


Figure III.7: Synthèse de dihydropyranes par hétérocycloaddition [4+2]

1.2.1 Rappels sur l'hétérocycloaddition [4+2] à demande inverse en série oxygénée

Est appelée cycloaddition [4+2], ou réaction de Diels-Alder, la réaction péricyclique entre un diène conjugué présentant 4 électrons π et un diénophile présentant 2 électrons π.[163] La création de deux liaisons simples est accompagnée de la disparition concomittante de deux doubles liaisons.

L'approche des deux réactifs se fait dans deux plans parallèles afin de permettre un recouvrement axial qui préfigure les liaisons σ. L'approche des réactifs est de type supra-supra. Ainsi, la meilleure approche des réactifs est celle permettant le recouvrement maximal des orbitales frontières (haute occupée, ou HO, et basse vacante, ou BV), caractérisé par un écart minimal entre les énergies des orbitales HO et BV et correspondant à une énergie d'activation minimale. Ces interactions entre orbitales frontières contrôlent la réactivité, la régiosélectivité et la stéréosélectivité de la réaction.

Cette réaction admet un mécanisme concerté, au cours duquel il n'y a donc pas d'intermédiaire réactionnel caractérisable, mais qui peut être asynchrone ; la formation de l'une des liaisons σ peut être plus avancée que l'autre. La réaction est appelée hétérocycloaddition ou réaction d'hétéro-Diels-Alder lorsque le diène ou le diénophile comportent un hétéroatome. Dans notre étude, l'hétérodiène choisi est un 1-oxabutadiène (figure III.7).

L'hétérocycloaddition à demande normale caractérisée par une interaction orbitalaire dominante $HO_{diène}$–$BV_{diénophile}$, est favorisée par la présence d'un substituant donneur sur le diène, qui augmente le niveau d'énergie de sa HO, ou un substituant attracteur sur l'hétérodiénophile, qui abaisse sa BV (figure III.8). L'hétérocycloaddition à demande inverse, caractérisée par une interaction orbitalaire dominante $BV_{diène}$–$HO_{diénophile}$, est favorisée par la présence d'un groupe attracteur sur l'hétérodiène ou donneur sur le diénophile. Dans notre étude, l'hétérodiène électrodéficient de type 1-oxabutadiène, substitué par un groupement électroattracteur (ester) réagit en demande électronique inverse avec un diénophile riche oxa-substitué de type éther vinylique.

L'utilisation d'acides de Lewis permet de modifier les niveaux d'énergie des orbitales frontières par complexation sur lhétérodiène, résultant en une accélération de la cycloaddition par abaissement de la BV de l'hétérodiène. Dans le cas d'utilisation d'α-cétoesters β,γ-insaturés, la complexation s'effectue sur le système dicarbonylé. L'utilisation d'un acide de Lewis est également un moyen d'augmenter le stéréocontrôle de la réaction.

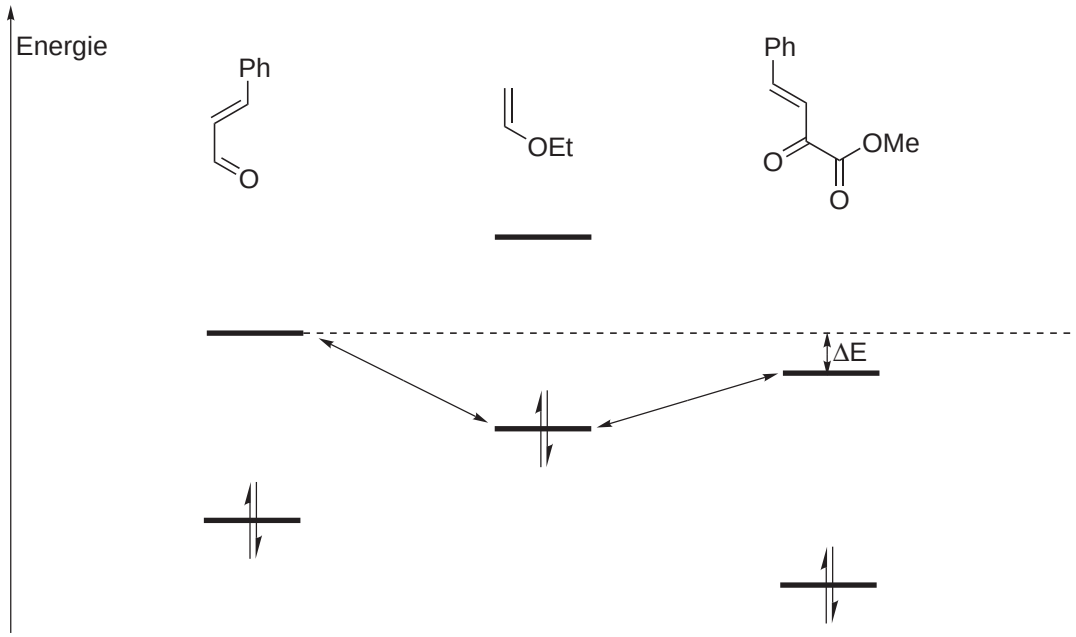


Figure III.8: Diagramme énergétique d'une hétérocycloaddition à demande inverse

La stéréosélectivité faciale α/β (figure III.9) de la réaction de Diels-Alder est régie par la présence d'un élément de discrimination π-faciale. Sans cet élément, la cycloaddition du diénophile a lieu à la même vitesse sur la face inférieure (approche α) et supérieure du diène (approche β), conduisant à un mélange 1 : 1 d'énantiomères. La stéréosélectivité faciale peut ainsi être induite par l'utilisation de réactifs chiraux (diastéréoélectivité faciale), ou par l'utilisation d'un catalyseur chiral (énantiosélectivité faciale).

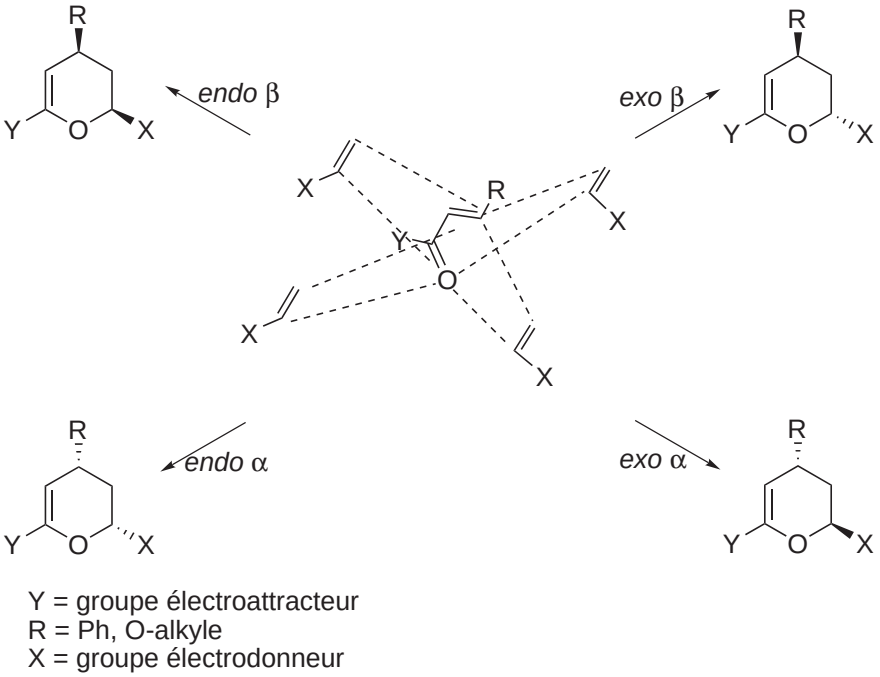
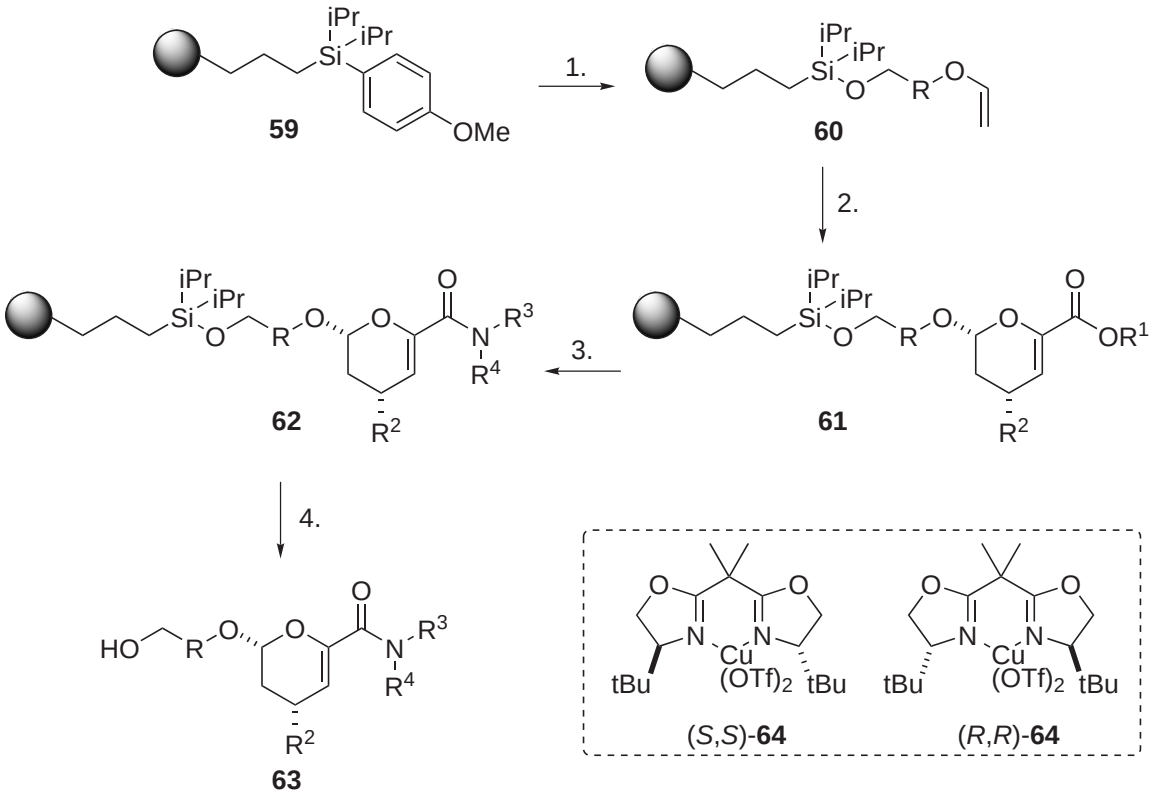


Figure III.9: Stéréosélectivités de la réaction de Diels-Alder

1.2.2 Hétérocycloadditions [4+2] comprenant un éther vinylique supporté

Lors de la synthèse de dihydropyranes par hétérocycloaddition [4+2], l'ancrage au support d'un éther vinylique diénophile, très réactif vis-à-vis des α-cétoesters β,γ-insaturés, présente plusieurs avantages. En premier lieu, cette stratégie permet d'introduire la diversité fonctionnelle la plus importante par le diène et par la partie insaturée de l'adduit formé. Ensuite, l'hétéroadduit et les hétérocycles qui en découlent sont liés au support par une fonction acétal qui pourra être utilisée comme point de clivage du substrat pour sa libération en solution. L'intérêt de telles approches est illustré par la revue de 2001 de Jari Yli-Kauhaluoma,[164] complétée par Feliu *et al.* en 2007.[165]

Dès 2001, l'équipe de Schreiber[166,167] synthétise une collection de dihydropyranes carboxamides *via* hétérocycloaddition à demande inverse entre des éthers vinyliques supportés et des α-cétoesters β,γ-insaturés γ-substitués (figure III.10).



Seul un type d'éther vinylique non substitué a été représenté.
1. a) TfOH, CH_2Cl_2, b) éther vinylique, lutidine, CH_2Cl_2
2. α-cétoesters β,γ-insaturés (3 eq.), 20% mol (*S,S*)-**64**, THF, TA
3. a) $[Pd(PPh_3)_4]$, acide thiosalicylique, THF, b) amine, PyBOP, DIPEA, CH_2Cl_2/DMF
4. HF-pyr

Figure III.10: Synthèse supportée de dihydropyranes carboxamides

L'étude utilise des supports macroporeux de polystyrène à haute capacité (2 mmol/g) pour effectuer des synthèses orientées vers la diversité (SOD, traité dans le chapitre I p.9) de manière systématique. Différents diénophiles sont immobilisés sur ces supports par

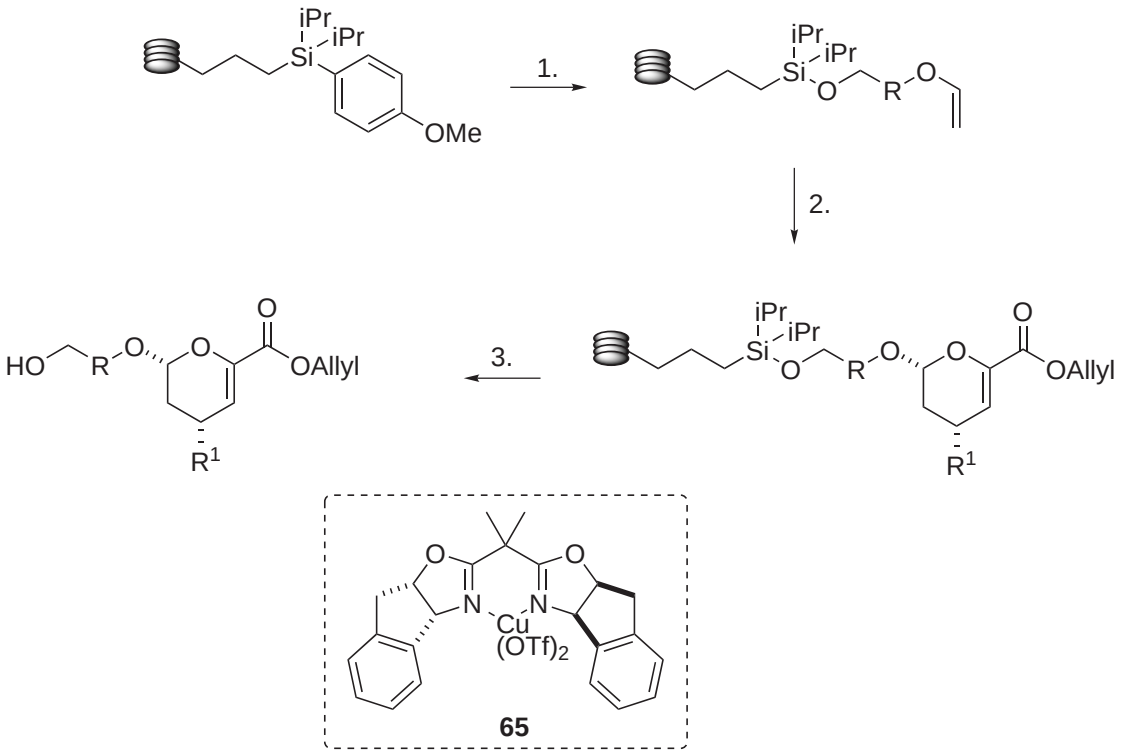
création d'un lien éther silylé. Les éthers vinyliques supportés **60** subissent ensuite l'étape de cycloaddition avec les différents hétérodiènes, dans le THF et en présence de 20% mol des complexes chiraux Cu[II]–bis(oxazoline) (CuBOX) (*S,S*)-**64** et (*R,R*)-**64** (figure III.10). Ces catalyseurs sont choisis pour leur efficacité, leur sélectivité et leur tolérance vis-à-vis de nombreux substrats en solution.[168–171] Chaque énantiomère est ainsi préparé séparément. La déprotection de l'acide suivi de l'addition d'une amine permet d'obtenir les amides correspondants **62**. Le clivage s'effectue au niveau de l'éther silylé, qui est coupé par action du fluorure d'hydrogène dans la pyridine pour libérer les dihydropyranes **63** en solution. Au total, 4320 dihydropyranes carboxamides ont été synthétisés sur support ; 76% d'entre eux présentent une pureté supérieure à 75% et 77% ont pu être analysés directement par spectrométrie de masse. Concernant les 23% restants, leur structure a pu être déterminée de manière indirecte en utilisant les marqueurs chloroaromatiques introduits pendant la synthèse sur support,[84,167,172] clivables séparément par oxydation au nitrate d'ammonium cérique (CAN) et décodés par spectrométrie de masse également. De nombreux tests biologiques incluant des essais phénotypiques et protéomiques ont été effectués[173] avec des solutions-stock obtenues directement après clivage des adduits. Chacune de ces solutions contient majoritairement un seul dihydropyrane carboxamide.

Le même type de dihydropyrane carboxamide, utilisant le même *linker* silylé et les mêmes conditions expérimentales, a été présenté par Kurosu *et al.* en 2004.[174] Cette équipe propose de substituer le ligand *t*BuBOX utilisé dans l'étude de Stavenger et Schreiber, en un ligand moins coûteux à base d'indanol : le ligand IndaBOX **65**. Le support solide change également : il s'agit des Lanternes™ de Mimotopes, cylindres greffés avec du polystyrène dont la capacité atteint 15–20 μmol par Lanterne™ (figure III.11).

Tout d'abord, le support est fonctionnalisé en éther vinylique, puis la réaction de cycloaddition est effectuée en présence d'α-cétoesters β,γ-insaturés et γ-substitués comme diènes et l'acide de Lewis (1*R*,2*S*)-**65**, en quantité stœchiométrique. Les 10 dihydropyrane carboxylates d'allyle ainsi synthétisés sont isolés avec de bonnes diastéréosélectivités et des excès énantiomériques de 86 à 97%.

Au laboratoire, suite à une première étude publiée en 2000 utilisant un hétérodiène de type benzylidène pyruvate supporté par sa fonction ester,[175] une extension impliquant un éther vinylique supporté a été publiée en 2003.[176] L'éther vinylique du 1,4-butanediol a été ancré sur la résine carboxypolystyrène **66** dans les conditions de Mitsunobu en créant une liaison ester et soumis à trois types d'hétérocycloadditions (figure III.12).

Cet éther vinylique supporté **67** a été utilisé dans des cycloadditions catalysées par un sel de lanthanide organosoluble, Eu(fod)$_3$, avec des hétérodiènes activés. Les benzylidène pyruvates d'alkyle donnent des résultats excellents, comparables à ceux obtenus en solution (rendements allant jusqu'à 84%, sélectivité *endo* supérieure à 90 : 10). Cependant, lors de l'utilisation de diènes 4-alkoxy substitués, les rendements sont moins élevés (jusqu'à 45%) mais la sélectivité *endo* est conservée, ce qui rend ces dihydropyranes supportés très attractifs pour la synthèse d'analogues de (±)-2-déoxysucres. L'éther vinylique supporté



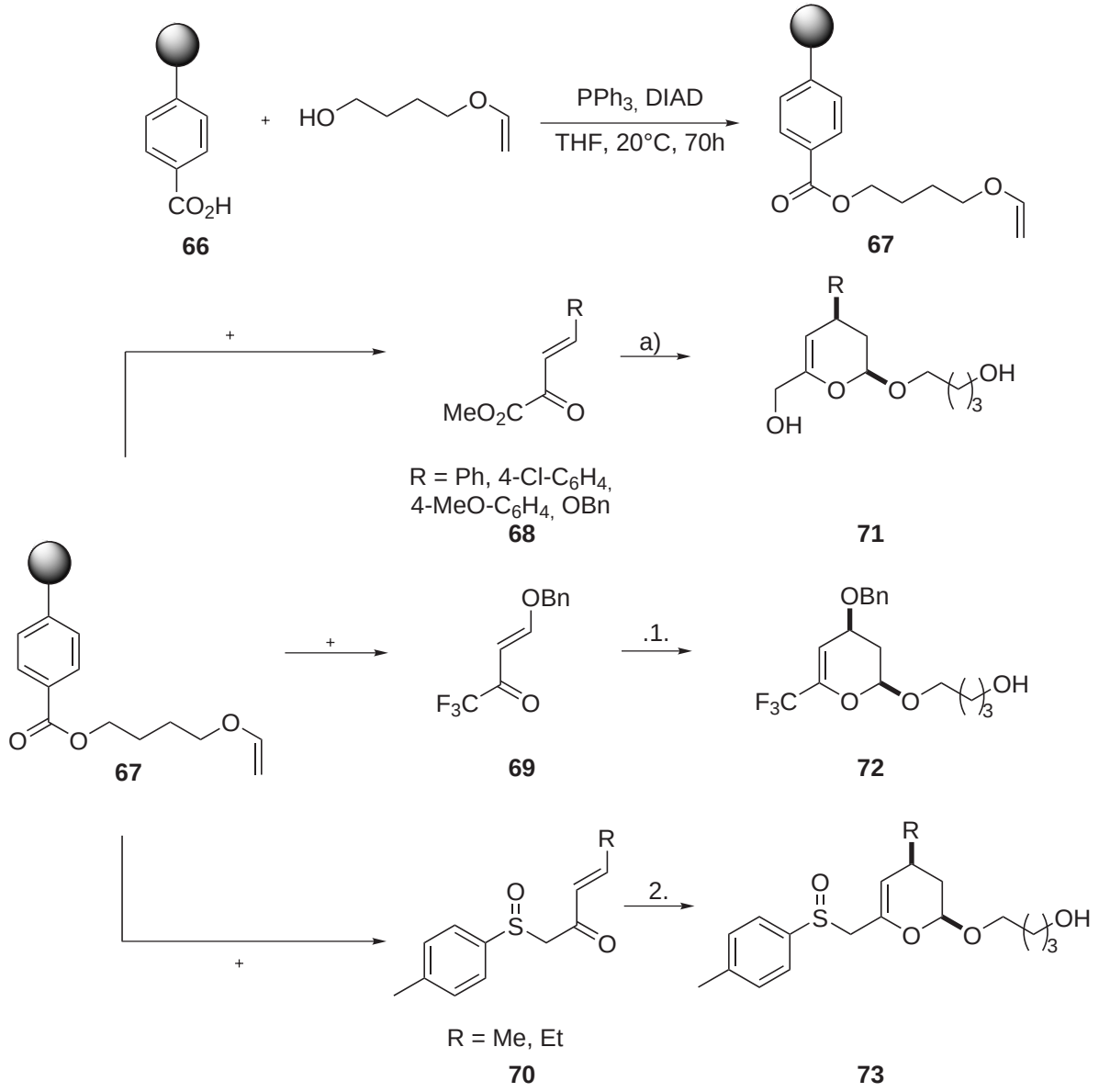
1. a) TfOH, CH_2Cl_2, b) éther vinylique, lutidine
2. α-cétoesters β,γ-insaturés (1,2 eq.), 100% mol (1*R*,2*S*)-**65**, CH_2Cl_2, 0°C
3. HF-pyr.

Figure III.11: Synthèse supportée de dihydropyranes

67 a également été utilisé dans des réactions de cycloaddition avec la (*E*)-4-benzyloxy-1,1,1-trifluoro-3-buténone **69**. L'adduit souhaité **72** est obtenu après clivage du support, avec un rendement de 35% et une sélectivité *cis* de 90 : 10. Enfin, deux essais ont été menés avec des hétérodiènes sulfinylés différents **70** en présence de ZnI_2. Les rendements globaux sont convenables (61% pour R = Me et 66% pour R = Et), mais la sélectivité *endo* est modérée (78 : 22 et 70 : 30 respectivement).

1.2.3 Notre projet

Ces derniers essais de cycloadditions sur support carboxypolystyrène ont démontré l'efficacité du catalyseur commercial $Eu(fod)_3$ concernant la diastéréosélectivité de réactions de Diels-Alder impliquant un diénophile supporté. Les essais impliquant des diènes 4-alkoxy peuvent conduire à des analogues de (±)-2-déoxysucres. Cependant, les possibilités de développement d'une telle stratégie sont limitées. En effet, l'accès à la structure *O*-glycoside implique en premier lieu la réduction de l'ester issu du diène, dans des conditions non-sélectives qui ne peuvent éviter la réduction du lien ester qui relie l'adduit au support. Ainsi, les composés finaux sont tous des dihydropyranes de type A (figure III.13), issus d'un clivage dans des conditions de réduction au Superhydrure® $LiEt_3BH$ dans le THF, au niveau de la liaison formée lors de l'ancrage du premier réactif. Pour cette raison, la fonctionnalité libérée est uniquement un hydroxyle.



1. a) 10% mol $Eu(fod)_3$, CH_3Cl_3, reflux, b) $LiEt_3BH$, THF, 0 à 20°C, 18h
2. a) 40% mol ZnI_2, CH_2Cl_2, reflux, b) $LiEt_3BH$, THF, 0 à 20°C, 18h

Figure III.12: Synthèse supportée de dihydropyranes

Nous souhaitons étendre la gamme de ces substrats supportés en utilisant la même stratégie basée sur la synthèse *de novo* de stuctures dihydropyraniques précurseurs de 2-déoxyhexoses diversement fonctionnalisés (type B dans la figure III.13). Pour cela, il est nécessaire, dans un premier temps, de trouver des conditions et un environnement propices à la réduction sélective de l'ester apporté par l'hétérodiène pour obtenir un groupement hydroxyle en position 6. Par conséquent, le fait de s'affranchir d'un lien ester au profit d'un lien bisamide dans le *linker* étend les possibilités de fonctionnalisation ultérieure du substrat, et ce, de manière supportée, pour tendre vers des structures tétrahydropyraniques de type B.

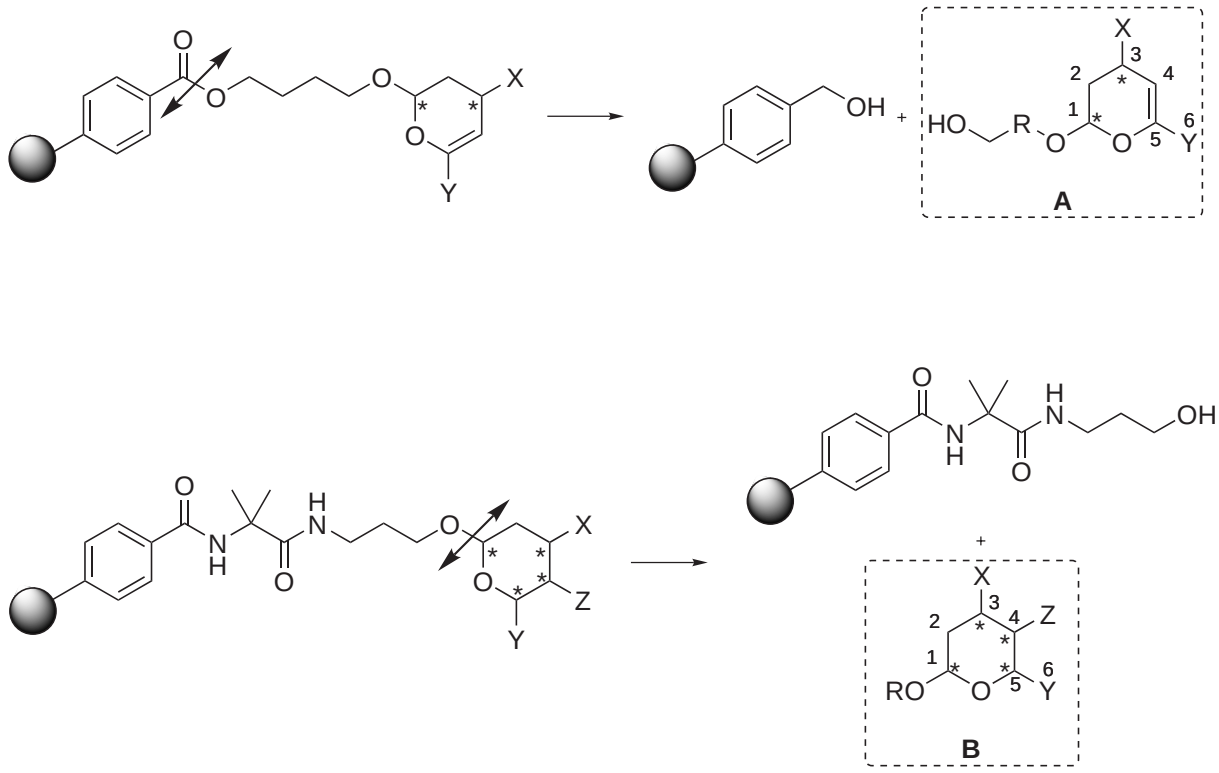


Figure III.13: Etudes précédentes (A) et notre projet (B)

2 Synthèse d'hétérocycles à partir d'un éther vinylique supporté

Afin de pouvoir évaluer les difficultés éventuelles lors de la réalisation des synthèses sur support, nous avons modélisé ces synthèses en solution à partir de la 2-phényl-4,4-diméthylazlactone (PDM). Ces synthèses nous permettront également d'acquérir des données spectroscopiques, notamment infrarouge, concernant les différents intermédiaires.

2.1 Synthèse de l'éther vinylique

Concernant l'élaboration des molécules modèles en solution, nous avons tout d'abord synthétisé la 2-phényl-4,4-diméthylazlactone (figure III.14) à partir de la *N*-benzoyl-méthylalanine (BMA) **74**.

Le chlorure de benzoyle et la méthylalanine réagissent pour former la BMA dans les conditions de la réaction de Schotten-Baumann, puis la PDM **75** est obtenue dans les conditions de cyclisation identiques à celles de la SDM (partie 2.1 p.50), avec un rendement global de 59% sur deux étapes.

L'ouverture du cycle azlactone par le 3-aminopropylvinyléther commercial est ensuite effectuée dans le THF à température ambiante (figure III.15). Cette réaction ne nécessite aucun catalyseur et ne forme pas de sous-produits. Le rendement est de 92%.

Lors de l'ancrage de ce même 3-aminopropylvinyléther sur le support solide (figure III.16), nous avons utilisé un support d'une capacité en sites azlactone de 0,24 mmol/g.

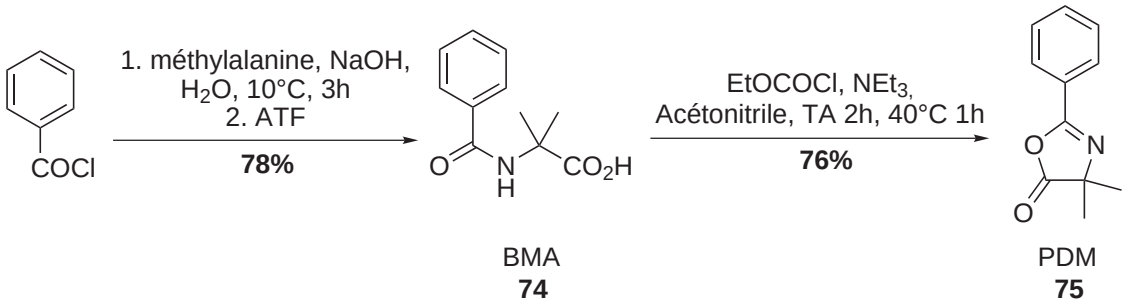


Figure III.14: Synthèse de la 2-phényl-4,4-diméthylazlactone (PDM)

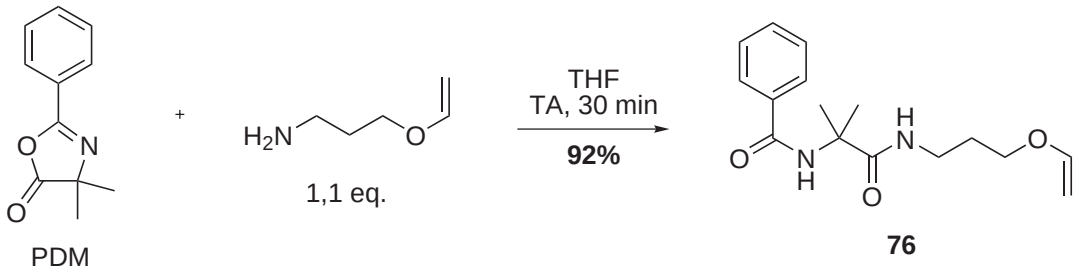


Figure III.15: Synthèse de l'éther vinylique modèle **76**

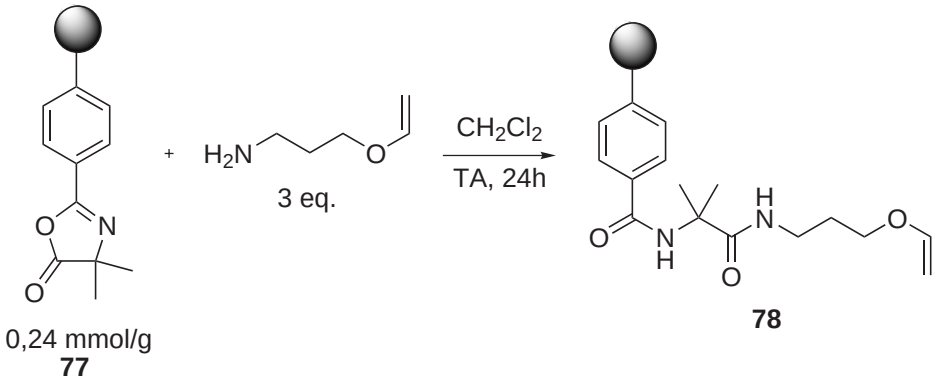


Figure III.16: Synthèse de l'éther vinylique supporté **78**

La caractérisation de l'éther vinylique supporté **78** a été effectuée par spectroscopie infrarouge et RMN haute résolution en rotation à l'angle magique (HRMAS). Le spectre infrarouge (figure III.17) montre la disparition totale de la bande d'absorption correspondant à la vibration d'élongation de la liaison C=O à 1818 cm^{-1} caractéristique de la présence du cycle azlactone. Nous constatons également que la bande d'absorption à 1650 cm^{-1} devient plus complexe : la bande correspondant à la vibration d'élongation de la liaison C=N de l'azlactone disparaît au profit des bandes de vibration d'élongation des liaisons C=C de l'éther vinylique et C=O des amides.

Concernant le spectre proton HRMAS de l'éther vinylique supporté **78**, nous pouvons le comparer avec le spectre de la molécule modèle obtenue en solution **76** (figure III.18). Nous constatons une correspondance parfaite entre les déplacements chimiques

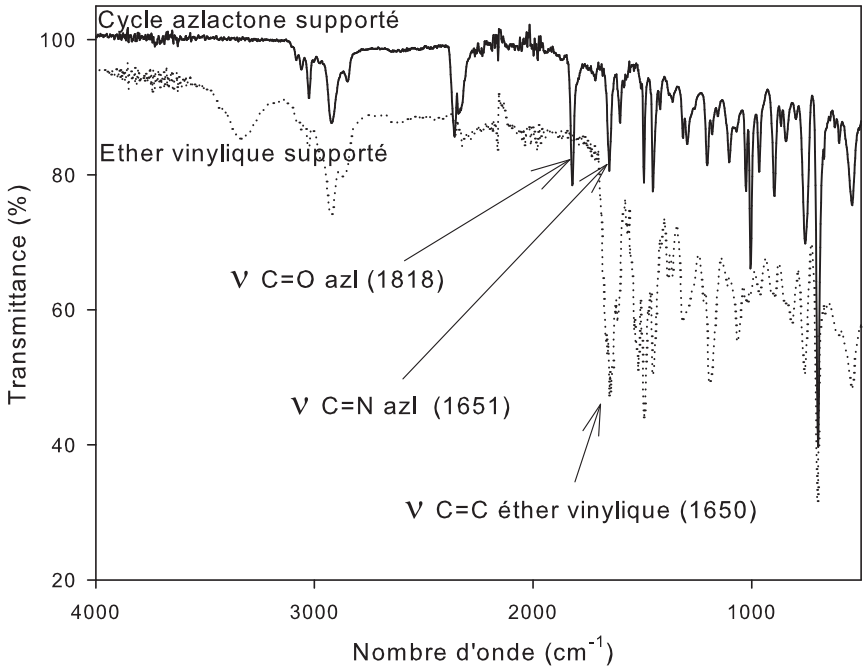


Figure III.17: Spectres infrarouge du support azlactone et de l'éther vinylique supporté

78

des signaux du système vinylique H-12 et H-13 dans les deux spectres. L'ancrage du 3-aminopropylvinyléther est donc bien effectif dans ces conditions.

2.2 Synthèse de (±)-2-déoxyglycosides et analogues *via* l'hétérocycloaddition [4+2]

Comme nous l'avons exposé dans la partie bibliographique de ce chapitre, les différentes études d'hétérocycloaddition sur support n'ont permis d'aboutir qu'à des dihydropyranes diversement substitués. Nous proposons d'étendre la stratégie de contruction d'un squelette dihydropyranique à la synthèse de (±)-2-déoxyglycosides et analogues et de glucals (figure III.19). Tout d'abord, l'adduit issu de l'hétérocycloaddition [4+2] entre l'éther vinylique supporté et un hétérodiène suivi de l'introduction séquentielle d'hydroxyles en positions 4 et 6 permettrait d'accéder à des 2-déoxyglycosides et analogues (**A** et **B**, figure III.19). Au même tétrahydropyrane supporté pourrait être appliquées des conditions réactionnelles basées sur la réaction d'élimination de type Gassman,[177] pour conduire à des glucals triprotégés (**C**, figure III.19).

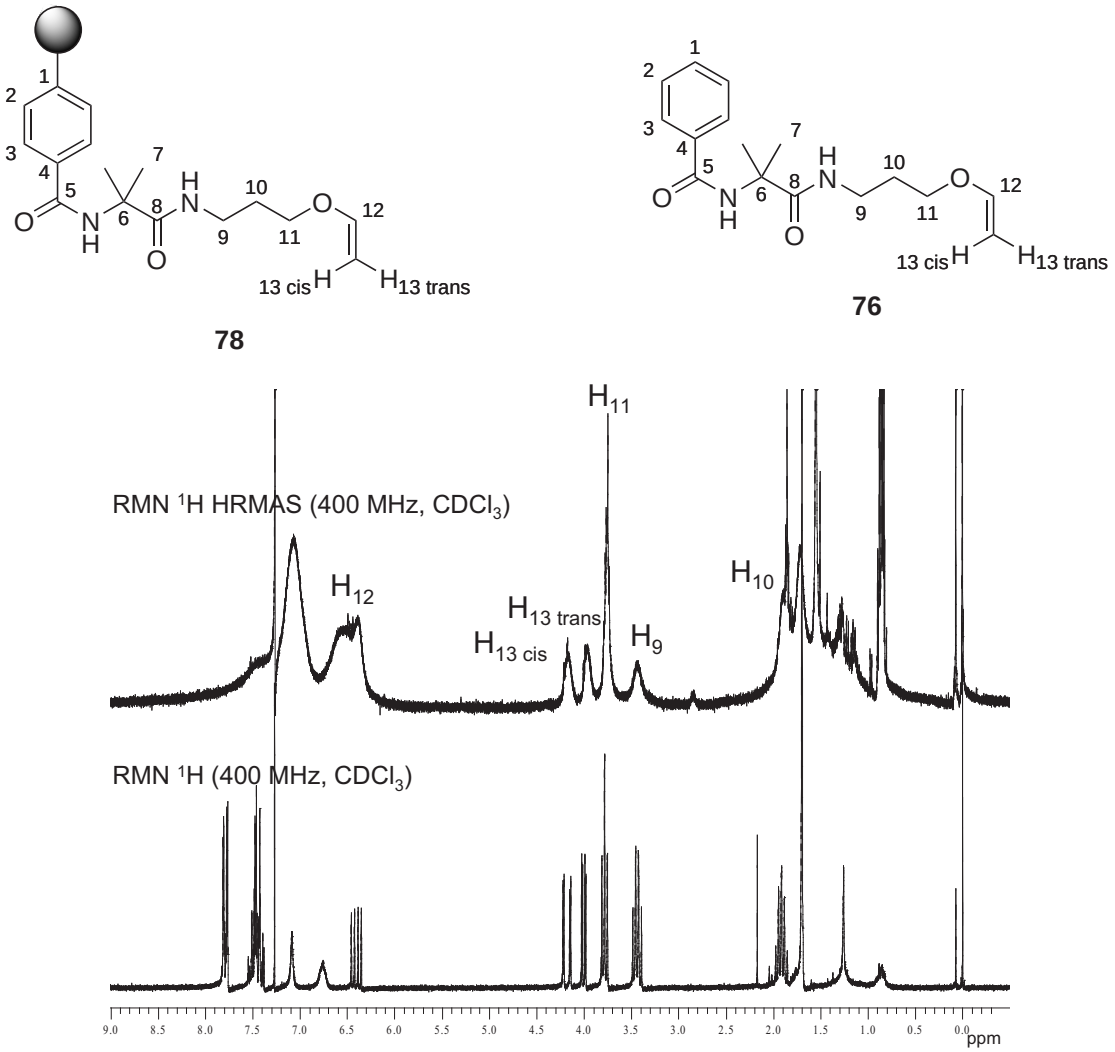


Figure III.18: Spectre RMN ^{1}H HRMAS de l'éther vinylique supporté **78** (haut) et spectre RMN ^{1}H de l'éther vinylique modèle **76** (bas)

2.2.1 Etudes modèles en solution

2.2.1.a Hétérocycloadditions

L'éther vinylique modèle **76** est utilisé en tant que diénophile dans des réactions de cycloaddition en appliquant différentes conditions homogènes, toutes *a priori* compatibles avec l'utilisation ultérieure d'un support solide (figure III.20).

Ainsi, le catalyseur CuBOX de Jørgensen,[168–171] l'acide de Lewis $SnCl_4$,[178] et des sels de lanthanide ($Eu(fod)_3$[175,176,179–182] et $Yb(fod)_3$)[183] ont été comparés et évalués pour déterminer les conditions optimales d'hétérocycloaddition [4+2] en solution. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau III.1.

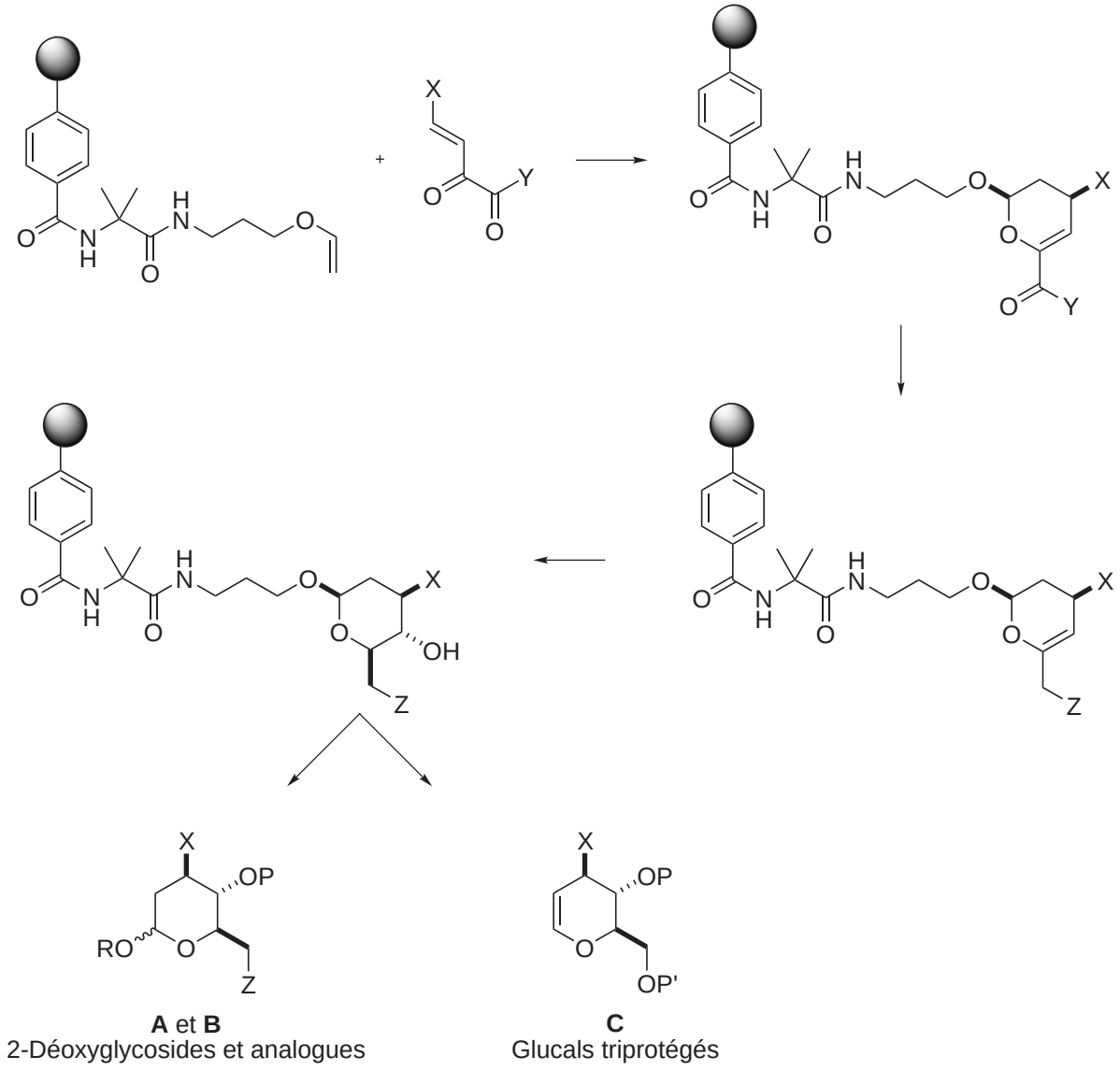


Figure III.19: Notre stratégie de synthèse de 2-déoxyglycosides, analogues et glucals

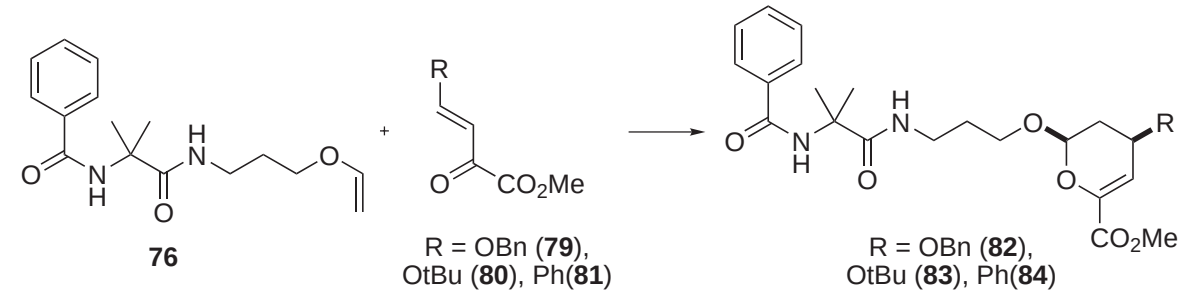
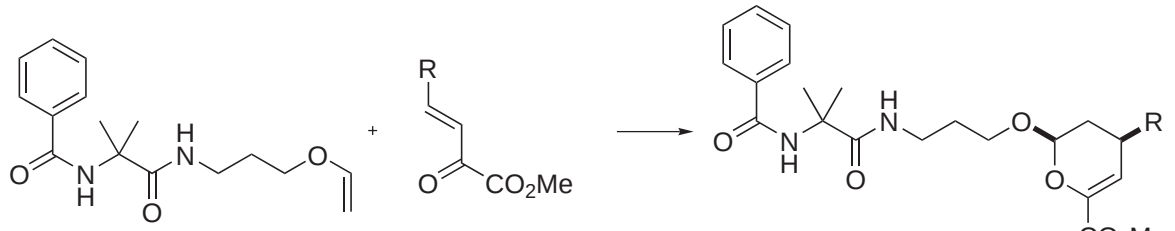


Figure III.20: Hétérocycloadditions [4+2] en solution

Tableau III.1: Détermination des conditions optimales d'hétérocycloaddition [4+2] en solution



76

Entrée	Catalyseur	Quantité % mol	Hétérodiène	R	Solvant	T (°C)	Durée (h)	Adduit	Rdt (%)	Rapport *cis*/*trans*	% d'adduit dans le produit brut	Conversion du diénophile
1	CuBOX	10	**79**	OBn	THF	0	18	**82**	Dégradation du diénophile			
2	CuBOX	20	**79**	OBn	Et_2O	TA	18	**82**	Dégradation totale			
3	$SnCl_4$	10	**80**	OtBu	CH_2Cl_2	0	3,5	**83**	Dégradation du diénophile			
4	$Eu(fod)_3$	10	**79**	OBn	CH_2Cl_2	reflux	134	**82**	45	79 : 21	100	>95
5	$Eu(fod)_3$	20	**79**	OBn	CH_2Cl_2	reflux	172	**82**	80	93 : 7	100	>95
6	$Eu(fod)_3$	10	**81**	Ph	CH_2Cl_2	reflux	168	**84**	90	93 : 7	100	>95
7	$Yb(fod)_3$	10	**79**	OBn	CH_2Cl_2	reflux	67	**82**	32	76 : 24	100	>95

Le catalyseur de Jørgensen et Evans,[168–171] CuBOX, dans le THF ou l'éther diéthylique (entrées 1 et 2, tableau III.1), a conduit à la dégradation de tout ou partie des réactifs. L'utilisation de l'éther diéthylique correspond aux expériences initiales en solution de Jørgensen et Evans.[168–171] L'essai incluant le THF correspond aux conditions des réactions sur support solide décrites par l'équipe de Schreiber.[166] Nous avons alors testé $SnCl_4$, couramment employé comme acide de Lewis chélatant des systèmes pyruviques dans ce type de réaction en solution.[178] Son utilisation en quantité catalytique à 0°C a également conduit à la dégradation du diénophile (entrée 3, tableau III.1).

