



HAL
open science

Liquides ioniques dérivés de l'histidine comme organocatalyseurs chiraux pour la réaction d'aldolisation croisée

Tony Kui

► **To cite this version:**

Tony Kui. Liquides ioniques dérivés de l'histidine comme organocatalyseurs chiraux pour la réaction d'aldolisation croisée. Chimie organique. Université Paul Sabatier - Toulouse III, 2020. Français. NNT : 2020TOU30087 . tel-03117811

HAL Id: tel-03117811

<https://theses.hal.science/tel-03117811>

Submitted on 21 Jan 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THÈSE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par :
Université Toulouse 3 Paul Sabatier (UT3 Paul Sabatier)

Présentée et soutenue par

Tony Kui

Le 08 juillet 2020

Liquides ioniques dérivés de l'histidine comme organocatalyseurs chiraux pour la réaction d'aldolisation croisée

Ecole doctorale : SDM-SCIENCES DE LA MATIERE- Toulouse

Spécialité : Chimie moléculaire

Unité de recherche :

UMR 5068 – Laboratoire de Synthèse et Physico-Chimie de Molécules d'Intérêt Biologique

Directeur de Thèse :

Pr Frédéric Guillen – Université Toulouse 3 Paul Sabatier

Membres du jury :

Pr Giang Vo-Thanh - Univ. Paris-Saclay (Rapporteur)

Pr Constantieux Thierry - Univ. Marseille (Rapporteur)

Pr De Viguerie Nancy - Univ. Paul Sabatier III (Examineur)

Dr Baudoux Jérôme – Univ. Caen (Examineur)

Pr Guillen Frédéric - Univ. Paul Sabatier III (Directeur de thèse)

Remerciements

J'aimerais tout d'abord exprimer mes remerciements aux membres du jury pour avoir accepté d'évaluer ces travaux de thèse. Merci à Monsieur Giang Vo-thanh (Professeur à l'université Paris Saclay), Constantieux Thierry (Professeur à l'université de Marseille) et De Viguerie Nancy (Professeur à l'université Paul Sabatier III) pour avoir accepté de juger ce travail.

Je remercie l'école doctorale de Toulouse (EDSDM) de m'avoir accordé un financement pour ces travaux effectués au sein du Laboratoire de Synthèse et Physico-Chimie de Molécules d'Intérêt Biologique (LSCPMIB).

Je tiens à remercier mon encadrant de thèse, le Pr. Frédéric Guillen de m'avoir accueilli au sein de son équipe (MoNALISA) et d'avoir encadré mes travaux de thèse. Je le remercie de son aide et de sa patience au cours de ces 3 années, surtout pendant les périodes de préparation des oraux et de la rédaction de mon manuscrit.

J'ai beaucoup appris au cours de cette thèse...

J'adresse mes sincères remerciements à tous les membres du laboratoire pour leur aide au quotidien.

J'aimerais aussi remercier Tessa Castellan, une personne formidable que j'ai connue durant ces 2 années. Merci, pour tous tes conseils en chimie. J'ai énormément appris grâce à toi surtout à faire la vaisselle de la verrerie. Tu m'as toujours encouragé à ne pas abandonner, tu me disais toujours que j'étais presque au bout de ma thèse et que cela sera bientôt fini.

Tout particulièrement, je voudrais remercier mes collègues de paillasse et le 2^{ème} étage qui ont aussi dû supporter ma présence au labo (et mes goûts musicaux) : Claire Blanger aka madame agacée, merci pour ta patience, ton amitié et tes pâtisseries !!!!!, Merci à Jean-GUIGUI, pour les moments passés autour d'un bon magret de canard ! Merci à Pierre Mas le stagiaire MOLOTOV

4. Mylan Tran, la VIET ! Merci pour les repas que tu m'as préparés pendant ma rédaction de thèse, encore merci pour ces moments partagés surtout niveau culinaire et pour les KARAOQUES. Je remercie pleins d'autres personnes avec qui j'ai partagé des moments inoubliables, VIVE LA TEAM petite Carotte. Arrivés en envahisseurs dans MON labo (plutôt celui de Tessa), ils m'ont appris l'art de la patience et du compromis, en particulier, encore une fois, dans le domaine des goûts alimentaires, team Mayonnaise. Grâce à eux, j'aurais au moins appris à manger sainement ou pas encore. Et la toute dernière, Crystalle Chardet, merci pour ta bonne humeur. Vous allez tous me manquer.

Je remercie tout particulièrement Thifanie Christine, le petit caca. Elle a su m'émouvoir par sa gentillesse, ses mots réconfortants et par ses attentions. L'une de mes plus belles rencontres au laboratoire. J'ai apprécié chaque moment passé en sa compagnie, en particulier ces moments de GEEKAGE et de fous rires que nous avons partagés.

Je tiens tout particulièrement à remercier ma famille de m'avoir encouragé et soutenu. Surtout ma maman chérie, à elle, que je dois tout.

En dernier lieu mais occupant la première place dans mon cœur, je remercie **Catherine HUA**, mon univers, ma chérie d'amour, que j'aime plus que tout au monde. Merci pour ton soutien et ton affection et surtout ta patience. C'est grâce à tes bons conseils et à ta motivation que j'ai pu réaliser un grand nombre de projets et que j'en suis arrivé là. Les mots ne suffisent pas pour lui exprimer ma profonde gratitude. Elle a été mon pilier, l'épaule sur laquelle j'ai pu me reposer toutes ces années ... Merci ... Merci d'être là pour moi ... Je te dédie ce manuscrit, toi qui m'as fait confiance.

Je terminerai en pensant, sans les nommer à tous ceux que j'ai croisé sur mon chemin et qui ont contribué à rendre possible mon parcours.

SOMMAIRE

SOMMAIRE	1
ABREVIATIONS ET ACRONYMES	5
INTRODUCTION GENERALE	7
CHAPITRE I : L'ORGANOCATALYSE : AMINOCATALYSE ASYMETRIQUE	11
1. Généralités sur la catalyse	12
2. Introduction à l'organocatalyse	13
2.1. L'essor de l'aminocatalyse asymétrique	17
3. Les modes d'activation	22
3.1. Activation énamine	23
3.2. Activation énamine : stéréosélectivité	25
3.3. Cas particulier : l'utilisation d'une hydroxycétone	29
3.4. Activation iminium	31
3.5. Activation SOMO	33
4. La réaction d'aldolisation croisée énantiosélective	34
4.1. La réaction d'aldolisation intramoléculaire	35
4.2. La réaction d'aldolisation intermoléculaire	37
4.2.1. Cas particulier : Utilisation d'un aminocatalyseur contenant une amine primaire	41
4.2.2. Utilisation de catalyseur sur support	45
4.2.2.1. Catalyse sur support solide	45
4.2.2.2. Catalyse sur support soluble	47
5. Conclusion	50
CHAPITRE 2 : GENERALITES : LIQUIDES IONIQUES	53
1. Définition des liquides ioniques	54
2. Nomenclature	56
3. Propriétés physico-chimiques des liquides ioniques	57
3.1. Densité	58
3.2. Température de fusion	59
3.2.1. Nature du cation	59

3.2.2.	Nature de l'anion	60
3.2.3.	Longueurs de la chaîne alkyle	61
3.3.	Pression vapeur saturante	62
3.4.	Viscosité	62
3.5.	Polarité	64
3.6.	Solubilité	65
3.7.	Stabilité thermique	65
4.	Synthèse de liquides ioniques	66
4.1.	Réaction de quaternisation	67
4.2.	Réaction d'échange d'anions (métathèse d'anion)	67
5.	Applications des liquides ioniques	68
5.1.	Electrochimie	69
5.2.	Applications industrielles	69
5.3.	Application en synthèse	71
5.3.1.	Synthèse asymétrique	71
5.3.2.	Catalyse asymétrique	72
5.3.2.1.	Catalyse organométallique	72
5.3.2.2.	Catalyse enzymatique	74
5.3.2.3.	Organocatalyse	75
5.3.2.3.1.	Organocatalyse sur support ionique	78
6.	Conclusion	83

CHAPITRE 3 : ELABORATION D'ORGANOCATALYSEURS CHIRAUX SUR SUPPORT IONIQUE A BASE D'HISTIDINE85

1.	Stratégie de la construction des organocatalyseurs chiraux	86
2.	Résultats et discussion	89
2.1.	Synthèse de la plateforme histidinium	89
2.1.1.	Formation de l'ester méthylique	89
2.1.2.	Formation de l'urée cyclique	90
2.1.3.	Alkylation en position N-1	91
2.1.4.	Ouverture de l'urée cyclique et protection en position N-3	92
2.1.5.	Alkylation en position N-2	93
2.1.6.	Métathèse d'anion	94
2.2.	Formation de sels histidinium de types dérivés aminoacide	95

2.2.1.	Déprotection totale du sel histidinium.....	95
2.2.2.	Déprotection sélective en position <i>N</i> -terminale	97
2.2.3.	Déprotection sélective en position <i>C</i> -terminale	100
2.3.	Choix du partenaire acide aminé.....	101
2.3.1.	Synthèse de la <i>N</i> -Boc-(<i>L</i>)-proline 109.....	101
2.3.2.	Synthèse de la <i>N</i> -Boc-(<i>L</i>)-alanine 110	102
3.	Synthèse de dérivés peptidiques	102
3.1.	Rappel bibliographique	102
3.1.1.	Les peptides : structure et nomenclature	102
3.1.2.	La synthèse peptidique.....	103
3.1.3.	Activation de l'extrémité <i>C</i> -terminale	103
3.1.4.	Les agents de couplage	104
4.	Formation de dérivés dipeptides	107
4.1.	Le couplage peptidique.....	107
4.2.	Déprotection sélective des composés 115 et 116 en position <i>N</i> -terminale	109
4.3.	Déprotection totale des sels 114 et 115.....	111
5.	Formation de tripeptide.....	114
5.1.	Formation des dipeptides linéaires	114
5.2.	Couplage peptidique entre le composé 127 et la plateforme histidinium 105	118
5.3.	Déprotection sélective du composé 129 en position <i>N</i> -terminale	119
6.	Conclusion	120

CHAPITRE 4 : APPLICATION SUR LA REACTION D'ALDOLISATION CROISEE 122

1.	Réaction d'aldolisation croisée énantiosélective en milieu organique.....	123
1.1.	Catalyse avec les composés possédant une fonction ester méthylique	125
1.1.1.	Catalyse avec le dérivé aminoester 107	126
1.1.2.	<i>Influence de l'ajout d'un additif</i>	128
1.1.3.	Catalyse avec les dérivés dipeptides 116 et 119	129
1.1.4.	Catalyse avec le dérivé tripeptide 131	131
1.2.	Catalyse avec les composés possédant une fonction acide carboxylique libre	132

1.2.1.	Catalyse avec le dérivé aminoacide 102	132
1.2.2.	Catalyse avec le dérivé dipeptide 120	133
1.2.2.1.	Influence du solvant	134
1.2.2.2.	Influence de la charge catalytique	134
1.2.2.3.	Influence de l'ajout d'un additif sur la réaction	135
1.2.3.	Catalyse avec le dérivé dipeptide 121	137
1.2.3.1.	Influence du solvant sur la réactivité.....	138
1.2.3.2.	Etude sur l'Influence du substituant de l'aldéhyde.	140
1.2.3.3.	Influence de la nature de la cétone	142
2.	Réaction d'aldolisation en milieu liquide ionique	145
2.1.	Catalyse par le composé 121 en milieu ionique	145
2.1.1.	Utilisation de liquides ioniques contenant l'anion NTf ₂ ..	145
2.1.2.	Catalyse avec des liquides ioniques contenant un anion différent	147
2.1.3.	Influence de l'effet électronique de l'aldéhyde	148
2.1.4.	Catalyse entre le benzaldéhyde et l'acétone dans différents liquides ioniques	150
2.2.	Essais de catalyse avec le composé 120	151
2.3.	Recyclage du catalyseur supporté 120	153
2.3.1.	Etude sur l'influence de la charge catalytique.....	156
3.	Conclusion	158
	CONCLUSION GENERALE	161
	PARTIE EXPERIMENTALE.....	165
	ANNEXES.....	205

ABREVIATIONS ET ACRONYMES

ala	alanine
BOC	<i>N</i> - <i>tert</i> -butoxycarbonyle
BOP	hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxytris(diméthylamino) phosphonium
Conv	conversion
cP	centipoise
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
DIPEA	diisopropyléthylamine
dr	diastéréosélectivité
ee	excès énantiomérique
eq	équivalent
gly	glycine
HATU	hexafluorophosphate de 2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tétraméthylaminium
HCl	acide chlorhydrique
HOAt	1-hydroxy-7-azabenzotriazole
HOBt	1-hydroxybenzotriazole
LI	liquide ionique
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital (Orbitale vide de plus basse énergie)
n.d	non déterminé
PEG	poly(éthylèneglyvol)
Pro	proline
PyBOP	hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxytri(pyrrolidino) phosphonium
Rdt	rendement
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
SFC	chromatographie en phase supercritique

SOMO	Singly Occupied Molecular Orbital (Orbitale moléculaire occupée par un seul electron)
t.a.	température ambiante
TBS	<i>Tert</i> -butylsilyle
TBTU	Tétrafluoroborate de O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tétraméthyluronium
TFA	Acide trifluoroacétique
T _f	Température de fusion
T _R	Temps de rétention
TMS	Triméthylsilyle
Tol	Toluène

INTRODUCTION GENERALE

Depuis le milieu du XX^{ème} siècle, l'intérêt de la communauté scientifique pour la formation de molécules chirales par des méthodes de synthèses simples, efficaces et respectueuses de l'environnement n'a cessé de croître. Il existe diverses méthodes d'obtention de molécules optiquement pures. Parmi ces méthodes, la catalyse asymétrique est un outil de plus en plus répandu et utilisé employant le minimum d'auxiliaire chiral. En particulier, l'aminocatalyse permet la fonctionnalisation de composés carbonylés de façon régio- et stéréosélective à partir de réactifs faciles d'accès par activation énamine ou iminium.