La catalyse par $Eu(fod)_3$ (10% mol) s'avère très efficace, dans les mêmes conditions que lors de cycloadditions entre un éther vinylique supporté sur résine carboxypolystyrène et différents α-cétoesters β,γ-insaturés effectuées antérieurement au laboratoire.[176] La fonctionnalité portée par l'éther vinylique modèle **76**, comprenant deux liaisons amides, ne perturbe en rien la cycloaddition. Avec l'hétérodiène « pro-sucre », le (*E*)-(benzyloxyméthylène)pyruvate de méthyle, les meilleurs résultats en terme de rendement et de stéréosélectivité *cis* sont obtenus avec 20% de catalyseur (entrée 5, tableau III.1). En revanche, 10% de catalyseur suffisent avec le (*E*)-benzylidènepyruvate de méthyle pour obtenir une haute stéréosélectivité *cis* et un rendement élevé (entrée 6, tableau III.1).

L'influence de la nature du métal dans le sel de lanthanide utilisé a enfin été étudiée : le passage de $Eu(fod)_3$ à $Yb(fod)_3$ diminue légèrement la sélectivité *endo*[163] (entrée 7, tableau III.1).

L'attribution des configurations *cis* et *trans* et leur dosage ont été établis par RMN du proton, en mesurant les constantes de couplage des signaux relatifs au proton H-4 vinylique et au proton H-1 pseudo-acétalique (figure III.13 p.94). Ces constantes renseignent sur la configuration relative des protons H-1 et H-3, et donc sur la nature de l'état de transition *endo* ou *exo* adopté pendant la réaction, selon un processus concerté.

Concernant l'adduit **82** (R = OBn), le signal attribué au proton H-4 apparaît sous la forme d'un doublet avec une constante de couplage $^3J_{4-3}$ d'environ 3 Hz. Cela signifie que l'angle dièdre formé par H-4 et H-3 est proche de 90°, et donc que le proton H-3 est en position pseudo-axiale. En outre, le signal attribué au proton H-1 est un doublet de doublets avec des constantes de couplage $^3J_{1-2eq}$ de 2,4 Hz et $^3J_{1-2ax}$ de 6,8 Hz. Le proton H-1 est donc également en position pseudo-axiale. Ainsi, les substituants en positions 1 et 3 du dihydropyrane majoritaire sont donc dans une relation 1,3-*cis*-pseudodiéquatoriale, caractéristique d'un adduit *endo* (figure III.21).

De la même manière, le spectre RMN du proton de l'adduit **84** (R = Ph) indique pour H-4 un signal majoritaire sous la forme d'un doublet avec une constante de couplage $^3J_{4-3}$ de 2,8 Hz. Le signal de H-1 est un doublet de doublets ($^3J_{1-2eq}$ = 1,9 Hz et $^3J_{1-2ax}$ = 8,8 Hz), il est donc en position pseudo-axiale. Par conséquent, l'adduit présentant le groupe phényle en position 3 est également issu d'un état de transition endo majoritaire, pour lequel les substituants en positions 1 et 3 sont en relation 1,3-*cis*-pseudodiéquatoriale (figure III.21).

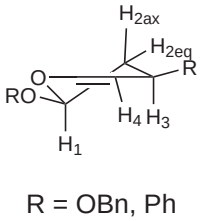


Figure III.21: Configuration relative 1,3-*cis* et conformation pseudodiéquatoriale des substituants des adduit *endo* **82** et **84**

La proportion d'adduit dans le produit brut renseigne sur le taux de conversion du diénophile modèle. Ce résultat préfigure la proportion de diénophile supporté qui pourra être converti en adduit. En effet, étant donné que la purification sera impossible une fois l'éther vinylique immobilisé et engagé dans des hétérocycloadditions, il est important de connaître sa conversion, plus que le rendement en adduit isolé après chromatographie sur gel de silice. Lorsque les sels de lanthanides à base d'europium ou d'ytterbium sont utilisés, 100% du diénophile est converti en adduit.

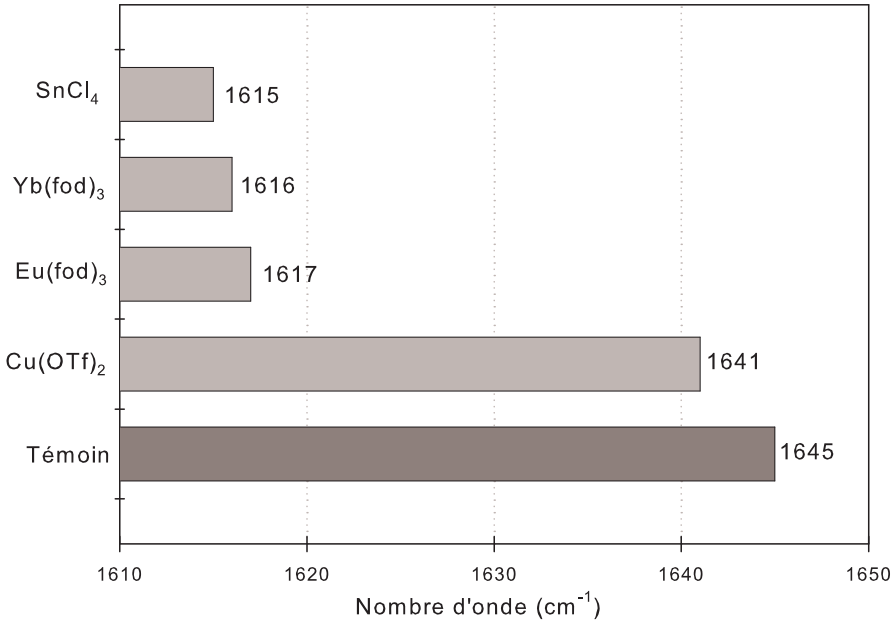
Afin de comprendre les résultats peu encourageants de cycloaddition avec des catalyseurs autres que les sels de lanthanide, nous avons effectué des tests de complexation. En effet, de par sa structure présentant une chaîne bisamide, le diénophile modèle **76** peut chélater les différents catalyseurs et ainsi les désactiver par rapport à l'hétérodiène pyruvique. Le suivi par spectroscopie infrarouge de la modification des bandes d'absorption caractéristiques des liaisons amide peuvent ainsi fournir des informations sur une chélation possible et concurrente du catalyseur par le diénophile **76**. Les données expérimentales sont regroupées dans la figure III.22.

Lorsque l'on compare les variations des nombres d'onde correspondant à la liaison C=O (figure III.22a) et N–C (figure III.22b) des amides, on constate que dans le cas de $Eu(fod)_3$ comme dans celui de $Yb(fod)_3$, les deux bandes d'absorption ont subi un effet bathochrome, ce qui signifie que la liaison considérée est affaiblie. Dans notre cas, cet affaiblissement ne peut être dû qu'à une chélation du catalyseur par les amides du diénophile. En revanche, concernant les catalyseurs $SnCl_4$ et CuBOX, il est difficile de conclure, compte tenu de l'effet partiel ou inexistant de chacun d'eux sur le diénophile **76**.

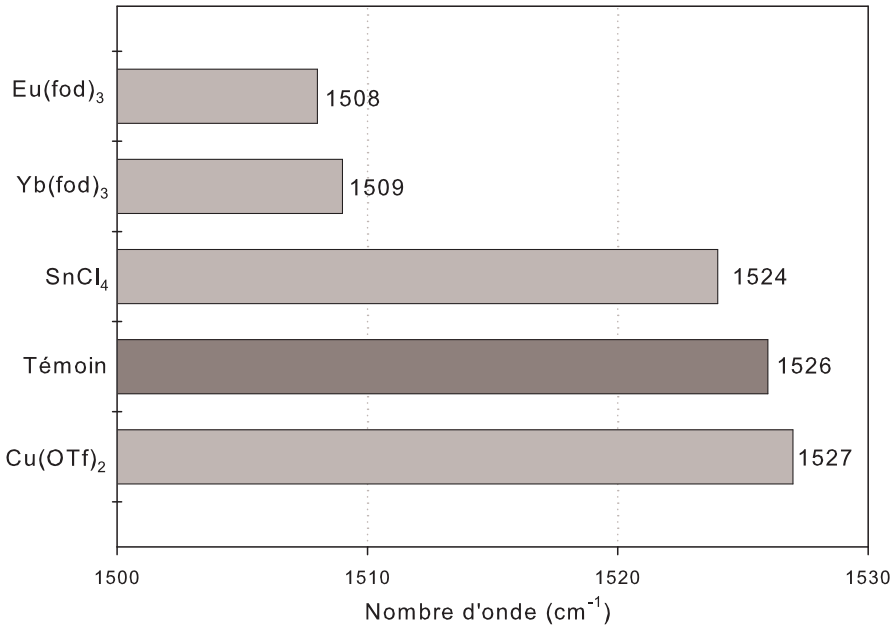
En conclusion sur l'optimisation de l'étape de cycloaddition, nous avons vérifié que le complexe catalytique $Eu(fod)_3$ se révèle être le plus compatible pour obtenir une bonne conversion du diénophile avec une excellente sélectivité *endo*, ce qui est un résultat favorable pour l'adaptation de cette réaction sur support solide.

2.2.1.b Réduction sélective de l'ester conjugué

Nous avons ensuite étudié la réduction de l'ester conjugué en alcool allylique pour les deux adduits **82** et **84**. Les conditions opératoires classiques impliquent l'utilisation du réducteur $LiAlH_4$. En effet, face à ce type d'adduit issu de l'hétérocycloaddition entre un



(a) Variations de $\nu_{C=O}$ des amides



(b) Variations de ν_{N-C} des amides

Figure III.22: Etude par spectroscopie infrarouge de la complexation des différents catalyseurs par le diénophile **76**

éther vinylique et un pyruvate de méthyle, des études menées au laboratoire ont montré qu'il s'agissait du réducteur le plus approprié, que se soit en solution[178,179,184] ou sur support.[175,181] Cependant, l'emploi de nouveaux supports à fonctionnalité azlactone implique la révision de ces conditions, étant donnée la présence d'un *linker* bisamide secondaire *a priori* réductible par $LiAlH_4$. Nous nous sommes donc tournés vers l'utilisation des borohydrures $LiEt_3BH$ et $LiBH_4$, plus sélectifs.[185] Les réactions de réduction ont été me-

nées sur les deux modèles en solution présentant le groupement phényle ou benzyloxy en position 3 de l'adduit (figure III.23).

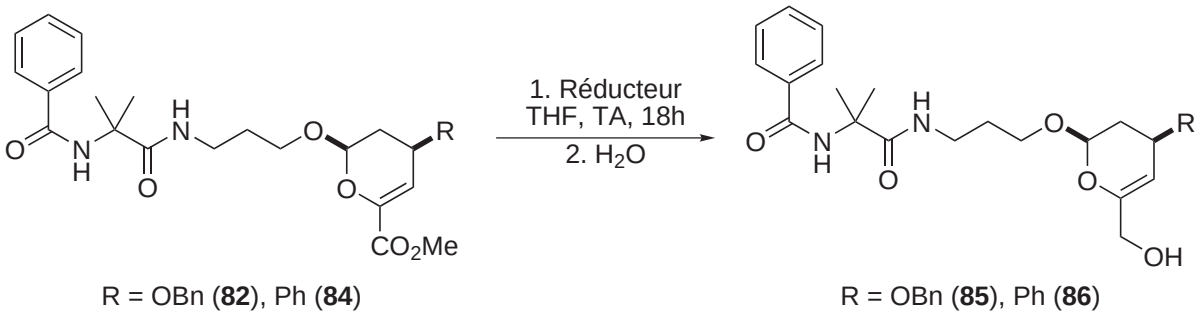


Figure III.23: Réduction de l'ester conjugué en alcool allylique

Tableau III.2: Réduction de l'ester conjugué en alcool allylique

Entrée	Adduit	R	Réducteur	Rendement (%)
1	**84**	Ph	$LiBH_4$ (3 eq.)	≥ 95
2	**84**	Ph	$LiEt_3BH$ (4 eq.)	≥ 95
3	**82**	OBn	$LiEt_3BH$ (3 eq.)	≥ 95

Le tableau III.2 montre tout d'abord qu'avec l'adduit **84**, la transformation de l'ester conjugué en alcool allylique s'effectue indifféremment et de façon quantitative par l'action de $LiBH_4$ ou $LiEt_3BH$ (entrées 1 et 2, tableau III.2). Aucune réaction de réduction des amides secondaires du *linker* en alcool par $LiEt_3BH$ n'a été observée. $LiEt_3BH$ présente une réactivité[186] beaucoup plus importante que $LiBH_4$, ce qui lui confère un avantage pour une transposition en phase solide, pour laquelle le substrat est supporté, donc moins réactif.

$LiEt_3BH$ a donc été ensuite utilisé pour réduire **82** (entrée 3, tableau III.2). Les mêmes résultats ont été obtenus. $LiEt_3BH$ constitue donc un réducteur bien adapté pour une transposition de cette étape de réduction chimiosélective sur support solide.

Etant donné la fragilité des alcools allyliques et la propreté des conditions de ces réactions de réduction, aucune purification n'a été effectuée sur le produit de réduction qui a donc subi une réaction d'hydroboration-oxydation afin d'introduire le dernier hydroxyle en position 4.

2.2.1.c Hydroboration-oxydation stéréosélective de la double liaison C=C

La dernière étape qui permet de finaliser la construction d'une structure de type 2-déoxyglycoside à partir de l'alcool allylique **85** consiste à introduire un groupement hydroxyle en position 4, de manière régiocontrôlée et en *anti* des groupements en positions 3 et 5. Pour cela, nous avons envisagé une hydroboration stéréosélective de la double liaison

puis l'oxydation de l'organoborane permettant d'introduire le dernier hydroxyle en position 4, dans la configuration relative souhaitée (figure III.24). En effet, lors d'une addition de type anti-Markovnikov, le borane s'additionne sur le carbone le moins substitué de la double liaison, en *anti* par rapport aux groupements adjacents, de manière à minimiser les effets stériques. A ce jour, ce type de transformation n'a jamais été rapporté sur support solide.

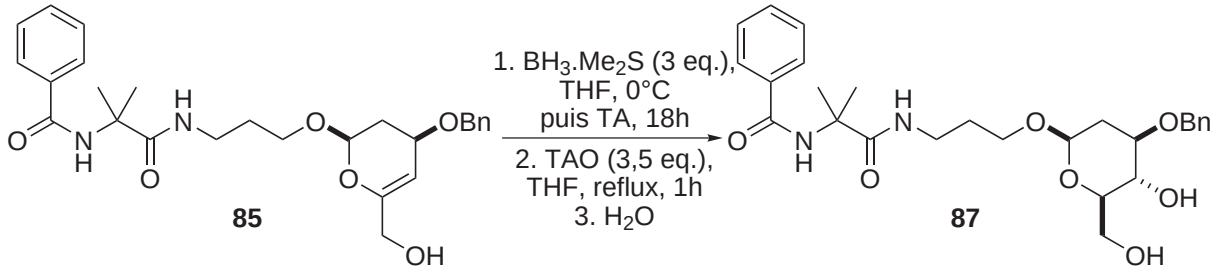


Figure III.24: Hydroboration-oxydation stéréosélective de la double liaison

Tout d'abord, l'hydroboration est effectuée grâce au complexe borane – sulfure de diméthyle $BH_3.Me_2S$ dans le THF entre 0°C et la température ambiante, ce qui permet d'éviter la réduction des amides secondaires en amines observée avec BH_3.THF au reflux.[187–189]

L'étape d'oxydation du borane utilise généralement le peroxyde alcalin ($NaOH/H_2O_2$). Cependant, ces conditions ne sont pas transposables en phase solide car l'eau n'est pas un solvant gonflant du support. La procédure de Kabalka[190] utilisant le *N*-oxyde de triméthylamine dihydraté (TAO) constitue une alternative viable en chimie supportée, du fait qu'elle autorise l'usage du THF. Nous avons donc utilisé trois équivalents de TAO au reflux du THF pour oxyder l'organoborane.[182]

Le rendement en produit isolé **87** n'est que de 13%. Ceci peut être dû (i) aux difficultés liées à la purification par chromatographie sur gel de silice du produit très polaire obtenu, (ii) l'oxydation incomplète du borane ou enfin (iii) la persistance de liaisons amide–borane malgré l'hydrolyse finale.

Pour tenter d'améliorer ce résultat, nous avons isolé l'alcool allylique précurseur sous la forme de son dérivé Fmoc **88**. Malheureusement, les même conditions d'hydroboration-oxydation appliquées à ce composé purifié n'a pas conduit à une augmentation significative du rendement (18%).

2.2.1.d Protections sélectives

Une fois le 2-déoxyglycoside obtenu, nous avons souhaité évaluer les conditions de protection des deux hydroxyles en présence : un alcool primaire en position 6 (**89**) et un alcool secondaire en position 4 (**90**) (figure III.26). En effet, l'introduction de protections orthogonales sur ces hydroxyles permettra de développer des voies ultérieures d'introduction de diversité sélectivement sur l'une ou l'autre des positions 4 et 6.

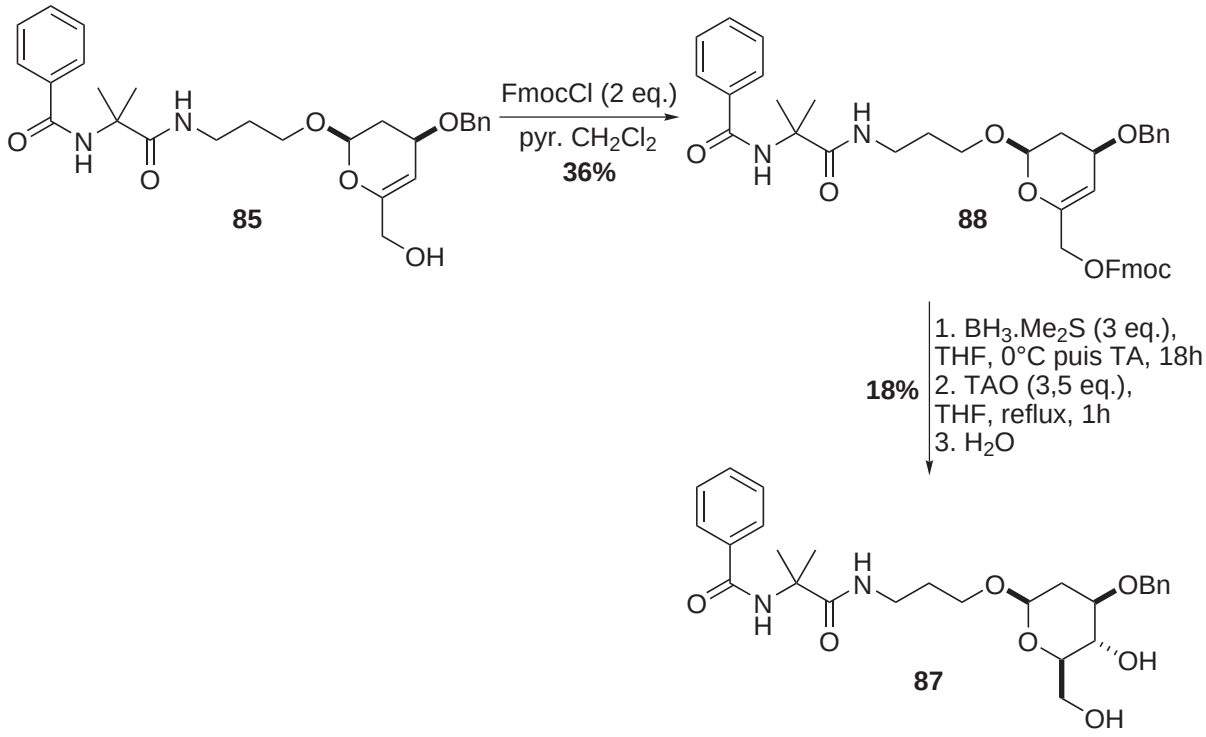


Figure III.25: Hydroboration-oxydation de l'alcool allylique protégé

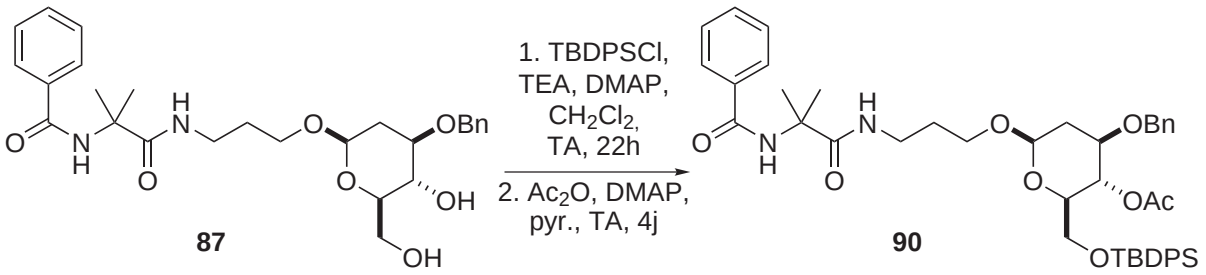


Figure III.26: Protections sélectives des deux alcools introduits

Une protection silylée encombrante en éther de *tert*-butyldiphénylsilyle a été installée[191] sur l'alcool primaire avec un rendement de 35%. L'alcool secondaire a ensuite été protégé en acétate[192] avec un rendement de 44%. Comme précédemment, ces rendements moyens peuvent être expliqués par la purification difficile des produits synthétisés, à caractère fortement polaire.

2.2.1.e Clivages

La libération de ce type de (±)-2-déoxyglycoside à partir d'un support solide a déjà été effectuée au laboratoire.[193] Le substrat a été construit à partir d'un éther vinylique ancré sur une résine polystyrène *via* un lien éther phénolique. Le clivage s'est déroulé dans les conditions de transacétalisation suivantes : utilisation de HCl(g) dissous dans le méthanol anhydre, le tout dilué dans le THF pour permettre un bon gonflement de la

résine. La libération de l'acétal mixte en solution a conduit au produit attendu avec un rendement global de 5% sur cinq étapes.

Gardant en mémoire cette méthode de clivage par transacétalisation par HCl(g) dans le méthanol, deux autres conditions de clivage différentes ont été évaluées en solution à partir de notre adduit modèle totalement protégé (figure III.27). Ces modes de clivages permettent l'introduction d'une diversité supplémentaire, par introduction de groupes différents sur l'acétal, ou par synthèse de l'hémiacétal. Tout d'abord, une réaction de transacétalisation a été testée. Cette réaction est très intéressante car elle permet d'introduire une diversité supplémentaire en position 1 de l'analogue de 2-déoxyhexose. Nicolaou *et al.*[194] proposent des conditions douces utilisant le *p*-toluènesulfonate de pyridinium (PPTS) dans le méthanol anhydre, par exemple, à température ambiante. Lorsque ces conditions sont appliquées à la molécule **90**, aucune modification du milieu réactionnel n'est observée après 24h de réaction.

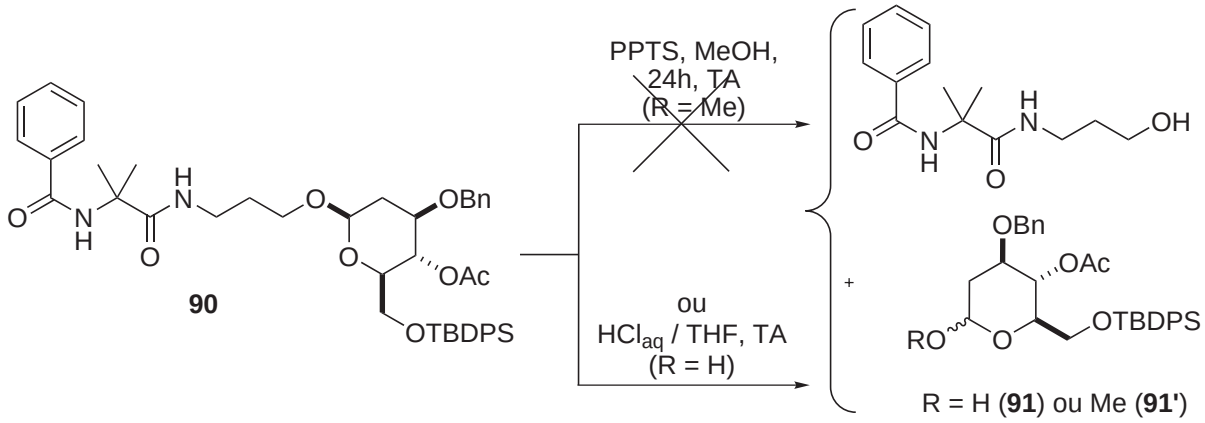


Figure III.27: Clivage de l'analogue de 2-déoxyglycoside

Nous avons donc utilisé des conditions d'hydrolyse plus soutenues : l'acide chlorhydrique aqueux dans le THF, à température ambiante.[179,180] La concentration de départ était de 3.10^{-4}M. Elle a été progressivement augmentée jusqu'à 2.10^{-2}M, avec suivi du milieu réactionnel par CCM. Finalement, cette concentration a été augmentée jusqu'à 0,3M. Dans ce cas, on observe en RMN du proton du produit brut de faibles signaux correspondant à l'apparition de la molécule **91**, conjointement avec des produits de dégradation du composé **90** par hydrolyse acide. La faible quantité de produit brut n'a pas permis d'examiner plus précisément la structure glycosidique obtenue.

En conclusion, seules les conditions opératoires de transacétalisation en milieu acide (HCl(g)/MeOH/THF) ou d'hydrolyse acide (HCl(aq)/THF) permettraient de cliver le substrat du support.

2.2.2 Synthèses sur support

La première stratégie envisagée consiste à utiliser les supports à fonctionnalité azlactone dont l'élaboration a été développée dans le chapitre II, pour la synthèse supportée de 2-déoxyglycosides et d'analogues.

Différents essais, menés antérieurement au laboratoire, de synthèse supportée de 2-déoxyglycosides et analogues ont été réalisés sur des supports commerciaux de type résine carboxypolystyrène.[176] Les résultats ont montré que l'ancrage de l'éther vinylique se faisant par formation d'une liaison ester, toute réduction de l'ester méthylique introduit par le diène devenait impossible sans clivage prématuré de l'adduit du support. En remplaçant la résine carboxypolystyrène par la résine azlactone synthétisée au laboratoire, nous avons donc pu envisager la synthèse d'analogues de 2-déoxyglycoside sur support et d'éventuels aménagements fonctionnels. L'originalité de notre stratégie réside dans le fait que le point d'ancrage de l'éther vinylique diffère du point de clivage de la molécule finale.

2.2.2.a Synthèse du (±)-2-déoxyméthylglycoside

La première séquence synthétique évaluée sur support a été celle qui comprenait le moins d'étapes, afin de valider les conditions opératoires adaptées de la synthèse en solution (figure III.28).

La réaction d'hétérocycloaddition de l'éther vinylique **78** a lieu en présence du catalyseur $Eu(fod)_3$ (20% mol) et de l'hétérodiène « pro-sucre », le (*E*)-benzyloxyméthylidène pyruvate de méthyle, pendant trois jours au reflux du dichlorométhane. Des résines oranges **92**, couleur de l'adduit isolé par synthèse en solution sont obtenues. Le spectre infrarouge de cette résine montre l'apparition d'une bande d'absorption à 1738 cm^{-1}, caractéristique de la vibration d'élongation de la liaison C=O de l'ester méthylique apporté par le diène.

La réduction de **92** par action de $LiEt_3BH$ dans le THF conduit à une disparition complète de la bande caractéristique de la liaison C=O de l'ester. Ceci prouve que la réduction a bien eu lieu et qu'elle est certainement totale.

L'étape d'hydroboration-oxydation n'a pas pu être mise en évidence par spectroscopie infrarouge car la bande caractéristique de la vibration d'élongation de la liaison O–H se superpose à la bande caractéristique de la vibration d'élongation de la liaison N–H du *linker* bisamide. Cependant, après normalisation du spectre infrarouge par rapport aux bandes d'absorption caractéristiques de la matrice, nous avons tout de même pu noter une augmentation de l'intensité de la bande d'absorption correspondant aux liaisons O–H et N–H à 3350 cm^{-1}.

Enfin, l'étape de clivage en présence d'HCl(g) dans le méthanol conduit, après neutralisation du milieu, à la libération en solution d'un mélange de composés. Après séparation des produits par chromatographie sur gel de silice, le composé attendu **95** est isolé avec un rendement global de 8% sur cinq étapes, ce qui conduit à un rendement moyen par étape de 60%. Le rapport α/β est de 4:1.

Concernant l'étape de création du squelette dihydropyrane par hétérocycloaddition de Diels-Alder, un avantage propre à cette synthèse en phase solide est à souligner ici. En effet, le catalyseur $Eu(fod)_3$ et l'hétérodiène en excès sont isolés par simple filtration. Dans ce cadre, il a été montré au laboratoire[181] qu'une solution réactionnelle contenant un éther vinylique chiral et le catalyseur $Eu(fod)_3$ pouvait être utilisée deux fois successives

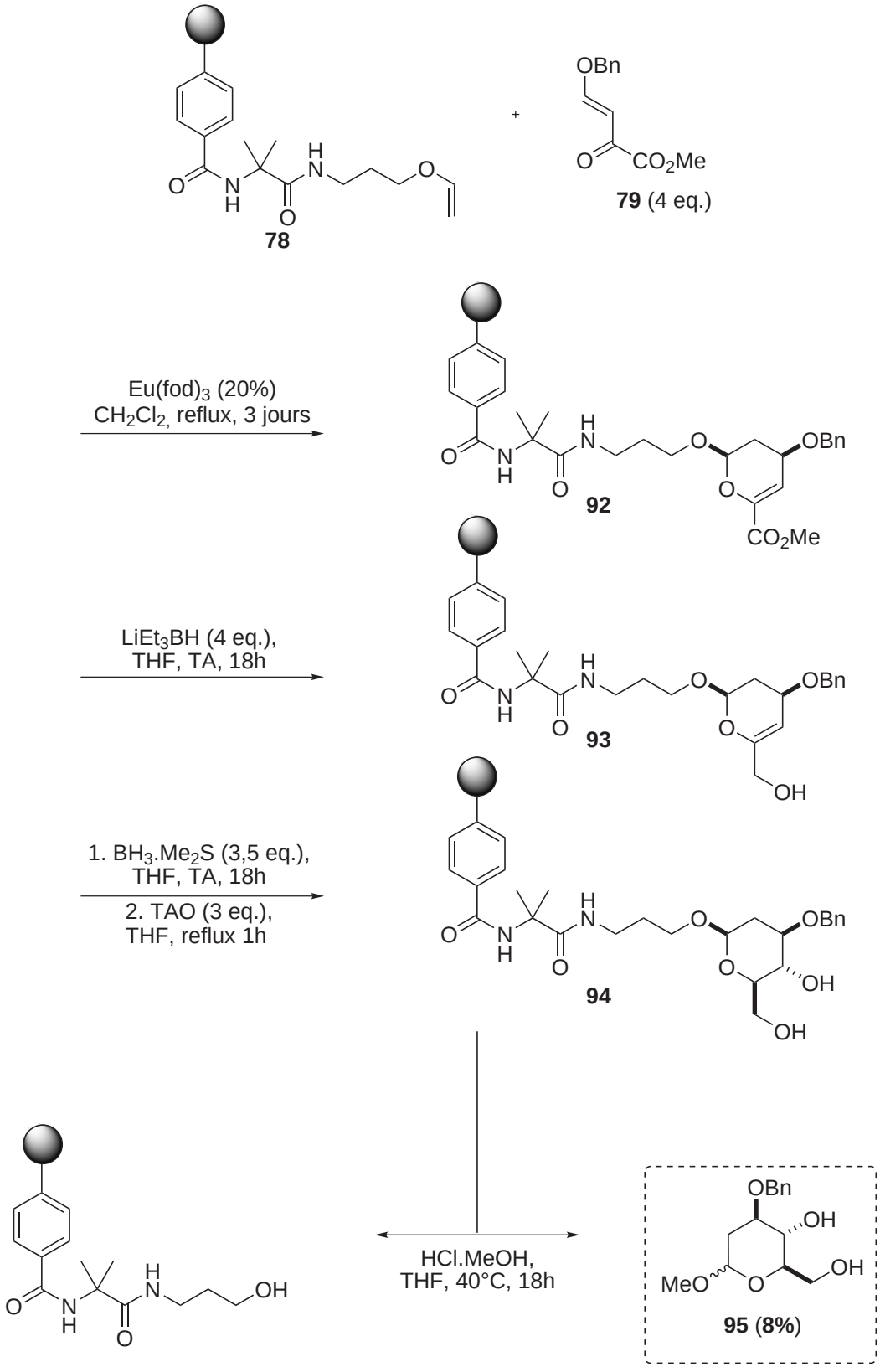


Figure III.28: Synthèse en phase solide d'un (±)2-déoxyméthylglycoside

face à un hétérodiène supporté sans perte de rendement (70%), de stéréosélectivité *endo* ($> 97:3$) ou faciale ($93:7$) de la réaction d'hétérocycloaddition.

A partir de ce premier résultat, nous avons modifié la séquence synthétique en introduisant de la diversité par protection des deux hydroxyles introduits séquentiellement. Nous avons retenu les protections orthogonales mises en jeu lors de l'étude en solution, compatibles avec un dégreffage dans des conditions acides contrôlées (figure III.26) : un éther *tert*-butyldiphénylsilylé pour l'alcool primaire en position 6, et un acétate pour l'alcool secondaire en position 4 (**100**). La partition de la résine nous a également permis de synthétiser en parallèle le composé **101** diacétylé sur les positions 4 et 6 (figure III.29).

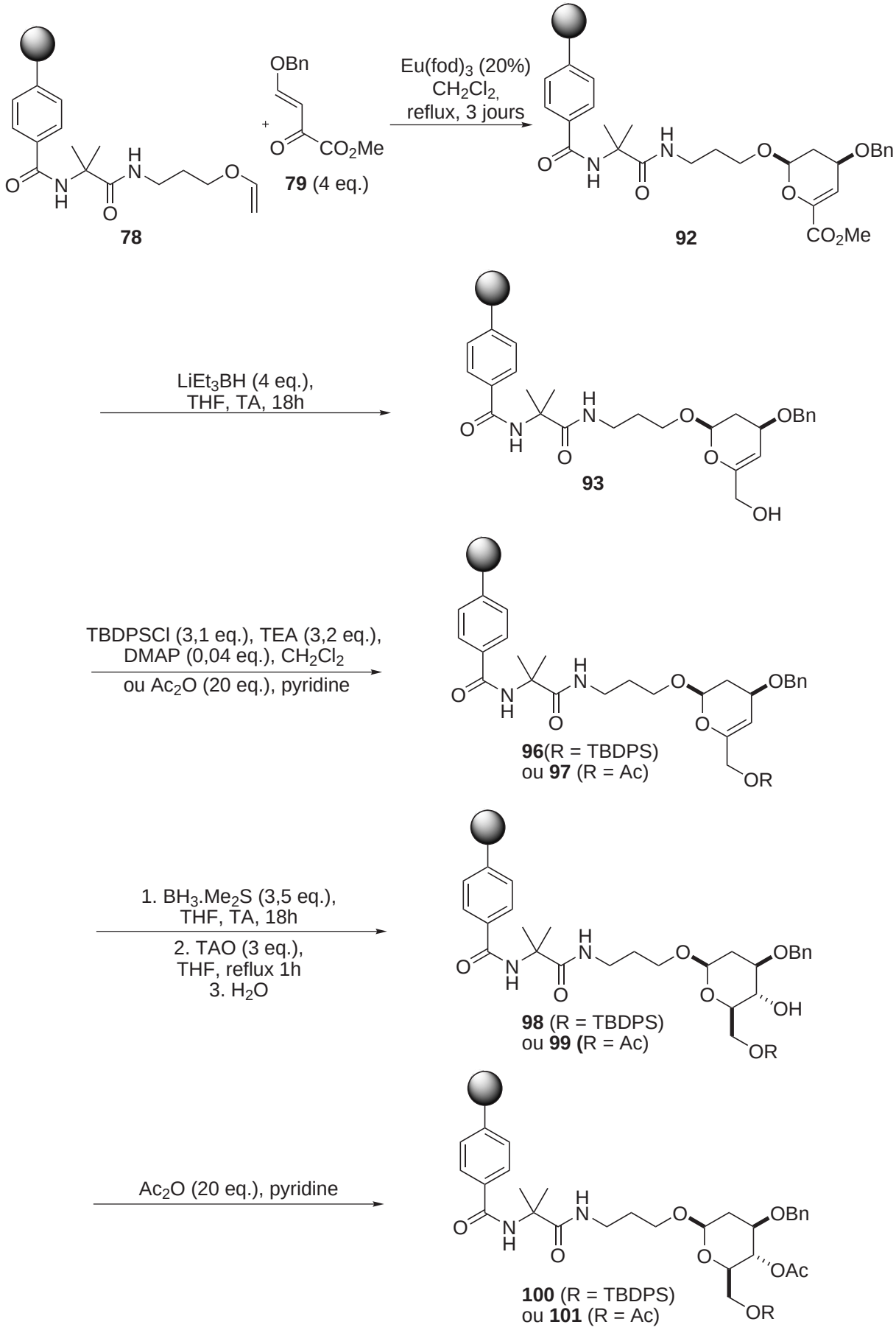


Figure III.29: Synthèse supportée de (±)-2-déoxyméthylglycosides protégés

A partir de ces analogues supportés, une alternative au clivage par transacétalisation en milieu acide contrôlé a été envisagée ; il s'agit de délivrer un glucal en solution en utilisant les conditions de Gassman modifiées.[177,195] Ces conditions sont celles utilisées dans la synthèse d'éthers vinyliques à partir d'acétals mixtes, par l'action de triflate de triméthylsilyle et de triéthylamine dans le dichlorométhane. Malheureusement dans notre cas, ces conditions n'ont pas permis de libérer le glucal en solution à partir de **100** (figure III.30).

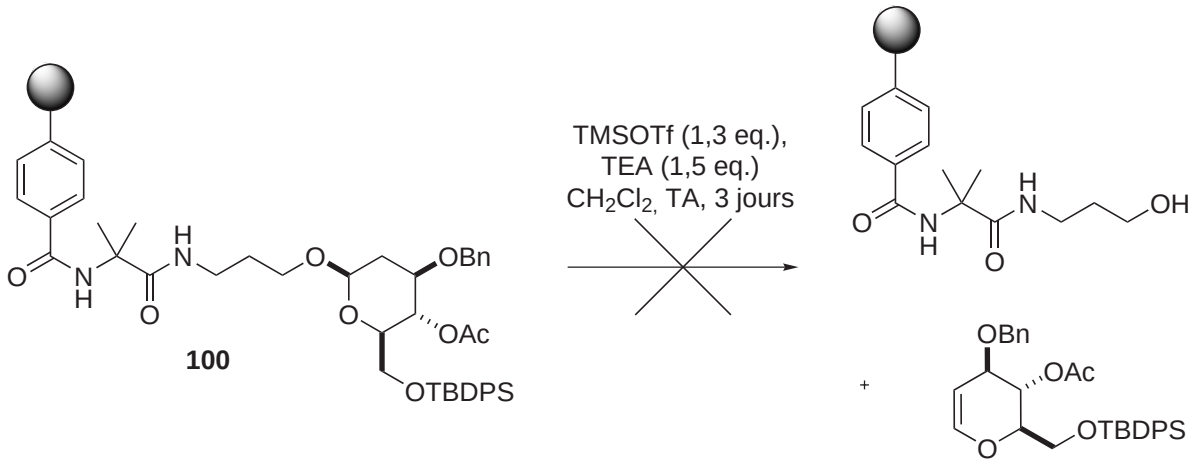


Figure III.30: Clivage dans les conditions de Gasmann modifiées[177]

2.2.2.b Synthèse d'analogues du (±)-2-déoxyméthylglycoside

Nous avons ensuite développé l'accès à des analogues de (±)-2-déoxyméthylglycoside en utilisant la même stratégie synthétique sur support, en faisant varier l'hétérodiène. Nous avons choisi le (*E*)-benzylidènepyruvate de méthyle **81** et effectué la séquence synthétique illustrée en figure III.31. Elle se décompose en quatre étapes. Tout d'abord, l'hétérocycloaddition entre l'éther vinylique supporté **78** et l'hétérodiène **81** en présence du catalyseur $Eu(fod)_3$ conduit à l'adduit supporté **102**. Cet adduit supporté subit une étape de réduction ($LiBH_4$ dans le THF) pour obtenir le groupement hydroxyle en position 6 de la molécule supportée **103**. Ensuite, une étape d'hydroboration-oxydation est mise en œuvre pour introduire le groupe hydroxyle en position 4 (diol **104**). Un traitement par la morpholine au reflux du THF est ajouté à la fin de cette étape afin d'éventuellement libérer la ou les amides au cas où celles-ci resteraient *N*-borylées après hydrolyse. Finalement, après clivage en milieu acide contrôlé, deux molécules sont libérées. Nous obtenons principalement le composé **105**, accompagné d'un composé à structure tétrahydropyranique (structure différente du composé **106** attendu), dont nous n'avons pas pu encore élucider la structure. Le composé **105** est issu du dégreffage et de l'ouverture par hydrolyse acide du dihydropyrane **103** non-transformé. Le mécanisme de sa formation est illustré dans la figure III.32. Ce δ-cétoacétal est présent à hauteur de 27%. Ceci montre que la conversion lors de l'étape d'hydroboration-oxydation a été très incomplète.

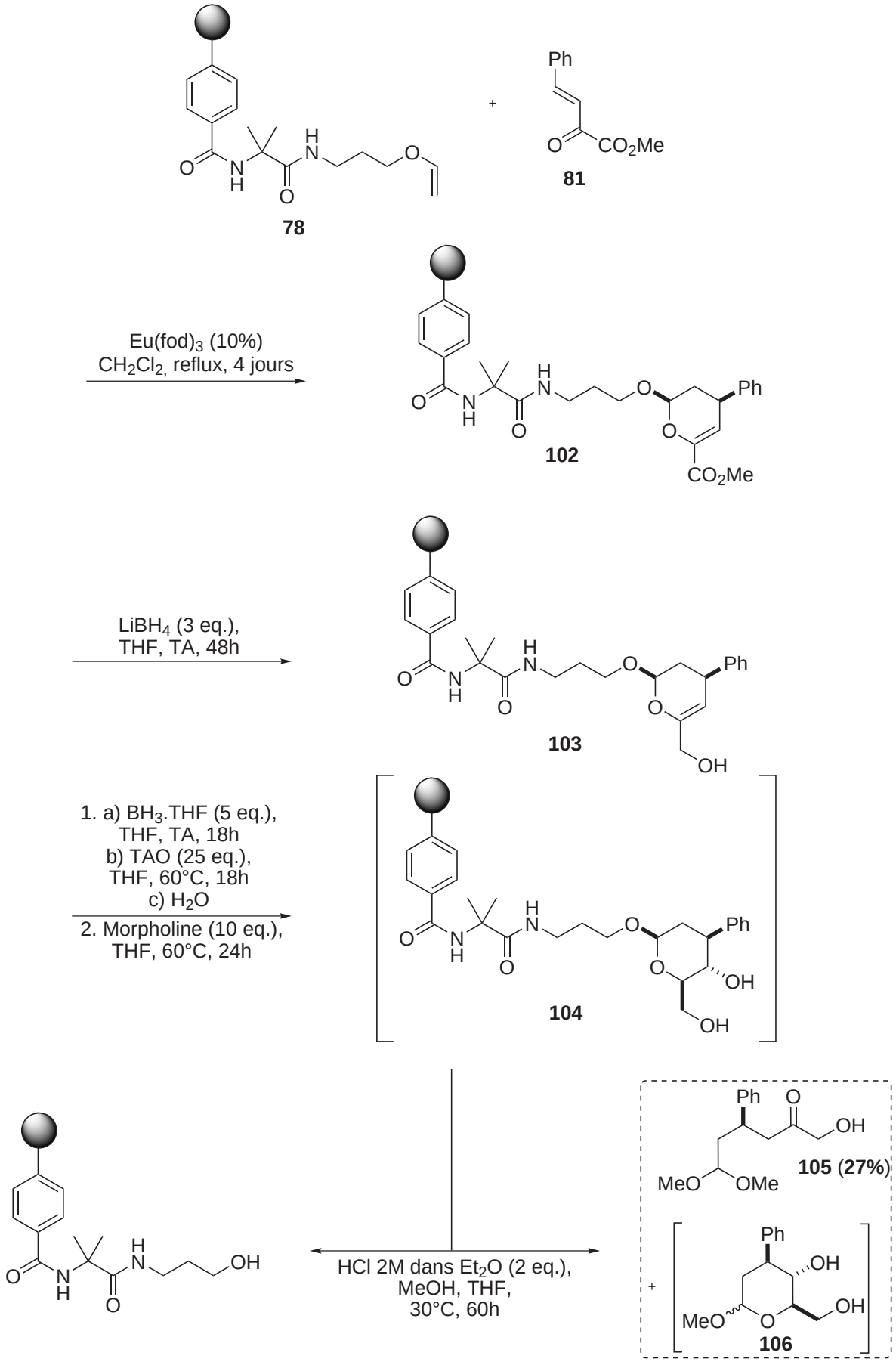


Figure III.31: Synthèse supportée d'un analogue de (±)-2-déoxyglycoside

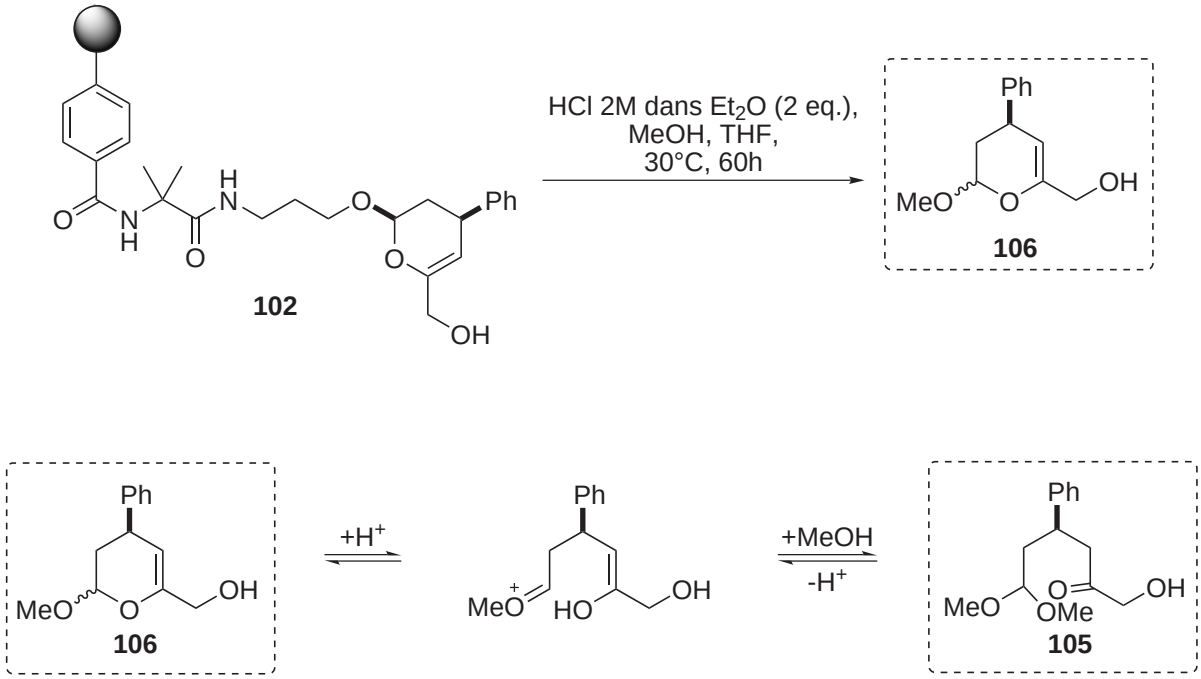


Figure III.32: Synthèse d'un δ-cétoacétal

Lors de cette séquence, les tentatives d'optimisation de l'étape d'hydroboration-oxydation (remplacement de $BH_3.Me_2S$ par BH_3.THF, utilisation d'un large excès d'oxyde de triméthylamine, traitement final par la morpholine) ont abouti à un résultat négatif. Il serait donc nécessaire d'optimiser cette étape-là en particulier, sur le modèle en solution.

2.2.2.c Conclusion

En conclusion, grâce au support azlactone, nous avons pu, pour la première fois, accéder au (±)-2-déoxyméthylglycoside **95** présentant deux hydroxyles libres en positions 4 et 6. La libération de ce substrat s'est effectuée par transacétalisation en milieu acide contrôlé. Le *linker* bisamide issu de la fonctionnalité azlactone supportée s'est révélé relativement inerte face aux conditions réactionnelles appliquées comme la réduction par $LiBH_4$ ou même $LiEt_3BH$. En revanche, il n'a pas été possible de développer d'autres types de clivage, notamment pour obtenir un glucal, ce qui aurait pu constituer un clivage multi-directionnel du di- ou tétrahydropyrane supporté et diversement substitué.

De plus, en raison de difficultés rencontrées lors de l'étape d'hydroboration-oxydation de l'alcool allylique supporté **103**, nous n'avons pas pu accéder à des analogues de (±)-2-déoxyméthylglycoside.

L'utilisation des éthers vinyliques modèle **76** et supporté **78** dans des réactions d'hétérocycloaddition 1,3-dipolaire avec des nitrones fait l'objet de la partie suivante.

2.3 Synthèse de 1,3-aminoalcools *via* l'hétérocycloaddition [3+2]

A notre connaissance, aucune hétérocycloaddition de type [3+2], également appelée cycloaddition 1,3-dipolaire, impliquant un éther vinylique supporté n'a été rapportée dans la littérature. Nous avons envisagé une stratégie originale utilisant ces réactions pour la synthèse de 1,3-aminoalcools diversement substitués sur l'azote et sur le carbone C-3 (figure III.33).

L'hétérocycloaddition [3+2] impliquant un éther vinylique supporté et une nitrone conduit à une isoxazolidine supportée. L'ouverture de ce cycle isoxazolidine *via* quaternarisation de l'azote libère un lien ester qui peut être réduit sélectivement en présence de $LiBH_4$ pour délivrer le 1,3-aminoalcool en solution. Ce type de clivage peut être qualifié de clivage *safety-catch* ou « procédure à sécurité ».[47] En effet, deux réactions différentes au lieu d'une seule sont nécessaires pour permettre la libération du substrat en solution. Le site fonctionnel est tout d'abord activé, ce qui permet d'accéder à une structure plus labile et il est ensuite clivé. Le clivage *safety-catch* est mieux contrôlé et autorise une grande diversité de réactions sur support.

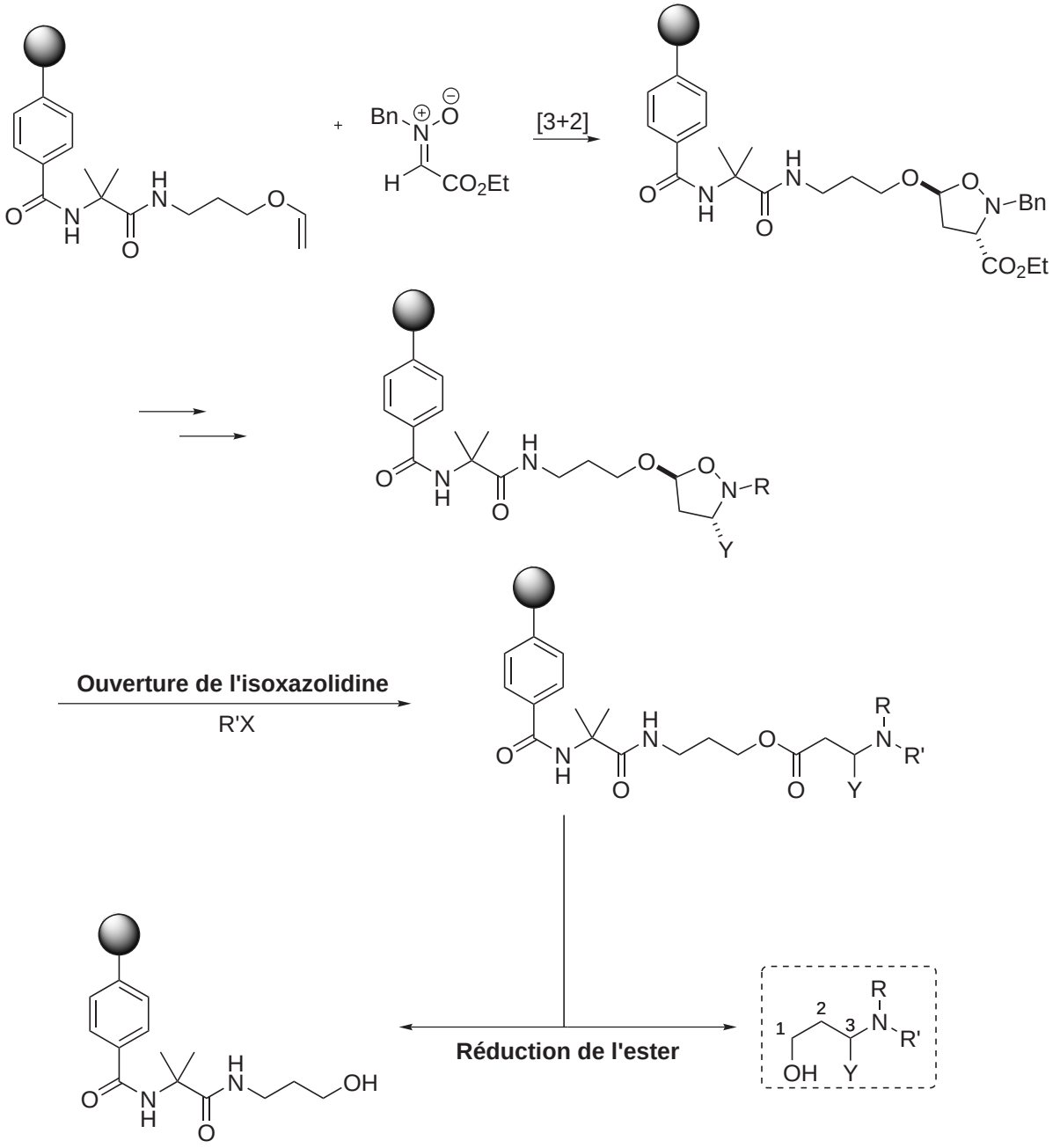


Figure III.33: Stratégie de synthèse de 1,3-aminoalcools

2.3.1 Etudes modèles en solution

Afin de valider notre approche et également de pouvoir optimiser les conditions opératoires sur support, une étude modèle en solution a été menée, comprenant l'hétérocycloaddition ainsi que la première étape du clivage *safety-catch*. Différents essais de diversification de l'isoxazolidine ont également été effectués.

2.3.1.a Hétérocycloadditions [3+2]

En 1999, Jørgensen *et al.*[196] décrivent la cycloaddition de la nitrone (*Z*)-*N*-oxyde de *N*-benzyl-α-éthoxycarbonylméthanimine et de l'éthyl vinyl éther (figure III.34).

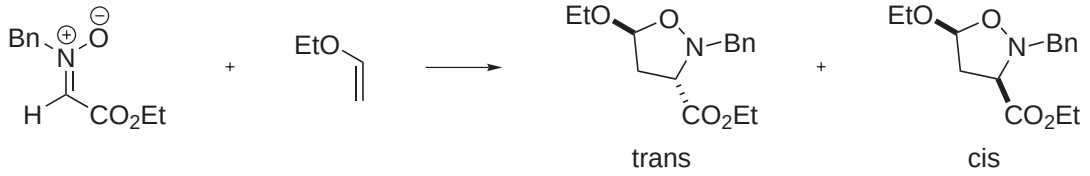


Figure III.34: Hétérocycloadditions 1,3-dipolaires entre le *N*-oxyde de *N*-benzyl-α-éthoxycarbonylméthanamine et l'éthylvinyléther

Les différentes conditions opératoires et les résultats associés sont reportés dans le tableau III.3. Dans tous les cas, les auteurs ont mis en évidence une configuration 3,5-*trans* majoritaire. Pour une nitrone de configuration (*Z*), une relation 3,5-*trans* est caractéristique d'un état de transition *endo*.

Pour un même solvant, le dichlorométhane, l'augmentation de la température augmente la vitesse de la réaction sans changement significatif de la sélectivité *trans/cis*. En revanche, l'utilisation d'un acide de Lewis tel que le triflate de cuivre [II] à 20°C n'améliore pas la sélectivité *endo* de la réaction. L'utilisation du toluène en tant que solvant, à 50°C, constitue le meilleur compromis en termes de rendement et de sélectivité *endo*.

Tableau III.3: Hétérocycloaddition [3+2] entre la (*Z*)-*N*-oxyde de *N*-benzyl-α-éthoxycarbonylméthanamine et l'éthylvinyléther, étudiée par l'équipe de Jørgensen[196]

Entrée	Solvant	Catalyseur	T (°C)	Durée (h)	Rdt (%)	Rapport *cis* : *trans*[a]
1	Dichlorométhane	–	TA	66	40	24 : 76
2	Dichlorométhane	–	reflux	66	58	22 : 78
3	Acétonitrile	–	50	23	45	35 : 65
4	Toluène	–	50	23	76	12 : 88
5	Dichlorométhane	$Cu(OTf)_2$ (25%mol)	TA	8	69	30 : 70

[a]déterminé par RMN ^{1}H

Une étude récente effectuée au laboratoire[197] a évalué l'influence des différentes conditions opératoires d'hétérocycloaddition [3+2] entre la *N*-benzyl-α-éthoxycarbonylnitrone et la *N*-vinyl-1,3-oxazolidin-2-one (figure III.35). Les résultats sont rapportés dans le tableau III.4.

L'utilisation d'acides de Lewis chélatants tels que $Eu(fod)_3$ (entrée 1, tableau III.4) ou $ZnBr_2$ (entrée 2, tableau III.4) conduit à l'adduit attendu avec des rendements et des sélectivités variables. TMSOTf (entrée 3, tableau III.4) conduit au cycloadduit avec une sélectivité *trans* élevée mais avec un rendement de 58%. Finalement, seules les conditions thermiques de reflux du toluène, sans catalyseur, permettent d'obtenir l'adduit avec un rendement élevé et une sélectivité *trans* importante (1 : 4).

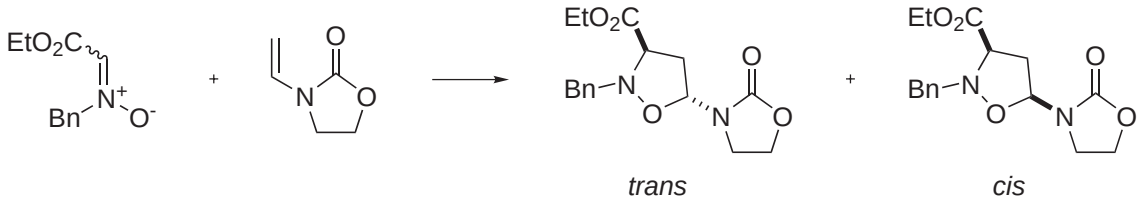


Figure III.35: Hétérocycloaddition [3+2] entre la *N*-benzyl-α-éthoxycarbonylnitrone et la *N*-vinyl-1,3-oxazolidine-2-one[197]

Tableau III.4: Hétérocycloaddition [3+2] entre la *N*-benzyl-α-éthoxycarbonylnitrone et la *N*-vinyl-1,3-oxazolidin-2-one, étudiée au laboratoire[197]

Entrée	Solvant	Catalyseur	T (°C)	Durée (h)	Rdt (%) *cis*/*trans*	Rapport *cis* : *trans*[a]
1	Chloroforme	$Eu(fod)_3$ (0,1 eq.)	reflux	72	13/54	1 : 4
2	Acétone	$ZnBr_2$ (1 eq.)	TA 1h puis reflux 16h		40/12	4 : 1
3	Chloroforme	TMSOTf (1 eq.)	0°C	24	03/55	> 1 : 9
4	Toluène	-	reflux	24	19/72	1 : 4

[a]déterminé par RMN ^{1}H du produit brut

Pour notre part, l'éther vinylique modèle est utilisé comme dipolarophile et la *N*-benzyl-α-éthoxycarbonylnitrone **107** en tant que 1,3-dipôle lors de l'hétérocycloaddition [3+2] (figure III.36). Différentes conditions opératoires sont étudiées afin d'optimiser en solution la réaction en terme de rendement et de stéréosélectivité. Ainsi, compte tenu de ce qui précède (tableaux III.3 et III.4), le dichlorométhane et le toluène ont été choisis car ce sont d'une part de très bons solvants gonflant les résines, et d'autre part ils conduisent à de bons rendements et une bonne stéréosélectivité.[196,197]

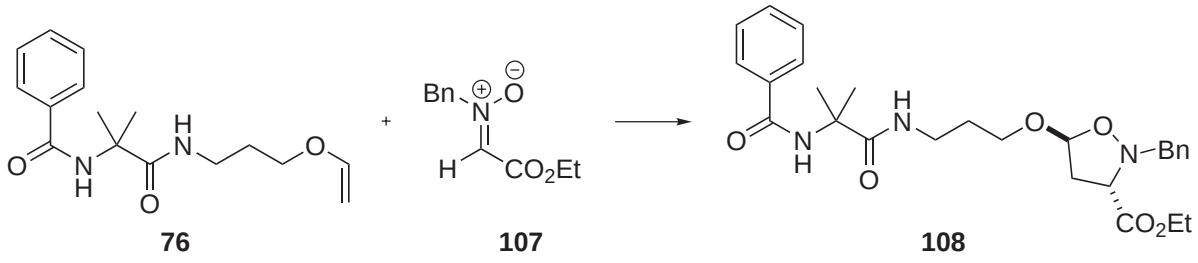


Figure III.36: Hétérocycloadditions [3+2] en solution

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau III.5. De manière générale, les rendements sont supérieurs à 90%, bien que cela nécessite parfois des durées de réaction très longues (entrées 1 et 3, tableau III.5). La présence du composé *trans* est caractéristique d'un état de transition *endo* majoritaire, jusqu'à un rapport *cis/trans* de 30 : 70 (entrée 2, tableau III.5).

Tableau III.5: Détermination des conditions optimales d'hétérocycloaddition [3+2] en solution

Entrée	Solvant	T (°C)	Durée[a]	Rdt (%)[b]	Rapport *cis*/*trans*[c]
1	Toluène	50°C	3 jours	99	32 : 68
2	Toluène	reflux	3h30	**quantitatif**	**30** : **70**
3	Dichlorométhane	TA	5 jours	91	40 : 60
4	Dichlorométhane	reflux	22h30	96	38 : 62

[a]Conversion suivie par CCM
[b]en produit purifié
[c]Déterminé par RMN ^{1}H

Après cycloaddition, une réaction de réduction de l'ester éthylique de **108** conduit à la formation d'un alcool primaire **109**, pouvant subir à son tour de nombreuses modifications chimiques. Cette réduction a été effectuée en présence de $LiBH_4$ dans le THF et a conduit au composé souhaité **109** avec un rendement de 78% (figure III.37).

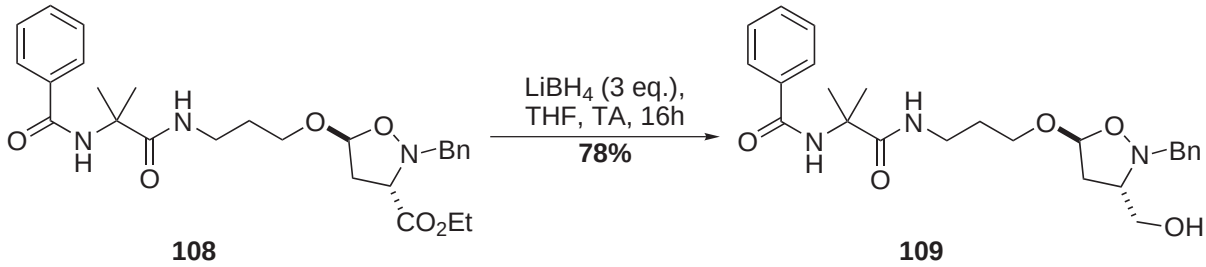


Figure III.37: Réduction de l'ester éthylique en position 3 de l'isoxazolidine

2.3.1.b Le clivage *safety-catch*

Il nous fallait ensuite mettre au point la première étape du clivage *safety-catch* : l'activation du *linker* en liaison ester réductible par ouverture de l'isoxazolidine. Cette activation consiste dans un premier temps à quaternariser l'azote de l'isoxazolidine par addition d'un électrophile puis dans un second temps à ouvrir l'ammonium cyclique formé. Cette réaction présente un avantage : celui d'introduire de la diversité supplémentaire au travers de l'électrophile. Ensuite, il sera nécessaire de réduire le lien ester ainsi formé.

Deux protocoles d'ouverture d'isoxazolidines ont été décrites dans la littérature. Tout d'abord, Murahashi *et al.*[198] ont proposé l'ouverture d'isoxazolidines substituées en position 5 par des groupements alkoxy, ce qui confère un caractère pseudo-acétalique au carbone C-5 (figure III.38). L'ouverture oxydante des isoxazolidines est provoquée par l'ajout d'un réactif électrophile, créant un ammonium quaternaire, et le traitement avec une base conduisant à la formation de β-aminocétones de manière efficace.

Différents électrophiles ont été utilisés, comme l'iodure de méthyle, le bromure de benzyle ou le bromure d'allyle. Concernant la base, la triéthylamine ou la base 1,4-

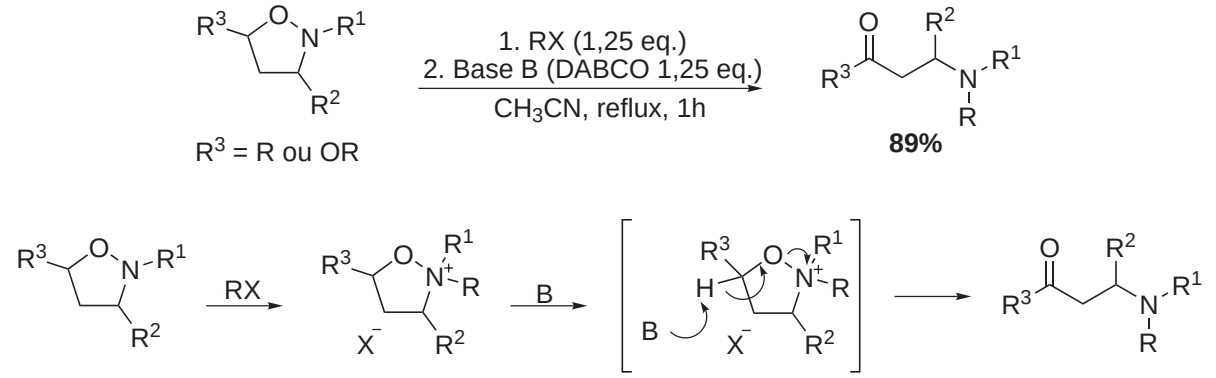


Figure III.38: Ouverture d'isoxazolidines selon la méthode de Murahashi *et al.*[198]

diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) peuvent être employées. Il s'avère que le DABCO conduit aux meilleurs rendements avec les alkoxy-isoxazolidines (61-97%).

Alternativement, l'étude de Bayón *et al.*[199] montre que suite à la cycloaddition pour former l'isoxazolidine et à l'addition de l'électrophile, le chauffage au reflux du chloroforme permet d'aboutir au même β-aminoester à partir des deux adduits *cis* et *trans* (figure III.39). Le rendement global est de 25%, ce qui correspond à un rendement moyen de 50% pour chacune des deux étapes, cycloaddition et ouverture de l'isoxazolidine. Dans ce cas, il s'agit d'un réarrangement thermique qui conduit au départ du proton de C-5 pour former le β-aminoester.

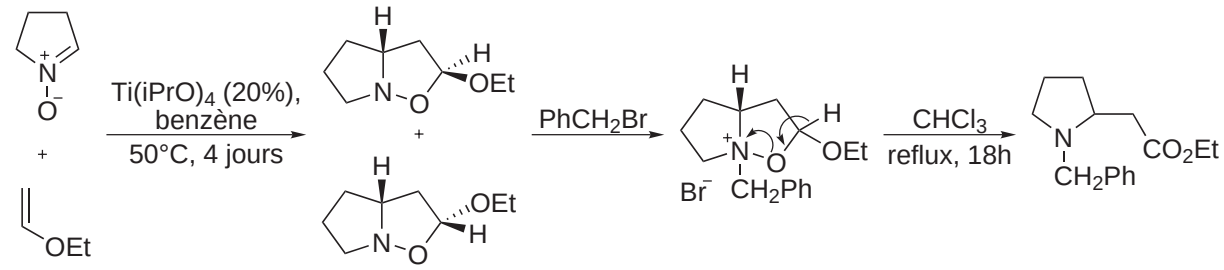


Figure III.39: Hétérocycloaddition et ouverture de l'isoxazolidine selon la méthode de Bayón *et al.*[199]

Chacune de ces deux méthodes a été évaluée sur l'alkoxy-isoxazolidine modèle **108** (figure III.40). Les résultats sont résumés dans le tableau III.6.

De manière générale, les rendements obtenus sont médiocres, ce qui peut être dû à l'effet inductif attracteur du groupement ester en position 3, qui empêche la formation du β-aminoester. Les meilleurs résultats sont obtenus par réarrangement thermique. Le composé dibenzylé est obtenu avec un rendement de 28%.

A ce stade, une simple réduction de la liaison ester ainsi formée peut permettre de libérer l'aminodiol correspondant. Cependant, nous avons développé d'autres stratégies de synthèse permettant de tirer profit de la présence de la fonction ester issue de la nitrone avant d'ouvrir l'isoxazolidine et d'effectuer la réduction du lien ester. Ainsi, la stucture commune, issue de l'isoxazolidine, sera le 3-aminopropanol disubstitué sur l'azote, mais

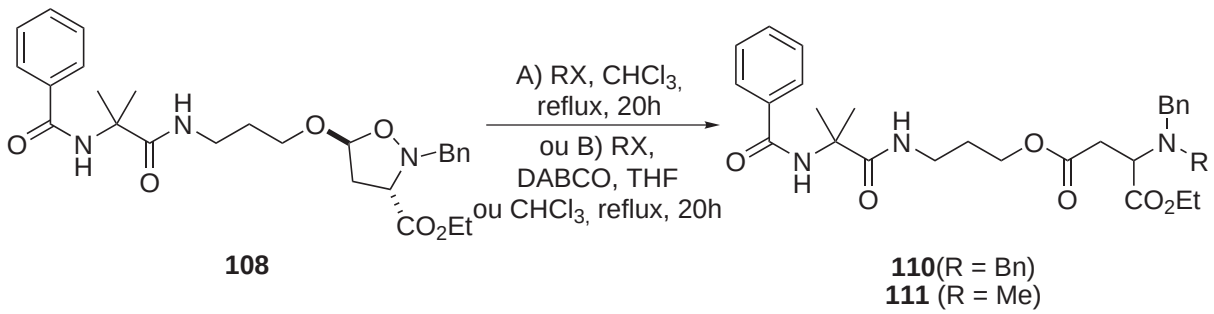


Figure III.40: Ouverture de l'isoxazolidine

Tableau III.6: Détermination des conditions optimales de l'ouverture de l'isoxazolidine

Entrée[a]	Electrophile (2 eq.)	Base (3,6 eq.)	Solvant	Rdt (%)
1	MeI	-	Chloroforme	21
2	**BnBr**	-	**Chloroforme**	**28**
3	MeI	DABCO	Chloroforme	-
4	MeI	DABCO	THF	17
5	BnBr	DABCO	THF	-

[a]Conditions opératoires : reflux durant 20h.

également sur le carbone C-3 de la chaîne aliphatique, moyennant une étape intermédiaire de réduction de la fonction ester de l'adduit [3+2].

En conclusion, ces essais en solution montrent qu'il est possible de synthétiser des alkoxy-isoxazolidines à partir de l'éther vinylique modèle **76** et d'une nitrone activée. Les résultats excellents concernant la cycloaddition 1,3-dipolaire sur le modèle en solution autorisent son adaptation sur support solide et son application à la synthèse supportée de 1,3-aminoalcools.

2.3.2 Synthèses sur support

Nous avons mis en œuvre sur support solide la séquence synthétique évoquée précédemment (figure III.41). Tout d'abord, le 3-aminopropylvinyléther a été ancré sur une résine azlactone de capacité 1,55 mmol/g. Une hétérocycloaddition [3+2] mettant en jeu le dipolarophile supporté et la nitrone en excès a été effectuée pour conduire à une alkoxy-isoxazolidine supportée **112**. Ensuite, la réduction chimiosélective de l'ester en alcool **113** par $LiAlH_4$ puis sa protection en éther silylé permet d'obtenir le composé **114**. Un clivage *safety-catch* en deux étapes passe par l'intermédiaire supporté β-aminoester **115** pour finalement libérer le composé **116**. Le rendement global de cette synthèse supportée est de 17% sur six étapes, ce qui correspond à une moyenne par étape de 75%.

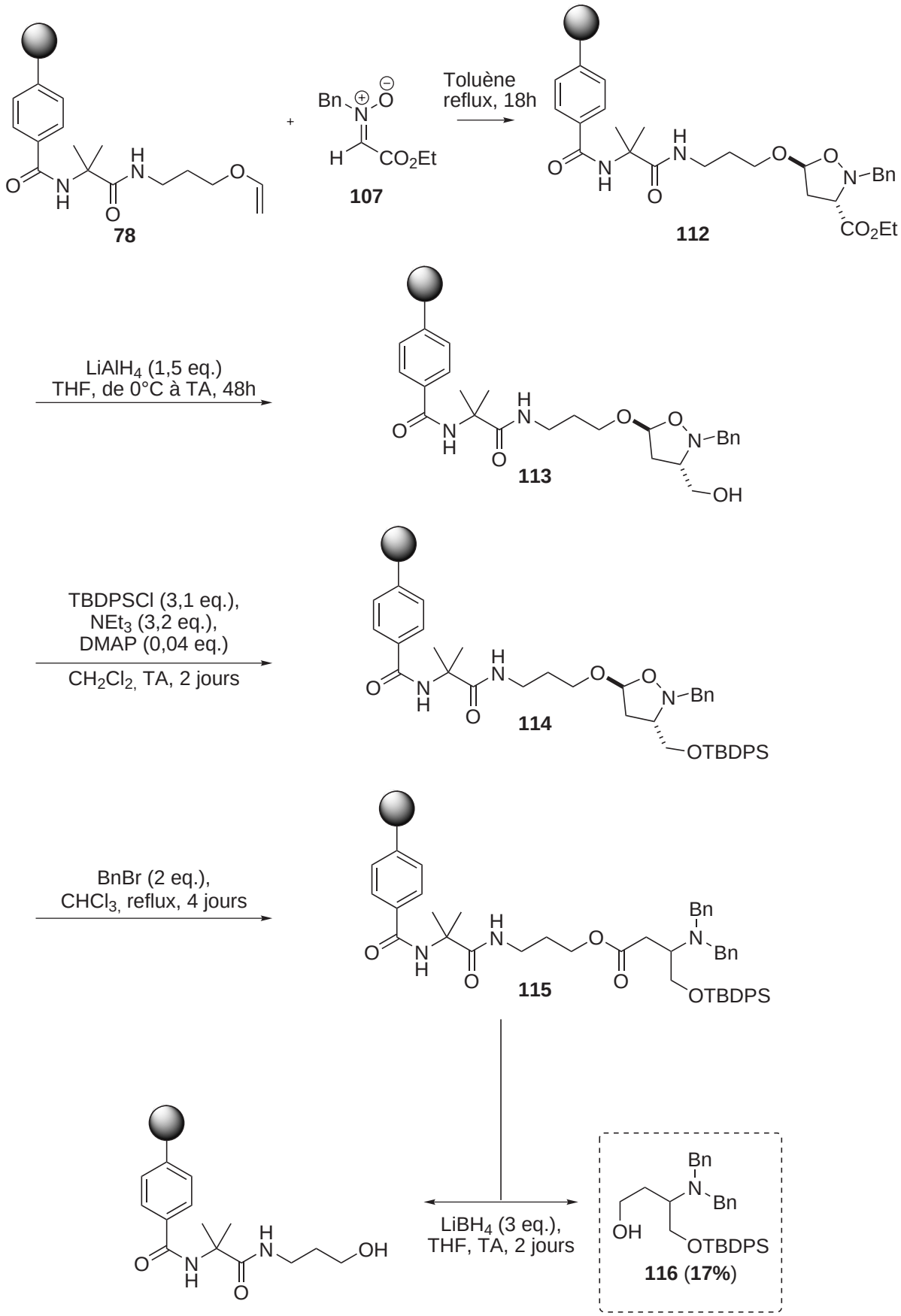


Figure III.41: Stratégie de synthèse de 1,3-aminoalcools à partir de l'éther vinylique supporté **78**

La caractérisation de l'adduit supporté **112** a été effectuée par spectroscopie infrarouge (figure III.42) et spectroscopie RMN HRMAS (figure III.43) du proton. Le spectre infrarouge de l'adduit supporté montre l'apparition de la bande d'absorption correspondant à la vibration d'élongation de la liaison C=O de l'ester introduit par la nitrone, et présent dans l'adduit. Quant au spectre RMN HRMAS du support, il met en évidence l'apparition des signaux correspondant au proton pseudo-acétalique H-5, preuve de l'existence de l'adduit supporté.

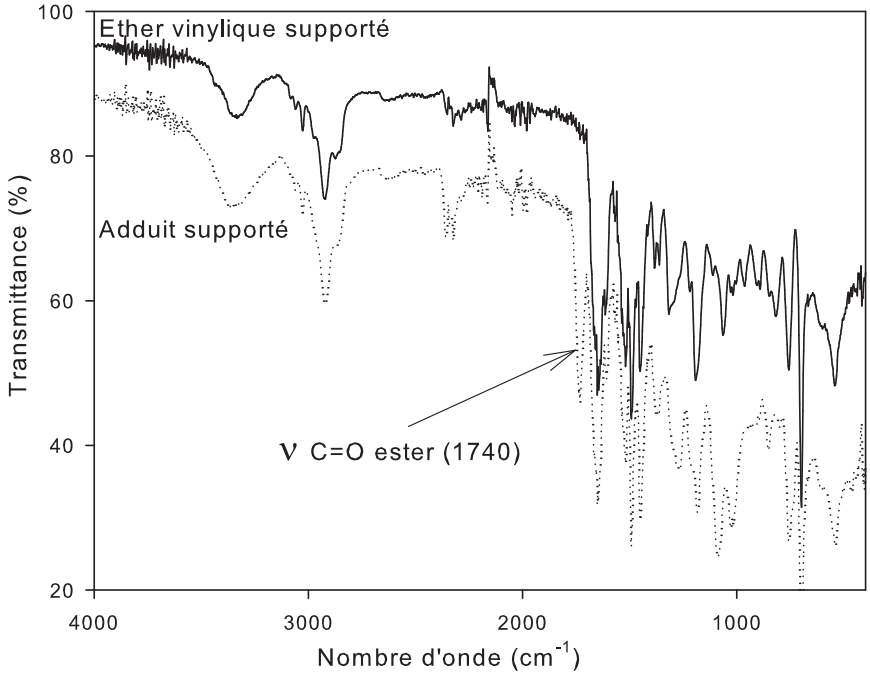


Figure III.42: Spectres infrarouge de l'éther vinylique **78** et de l'adduit **112** supportés

Différentes modulations de cette séquence synthétique peuvent être étudiées, à commencer par la variation de structure concernant la nitrone. Au laboratoire, une collection d'une dizaine de nitrones synthétiques est déjà disponible[197] (figure III.44).

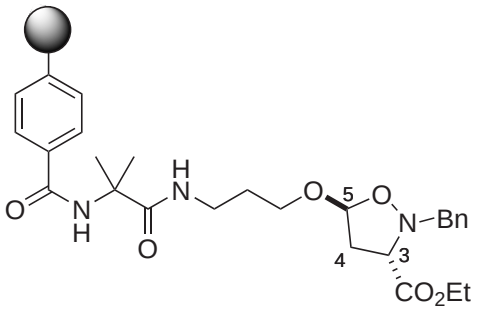
2.4 *O*-vinylation d'alcools supportés

Chacune des deux applications étudiées en hétérocycloadditions [4+2] et [3+2] de l'éther vinylique supporté **78** conduit à un résidu alcool primaire sur le support. Différentes stratégies peuvent être transposées sur support solide pour permettre un recyclage de ce support.

2.4.1 Rappels bibliographiques sur la *O*-vinylation d'alcools primaires

Il existe deux grandes stratégies synthétiques pour accéder à des éthers vinyliques à partir d'alcools (figure III.45) : la vinylation par transfert direct et l'addition–élimination.

La préparation d'éthers vinyliques par vinylation par transfert direct en une étape a été décrite par Watanabe et Conlon en 1957.[200] Cette méthode nécessite l'emploi de sels de



112

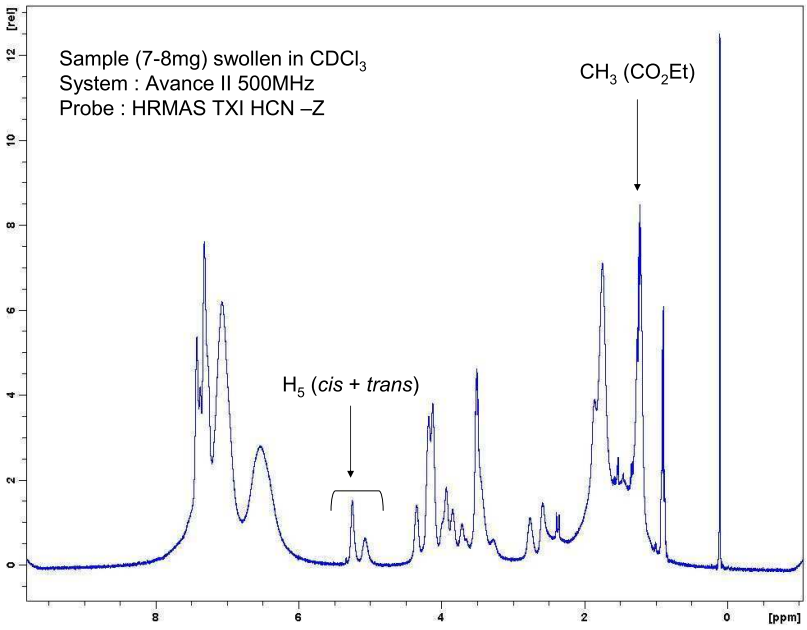


Figure III.43: Spectre ^{1}H HRMAS de l'adduit supporté **112**

R= CO_2Et, C_6H_5, $C_6H_4NO_2$, C_6H_4F, $C_6H_4CF_3$, COPh, CO_2H

Figure III.44: Nitrones diverses

Figure III.45: *O*-vinylation d'alcools selon Watanabe[200]

mercure toxiques, issus de l'acétate ou du benzoate de mercure. De plus, elle ne permet pas d'atteindre des rendements élevés (20 à 40%). Ceci peut être dû à la formation concurrente de l'acétal mixte par addition de l'alcool sur l'éther vinylique en catalyse acide.

L'équipe de Ishii[201,202] a montré en 2002 que des complexes à l'iridium comme $[IrcodCl]_2$ (1% mol), en présence d'une quantité importante de Na_2CO_3 (60% mol) peuvent catalyser de manière efficace des vinylations par transfert direct entre l'acétate de vinyle et des alcools ou des phénols (figure III.46). Par exemple, pour l'alcool benzylique, le rendement de la réaction est de 94%.

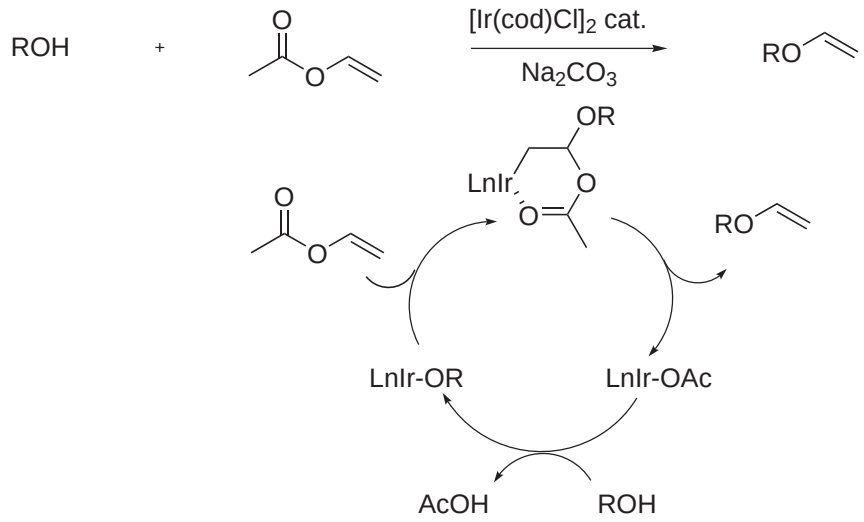


Figure III.46: Vinylation par transfert direct utilisant un complexe catalytique à l'iridium[201,202]

Une autre procédure par transfert direct a été développée par Weintraub et King en 1997,[203] puis améliorée par l'équipe de Schlaf en 2002[204] et 2003.[205] Elle est basée sur l'utilisation d'un catalyseur au palladium stable sous atmosphère ambiante (figure III.47). Weintraub et King[203] ont montré que 2,5–3,5% mol de bis(acétate)(1,10-phénanthroline-N^1,N^{10})palladium, préparé *in situ* à partir de la 1,10-phénanthroline et d'acétate de palladium, peuvent catalyser la vinylation par transfert direct entre l'éthylvinyléther et différents alcools primaires et secondaires stéroïdaux. Cependant, les rendements les plus bas sont observés pour les alcools primaires (74–87%). L'équipe de Schlaf a repris ces conditions pour les tester avec d'autres types d'alcools et améliorer les résultats. En utilisant le *n*-butylvinyléther moins encombré que l'éthylvinyléther, ils ont montré que le complexe $(DPP)Pd(OAc)_2$ (5% mol, DPP = 4,7-diphényl-1,10-phénanthroline) permet de vinyler des alcools primaires et secondaires, ainsi que les positions anomériques de pyranoses et furanoses.[204] Pour un alcool primaire en position 6 d'un D-galactopyranose, le rendement est de 79%. Un an plus tard,[205] cette même équipe a publié une amélioration encore plus importante en changeant le contre-ion du palladium : le passage de l'acétate au trifluoroacétate de palladium (0,5% mol), toujours en présence de DPP, permet l'obtention de rendements supérieurs à 88% pour des alcools primaires, et ce, en 13 heures seulement.

Il a aussi été rapporté en 2004 que cette dernière méthode pour *O*-vinyler des alcools primaires permet également de *N*-vinyler des amides secondaires.[206] En effet, les complexes au palladium [II] catalysent la formation d'énamides *via* la réaction de vinylation

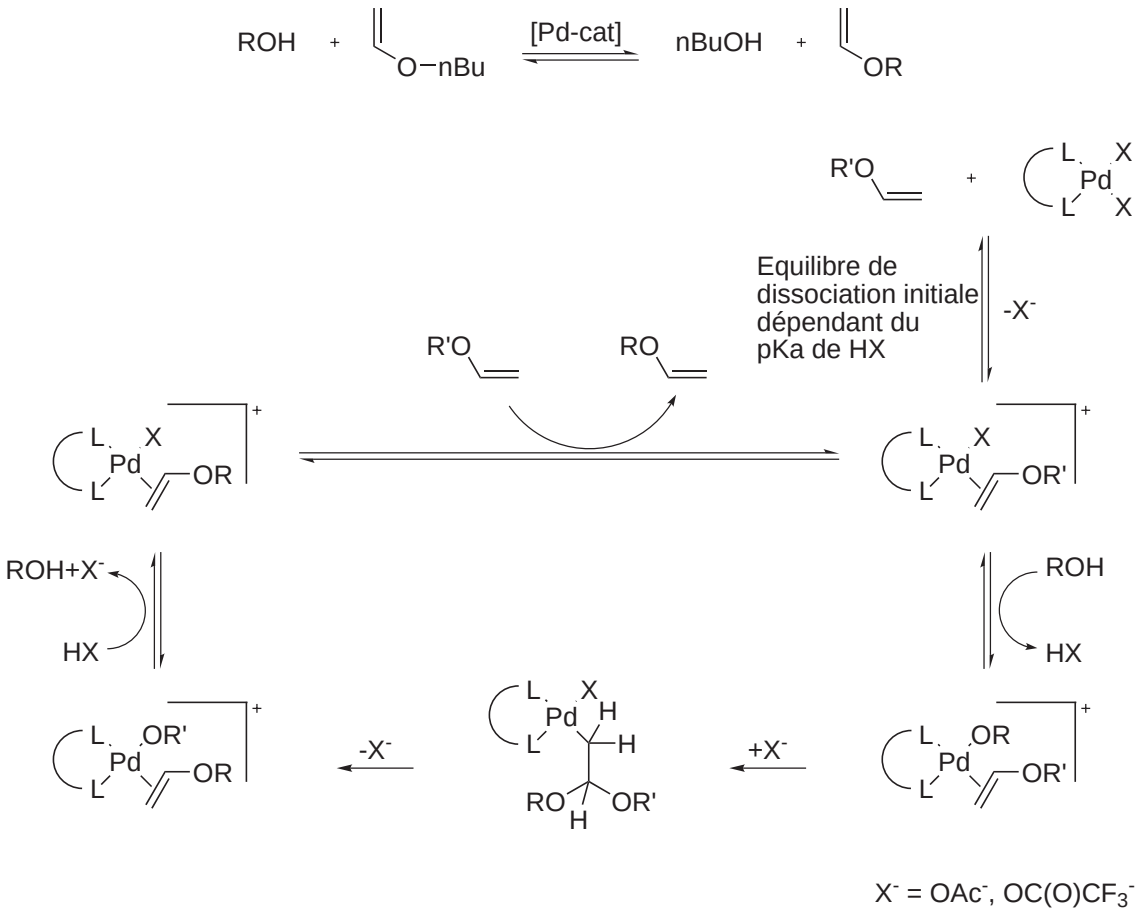


Figure III.47: Vinylation par transfert direct utilisant un complexe catalytique au palladium[205]

par transfert direct entre l'azote d'une fonction amide et le *n*-butylvinyléther. Le catalyseur conduisant aux meilleurs résultats est le complexe (DPP)Pd$(OCOCF_3)_2$. Il serait donc possible de vinyler dans ces conditions les deux sites azotés du *linker* bisamide.

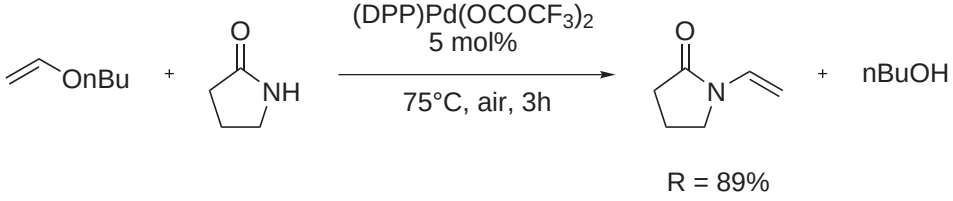


Figure III.48: *N*-vinylation de la 2-pyrrolidinone dans les conditions de Schlaf[206]

Notre laboratoire a proposé dès 1995[177] une alternative à l'utilisation de sels de mercure, en deux étapes (figure III.49) : la formation d'un acétal mixte avec l'éthylvinyléther puis l'élimination ultérieure et sélective d'une molécule de TMSOEt. L'acétal mixte **118** est formé de manière quantitative sous la forme de deux diastéréoisomères à partir de l'alcool **117** et d'un excès d'éthylvinyléther qui est le solvant de la réaction, en présence d'une quantité catalytique d'acide trifluoroacétique. L'acétal mixte **118** est utilisé tel quel pour la seconde étape de β-élimination. Une étude systématique a permis de définir les

meilleures conditions réactionnelles pour obtenir l'éther vinylique **119**, en se basant sur les conditions de Gassman.[207,208] L'utilisation du triflate de triméthylsilyle (TMSOTf) en présence de triéthylamine conduit à des rendements systématiquement supérieurs à ceux obtenus avec la méthode de Watanabe.[200] Cette méthode fonctionne également en utilisant l'isopropényléther à la place de l'éthylvinyléther. Cependant, une limitation importante de cette méthode, outre le fait qu'elle se déroule en deux étapes, est la durée de la réaction pour la formation de l'acétal mixte **118**, qui est d'au moins deux jours, mais peut aller jusqu'à quinze jours dans le cas d'alcools très encombrés.

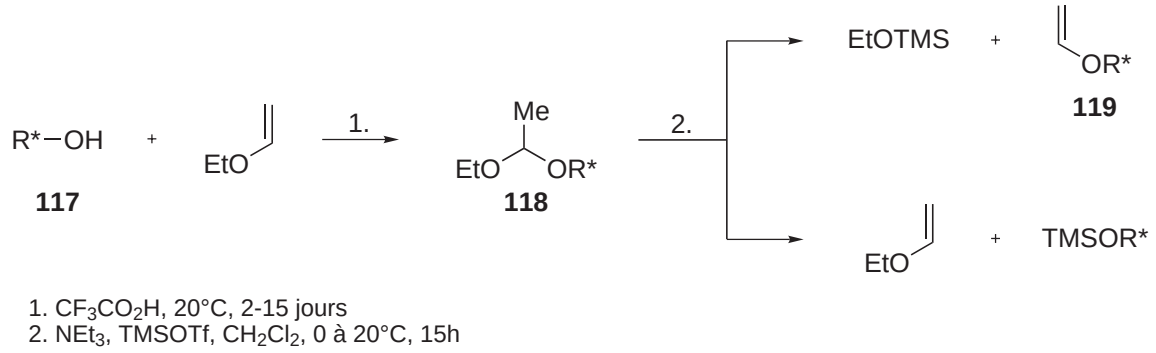


Figure III.49: *O*-vinylation d'alcools en deux étapes[177]

2.4.2 *O*-vinylation de l'alcool primaire du support contenant un lien bisamide

Deux essais ont été réalisés à partir des différentes conditions opératoires connues. La méthode aux sels de mercure a été immédiatement écartée, pour des raisons de toxicité et également parce que d'autres méthodes plus performantes ont vu le jour. La technique en deux étapes *via* la formation d'un acétal mixte, développée dans notre laboratoire[177] a aussi été écartée, parce qu'elle s'avère moins aisée à mettre en œuvre sur support que des alternatives qui permettent d'effectuer la même transformation en une seule étape : les méthodes développées par Schlaf,[204,205] en présence de catalyseurs au palladium, et Ishii,[201,202] en présence de catalyseurs à l'iridium. Nous avons donc directement tenté la *O*-vinylation d'un alcool primaire éloigné de trois carbones du *linker* bisamide, en immobilisant le 1,3-aminopropanol sur la résine azlactone ; nous obtenons ainsi la même structure supportée qu'après clivage des substrats issus des hétérocycloadditions [4+2] et [3+2] (figure III.50). Ensuite, les deux conditions opératoires correspondant aux deux techniques de *O*-vinylation en une étape ont été appliquées (tableau III.7).

Concernant le produit **122**, le spectre infrarouge de la résine après réaction se superpose exactement à celui de la résine de départ **121**. Nous pouvons en conclure que la *O*-vinylation par catalyse à l'iridium n'a pas abouti à la formation de l'éther vinylique supporté attendu.

En revanche, concernant le produit **123**, une comparaison globale des spectres infrarouge correspondant à l'alcool supporté et à l'éther vinylique supporté issu de la *O*-vinylation n'a pas permis de mettre en évidence avec certitude la formation ou non d'un

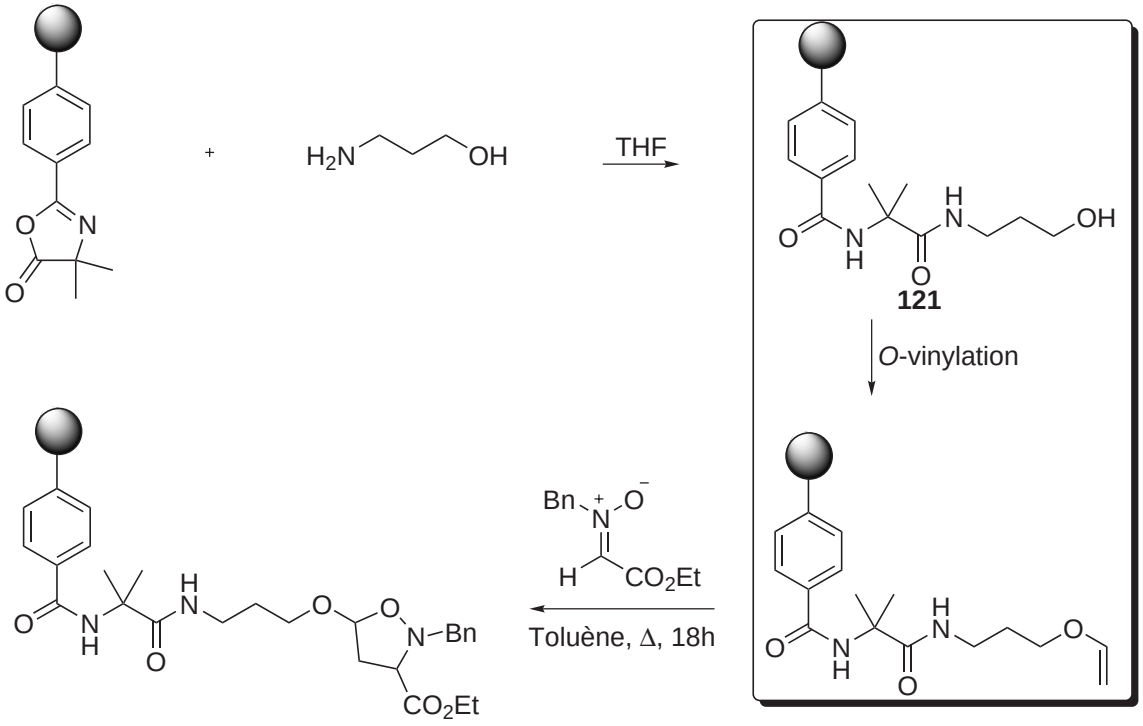


Figure III.50: *O*-vinylation d'un alcool primaire supporté et application en hétérocycloaddition [3+2]

Tableau III.7: Conditions opératoires de *O*-vinylation sur support

Entrée	Donneur de vinyle	Système catalytique	Solvant	T (°C)	Durée	Produit
1	Acétate de vinyle (2 eq.)	$[Ir(cod)Cl]_2$ (2%), Na_2CO_3 (0,6 eq.)	Toluène	Δ	7h	**122**
2	BVE	$Pd(OCOCF_3)$ (3%), DPP (3%)	BVE/CH_2Cl_2 60 : 40	Δ	24h	**123**

éther vinylique. C'est pourquoi une analyse par spectroscopie RMN HRMAS du proton s'est avérée indispensable.

Nous avons donc réalisé un spectre RMN HRMAS du proton de **123**, obtenu par la méthode pallado-catalysée (figure III.51). Sur ce spectre apparaît le système vinylique caractéristique de l'éther vinylique, centré sur 4 ppm, et qui rappelle celui observé pour l'éther vinylique modèle en solution **76** (spectre RMN HRMAS du proton de l'éther vinylique supporté **78** : figure III.18 p.97). Cette analyse permet d'affirmer que la réaction de *O*-vinylation pallado-catalysée a été effective sur support, à partir d'un alcool primaire supporté. De plus, le système vinylique observé est unique, donc cette réaction a permis de vinyler uniquement l'alcool supporté, de manière chimiosélective.