De plus, un des défis de la chimie organique est de réaliser des synthèses plus respectueuses pour l'environnement. Dans ce contexte, l'intérêt des chimistes organiciens s'est porté ces dernières années sur le remplacement de l'usage de solvants organiques volatils. Certains ont proposé de développer des réactions sans solvant ou d'autres ont envisagé l'utilisation de solvants alternatifs comme l'eau, le CO₂ supercritique, les solvants perfluorés ou les liquides ioniques.¹ Parmi ces choix, les liquides ioniques se sont révélés être intéressants du fait de leurs nombreuses propriétés avantageuses et de leur capacité à être également utilisés en tant que support soluble.

L'objectif qui m'a été confié au cours de cette thèse consistait en l'élaboration de nouveaux catalyseurs chiraux peptidiques à partir d'une plateforme mise en place au sein de notre équipe. Le but par la suite était d'évaluer leur activité catalytique en milieu organique et ionique sur une réaction modèle : la réaction d'aldolisation croisée énantiosélective.

La plateforme que l'on nommera plateforme « histidinium » a été réalisée à partir d'un acide aminé naturel, la (S)-histidine. Cette plateforme jouera le rôle de support pour nos catalyseurs et permettra son recyclage par immobilisation dans le milieu réactionnel via la partie ionique. Avoir un support

¹ Sheldon, R. A. *Green Chem.*, **2005**, *7*, 267-278.

soluble permet de recycler le catalyseur et donc de s'affranchir des inconvénients d'une charge catalytique élevée en organocatalyse.

A partir de cette plateforme, trois voies de synthèse de peptides sont envisageables, la première (notée voie **A**, sur la Figure 1 ci-dessous) étant la formation du peptide sur la position C-terminale de la plateforme, la deuxième (voie **B**) étant la formation du peptide sur la position N-terminale et la dernière (voie **C**) sur les deux positions N- et C-terminale. Ces nouveaux catalyseurs ainsi synthétisés pourront être étudiés sur la réaction d'aldolisation croisée.

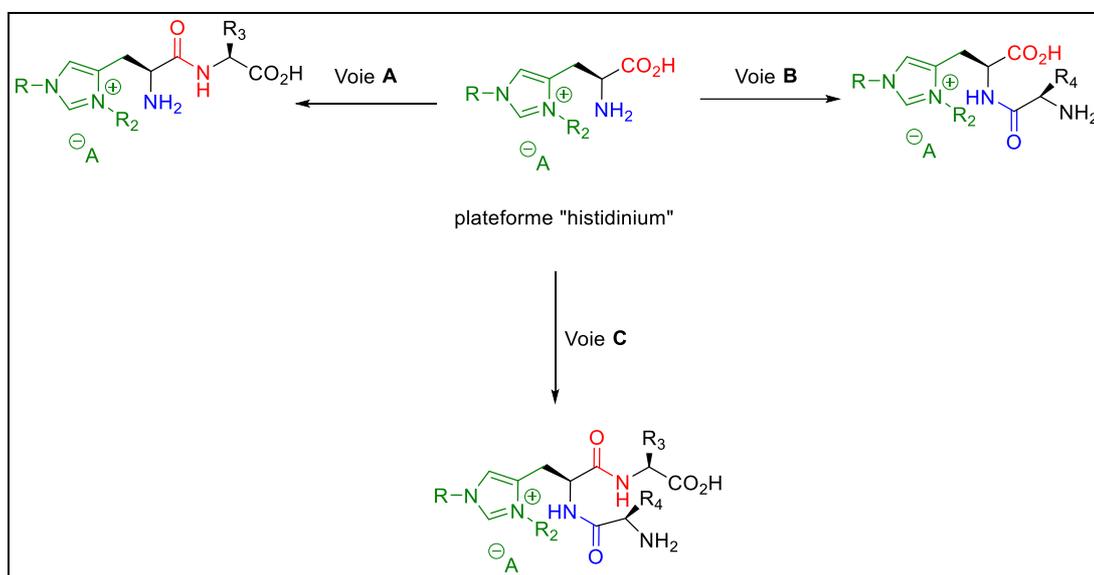


Figure 1: Voies de synthèse pour la formation de peptides

Le travail, présenté dans ce manuscrit, est organisé en quatre chapitres.

Le premier chapitre sera focalisé sur l'état de l'art de l'organocatalyse, plus particulièrement de l'aminocatalyse énantiosélective sur la réaction d'aldolisation avec l'utilisation de peptide comme catalyseur.

Le deuxième chapitre se concentrera sur l'étude bibliographique des liquides ioniques. Il contient une description de leurs propriétés physico-chimiques et de leurs applications en synthèse asymétrique.

La troisième partie sera consacrée à l'élaboration de nouveaux catalyseurs supportés sur support ionique à partir d'un acide aminé, la (S)-histidine.

Le quatrième chapitre sera dédié à l'évaluation catalytique des organocatalyseurs synthétisés sur une réaction modèle qui est la réaction d'aldolisation croisée en milieu organique et ionique. La recyclabilité des organocatalyseurs sera également étudiée.

CHAPITRE I :
L'ORGANOCATALYSE :
AMINOCATALYSE ASYMETRIQUE

1. Généralités sur la catalyse

La catalyse est un processus qui accélère une réaction chimique. En activant un ou plusieurs réactifs, le catalyseur ne modifie pas l'équation bilan de la réaction, mais le chemin réactionnel suivi : l'état de transition est remplacé par un autre, dont l'énergie d'activation est moins élevée. La réaction nécessite ainsi moins d'énergie pour s'effectuer. De plus, le catalyseur peut favoriser un produit plutôt qu'un autre et même contrôler la stéréosélectivité de la réaction. Cela implique que l'un des chemins réactionnels est favorisé par rapport aux autres ce qui se traduit par une sélectivité de la réaction en faveur du produit issu de cet état de transition.

La catalyse, et tout particulièrement la catalyse asymétrique, a connu un développement considérable au cours des dernières décennies. Cet essor est dû à l'utilisation d'une faible quantité d'espèce chirale en tant que catalyseur, tout en étant en accord avec deux prérequis qui ont façonné la synthèse organique récente : la nécessité croissante d'obtenir des molécules chirales complexes de manière simple, rapide et efficace, et celle d'établir des méthodologies synthétiques plus respectueuses de l'environnement.

La catalyse moléculaire peut être divisée en plusieurs catégories dépendant de la nature de la molécule employée comme catalyseur : par exemple, la biocatalyse, un mime des processus chimiques cellulaires et qui emploie des enzymes^{2, 3} comme catalyseurs ; la catalyse organométallique qui a recours à un centre métallique coordonné à un ou plusieurs ligands^{4,5,6} et l'organocatalyse qui utilise de petites molécules organiques comme catalyseurs.^{7,8,9}

² Bezborodov A., Zagustina N., *Appl. Biochem. Microbiol.*, **2016**, 52, 237-249.

³ Narancic T., Davis R., Nikodinovic-Runic J., O'Connor K., *Biotechnol. Lett.*, **2015**, 37, 943-954.

⁴ Cherney A., Kadunce N., Reisman S., *Chem. Rev.* **2015**, 115, 9587-9652

⁵ Kuzmina O., Steib A., Moyeux A., Cahiez G., Knochel P., *Synthesis*, **2015**, 47, 1696-1705

⁶ Engle K., Yu J.-Q., *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 8927-8955.

⁷ Dalko P., Moisan L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 3726-3748.

⁸ Pellissier H., *Tetrahedron*, **2016**, 72, 3133-3150.

⁹ Holland M., Gilmour R., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, 54, 3862-3871.

Dans ce chapitre, on s'intéressera plus particulièrement à l'organocatalyse dont les avantages sont multiples. L'absence de métal de transition dans le catalyseur permet d'éviter tout risque de contamination du produit par des traces de ce métal, contrairement à ce que l'on observe avec la catalyse organométallique. Les organocatalyseurs sont souvent aisément disponibles, peu onéreux et stables en milieu aérobie (O₂). De plus, ils sont en général moins substrat-dépendant, et plus facilement accessibles sous leurs deux formes énantiomères, que les enzymes. Parmi leurs utilisations possibles, la création asymétrique de liaisons carbone-carbone, permettant l'accès à des chaînes carbonées fonctionnalisées et à des molécules biologiquement actives, est devenue de plus en plus courante. C'est notamment le cas des réactions d'aldolisation, de Mannich, de Michael, de Morita-Baylis-Hillman ou de cycloadditions organocatalysées.

2. Introduction à l'organocatalyse

Les organocatalyseurs sont de petites molécules organiques capables d'activer différentes fonctions chimiques grâce à leur(s) site(s) chimique(s) appelé(s) notamment site catalytique. Les différents modes d'activation peuvent être classés selon leur nature chimique (base de Lewis, base de Brønsted,¹⁰ acide de Brønsted, acide de Lewis^{11,12}). Cette classification a été introduite par Benjamin List en 2005.¹³ Contrairement aux trois autres modes d'activation, les bases de Lewis se lient de manière covalente au substrat à activer.

Certains catalyseurs sont dits « multifonctionnels », c'est-à-dire qu'ils présentent deux ou plusieurs groupements fonctionnels distincts capables

¹⁰ Ting A., Goss J. M., McDougal N. T., Schaus S. E., *Asymmetric Organocatalysis*, **2009**, 145-200.

¹¹ Sereda O., Tabassum S., Wilhelm R., *Asymmetric Organocatalysis*, **2009**, 349-393.

¹² Werner T., *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, 351, 1469-1481.

¹³ Seayad J., List B., *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, 3, 719-724.

d'interagir soit en tant qu'acide soit en tant que base avec les substrats mis en jeu.

Il existe plusieurs grandes familles de catalyseurs organiques chiraux, telles que les acides phosphoriques, les carbènes *N*-hétérocycliques (NHC), les (thio)urées ou les amines telles que les alcaloïdes, les acides aminés ou les peptides (Figure 2). Ces derniers sont au cœur des travaux décrits dans ce manuscrit.

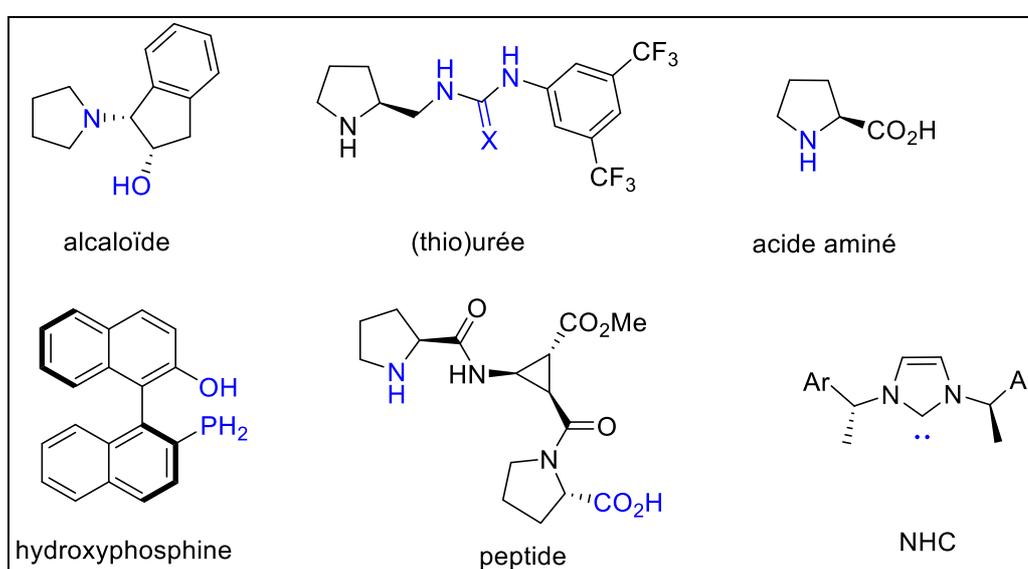


Figure 2: Exemples d'organocatalyseurs chiraux

En 1912, Georg Breding¹⁴ a utilisé des alcaloïdes naturels issus du quinquina, la (-)-quinine **4** ou son stéréoisomère la (+)-quinidine, comme catalyseur pour la réaction d'addition de l'acide cyanhydrique **2** sur le benzaldéhyde **1** (Schéma 1).

¹⁴ Breding G., Fiske P.S., *Biochem.* **1912**, 46, 7-9.

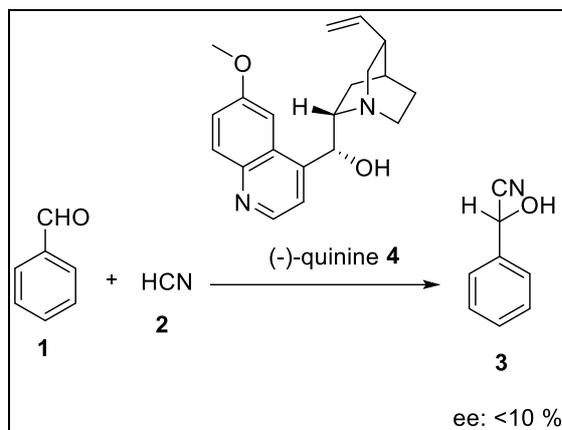


Schéma 1: Exemple d'addition de l'acide cyanhydrique **2** sur le benzaldéhyde **1** catalysée par la (-)-quinine **4**

Même si cette réaction conduit au produit **3** avec un faible excès énantiomérique (<10 %), elle constitue le premier exemple de catalyse énantiométrique induite par de petites molécules organiques chirales.

Il a ensuite fallu attendre l'année 1960, pour que Horst Pracejus¹⁵ publie l'addition du méthanol sur le méthyl phénylcétène **5** en présence de la O-acétylquinine **6** comme catalyseur, conduisant à l'ester méthylique **7** avec une conversion quasi-totale (99%) et une bonne énantiométrie (ee à 74%) (Schéma 2).

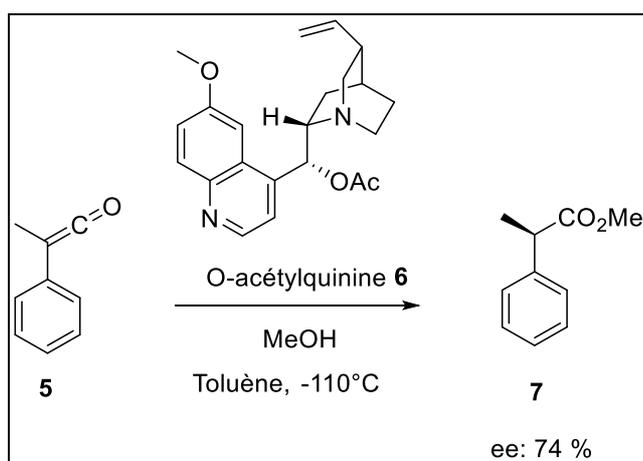


Schéma 2: Addition du méthanol sur le composé **5** catalysée par la O-acétylquinine **6**

¹⁵ Pracejus H., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1960**, 634, 9-22.

Le dernier exemple significatif est celui qui a été rapporté indépendamment par Eder, Sauer et Wiechert¹⁶ (en 1971) et également par Hajos et Parrish¹⁷ (en 1974). Leurs travaux concernaient l'étude de la réaction d'aldolisation intramoléculaire de la tricétone **9** prochirale catalysée par un acide aminé naturel, la (S)-proline **8** (Schéma 3).

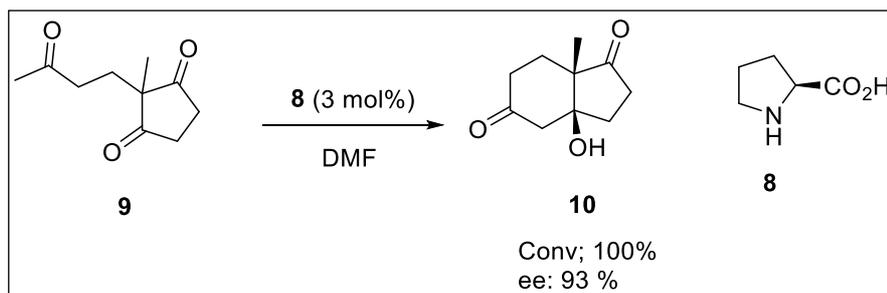


Schéma 3: Réaction d'annélation de Robinson catalysée par la proline

Seulement 3 mol% de catalyseur **8** est nécessaire pour permettre une conversion totale ainsi que l'obtention du produit **10** avec un excellent excès énantiomérique allant jusqu'à 93 %. Hajos et Parrish ont considéré qu'il s'agissait d'un exemple simplifié d'un système biologique où la (S)-proline jouerait le rôle d'une enzyme. Malgré quelques exemples, l'organocatalyse n'a été perçue comme un domaine à part entière qu'à partir des travaux de Barbas, Lerner et List.¹⁸ La L-proline a alors été utilisée pour catalyser la réaction d'aldolisation dans sa version intermoléculaire, entre la cétone **11** et l'isobutyraldéhyde **12** (Schéma 4).

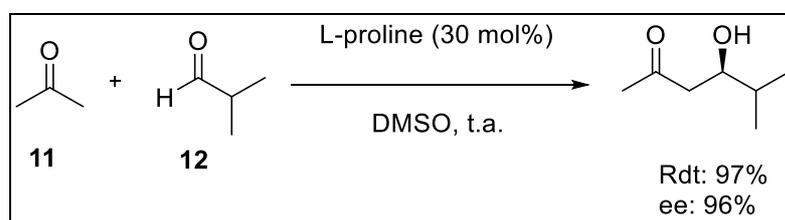


Schéma 4: Réaction d'aldolisation intermoléculaire catalysée par la proline.

¹⁶ Sauer U., Eder R., Wiechert G., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1971**, 10, 496-497.

¹⁷ Hajos Z. G., Parrish D. R., *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 1615-1621.

¹⁸ List B., Lerner R., Barbas C., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 2395-2396.

Le terme « organocatalyse », introduit la même année par MacMillan, a permis de conceptualiser cette méthode.¹⁹

Depuis, le nombre de publications comportant le mot-clé « Organocatalysis » a évolué de manière significative pour atteindre plus de 10 000 références. Après une très forte augmentation pendant une dizaine d'année, le nombre de publications se maintient au-dessus de 1200 publications par ans depuis 2012 (Figure 3). L'engouement récent pour cette méthodologie a été accentué par un fort besoin sociétal de développer des procédés plus respectueux de l'environnement.

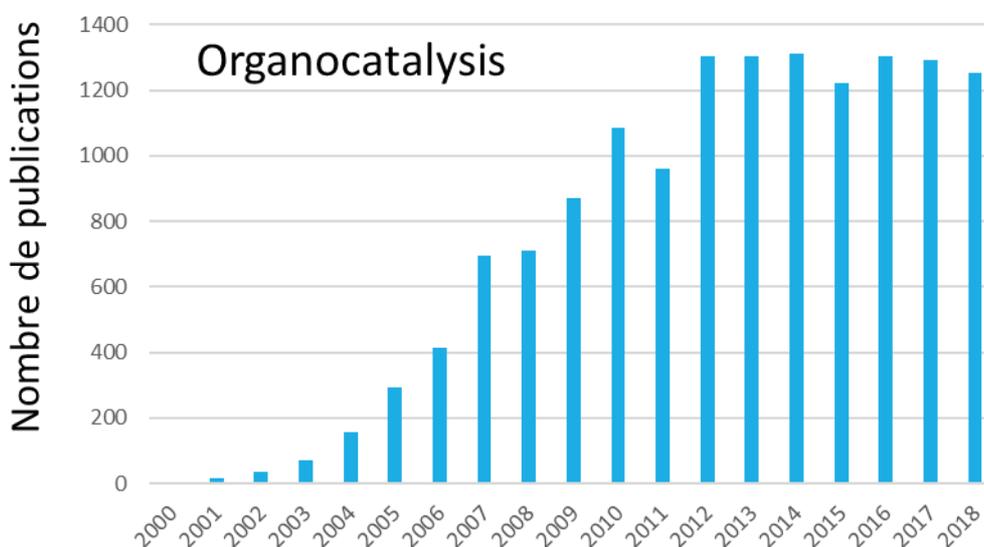


Figure 3: Graphique représentant le nombre de publications avec le mot-clé « organocatalysis » en fonction du temps déterminé à partir de la base de données Scifinder effectué en Avril 2019

2.1. L'essor de l'aminocatalyse asymétrique

Les amines primaires et secondaires sont les principales bases de Lewis utilisées en catalyse asymétrique. Classiquement, des acides de Lewis sont utilisés pour activer les dérivés carbonylés (AlCl_3 , BF_3 , ZnCl_2 ...) mais l'aminocatalyse s'est imposée comme étant une méthode de choix pour la fonctionnalisation des aldéhydes et des cétones. L'avantage d'utiliser un

¹⁹ MacMillan D. W., *Nature*, **2008**, 455, 304-308.

un catalyseur azoté est qu'il permet, en plus d'accélérer la réaction, d'avoir une application en synthèse asymétrique.²⁰ L'utilisation des amines chirales a donc permis la fonctionnalisation énantiosélective des composés carbonyles, permettant ainsi la création de liaisons C-X (X = H, C, N, O, S..).

L'aminocatalyse asymétrique n'a vraiment commencé à se développer qu'au début du XXI^{ème} siècle, malgré quelques travaux pionniers au cours du XX^{ème} siècle.²¹ Son essor a été notamment initié par les travaux du groupe de Barbas,¹⁸ dans une réaction d'aldolisation intermoléculaire entre l'acétone et différents aldéhydes employant comme aminocatalyseur, la (S)-proline (Schéma 5).

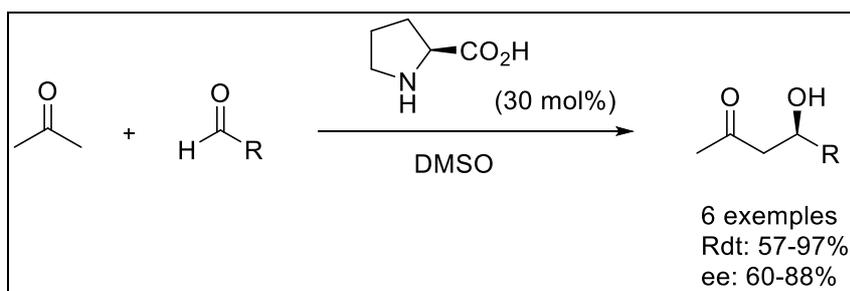


Schéma 5: Réaction d'aldolisation croisée catalysée par la proline.

Les produits d'aldolisations ont été obtenus avec de bons excès énantiomériques allant jusqu'à 88%.

Dans cette réaction, l'équipe de Barbas explique la formation du produit d'aldolisation par une activation nucléophile qu'ils nomment activation énamine (Schéma 6).

²⁰ MacMillan D. W. C., Lelais G., *Aldrichimica Acta.*, **2006**, 39, 79-87.

²¹ List B., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 1730-1734.