Pour confirmer la *O*-vinylation de l'alcool primaire supporté, le composé **123** a aussi subi les conditions de la cycloaddition [3+2] en présence de la *N*-benzyl-α-éthoxycarbonyl nitrone, au reflux du toluène. Une analyse par spectroscopie infrarouge sur la résine a ensuite été effectuée (figure III.52). La bande d'absorption caractéristique de la vibration

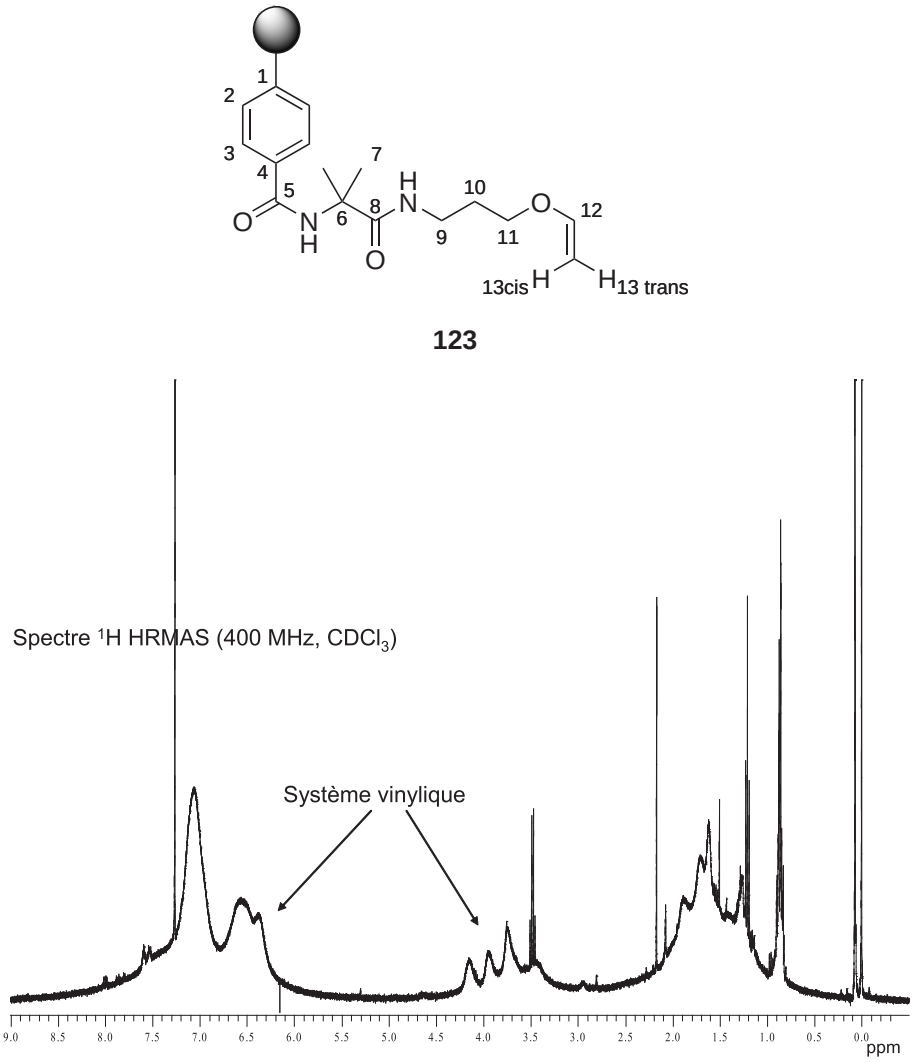


Figure III.51: Spectre ^{1}H HRMAS de la résine recyclée **123**, à fonctionnalité éther vinylique

d'élongation de la liaison C=O de l'ester éthylique apparaît à 1731 cm^{-1}. Ceci montre la présence de l'adduit isoxazolidine **124**. La réaction de *O*-vinylation pallado-catalysée s'est donc déroulée dans de bonnes conditions et a permis la transformation de l'alcool primaire supporté en éther vinylique supporté. De plus, nous avons montré que l'éther vinylique supporté issu de la *O*-vinylation est réactif vis-à-vis de l'hétérocycloaddition [3+2].

Les conditions de Ishii ne permettent pas de *O*-vinyler l'alcool supporté **121** (entrée 1, tableau III.7). Pour expliquer ce point, nous pouvons mettre en cause le caractère hétérogène de la réaction. En effet, ces conditions incluent un cocatalyseur indispensable mais non-soluble dans le solvant de la réaction : le carbonate de sodium Na_2CO_3, introduit en suspension dans le toluène. Ainsi, le milieu devient trop hétérogène. Il a été montré que seul ce carbonate permet à la *O*-vinylation de se produire efficacement. Toutes les autres bases testées, dont la pyridine, ont conduit à des résultats moins bons, ou à une totale absence de réaction. Ce composé interviendrait au début du cycle catalytique (figure III.46 p. 124) pour former le complexe à l'iridium incluant le donneur de vinyle et le substrat

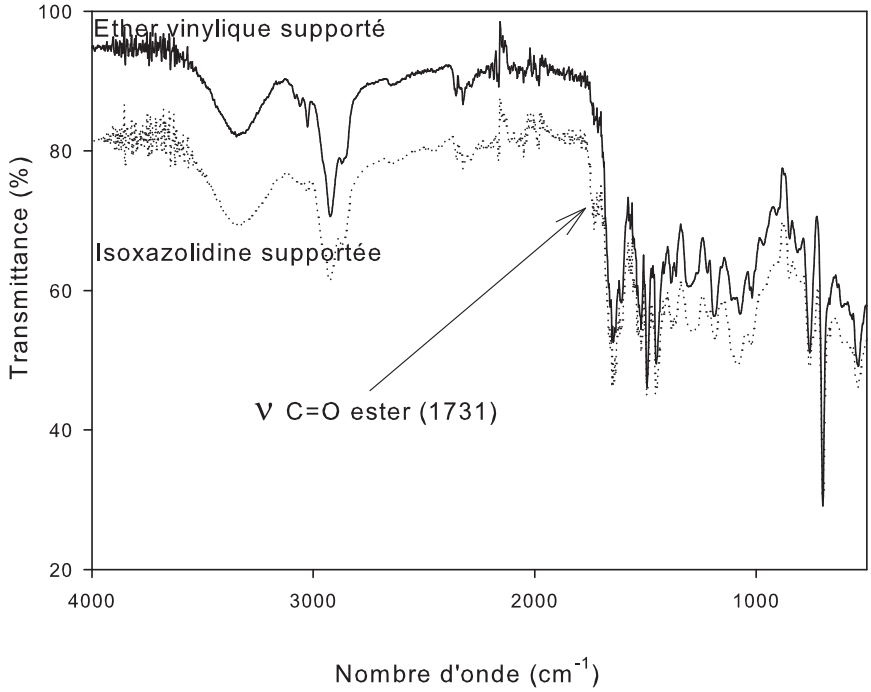


Figure III.52: Spectres infrarouge de l'éther vinylique **123** et de l'isoxazolidine **124** supportés

à *O*-vinyler. Cependant, outre l'hétérogénéité excessive du milieu et malgré toutes les précautions de séchage préalable des réactifs et de la verrerie utilisés, il est possible que des conditions anhydres optimales n'aient pas été obtenues. En effet, il n'est pas exclu que le microenvironnement à l'intérieur de la bille contienne des traces d'humidité. Dans ce cas, une hydrolyse du complexe Ir(cod)OAc par des traces d'eau stoppe prématurément le cycle catalytique impliquant $[Ir(cod)Cl]_2$. La catalyse au palladium étant décrite comme beaucoup plus tolérante envers l'humidité atmosphérique était de fait plus adaptée pour la SPS.

2.5 Conclusion

A partir des supports mis au point par la méthode des plans d'expériences, nous avons immobilisé un éther vinylique capable de réagir en tant que diénophile ou dipolarophile dans des réactions d'hétérocycloadditions [4+2] et [3+2].

Des réactions [4+2] de type Diels-Alder, catalysées par un acide de Lewis organosoluble et recyclable, $Eu(fod)_3$, ont pu être effectuées avec le (*E*)-(benzyloxyméthylène) pyruvate de méthyle (figure 2). L'utilisation de cet hétérodiène « pro-sucre » conduit à la formation supportée d'un dihydropyrane précurseur d'un analogue de 2-déoxyglycoside. Cette réaction est stéréosélective, l'état de transition *endo* majoritaire créant une relation *cis* entre les substituants des positions 1 et 3. Des modifications structurales permettent ensuite

d'introduire de manière séquentielle et stéréocontrôlée les deux hydroxyles manquants en positions 4 et 5. Tout d'abord, l'ester méthylique est réduit pour conduire à un alcool allylique qui peut être à son tour modifié. L'insaturation présente sur le dihydropyrane est à son tour utilisée lors d'une réaction d'hydroboration-oxydation pour introduire le dernier hydroxyle en position 4, de manière stéréocontrôlée (configurations relatives 3,4-*trans* et 4,5-*trans*). Cet hydroxyle peut à son tour être modifié ou protégé. Nous n'avons eu accès qu'à la forme la plus simple de ce type d'analogue, le *O*-méthylglycoside monoprotégé en position 3. En effet, le clivage par transacétalisation en milieu acide libère non pas l'hémiacétal mais l'acétal mixte.

Des hétérocycloadditions 1,3-dipolaires en conditions thermiques ont également été développées à partir de cet éther vinylique supporté (figure 3). Ces réactions sont également stéréosélectives : les substituants en positions 3 et 5 sont en relation *trans* majoritaire. Elles ont permis d'aboutir à des isoxazolidines supportées substituées sur l'azote et en position 3. La nitrone utilisée pour cette étude présentait un ester éthylique sur cette position. Il a donc été possible de modifier cette fonctionnalité sur support pour apporter de la diversité. Une fois encore, l'approche la plus simple a été réalisée : une réduction de l'ester en alcool puis la protection de l'alcool.

Enfin, ces deux voies de synthèse supportée aboutissent à un support présentant une fonctionnalité alcool primaire, qu'il est possible de *O*-vinyler de manière sélective par rapport aux amides. En effet, nous avons montré que la *O*-vinylation par transfert palladocatalysé constitue une méthode de choix peu contraignante pour recycler le support.

Chapitre IV

Utilisation d'une aniline supportée pour la réaction de Mannich à trois composants organocatalysée par la (L)-proline

La réaction de Mannich à trois composants présente un grand intérêt pour la synthèse orientée vers la diversité. En effet, ce type de réaction multi-composants permet de générer de la complexité et de la diversité en une seule étape. De plus, l'utilisation de supports solides autorise la synthèse simultanée et rapide de ces nombreux composés présentant de la complexité structurale et de la diversité fonctionnelle. Pour cela, nous avons choisi d'ancrer au support la composante aniline de la réaction de Mannich, qui est le composé le moins sujet à une variation structurale. Enfin, bien qu'aucun exemple ne soit disponible dans la littérature, l'organocatalyse par la (L)-proline présente également de nombreux avantages pour la synthèse sur support solide, dont la possibilité de réaliser des réactions de Mannich à 3 composants et asymétriques.

1 Etude bibliographique

L'addition directe catalysée et asymétrique de composés carbonylés non modifiés sur des imines préformées ou générées *in situ* constitue une des stratégies de synthèse d'α- et β-aminoacides, de β-lactames, et de 1,2- et 1,3-aminoalcools optiquement actifs. Dans ce cadre, la réaction de Mannich, notamment organocatalysée par la (L)-proline, est une méthode classique pour synthétiser des composés β-aminocarbonylés.

1.1 Etude bibliographique sur la réaction de Mannich organocatalysée par la (L)-proline

L'aminocatalyse est une stratégie biomimétique utilisée par de nombreuses enzymes comme les aldolases et les décarboxylases. Dès le début des années 1970, la réaction intramoléculaire d'annélation de Robinson, décrite par Hajos-Parrish,[209,210] est le premier exemple de catalyse par la (L)-proline. Ce n'est que beaucoup plus récemment[211] qu'il a été montré que la (L)-proline peut également catalyser des réactions intermoléculaires. Ainsi, List *et al.*[212] décrivent en 2000 la réaction entre le *p*-nitrobenzaldéhyde et l'acétone pour conduire à l'aldol correspondant avec un excès énantiomérique de 76% (figure IV.1). Le mécanisme proposé fait intervenir une énamine.

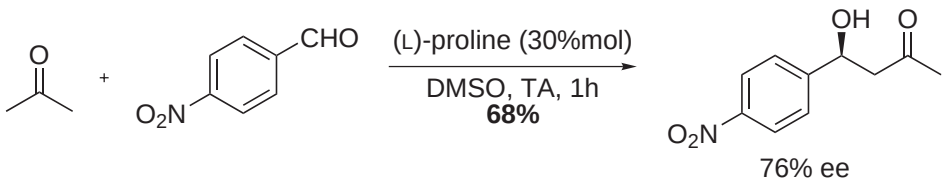


Figure IV.1: Aldolisation intermoléculaire asymétrique catalysée par la (L)-proline[213]

Si dans le schéma réactionnel précédent, on substitue à l'aldéhyde une imine préformée, on obtient la réaction de Mannich aminocatalysée à deux composants, dont le produit final est un composé β-aminocarbonylé.

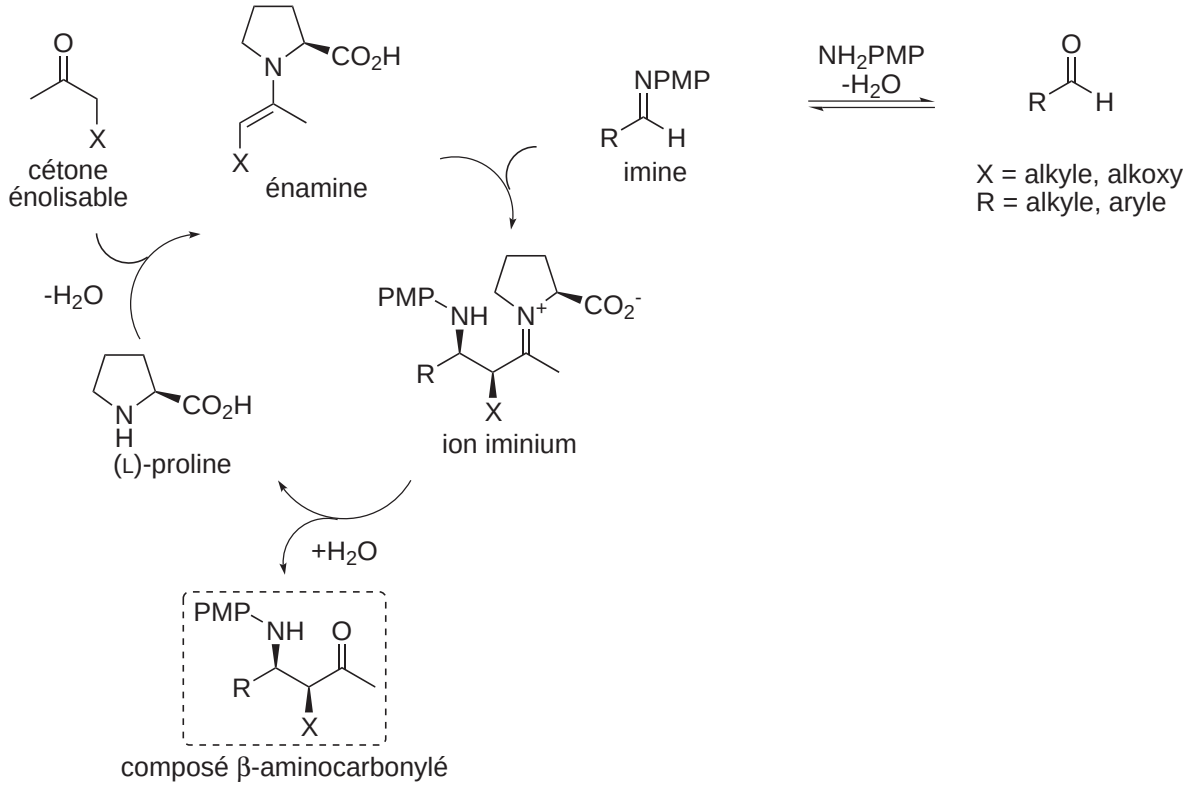


Figure IV.2: Cycle catalytique de la réaction de Mannich catalysée par la (L)-proline

Toujours en 2000, List[213] propose que la réaction de Mannich entre une amine, un aldéhyde et une cétone peut directement être catalysée par la (L)-proline et ainsi concurrencer efficacement la réaction d'aldolisation. Il suppose que (i) l'addition nucléophile d'une énamine est plus rapide sur une imine que sur l'aldéhyde correspondant et que (ii) la formation de cette imine avec une amine aromatique est plus rapide que l'aldolisation concurrente (figure IV.2). Ainsi, il décrit la première réaction de Mannich à trois composants catalysée par la (L)-proline (figure IV.3). Cette réaction fait intervenir la (L)-proline, le *p*-nitrobenzaldéhyde et la *p*-anisidine dans un mélange acétone/DMSO (1 : 4). Le produit de Mannich est obtenu avec un rendement de 50% et un excès énantiomérique de 94%. L'aldol correspondant est cependant observé en tant que produit secondaire.

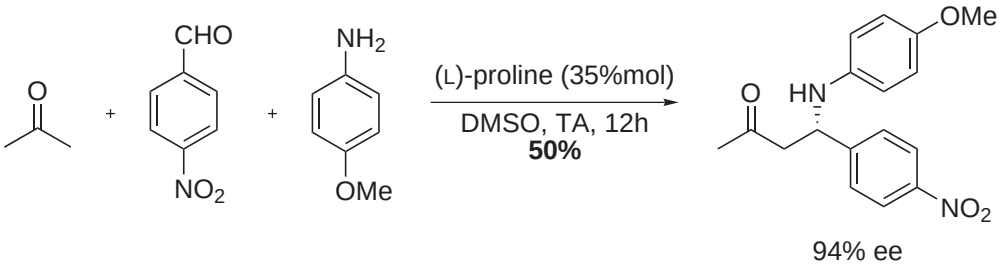


Figure IV.3: La première réaction de Mannich énantiosélective à trois composants

La réaction de Mannich organocatalysée par la (L)-proline mettant en jeu les dérivés monosubstitués de l'acétone, conduit asymétriquement au diastéréomère *syn* avec une

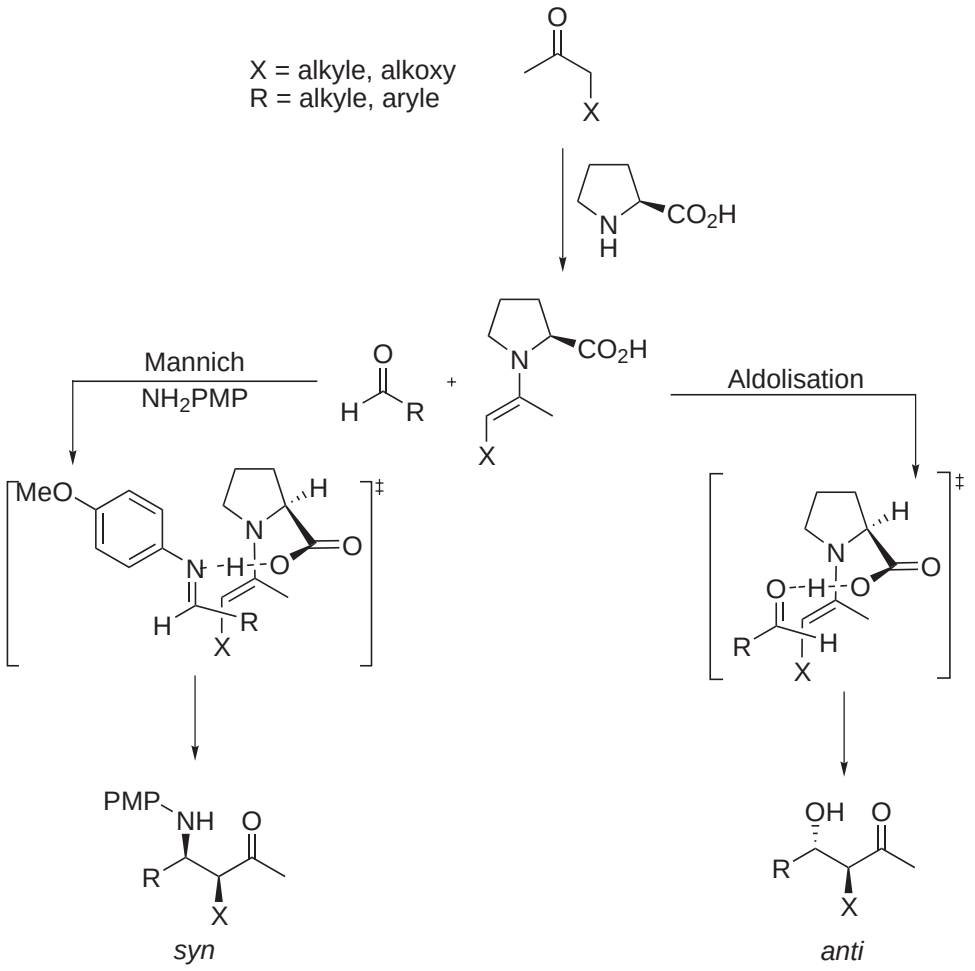


Figure IV.4: Etats de transition expliquant la stéréodivergence entre la réaction de Mannich et l'aldolisation (X ≠ H)

diastéréosélectivité qui peut être très élevée. Les produits obtenus à partir de la réaction d'aldolisation et à partir de la réaction de Mannich catalysées par la (L)-proline ont donc des configurations relatives opposées (figure IV.4). En effet, les sélectivités énantiofaciales sont identiques pour le nucléophile (attaque par la face *re* de l'énamine) et sont opposées pour l'électrophile (attaque sur la face *si* pour le produit de Mannich, et attaque sur la face *re* pour l'aldol). Concernant le mécanisme de la réaction de Mannich, l'énamine de la (L)-proline et l'imine ont une configuration *E*. L'énamine attaque de manière sélective la face *si* de l'imine pour permettre sa protonation. L'accès à la face *re* correspondante est limité par l'interaction stérique entre la pyrrolidine et le noyau aromatique. Ces interactions n'existent pas dans le cas de l'aldolisation et seule domine la répulsion stérique entre les substituants de l'aldéhyde et de l'énamine.

1.2 Etude systématique de la réaction de Mannich à trois composants organocatalysée par la (L)-proline

List *et al.* ont fait varier chacun des composants de la réaction,[214] en commençant par l'aldéhyde (figure IV.5).

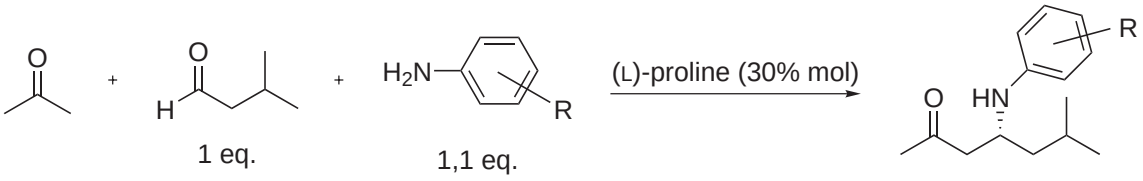
DMSO/acétone 4:1 ou acétone ou $CHCl_3$/acétone 4:1 — 1 eq. — 1,1 eq.

R	Rendement (%)	*ee* (%)
*i*Bu	90	93
p-$NO_2C_6H_4$	50	94

Figure IV.5: Réaction de Mannich avec l'acétone, la *p*-anisidine et divers aldéhydes

Les meilleurs résultats en terme de rendement sont obtenus avec les aldéhydes aliphatiques peu encombrés. D'excellents excès énantiomériques sont toutefois obtenus avec les aldéhydes aromatiques.

L'influence de la structure de l'amine aromatique a également été étudiée au travers de quatre anilines, testées avec l'acétone et l'isovaléraldéhyde (figure IV.6). Seule la *p*-anisidine conduit au produit attendu avec un rendement et un excès énantiomérique élevés (entrée 1, tableau IV.1). Cette molécule présente l'avantage de comporter un groupement *p*-méthoxyphényle clivable en conditions oxydantes pour libérer l'amine libre. La *p*-anisidine peut ainsi être considérée comme un équivalent synthétique de l'ammoniac.



1 eq. — 1,1 eq.

Figure IV.6: Réaction de Mannich avec l'acétone, l'isovaléraldéhyde et diverses anilines

Tableau IV.1: Réaction de Mannich entre l'acétone, l'isovaléraldéhyde et diverses anilines

Entrée	R	Rdt (%)	ee
1	***p*-MeO**	**90**	**93**
2	*o*-MeO	43	<10
3	*p*-HO	51	<10
4	*p*-Cl	55	84

Afin d'introduire encore plus de diversité fonctionnelle et structurale, l'influence de structure de la cétone a été étudiée en introduisant un substituant en position α (méthyle, oxyméthyle ou hydroxyle). Dans cette étude, l'aniline et l'aldéhyde utilisés sont respectivement la *p*-anisidine et le *p*-nitrobenzaldéhyde (figure IV.7). Le solvant de la réaction est le DMSO et différents catalyseurs dérivés de la (L)-proline ont également été testés.

Etant donné que d'excellents résultats avaient aussi été obtenus avec l'hydroxyacétone, une nouvelles série d'expériences a été menée en faisant varier l'aldéhyde en présence

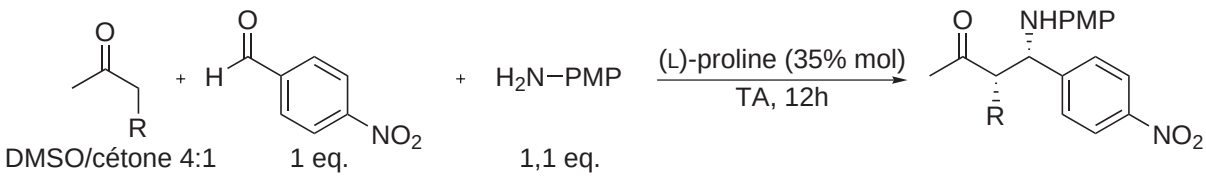


Figure IV.7: Réaction de Mannich entre le *p*-nitrobenzaldéhyde, la *p*-anisidine et diverses cétones

de cette cétone et de la *p*-anisidine (figure IV.8). Dans ces conditions, il s'agit du *p*-nitrobenzaldéhyde qui conduit aux meilleurs résultats, à la fois en terme de rendement (92%) et d'excès énantiomérique (*ee*>99%).

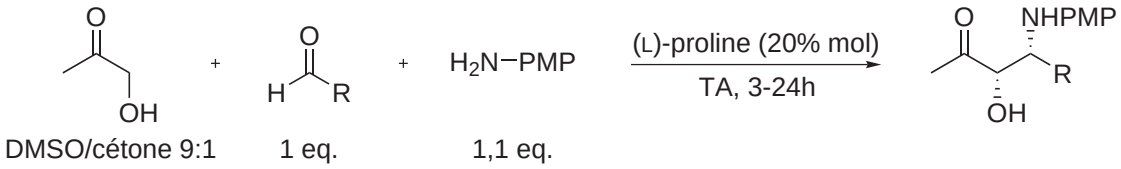


Figure IV.8: Réaction de Mannich avec l'hydroxyacétone, la *p*-anisidine et divers aldéhydes

De plus, List *et al.*[214] ont montré que la diminution de la quantité de (L)-proline de 35 à 20% molaire ne réduisait pas le rendement, et ceci, pour des temps de réaction encore raisonnables, moins de 5h. Les conditions opératoires développées par List *et al.*[214] permettent donc d'obtenir en une seule étape des *syn*-1,2-aminoalcools avec de hautes chimio-, régio-, diastéréo- et énantiosélectivités, et des rendements excellents.

La réaction de Mannich a trouvé de nombreuses applications notamment dans la synthèse totale de molécules bioactives telle que la *ent*-sédridine[215] appartenant aux alcaloïdes pipéridiniques.

La littérature ne mentionne aucune étude sur la réaction de Mannich aminocatalysée entre une cétone, un aldéhyde et une amine comprenant un de ces réactifs immobilisé sur un support. En revanche, deux exemples décrivent l'utilisation de la (L)-proline supportée de manière covalente, sur du poly(éthylène glycol)[216] et sur du polystyrène.[217]

La (2*S*,4*R*)-4-hydroxyproline a été ancrée sur du poly(éthylène glycol) de masse molaire 5000 g/mol.[216] Cette proline supportée, notée PEG-Pro, a ensuite été utilisée dans des réactions d'aldolisation et de Mannich, en tant que mime de l'aldolase de type I, où la chaîne polymère remplace le squelette peptidique de l'enzyme et où la proline agit en tant que site actif de l'enzyme. En présence de cette proline immobilisée, les auteurs ont montré que l'acétone réagit avec des aldéhydes et des imines pour conduire à des cétols et aminocétones avec un bon rendement (jusqu'à 81%) et des excès énantiomériques élevés (>96%). Le catalyseur PEG-Pro est facilement isolé en fin de réaction par précipitation. Il peut être réutilisé, occasionnant une légère baisse de rendement (de 81% au premier cycle à 64% au troisième), tout en conservant le même excès énantiomérique (>96%).

Le deuxième exemple concerne l'immobilisation d'un dérivé de la proline sur support insoluble PS-*co*-DVB, avec 1% molaire de DVB.[217] L'ancrage de la proline s'effectue en deux étapes (figure IV.9). Tout d'abord, le dérivé styrénique de l'hydroxy-(L)-proline est synthétisé. Il est ensuite fixé sur le support à fonctionnalité thiol par voie radicalaire.

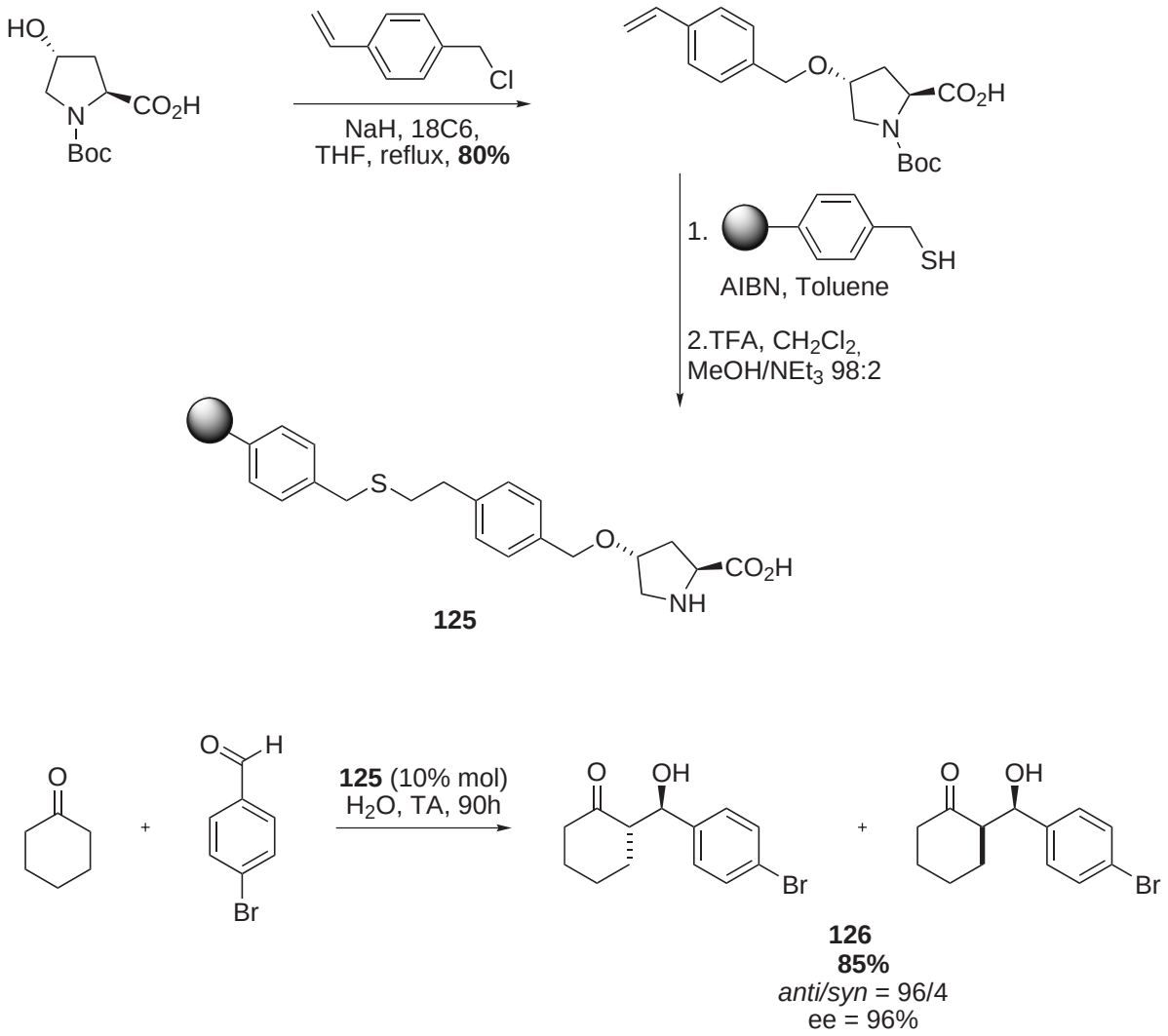


Figure IV.9: Préparation et utilisation d'un dérivé supporté de la (L)-proline[217]

Cette proline supportée a été utilisée avec succès dans des réactions d'aldolisation asymétrique dans l'eau entre la cyclohexanone et différents benzaldéhydes substitués. Par exemple, la réaction entre la cyclohexanone et le *p*-bromobenzaldéhyde conduit aux composés **126** avec une conversion de 85%, un rapport *anti/syn* de 96 : 4 et un excès énantiomérique de 96%. L'étude montre également que cette proline supportée peut être efficacement recyclée, sans baisse de rendement, de diastéréo- ou d'énantiosélectivité.

2 Nos travaux

En s'inspirant des travaux de List *et al.*,[213,214,218] nous avons voulu mettre en place une stratégie de synthèse de composés β-aminocarbonylés, dans une démarche de synthèse orientée vers la diversité, en utilisant le support solide azlactone dont nous avions précédemment mis au point l'élaboration. Avec ce support solide, nous avons cherché à immobiliser celui des trois composants de la réaction de Mannich qui supporte le minimum de variations structurales ou fonctionnelles. D'après les travaux de List, il semble que l'aniline, et plus particulièrement la *p*-anisidine, est le composant récurrent permettant d'obtenir les meilleurs résultats en terme de rendement et d'excès énantiomérique. C'est pourquoi nous avons choisi de supporter une aniline pour obtenir une structure similaire à celle de la *p*-anisidine.

2.1 Synthèse du *linker* aminoaniline

Sur le modèle de la structure du 3-aminopropylvinyléther, nous avons conçu la *p*-(3-aminopropyloxy)aniline dont la structure se rapproche le plus de la *p*-anisidine. Ce modèle inclut une fonction amine primaire pour permettre son ancrage *via* l'ouverture du cycle azlactone (figure IV.10).

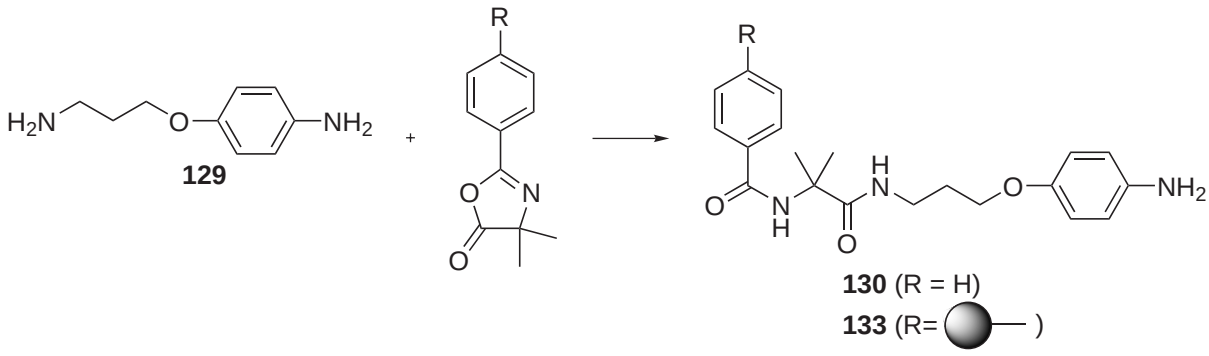


Figure IV.10: Synthèse des anilines cibles

La synthèse de la *p*-(3-aminopropyloxy)aniline **129** repose sur celle de son précurseur *N*-Boc **128** décrite par l'équipe de Kraus *et al* en 2003[219] (figure IV.11). Le 3-aminopropanol est tout d'abord monoprotégé par un groupement Boc de façon quantitative.[220] Puis une réaction de Mitsunobu permet la condensation du *N*-Boc aminopropanol et du *p*-nitrophénol pour former l'éther de *p*-nitrophénol **127**. L'hydrogénation catalytique de **127** permet d'accéder à l'aniline **128**. Enfin, la déprotection du groupe Boc par l'acide trifluoroacétique[221] conduit à la molécule cible **129**. La *p*-(3-aminopropyloxy)aniline **129** est synthétisée avec un rendement de 32% sur quatre étapes.

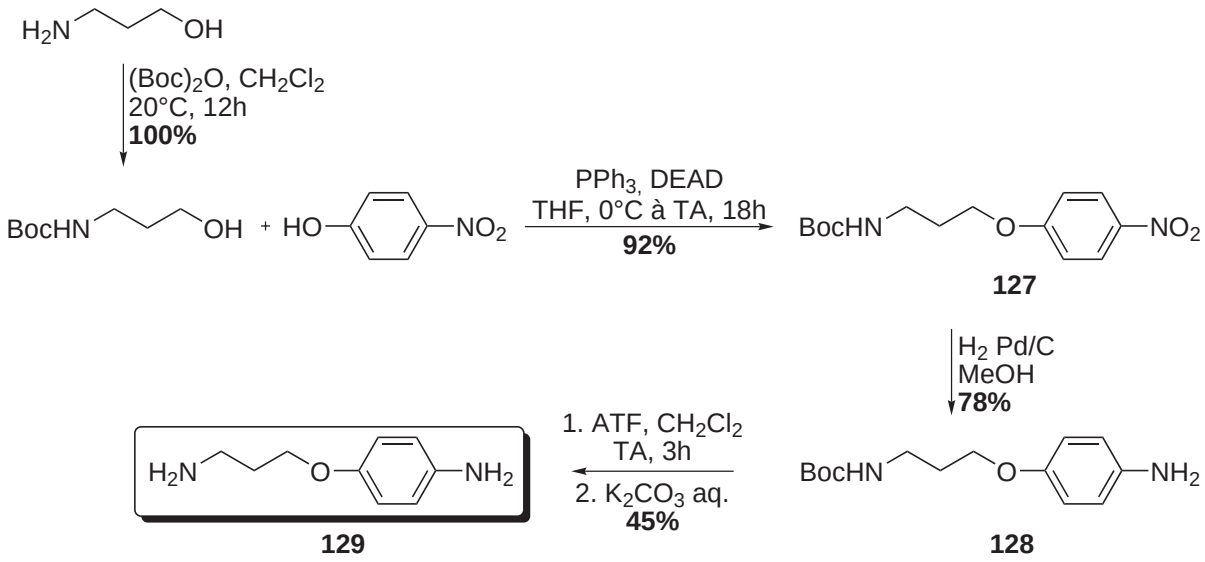


Figure IV.11: Synthèse de la *p*-(3-aminopropyloxy)aniline **129**

2.2 Validation de notre stratégie en solution

2.2.1 Formation de l'aniline modèle

Le composé **129** a ensuite été engagé dans une réaction d'ouverture du cycle azlactone en solution. L'amine primaire, peu encombrée et aliphatique, doit réagir prioritairement avec le cycle azlactone. En solution, selon les conditions réactionnelles et le mode opératoire employé (tableau IV.2), une réaction secondaire d'ouverture de cycle azlactone par l'aniline peut également se produire pour conduire au composé **131**. Il s'avère donc nécessaire d'ajouter la PDM modèle **75** dissoute dans le THF à une solution refroidie de **129** dans le THF (figure IV.12). Dans ces conditions, la formation de **131** est évitée.

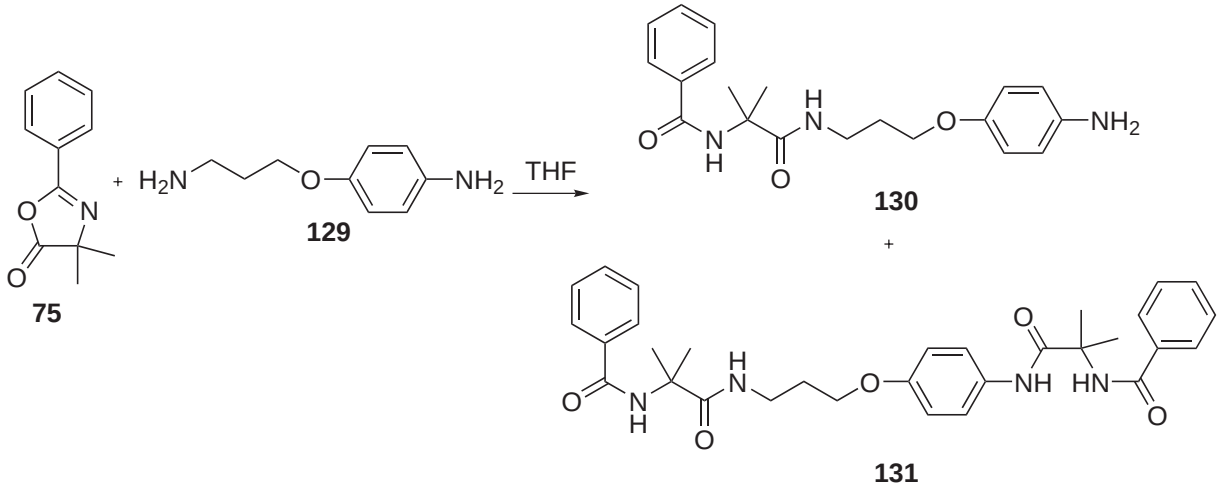


Figure IV.12: Ouvertures multiples de cycles azlactone par le composé **129**

Tableau IV.2: Conditions réactionnelles d'ouverture de la PDM **75** par le composé **129**

Entrée	Equivalents de **129**	Température	Ajout des reactifs	Rdt **130**	Résultat
1	1	ambiante	**129** sur PDM **75**	0	**131** (20%) + PDM **75** (44%)
2	1,2	10°C	PDM **75** sur **129** goutte à goutte	71%	–

2.2.2 Résultats préliminaires

Nous avons adapté les conditions mises a point par l'équipe de List[214] à notre aniline modèle **130**, l'hydroxyacétone et le benzaldéhyde (figure IV.13). Dans ce cas, List *et al.* proposent le système de solvants DMSO/hydroxyacétone. De plus, en vue d'une extension de cette réaction sur support solide, nous avons également utilisé le système chloroforme/hydroxyacétone. En effet, selon Santini *et al.*,[222] le chloroforme, également utilisé dans les réactions de Mannich, permet un meilleur gonflement des supports. Les résultats sont regroupés dans le tableau IV.3.

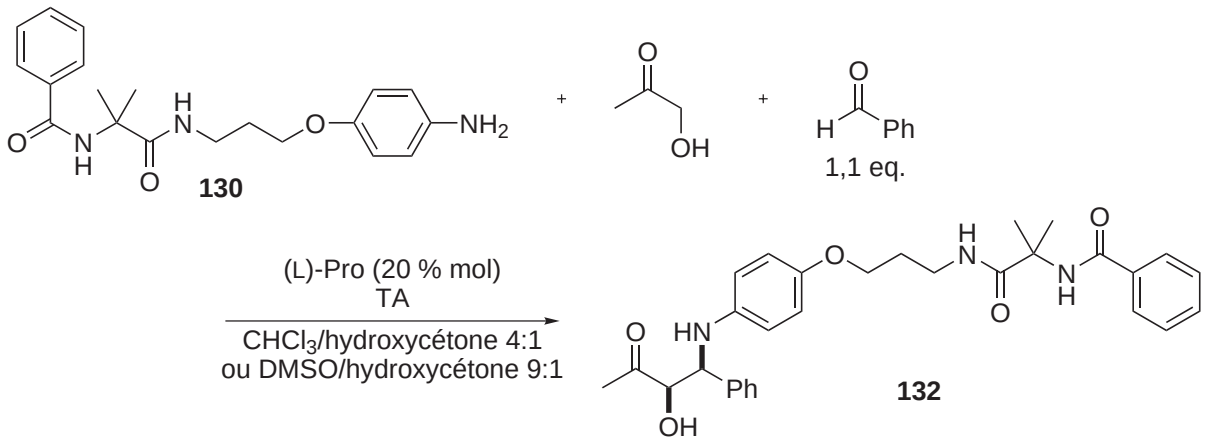


Figure IV.13: Réaction de Mannich avec l'aniline modèle

Tableau IV.3: Réaction de Mannich avec l'aniline modèle dans différents solvants

Entrée	Solvant	Durée	Rendement	Rapport *syn*/*anti*
1	Chloroforme ($CHCl_3$/hydroxyacétone 4 : 1)	2 jours	42%	3,7 : 1
2	DMSO-d6 (DMSO/hydroxyacétone 9 : 1)	1 jour	56%	4 : 1

Concernant l'attribution du caractère *syn* dans les spectres RMN, nous nous sommes basés sur l'étude de List *et al.*,[214] qui décrit une constante de couplage $^3J_{syn}$ de 2,6 Hz. Nous observons la même contante de couplage, mais également la constante *anti* à 3,6 Hz, pour le composé *anti* correspondant (figure IV.14).

Ces résultats montrant la bonne compatibilité du *linker* bisamide avec la réaction de Mannich à trois composants sont positifs. En effet, il a été montré qu'une faible variation

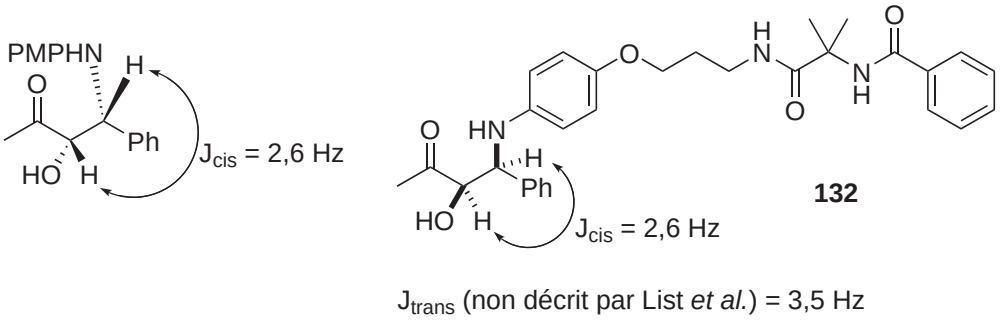


Figure IV.14: Réaction de Mannich avec l'aniline modèle

de la structure de l'amine aromatique à partir de la *p*-anisidine pouvait totalement inhiber la réaction (tableau IV.6, 136). Compte tenu de la faible différence dans les résultats obtenus avec l'aniline modèle **130**, nous avons tenté de transposer les deux types de conditions sur support.

2.3 Synthèses sur support

Nous avons tout d'abord transposé la réaction d'ouverture de cycles azlactone par la *p*-(3-aminopropyloxy)aniline **129** sur support solide (figure IV.15).

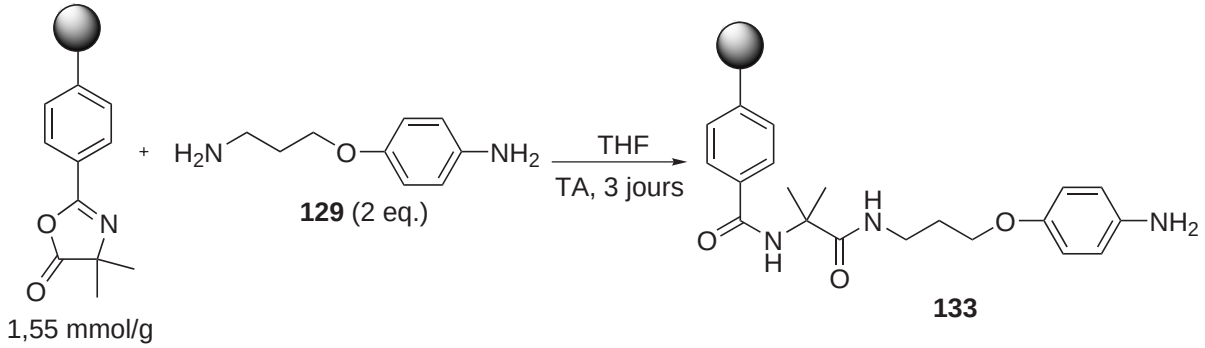


Figure IV.15: Synthèse de l'aniline supportée **133**

La capacité en sites azlactone du support utilisé est de 1,55 mmol/g. Le suivi de cette réaction est effectué par spectroscopie infrarouge (figure IV.16) : la disparition de la bande azlactone $\nu_{C=O}$ à 1820 cm^{-1} est observée, au profit de l'apparition d'une large bande vers 3300 cm^{-1}, englobant les deux bandes de vibration ν_{N-H} du *linker* bisamide et ν_{N-H} de l'aniline. La bande d'absorption ν_{C-O} de l'aniline **129** immobilisée sur le support est également visible à 1205 cm^{-1}.

Sans avoir eu de certitude sur la sélectivité de l'ancrage, nous avons engagé l'aniline supportée **133** dans la réaction de Mannich à trois composants, préalablement validée dans le chloroforme et le DMSO (figure IV.17, tableau IV.4).