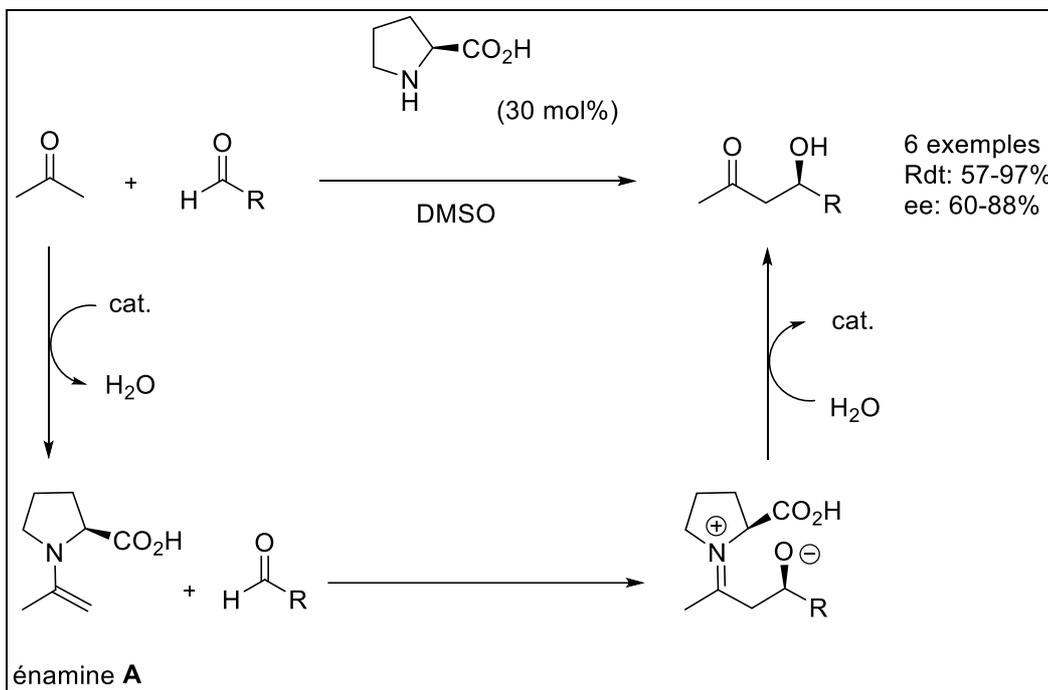


Schéma 6: Activation énamine

Barbas *et al.* ont utilisé la proline pour catalyser une aldolisation croisée énantiosélective. La proline se condense sur l'acétone pour former après prototropie, un intermédiaire énamine **A**. Cet intermédiaire **A** s'additionne alors sur l'aldéhyde de façon stéréosélective, donnant le produit final après régénération du catalyseur par hydrolyse.

Par contre le groupe de MacMillan²² a employé un catalyseur de type imidazolidinone sur un aldéhyde α,β -insaturé conduisant à la formation d'un intermédiaire de type iminium différent de celui observé avec la proline : on parle dans ce cas d'activation iminium (Schéma 7).

²² Ahrendt K., Borths C., MacMillan D., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 4243-4244.

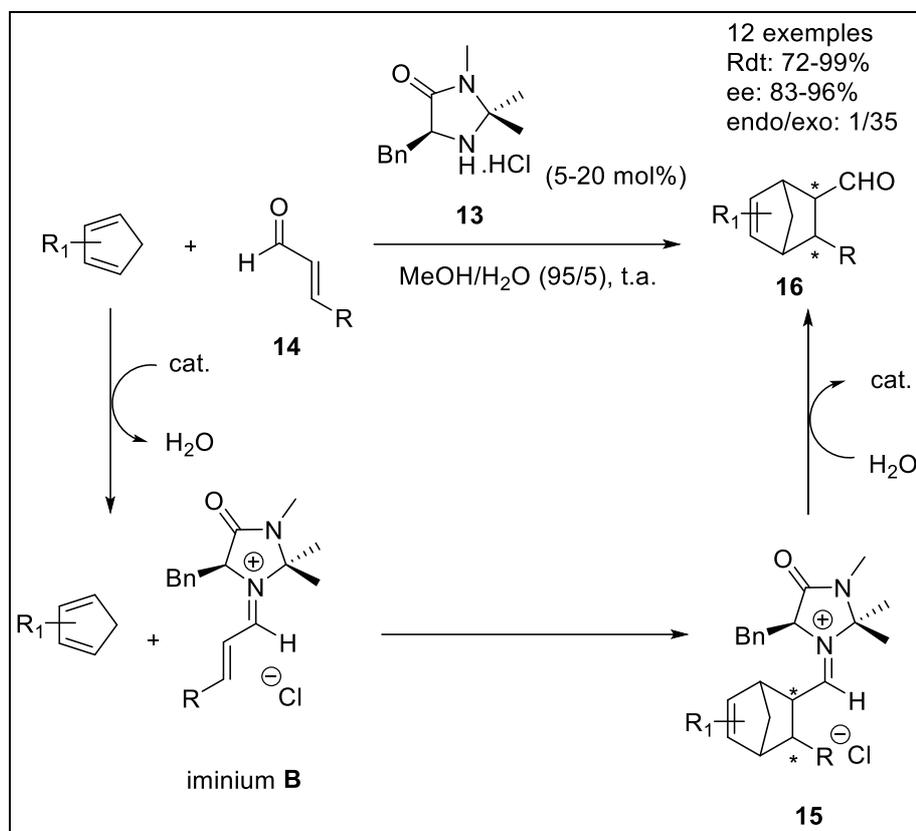


Schéma 7: Activation iminium

Le groupe de MacMillan a décrit l'utilisation d'une imidazolidinone **13** comme catalyseur nommé couramment catalyseur de MacMillan pour une cycloaddition de Diels-Alder asymétrique. Le diénophile réactif n'est pas l'aldéhyde α,β -insaturé **14** mais l'intermédiaire iminium **B** issu de la condensation de l'imidazolidinone **13** sur cet aldéhyde **14**. Le cycloadduit énantiométrique **15** obtenu est hydrolysé pour former le produit final **16** et régénérer le catalyseur. Ces deux réactions, donnant de très bons résultats, ont ainsi lancé le développement de cette branche de la catalyse asymétrique. Suite à ces travaux, les activations iminium et énamine ont été appliquées à de nombreuses réactions. De nouveaux modes d'activation (diénamine, triénamine, iminium vinilogue) ont également été développés^{23,24} (Schéma 8).

²³ Bertelsen S., Marigo M., Brandes P., Dinér P., Jørgensen K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 12973-12980.

²⁴ Silvi M., Cassani C., Moran A., Melchiorre P., *Helv. Chim. Acta.*, **2012**, 95, 1985-2006.

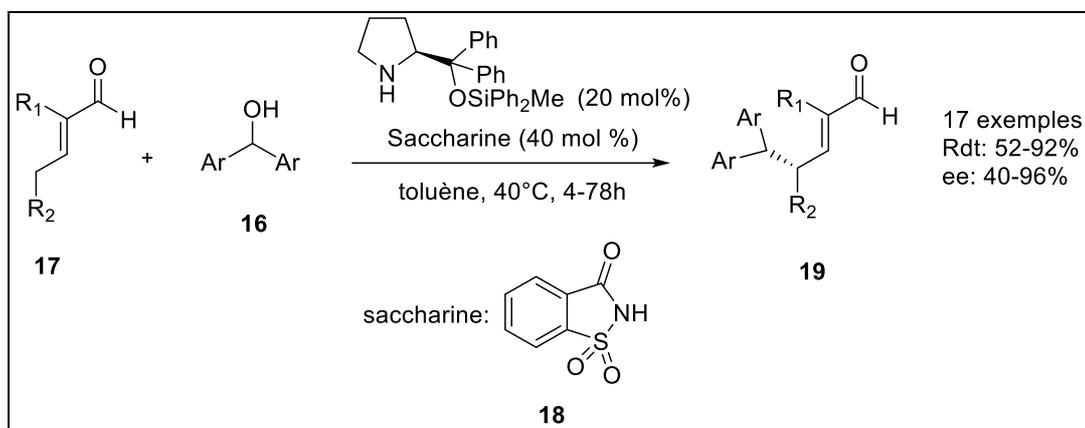


Schéma 8: Exemple d'activation diénamine catalysée par le composé un dérivé de la proline

Dans la réaction d'addition d'un nucléophile **16** sur un aldéhyde α,β -insaturé **17**, l'utilisation de la saccharine **18** permet la protonation de l'alcool conduisant au départ d'une molécule d'eau et à la formation d'un carbocation stabilisé par les deux groupements aromatiques.²³ Ce carbocation sert alors d'électrophile sur lequel la diénamine peut s'additionner, et ce exclusivement en position γ . Après régénération du catalyseur, le produit **19** issu de la réaction est obtenu avec, le plus souvent, de très bons rendements et d'excellents excès énantiomériques.

L'utilisation des acides aminés ou de leurs dérivés est très efficace dans diverses réactions, néanmoins ces catalyseurs restent assez simples. Il existe plusieurs limitations telles qu'une charge catalytique élevée ou des durées de réaction longue. Afin de pallier ces limitations, il est possible d'envisager de modifier la structure du catalyseur en la rendant plus fonctionnalisée pour apporter une ou des interactions supplémentaires. Afin d'accroître le niveau de complexité des mécanismes catalytiques, des organocatalyseurs multifonctionnels, tels que les peptides, ont été introduits pour activer plusieurs substrats grâce à différents sites d'activation. A l'instar de la L-Proline, ils ont montré un potentiel tout à fait intéressant en tant qu'organocatalyseurs

chiraux.^{25,26,27,28} Cela permet de complexifier la structure du catalyseur **20** par une simple réaction de couplage peptidique et d'augmenter son activité, permettant ainsi de réduire la charge catalytique²⁹ (Schéma 9).

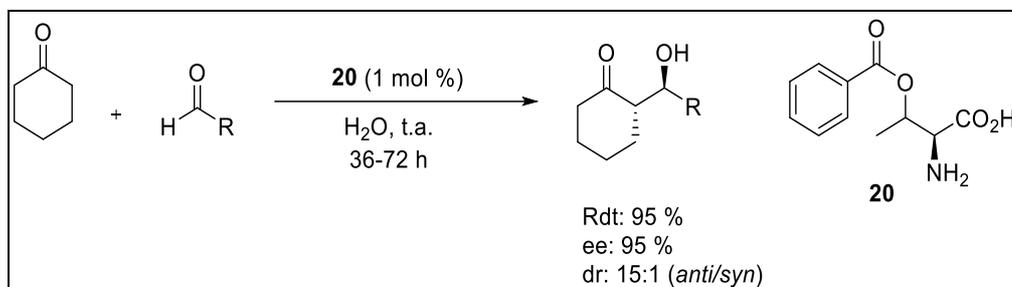


Schéma 9: Réaction d'aldolisation catalysée par un dérivé peptide **20**

Dans ce cadre, les peptides ont été employés comme aminocatalyseurs asymétriques depuis plus d'une décennie. Résistants à l'air et l'eau, ils ne nécessitent donc pas de précautions particulières lors de leur utilisation, et sont compatibles avec un grand nombre de conditions réactionnelles. Ils donnent le plus souvent de très bons résultats, en particulier concernant l'énantiosélectivité de la réaction qu'ils catalysent.³⁰ Tout ceci en fait des catalyseurs de choix. Les travaux décrits dans ce manuscrit se concentreront sur l'utilisation de dérivés peptidiques en aminocatalyse asymétrique.

3. Les modes d'activation

Trois grands modes d'activation sont actuellement admis : l'activation via une énamine ou via un iminium et l'activation SOMO.

²⁵ Inoue S., *Adv. Polym. Sci.*, **1976**, 21, 78-106.

²⁶ Horstmann T. E., Guerin D. J., Miller S. J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 3635-3638.

²⁷ Mennen S. M., J Blank. T., Tran-Dube M. B., mbriglioJ. E. I, Miller S. J., *Chem. Commun.*, **2005**, 2, 195-197.

²⁸ Agirre M., Arrieta A., Arrastia I., Cossio F., *Chem. Asian. J.*, **2019**, 14, 44-66.

²⁹ Wu C., Long W., Li S., *Tetrahedron : Asymmetry*, **2012**, 23, 315-328.

³⁰ Jarvo E., Miller S., *Tetrahedron*, **2002**, 58, 2481-2495.

3.1. Activation énamine

L'activation par une énamine met en jeu un dérivé carbonylé (cétone ou aldéhyde) énoisable et le plus souvent une amine secondaire conduisant à la formation d'un intermédiaire iminium. L'acidité du proton en position α devient, par conséquent, plus importante (diminution de la LUMO) permettant une prototropie pour l'équilibre imine/énamine conduisant à l'énamine correspondante. Cette entité nucléophile peut alors réagir avec des entités électrophiles permettant ainsi de réaliser des additions ou des substitutions nucléophiles (Figure 4). L'hydrolyse de l'iminium **D** résultant permettra de régénérer le catalyseur en libérant le nouveau dérivé carbonylé.

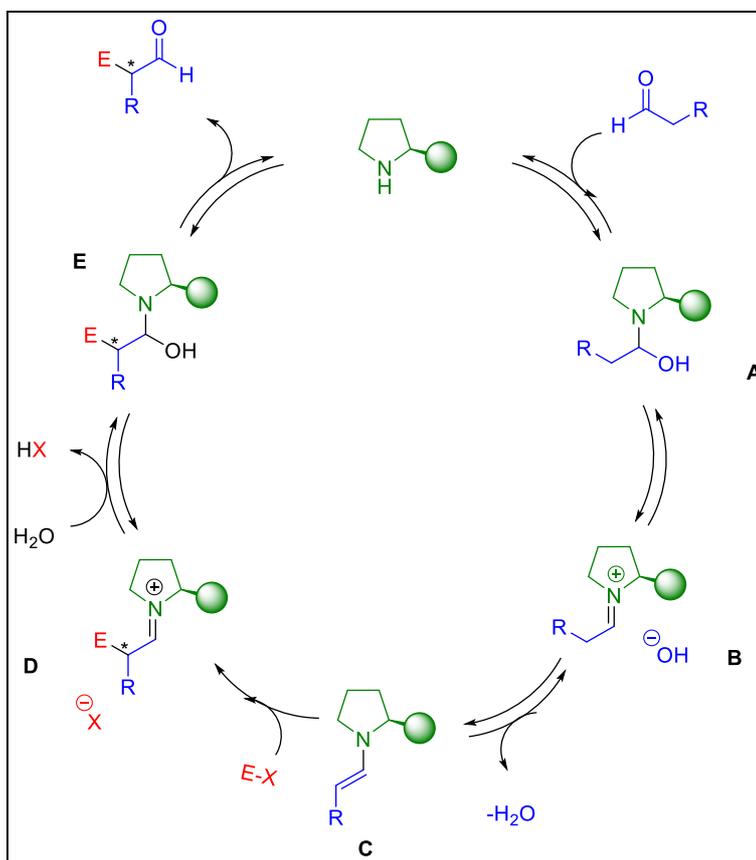


Figure 4: Cycle catalytique de l'activation énamine

Le cycle catalytique débute par l'addition de l'aminocatalyseur sur un composé carbonylé (ici dans notre cas, un aldéhyde), formant l'hémiaminal **A**. L'iminium **B** est ensuite formé et donne l'énamine **C** correspondante. Cette énamine **C** est favorisée par rapport à la forme iminium **B** car l'équilibre **B/C**

Le cycle catalytique débute par la formation d'un hémiaminal **A**. L'iminium **B** est ensuite formé et donne l'énamine **C** correspondante comme dans le cas d'une amine secondaire. Cependant lors de l'étape **B** un équilibre imine/iminium est en jeu. Après l'addition nucléophile, l'hydrolyse du composé intermédiaire **D** permet la régénération du catalyseur et l'obtention du produit. Cependant, un équilibre iminium/imine est en jeu. Il est alors nécessaire de se placer en milieu acide afin de favoriser la formation de l'intermédiaire iminium qui est plus facilement hydrolysable que l'intermédiaire imine. En conclusion, l'étape limitante est l'équilibre imine/iminium où l'apport d'un proton acide est nécessaire pour former l'intermédiaire iminium qui est la forme la plus favorable pour l'hydrolyse acide (Figure 5). Ce mécanisme de formation d'énamine est universel pour les amines secondaires et primaires et par conséquent le terme de **catalyse énamine**^{33,34} a été attribué à ce type d'activation. Il intervient principalement dans les réactions d'aldolisation³⁵ et de Mannich asymétriques.³⁶

3.2. Activation énamine : stéréosélectivité

En général, l'excellent énantioc contrôle de la réaction est dû principalement à deux paramètres :

- Le rôle du groupement orienteur, porté par le catalyseur.
- La configuration et la conformation de l'énamine intermédiaire.

Le groupement orienteur contrôle la stéréosélectivité en favorisant par liaison hydrogène ou en défavorisant par encombrement stérique l'approche de l'électrophile sur une face de l'énamine par rapport à l'autre (Figure 6). Si le catalyseur possède un groupement très encombrant, comme c'est le cas pour le catalyseur de Hayashi-Jørgensen (Figure 6), alors l'encombrement de

³³ List B., *Acc. Chem. Res.*, **2004**, *37*, 548-557.

³⁴ Mukherjee S., Yang J. W., Hoffmann S., List B., *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 5471-5569.

³⁵ Notz W., List B., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 7386-7387.

³⁶ List B., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 9336-9337.

ce groupement va défavoriser l'approche de l'électrophile sur la face supérieure Ré de l'énamine.

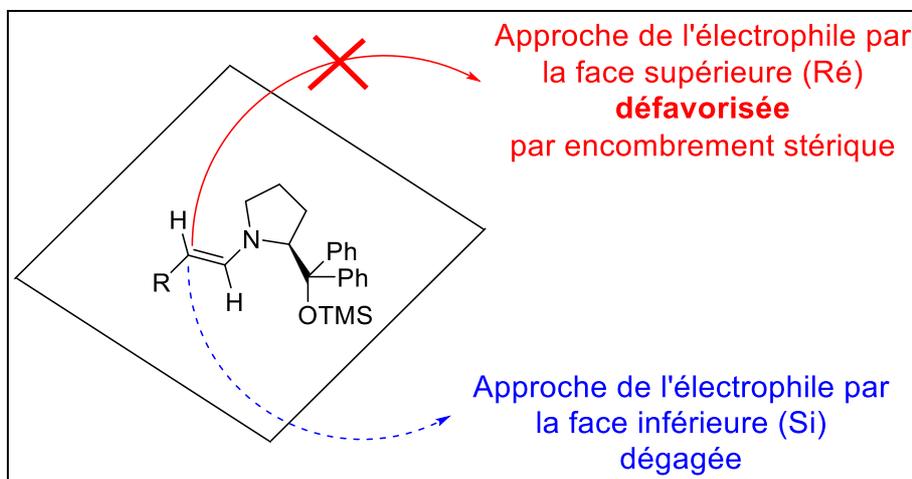


Figure 6: Approche d'un électrophile avec un catalyseur encombré (catalyseur de Hayashi-Jørgensen)

Au contraire, quand le catalyseur possède une fonction capable d'établir des liaisons hydrogène avec un électrophile, comme par exemple la proline, et que l'électrophile est lui-même susceptible d'accepter une liaison hydrogène, comme par exemple un aldéhyde, alors le groupement n'est plus stériquement gênant. Au contraire, cela facilite l'approche du réactif électrophile, ce qui favorise son approche sur la face Ré (Figure 7).

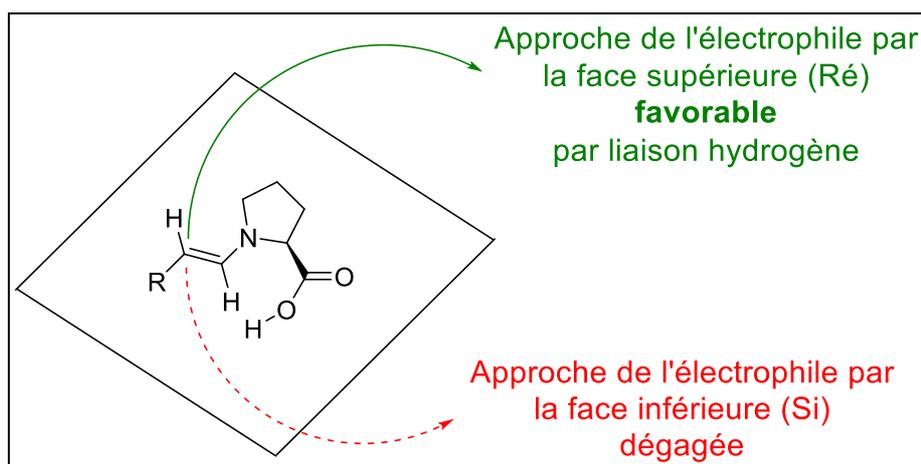


Figure 7: Approche d'un électrophile avec un groupement orienteur par formation de liaison hydrogène.

Cependant, ce n'est pas le seul paramètre qui entre en jeu : l'énantiosélectivité de la réaction est aussi dépendante de la réactivité et de la

prépondérance dans le milieu de l'énamine intermédiaire sous sa forme *s-trans-E*, comme représentée sur tous les schémas ci-dessus. Or, lors de sa formation, l'énamine peut exister sous forme de quatre stéréoisomères (Figure 8) : ils diffèrent par la configuration de la double liaison (*Z* ou *E*) et la conformation de la liaison C-N (*s-cis* ou *s-trans*), décrivant l'orientation de la double liaison par rapport au groupement exo-cyclique du catalyseur. Comme différents isomères ne favorisent pas la même face de l'énamine et ne mènent donc pas au même énantiomère, il faut comprendre en quoi l'isomère *s-trans-E* est favorisé lors de la réaction pour expliquer les excellents excès énantiomériques.

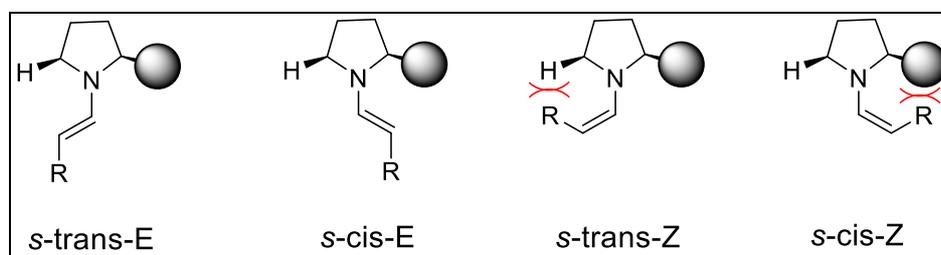


Figure 8: Représentation des 4 stéréoisomères.

Le groupe de Jørgensen a pu déterminer les énergies relatives de chacun de ces quatre stéréoisomères, par rapport à l'énamine *s-trans-E* qui sert de référence (Figure 9).³⁷ Que ce soit pour R = Me ou R = ^tBu, il est clair que les énamines de configuration *Z* sont défavorisées par l'encombrement stérique du CH₂ ou du groupement orienteur, portés par le catalyseur, et cela se reflète par leur haut niveau d'énergie. Or, un niveau d'énergie plus élevé témoigne d'une plus faible stabilité : les stéréoisomères de configuration *Z* sont donc présents dans le milieu de façon minoritaire. La même différence d'énergie entre les énamines *Z* et *E* a été observée lorsque la proline est employée comme catalyseur, par le groupe de Houk.³⁸ Par contre, il n'y a qu'une faible différence d'énergie entre les deux conformères de configuration *E* : les deux conformères *E* possèdent donc des stabilités équivalentes et sont ainsi présents dans le milieu réactionnel en proportions similaires. La

³⁷ Dinér P., Kjaersgaard A., Lie M., Jørgensen K., *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 122-127.

³⁸ Cheong P., Houk K. N., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 13912-13913.

différenciation doit donc être causée par les états de transition différents, issus des deux énamines *E*, lors de l'addition nucléophile.