Le suivi de la réaction supportée est effectué par spectroscopie infrarouge. Le spectre infrarouge de la résine après réaction se superpose exactement à celui du composé de

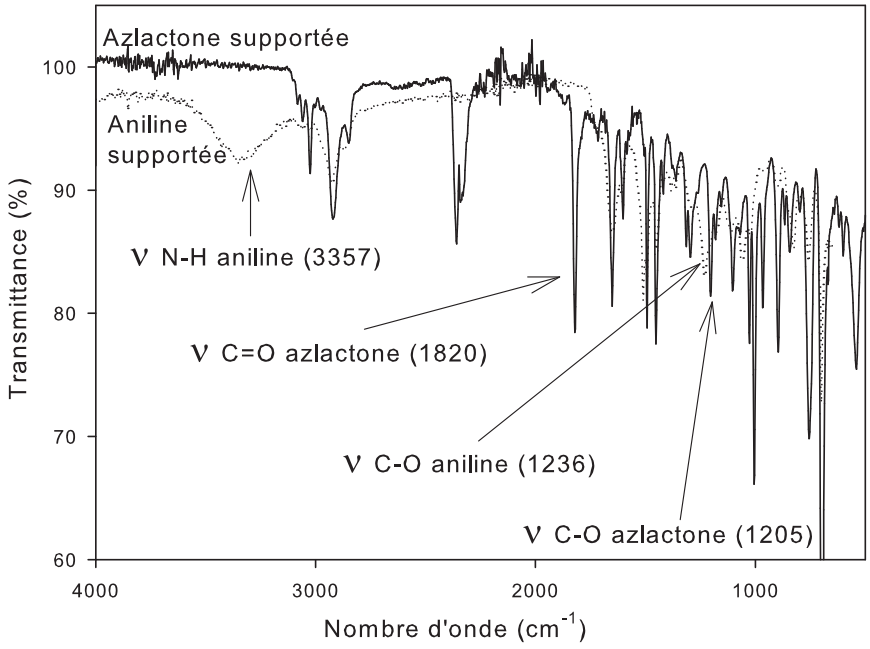


Figure IV.16: Spectres infrarouge de l'azlactone et de l'aniline supportées **133**

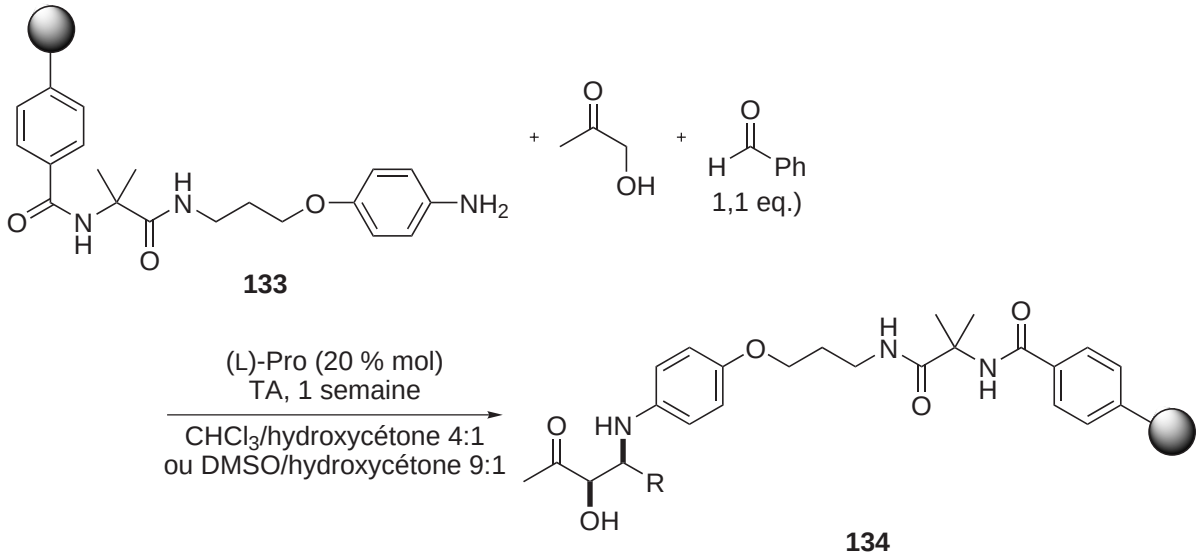


Figure IV.17: Réaction de Mannich impliquant une aniline supportée

départ. Nous pouvons en conclure que le composé supporté **134** n'a pas été synthétisé sur support, quel que soit le solvant utilisé.

Une première hypothèse avancée pour expliquer ce manque de réactivité de l'aniline supportée est qu'elle n'est pas accessible aux réactifs en solution à cause de phénomènes de diffusion insuffisants. La seconde hypothèse, confortée par les résultats préliminaires en solution (tableau IV.2), est que cette aniline a réagi avec un autre site azlactone voisin (figure IV.18).

Tableau IV.4: Réaction de Mannich en phase solide dans différents solvants

Entrée	Solvant	Quantité	Résultat
1	DMSO	DMSO/hydroxyacétone 9 : 1	produit de départ
2	Chloroforme	$CHCl_3$/hydroxyacétone 4 : 1	produit de départ

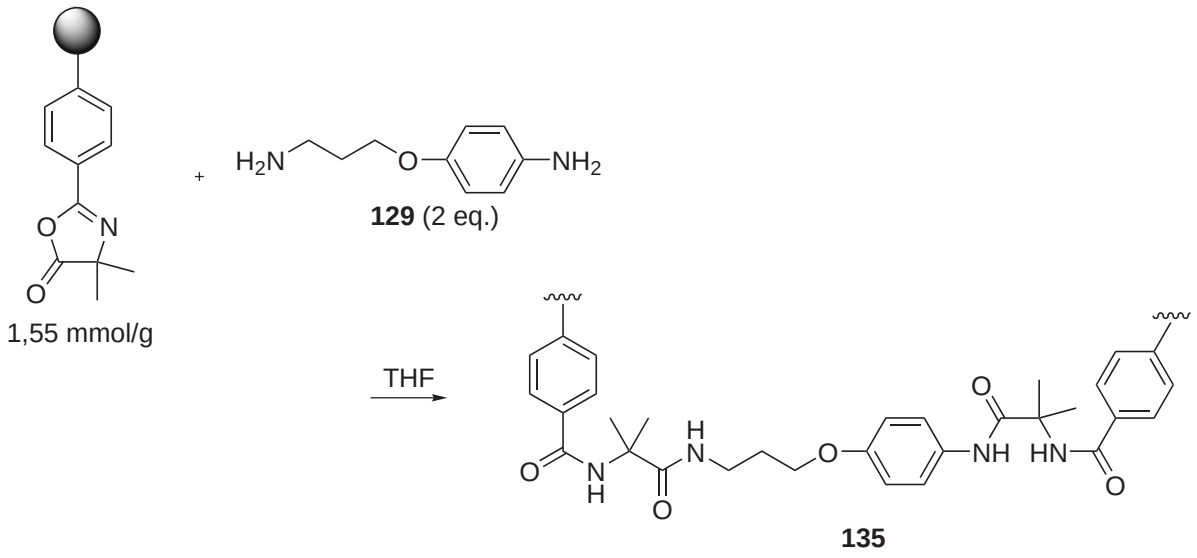


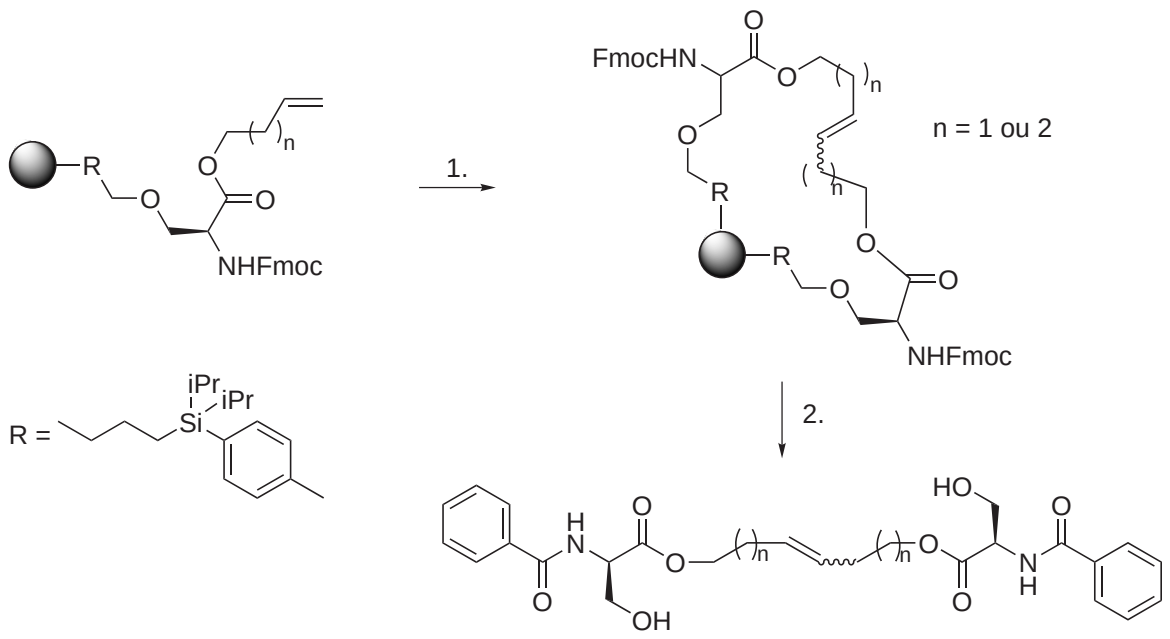
Figure IV.18: Réaction parasite entre le support à fonctionnalité azlactone et la *p*-(3-aminopropyloxy)aniline

Ce phénomène d'interactions site-site a déjà été mis en évidence dans la littérature.[73] Ainsi, Schreiber *et al.* mettent à profit l'interaction existante entre sites supportés lorsque la capacité est élevée (1-2 mmol/g) et le taux de réticulation faible (1-2% de divinylbenzène) pour la synthèse d'homodimères supportés à partir du monomère également supporté (figure IV.19), par une réaction de métathèse croisée en présence de catalyseur de Grubbs I.

Ainsi, lors de la transposition sur support solide, la première étape d'ancrage de l'amine **129** par ouverture des cycles azlactone a probablement été l'occasion d'interactions site-site qui ont consommé l'aniline supportée et interdisent son utilisation ultérieure en réaction de Mannich supportée. La poursuite de notre objectif nécessite donc de revenir sur l'étape d'ancrage de l'amine **129**, en mettant en jeu une forme protégée de l'aniline **136**, qu'il sera ensuite nécessaire de déprotéger sur support (figure IV.20).

2.4 Conclusion

La réaction de Mannich organocatalysée à trois composants permet d'obtenir des composés β-aminocarbonylés pouvant présenter une grande diversité fonctionnelle. En vue d'une adaptation sur support solide utilisant un groupement d'ancrage à fonctionnalité azlactone, une étude en solution a prouvé la réactivité de la composante aniline présentant dans sa structure le *linker* bisamide issu de l'ouverture de l'azlactone modèle PDM.



1. catalyseur de Grubbs I (20% mol), CH_2Cl_2, 40°C, 24h
2. a) pipéridine (20%), DMF, 25°C, 30 min
b) acide benzoïque (30 eq.), DIC, DIPEA, DMAP, CH_2Cl_2, 25°C, 16h ; 3. Clivage : HF/Py (5%), THF 25°C, 2h puis TMSOMe, 25°C, 1h

Figure IV.19: Exemple d'interactions site-site pour la synthèse d'homodimères[73]

Le *linker* issu des supports originaux à fonctionnalité azlactone semble peu perturber la réaction de Mannich organocatalysée.

En revanche, il n'a pas été possible de transposer cette réaction sur support, probablement en raison d'interactions site-site défavorables lors de l'ancrage de l'aniline **129** sur support solide. En effet, cette molécule présente une fonction amine primaire aliphatique et une fonction aniline, chacune pouvant réagir avec les cycles azlactone. La perspective envisagée est donc de modifier la séquence réactionnelle de synthèse de l'aniline supportée **133** en incluant deux protections orthogonales, celle équipant l'aniline devant être clivable sur support.

Cette nouvelle voie d'accès devrait permettre d'accéder aux composés β-aminocarbonylés sur support par la réaction de Mannich organocatalysée par la (L)-proline. L'utilisation de cétones diversement substituées en position α ainsi que différents aldéhydes permettra alors une utilisation optimale de cette aniline supportée en réaction de Mannich orientée vers la diversité.

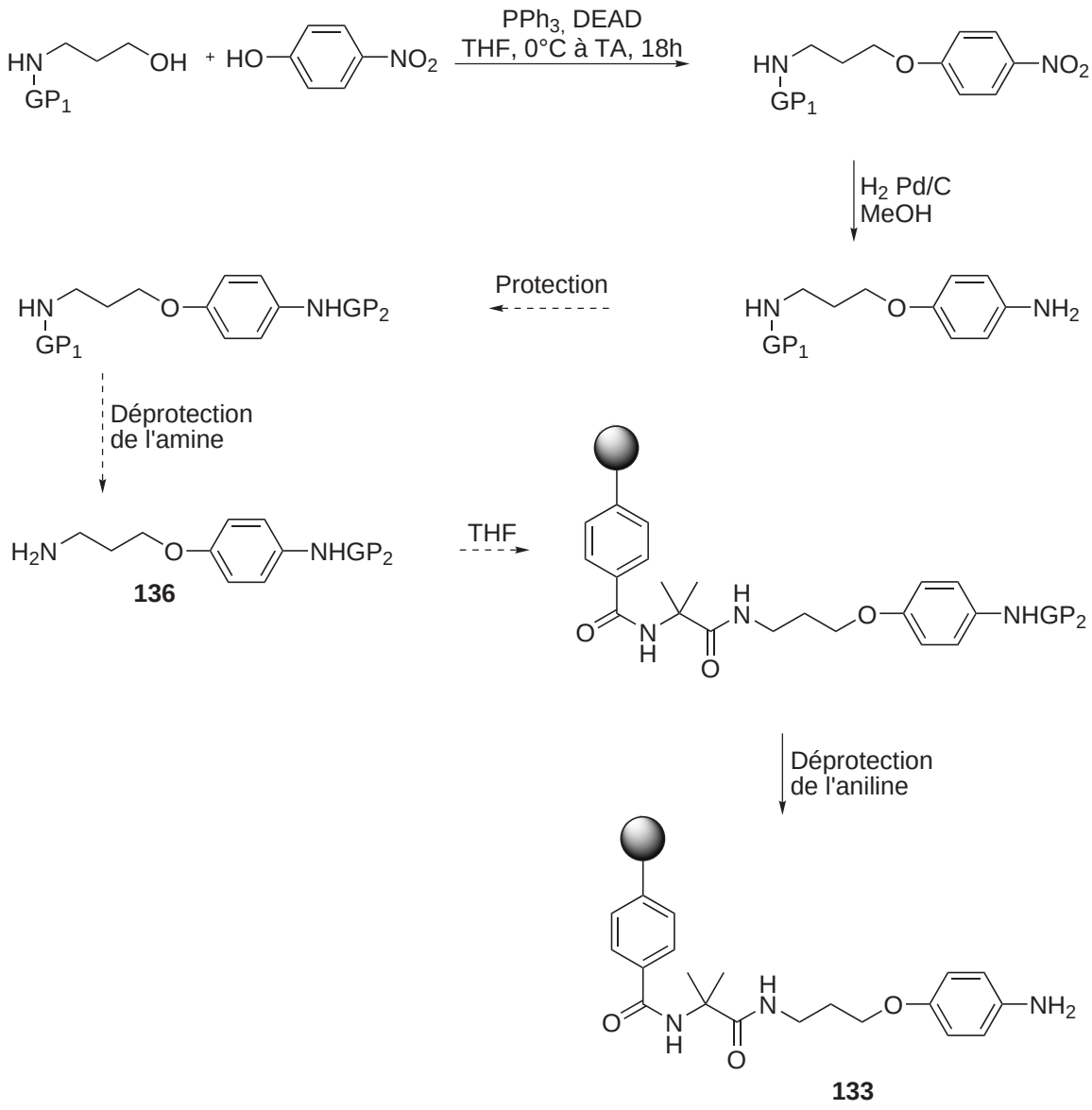
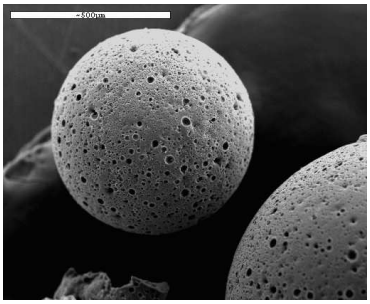


Figure IV.20: Nouvelle stratégie en perspective pour la synthèse du composé **133** *via* l'aniline protégée **136**

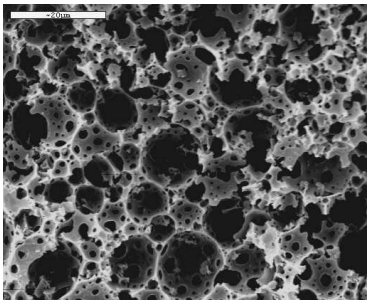
Conclusion générale

Ce travail de thèse a porté sur l'élaboration de supports insolubles à fonctionnalité azlactone ainsi que sur leurs premières utilisations en synthèse organique supportée orientée vers la diversité.

Dans un premier temps, nous avons étudié la copolymérisation en suspension de la 2-styryl-4,4-diméthylazlactone (SDM) avec le styrène et le divinylbenzène, pour conduire à des supports de type gel (figure 1). La fonctionnalité azlactone est introduite pendant la polymérisation, et non pas dans une étape de post-fonctionnalisation, ce qui permet un meilleur contrôle des propriétés physico-chimiques du support en général, et de sa capacité en sites fonctionnels en particulier. Pour mener à bien cette étude, une méthode robuste de synthèse du monomère fonctionnel portant le cycle azlactone non-modifié a tout d'abord été mise au point. Les supports de type gel sous la forme de billes insolubles ont été analysés par spectroscopie infrarouge afin de contrôler la présence de la fonctionnalité dans le support. Des mesures de tailles, de taux de gonflement, ainsi que d'accessibilité des sites azlactone immobilisés ont complété la description de ces supports fonctionnels. Face aux processus complexes mis en jeu lors d'une telle polymérisation hétérogène, la méthodologie des plans d'expériences a permis de développer une approche rationnelle de l'expérimentation. Elle a également conduit à une meilleure compréhension du comportement de ce monomère et de la technique d'obtention de supports sous forme de billes. Nous avons ainsi pu définir une combinaison particulière de paramètres aboutissant au meilleur compromis possible entre les différentes propriétés physico-chimiques des supports, nécessaires à un déroulement optimal des réactions organiques transposées sur support. Nous sommes parvenus ainsi à élaborer des supports sous forme de billes monodisperses de 730 μm. Leur capacité totale en sites azlactone est de 1,57 mmol/g et ces sites immobilisés sont accessibles à 100%. Leur taux de gonflement dans le dichlorométhane, comparable à celui des supports commerciaux, est de 5,0 mL/g. Nous avons également décliné la fonctionnalité azlactone sous la forme de polyHIPE® (figure 1). Ici encore, la fonctionnalité est introduite durant la polymérisation. Ce matériau ultraporeux a pu être utilisé en tant que *scavenger* d'amine dans un procédé *batch* et aussi dans un procédé en flux continu.



Support azlactone de type gel
(1,57 mmol/g)



polyHIPE®
(0,68 mmol/g ; 33,0 m^2/g)

Figure 1: Supports à fonctionnalité azlactone

L'ouverture du cycle azlactone supporté par addition d'une amine primaire permet la libération d'un *linker* bisamide encombré peu accessible. Souhaitant évaluer l'intérêt d'un tel *linker* en terme de compatibilité en SPS, différentes stratégies de synthèse orientée vers la diversité ont été développées. Dans tous les cas, des études préliminaires sur des molécules modèles en solution ont permis de démontrer la faisabilité de différentes approches mais également de rassembler des données spectroscopiques afin de faciliter les analyses sur support.

Nous avons tout d'abord entrepris d'utiliser un éther vinylique supporté dans diverses hétérocycloadditions [4+2] et [3+2]. L'utilisation d'un hétérodiène « pro-sucre » en réaction d'hétéro-Diels-Alder a conduit à la synthèse supportée d'un dihydropyrane précurseur de (±)-2-déoxyglycoside libéré en solution avec un rendement global de 8% sur cinq étapes et un rapport α/β de 4:1. Il serait ainsi envisageable de développer sur support ce type d'approche (figure 2), tout d'abord avec ce même hétérodiène, puis de faire également varier sa nature afin d'introduire de la diversité sur la position 3 de l'hétérocycle. Une autre modification possible de cette séquence synthétique peut consister en la protection de l'hydroxyle en acétate ou carbonate ; la structure ainsi obtenue constitue un substrat adéquat pour réaliser des réactions de Tsuji-Trost[223,224] afin de substituer cet acétate ou carbonate par divers nucléophiles en position 5[225] (malonates ou bases de Schiff d'aminoesters par exemple). Il serait également possible de cliver ce dihydropyrane de manière à obtenir une pyridine substituée.[226,227]

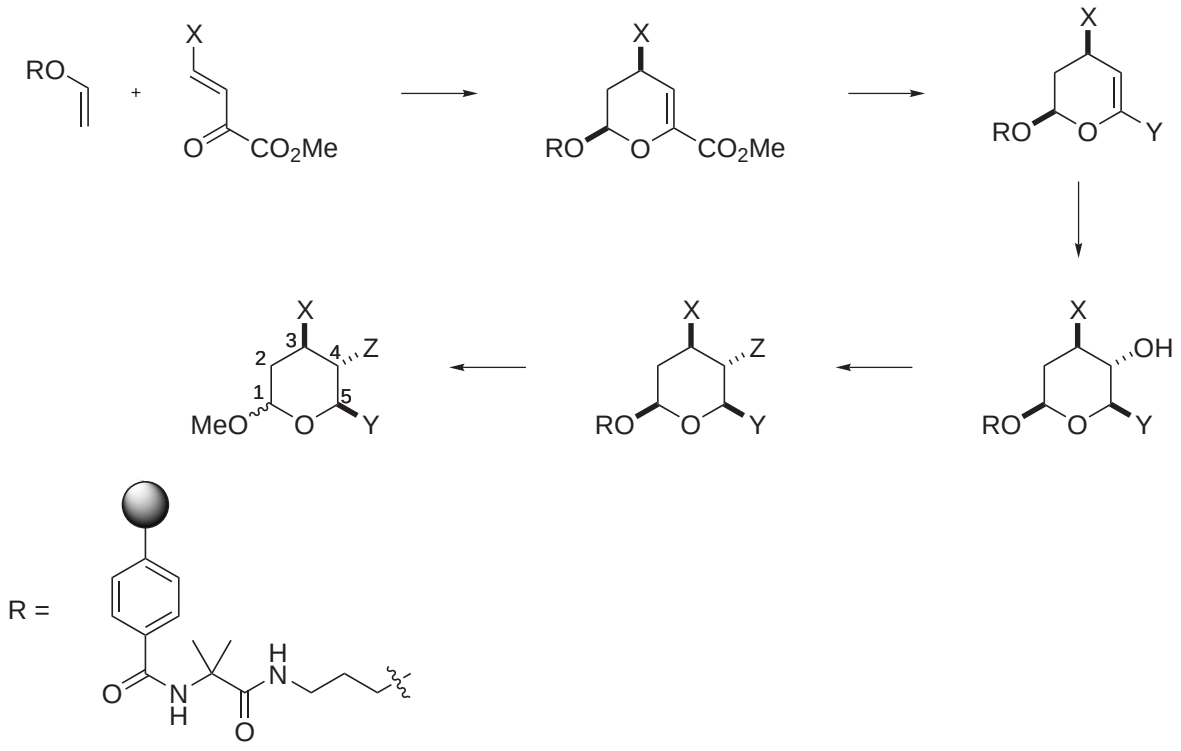


Figure 2: Introduction de diversité fonctionnelle lors de la synthèse supportée d'hexoses

Ensuite, l'utilisation d'une nitrone fonctionnalisée, la *N*-benzyl-α-éthoxycarbonylnitrone, avec ce même éther vinylique supporté a conduit à un intermédiaire isoxazolidine, par hé-

térocycloaddition 1,3-dipolaire, puis finalement à un 1,3-aminoalcool avec un rendement global de 17% sur six étapes. Diverses modulations concernant l'exploitation de l'ester apporté par la nitrone fonctionnelle peuvent être envisagées (figure 3), d'autant que le clivage du substrat supporté mis en œuvre est de type *safety-catch*. En effet, ce type de clivage original en deux étapes tolère beaucoup de conditions opératoires concernant la modification de l'adduit supporté. Seule l'ouverture de l'hétérocycle par quaternarisation de l'azote permet dans un second temps la réduction de l'ester ainsi formé et libère un 1,3-aminoalcool présentant une double diversité. Différentes nitrones pourraient également être utilisées pour accéder à des chimiothèques de 1,3-aminoalcools divers.

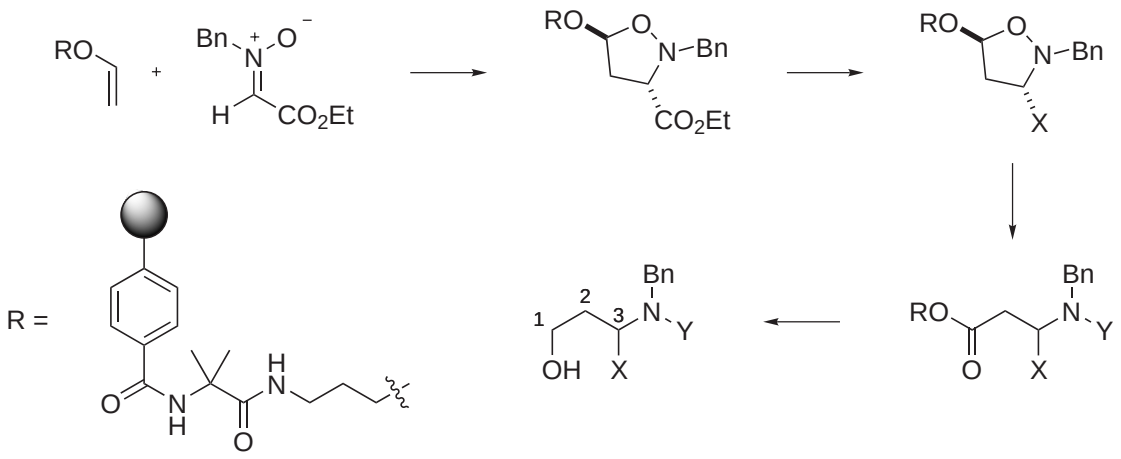


Figure 3: Introduction de diversité fonctionnelle lors de la synthèse supportée d'isoxazolidines

Dans les deux cas, l'étape de clivage laisse sur le support la fonctionnalité alcool primaire, qu'il est possible de recycler par *O*-vinylation sélective pallado-catalysée.

La seconde catégorie de réactions très utilisées en SOD pour générer rapidement complexité et diversité structurale est constituée par les réactions multi-composants. Dans cette famille, la réaction de Mannich organocatalysée par la (L)-proline a bénéficié d'avancées et d'études récentes. Nous avons donc souhaité transposer cette réaction à trois composants sur support solide, en immobilisant la composante aniline sur le support azlactone. Pour cela, il a tout d'abord été nécessaire de concevoir la *p*-(3-aminopropyloxy)aniline qui peut d'une part ouvrir le cycle azlactone et d'autre part, participer à la réaction de Mannich avec les deux autres composants, l'aldéhyde et la cétone. Cependant, le composéβ-aminocarbonylé correspondant n'a pas été observé. L'hypothèse avancée est un phénomène d'ouverture de cycles azlactone voisins conduisant à une réticulation supplémentaire du support. C'est pourquoi la mise en place d'une nouvelle stratégie de synthèse de l'aniline à ancrer, incluant des groupements protecteurs sur l'amine et l'aniline pourra permettre le développement ultérieur de la réaction de Mannich organocatalysée sur support.

Partie expérimentale

A Matériels et méthodes

Les pièces de verrerie utilisées pour les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été séchées à l'étuve à 95°C puis refroidies sous courant d'argon.

Les solvants organiques anhydres utilisés ont été distillés sur sodium et benzophénone pour le tétrahydrofurane (THF) et le dioxane, sur hydrure de calcium pour le dichlorométhane et sur potasse pour la triéthylamine et la pyridine.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été réalisées sur des plaques de silice Merck 60 F254. Les révélateurs employés sont une lampe UV (254 nm) et une solution de vaniline ou ninhydrine.

Les chromatographies sur colonne ont été effectuées sur gel de silice de type Geduran Si 60 (0,063-0,200 mm, Merck).

Les points de fusion ont été mesurés sur un appareil Büchi Melting Point B-540.

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) du proton ^{1}H (200 ou 400 MHz) et du carbone ^{13}C ont été réalisés sur un spectromètre Bruker Avance 400 ou Avance DPX-200. Le tétraméthylsilane (TMS) est utilisé comme référence interne. Les déplacements chimiques (δ) sont indiqués en partie par million (ppm). Les constantes de couplage (J) sont exprimées en hertz (Hz) et la multiplicité est désignée comme suit : singulet (s), doublet (d), triplet (t), quadruplet (q), quintuplet (quint), multiplet (m), singulet élargi (sl).

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) par rotation à l'angle magique (MAS) du proton ^{1}H ont été réalisés sur un spectromètre Bruker Avance 400. Le tétraméthylsilane (TMS) est utilisé comme référence interne. La quantité de résine est de 2 à 5 mg, en suspension dans $CDCl_3$. Un rotor de 45 μL a été utilisé.

Les spectres infrarouges (IR) ont été enregistrés sur un spectromètre Nicolet Avatar 370 DTGS. Les valeurs du nombre d'onde ν des bandes d'absorption les plus caractéristiques sont données en cm^{-1}.

Les analyses élémentaires ont été effectuées au service de microanalyse de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles à Gif-sur-Yvette. Le pourcentage d'erreur est de 0,3% pour les analyses sur le carbone, l'hydrogène, l'azote et l'oxygène.

Les spectres de masse haute résolution ont été effectués par le Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest à l'Université de Rennes I sur un appareil Varian Matt 311.

Les clichés obtenus par microscopie électronique à balayage ont été effectués à l'Institut Universitaire Technologique (Département Chimie) du Mans, par Cyrille Galven (Laboratoire des Oxydes et Fluorures de l'Université du Maine) sur un appareil Hitachi 2300 piloté par le logiciel Link ISIS. Les échantillons sont préalablement métallisés par un film de carbone ou d'or.

La surface spécifique des différents supports est mesurée par adsorption d'azote en suivant la méthode BET (Brunauer, Emmet et Teller) sur un appareil Beckman Coulter SA 3100, à l'Institut Universitaire de Technologie (Département Chimie) du Mans.

Les analyses HPLC concernant le scavenging de la 4-fluorobenzylamine par les polyHIPE® ont été conduites au laboratoire par Jean-Luc Monéger à l'aide d'un ensemble Waters équipé d'un détecteur UV (266 nm) et d'une colonne Prévail amide column 3 μm (4.6×150 mm) dans un four à à 40°C. La phase mobile (1.0 mL.min^{-1}) est un éluant acetonitrile/eau tamponnée à pH 4 (50/50 v/v).

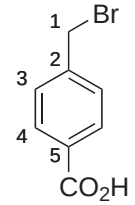
B Elaboration de supports à fonctionnalité azlactone

1 Synthèse du monomère SDM

Acide *p*-bromométhylbenzoïque[228] 37

Dans un ballon de 250 mL équipé d'un réfrigérant, on introduit l'acide *p*-toluique (10 g ; 73,4 mmol) et le *N*-bromosuccinimide (13 g ; 73,4 mmol ; 1 eq.) en suspension dans le chlorobenzène (66 mL ; 0,9 mL/mmol acide). On ajoute ensuite le peroxyde de benzoyle (0,53 g ; 2,2 mmol ; 0,03 eq.). Le milieu réactionnel est porté au reflux du chlorobenzène pendant une heure. Ce milieu est ensuite versé sur 300 mL d'eau glacée. Le produit obtenu est filtré sur Büchner et rincé avec de l'éther de pétrole. L'acide *p*-bromométhylbenzoïque **37** (11,87 g ; 75%) est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

37



$C_8H_7BrO_2$
M = 215,05 g/mol
Solide blanc

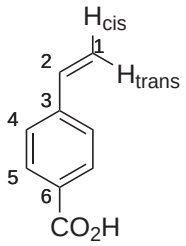
$\mathbf{R}_f$ = 0,86 (AcOEt/cyclohexane 1 : 1)
Révélation : UV + vanilline
RMN ^{1}H, 400MHz (MeOD), δ(ppm) : 4,60 (s, 2H, H-1) ; 4,91 (s, 1H, CO_2H) ; 7,51 (d, 2H, ^{3}J = 8,34 Hz, H-ar) ; 7,99 (d, 2H, ^{3}J = 8,34 Hz, H-ar).
RMN ^{13}C, 100MHz (MeOD), δ(ppm) : 32,8 (C-1) ; 130,2 et 131,2 (C-ar) ; 144,7 (CO_2H).

Acide *p*-vinylbenzoïque[228] 38

Dans un ballon de 500 mL équipé d'un réfrigérant, on place l'acide *p*-bromométhylbenzoïque **37** (5,12 g ; 23,8 mmol) et la triphénylphosphine (6,88 g ; 26,2 mmol ; 1,1 eq.) en solution dans 250 mL d'acétone (10,5 mL/mmol acide). Le milieu réactionnel est ensuite porté au reflux pendant une heure. Le sel de phosphonium précipite à température ambiante. Il est filtré et lavé avec de l'éther de pétrole. Dans un tricol de 500 mL équipé d'un réfrigérant

et d'une ampoule à addition, le sel de phosphonium est mis en suspension dans 150 mL (7,5 mL/mmol) de formaldéhyde à 25%. On ajoute goutte à goutte 50 mL (2,3 mL/mmol) d'une solution de soude à 15% massique. Le milieu réactionnel est ensuite agité pendant une heure à température ambiante. Un précipité blanc apparaît. Il est filtré sur Büchner et lavé à l'eau. Le filtrat est acidifié avec de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à persistance d'un pH acide qui fait précipiter le produit souhaité. Ce solide blanc est filtré sur fritté. Il est enfin recristallisé dans un mélange eau/EtOH 70 : 30. Le rendement en produit recristallisé est de 67% (2,15 g).

38



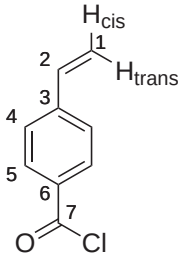
$C_9H_8O_2$
M = 148,16 g/mol
Solide blanc

R_f = 0,75 (AcOEt/cyclohexane 1 : 1)
Révélation : UV + vanilline
RMN ^{1}H, 200MHz ($CDCl_3$), δ(ppm) : 5,41 (d, 1H, $^3J_{cis}$= 10,8 Hz, H-1$_{cis}$) ; 5,89 (d, 1H, $^3J_{trans}$= 17,7 Hz, H-1$_{trans}$) ; 6,77 (dd, 1H, $^3J_{trans}$3 = 17,7 Hz, $^3J_{cis}$= 10,9 Hz, H-2) ; 7,49 (d, 2H, $^3J_{ortho}$= 8,4 Hz, H-4) ; 8,08 (d, 2H, $^3J_{ortho}$= 8,4 Hz, H-5).
RMN ^{13}C, 50MHz ($CDCl_3$), δ(ppm) : 117,0 (C-1) ; 126,2 (C-4) ; 128,5 (C-6) ; 130,6 (C-5) ; 136,0 (C-2) ; 142,9 (C-3) ; 172,3 (CO_2H).
IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) : 1674 (C=O).

Analyse élémentaire :	calculée	%C	72,97	%H	5,41
	trouvée		72,74		5,38

Chlorure de *p*-vinylbenzoyle[123] 39

Dans un tricol de 100 mL équipé d'un réfrigérant, on verse 21 mL de chlorure de thionyle (0,33 mL/mmol acide) à un mélange sec refroidi à 0°C d'acide *p*-vinylbenzoïque **38** (9,38 g ; 63,4 mmol) et de 2,6-di-*tert*-butyl-*p*-crésol (11,4 mg, 0,18 mg/mmol acide). La suspension est progressivement placée à température ambiante en 15 minutes, en contrôlant le débit de HCl(g) formé. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 30 minutes. Il est ensuite porté à 40°C pendant 3h et à 50°C pendant 30 minutes. La solution limpide orange est ensuite distillée pour éliminer l'excès de chlorure de thionyle. Le chlorure du *p*-carboxystyrène **39** est un liquide incolore. Le rendement de cette réaction est de 67 % (7,01 g).

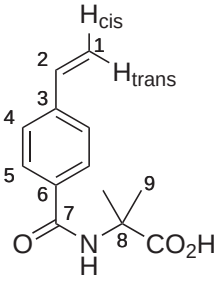
39 

C_9H_7OCl
M = 166,61 g/mol
Liquide incolore

Teb = 120°C (6 mbar)
RMN ^{1}H, 200MHz ($CDCl_3$), δ(ppm) : 5,49 (d, 1H, $^3J_{cis}$= 11,0 Hz, H-1_{cis}) ; 5,94 (d, 1H, $^3J_{trans}$= 17,4 Hz, H-1_{trans}) ; 6,77 (dd, 1H, $^3J_{trans}3$ = 17,6 Hz, $^3J_{cis}$= 10,8 Hz, H-2) ; 7,52 (d, 2H, $^3J_{ortho}$= 8,3 Hz, H-4) ; 8,08 (d, 2H, $^3J_{ortho}$= 8,3 Hz, H-5).
RMN ^{13}C, 50MHz ($CDCl_3$), δ(ppm) : 118,5 (C-1) ; 126,6 (C-4) ; 131,9 (C-5) ; 132,4 (C-6) ; 135,4 (C-2) ; 144,4 (C-3) ; 167,9 (COCl).
IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) : 1767 et 1733 (C=O chlorure d'acide) ; 609 (C-Cl).

N-Styroylméthylalanine[123] 40

Dans un tricol de 100 mL, on place la méthylalanine (4,34 g ; 42,1 mmol) et le 2,6-di-*tert*-butyl-*p*-crésol (12,3 mg ; 0,21 mg/mmol acide aminé) en suspension dans l'eau (8,8 mL ; 0,21 mL/mmol acide aminé). Pendant l'agitation à 10°C de cette suspension, on ajoute alternativement *via* 2 seringues une goutte du chlorure du *p*-carboxystyrène **39** (7,01 g ; 5,5 mL ; 42,1 mmol ; 1eq.) et une goutte du même volume de soude (3,35 g de pastilles de soude dans 5,5 mL d'eau ; 84,2 mmol ; 2 eq.). La suspension blanche est agitée à température ambiante pendant 3h. L'ajout d'acide trifluoroacétique ou d'acide chlorhydrique concentré forme un précipité blanc. Il est filtré sur fritté puis placé dans un erlenmeyer où il est mis en suspension dans l'éther diéthylique (1,73 mL/mmol acide aminé) pendant 30 minutes. Le précipité blanc est enfin filtré sur fritté puis séché. Le rendement de cette réaction est de 92% (9,71 g).

40 

$C_{13}H_{15}NO_3$
M = 233,27 g/mol
Solide blanc

F = polymérise avant de fondre
RMN ^{1}H, 200MHz (MeOD), δ(ppm) : 1,63 (s, 6H, H-9) ; 5,38 (dd, 1H, $^3J_{cis}$= 10,9 Hz, $^2J_{gem}$= 0,9 Hz, H-1_{cis}) ; 5,93 (dd, 1H, $^3J_{trans}$= 17,6 Hz, $^2J_{gem}$= 0,9 Hz, H-1_{trans}) ; 6,83 (dd, 1H, $^3J_{trans}$= 17,6 Hz, $^3J_{cis}$= 10,9 Hz, H-2) ; 7,51 (d, 2H, $^3J_{ortho}$= 8,2 Hz, H-4) ; 7,64 (d, 2H, $^3J_{ortho}$= 8,2 Hz, H-5).

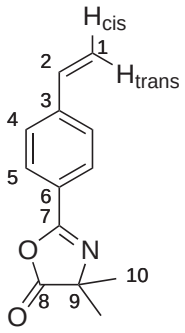
RMN ^{13}C, 50MHz (MeOD), δ(ppm) : 25,5 (C-9) ; 57,5 (C-8) ; 116,4 (C-1) ; 127,2 (C-4) ; 128,9 (C-5) ; 134,7 (C-6) ; 137,3 (C-2) ; 142,2 (C-3) ; 169,5 (C-7) ; 178,2 (CO_2H).
IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) : 3296 (N-H) ; 1698 (C=O acide) ; 1626 (C=O amide I) ; 1537 (N-C amide II).

Analyse élémentaire :	calculée	%C	66,95	%H	6,44	%N	6,01
	trouvée		66,53		6,40		5,77

2-Styryl-4,4-diméthylazlactone[123] 41

Dans un réacteur de 100 mL équipé d'une agitation mécanique, d'une arrivée d'argon et d'un réfrigérant, on place à température ambiante la *N*-styroylméthylalanine **40** (5,00 g ; 21,5 mmol) et 37 mL d'acétonitrile (1,7 mL/mmol). L'agitation est fixée à 300 tpm. On ajoute le chloroformiate d'éthyle (2 mL ; 1 eq.) et l'agitation est maintenue à température ambiante pendant 30 minutes. Le milieu réactionnel est porté à 10°C. A cette température, on ajoute la triéthylamine (6 mL ; 2 eq.) en 15 minutes. Le milieu réactionnel est ensuite porté à température ambiante pendant 2h et à 40°C pendant 1h en maintenant l'agitation. Les sels de triéthylamine sont filtrés sur fritté. Le filtrat est évaporé pour obtenir un résidu huileux jaune. Le produit est extrait de ce résidu avec deux fois 40 mL de pentane. On obtient le composé souhaité avec un rendement de 88% (4,08 g).

41



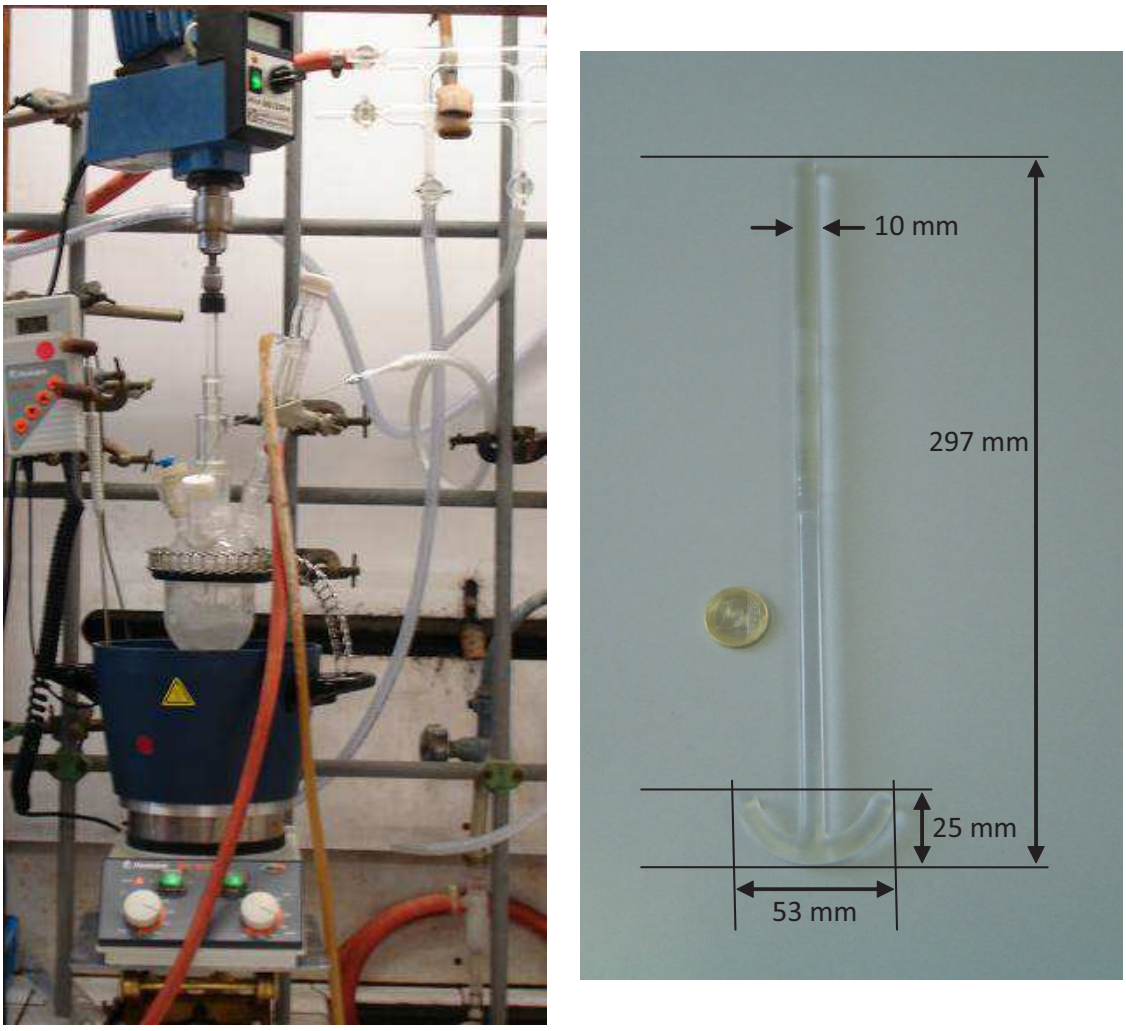
$C_{13}H_{13}NO_2$
M = 215,25 g/mol
Solide blanc

F = 41°C
RMN ^{1}H, 400MHz ($CDCl_3$), δ(ppm) : 1,54 (s, 6H, H-10) ; 5,40 (dd, 1H, $^3J_{cis}$= 10,9 Hz, $^2J_{1cis-1trans}$ = 0,6 Hz, H-1$_{cis}$) ; 5,88 (dd, 1H, $^3J_{trans}$= 17,5 Hz, $^2J_{1trans-1cis}$ = 0,6 Hz, H-1$_{trans}$) ; 6,76 (dd, 1H, $^3J_{cis}$= 11 Hz, $^3J_{trans}$= 17,7 Hz, H-2) ; 7,50 (d, 2H, $^3J_{ortho}$= 8,2 Hz, H-4) ; 7,94 (d, 2H, $^3J_{ortho}$= 8,2 Hz, H-5).
RMN ^{13}C, 100MHz ($CDCl_3$), δ(ppm) : 24,8 (C-10) ; 66,0 (C-9) ; 116,6 (C-1) ; 125,1 (C-2) ; 126,1 (C-4) ; 128,2 (C-5) ; 135,9 (C-6) ; 141,7 (C-3) ; 159,4 (C-7) ; 181,2 (CO_2H).
IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) : 1811 (C=O azlactone) ; 1649 (C=N).

Analyse élémentaire :	calculée	%C	72,56	%H	6,05	%N	6,51
	trouvée		72,17		6,19		6,05

2 Synthèse des supports réticulés insolubles sous forme de billes par polymérisation en suspension

Dans un réacteur (figure B.1) muni d'une agitation mécanique, d'un réfrigérant et d'une circulation d'argon, on introduit l'eau et le tensio-actif. Cette phase aqueuse est dégazée par un bullage d'argon pendant 15 min sous agitation mécanique à 500 tpm. Pendant ce temps, la phase organique est préparée séparément : le monomère SDM **41** et l'amorceur sont dissous dans le mélange de styrène et divinylbenzène. Elle est également dégazée par un bullage d'argon pendant 15 min. L'agitation mécanique est ensuite fixée pour atteindre la vitesse indiquée par les plans d'expériences. La phase organique est transférée dans le réacteur au moyen d'une seringue préalablement dégazée, puis le réacteur est chauffé à la température indiquée par les plans d'expériences durant un temps de réaction lui-même indiqué par les plans d'expériences. Enfin, les billes de polymère insoluble sont filtrées sur tissu puis placées dans un Soxhlet et lavées au THF au reflux. Elles sont enfin séchées sous vide.



Diamètre interne du réacteur de 100 mL : 63 mm.

Figure B.1

3 Caractérisation des supports réticulés insolubles sous forme de billes

3.1 Rendement

Le rendement de la polymérisation en suspension est mesuré par gravimétrie. Il n'est calculé qu'après recyclisation des cycles azlactone dans un mélange Ac_2O/THF 1 : 1 au reflux pendant 18h, extraction au THF dans un Soxhlet puis séchage pendant 24h sous vide.

3.2 Taille des billes

La taille des billes est mesurée par microscopie optique en prenant un cliché des billes sur papier millimétré. La loupe binoculaire Olympus SZ-PT équipée d'une caméra JVC TKC 1381 et le logiciel Meteor ont été utilisés (figure B.2).

Figure B.2: Cliché obtenu par microscopie optique d'un lot de billes sur papier millimétré

Les fichiers images au format « .tif » sont ensuite analysés grâce au logiciel Scion Image (http ://www.scioncorp.com) qui permet de relier directement le nombre de pixels mesurés à l'écran, à une unité de longueur connue, le millimètre. Le diamètre de vingt billes[a] est mesuré, puis la liste des diamètres est exportée vers Excel® pour calculer la moyenne des diamètres ainsi que la polydispersité des billes selon les équations suivantes : Pour le calcul du diamètre moyen en nombre $\bar{D}_n$:

$$\bar{D}_n = \frac{\sum_{i=1}^{n} D_i}{n}$$

avec D_i = diamètres mesurés (mm) ;
et n = nombre de diamètres mesurés = 20.

[a]Les calculs ont également été effectués sur cent billes d'un même lot, et les mêmes résultats ont été obtenus pour le diamètre moyen et la polydispersité.