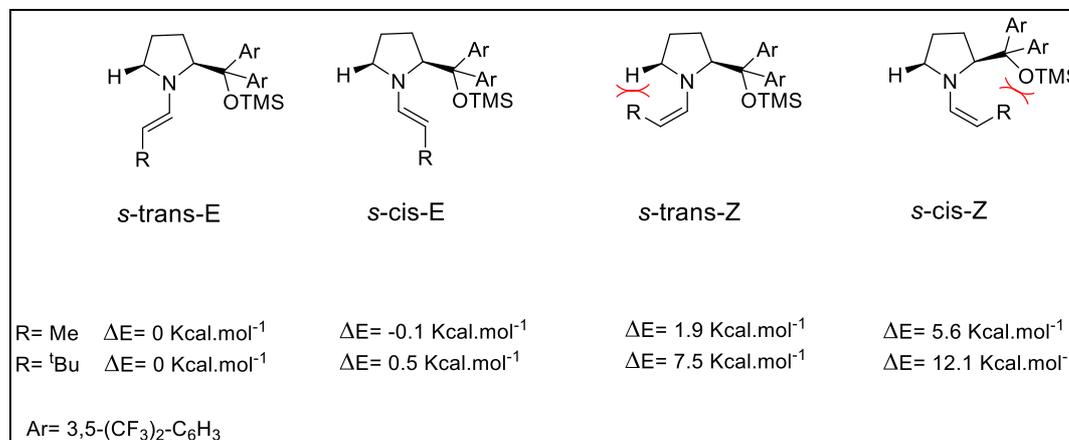


Figure 9: Détermination de l'énergie d'activation des 4 stéréoisomères

Pour résumer, les énamines *Z* ont une énergie plus élevée que celle des énamines *E* : les énamines *E* sont donc prédominantes dans le milieu réactionnel. Cependant, les états de transition issus de chacun des deux stéréoisomères *E* durant l'addition de l'électrophile sont différents. L'énamine *s-trans-E* mène vers un état de transition de plus basse énergie que celui issu de l'énamine *s-cis-E*. L'addition sur l'énamine *s-trans-E* nécessite donc moins d'énergie pour s'effectuer et est ainsi favorisée, expliquant les excellents excès énantiomériques obtenus lors de ces réactions.

Par ailleurs, la proline, cet acide aminé cyclique, s'est révélée très performante en tant que catalyseur³⁹ dans les transformations énantiosélectives. Elle possède une fonction amine secondaire ayant un pKa (~10,6) élevé comparé aux autres acides aminés (pKa entre 9 et 10), et dont la nucléophilie de l'azote est renforcée par sa structure cyclique, et une fonction acide carboxylique qui joue le rôle d'un acide de Brønsted ou même de donneur de liaison hydrogène. Elle est ainsi qualifiée de catalyseur bifonctionnel, capable d'adopter des états de transition bien organisés de type Zimmerman-Traxler conduisant souvent à des réactions hautement énantiosélectives. Le schéma ci-dessous représente l'état de transition

³⁹ List B., *Tetrahedron*, **2002**, 58, 5573-5590.

proposé par List et Houk⁴⁰ qui met en évidence la coopération des fonctions amine et acide carboxylique dans la réaction d'aldolisation de Hajos-Parrish et Eder-Sauer-Wiechert présentée dans la Figure 10.

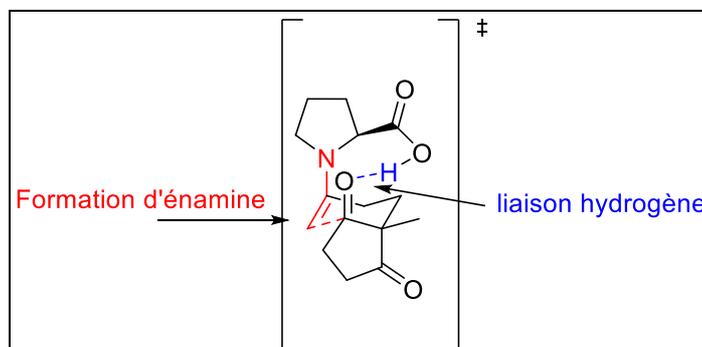


Figure 10: Etat de transition de type Zimmerman-Traxler

3.3. Cas particulier : l'utilisation d'une hydroxycétone

Dans le cas de l'utilisation d'une hydroxycétone et d'une amine primaire, le groupement orienteur contrôle la stéréosélectivité en favorisant par liaison hydrogène l'approche de l'électrophile sur une face de l'énamine s-trans-Z par rapport à l'énamine s-trans-E généralement la plus favorable (Figure 11).

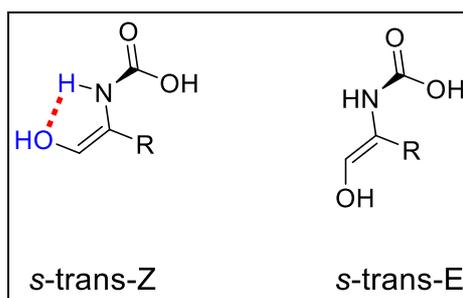


Figure 11: Représentation des 2 stéréoisomères

Les β -hydroxycétones, motifs de base de nombreuses molécules d'intérêt thérapeutique, peuvent être obtenues via une réaction d'aldolisation entre un énolate et un composé carbonylé, générant ainsi une liaison C-C et un, voire deux nouveaux centres asymétriques. Dans ce cas, la configuration

⁴⁰ Hoang L., Bahmanyar S., Houk K. N., List B., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 125, 16-17.

relative des deux substituants est majoritairement anti.⁴¹ Néanmoins, quelques exemples syn-sélectifs ont été décrits avec des diamines primaires-tertiaires, notamment avec un dérivé de la phénylalanine **21**, proposé par Cheng et al.⁴² (Schéma 10).

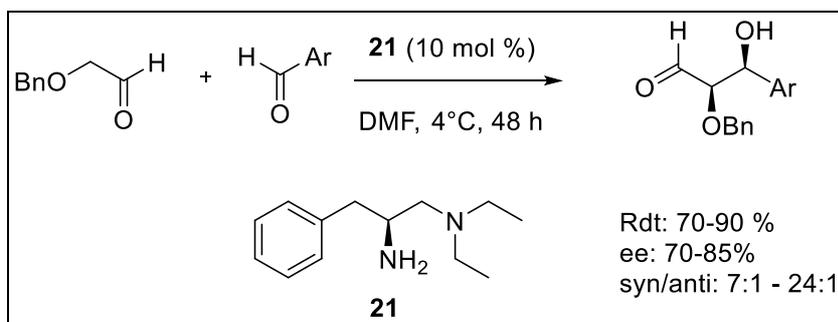


Schéma 10: Réaction d'aldolisation avec une hydroxycétone catalysée par une amine primaire **21**

L'équipe de Barbas⁴³ a également montré lors d'une réaction d'aldolisation intermoléculaire la formation d'un produit d'aldolisation **22** avec une stéréosélectivité inversée *syn* avec d'excellents excès énantiomériques (Schéma 11).

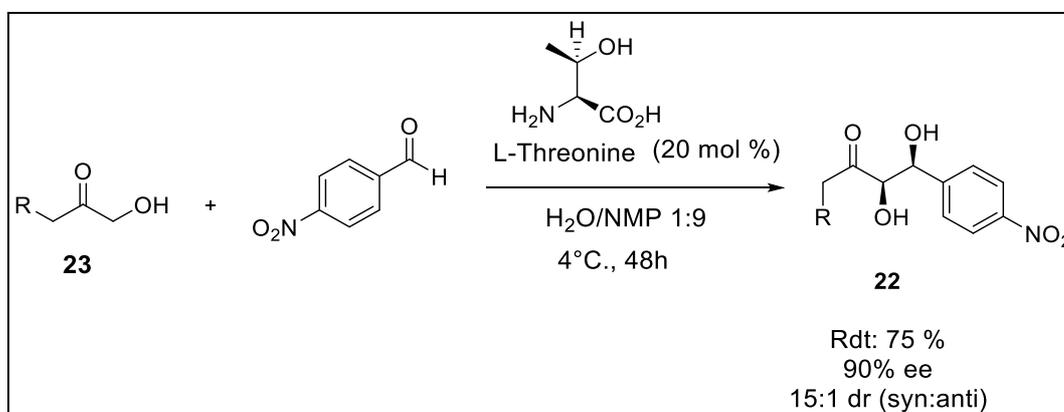


Schéma 11: Réaction d'aldolisation avec la L-Thréonine

Afin d'obtenir le produit d'aldolisation avec la stéréochimie *syn*, il est important d'avoir une liaison hydrogène avec le groupement OH de la cétone **23**, comme on peut l'observer en projection de Newman (Figure 12).

⁴¹ Scheffler U., Mahrwald R., *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 14346-14396.

⁴² Li J., Fu N., Li X., Luo S., Cheng J. P., *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 4501-4507.

⁴³ Ramasatry S.S.V., Barbas III C., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 288-289.

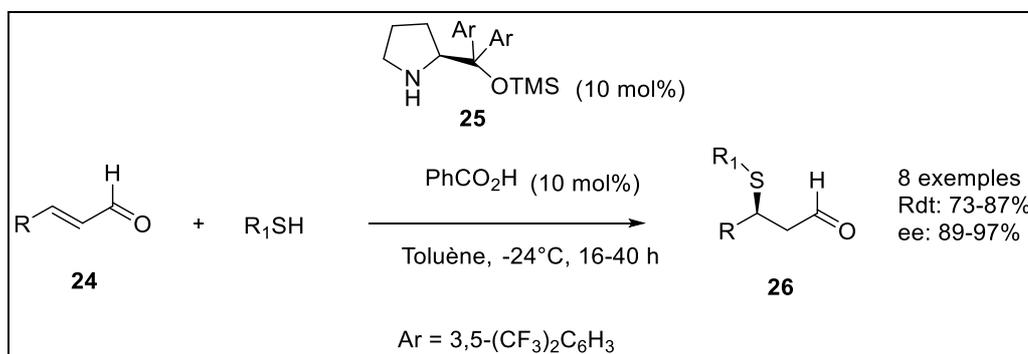


Schéma 12: Réaction d'addition nucléophile catalysée par un dérivé diarylprolinol **25**

Par ailleurs, l'iminium **27** joue le rôle d'une entité électrophile pouvant être impliquée dans des réactions de cycloadditions ou dans des réactions d'addition 1,4 de type Michael asymétriques (Figure 13).

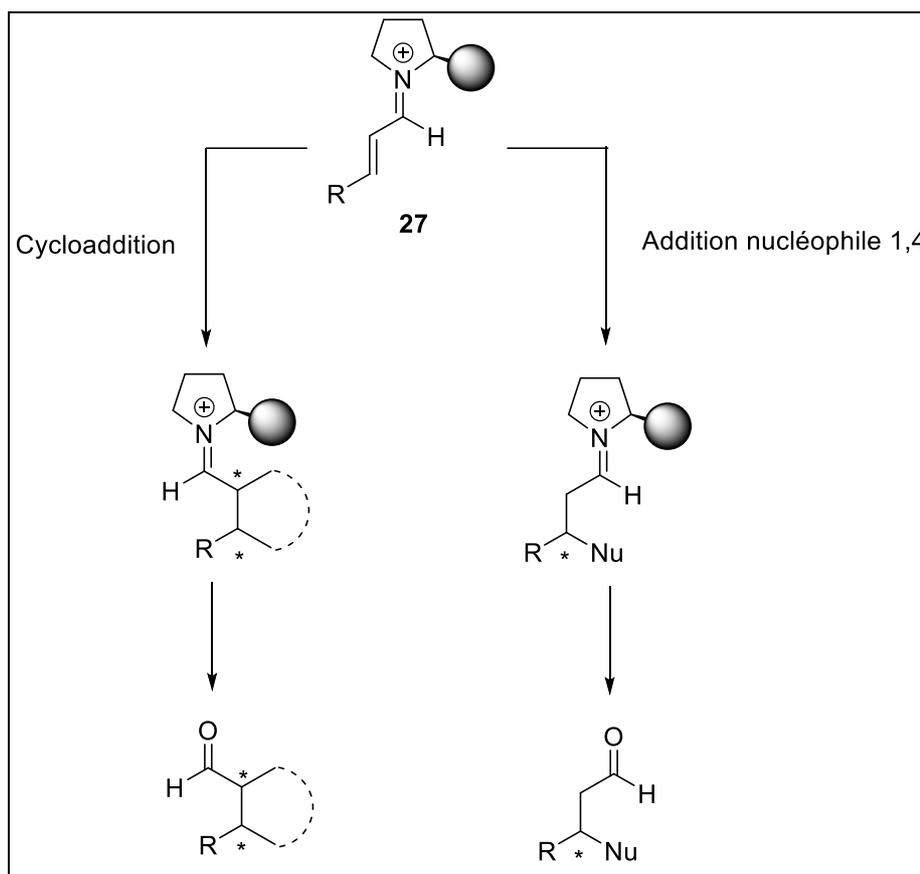


Figure 13: Exemple de réactions avec l'activation iminium.

3.5. Activation SOMO

L'activation SOMO représente le troisième mode d'activation et ne concerne que les catalyseurs chiraux possédant une fonction amine secondaire (Figure 14). Cette activation représente une alternative très intéressante car elle permet de réaliser des réactions qui ne pouvaient pas être catalysées par les deux modes d'activation précédents comme les réactions d' α -allylation de dérivés carbonylés.