Vient ensuite le calcul du diamètre moyen en poids $\bar{D_w}$:

$$\bar{D_w} = \frac{\sum_{i=1}^{n} D_i^4}{\sum_{i=1}^{n} D_i^3}$$

avec D_i = diamètres mesurés (mm).

Nous pouvons ainsi calculer la polydispersité PDI :

$$\text{PDI} = \frac{\bar{D_w}}{\bar{D_n}}$$

3.3 Calcul de la capacité théorique

Il est possible de calculer la capacité théorique (mmol/g), qui est la capacité maximale attendue, compte tenu de la quantité de SDM engagée :

$$Cap_{th} = \frac{n_{SDM}}{m_{mono}} \times 1000$$

avec n_{SDM} = nombre de moles de SDM (mol) ;
et m_{mono} = masse totale des monomères (g).

3.4 Calcul de la capacité totale

La capacité totale (mmol/g) est la capacité expérimentale, calculée à partir du pourcentage massique d'azote mesuré par analyse élémentaire :

$$Cap_{exp} = \frac{\%N_{exp}}{14g/mol} \times 10$$

avec % N_{exp} = pourcentage massique d'azote déterminé par analyse élémentaire (%).

3.5 Détermination de la capacité effective et du taux d'accessibilité

Deux équivalents de 4-fluorobenzylamine par rapport à la capacité totale en sites azlactone sont ajoutés au support réticulé insoluble (50 mg) en suspension dans le dichlorométhane (3 mL). Le milieu réactionnel est maintenu à température ambiante et sous agitation orbitalaire à 320 tpm pendant 24h. Les billes sont ensuite lavées alternativement au dichlorométhane, à l'éther diéthylique puis à l'éther de pétrole. L'analyse élémentaire du fluor est réalisée sur ce support modifié par la 4-fluorobenzylamine. L'opération est répétée trois fois par lot. La capacité effective est calculée à partir du pourcentage massique de fluor mesuré par analyse élémentaire après réaction entre les cycles azlactone supportés et la 4-fluorobenzylamine (figure B.3). Le taux d'accessibilité est le rapport de la capacité effective sur la capacité totale.

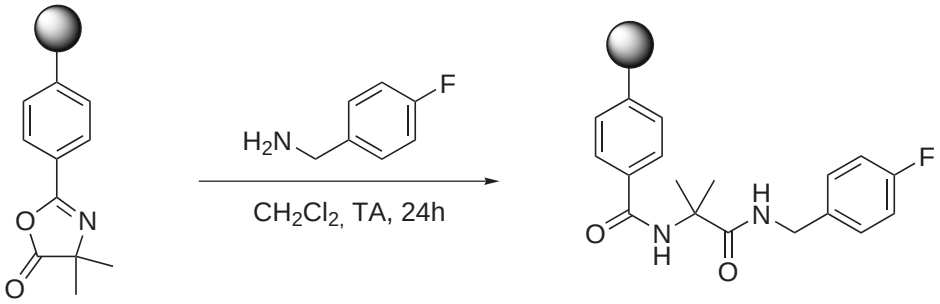


Figure B.3: Réaction entre un support réticulé insoluble à fonctionnalité azlactone et la 4-fluorobenzylamine

On pose :
$n_{SDMaccessible}$ = nombre de moles de cycles azlactone accessibles pour la 4-fluorobenzylamine (mol),
m_{av} = masse du support avant réaction (g),
m_{ap} = masse du support après réaction (g),
n_F = nombre de moles de fluor dans le support (mol),
m_F = masse de fluor dans le support (g),
%F = pourcentage massique de fluor dans le support,
et MM = masse molaire de la 4-fluorobenzylamine = 125 g/mol.
La capacité effective du support Cap_{eff} (mmol/g) s'exprime sous la forme :

$$\begin{aligned}
Cap_{eff} &= \frac{n_{SDMaccessible}}{m_{av}} = \frac{n_F}{m_{av}} \\
\text{Sachant que } m_{ap} &= m_{av} + m_{av} \times Cap_{eff} \times MM \\
\text{Alors } m_{av} &= \frac{m_{ap}}{1 + Cap_{eff} \times MM} \\
\text{Ainsi, } Cap_{eff} &= \frac{n_F}{\frac{m_{ap}}{1+cap_{eff} \times MM}} = \frac{n_F(1 + cap_{eff} \times MM)}{m_{ap}} \\
Cap_{eff} \times (m_{ap} - n_F \times MM) &= n_F \\
Cap_{eff} &= \frac{n_F}{m_{ap} - n_F \times MM}
\end{aligned}$$

En divisant par m_{ap} au numérateur et au dénomimateur, et sachant que $\%F = \frac{m_F}{m_{ap}} \times 100$,

$$Cap_{eff} = \frac{\frac{1}{19} \times \%F}{1 - \frac{1}{19}\%F \times MM}$$

Enfin, le taux d'accessibilité est calculé de la manière suivante :

$$\text{Taux d'accessibilité} = \frac{cap_{eff}}{cap_{exp}}$$

3.6 Détermination du taux de gonflement

50 mg de support sont pesés dans un tube en verre. On ajoute 2 mL de CH_2Cl_2. Les billes sont agitées 10 mn par agitation orbitalaire à 320 tpm puis reposent durant une heure. Le surnageant est prélevé et les billes sont repesées, gonflées de solvant. Le taux de gonflement γ (mL/g) est calculé comme suit :

$$\gamma = \frac{m_{ap} - m_{av}}{d_{CH_2Cl_2} \times m_{av}}$$

où m_{av} = masse des billes avant ajout du dichlorométhane (g) ;
m_{ap} = masse des billes après ajout du dichlorométhane (g) ;
et $d_{CH_2Cl_2}$ = densité du dichlorométhane = 1,3266 à 20 °C.
L'opération est répétée cinq fois et la valeur du taux de gonflement est la moyenne de ces cinq mesures.

4 Informations de référence sur les plans d'expériences

4.1 Table L_{12} de Plackett–Burmann

Tableau B.1: Table L_{12} de Plackett–Burmann générale pour 11 facteurs

L_{12}	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
2	1	1	-1	1	-1	-1	-1	1	1	1	1
3	-1	1	1	-1	1	-1	-1	-1	1	1	-1
4	1	-1	1	1	-1	1	-1	-1	-1	1	1
5	1	1	-1	1	1	-1	1	-1	-1	-1	1
6	1	1	1	-1	1	1	-1	1	-1	-1	1
7	-1	1	1	1	-1	1	1	-1	1	-1	-1
8	-1	-1	1	1	1	-1	1	1	-1	1	-1
9	-1	-1	-1	1	1	1	-1	1	1	-1	-1
10	1	-1	-1	-1	1	1	1	-1	1	1	1
11	-1	1	-1	-1	-1	1	1	1	-1	1	-1
12	1	-1	1	-1	-1	-1	1	1	1	-1	1

Pour un nombre de facteurs inférieur à 11, il suffit de supprimer autant de colonnes que nécessaire pour obtenir un nombre de colonnes égal au nombre de facteurs.

4.2 Table L_8, ou 2^3, complète

De la même manière, pour un nombre de facteurs inférieur à 7, il suffit de supprimer autant de colonnes que nécessaire pour obtenir un nombre de colonnes égal au nombre de

Tableau B.2: Table L_8

L_8	A	B	C	D=ABC	E=AB	F=AC	G=BC
1	-1	-1	-1	-1	1	1	1
2	1	-1	-1	1	-1	-1	1
3	-1	1	-1	1	-1	1	-1
4	1	1	-1	-1	1	-1	-1
5	-1	-1	1	1	1	-1	-1
6	1	-1	1	-1	-1	1	-1
7	-1	1	1	-1	-1	-1	1
8	1	1	1	1	1	1	1

facteurs. Ainsi, pour un plan factoriel fractionnaire 2^{6-3} comprenant 6 facteurs, il suffit de supprimer la dernière colonne.

4.3 Passage des niveaux aux valeurs réelles d'un facteur F

Pour l'exécution d'un plan d'expériences, le domaine expérimental défini pour chaque facteur est compris entre un niveau bas et un niveau haut. Ces deux niveaux ont été simplifiés en niveaux réduits -1 et 1. Après avoir maximisé la fonction de désirabilité, le retour aux valeurs réelles s'effectue de la manière suivante : la droite modélisant les valeurs réelles d'un facteur F en fonction des niveaux -1 et 1 est de la forme y=ax+b où y=F et x=niveau (figure B.4) ; elle passe par les points (-1 ;F_{min}) et (1 ;F_{max}).

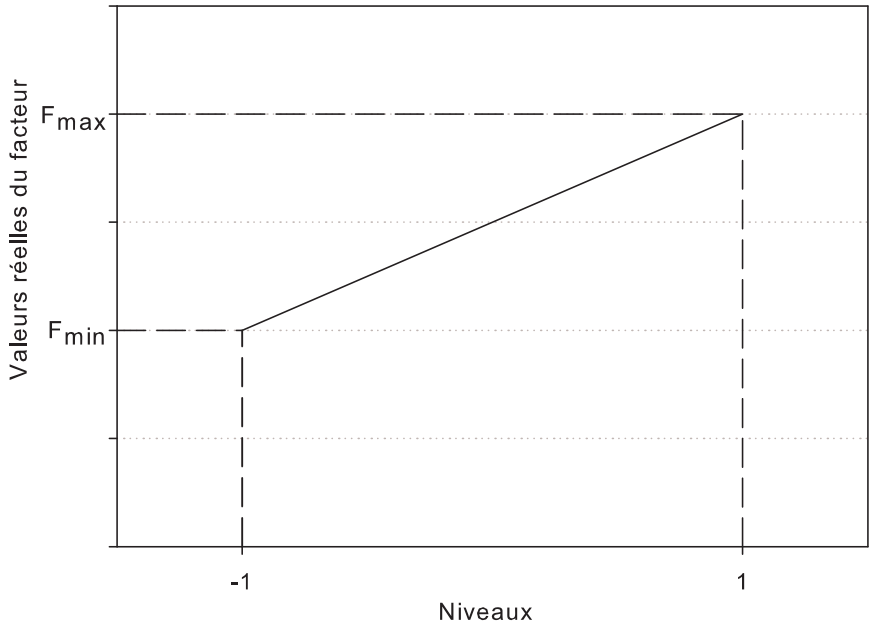


Figure B.4: Correspondance entre valeurs réelles et niveaux

Ainsi, nous pouvons obtenir F en fonction du niveau :

$$
\begin{aligned}
F &= ax + b \\
F_{max} &= a + b \\
F_{min} &= b - a \\
\text{Donc} & \\
a &= \frac{F_{max} - F_{min}}{2} \\
b &= \frac{F_{max} + F_{min}}{2} \\
\text{Et} & \\
F &= \frac{F_{max} - F_{min}}{2} \times (\text{niveau}) + \frac{F_{max} + F_{min}}{2}
\end{aligned}
$$

5 Synthèse des polyHIPE®

Dans un réacteur de 100 mL équipé d'une agitation mécanique et d'une circulation d'argon, on place tout d'abord la phase continue, constituée de DVB, SDM **41** et de Span® 80 (20% massique par rapport aux monomères). Cette phase organique est dégazée sous bullage d'argon pendant 15 min. La phase aqueuse constituée de $K_2S_2O_8$ (1% massique par rapport à l'eau) et NaCl (1,5% massique par rapport à l'eau) dissous dans de l'eau distillée (volume de phase interne = $\Phi = V_{aq}/(V_{aq}+V_{orga}) = 0{,}96$) est également dégazée sous bullage d'argon. La phase aqueuse est ensuite incorporée goutte à goutte pendant au moins 15 minutes dans la phase organique sous agitation mécanique à 300 tpm et à température ambiante. L'agitation est maintenue pendant 15 min. Il se forme une émulsion inverse hautement concentrée blanche et très compacte. Cette émulsion est transférée à l'aide d'une spatule dans le moule en polypropylène. Le moule est fermé puis immergé dans un bain d'huile à 60°C durant 15h. Après un retour à température ambiante, le polyHIPE® est recyclisé grâce à un mélange Ac_2O/THF (50/50 v/v) à 85°C pendant 16 heures dans un Soxhlet puis séché sous vide.

La même procédure est utilisée pour synthétiser le polyHIPE® à l'intérieur d'une colonne HPLC vide (diamètre intérieur = 4 mm ; longueur = 150 mm). Le transfert dans la colonne s'effectue à la seringue. La polymérisation est amorcée en chauffant la colonne remplie dans un four HPLC à 60°C. La réaction se poursuit pendant 15h. La colonne contenant le polyHIPE® est rincée au THF (0,3 mL/min ; pression = 1000 psi) pendant 2h. Le THF utilisé pour rincer le polyHIPE® est évaporé et aucun résidu n'est obtenu, ce qui prouve l'incorporation totale des comonomères dans le polyHIPE®. La colonne est ensuite traitée par passage d'une solution d'anhydride acétique à 70°C (0,3 mL/min ; pression = 500 psi) pendant 3h et rincée à nouveau au THF.

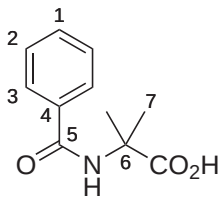
C Hétérocycloadditions [4+2] et [3+2] à partir d'un éther vinylique supporté

1 Synthèse de l'éther vinylique modèle et sur support

_N_-benzoylméthylalanine (BMA) 74

Dans un tricol de 250 mL équipé d'une agitation magnétique, on dissout la méthylalanine (13,28 g ; 0,129 mol) dans de l'eau (0,21 mL/mmol) à 0°C. On ajoute au milieu réactionnel alternativement une goutte de chlorure de benzoyle (15 mL ; 0,129 mol ; 1 eq.) et une goutte d'un même volume de solution de soude (10,32 g dans 15 mL ; 0,258 mol ; 2 eq.) *via* deux seringues. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant trois heures. On ajoute HCl concentré jusqu'à persistance d'un précipité blanc. Il est filtré sur fritté puis trituré dans l'éther diéthylique. Après séchage, on obtient un solide blanc avec un rendement de 78%.

74



$C_{11}H_{13}NO_3$
M = 207,23 g/mol
Solide blanc

F = 202°C

RMN ^{1}H, 200MHz (MeOD), δ(ppm) : 1,63 (s, 6H, H-7) ; 7,67 (m, 5H, H-ar).

RMN ^{13}C, 50MHz (MeOD), δ(ppm) : 25,5 (C-7) ; 57,5 (C-6) ; 128,5 et 129,5 (C-2 et C-3) ; 132,7 (C-1) ; 135,7 (C-4) ; 169,9 (C-5) ; 178,1 (CO_2H).

IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) : 3348 (N-H amide) ; 1713 (C=O acide) ; 1613 (C=O amide) ; 1537 (C-N amide).

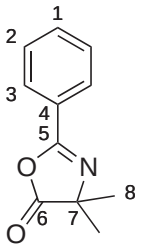
Analyse élémentaire :							
	calculée	%C	63,77	%H	6,28	%N	6,76
	trouvée		63,84		6,54		6,79

2-Phényl-4,4-diméthylazlactone (PDM) 75

Dans un réacteur de 100 mL équipé d'une agitation mécanique, d'un réfrigérant et d'une arrivée d'argon, on place la BMA **74** (15,01 g ; 72,5 mmol) en suspension dans l'acétonitrile (1 mL/mmol). L'agitation est fixée à 300 tpm. On ajoute le chloroformiate d'éthyle

(7 mL ; 72,5 mmol ; 1 eq.) et le milieu est agité à température ambiante pendant une demi-heure. A 10 °C, on ajoute goutte à goutte la triéthylamine (20 mL ; 142,3 mmol ; 2 eq.). On agite deux heures à température ambiante puis une heure à 45 °C. Le sel de triéthylamine est filtré sur fritté, l'acétonitrile est évaporé et le résidu huileux est extrait deux fois au pentane (2x1 mL). Après évaporation du pentane, on obtient une huile jaune avec un rendement de 76%.

75



$C_{11}H_{11}NO_2$
M = 189,21 g/mol
Solide jaune

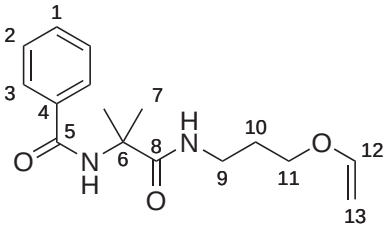
F = 200°C
RMN ^{1}H, 200MHz ($CDCl_3$), δ(ppm) : 1,54 (s, 6H, H-8) ; 7,75 (m, 5H, H-ar).
RMN ^{13}C, 50MHz ($CDCl_3$), δ(ppm) : 24,8 (C-8) ; 66,0 (C-7) ; 126,0 (C-1) ; 127,9 et 128,9 (C-2 et C-3) ; 132,7 (C-4) ; 159,7 (C-5) ; 181,2 (C-6).
IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) : 1817 (C=O azlactone) ; 1651 (C=N).

Analyse élémentaire :	calculée	%C	69,84	%H	5,82	%N	7,41
	trouvée		69,61		6,01		7,48

Ether vinylique modèle 76

Dans un ballon de 100 mL, on introduit la 2-phényl-4,4-diméthylazlactone **75** (3,2 g ; 17 mmol) et le 3-aminopropylvinyléther (1,9 g ; 18,7 mmol ; 1,1 eq.) dans le THF (30 mL). Le milieu réactionnel est placé sous argon et agité à température ambiante pendant 30 minutes. Après évaporation du THF sous pression réduite, le résidu huileux est repris dans 30 mL de dichlorométhane et 30 mL d'eau. Après lavages de la phase organique (2 × 30 mL d'eau) et extraction de la phase aqueuse (10 mL CH_2Cl_2), la phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et le dichlorométhane est évaporé sous pression réduite. Le solide ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (25 : 1 ; cyclohexane/AcOEt 1 : 4). On obtient un solide blanc avec un rendement de 92% (4,6 g).

76



$C_{16}H_{22}N_2O_3$
M = 290,36 g/mol
Solide blanc

F = 104°C
$\mathbf{R}_f$ = 0,57 (cyclohexane/AcOEt 1 : 4)

Révélation : UV + vanilline

RMN ^{1}H, 400MHz ($CDCl_3$), δ(ppm) : 1,69 (s, 6H, H-7) ; 1,90 (tt, 2H, $^{3}J_{10-9} = {}^{3}J_{10-11}$ = 6,0 Hz, H-10) ; 3,43 (dt, 2H, ^{2}J = 6,1 Hz, ^{2}J = 5,6 Hz, H-9) ; 3,77 (t, 2H, ^{2}J = 5,8 Hz, H-11) ; 4,00 (dd, 1H, $^{3}J_{cis}$= 6,9 Hz, $^{2}J_{gem}$= 2,1 Hz, H-13$_{trans}$) ; 4,17 (dd, 1H, $^{3}J_{trans}$= 14,2 Hz, $^{2}J_{gem}$= 2,2 Hz, H-13$_{cis}$) ; 6,39 (dd, 1H, $^{3}J_{trans}$= 14,4 Hz, $^{3}J_{cis}$= 6,9 Hz, H-12) ; 6,74 et 7,06 (sl, 1H, NH) ; 7,45 (m, 3H, H-1 et H-2) ; 7,78 (dd, 2H, $^{3}J_{ortho}$= 8 Hz, $^{4}J_{meta}$= 1,5 Hz, H-3).

RMN ^{13}C, 100MHz ($CDCl_3$), δ(ppm) : 25,1 (C-7) ; 28,5 (C-10) ; 37,8 (C-9) ; 57,4 (C-6) ; 66,4 (C-11) ; 87,0 (C-13) ; 127,4 (C-3) ; 128,5 (C-2) ; 131,6 (C-1) ; 134,7 (C-4) ; 151,5 (C-12) ; 167,0 (C-5) ; 174,8 (C-8).

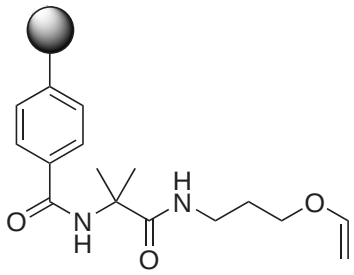
IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) : 3273 (N–H) ; 1643 (C=O amide, C=C) ; 1537 (N–C amide) ; 1198 (C–O).

Analyse élémentaire :	calculée	%C	66,21	%H	7,59	%N	9,66
	trouvée		66,34		7,67		9,74

Ether vinylique supporté 78

A une suspension de résine azlactone **77** (500 mg ; 0,24 mmol/g ; 0,12 mmol) dans le dichlorométhane sous surpression d'argon est ajouté le 3-aminopropylvinyléther (40 μL ; 0,36 mmol ; 3 eq.). L'agitation orbitalaire (320 tpm) est maintenue à température ambiante pendant 18 heures. La résine est filtrée puis successivement lavée avec CH_2Cl_2 et Et_2O (4 fois) et enfin à l'éther de pétrole. Elle est mise à sécher sous pression réduite pendant 24h (498 mg). Un spectre infrarouge en mode ATR ainsi qu'une analyse élémentaire[a] sont effectués.

78



Billes blanches

IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) : 3374 (O–H, N–H) ; 1650 (C=O amide et C=C) ; 1538 (N–C amide) ; 1180 (C–O éther vinylique).

Analyse élémentaire :	« calculée »	%C	88,97	%H	7,88	%N	0,66
	trouvée		88,98		7,62		0,83

[a]Le calcul des pourcentages de carbone, hydrogène, azote et oxygène ont été effectués à partir de l'analyse élémentaire de la résine azlactone de départ, ainsi que de sa capacité en sites azlactone.

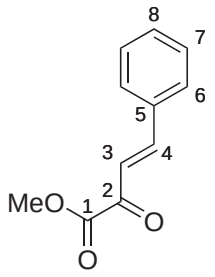
2 Synthèse et caractérisation des composés issus de l'hétérocycloaddition [4+2]

2.1 Synthèse des hétérodiènes

(*E*)-benzylidènepyruvate de méthyle[229] 81

L'hétérodiène **81**, préparé suivant la méthode de Dujardin *et al.*[229] a été obtenu sous la forme de cristaux jaunes avec un rendement de 76%.

81



$C_{11}H_{10}O_3$
M = 190,20 g/mol
Cristaux jaunes

F = 73,5°C

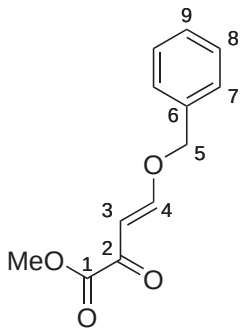
RMN ^{1}H, 200MHz ($CDCl_3$), δ(ppm) : 3,95 (s, 3H, OMe) ; 7,30 (d, 1H, $^3J_{3-4}$ = 17,0 Hz, H-3) ; 7,45 (m, 3H, H-7 et H-8) ; 7,65 (m, 2H, H-6) ; 7,90 (d, 1H, $^3J_{4-3}$ = 17,0 Hz, H-4).

IR (KBr) ν_{max} **(cm^{-1})** : 1736 (C_1=O) ; 1690 (C_2=O) ; 1632 (C=C).

(*E*)-(benzyloxyméthylène)pyruvate de méthyle[180] 79

L'hétérodiène **79**a été préparé selon la méthode mise au point au laboratoire,[180] dérivée de la méthode d'Effenberg.[230,231]

79



$C_{12}H_{12}O_4$
M = 220,22 g/mol
Huile jaune

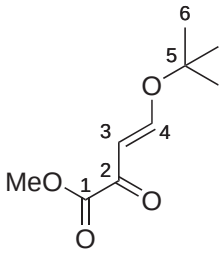
RMN ^{1}H, 200MHz ($CDCl_3$), δ(ppm) : 3,88 (s, 3H, OMe) ; 5,05 (s, 2H, H-5) ; 6,33 (d, 1H, $^3J_{3-4}$ = 12,5 Hz, H-3) ; 7,35 à 7,43 (m, 5H, H-ar) ; 8,00 (d, 1H, $^3J_{4-3}$ = 12,5 Hz, H-4).

IR (film) ν_{max} **(cm^{-1})** : 1748 (C_1=O) ; 1691 (C_2=O) ; 1654 (C=C).

(*E*)-(tert-butoxyméthylène)pyruvate de méthyle[180] 80

L'hétérodiène **80**a été préparé selon la méthode mise au point au laboratoire,[180] dérivée de la méthode d'Effenberg.[230,231]

80



$C_9H_{14}O_4$
M = 186,21 g/mol
Huile jaune

RMN ^{1}H, 200MHz ($CDCl_3$), δ(ppm) : 1,41 (s, 9H, H-6) ; 3,88 (s, 3H, OMe) ; 6,26 (d, 1H, $^3J_{3-4}$ = 11,9 Hz, H-3) ; 8,08 (d, 1H, $^3J_{4-3}$ = 11,9 Hz, H-4).
IR (film) ν_{max} (cm^{-1}) : 1733 (C_1=O) ; 1668 (C=C).

2.2 Etude en solution

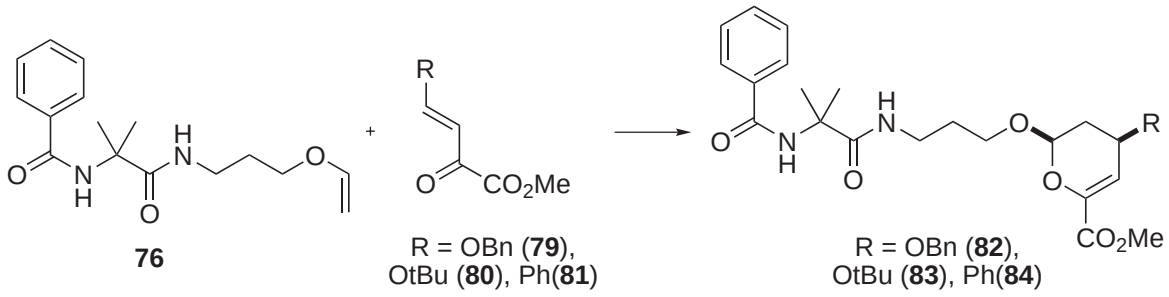


Figure C.1: Hétérocycloadditions [4+2]

Protocole général d'hétérocycloaddition catalysée par Eu(fod)$_3$ (A) ou Yb(fod)$_3$ (B)

A une solution d'éther vinylique modèle **76** dissous dans du dichlorométhane, on ajoute le diène (1,2 eq.) puis le catalyseur préalablement dissous dans le dichlorométhane. Le milieu est placé sous argon et porté au reflux du dichlorométhane jusqu'à conversion totale des réactifs. Après évaporation du dichlorométhane sous pression réduite, le résidu huileux orange est purifié par chromatographie sur gel de silice (70 : 1 ; cyclohexane/AcOEt 1 : 4) pour isoler l'adduit.

Protocole d'hétérocycloaddition catalysée par CuBOX (C)

Dans un Schlenk sont séchés $Cu(OTf)_2$ et la (*S*,*S*)-2,2'-isopropylidene-bis(4-*tert*-butyl-2-oxazoline) sous pression réduite pendant 2 heures. Ensuite, le catalyseur est dissous dans le solvant anhydre (THF ou Et_2O) sous surpression d'argon. La solution bleu turquoise obtenue est agitée à température ambiante pendant 3 heures. A cette solution refroidie à 0°C, sont ajoutés successivement le diène **79** puis l'éther vinylique modèle **76**, préalablement dissous dans le solvant. Le milieu réactionnel devient vert. Au bout de 18 h de réaction, le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit brut est analysé par spectroscopie RMN du proton. Dans les deux cas, le spectre n'a montré que des signaux de produits de dégradation des réactifs.

Composition du milieu réactionnel pour l'entrée 1 du tableau III.1, p.99 :
Ether vinylique modèle **76** (141,0 mg ; 0,49 mmol ; 1,5 eq.), hétérodiène **79** (102,9 mg–pur à 55% ; 0,32 mmol), $Cu(OTf)_2$ (11,8 mg ; 0,032 mmol ; 0,1 eq.), (*S*,*S*)-2,2'-isopropylidene-bis(4-*tert*-butyl-2-oxazoline) (10,1 mg ; 0,034 mmol ; 0,105 eq.), THF (3 mL).

Composition du milieu réactionnel pour l'entrée 2 du tableau III.1, p.99 :
Ether vinylique modèle **76** (140,8 mg ; 0,49 mmol ; 1,5 eq.), hétérodiène **79** (102,7 mg–pur à 55% ; 0,32 mmol ; 1 eq.), $Cu(OTf)_2$ (23,4 mg ; 0,065 mmol ; 0,2 eq.), (*S*,*S*)-2,2'-isopropylidene-bis(4-*tert*-butyl-2-oxazoline) (20,0 mg ; 0,068 mmol ; 0,21 eq.), Et_2O (3 mL).

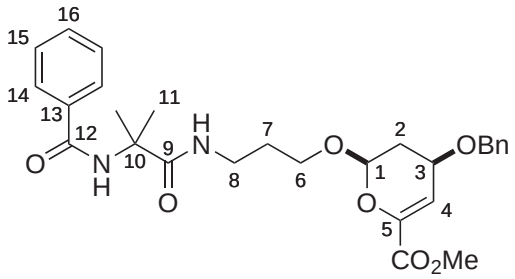
Protocole de cycloaddition catalysée par $SnCl_4$ (D)

A une solution d'hétérodiène **80** (93 mg, contaminé par de l'oxalate de diméthyle (95 mg) ; 0,5 mmol) et d'éther vinylique modèle **76** (144,8 mg, 0,5 mmol, 1 eq.) dans 5 mL de dichlorométhane refroidi à 0°C et sous surpression d'argon, sont ajoutés 50 μL d'une solution de $SnCl_4$ de concentration 1M dans le dichlorométhane (0,05 mmol ; 0,1 eq.). Le milieu réactionnel est agité à 0°C sous argon jusqu'à conversion totale des réactifs puis le milieu est hydrolysé par 5 mL d'une solution aqueuse saturée en $KHCO_3$. Après retour à température ambiante puis extraction de la phase aqueuse avec 2 × 5 mL de dichlorométhane, la phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et le solvant évaporé sous pression réduite. Le spectre RMN du proton du produit brut n'ayant révélé qu'une dégradation du diénophile, une chromatographie sur gel de silice a permis de récupérer l'hétérodiène **80**.

Adduit modèle (R_3 = OBn) 82

Conditions de l'essai 5 du tableau III.1, p.99.
Protocole A
Rendement = 80%
Rapport diastéréoisomérique *cis/trans* = 93 : 7

82



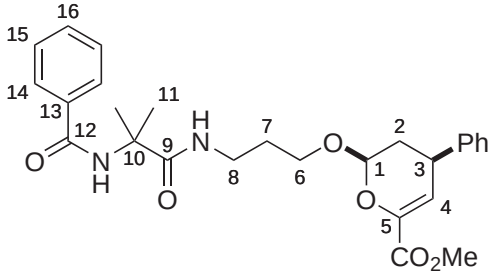
$C_{28}H_{34}N_2O_7$
M = 510,59 g/mol
Huile jaune

R_f = 0,38 (cyclohexane/AcOEt 1 : 4)
Révélation : UV + vanilline
RMN ^{1}H, 400MHz ($CDCl_3$), δ(ppm) : adduit *cis* majoritaire :
1,67 (s, 3H, H-11) ; 1,71 (s, 3H, H-11) ; 1,92 (m, 2H, H-7) ; 2,03 (ddd, 1H, $^2J_{gem}$= 13,8 Hz, $^3J_{2ax-1} = {}^3J_{2ax-3}$ = 6,8 Hz, H-2ax) ; 2,18 (ddd, 1H, $^2J_{gem}$= 13,8 Hz, $^3J_{2eq-3}$ = 6,7 Hz, $^3J_{2eq-3}$ = 2,4 Hz, H-2eq) ; 3,26 (m, 2H, H-8) ; 3,52 (m, 2H, H-6) ; 3,78 (s, 3H, CO_2CH_3) ; 4,18 (ddd, 1H, $^3J_{3-2ax}$ = 6,8 Hz, $^3J_{3-2eq}$ = 6,7 Hz, $^3J_{3-4}$ = 3,3 Hz, H-3) ; 4,58 (s, 2H, CH_2-Ph) ; 5,05 (dd, 1H, $^3J_{1-2ax}$ = 6,8 Hz, $^3J_{1-2eq}$ = 2,4 Hz, H-1) ; 6,10 (d, 1H, $^3J_{4-3}$ = 3,3 Hz, H-4) ; 7,04 (t, 1H, NH) ; 7,36 (m, 9H, H-15 et H-16, *Ph*-CH_2, NH) ; 7,77 (dd, 2H, $^3J_{14-15}$ = 8,7 Hz, $^4J_{14-16}$ = 1,4 Hz, H-14).
Signal caractéristique de l'adduit *trans* minoritaire : 6,15 (d, 1H, $^3J_{4-5}$ = 4,4 Hz, H-4).
RMN ^{13}C, 100MHz ($CDCl_3$), δ(ppm) : adduit *cis* majoritaire :
24,4 (C-11) ; 25,2 (C-11) ; 28,6 (C-7) ; 33,0 (C-2) ; 36,8 (C-8) ; 52,5 (C-CO_2CH_3) ; 57,2 (C-10) ; 66,9 (C-6) ; 67,2 (C-3) ; 70,4 (CH_2-Ph) ; 99,1 (C-1) ; 111,2 (C-4) ; 127,0 à 128,5 (C-ar) ; 131,4 (C-16) ; 135,0 (C-13) ; 137,7 (*Ph*-CH_2) ; 141,8 (C-5) ; 163,2 (CO_2-CH_3) ; 166,4 (C-12) ; 175,2 (C-9).
IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) : 1728 (C=O ester) ; 1651 (C=O amide) ; 1537 (N–C amide) ; 1248 (C–O ester) ; 1101, 1069 et 1027 (C–O).

Analyse élémentaire :					
calculée	%C	65,88	%H	6,67	%N	5,49
trouvée		64,39		6,74		5,24

Adduit modèle (R_3 = Ph) 84
Conditions de l'essai 6 du tableau III.1, p.99.
Protocole A
Rendement = 90%
Rapport diastéréoisomérique *cis/trans* = 93 : 7

84

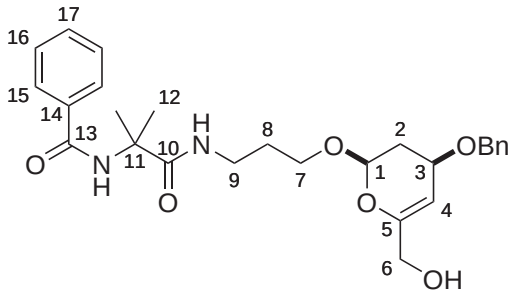


$C_{27}H_{32}N_2O_6$
M = 480,55 g/mol
Huile jaune

$\mathbf{R}_f$ = 0,40 (cyclohexane/AcOEt 1 : 4)
Révélation : UV + vanilline
RMN ^{1}H, 200MHz ($CDCl_3$), δ(ppm) : adduit *cis* majoritaire :
1,70 (s, 3H, H-11) ; 1,74 (s, 3H, H-11) ; 1,83 (m, 2H, H-7) ; 1,93 (m, 1H, H-2ax) ; 2,27 (dd, 1H, $^2J_{gem}$= 13,5 Hz, $^3J_{2eq-3}$ = 6,4 Hz, H-2eq) ; 3,25 (m, 2H, H-8) ; 3,60 (m, 2H, H-6) ; 3,78 (s, 3H, CO_2CH_3) ; 3,90 (m, 1H, H-3) ; 5,02 (dd, 1H, $^3J_{1-2ax}$ = 8,8 Hz, $^3J_{1-2eq}$ = 1,9 Hz, H-1) ; 6,01 (dd, 1H, $^3J_{4-3}$ = 2,8 Hz, $^4J_{4-2eq}$ = 1,1 Hz, H-4) ; 7,15 (s, 1H, NH) ; 7,17 (s, 1H, NH) ; 7,32 (m, 8H, H-15 et H-16, Ph) ; 7,78 (m, 2H, H-14).
Signaux caractéristiques de l'adduit *trans* minoritaire : 5,17 (t, 1H, $^3J_{1-2}$ = 2,6 Hz, H-1) et 6,19 (dd, 1H, $^4J_{4-2ax}$ = 1,4, $^3J_{4-3}$ = 2,8 Hz, H-4).
RMN ^{13}C, 100MHz ($CDCl_3$), δ(ppm) : 24,2 (C-11) ; 25,2 (C-11) ; 28,5 (C-7) ; 35,9 et 36,3 (C-2 et C-8) ; 37,8 (C-3) ; 52,1 (C-CO_2CH$_3$) ; 57,1 (C-10) ; 66,6 (C-6) ; 100,7 (C-1) ; 114,6 (C-4) ; 126 à 135 (C-ar) ; 142,1 (C-5) ; 163,2 (CO_2-CH$_3$) ; 166,2 (C-12) ; 175,1 (C-9).
SMHR (CI+)[M+H]$^+$ ($C_{27}H_{33}N_2O_6$) : calc. : 481,2339 ; tr. : 481,2337.

Alcool allylique modèle (R_3 = OBn) 85
A une solution d'adduit modèle (R_3 = OBn) **82** (2,59 g ; 5 mmol ; 1 eq.) dans le THF anhydre (20 mL) à 0°C est ajoutée goutte à goutte une solution de $LiEt_3BH$ de concentration 1M dans le THF (20 mmol, 20 mL ; 4 eq.). Le milieu réactionnel est agité 30 minutes à 0°C puis à température ambiante pendant 18h. Le milieu est ensuite hydrolysé à 0°C par ajout d'une solution aqueuse saturée de K_2SO_4 (20 mL). La phase aqueuse est extraite avec 2 × 25 mL d'AcOEt. La phase organique est lavée avec 25 mL d'une solution aqueuse saturée de NaCl puis 25 mL d'eau. Elle est séchée sur $MgSO_4$ puis le solvant est évaporé sous pression réduite. On obtient un résidu brut huileux orange (2,46 g, rendement brut > 100%).

85



$C_{27}H_{34}N_2O_6$
M = 482,57 g/mol
Huile orange

$\mathbf{R}_f$ = 0,18 (cyclohexane/AcOEt 1 : 4)
Révélation : UV + vanilline
RMN ^{1}H, 200MHz ($CDCl_3$), δ(ppm) : 3,98 (d, 2H, $^3J_{6-OH}$ = 5,9 Hz, H-6) ; 5,05-5,10 (m, 2H, H-1 et H-4).
IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) : 3334 (O–H et N–H) ; 1644 (C=O amide).

Alcool allylique modèle (R_3 = Ph) 86

Mode opératoire avec $LiBH_4$:

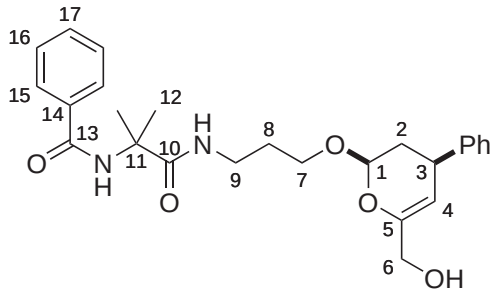
A une solution d'adduit modèle (R_3 = Ph) **84** (48 mg ; 0,1 mmol ; 1 eq.) dans le THF anhydre (0,5 mL) est ajoutée goutte à goutte une solution de $LiBH_4$ de concentration 2M dans le THF (0,3 mmol, 0,15 mL ; 3 eq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 18h. Le milieu est ensuite hydrolysé par ajout d'eau (1 mL). La phase aqueuse est extraite avec AcOEt (4 mL). La phase organique est lavée avec de l'eau (1 mL) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (1 mL). Elle est séchée sur Na_2SO_4 puis le solvant est évaporé sous pression réduite. On obtient un résidu brut huileux qui, une fois repris dans Et_2O à chaud et après évaporation du solvant, conduit à l'alcool **86** sous la forme d'une mousse blanche (44 mg, rendement brut = 97%).

Mode opératoire avec $LiEt_3BH$:

A une solution refroidie à 0°C d'adduit modèle (R_3 = Ph) **84** (49 mg ; 0,1 mmol ; 1 eq.) dans le THF anhydre (0,5 mL) est ajoutée goutte à goutte une solution de $LiEt_3BH$ de concentration 1M dans le THF (0,4 mmol, 0,4 mL ; 4 eq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 18h. Il est ensuite hydrolysé par ajout d'eau (1 mL). La phase aqueuse est extraite avec AcOEt (4 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse demi-saturée de NaCl. Elle est séchée sur Na_2SO_4 puis le solvant est évaporé sous pression réduite. On obtient un résidu brut huileux qui, une fois repris dans Et_2O à chaud et après évaporation du solvant, conduit au composé attendu **86** (44 mg, rendement brut = 97%).

Rapport diastéréoisomérique *cis/trans* = 88:12

86



$C_{26}H_{32}N_2O_5$
M = 452,55 g/mol
Mousse blanche

RMN ^{1}H, 400MHz (Acétone d6), δ(ppm) : isomère *cis* majoritaire :
1,60 (s, 6H, H-12) ; 1,63 à 1,82 (m, 3H, H-2ax et H8) ; 2,17 (dddd, 1H, $^2J_{gem}$= 13,0 Hz, $^3J_{2eq-3}$ = 6,6 Hz, $^3J_{2eq-1}$ = 2,1 Hz, $^3J_{2eq-4}$ = 1,3 Hz, H-2eq) ; 3,29 (m, 2H, H-9) ; 3,61 (m, 2H, H-7) ; 3,89 (m, 1H, H-3) ; 3,96 (d, 2H, $^3J_{6-OH}$ = 4,2 Hz, H-6) ; 4,20 (m, 1H, OH) ; 4,81 (dd, 1H, $^3J_{4-3}$ = 2,3 Hz, $^3J_{4-2eq}$ = 1,3 Hz, H-4) ; 5,05 (dd, 1H, $^3J_{1-2ax}$ = 8,7 Hz, $^3J_{1-2eq}$ = 2,1 Hz, H-1) ; 7,16 à 7,53 (m, 9H, H-ar, NH) ; 7,81 (s, 1H, NH) ; 7,87 à 7,90 (m, 2H, H-ar).

Signaux caractéristiques de l'adduit *trans* minoritaire : 4,88 (m, 1H, H-4) et 5,10 (t, 1H, $^3J_{1-2}$ = 2,6 Hz, H-1).

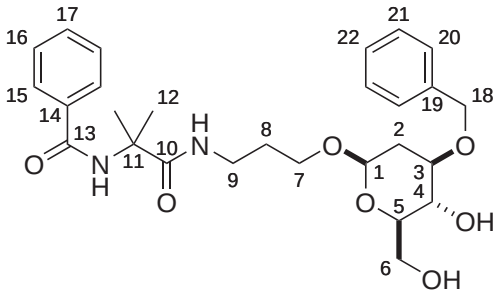
RMN ^{13}C, 50MHz (Acétone d6), δ(ppm) : 25,6 (2 C-12) ; 30,1 (C-8) ; 37,4 et 38,3 (C-2 et C-9) ; 38,2 (C-3) ; 57,9 (C-11) ; 62,6 (C-6) ; 67,2 (C-7) ; 100,6 et 101,0 (C-1 et C-4) ;

127 à 136 (C-ar) ; 146,1 (C-14) ; 153,8 (C-5) ; 167,0 (C-13) ; 175,2 (C-10).
IR (ATR) ν_{max} **(cm^{-1})** : 3334 (O–H et N–H).
SMHR (CI+)$[M+H]^+$ ($C_{26}H_{33}N_2O_5$) : calc. : 453,2389 ; tr. : 453,2379.

O-alkylglycoside 3-benzylé 87

Dans un tricol préalablement séché à l'étuve, équipé d'un réfrigérant et d'une arrivée d'argon, l'alcool allylique modèle **85** (0,64 mmol) est dissous dans du THF anhydre (4 mL). Le milieu est refroidi à 0°C. Une solution de $BH_3.Me_2S$ de concentration 2M dans le THF (2,24 mmol ; 1,2 mL ; 3,5 eq.) est ajoutée au milieu réactionnel, qui est ensuite agité à 0°C pendant 1h30 puis à température ambiante pendant 18h. L'oxyde de *N*-triméthylamine (0,22 g ; 1,92 mmol ; 3 eq.) est ensuite ajouté, puis le milieu réactionnel est porté au reflux du THF pendant une heure. Il est ensuite hydrolysé par ajout d'une solution aqueuse saturée de NaCl (10 mL). Le THF est évaporé sous pression réduite et la phase aqueuse est extraite avec 3 × 10 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont réunies puis séchées sur $MgSO_4$ et évaporées sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (75 : 1 ; 100% AcOEt) pour obtenir le produit attendu avec un rendement de 13% (42,2 mg) et un seul diastéréoisomère très majoritaire (> 95%).

87



$C_{27}H_{36}N_2O_7$
M = 500,59 g/mol
Huile jaune

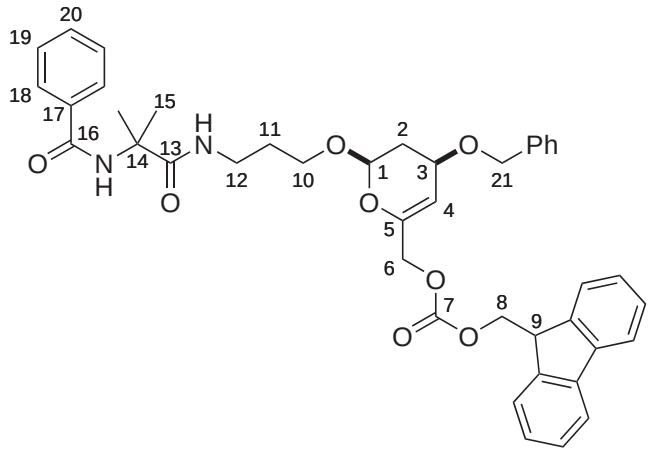
$\mathbf{R}_f$ = 0,10 (100% AcOEt)
Révélation : UV + vanilline
RMN ^{1}H, 400MHz ($CDCl_3$), δ(ppm) : 1,50 (ddd, 1H, $^2J_{gem}$= 12,5 Hz, $^3J_{2ax-1}$ = 9,8 Hz, $^3J_{2ax-3}$ = 9,0 Hz, H-2ax) ; 1,66 (s, 3H, H-12) ; 1,67 (s, 3H, H-12) ; 1,82 (m, 2H, H-8) ; 2,30 (ddd, 1H, $^2J_{gem}$= 12,5 Hz, $^2J_{2eq-3}$ = 4,4 Hz, $^2J_{2eq-1}$ = 2,0 Hz, H-2eq) ; 2,84 (s, 1H, OH) ; 3,01 (s, 1H, OH) ; 3,27 (ddd, 1H, $^3J_{5-4}$ = 9,0 Hz, $^3J_{5-6}$ = 5,3 Hz, $^3J_{5-6'}$ = 3,3 Hz, H-5) ; 3,38 à 3,51 (m, 4H, H-3, H-4 et H-9) ; 3,64 (ddd, 1H, $^2J_{gem}$= 10,0 Hz, J = 6,2 Hz, J = 4,8 Hz, H-7) ; 3,76 (dd, 1H, $^2J_{gem}$= 11,9 Hz, $^3J_{6-5}$ = 5,3 Hz, H-6) ; 3,89 (dd, 1H, $^2J_{gem}$= 11,9 Hz, $^3J_{6'-5}$ = 3,3 Hz, H-6') ; 3,97 (ddd, 1H, $^2J_{gem}$= 10,0 Hz, J = 7,4 Hz, J = 4,8 Hz, H-7) ; 4,47 (dd, 1H, $^2J_{1-2ax}$ = 9,8 Hz, $^2J_{1-2eq}$ = 2,0 Hz, H-1) ; 4,50 (d, 1H, $^2J_{gem}$= 11,7 Hz, H-18) ; 4,67 (d, 1H, $^2J_{gem}$= 11,7 Hz, H-18) ; 6,96 (t, 1H, N*H*–C-9) ; 7,10 (s, 1H, NH–C-11) ; 7,28 à 7,50 (m, 8H, H-15, H-16, H-20 et H-21) ; 7,76 à 7,78 (m, 2H, H-17 et H-22).
RMN ^{13}C (HSQC), 100MHz ($CDCl_3$), δ(ppm) : 25,3 (2 C-12) ; 35,9 (2 C-2) ; 37,6 (C-9) ; 62,3 (C-6) ; 67,6 (C-7) ; 71,0 (C-4 et C-18) ; 75,6 (C-3) ; 78,8 (C-5) ; 100,0 (C-1).
IR (ATR) ν_{max} **(cm^{-1})** : 3323 (O–H, N–H) ; 1640 (C=O amide) ; 1520 (N–C amide).

SMHR (ESI)$[M+Na]^+$ ($C_{27}H_{36}N_2O_7Na$) : calc. : 523,2420 ; tr. : 523,2420.

Alcool allylique modèle protégé 88

Dans un ballon, l'alcool allylique modèle **85** (3,74 mmol) est dissous dans CH_2Cl_2 (23 mL). Le milieu est refroidi à 0°C. La pyridine (0,86 μL) puis FmocCl (1,93 g ; 7,48 mmol ; 2 eq.) dissous dans CH_2Cl_2 (10 mL) sont ajoutés au milieu réactionnel. Il est agité 1h à température ambiante puis le méthanol (0,45 mL) est ajouté. Après évaporation des solvants, le résidu est repris dans 50 mL de CH_2Cl_2 (23 mL) et lavé avec de l'eau (50 mL), une solution aqueuse saturée de $KHCO_3$ (50 mL) et enfin une solution aqueuse saturée de NaCl (50 mL). Les phases aqueuses réunies sont extraites avec CH_2Cl_2 (50 mL). Les phases organiques sont réunies puis séchées sur $MgSO_4$ et évaporées sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (50 : 1 ; cyclohexane/AcOEt 3 : 7) pour obtenir le produit attendu avec un rendement de 36% (0,95 g).

88



$C_{42}H_{44}N_2O_8$
M = 704,82 g/mol
Huile jaune

$\mathbf{R}_f$ = 0,41 (cyclohexane/AcOEt 1 : 4)

Révélation : UV + vanilline

RMN ^{1}H, 400MHz ($CDCl_3$), δ(ppm) : 1,65 (s, 6H, H-15) ; 1,83 (m, 2H, H-11) ; 2,10 (m, 2H, H-2) ; 3,41 (m, 2H, H-12) ; 3,62 (m, 1H, H-6) ; 3,90 (m, 1H, H-6) ; 4,09 à 4,15 (m, 3H, H-3 et H-10) ; 4,25 (t, 1H, $^3J_{9-8}$ = 6,2 Hz, H-9) ; 4,43 (d, 1H, J = 7,6 Hz, H-21) ; 4,53 à 4,56 (m, 3H, H-8 et H-21) ; 5,08 (dd, 1H, $^3J_{1-2ax}$ = 4,7 Hz, $^3J_{1-2eq}$ = 3,5 Hz, H-1) ; 5,18 (d, 1H, $^3J_{4-3}$ = 3,7 Hz, H-4) ; 6,70 (t, 1H, $^3J_{NH-12}$ = 5,5 Hz, NH) ; 6,93 (sl, 1H, NH) ; 7,29 à 7,78 (m, 18H, H-ar).

RMN ^{13}C, 100MHz ($CDCl_3$), δ(ppm) : 24,9 (C-15) ; 28,8 (C-11) ; 32,9 (C-2) ; 37,8 (C-12) ; 46,7 (C-9) ; 57,2 (C-14) ; 60,4 (C-3) ; 66,7 (C-10) ; 66,8 (C-8) ; 67,4 (C-6) ; 70,1 (C-21) ; 98,2 (C-1) ; 102,3 (C-4) ; 119,4 à 143,2 (C-ar) ; 147,5 (C-5) ; 154,9 (C-7) ; 166,6 (C-16) ; 174,9 (C-13).

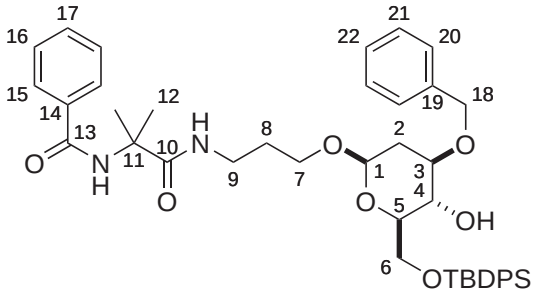
IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) : 3338 (N–H) ; 1737 (C=O carbonate) ; 1650 (C=O amide) ; 1241 (C–O carbonate).

Analyse élémentaire :	calculée	%C	70,00	%H	6,11	%N	3,89
	trouvée		69,48		6,79		3,54

***O*-alkylglycoside 3,6-diprotégé (R_3 = OBn, R_6 = OTBDPS) 89**

A une solution de *O*-alkylglycoside 3-benzylé **87** (151 mg ; 0,30 mmol) dans le dichlorométhane (5 mL) et sous surpression d'argon sont successivement ajoutés le chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle (92 mg ; 0,33 mmol ; 1,1 eq.), la 4-(*N,N*-diméthylamino)pyridine (15 mg ; 0,12 mmol ; 0,4 eq.) et la triéthylamine (50 μL ; 0,36 mmol ; 1,2 eq.). Après 22h de réaction à température ambiante, la phase organique est lavée avec 2 × 5 mL d'eau et 2 × 5 mL de solution aqueuse saturée en NH_4Cl. La phase aqueuse est extraite avec 5 mL de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur $MgSO_4$ puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (100 : 1 ; 100% AcOEt) pour conduire au composé attendu avec un rendement de 46% (103 mg).

89



$C_{43}H_{54}N_2O_7Si$
M = 739,00 g/mol
Huile jaune

R_f = 0,10 (100% AcOEt)

Révélation : UV + vanilline

RMN ^{1}H, 400MHz ($CDCl_3$), δ(ppm) : 1,06 (s, 9H, tBu) ; 1,64 (s, 3H, H-12) ; 1,67 (s, 3H, H-12) ; 1,77 à 1,88 (m, 3H, H-2ax et H-8) ; 2,28 (ddd, 1H, $^2J_{gem}$= 12,5 Hz, $^3J_{2eq-3}$ = 5,0 Hz, $^3J_{2eq-1}$ = 1,8 Hz, H-2eq) ; 2,95 (s, 1H, OH) ; 3,35 (m, 1H, H-3) ; 3,39 à 3,51 (m, 3H, H-5 et H-9) ; 3,60 (m, 2H, H-7) ; 3,89 à 3,99 (m, 3H, H-4 et H-6) ; 4,44 (dd, 1H, $^3J_{1-2ax}$ = 9,7 Hz, $^3J_{1-2eq}$ = 1,8 Hz, H-1) ; 4,61 (d, 1H, $^2J_{gem}$= 11,8 Hz, 1H-18) ; 4,69 (d, 1H, $^2J_{gem}$= 11,8 Hz, 1H-18) ; 6,73 (t, 1H, N*H*–C-9) ; 7,23 (s, 1H, N*H*–C-11) ; 7,29 à 7,50 (m, 14H, H-ar) ; 7,65 à 7,79 (m, 6H, H-ar).

SMHR (ESI) :

$[M+Na]^+$ ($C_{43}H_{54}N_2O_7NaSi$) : calc. : 761,35980 ; tr. : 761,3599.

$[M+K]^+$ ($C_{43}H_{54}N_2O_7KSi$) : calc. : 777,3590 ; tr. : 777,3327.

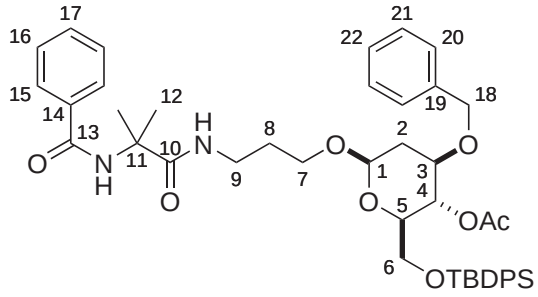
$[M–H+2Na]^+$ ($C_{43}H_{53}N_2O_7Na_2Si$) : calc. : 783,34175 ; tr. : 783,3401.

***O*-alkylglycoside 3,4,6-triprotégé (R_3 = OBn, R_4 = OAc, R_6 = OTBDPS) 90**

A une suspension de *O*-alkylglycoside 3,6-diprotégé **89** (88 mg ; 0,12 mmol ; 1 eq.) dans la pyridine (2 mL) est ajouté Ac_2O (123 μL ; 1,31 mmol ; 11 eq.). La DMAP (1,8 mg ; 0,012 mmol ; 0,1 eq.) est ensuite ajoutée au milieu réactionnel. Après 4 jours d'agitation à température ambiante, la pyridine est évaporée sous pression réduite. Le produit brut

est ensuite purifié sur chromatographie sur gel de silice (100 : 1 ; cyclohexane/AcOEt 3 : 7) pour conduire au composé attendu avec un rendement de 44% (45 mg).

90



$C_{45}H_{56}N_2O_8Si$
M = 781,03 g/mol
Huile jaune

$\mathbf{R}_f$ = 0,54 (cyclohexane/AcOEt 2 : 3)
Révélation : UV + vanilline
RMN ^{1}H, 400MHz ($CDCl_3$), δ(ppm) : 1,03 (s, 9H, tBu) ; 1,66 (s, 3H, H-12) ; 1,68 (s, 3H, H-12) ; 1,84 à 1,93 (m, 3H, H-2ax et H-8) ; 2,04 (s, 3H, OAc) ; 2,30 (ddd, 1H, $^2J_{gem}$= 12,1 Hz, $^3J_{2eq-3}$ = 5,2 Hz, $^3J_{2eq-1}$ = 1,6 Hz, H-2eq) ; 3,37 (m, 1H, H-3) ; 3,41 à 3,50 (m, 4H, H-9 et H-7) ; 3,65 (m, 2H, H-6) ; 3,99 (m, 1H, H-5) ; 4,43 (m, 1H, H-1) ; 4,44 (d, 1H, $^2J_{gem}$= 12,1 Hz, 1H-18) ; 4,60 (d, 1H, $^2J_{gem}$= 12,1 Hz, 1H-18) ; 4,93 (t, 1H, $^3J_{4-3}$ = $^3J_{4-5}$ = 9,5 Hz, H-4) ; 6,73 (t, 1H, N*H*–C-9) ; 7,18 (s, 1H, NH–C-11) ; 7,80 à 7,27 (m, 20H, Har.
RMN ^{13}C, 100MHz ($CDCl_3$), δ(ppm) : 17,8 ($C(CH_3)_3$) ; 19,6 (OCOCH_3) ; 23,6 (C-12) ; 25,4 (C(CH_3)$_3$) ; 28,8 (C-8) ; 35,1 (C-2) ; 37,2 (C-9) ; 55,9 (C-11) ; 62,0 (C-6) ; 67,1 (C-7) ; 69,4 (C-18) ; 69,6 (C-4) ; 73,9 (C-3) ; 74,8 (C-5) ; 95,6 (C-1) ; 125,5 à 137,0 (C-ar) ; 165,4 (C-13) ; 168,3 (OCOCH$_3$) ; 173,4 (C-10) ;
SMHR (ESI)[M+Na]$^+$ ($C_{45}H_{56}N_2O_8NaSi$) : calc. : 803,3704 ; tr. : 803,3703. [M+K]$^+$ ($C_{45}H_{56}N_2O_8KSi$) : calc. : 819,3443 ; tr. : 819,3447.

Essai de transacétalisation

A une solution de *O*-alkylglycoside 3,4,6-triprotégé **90** (41 mg ; 0,052 mmol) dans le méthanol (1,5 mL), sous surpression d'argon est ajoutée une solution de *p*-toluènesulfonate de pyridinium (PPTS) (39 mg ; 0,156 mmol ; 3 eq.) dans le méthanol (0,5 mL). La réaction est stoppée au bout de 24h par hydrolyse du milieu par ajout de $NaHCO_3$ solide. Le méthanol est évaporé sous pression réduite. Le résidu est ensuite repris dans 5 mL d'AcOEt. Les sels insolubles sont filtrés sur coton et le solvant est évaporé sous pression réduite pour récupérer 38 mg de tétrahydropyrane modèle totalement protégé de départ **90**.

Test d'hydrolyse acide

A une solution de *O*-alkylglycoside 3,4,6-triprotégé **90** dans le THF est ajouté une solution aqueuse de HCl de concentration 10^{-3}M (500 μL), puis l'acidité du milieu est progressivement augmentée jusqu'à une concentration totale dans le milieu de 0,3M par ajouts successifs de solutions aqueuses de HCl de plus en plus concentrées. Le suivi par CCM du milieu réactionnel et l'analyse par RMN du proton du produit brut semblent

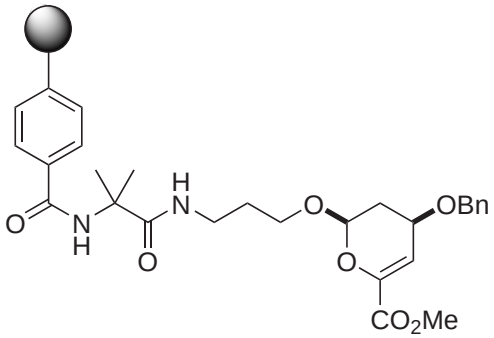
indiquer l'apparition d'un composé glycosidique en mélange avec des produits de dégradation de la molécule **90**.

2.3 Etude sur support

2.3.1 Synthèses réalisées avec l'hétérodiène (*E*)-(benzyloxyméthylène)pyruvate de méthyle 79

Adduit supporté (R_3 = OBn) 92

A une suspension d'éther vinylique supporté **78** (248 mg ; 0,06 mmol) dans le dichlorométhane (6 mL) sont ajoutés successivement l'hétérodiène (*E*)-(benzyloxyméthylène)pyruvate de méthyle (78 mg ; 0,24 mmol ; 4 eq.) et le catalyseur $Eu(fod)_3$ (15 mg ; 0,012 mmol ; 0,2 eq.). Le milieu réactionnel est porté au reflux du dichlorométhane durant quatre jours. La résine est filtrée puis successivement lavée avec CH_2Cl_2 et Et_2O (4 fois) puis à l'éther de pétrole. Elle est mise à sécher sous pression réduite pendant 24h (274 mg). Un spectre infrarouge en mode ATR ainsi qu'une analyse élémentaire sont effectués.

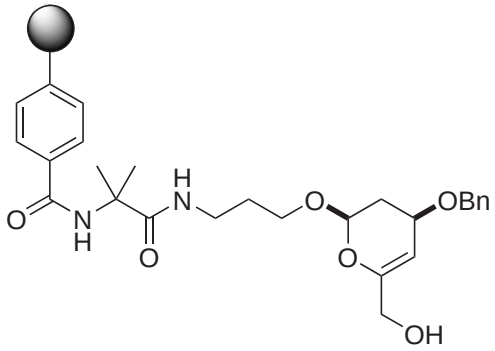
92  Billes oranges

IR (ATR) ν_{max} **(cm^{-1})** : 3342 (N-H) ; 1738 (C=O ester) ; 1651 (C=O amide) ; 1520 (C–N amide) ; 1113 (C–O éther).

Analyse élémentaire :	« calculée »	%C	87,80	%H	7,76	%N	0,61
	trouvée		87,00		8,01		0,66

Alcool allylique supporté (R_3 = OBn) 93

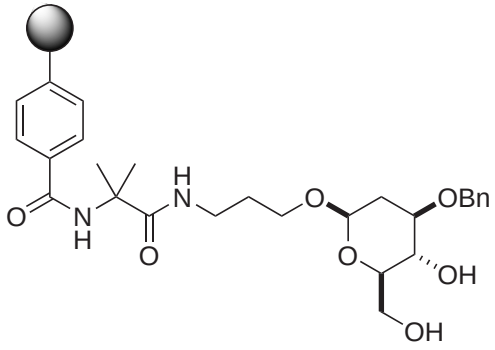
A une suspension d'adduit supporté **92** (498 mg ; 0,114 mmol) dans le THF (6 mL), refroidie à 0°C est ajoutée goutte à goutte une solution de $LiEt_3BH$ à une concentration de 1M dans le THF (1 mL ; 1 mmol ; 4 eq.). Une agitation orbitalaire (320 tpm) est maintenue pendant 18h à température ambiante. Une solution de $KHCO_3$ saturée (2 mL) est ajoutée au milieu pour hydrolyser la réaction. La résine est fitrée puis lavée successivement avec de l'eau, CH_2Cl_2 et Et_2O (3 fois) puis à l'éther de pétrole. Elle est mise à sécher sous pression réduite pendant 24h (483 mg). Un spectre infrarouge en mode ATR est effectué.

93  Billes jaunes

IR (ATR) ν_{max} **(cm^{-1})** : 3360 (O–H et N–H) ; 1651 (C=O amide) ; 1520 (C–N amide) ; 1113 (C–O éther).

***O*-alkylglycoside 3-benzylé supporté (R_3 = OBn) 94**

A une suspension de l'alcool allylique supporté **93** (450 mg ; 0,103 mmol) dans le THF (5 mL), refroidie à 0°C est ajoutée goutte à goutte une solution de $BH_3.Me_2S$ à une concentration de 2M dans le THF (0,5 mL ; 1 mmol ; 10 eq.). Une agitation orbitalaire (320 tpm) est maintenue pendant 18h à température ambiante. L'oxyde de *N*-triméthylamine (110 mg ; 1 mmol ; 10 eq.) est ensuite ajouté au milieu réactionnel, qui est porté au refux du THF durant 1h. La résine est fitrée puis lavée successivement avec du THF, CH_2Cl_2 et Et_2O (3 fois) puis à l'éther de pétrole. Elle est mise à sécher sous pression réduite pendant 24h (459 mg). Un spectre infrarouge en mode ATR est effectué.

94  Billes jaunes

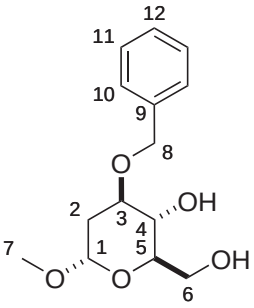
IR (ATR) ν_{max} **(cm^{-1})** : 3400 (O–H et N–H) ; 1651 (C=O amide) ; 1520 (C–N).

4-Benzyloxy-2-hydroxyméthyl-6-méthoxy-tétrahydropyran-3-ol[193] 95

A une suspension de tétrahydropyrane supporté **94** (421 mg ; 0,096 mmol) dans le THF (5 mL), est ajoutée une solution de HCl(g) dans le méthanol (3 mL). Une agitation orbitalaire (320 tpm) est maintenue pendant 24h à 30°C. Le milieu est hydrolyé avec 20 mL d'une solution aqueuse saturée diluée au 1/4 de $KHCO_3$. Les billes sont filtrées. Le volume du filtrat est diminué par évaporation sous pression réduite puis est extrait au

dichlorométhane. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ puis évaporée. La résine est lavée successivement au THF, MeOH et Et_2O puis à l'éther de pétrole. Elle est mise à sécher sous pression réduite pendant 24h. Un spectre infrarouge de la résine en mode ATR est effectué. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (115 : 1 ; 100% AcOEt). Après purification, le produit attendu est obtenu avec un rendement de 8% (2 mg) et un rapport diastéréoisomérique α/β de 4 : 1.

95



$C_{14}H_{20}O_5$
M = 268,31 g/mol
Huile jaune

$\mathbf{R}_f$ = 0,55 (100% AcOEt)
Révélation : UV + vanilline
Diastéréoisomère majoritaire α : **RMN ^{1}H, 400MHz ($CDCl_3$), δ(ppm)** : 1,61 (ddd, 1H, $^2J_{gem}$= 13,0 Hz, $^3J_{2ax-3}$ = 11,4 Hz, $^3J_{2ax-1}$ = 3,6 Hz, H-2ax) ; 2,01 (s, 1H, OH) ; 2,29 (ddd, 1H, $^2J_{gem}$= 13,0 Hz, $^3J_{2eq-3}$ = 4,8 Hz, $^3J_{2eq-1}$ = 1,0 Hz, H-2eq) ; 2,51 (s, 1H , OH) ; 3,33 (s, 3H, H-7) ; 3,39 à 3,83 (m, 3H, H-3, H-4 et H-5) ; 3,75 (m, 2H, H-6) ; 4,49 (d, 1H, $^2J_{gem}$= 11,6 Hz, H-8) ; 4,67 (d, 1H, $^2J_{gem}$= 11,6 Hz, H-8) ; 4,83 (dd, 1H, $^3J_{1-2ax}$ = 3,6 Hz, $^3J_{1-2eq}$ = 1,0 Hz, H-1) ; 7,28 à 7,38 (m, 5H, H-ar).
Diastéréoisomère minoritaire β : **RMN ^{1}H, 400MHz ($CDCl_3$), δ(ppm)** : 3,50 (s, 3H, H-7) ; 4,44 (dd, 1H, $^3J_{1-2ax}$ = 10,0 Hz, $^3J_{1-2eq}$ = 2,0 Hz, H-1).
SMHR (CI^-)[M-H]$^+$ ($C_{14}H_{19}O_5$) : calc. : 267,1232 ; tr. : 267,1246.

Mode opératoire de la tentative de clivage dans les conditions de Gassman modifiées

A une suspension de résine **100** (246 mg ; 0,053 mmol) dans le dichlorométhane (3 mL), est ajoutée la triéthylamine (110 μL, 0,792 mmol ; 1,5 eq.). Le milieu réactionnel est placé à 0°C, puis est ajouté goutte à goutte le triflate de triméthylsilyle (125 μL ; 0,686 mmol ; 1,3 eq.). La résine est agitée 3 jours à température ambiante. On hydrolyse le milieu par ajout de 0,5 mL d'une solution de soude 1M. Les billes sont filtrées et rincées au dichlorométhane. Le filtrat est lavé deux fois avec de l'eau, séché sur $MgSO_4$ et le solvant évaporé sous pression réduite. L'analyse RMN du résidu montre qu'il s'agit de sels de triéthylamine.

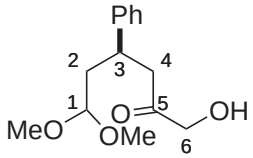
2.3.2 Synthèses réalisées avec l'hétérodiène (*E*)-benzylidènepyruvate de méthyle 81

2-Hydroxyméthyl-6-méthoxy-4-phényl-tétrahydropyran-3-ol 106 et 1-hydroxy-6,6-diméthoxy-4-phénylhexan-2-one 105

A une suspension de la résine éther vinylique **78** (0,57 g ; 3 mmol), on ajoute l'hétérodiène **81** (1g ; 1,34 mmol ; 2,3 eq.) et $Eu(fod)_3$ (300 mg ; 0,3 mmol ; 0,1 eq.) dans CH_2Cl_2. Le milieu est agité 4 jours à 39°C. Après filtration et lavages successifs avec CH_2Cl_2, Et_2O et éther de pétrole, la résine jaune est séchée. Elle est ensuite remise en suspension (1g ; 0,84 mmol) dans le THF (5 mL), en présence de $LiBH_4$ (1,25 mL d'une solution de concentration 2M dans le THF ; 2,50 mmol ; 3 eq.) pendant 48h à temérature ambiante. Le milieu est ensuite hydrolysé (1mL d'eau), filtré et lavé successivement avec du THF, Et_2O et éther de pétrole puis séché pour fournir une résine blanche. A une suspension de cette résine (200 mg ; 0,20 mmol), on ajoute à 0°C une solution de BH_3.THF à une concentration de 1M dans le THF (1 mL ; 1 mmol ; 5 eq.). Le milieu est agité (agitation orbitalaire) à température ambiante pendant 18h. L'oxyde de *N*-triméthylamine (560 mg ; 5 mmol ; 25 eq.) est ajouté et le milieu est agité 18h à 60°C. La morpholine (175 mg ; 2 mmol ; 10 eq.) dans le THF (1 mL) sont ajoutés et le milieu est agité à 60°C pendant 24h. Après 3 lavages successifs au THF et Et_2O, la résine blanche est traitée par ajout de THF (5 mL), MeOH (3 mL) et HCl dans Et_2O (0,2 mL d'une solution 2M, ; 0,4 mmol ; 2 eq.). Après 60h à 30°C, la solution est versée dans une solution aqueuse saturée de Na_2CO_3. Après filtration, la phase aqueuse saturée est extraite au THF. La phase THF est évaporée sous pression réduite pour conduire au résidu brut (83 mg). Ce résidu est repris dans $CHCl_3$, filtré et la solution est évaporée (m_{brut} = 65 mg). Les produits obtenus sont séparés par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/cyclohexane 4 : 6). Le composé **105** (Rf = 0,17) est obtenu avec un rendement de 27% (20,0 mg).

1-Hydroxy-6,6-diméthoxy-4-phénylhexan-2-one 105

105



$C_{14}H_{20}O_4$
M = 252,31 g/mol
Huile peu colorée

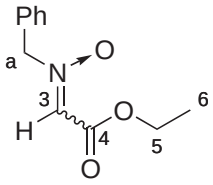
RMN ^{1}H, 400MHz ($CDCl_3$), δ(ppm) : 1,87 (m, 1H, H-2) ; 1,99 (m, 1H, H-2) ; 2,72 (m, 2H, H-4) ; 2,97 (sl, 1H, OH) ; 3,21 (s, 3H, OMe) ; 3,28 (s, 3H, OMe) ; 3,38 (m, 1H, H-3) ; 3,95 (d, 1H, $^2J_{gem}$= 18,3 Hz, H-6) ; 4,10 (dd, 1H, $^3J_{1-2}$ = 8,2 Hz, $^3J_{1-2}$ = 3,9 Hz, H-1) ; 4,14 (d, 1H, $^2J_{gem}$= 18,3 Hz, H-6) ; 7,20 à 7,35 (m, 5H, H-ar).

RMN ^{13}C, 100MHz ($CDCl_3$), δ(ppm) : 37,1 (C-3) ; 39,0 (C-2) ; 45,3 (C-4) ; 52,7 et 52,8 (2 OMe) ; 68,7 (C-6) ; 102,5 (C-1) ; 126,8 à 143,1 (C-ar) ; 208,2 (C-5).

3 Synthèse et caractérisation des composés issus de l'hétérocycloaddition [3+2]

_N_-benzyl-α-éthoxycarbonylnitrone[163] 107

A une solution de N-benzylhydroxylamine.HCl (696 mg ; 4,36 mmol) dans 40 mL de méthanol, est ajouté l'acétate de sodium (771 mg ; 5,67 mmol ; 1,3 eq.). Après 10 minutes d'agitation à TA, on ajoute le 2-hydroxy-2-méthoxyacétate d'éthyle (584 mg ; 4,36 mmol ; 1 eq.) ainsi qu'une petite quantité de tamis moléculaire 3Å puis le milieu est agité pendant 3h à TA. Après filtration sur célite® et évaporation du solvant sous pression réduite, la nitrone brute est purifiée par deux recristallisations successives : le solide brut est repris dans le minimum de dichlorométhane froid et recristallisé par ajout d'hexane. La nitrone **107** est ains isolée (700 mg ; 77%) sous la forme d'un solide blanc. Le spectre RMN du proton effectué dans $CDCl_3$ montre, conformément à la littérature, un mélange des isomères (E) et (Z) dans un rapport 65 : 35.

107 

$C_{11}H_{13}O_3$
M = 207,23 g/mol
Solide blanc

RMN ^{1}H, 200MHz ($CDCl_3$), δ(ppm) : Signaux caractéristiques de la nitrone E majoritaire : 1,32 (t, 3H, $^3J_{6-5}$ = 7,1 Hz, H-6) ; 4,26 (q, 2H, $^3J_{5-6}$ = 7,1 Hz, H-5) ; 5,70 (s, 2H, H-a) ; 7,20 (s, 1H, H-3) ; 7,33 à 7,58 (m, 5H, H-ar).
Signaux caractéristiques de la nitrone Z minoritaire : 1,28 (t, 3H, $^3J_{6-5}$ = 7,1 Hz, H-6) ; 4,24 (q, 2H, $^3J_{5-6}$ = 7,1 Hz, H-5) ; 4,99 (s, 2H, H-a) ; 7,06 (s, 1H, H-3) ; 7,33 à 7,58 (m, 5H, H-ar).

3.1 Etude en solution

Adduit [3+2] modèle 108

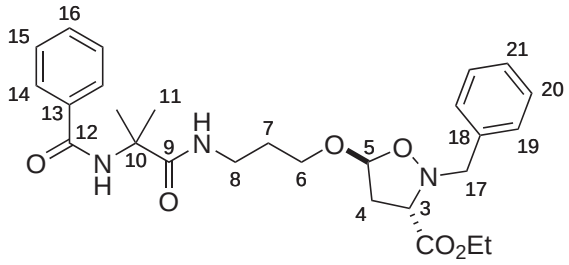
Entrée 2, tableau III.5, p.118

La N-benzyl-α-éthoxycarbonylnitrone **107** a été synthétisée au laboratoire[197] par Binh Nguyen[b]. L'éther vinylique **76** (58 mg ; 0,2 mmol ; 1 eq.) et la nitrone (83 mg ; 0,4 mmol ; 2 eq.) sont dissous dans le toluène (5 mL). Le milieu réactionnel est agité au reflux du toluène et son évolution est suivie par CCM. Après conversion totale de l'éther vinylique, la réaction est stoppée, le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (100 : 1 ; cyclohexane/AcOEt 1 : 4) pour obtenir l'adduit avec un rendement de 99% (98 mg) et un rapport diastéréomérique *trans/cis*

[b] Thèse en cours.

de 70 : 30.

108



$C_{27}H_{35}N_3O_6$
M = 497,59 g/mol
Huile jaune

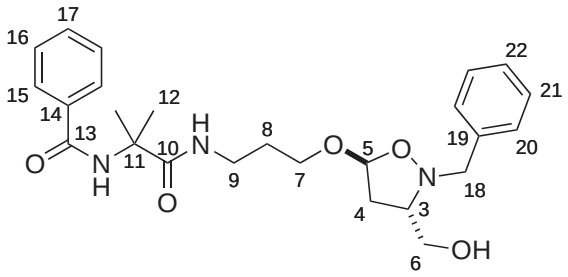
$\mathbf{R}_f$ = 0,36 (cyclohexane/AcOEt 1 : 4)
Révélation : UV + vanilline
RMN ^{1}H, 200MHz ($CDCl_3$), δ(ppm) : Isomère *trans* majoritaire : 1,24 (m, 3H, $CO_2CH_2CH_3$) ; 1,69 (s, 6H, H-11) ; 1,79 (m, 2H, H-7) ; 2,50 (m, 1H, H-4) ; 2,74 (m, 1H, H-4) ; 3,66 (m, 2H, H-8) ; 3,48 (m, 1H, H-6) ; 3,84 (m, 1H, H-6) ; 3,86 (m, 1H, H-3) ; 4,13 (m, 3H, H-17, $CO_2CH_2CH_3$) ; 4,30 (m, 1H, H-17) ; 5,22 (d, 1H, $^3J_{5-4}$ = 4,8 Hz, H-5) ; 6,76 (s, 1H, N*H*–C-8) ; 7,01 (s, 1H, NH–C-10) ; 7,39 (m, 8H, H-ar) ; 7,76 (m, 2H, H-ar).
Isomère *cis* minoritaire : 5,05 (d, 1H, $^3J_{5-4}$ = 5,6 Hz, H-5).
RMN ^{13}C, 50MHz ($CDCl_3$), δ(ppm) : Isomère *trans* majoritaire : 14,1 ($CO_2CH_2CH_3$) ; 25,1 (C-11) ; 29,2 (C-7) ; 37,4 (C-8) ; 38,3 (C-4) ; 57,2 (C-10) ; 61,3 (C-17) ; 61,8 ($CO_2CH_2CH_3$) ; 64,8 (C-6) ; 66,1 (C-3) ; 103,6 (C-5) ; 127,5 à 128,5 (C-14, C-15, C-19 et C-20) ; 129,2 (C-21) ; 131,6 (C-16) ; 134,7 (C-13) ; 136,9 (C-18) ; 166,9 (C-12) ; 170,8 ($CO_2CH_2CH_3$) ; 174,7 (C-9) ;
IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) : 3338 (N–H ester) ; 1734 (C=O ester) ; 1645 (C=O amide) ; 1517 (C–N amide).

Analyse élémentaire :	calculée	%C	65,19	%H	7,04	%N	8,45
	trouvée		64,94		7,27		8,37

3-hydroxyméthyl-isoxazolidine 109

A une solution d'adduit modèle **108** (41 mg ; 0,082 mmol ; 1 eq.) dans le THF (5 mL) sous surpression d'argon, une solution de $LiBH_4$ à une concentration de 2M dans le THF (123 μL ; 0,246 mmol ; 3 eq.) est ajoutée à température ambiante. Après 16h d'agitation à TA, le milieu est hydrolysé avec 1 mL d'eau. La phase organique est diluée avec AcOEt (4mL). Elle est ensuite lavée deux fois avec de l'eau, puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques réunies sont séchées sur Na_2SO_4 et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (100 : 1 cyclohexane/AcOEt 1 : 4 puis 100% AcOEt) pour conduire au composé **109** avec un rendement de 78% (29 mg).

109



$C_{25}H_{33}N_3O_5$
M = 455,55 g/mol
Huile incolore

$\mathbf{R}_f$ = 0,15 (100% AcOEt)
Révélation : UV + vanilline
RMN ^{1}H, 400MHz ($CDCl_3$), δ(ppm) : Adduit *trans* majoritaire : 1,68 (s, 6H, H-12) ; 1,82 (tt, 2H, $^3J_{8-7} = {}^3J_{8-9}$ = 6,3 Hz, H-8) ; 2,25 (ddd, 1H, $^2J_{gem}$= 13,4 Hz, $^3J_{4b-3}$ = 11,4 Hz, $^3J_{4b-5}$ = 5,7 Hz, H-4b) ; 2,43 (ddd, 1H, $^2J_{gem}$= 13,4 Hz, $^3J_{4a-3}$ = 7,4 Hz, $^3J_{4a-5}$ = 1,7 Hz, H-4a) ; 3,35 (m, 1H, H-7a ou H-9a) ; 3,43 (m, 1H, H-3) ; 3,45 (m, 2H, H-7b et H-9b) ; 3,71 (m, 1H, H-6a) ; 3,81 (dt, 1H, $^2J_{gem}$= 11,6 Hz, $^3J_{7b-8b}$ = 9,8 Hz, $^3J_{7b-8a}$ = 5,8 Hz, H-9a ou H-7a) ; 3,83 (1H, H-6b) ; 4,09 (d, 1H, $^2J_{gem}$= 12,9 Hz, H-18b) ; 4,32 (d, 1H, $^2J_{gem}$= 12,9 Hz, H-18a) ; 5,17 (dd, 1H, $^3J_{5-4b}$ = 5,7 Hz, $^3J_{5-4a}$ = 1,6 Hz, H-5) ; 7,37 (m, 8H, H-ar) ; 7,77 (m, 2H, H-ar).
Signaux caractéristiques de l'adduit *cis* minoritaire : 1,97 (ddd, 1H, $^2J_{gem}$= 13,5 Hz, J = 5,6 Hz, J = 1,6 Hz, H-4a) ; 2,40 (dd, 1, $^2J_{gem}$= 13,5 Hz, J = 9,3 Hz, J = 6,2 Hz, H-4b) ; 3,06 (m, 1H, H-3) ; 3,35 (m, 1H, H-7a) ; 3,47 (m, 1H, H-9) ; 3,57 (m, 2H, H-6) ; 3,71 (m, 1H, H-7b) ; 3,94 (H-18b) ; 4,07 (H-18a) ; 5,08 (m, 1H, H-5).
RMN ^{13}C, 100MHz ($CDCl_3$), δ(ppm) : Adduit *trans* majoritaire : 25,3 (C-12) ; 29,1 (C-8) ; 37,9 (C-9) ; 38,1 (C-4) ; 59,1 (C-11) ; 62,0 (C-18) ; 64,4 (C-7) ; 65,0 (C-3) ; 69,3 (C-6) ; 105,0 (C-5) ; 127,0 à 128,9 (C-ar) ; 129,0 (C-22) ; 131,7 (C-17) ; 134,6 (C-14) ; 137,3 (C-19) ; 167,0 (C-13) ; 174,7 (C-10).
Signal caractéristique de l'adduit *cis* minoritaire : 101,5 (C-5).

Modes opératoires de l'ouverture de l'isoxazolidine de l'adduit modèle 108 :
•Quaternarisation de l'azote au reflux du chloroforme (A) :

A une solution d'adduit modèle **108** dissous dans le chloroforme est ajoutée une solution de MeI (2 eq.) ou BnBr (2 eq.) dans le chloroforme (5 mL/mmol). La solution est agitée deux heures à température ambiante puis au reflux du chloroforme. Le milieu réactionnel est suivi par CCM. En fin de réaction, le milieu réactionnel est lavé deux fois par une solution aqueuse de $NaHCO_3$ saturée. La phase aqueuse est extraite avec du chloroforme. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (100 : 1 ; 100% AcOEt puis AcOEt/MeOH 98 : 2). pour obtenir le β-cétoester attendu.

•Quaternarisation de l'azote en présence de la base DABCO (B) :

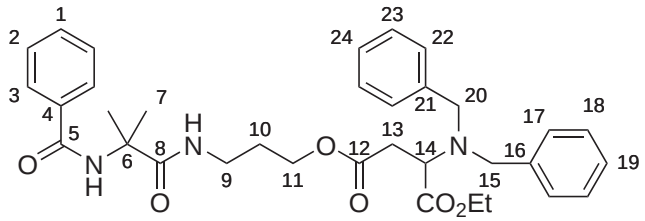
A une solution d'adduit modèle **108** dans le solvant (chloroforme ou THF ; 7,5 mL/mmol) est ajoutée une solution de MeI ou BnBr (2 eq.) dans le solvant, puis une solution de DABCO (3,6 eq.) dans le solvant. Le milieu réactionnel est porté au reflux et la réaction est suivie par CCM. Le solvant est évaporé et le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (100 : 1 ; 100% AcOEt).

Diester aspartique 111

Protocole A

Rendement = 28% (sur 0,15 mmol)

111



$C_{34}H_{41}N_3O_6$
M = 587,71 g/mol
Huile orange

$\mathbf{R}_f$ = 0,85 (100% AcOEt)

Révélation : UV + vanilline

RMN ^{1}H, 400MHz ($CDCl_3$), δ(ppm) : 1,36 (t, 3H, $^3J_{CH3-CH2}$ = 7,2 Hz, $CO_2CH_2CH_3$) ; 1,68 (s, 6H, H-7) ; 1,78 (quint, 2H, $^3J_{10-9} = {}^3J_{10-11}$ = 6,3 Hz, H-10) ; 2,64 (d, 1H, $^2J_{gem}$= 15,5 Hz, $^3J_{13a-14}$= 6,6 Hz, H-13a) ; 2,85 (d, 1H, $^2J_{gem}$= 15,7 Hz, $^3J_{13b-14}$ = 8,5 Hz, H-13b) ; 3,28 (q, 2H, $^3J_{CH2-CH3}$ = 6,3 Hz, $CO_2CH_2CH_3$) ; 3,59 (d, 2H, $^2J_{gem}$= 13,7 Hz, H-15 et H-20) ; 3,79 (d, 2H, $^2J_{gem}$= 13,7 Hz, H-15 et H-20) ; 3,87 (dd, 1H, $^3J_{14-13b}$ = 8,5 Hz, $^3J_{14-13a}$ = 6,7 Hz, H-14) ; 4,08 (m, 2H, H-11) ; 4,21 et 4,27 (dtd, 2H, $^2J_{gem}$= 10,7 Hz, $^3J_{9-10} = {}^3J_{9-NH}$ = 7,8 Hz, H-9) ; 6,77 (t, 1H, N–H) ; 7,09 (s, 1H, N–H) ; 7,36 (m, 13H, H-ar) ; 7,77 (m, 2H, H-ar).

RMN ^{13}C, 100MHz ($CDCl_3$), δ(ppm) : 14,5 ($CO_2CH_2CH_3$) ; 25,1 (C-7) ; 28,3 (C-10) ; 34,9 (C-13) ; 36,3 (C-9) ; 54,9 (C-15 et C-20) ; 57,4 (C-14) ; 58,1 (C-6) ; 60,9 ($CO_2CH_2CH_3$) ; 61,9 (C-11) ; 126,9 à 128,8 (C-ar) ; 131,6 (C-1) ; 134,8 (C-4) ; 138,9 (C-16 et C-21) ; 166,9 (C-5) ; 171,5 ($CO_2CH_2CH_3$ et C-12) ; 174,8 (C-8).

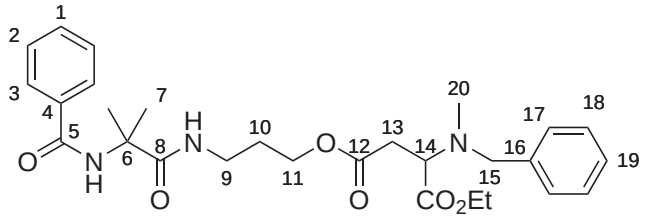
IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) : 3340 (O–H et N–H) ; 1727 (C=O ester) ; 1650 (C=O amide) ; 1525 (C–N amide).

SMHR (DCI+)$[M+H]^+$ ($C_{34}H_{42}N_3O_6$) : calc. : 588,3704 ; tr. : 588,3080.

Diester aspartique 110

Protocole A

Rendement = 21% (sur 0,19 mmol)

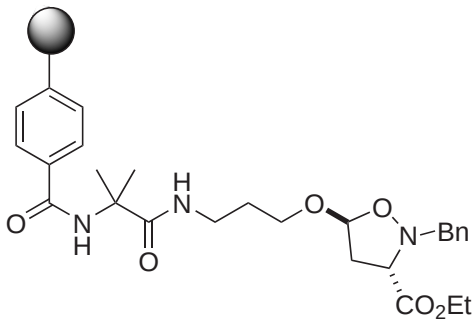
110 

$C_{28}H_{37}N_3O_6$
M = 511,62 g/mol
Huile orange

$\mathbf{R}_f$ = 0,66 (100% AcOEt)
Révélation : UV + vanilline
RMN ^{1}H, 400MHz ($CDCl_3$), δ(ppm) : 0,86 (m, 3H, $CO_2CH_2CH_3$) ; 1,70 (s, 6H, H-7) ; 1,85 (quint, 2H, $^3J_{10-9} = {}^3J_{10-11}$ = 6 Hz, H-10) ; 2,25 (s, 3H, H-20) ; 2,66 (dd, 1H, $^2J_{gem}$= 15,8 Hz, $^3J_{13-14}$ = 6,9 Hz, H-13) ; 2,87 (dd, 1H, $^2J_{gem}$= 15,8 Hz, $^3J_{13-14}$ = 8,5 Hz, H-13) ; 3,33 (q, 2H, $^3J_{9-10} = {}^3J_{9-NH}$ = 6,3 Hz, H-9) ; 3,64 (d, 1H, $^2J_{gem}$= 13,5 Hz, H-15) ; 3,72 (d, 1H, $^2J_{gem}$= 13,5 Hz, H-15) ; 4,20 (m, 5H, H-11, H-14 et $CO_2CH_2CH_3$) ; 6,80 (t, 1H, $^3J_{NH-9}$ = 5,8 Hz, N–H) ; 7,06 (s, 1H, N–H) ; 7,40 (m, 8H, H-ar) ; 7,78 (d, 2H, J = 7,2 Hz, H-ar).
RMN ^{13}C, 100MHz ($CDCl_3$), δ(ppm) : 13,5 ($CO_2CH_2CH_3$) ; 24,1 (C-7) ; 28,7 (C-10) ; 39,9 (C-13) ; 35,3 (C-9) ; 37,0 (C-20) ; 56,4 (C-6) ; 58,0 (C-15) ; 59,7 (C-14) ; 60,8 ($CO_2CH_2CH_3$) ; 61,5 (C-11) ; 125,9 à 127,7 (C-ar) ; 165,9 (C-5) ; 170,4 ($CO_2CH_2CH_3$) ; 170,8 (C-12) ; 173,8 (C-8).
IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) : 1727 (C=0 ester) ; 1655 (C=O amide) ; 1522 (C–N amide).

3.2 Etude sur support

Adduit supporté 112
A une suspension d'éther vinylique supporté **78** (372 mg ; 0,5 mmol) dans le toluène (3 mL), est ajoutée la nitrone **107** (207 mg ; 1 mmol ; 2 eq.). L'agitation orbitalaire (320 tpm) est maintenue 18h au reflux du toluène. La résine est ensuite filtrée, lavée successivement avec CH_2Cl_2 et Et_2O 3 fois et à l'éther de pétrole. Elle est séchée sous pression réduite pendant 24h (467 mg) et analysée par spectroscopie infrarouge.

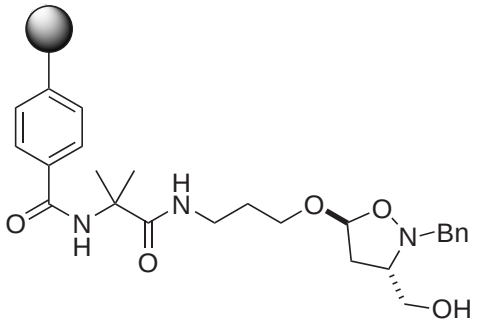
112 

Billes beiges

IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) : 3357 (O–H et N–H) ; 1732 (C=O ester) ; 1651 (C=O amide) ; 1520 (C–N amide).

3-Hydroxyméthyl-isoxazolidine supportée 113

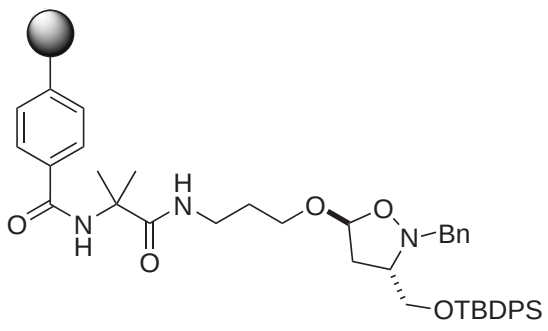
L'adduit supporté **112** (100 mg ; 0,10 mmol) est mis en suspension dans le THF (2 mL), à 0°C et sous surpression d'argon. $LiAlH_4$ (6,1 mg ; 0,15 mmol ; 1,5 eq.) est ajouté à 0°C. Après 2h à 0°C, la résine est placée à température ambiante, sous agitation orbitalaire (320 tpm) pendant 48h et le milieu est hydrolysé. La résine est ensuite filtrée et lavée successivement au THF, MeOH, eau, CH_2Cl_2 et Et_2O 3 fois et finalement éther de pétrole. Elle est séchée sous pression réduite pendant 24h (92 mg) et analysée par spectroscopie infrarouge.

113  Billes blanches

IR (ATR) ν_{max} **(cm^{-1})** : 3364 (O–H et N–H) ; 1651 (C=O amide) ; 1520 (C–N amide). Signal résiduel (réduction incomplète) : 1732 (C=O ester).

3-Hydroxyméthyl-isoxazolidine protégée supportée 114

La résine **113** (54 mg ; 0,055 mmol) est mise en suspension dans CH_2Cl_2 (2 mL), sous surpression d'argon. Sont ajoutés au milieu réactionnel le chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle (47 mg ; 0,17 mmol ; 3,1 eq.), la 4-(*N,N*-diméthylamino)pyridine (0,5 mg ; 0,0022 mmol ; 0,04 eq.) et la triéthylamine (25 μL ; 0,18 mmol ; 3,2 eq.)). Le milieu est agité (320 tpm) à température ambiante pendant 2 jours. La résine est ensuite filtrée et lavée successivement avec CH_2Cl_2 et Et_2O 3 fois et à l'éther de pétrole. Elle est séchée sous pression réduite pendant 24h (50,3 mg) et analysée par spectroscopie infrarouge.

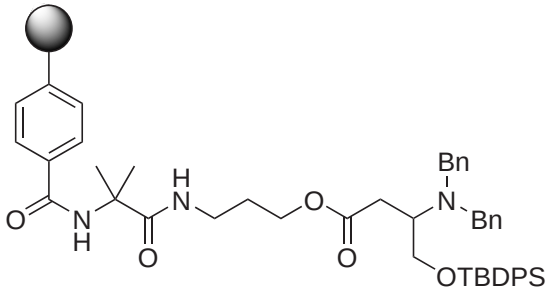
114 

IR (ATR) ν_{max} **(cm^{-1})** : 3364 (O–H et N–H) ; 1650 (C=O amide) ; 1520 (C–N amide). Signal résiduel : 1732 (C=O ester).

β-aminoester supporté 115

La résine **114** (50 mg, 0,055 mmol) est mise en suspension dans le chloroforme (4 mL), sous surpression d'argon. Le bromure de benzyle (14 μL ; 0,11 mmol ; 2 eq.) est ensuite ajouté et le milieu réactionnel est porté au reflux du chloroforme pendant 4 jours. La résine est ensuite filtrée et lavée successivement avec CH_2Cl_2 et Et_2O 4 fois et à l'éther de pétrole. Elle est séchée sous pression réduite pendant 24h (51 mg) et analysée par spectroscopie infrarouge.

115



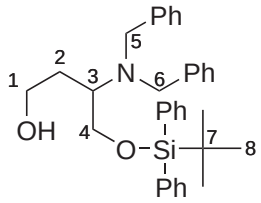
Billes ocres

IR (ATR) ν_{max} **(cm^{-1})** : 3377 (O–H et N–H) ; 1715 (C=O ester) ; 1633 (C=O amide) ; 1520 (C–N amide).

2-(*N*,*N*-dibenzylamino)-1-(*tert*-butyldiphénylsilyléther)butane-1-ol 116

La résine **115** (51 mg ; 0,055 mmol)) est mise en suspension dans le THF (4 mL) puis une solution de $LiBH_4$ à une concentration de 2M dans le THF (84 μL ; 0,165 mmol ; 3 eq.) est ajoutée. Le milieu est agité (320 tpm) à température ambiante pendant 2 jours. La réaction est hydrolysée par ajout de 5 μL d'une solution aqueuse saturée de Na_2CO_3. La résine est filtrée et rincée au THF. Le filtrat est évaporé pour fournir un résidu brut huileux jaune. Ce résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (100 : 1 ; cyclohexane/AcOEt 1 : 1) pour conduire au composé **116** (4,8 mg) avec un rendement global de 17% sur 6 étapes.

116



$C_{34}H_{41}NO_2Si$
M = 523,79 g/mol
Huile incolore

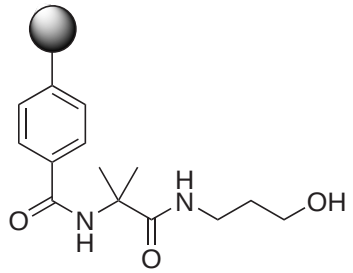
$\mathbf{R}_f$ = 0,42 (cyclohexane/AcOEt 1 : 1)
Révélation : UV + vanilline

RMN ^{1}H, 400MHz ($CDCl_3$), δ(ppm) : 1,10 (s, 9H, H-8) ; 1,50 (m, 1H, H-2a) ; 1,93 (m, 1H, H-2b) ; 3,07 (dddd, 1H, H-3) ; 3,51 (ddd, 1H, $^{2}J_{gem}$= 10,8 Hz, $^{3}J_{1a-2}$ = 8,8 Hz, $^{3}J_{1a-2'}$ = 3,3 Hz ; H-1a) ; 3,55 (d, 2H, $^{2}J_{gem}$= 13,2 Hz, H-5a) ; 3,72 (ddd, 1H, $^{3}J_{1b-2}$ = 11,9 Hz, $^{2}J_{gem}$= 10,8 Hz, $^{3}J_{1b-2'}$ = 5,9 Hz, H-1b) ; 3,76 (dd, 1H, $^{2}J_{gem}$= 10,6 Hz, $^{3}J_{4a-3}$ = 5,5 Hz, H-4a) ; 3,85 (dd, 1H, $^{2}J_{gem}$= 10,6 Hz, $^{3}J_{4b-3}$ = 5,9 Hz, H-4b) ; 3,94 (d, 2H, $^{2}J_{gem}$= 13,2 Hz, H-5b) ; 7,20 à 7,75 (m, 20H, H-Ar).
RMN ^{13}C, 100MHz ($CDCl_3$), δ(ppm) : 19,1 (SiC(CH$_3$)$_3$) ; 26,9 (3C, SiC(CH$_3$)$_3$) ; 30,1 (C-2) ; 54,2 (C-5 et C-6) ; 58,7 (C-3) ; 62,5 (C-1) ; 63,2 (C-4) ; 126 à 139 (C-Ar).
SMHR (FI)[M-SiC$_{16}$H$_{19}$]$^{+}$ (C$_{18}$H$_{22}$NO$_2$) : calc. : 285,1729 ; tr. : 285,1724. On observe une désilylation due aux conditions d'injection dans le spectromètre de masse.