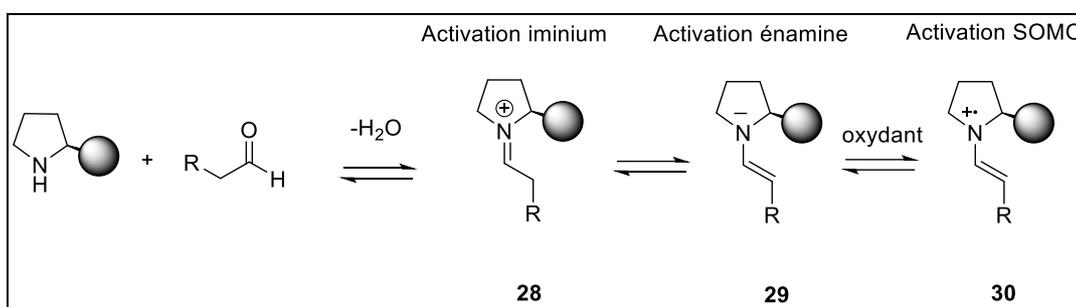


Figure 14: Activation SOMO

Les travaux de l'équipe de MacMillan sur l' α fonctionnalisation énantiosélective des aldéhydes,⁴⁷ réalisés en 2007, ont montré que l'espèce **30** pouvait être formée en oxydant sélectivement l'espèce **29**, issue de l'interconversion de l'iminium **28** en énamine (Figure 14). Le radical cation **30** ainsi formé possède 3 électrons π dont une orbitale moléculaire contenant un seul électron d'où le nom SOMO (Singly Occupied Molecular Orbital). Cette espèce peut ensuite réagir avec des espèces "radicalophiles ou SOMOphiles" telles que les allylsilanes permettant de fonctionnaliser en α le dérivé carbonylé.

L'activation énamine sera à l'étude, car on s'intéressera seulement aux organocatalyseurs de type peptides dans la réaction d'aldolisation.

⁴⁷ Beeson T. D., Mastracchio A., Hong J.-B., Ashton K., MacMillan D. W. C., *Science*, **2007**, 316, 582-585.

4. La réaction d'aldolisation croisée énantiosélective

La réaction d'aldolisation croisée est l'une des méthodes synthétiques les plus utiles pour la formation d'une nouvelle liaison C-C, faisant intervenir généralement un composé carbonyle énolisable **31** et un autre composé carbonyle **32** (Schéma 13). Le produit issu de cette réaction est une β -hydroxycétone **33**, appelé « aldol » (contraction d'aldéhyde + alcool).

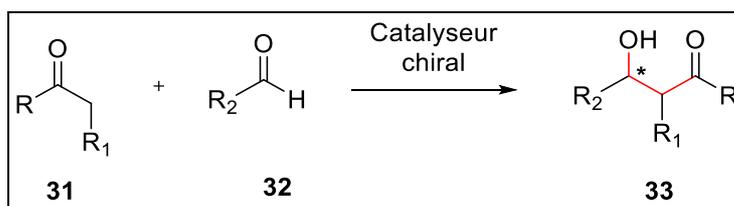


Schéma 13: Exemple de réaction d'aldolisation

Sous certaines conditions, le produit aldol **33** peut subir une déshydratation formant ainsi une cétone ou un aldéhyde α,β -insaturé **34** (Schéma 14).

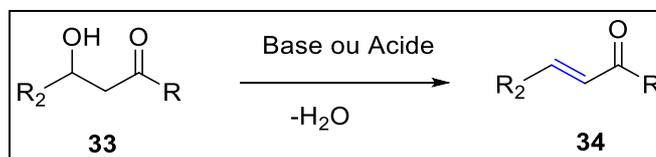


Schéma 14: Déshydratation en milieu basique ou acide

L'énol ou l'énolate est généré à partir d'un composé carbonyle, comme par exemple un aldéhyde ou une cétone, sous l'action d'un acide ou d'une base. Ainsi, on peut observer l'addition d'un aldéhyde ou d'une cétone avec eux-mêmes, mais aussi la réaction entre deux composés carbonyles différents. Dans ce dernier cas, nous parlerons d'« aldolisation croisée ».

La réaction d'aldolisation énantiosélective constitue un outil puissant pour la formation de liaisons carbone-carbone en chimie et en biochimie⁴⁸ permettant ainsi la production des intermédiaires chiraux essentiels pour la

⁴⁸ Lelais G., MacMillan D. W. C., Mikami K., Lautens M., Eds., *John Wiley & Sons Inc., Hoboken, New Jersey, 2007.*

synthèse d'une grande variété de produits naturels complexes. Par exemple la synthèse du (S)-Ipsenol **35** (Schéma 15), ingrédient principal d'une phéromone du coléoptère *Ips paraconfusus*,⁴⁹ débute par une réaction d'aldolisation intermoléculaire entre l'isovaléraldéhyde **36** et l'acétone en présence de 10-20 mol% de (S)-proline, conduisant au produit d'aldolisation **37** avec une bonne énantiosélectivité (ee de 73%).⁵⁰

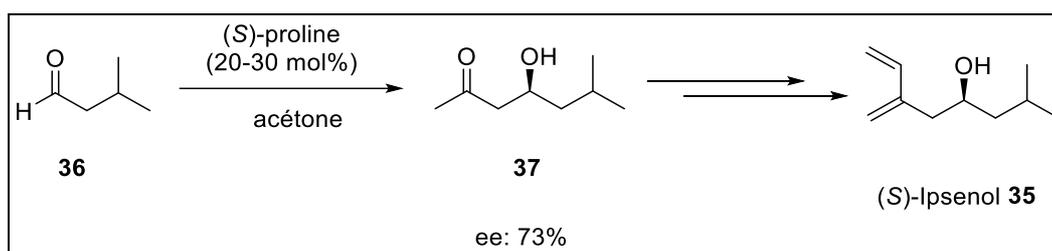


Schéma 15: Réaction d'aldolisation pour la formation de Ipsenol **35**

4.1. La réaction d'aldolisation intramoléculaire

La réaction d'aldolisation intramoléculaire permet d'obtenir des cycles à 5, 6 ou 7 chaînons. Cette cyclisation est classé en deux sous catégories : la première est *énolendo* conduisant au produit **38** où la fonction carbonyle se retrouve à l'intérieur du cycle et l'autre, *énolexo* conduisant au produit **39** où le carbonyle se retrouve à l'extérieur du cycle (Figure 15).³³

⁴⁹ Draillard K., Lebreton J., Illiérás J. V., *Tetrahedron : Asymmetry*, **1999**, 10, 4281-4284.

⁵⁰ List B., Pojarliev P., Castello C., *Org. Lett.*, **2001**, 3, 573-575.

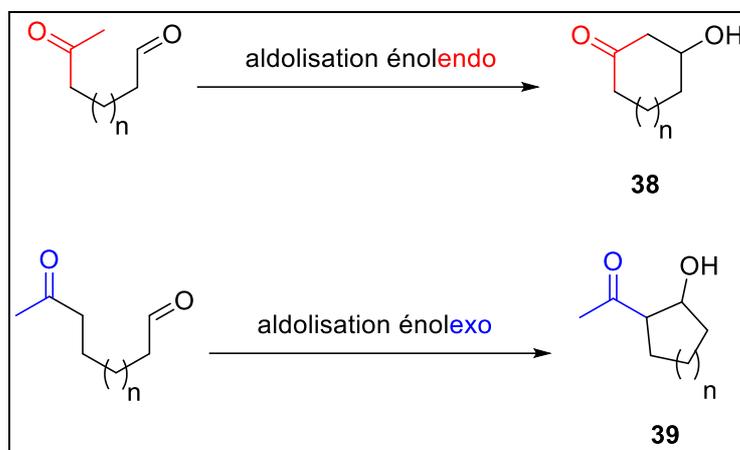


Figure 15: Réaction d'aldolisation intramoléculaire pour la formation de composés cycliques

Depuis la réaction de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert et jusqu'en 2003, seules les réactions d'aldolisation intramoléculaire de type 6-énolendo ont été reportées en organocatalyse. Un exemple de ce type de cyclisation, rapporté par Agami et coll.,⁵¹ est représenté ci-dessous :

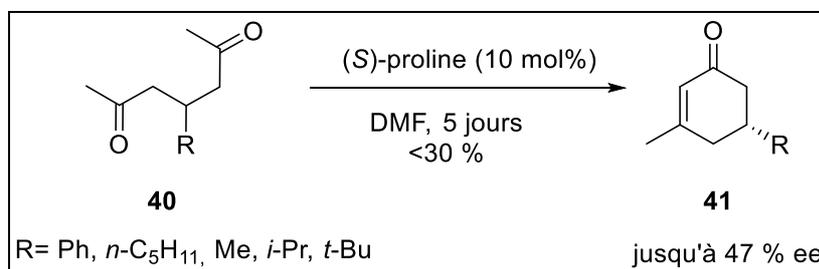


Schéma 16: Exemple d'aldolisation intramoléculaire avec la proline

En présence de (S)-proline, la 2,6-heptadione **40** est convertie en énone **41** énantiomériquement enrichie, résultant d'une réaction de déshydratation de l'adduit d'aldolisation. Les rendements et énantiosélectivités sont cependant modestes (Schéma 16).

En 2003, la première cyclisation intramoléculaire de type 6-énoexo a été publiée par List et al.⁵² En présence de (S)-proline, l'heptane-1,5-

⁵¹ Agami C., Sevestre H., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 1385-1386.

⁵² Pidathala C., Hoang L., Vignola N., List B., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2003**, *42*, 2785-2788.

dialdéhyde **42** est converti en 2-hydroxycyclohexancarboxaldéhyde **43** avec un très bon rendement de 95% (Schéma 17). Cette réaction s'est révélée hautement énantiosélective et diastéréosélective avec une préférence pour l'adduit *anti*. En 2005, l'équipe d'Afonso⁵³ a utilisé la 4-hydroxyproline pour catalyser la réaction d'aldolisation de type *énolexo* du dialdéhyde *méso* **44**, conduisant ainsi à l'aldéhyde **45** avec une bonne énantiosélectivité (Schéma 17).

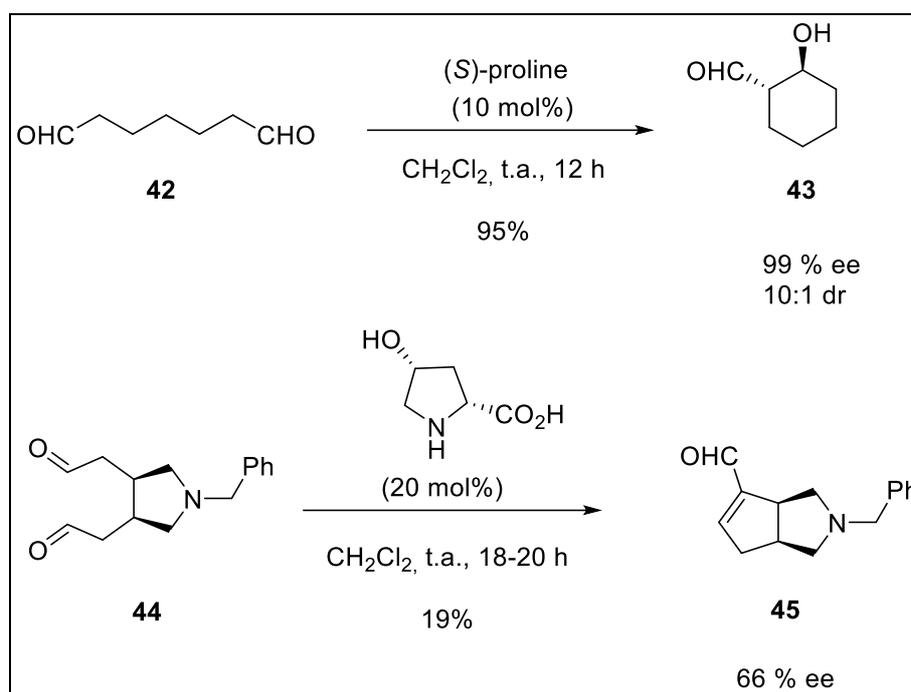


Schéma 17: Exemples de réactions d'aldolisation de type *énolexo*

4.2. La réaction d'aldolisation intermoléculaire

La première version d'aldolisation intermoléculaire catalysée par la (S)-proline a été décrite par List et al.,⁵⁴ entre l'acétone et différents aldéhydes aromatiques (Schéma 18).