4 *O*-vinylation sur support solide

Alcool primaire supporté 121
Une résine azlactone (1,55 mmol/g ; 100 mg ; 0,155 mmol) est mise en suspension dans le THF (3 mL) sous surpression d'argon. Le 1,3-aminopropanol (59 μL ; 0,775 mmol ; 5 eq.) est ensuite ajouté et le milieu réactionnel est agité (agitation orbitalaire, 320 tpm) à température ambiante durant 18h. La résine est ensuite filtrée, lavée successivement au THF, Et_2O et CH_2Cl_2 3 fois et à l'éther de pétrole. Elle est séchée sous pression réduite pendant 24h (116 mg) et analysée par spectroscopie infrarouge.

121



IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) : 3309 (C=O ester) ; 1634 (C=O amide) ; 1520 (C–N amide) ; 1185 (C–O) ; 1065 (C–O).

Analyse élémentaire :	« calculée »	%C	85,63	%H	7,70	%N	2,20
	trouvée		79,38		8,36		4,33

Produit de *O*-vinylation par catalyse à l'Iridium 122
Le complexe [Ir(cod)Cl]$_2$ (2 mg ; 2,7 μmol ; 2%) et Na_2CO_3 (7,6 mg ; 0,07 mmol ; 0,6 eq.) sont mis en suspension dans le toluène (1 mL). Est ensuite ajoutée la résine alcool **121** (84 mg ; 0,117 mmol), du toluène (1 mL) et l'acétate de vinyle (22 μL ; 0,234 mmol ; 2 eq.). Le milieu est porté au reflux du toluène sous agitation orbitalaire (320 tpm) pendant

7h. La résine est ensuite filtrée, lavée successivement avec CH_2Cl_2, MeOH et Et_2O 3 fois puis à l'éther de pétrole. Elle est séchée sous pression réduite pendant 24h (86 mg) et analysée par spectroscopie infrarouge.

_O_-vinylation par catalyse au palladium 123

$Pd(OCOCF_3)_2$ (1 mg ; 0,8 μmol ; 3%) et la 4,7-diphényl-1,10-phénanthroline (1 mg ; 0,8 μmol ; 3%) sont introduits dans un réacteur de 50 mL équipé d'une agitation mécanique et d'un réfrigérant. Sont ajoutés ensuite le *n*-butylvinyléther (1,8 mL ; 13,8 mmol), CH_2Cl_2 (1,2 mL, BVE/CH_2Cl_2 60 : 40), la résine alcool **121** (117 mg ; 0,155 mmol) et la triéthylamine (7 μmol ; 0,05 mmol ; 17 eq./Pd). Le milieu est agité à 200 tpm au reflux du système de solvants pendant 24h. La résine est ensuite filtrée, lavée successivement avec CH_2Cl_2 et Et_2O 3 fois et finalement à l'éther de pétrole. Elle est séchée sous pression réduite pendant 24h (123 mg) et analysée par spectroscopie infrarouge.

Isoxazolidine supportée 124

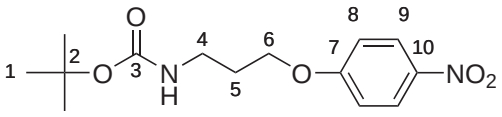
La nitrone **107** (25,9 mg ; 0,13 mmol ; 2 eq.) et la résine **123** (48 mg ; 0,06 mmol)) sont placées dans un tube en verre avec du toluène (3 mL). Le milieu réactionnel est chauffé au reflux du toluène sous agitation orbitalaire (320 tpm) pendant 18h. La résine est ensuite filtrée, lavée succesivement avec CH_2Cl_2 et Et_2O 3 fois et à l'éther de pétrole. Elle est séchée sous pression réduite pendant 24h (50 mg). L'analyse infrarouge montre l'apparition d'une bande d'absorption à 1732 cm^{-1}, caractéristique de la vibration d'élongation de la liaison ester C=O de l'ester.

D Réaction de Mannich organocatalysée

1 Synthèse du *linker* aminoaniline

Carbamate de *tert*-butyl 3-(4-nitrophénoxy)propyle[220] 127

Le *N*-Boc-aminopropanol (5,25g ; 30 mmol) est dissous dans du THF (75 mL). le *p*-nitrophénol (4,16 g ; 30 mmol ; 1 eq.) et la triphénylphosphine (11,75 g ; 45 mmol ; 1,5 eq.) sont ajoutés à cette solution. Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C et le DEAD (7,1 mL ; 45 mmol ; 1,5 eq.) est ajouté goutte à goutte. Le milieu est agité à 0°C pendant 20 minutes puis à température ambiante pendant 18h. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris dans CH_2Cl_2 (100 mL) et la phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$ (4 × 75 mL), séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/cyclohexane 3 : 1) pour conduire au composé **127** avec un rendement de 92% (8,2 g).

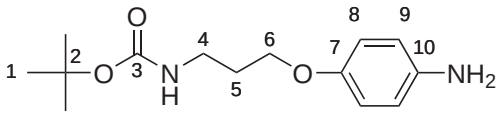
127 

$C_{14}H_{20}N_2O_5$
M = 296,32 g/mol
Solide jaune

RMN ^{1}H, 400MHz ($CDCl_3$), δ(ppm) : 1,43 (s, 9H, H-1) ; 1,92 (t, 2H, $^3J_{5-4} = {}^3J_{5-6}$ = 6,2 Hz, H-5) ; 3,30 (q, 2H, $^3J_{4-5} = {}^3J_{4-NH}$ = 6,2 Hz, H-4) ; 3,93 (t, 2H, $^3J_{6-5}$ = 5,8 Hz, H-6) ; 4,82 (s, 1H, NH) ; 6,63 (d, 2H, $^3J_{8-9}$ = 7,8 Hz, H-8) ; 6,72 (d, 2H, $^3J_{9-8}$ = 7,8 Hz, H-9).

Carbamate de *tert*-butyl 3-(4-aminophénoxy)propyle[220] 128

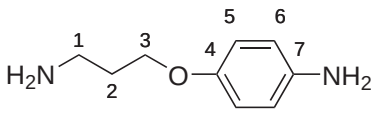
Le composé **127** (8,0 g ; 27,0 mmol) est dissous dans MeOH (250 mL). 0,7 g de 10% Pd-C est ajouté et le milieu réactionnel est agité 18h sous pression d'hydrogène (40 psi) à 20°C. La solution est filtrée sur Celite et concentrée sous pression réduite pour conduire, après chromatographie éclair (AcOEt), au composé attendu avec un rendement de 78% (5,6 g).

128 

$C_{14}H_{22}N_2O_3$
M = 266,34 g/mol
Solide marron

$\mathbf{R}_f$ = 0,75 (100% AcOEt)
Révélation : Ninhydrine
RMN ^{1}H, 400MHz ($CDCl_3$), δ(ppm) : 1,44 (s, 9H, H-1) ; 1,93 (quint, 2H, $^3J_{5-4} = {}^3J_{5-6}$ = 6,2 Hz, H-5) ; 3,31 (dt, 2H, $^3J_{4-5} = {}^3J_{4-NH}$ = 6,2 Hz, H-4) ; 3,42 (s, 2H, NH_2) ; 3,94 (t, 2H, $^3J_{6-5}$ = 6,1 Hz, H-6) ; 4,80 (s, 1H, NHBoc) ; 6,63 (d, 2H, $^3J_{9-8}$ = 8,7 Hz, H-9) ; 6,73 (d, 2H, $^3J_{8-9}$ = 8,7 Hz, H-8).
RMN ^{13}C, 50MHz ($CDCl_3$), δ(ppm) : 28,4 (C-1) ; 29,6 (C-5) ; 38,4 (C-4) ; 66,6 (C-6) ; 79,1 (C-2) ; 115,7 (C-8) ; 116,4 (C-9) ; 140,3 (C-10) ; 151,8 (C-7) ; 156,1 (C-3).
IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) : 3350 (N–H) ; 1697 (C=O carbamate) ; 1510 (C–N carbamate) ; 1236 (C–O carbamate).

4-(3-aminopropyloxy)aniline 129
Le composé **128** (133 mg ; 0,50 mmol ; 1 eq.) est dissous dans le dichlorométhane (8 mL). Le milieu est agité à 0°C. L'acide trifluoroacétique (1 mL ; 12,5 mmol ; 25 eq.) est ajouté goutte à goutte puis le milieu est agité à température ambiante pendant 3h. On ajoute ensuite une solution de de K_2CO_3 à une concentration de 2M (8,5 mL ; 17 mmol ; 34 eq.) et le milieu est agité 30 minutes à température ambiante. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est évaporée sous pression réduite. Le résidu sec est repris dans le dichlorométhane (50 mL) au reflux pendant 3h. Le milieu est filtré et le dichlorométhane est évaporé sous pression réduite pour conduire au composé attendu avec un rendement de 45% (56 mg).

129 

$C_9H_{14}N_2O$
M = 166,22 g/mol
Huile marron

$\mathbf{R}_f$ = 0,09 (AcOEt/MeOH 1 : 1)
Révélation : UV + vanilline
RMN ^{1}H, 200MHz ($CDCl_3$), δ(ppm) : 1,88 (quint, 2H, $^3J_{2-1} = {}^3J_{2-3}$ = 6,4 Hz,H-2) ; 2,89 (t, 2H, $^3J_{1-2}$ = 6,7 Hz, H-1) ; 3,97 (t, 2H, $^3J_{3-2}$ = 6,7 Hz, H-3) ; 6,63 (d, 2H, $^3J_{6-5}$ = 9,0 Hz, H-6) ; 6,74 (d, 2H, $^3J_{5-6}$ = 9,0 Hz, H-5).
IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) : 3350, 3291, 3205 (N–H) ; 1234 (C–O).

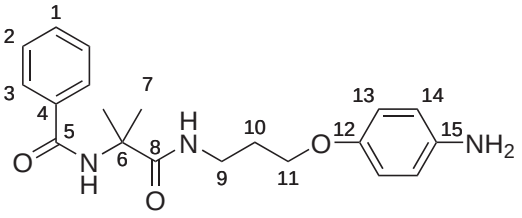
2 Synthèses en solution

2.1 Formation de l'aniline modèle

***N*-(2-(3-(4-aminophénoxy)propylcarbamoyl)-propan-2-yl)-benzamide 130**

Le composé **129** (140 mg ; 0,92 mmol ; 1,2 eq.) est dissous à chaud dans le THF (5 mL). Le milieu réactionnel est ensuite placé à 10°C sous surpression d'argon. Est ajoutée la 2-phényl-4,4-diméthylazlactone (145 mg ; 0,77 mmol ; 1 eq.) en solution dans le THF (1 mL), goutte à goutte, à 10 °C. Après 20h à température ambiante, le THF est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (50 : 1 ; 100% AcOEt) pour conduire au composé attendu avec un rendement de 71% (194 mg).

130

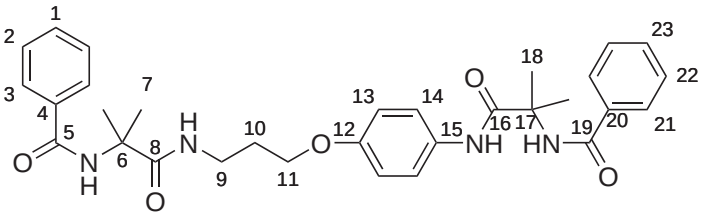


$C_{20}H_{25}N_3O_3$
M = 355,44 g/mol
Solide marron

R_f = 0,36 (100% AcOEt)
Révélation : UV + vanilline
RMN ^{1}H, 400MHz ($CDCl_3$), δ(ppm) : 1,70 (s, 6H, H-7) ; 2,01 (m, 2H, H-10) ; 3,52 (m, 2H, H-9) ; 4,00 (t, 2H, $^3J_{11-10}$ = 5,8 Hz, H-11) ; 6,61 (d, 2H, $^3J_{13-14}$ = 8,9 Hz, H-13) ; 6,71 (d, 2H, $^3J_{14-13}$ = 8,8 Hz, H-14) ; 7,47 (m, 3H, H-ar) ; 7,77 (m, 2H, H-ar).
RMN ^{13}C, 100MHz ($CDCl_3$), δ(ppm) : 25,3 (C-7) ; 28,8 (C-10) ; 38,1 (C-9) ; 57,6 (C-6) ; 67,5 (C-11) ; 114,9 (C-14) ; 116,4 (C-13) ; 127,1 (C-3) ; 128,3 (C-2) ; 131,2 (C-1) ; 134,4 (C-4) ; 140,4 (C-15) ; 151,7 (C-12) ; 166,9 (C-5) ; 174,8 (C-8).
IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) : 3335 (N–H) ; 1652 (C=O amide) ; 1510 (C–N amide) ; 1234 (C–O).
SMHR (FI)$[MH]^+$ ($C_{20}H_{25}N_3O_3$) : calc. : 355,1896 ; tr. : 355,1927.

Produit de la double ouverture de la PDM 131

131



$C_{31}H_{36}N_4O_5$
M = 544 g/mol
Huile épaisse marron

R_f = 0,31 (100% AcOEt)
Révélation : UV + vanilline
RMN ^{1}H, 400MHz ($CDCl_3$), δ(ppm) : 1,68 et 1,77 (2 s, 12H, H-7 et H-18) ; 1,96 à

2,06 (m, 2H, H-10) ; 3,41 à 3,54 (m, 2H, H-9) ; 3,99 à 4,06 (m, 2H, H-11) ; 6,58 à 7,05 (m, 4H, H-13, H-14 et NH) ; 7,28 à 7,80 (m, 10H, H-ar).

2.2 Réaction de Mannich en solution

2.2.1 Dans le chloroforme

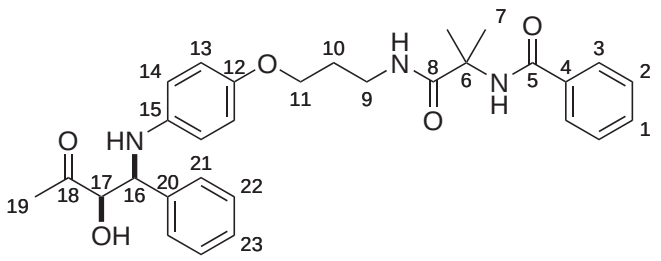
Le composé **130** (50 mg ; 0,14 mmol) est dissous dans $CHCl_3$ (1,1mL) puis la (L)-proline (3,5 mg ; 0,028 mmol ; 0,2 eq.) est mise en suspension. Sont ajoutés ensuite le benzaldéhyde (15 μL ; 0,15 mmol ; 1,1 eq.) puis l'hydroxyacétone (280 μL ; $CHCl_3$/hydroxyacétone 4 : 1 ; 10 mL/mmol aniline). Le milieu réactionnel est suivi par CCM. L'hydroxyacétone et le chloroforme sont évaporés sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (100 : 1 ; AcOEt/cyclohexane 4 : 1) pour conduire au composé souhaité avec un rendement de 42% (30,7 mg).

2.2.2 Dans le DMSO

Le composé **130** (19,9 mg ; 0,056 mmol ; 1 eq.) et la (L)-proline (1,6 mg ; 0,011 mmol ; 0,2 eq.) sont placés dans le DMSO (450 μL). Sont ajoutés successivement le benzaldéhyde (6,3 μL ; 0,062 mmol ; 1,1 eq.) et l'hydroxyacétone (50 μL ; DMSO/hydroxyacétone 9 : 11 ; 9 mL/mmol aniline). Après 24h de réaction à température ambiante est ajoutée une solution aqueuse saturée de NH_4Cl (0,5 mL) et AcOEt (1 mL). La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur $MgSO_4$ puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (100 : 1 ; AcOEt/cyclohexane 4 : 1) pour conduire au composé attendu avec un rendement de 56% (16,2 mg).

Produit de Mannich avec le benzaldéhyde 132

132



$C_{30}H_{35}N_3O_5$
M = 517,26 g/mol
Huile orange

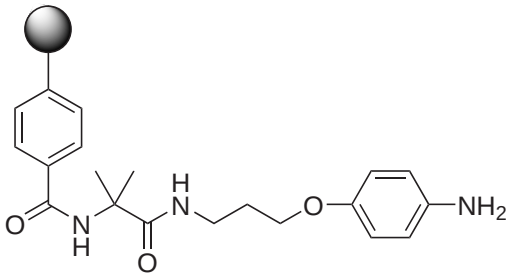
$\mathbf{R}_f$ = 0,44 (cyclohexane/AcOEt 1 : 4)
Révélation : UV + vanilline
RMN ^{1}H, 400MHz ($CDCl_3$), δ(ppm) : Adduit majoritaire *syn* :
1,66 (s, 6H, H-7) ; 1,95 (qt, 2H, $^3J_{10-9} = {}^3J_{10-11} = 5{,}9$ Hz, H-10) ; 2,31 (s, 3H, H-19) ; 3,47 (q, 2H, $^3J_{9-10} = {}^3J_{9-NH} = 5{,}9$ Hz, H-9) ; 3,92 (t, 2H, $^3J_{11-10} = 5{,}9$ Hz, H-11) ; 4,42 (d, 1H, $^3J_{17-16} = 2{,}5$ Hz, H-17) 4,88 (d, 1H, $^3J_{16-17} = 2{,}5$ Hz, H-16) 6,45 (d, 2H, $^3J_{14-13} =$

9,0 Hz, H-14) ; 6,63 (d, 2H, $^3J_{13-14}$ = 9,0 Hz, H-13) ; 6,78 (s, 1H, NH) ; 7,08 (s, 1H, NH) ; 7,38 (m, 8H, H-ar) ; 7,74 (m, 2H, H-ar).
Adduit minoritaire *anti* :
4,66 (d, 1H, $^3J_{17-16}$ = 3,4 Hz, H-17) ; 4,77 (d, 1H, $^3J_{16-17}$ = 3,4 Hz, H-16).
RMN ^{13}C, 100MHz ($CDCl_3$), δ(ppm) : 25,1 (C-7) ; 25,3 (C-19) ; 28,7 (C-10) ; 38,3 (C-9) ; 57,4 (C-6) ; 59,0 (C-16) ; 67,4 (C-11) ; 80,8 (C-17) ; 115,1 (C-14) ; 116,3 (C-13) ; 126,2 à 129,5 (C-ar) ; 131,6 (C-1) ; 134,7 (C-4) ; 139,3 (C-15) ; 140,5 (C-20) ; 151,3 (C-12) ; 166,9 (C-5) ; 174,7 (C-8) ; 207,4 (C-18).
SMHR (DCI)$[M]^+$ ($C_{30}H_{35}N_3O_5$) : calc. : 517,2577 ; tr. : 517,2587.

3 Synthèses sur support

Aniline supportée 133
Un lot de résine azlactone de capacité 1,55 mmol/g (107 mg ; 0,164 mmol ; 1 eq.) est suspendue dans une solution d'aniline (50 mg ; 0,329 mmol ; 2 eq.) dans le THF (6 mL). La résine est agitée (agitation orbitalaire 320 tpm) à température ambiante pendant 3 jours. Elle est ensuite filtrée, et successivement lavée au THF, MeOH, Et_2O et à l'éther de pétrole. Elle est séchée sous pression réduite pendant 24h et analysée par spectroscopie infrarouge.

133



Billes marron foncé

IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) : 3349 (N–H) ; 1651 (C=O amide) ; 1509 (C–N amide) ; 1232 (C–O).

Mode opératoire dans le DMSO :
A une suspension d'aniline supportée **133** (1 eq.) dans le DMSO sont ajoutés la (L)-proline (20% mol), l'aldéhyde (1,1 eq.) et l'hydroxyacétone (DMSO/hydroxyacétone 9 : 1 ; 9 mL/mmol aniline). Le milieu est agité (320 tpm) à température ambiante pendant une semaine. La résine est ensuite filtrée, lavée : THF 2 fois, (THF/H_2O 1 : 1), trois fois successivement avec THF et Et_2O et enfin à l'éther de pétrole. Elle est séchée sous pression réduite pendant 24h.

Mode opératoire dans le chloroforme :
A une suspension d'aniline supportée **133** (1 eq.) dans le chloroforme sont ajoutés la (L)-proline (20% mol), l'aldéhyde (1,1 eq.) et l'hydroxyacétone ($CHCl_3$/hydroxyacétone 4 : 1 ; 10 mL/mmol aniline). Le milieu est agité (320 tpm) à température ambiante pendant une semaine. La résine est ensuite filtrée, lavée successivement avec CH_2Cl_2, MeOH, Et_2O puis avec l'éther de pétrole. Elle est séchée sous pression réduite pendant 24h et caractérisée par spectroscopie infrarouge.

Références bibliographiques

Bibliographie

1. Schreiber, S. L. *Science* **2000**, *287*, 1964–1969.
2. Corey, E. J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 455–612.
3. Dobson, C. M. *Nature* **2004**, *432*, 824–828.
4. Spring, D. R. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3867–3870.
5. Thomas, G. L. ; Wyatt, E. E. ; Spring, D. R. *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2006**, *9*, 700–712.
6. Burke, M. D. ; Schreiber, Dr., S. L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 46–58.
7. Pulici, M. ; Cervi, G. ; Martina, K. ; Quartieri, F. *Comb. Chem. High Throughput Screen.* **2003**, *6*, 693–727.
8. Weber, L. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 2085–2093.
9. Zhang, W. ; Lu, Y. ; Chen, C. H.-T. ; Zeng, L. ; Kassel, D. B. *J. Comb. Chem.* **2006**, *8*, 687–695.
10. Spaller, M. R. ; Burger, M. T. ; Fardis, M. ; Bartlett, P. A. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1997**, *1*, 47–53.
11. de Meijere, A. ; Nüske, H. ; Es-Sayed, M. ; Labahn, T. ; Schroen, M. ; Bräse, S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 3669–3672.
12. Lee, D. ; Sello, J. ; Schreiber, S. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 709–712.
13. Goess, B. ; Hannoush, R. ; Chan, L. ; Kirchhausen, T. ; Shair, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5391–5403.
14. Potuzak, J. ; Moilanen, S. ; Tan, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13796–13797.
15. Moilanen, S. ; Potuzak, J. ; Tan, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1792–1793.
16. Comer, E. ; Rohan, E. ; Deng, L. ; Porco, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2123–2126.
17. Burke, M. D. ; Berger, E. M. ; Schreiber, S. L. *Science* **2003**, *302*, 613–618.
18. Lam, K. S. ; Lebl, M. ; Krchnak, V. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 411–448.
19. Maclean, D. ; Baldwin, J. ; Ivanov, V. ; Kato, Y. ; Shaw, A. ; Schneider, P. ; Gordon, E. *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 562–578.
20. Kumar, N. ; Kiuchi, M. ; Tallarico, J. ; Schreiber, S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2535–2538.
21. Merrifield, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149–2154.
22. Boyle, N. A. ; Janda, K. D. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, *6*, 339–346.

23. Parsons, J. G. ; Sheehan, C. S. ; Wu, Z. ; James, I. W. ; Bray, A. M. *Methods Enzymol.* **2003**, *369*, 39–74.
24. Akelah, A. ; Sherrington, D. C. *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 557–587.
25. Labadie, J. W. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1998**, *2*, 346–352.
26. Delgado, M. ; Janda, K. D. *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 1031–1043.
27. Gerritz, S. W. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2001**, *5*, 264–268.
28. Vaino, A. R. ; Janda, K. D. *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 579–596.
29. Sherrington, D. C. *Polymer-supported Reactions in Organic Synthesis* ; John Wiley & Sons : New-York, 1980 ; pp 1–82.
30. Albright, R. L. *React. Polym. Ion Exch. Sorbents* **1986**, *4*, 155–174.
31. Okay, O. *Prog. Polym. Sci.* **2000**, *25*, 711–779.
32. Sherrington, D. C. *Chem. Commun.* **1998**, 2275–2286.
33. Arshady, R. ; Ledwith, A. *React. Polym. Ion Exch. Sorbents* **1983**, *1*, 159–174.
34. Arshady, R. *Colloid Polym. Sci.* **1992**, *270*, 717–732.
35. Wilson, M. ; Paech, K. ; Zhou, W.-J. ; Kurth, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5094–5099.
36. Grotli, M. ; Gotfredsen, C. ; Rademann, J. ; Buchardt, J. ; Clark, A. ; Duus, J. ; Meldal, M. *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 108–119.
37. Toy, P. H. ; Reger, T. S. ; Garibay, P. ; Garno, J. C. ; Malikayil, J. A. ; Liu, G.-Y. ; Janda, K. D. *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 117–124.
38. Ermert, P. *Solid-Supported Combinatorial and Parallel synthesis of Small-Molecular-Weight Compound Libraries* ; Pergamon, 1998 ; Vol. Tetrahedron Organic Chemistry Series Volume 17, pp 39–40.
39. Gooding, O. W. ; Baudart, S. ; Deegan, T. L. ; Heisler, K. ; Labadie, J. W. ; Newcomb, W. S. ; Porco, J. A., J. ; van Eikeren, P. *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 113–122.
40. Hodges, J. C. ; Harikrishnan, L. S. ; Ault-Justus, S. *J. Comb. Chem.* **2000**, *1*, 80 –88.
41. Lindsley, C. ; Hodges, J. ; Filzen, G. ; Watson, B. ; Geyer, A. *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 550–559.
42. Barrett, A. G. M. ; Cramp, S. M. ; Roberts, R. S. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1083–1086.
43. Kempe, M. ; Barany, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7083–7093.
44. Delgado, M. ; Spanka, C. ; Kerwin, L. ; Wentworth, P. ; Janda, K. *Biomacromolecules* **2002**, *3*, 262–271.
45. Rademann, J. ; Grotli, M. ; Meldal, M. ; Bock, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5459–5466.
46. James, I. W. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4855–4946.
47. Guillier, F. ; Orain, D. ; Bradley, M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2091–2158.
48. Scott, P. J. H. ; Steel, P. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2251–2268.

49. Jessing, M. ; Brandt, M. ; Jensen, K. ; Christensen, J. ; Boas, U. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6734–6741.
50. Gradén, H. ; Olsson, T. ; Kann, N. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3565–3567.
51. Sauerbrei, B. ; Jungmann, V. ; Waldmann, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 1143–1146.
52. Piggott, A. M. ; Karuso, P. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8241–8244.
53. Schuster, M. ; Pernerstorfer, J. ; Blechert, S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1979–1980.
54. Piscopio, A. D. ; Miller, J. F. ; Koch, K. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8189–8198.
55. Li, W. ; Burgess, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6527–6530.
56. Kuhn, H. ; Neumann, W. P. *Synlett* **1994**, 123–124.
57. Mata, E. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6335–6338.
58. Kobayashi, S. ; Hachiya, I. ; Yasuda, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5569–5572.
59. Fukase, K. ; Egusa, K. ; Nakai, Y. ; Kusumoto, S. *Mol. Divers.* **1996**, *2*, 182–188.
60. Gowravaram, M. R. ; Gallop, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6973–6976.
61. Blanco, L. ; Bloch, R. ; Bugnet, E. ; Deloisy, S. *Tetrahedron Letters* **2000**, *41*, 7875–7878.
62. Albert, S. ; Soret, A. ; Blanco, L. ; Deloisy, S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2888–2900.
63. Wills, A. J. ; Balasubramanian, S. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2003**, *7*, 346–352.
64. Wills, A. ; Krishnan-Ghosh, Y. ; Balasubramanian, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6646–6652.
65. Liang, X. ; Andersch, J. ; Bols, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, *18*, 2136–2157.
66. Arseniyadis, S. ; Wagner, A. ; Mioskowski, C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2251–2253.
67. Hodge, P. *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 417–424.
68. Walsh, D. ; Wu, D. ; Chang, Y.-T. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2003**, *7*, 353–361.
69. Li, W. ; Yan, B. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4092–4097.
70. Scott, L. T. ; Rebek, J. ; Ovsyanko, L. ; Sims, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 625–626.
71. Wilson, M. E. ; Wilson, J. A. ; Kurth, M. J. *Macromolecules* **1997**, *30*, 3340–3348.
72. Yan, B. ; Sun, Q. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 55–58.
73. Blackwell, H. E. ; Clemons, P. A. ; Schreiber, S. L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1185–1188.
74. Egner, B. J. ; Langley, G. J. ; Bradley, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2652–2653.
75. Song, A. ; Zhang, J. ; Lebrilla, C. ; Lam, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6180–6188.
76. Wyatt, E. E. ; Fergus, S. ; Galloway, W. R. J. D. ; Bender, A. ; Fox, D. J. ; Plowright, A. T. ; Jessiman, A. S. ; Welch, M. ; Spring, D. R. *Chem. Commun.* **2006**, 3296–3298.

77. Youngquist, R. S. ; Fuentes, G. R. ; Lacey, M. P. ; Keough, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3900–3906.

78. Sarin, V. K. ; Kent, S. B. H. ; Tam, J. P. ; Merrifield, R. B. *Anal. Biochem.* **1981**, *117*, 147–157.

79. Virgilio, A. A. ; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11580–11581.

80. Chu, S. S. ; Reich, S. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 1053–1058.

81. Davies, M. ; Bonnat, M. ; Guillier, F. ; Kilburn, J. ; Bradley, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8696–8703.

82. Campbell, D. A. ; Bermak, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6039–6040.

83. Brenner, S. ; Lerner, R. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1992**, *89*, 5381–5383.

84. Ohlmeyer, M. H. ; Swanson, R. N. ; Dillard, L. W. ; Reader, J. C. ; Asouline, G. ; Kobayashi, R. ; Wigler, M. ; Still, W. C. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1993**, *90*, 10922–10926.

85. Kerr, J. M. ; Banville, S. C. ; Zuckermann, R. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2529–2531.

86. Camarero, J. ; Ayers, B. ; Muir, T. *Biochemistry* **1998**, *37*, 7487–7495.

87. Cardno, M. ; Bradley, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 135–138.

88. DiIanni Carroll, C. ; Johnson, T. O. ; Tao, S. ; Lauri, G. ; Orlowski, M. ; Gluzman, I. Y. ; Goldberg, D. E. ; Dolle, R. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 3203.

89. Fitch, W. ; Baer, T. ; Chen, W. ; Holden, F. ; Holmes, C. ; Maclean, D. ; Shah, N. ; Sullivan, E. ; Tang, M. ; Waybourn, P. ; Fischer, S. ; Miller, C. ; Snyder, L. *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 188–194.

90. Jayawickreme, C. ; Graminski, G. ; Quillan, J. ; Lerner, M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1994**, *91*, 1614–1618.

91. Carrasco, M. R. ; Fitzgerald, M. C. ; Oda, Y. ; Kent, S. B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6331–6334.

92. Heilmann, S. M. ; Rasmussen, J. K. ; Krepski, L. R. *J. Polym. Sci., A, Polym. Chem.* **2001**, *39*, 3655–3677.

93. Rasmussen, J. K. ; Heilmann, S. ; Krepski, L. *Encyclopedia of Polymer Science and Engineering*, 2nd ed. ; H.F. Mark and N. Bikales and C.G. Overberger and G. Menges : New-York, 1988 ; pp 558–571.

94. Tully, D. C. ; Roberts, M. J. ; Geierstanger, B. H. ; Grubbs, R. B. *Macromolecules* **2003**, *36*, 4302–4308.

95. Fournier, D. ; Pascual, S. ; Fontaine, L. *Macromolecules* **2004**, *37*, 330–335.

96. Taylor, L. D. ; Chiklis, C. K. ; Platt, T. E. *J. Polym. Sci., B, Polym. Lett.* **1971**, *9*, 187–190.

97. Iwakura, Y. ; Toda, F. ; Torii, Y. ; Sekii, R. *J. Polym. Sci., A-1, Polym. Chem.* **1968**, *6*, 2681–2686.

98. Lapinte, V. *Polymérisation par ouverture de cycle par métathèse de monomères hétérofonctionnels – Potentialités pour l'élaboration de copolymères greffés et de supports pour la synthèse en parallèle*, 2002, Thèse de l'Université du Maine.
99. Lapinte, V. ; Brosse, J.-C. ; Fontaine, L. *Macromol. Chem. Phys.* **2004**, *205*, 824–833.
100. Gotthardt, H. ; Huisgen, R. ; Bayer, H. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 4340–4344.
101. Peterson, D. S. ; Rohr, T. ; Svec, F. ; Fréchet, J. M. J. *Anal. Chem.* **2003**, *75*, 5328–5335.
102. Peterson, D. S. ; Rohr, T. ; Svec, F. ; Fréchet, J. M. J. *Anal. Chem.* **2002**, *74*, 4081–4088.
103. Rohr, T. ; Hilder, E. F. ; Donovan, J. J. ; Svec, F. ; Fréchet, J. M. J. *Macromolecules* **2003**, *36*, 1677–1684.
104. Tripp, J. A. ; Stein, J. A. ; Svec, F. ; Fréchet, J. M. J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 195–198.
105. Tripp, J. A. ; Svec, F. ; Fréchet, J. M. J. *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 216–223.
106. Lemêle, T. *Immobilisation d'oligopeptides sur du polypropylène préfonctionnalisé - Application à la séricine*, 1997, Thèse de l'Université du Maine.
107. Fournier, D. *Polymérisation radicalaire contrôlée par transfert d'atome (ATRP) de la diméthylvinylazlactone : application à l'élaboration de supports réactifs*, 2005, Thèse de l'Université du Maine.
108. Koshti, N. ; Naik, S. ; Parab, B. *Indian J. Chem., Sect B* **2005**, *44B*, 2555–2559.
109. Fontaine, L. ; Lemêle, T. ; Brosse, J.-C. ; Sennyey, G. ; Senet, J.-P. ; Wattiez, D. *Macromol. Chem. Phys.* **2002**, *203*, 1377–1384.
110. Xie, S. ; Svec, F. ; Fréchet, J. M. *Biotechnol. Bioeng.* **1999**, *62*, 30–35.
111. Huang, T. ; Mi, J.-Q. ; Zhang, X.-X. *J. Sep. Sci.* **2006**, *29*, 277–281.
112. Coleman, P. L. ; Walker, M. M. ; Milbrath, D. S. ; Stauffer, D. M. *J. Chromatogr. A* **1990**, *512*, 345–363.
113. Rasmussen, J. K. ; Heilmann, S. M. ; Krepski, L. R. ; Jensen, K. M. ; Mickelson, J. ; Johnson, K. Z. ; Coleman, P. L. ; Milbrath, D. S. ; Walker, M. M. *React. Polym.* **1991**, *16*, 199–212.
114. Hermanson, G. T. ; Mattson, G. R. ; Krohn, R. I. *J. Chromatogr. A* **1995**, *691*, 113–122.
115. Grabski, A. ; Rasmussen, J. ; Coleman, P. ; Burgess, R. *Appl. Biochem. Biotechnol.* **1996**, *60*, 1–17.
116. Drtina, G. J. ; Haddad, L. C. ; Rasmussen, J. K. ; Gaddam, B. N. ; Williams, M. G. ; Moeller, S. J. ; Fitzsimons, R. T. ; Fansler, D. D. ; Buhl, T. L. ; Yang, Y. N. ; Weller, V. A. ; Lee, J. M. ; Beauchamp, T. J. ; Heilmann, S. M. *React. Funct. Polym.* **2005**, *64*, 13–24.
117. Heilmann, S. M. ; Drtina, G. J. ; Haddad, L. C. ; Rasmussen, J. K. ; Gaddam, B. N. ; Liu, J. J. ; Fitzsimons, R. T. ; Fansler, D. D. ; Vyvyan, J. R. ; Yang, Y. N. ; Beauchamp, T. J. *J. Mol. Catal. B : Enzym.* **2004**, *30*, 33–42.

118. Fournier, D. ; Pascual, S. ; Montembault, V. ; Fontaine, L. *J. Polym. Sci., A, Polym. Chem.* **2006**, *44*, 5316–5328.

119. Fournier, D. ; Pascual, S. ; Montembault, V. ; Haddleton, D. M. ; Fontaine, L. *J. Comb. Chem.* **2006**, *8*, 522–530.

120. Drtina, G. J. ; Heilmann, S. M. ; Moren, D. M. ; Rasmussen, J. K. ; Krepski, L. R. ; Smith, Howell K., I. ; Pranis, R. A. ; Turek, T. C. *Macromolecules* **1996**, *29*, 4486–4489.

121. Guyomard, A. ; Fournier, D. ; Pascual, S. ; Fontaine, L. ; Bardeau, J.-F. *Eur. Polym. J.* **2004**, *40*, 2343–2348.

122. Barrier, N. *Elaboration de copolymères azlactoniques pour la chimie supportée*, 2001, Mémoire de DEA Sciences Chimiques de l'Université du Maine.

123. Fazio, R. C. ; Grasshoff, J. M. ; Taylor, L. D. *J. Polym. Sci., A, Polym. Chem.* **1992**, *30*, 329–331.

124. Arshady, R. *Adv. Mater.* **1991**, *3*, 182–190.

125. Dowding, P. J. ; Vincent, B. *Colloids Surf., A Physicochem. Eng. Asp.* **2000**, *161*, 259–269.

126. Louvet, F. ; Delplanque, L. *Les plans d'expériences : une approche pragmatique et illustrée* ; Expérimentique : Orléans, 2005.

127. Romo, A. ; Peñas, F. J. ; Sevillano, X. ; Isasi, J. R. *J. Appl. Polym. Sci.* **2006**, *100*, 3393–3402.

128. Martin, C. ; Cuellar, J. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2004**, *43*, 2093–2103.

129. Badyal, J. P. ; Cameron, A. M. ; Cameron, N. R. ; Oates, L. J. ; Oye, G. ; Steel, P. G. ; ans Diane M. Coe, B. G. D. ; Cox, R. A. *Polymer* **2004**, *45*, 2185–2192.

130. Vivaldo-Lima, E. ; Penlidis, A. ; Wood, P. E. ; Hamielec, A. E. *J. Appl. Polym. Sci.* **2006**, *102*, 5577–5586.

131. Hodge, P. ; Sherrington, D. *Polymer-supported Reactions in Organic Synthesis* ; John Wiley & Sons : New York, 1980 ; pp 469–475.

132. Alesso, S. M. ; Yu, Z. ; Pears, D. ; Worthington, P. A. ; Luke, R. W. A. ; Bradley, M. *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 631–633.

133. Li, Y. ; Fan, Y. ; Ma, J. *Polym. Degrad. Stab.* **2001**, *73*, 163–167.

134. Rana, S. ; White, P. ; Bradley, M. *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 9–15.

135. Durie, S. ; Jerabek, K. ; Mason, C. ; Sherrington, D. C. *Macromolecules* **2002**, *35*, 9665–9672.

136. Reger, T. S. ; Janda, K. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 837–840.

137. Plackett, R. ; Burman, J. *Biometrika* **1946**, *33*, 305–325.

138. Box, G. E. P. ; Hunter, J. S. *Technometrics* **1961**, *3*, 311–351.

139. Box, G. E. P. ; Hunter, J. S. *Technometrics* **1961**, *3*, 449–458.

140. Derringer, G. ; Suich, R. *J. Qual. Technol.* **1980**, *12*, 214–219.

141. Kaldor, S. W. ; Siegel, M. G. ; Fritz, J. E. ; Dressman, B. A. ; Hahn, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7193–7196.

142. Booth, R. J. ; Hodges, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4882–4886.

143. Guinó, M. ; Brulé, E. ; de Miguel, Y. R. *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 161–165.

144. Lin, C. ; Zhang, Z. ; Zheng, J. ; Liu, M. ; Zhu, X. X. *Macromol. Rapid Commun.* **2004**, *25*, 1719–1723.

145. Wang, Z. ; Luo, J. ; Zhu, X. X. *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 961–966.

146. Chen, J. ; Dixona, B. R. ; Dumas, J. ; Brittellia, D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9195–9199.

147. Coppola, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8233–8236.

148. Brown, J. F. ; Krajnc, P. ; Cameron, N. R. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2005**, *44*, 8565–8572.

149. Barby, D. ; Haq, Z. *Eur. Pat. 60138 (to Unilever)*, 1982.

150. Krajnc, P. ; Leber, N. ; Brown, J. F. ; Cameron, N. R. *React. Funct. Polym.* **2006**, *66*, 81–91.

151. Barbetta, A. ; Cameron, N. R. ; Cooper, S. J. *Chem. Commun.* **2000**, 221–222.

152. Desforges, A. ; Arpontet, M. ; Deleuze, H. ; Mondain-Monval, O. *React. Funct. Polym.* **2002**, *53*, 183–192.

153. Moine, L. ; Deleuze, H. ; Maillard, B. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7813–7816.

154. Mercier, A. ; Deleuze, H. ; Mondain-Monval, O. *Actual. Chim.* **2000**, *5*, 10–15.

155. Kun, K. A. ; Kunin, R. *J. Polym. Sci., A-1, Polym. Chem.* **1968**, *6*, 2689–2701.

156. Kaluza, Z. ; Furman, B. ; Patel, M. ; Chmielewski, M. *Tetrahedron : asymmetry* **1994**, *5*, 2179–2186.

157. Kaluza, Z. ; Furman, B. ; Chmielewski, M. *Tetrahedron : asymmetry* **1995**, *6*, 1719–1730.

158. Borsuk, K. ; Suwinska, K. ; Chmielewski, M. *Tetrahedron : asymmetry* **2001**, *12*, 979–981.

159. Lysek, R. ; Furman, B. ; Cierpucha, M. ; Grzeszczyk, B. ; Matyjasek, L. ; Chmielewski, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2377–2384.

160. Lysek, R. ; Grzeszczyk, B. ; Furman, B. ; Chmielewski, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4177–4187.

161. Elliott, M. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, *2*, 2301–2323.

162. Koch, M. A. ; Schuffenhauer, A. ; Scheck, M. ; Wetzel, S. ; Casaulta, M. ; Odermatt, A. ; Ertl, P. ; Waldmann, H. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2005**, *102*, 17272–17277.

163. Gaulon, C. *Les N-vinyl-2-oxazolidinones, nouveaux diénophiles en hétérocycloaddition [4+2] – Application à la synthèse asymétrique de N-glucosides originaux*, 2003, Thèse de l'Université du Maine.

164. Yli-Kauhaluoma, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7053–7071.

165. Feliu, L. ; Vera-Luque, P. ; Albericio, F. ; Alvarez, M. *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 521–565.

166. Stavenger, R. A. ; Schreiber, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 3417–3421.

167. Blackwell, H. E. ; Pérez, L. ; Schreiber, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 3421–3425.

168. Jorgensen, K. ; Johannsen, M. ; Yao, S. ; Audrain, H. ; Thorhauge, J. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 605–613.

169. Audrain, H. ; Thorhauge, J. ; Hazell, R. G. ; Jorgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4487–4497.

170. Johnson, J. ; Evans, D. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 325–335.

171. Evans, D. A. ; Johnson, J. S. ; Olhava, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1635–1649.

172. Nestler, H. P. ; Bartlett, P. A. ; Still, W. C. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4723–4724.

173. Koehler, A. N. ; Shamji, A. F. ; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8420–8421.

174. Kurosu, M. ; Porter, J. R. ; Foley, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 145–148.

175. Leconte, S. ; Dujardin, G. ; Brown, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 639–643.

176. Arboré, A. ; Dujardin, G. ; Maignan, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4118–4120.

177. Dujardin, G. ; Rossignol, S. ; Brown, E. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1653–1656.

178. Nguyen, Q. V. ; Leconte, S. ; Brown, E. ; Gree, D. ; Gree, R. ; Dujardin, G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2641–2650.

179. Dujardin, G. ; Rossignol, S. ; Brown, E. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4007–4010.

180. Dujardin, G. ; Rossignol, S. ; Brown, E. *Synthesis* **1998**, 763–770.

181. Dujardin, G. ; Leconte, S. ; Coutable, L. ; Brown, E. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8849–8852.

182. Gaulon, C. ; Dhal, R. ; Chapin, T. ; Maisonneuve, V. ; Dujardin, G. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4192–4202.

183. Gizecki, P. ; Dhal, R. ; Poulard, C. ; Gosselin, P. ; Dujardin, G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4338–4344.

184. Martel, A. ; Maisonneuve, V. ; Brown, E. ; Dujardin, G. *Synthesis* **2003**, 539–544.

185. Brown, H. C. ; Kim, S. C. ; Krishnamurthy, S. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1–12.

186. Paquette, L. A. *Encyclopedia of reagents for organic synthesis* ; J. Wiley & Sons : Chichester, 1995 ; pp 3180–3183.

187. Hall, D. G. ; Laplante, C. ; Manku, S. ; Nagendran, J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 698–699.

188. Manku, S. ; Laplante, C. ; Kopac, D. ; Chan, T. ; Hall, D. G. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 874–885.

189. Nefzi, A. ; Giulianotti, M. A. ; Houghten, R. A. *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 68–70.

190. Kabalka, G. W. ; Hedgecock, H. C. J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1776–1779.

191. Chaudhary, S. ; Hernandez, O. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 99–102.

192. Motawia, M. S. ; Olsen, C. E. ; Denyer, K. ; Smith, A. M. ; Moller, B. L. *Carbohydr. Res.* **2001**, *330*, 309–318.

193. Arboré, A. *Hétérocycloadditions [4+2] asymétriques de N-sulfinylimines et de sulfinylméthyloxadiènes en solution et sur support solide*, 2004, Thèse de l'Université du Maine.

194. Nicolaou, K. C. ; Winssinger, N. ; Vourloumis, D. ; Ohshima, T. ; Kim, S. C. ; Pfefferkorn, J. ; Xu, J.-Y. ; Li, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10814–10826.

195. Castro, S. ; Peczuh, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3312–3315.

196. Jensen, K. B. ; Hazell, R. G. ; Jorgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2353–2360.

197. Nguyen, T. B. ; Gaulon, C. ; Chapin, T. ; Tardy, S. ; Tatibouët, A. ; Rollin, P. ; Dhal, R. ; Martel, A. ; Dujardin, G. *Synlett* **2006**, 3255–3258.

198. Murahashi, S.-I. ; Kodera, Y. ; Hosomi, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5949–5952.

199. Bayón, P. ; de March, P. ; Figueredo, M. ; Font, J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15691–15700.

200. Watanabe, W. H. ; Conlon, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 2828–2833.

201. Okimoto, Y. ; Sakaguchi, S. ; Ishii, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1590–1591.

202. Hirabayashi, T. ; Sakaguchi, S. ; Ishii, Y. *Organic Syntheses* **2005**, *82*, 55–57.

203. Weintraub, P. M. ; King, C.-H. R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1560–1562.

204. Handerson, S. ; Schlaf, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 407–409.

205. Bosch, M. ; Schlaf, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5225–5227.

206. Brice, J. L. ; Meerdink, J. E. ; Stahl, S. S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1845–1848.

207. Gassman, P. G. ; Burns, S. J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5574–5576.

208. Gassman, P. G. ; Burns, S. J. ; Pfister, K. B. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1449–1457.

209. Eder, U. ; Sauer, G. ; Wiechert, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496–497.

210. Hajos, Z. G. ; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615–1621.

211. List, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573–5590.

212. List, B. ; Lerner, R. ; Barbas, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396.

213. List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336–9337.

214. List, B. ; Pojarliev, P. ; Biller, W. T. ; Martin, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 827–833.

215. Itoh, T. ; Nishimura, K. ; Nagata, K. ; Yokoya, M. *Synlett* **2006**, 2207–2210.

216. Benaglia, M. ; Cinquini, M. ; Cozzi, F. ; Puglisi, A. ; Celentano, G. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 533–542.

217. Giacalone, F. ; Gruttadauria, M. ; Marculescu, A. M. ; Noto, R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 255–259.

218. List, B. *Synlett* **2001**, 1675–1686.

219. Quéléver, G. ; Bihel, F. ; Kraus, J.-L. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1676–1683.

220. Mattingly, P. G. *Synthesis* **1990**, 366–368.

221. Suyama, T. ; Gerwick, W. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4541–4543.

222. Santini, R. ; Griffith, M. C. ; Qi, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8951–8954.

223. Trost, B. M. ; Van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395–422.

224. Trost, B. M. ; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921–2943.

225. Capobianco, M. ; Mezzina, E. ; Savoia, D. ; Tagliavini, E. ; Trombini, C. ; Umani-Ronchi, A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1387–1390.

226. Ciufolini, M. A. ; Bishop, M. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1463–1464.

227. Ciufolini, M. A. ; Roschangar, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12082–12089.

228. Broos, R. ; Tavernier, D. ; Anteunis, M. *J. Chem. Ed.* **1978**, *55*, 813.

229. Dujardin, G. ; Leconte, S. ; Bénard, A. ; Brown, E. *Synlett* **2001**, 147–149.

230. Effenberger, F. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 2260–2265.

231. Effenberger, F. ; Maier, R. ; Schoenwaelder, K. H. ; Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 2766–2782.