⁵³ Kurteva V. B., Afonso C. A. M., *Tetrahedron.*, **2005**, 61, 267-273.

⁵⁴ List B., *Synlett.*, **2001**, 12, 1675-1686.

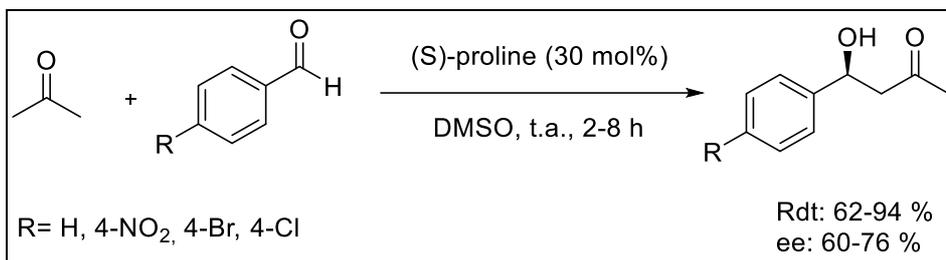


Schéma 18: Réaction d'aldolisation intermoléculaire catalysée par la proline

Le mécanisme de la réaction de formation des adduits a été expliqué en se basant sur le mode d'activation par énamine. L'énamine formée entre l'acétone et la (S)-proline peut ensuite réagir avec l'aldéhyde *via* un état de transition de type Zimmerman-Traxler chélaté ce qui explique les bons excès énantiomériques des adduits (Figure 10).

Malgré son énorme potentiel, la proline montre quelques limitations. En effet, sa faible solubilité ne permet son utilisation que dans une gamme restreinte de solvants et de températures. De plus, en dessous de 30 mol%, la proline n'est plus efficace en termes de rendements et d'énantiosélectivités. De nouveaux organocatalyseurs ont donc été élaborés afin d'étendre le champ d'application de la réaction aldol. Deux grandes catégories de modifications ont été apportées à la proline. Les premières se situent au niveau de la fonction acide carboxylique tandis que les deuxièmes se font au niveau du cycle de la pyrrolidine.

L'utilisation de petits peptides comme aminocatalyseurs permettra donc d'améliorer le rendement ainsi que l'excès énantiomérique. L'équipe de Gong et al.⁵⁵ a montré l'importance de la liaison hydrogène de l'amide formé au cours de la réaction d'aldolisation permettant de réduire l'énergie d'activation de l'intermédiaire formé (Schéma 19 ; Tableau 1).

⁵⁵ Tang Z., Jiang F., Cui X., Gong L.-Z., Mi A.-Q., Jiang Y.-Z. and Wu Y.D., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2004**, 101, 5755-5758.

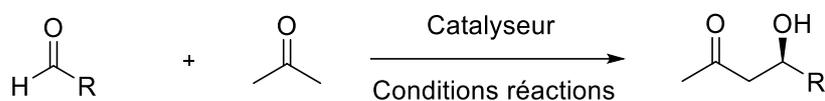


Schéma 19: Exemples de réactions avec des dérivés peptides

Tableau 1: Conditions expérimentales de la réaction d'aldolisation

Aldéhydes	Catalyseur	Conditions réactionnelles	Résultats
Méthode A R= <i>t</i> -Bu, Cy, 4-NO ₂ -Ph		Acétone, -25°C 24-48 h	Rdt : 51-87% ee : 93-99%
Méthode B R= Ph, <i>i</i> -Bu, 2-NO ₂ -Ph, 4-NO ₂ -Ph		NMM, PGME 500 DMSO, 0°C, 24-48h	Rdt : 90-96% ee : 79-99%
Méthode C R= 4-NO ₂ -Ph		DMF, -10°C, 20 h ou DMSO, 10°C, 4h	Rdt : 53-83% ee : 73-99%

Les produits d'aldolisation ont été obtenus avec d'excellents rendements et des excès énantiomériques allant jusqu'à 99 %. De plus, l'utilisation d'un surfactant comme le PGME 500 en tant qu'additif a permis d'améliorer le rendement de la réaction ainsi que la cinétique de la réaction.^{56, 57} (Méthode **B**). Un dérivé dipeptide de la proline a également été utilisé par l'équipe de Tsogoeva⁵⁸ pour étudier la réaction d'aldolisation énantiosélective

⁵⁶ Cordova A., Notz W., Barbas III C. F., *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 301-303.

⁵⁷ Martin H. J., and List B., *Synlett*, **2003**, 12, 1901-1902.

⁵⁸ Tsogoeva S. B., Jagtap S. B., and Ardemasova Z. A., *Tetrahedron : Asymmetry*, **2006**, 17, 989-992.

conduisant aux produits d'aldolisations avec d'excellents rendements et excès énantiomériques.

Par ailleurs, l'équipe de Reiser⁵⁹ a également étudié la réaction d'aldolisation entre différents aldéhydes et l'acétone dans un milieu aqueux, employant cette fois-ci un dérivé peptidique contenant un acide aminé non naturel, l'acide cis-β-aminocyclopropylcarboxylique **46** (Schéma 20).

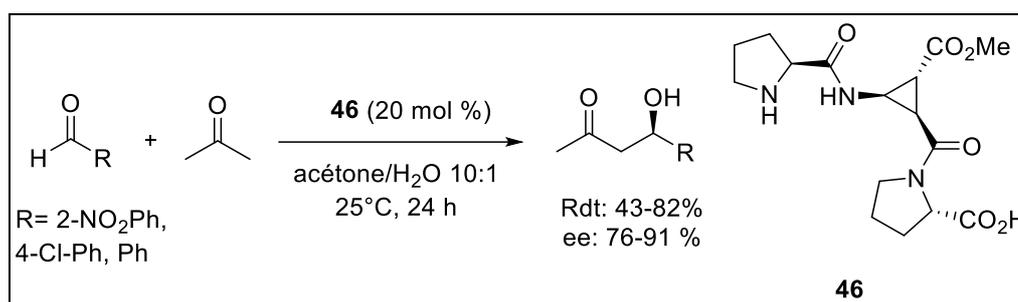


Schéma 20: Réaction d'aldolisation par catalysée par l'acide cis-β-aminocyclopropylcarboxylique **46**

Le catalyseur peptidique **46** a montré une bonne activité vis-à-vis de la réaction d'aldolisation conduisant à d'excellents résultats.

En 2009, l'équipe de Miravet⁶⁰ a développé un catalyseur de type hydrogel supramoléculaire **47**, possédant la propriété d'être réutilisable en milieu hétérogène (composé amphiphile) grâce à sa chaîne alkyle assez longue. Ce catalyseur **47** a été étudié dans une réaction d'aldolisation entre le 4-nitrobenzaldéhyde **48** et la cyclohexanone **49** (Schéma 21).

⁵⁹ D'Elia V., Zwicknagl H., Reiser O., *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 3262-3265.

⁶⁰ Rodriguez-Llansola F., Miravet J. F. and Escuder B., *Chem. Commun.*, **2009**, 7303-7305.

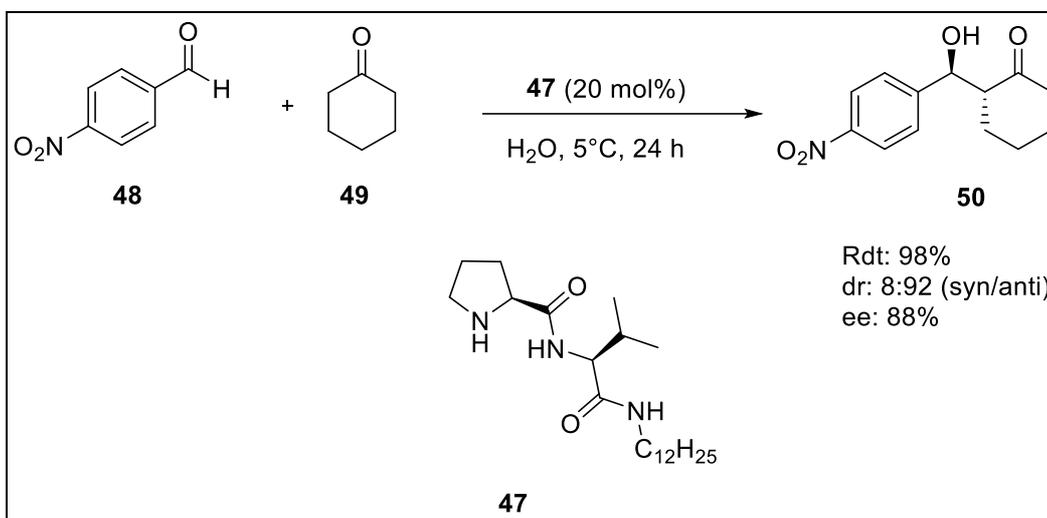


Schéma 21: Réaction d'aldolisation catalysée par un peptide de type hydrogel supramoléculaire 47

Le produit d'aldolisation **50** a été obtenu avec un excellent rendement et une bonne diastéréosélectivité 92:8 en faveur du produit d'aldolisation *anti*.

4.2.1. Cas particulier : Utilisation d'un aminocatalyseur contenant une amine primaire

En 2005, le groupe d'Amedjoukh⁶¹ a étudié la réaction d'aldolisation entre le 4-nitrobenzaldéhyde et l'acétone en employant différents acides aminés possédant une amine primaire (Schéma 22 ; Tableau 2).

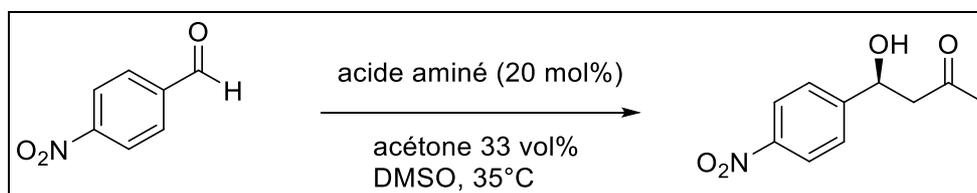


Schéma 22: Réaction d'aldolisation catalysée par des acides aminés possédant une amine primaire

⁶¹ Amedjoukh M., *Tetrahedron : Assymetry.*, **2005**, 16, 1411-1441.

Tableau 2: Résultats obtenus par des acides aminés

acide aminé	temps (h)	rdt (%)	ee (%)
L-Valine	24	58	53
L-Phénylalanine	20	25	31
(D)-Phénylglycine	20	<5	-
L-acide aspartique	24	35	40
L-acide glutamique	24	36	18
L-Histidine	24	25	12
L-Thréonine	24	37	42

L'utilisation d'un acide aminé possédant une amine primaire conduit à des produits d'aldolisation avec un rendement et un excès énantiomérique modéré allant jusqu'à 53 % par exemple pour la L-valine (Tableau 2). Ces résultats modérés peuvent s'expliquer par la formation au sein du cycle catalytique d'un intermédiaire imine, plus difficile à hydrolyser qu'un iminium (Figure 5: Cycle catalytique avec une amine primaire). Afin de pallier le problème de l'hydrolyse, le groupe d'Amedjoukh⁶¹ a mis en évidence l'importance de l'ajout d'un additif tel que l'eau permettant d'hydrolyser cet intermédiaire. Pour cela, il a étudié la réaction d'aldolisation en présence de différentes quantités d'eau (Tableau 3).

Tableau 3: Réaction d'aldolisation en présence d'eau à différentes quantités

entrée	Quantité d'eau		rdt (%)	ee (%)
	Vol	mmol		
1	X	X	32	34
2	1%	1.1	58	53
3	2%	2.2	60	44
4	4%	4.4	60	42

Conditions expérimentales : L-valine (20 mol%), acétone (1 mL), 4-nitrobenzaldéhyde (1 mmol), DMSO, t.a.

Les auteurs ont remarqué que la réaction était moins efficace sans l'ajout d'eau (entrée 1). De plus, un optimum a été trouvé aux alentours de 1 % d'eau ajoutée (entrée 2) : dès que cette valeur est dépassée, l'excès énantiomérique diminue (entrées 3 et 4). Ils ont ainsi montré que l'eau joue un rôle important dans le cycle catalytique permettant d'améliorer la réactivité. D'ailleurs, un autre groupe⁶² a également étudié la réaction d'aldolisation en présence d'eau confirmant son efficacité.

Le groupe de Barbas^{32,43} a récemment étendu la réaction d'aldolisation avec l'utilisation d'un réactif de type hydroxycétone afin de favoriser le produit avec une stéréochimie *syn*. Pour cela, les auteurs ont comparé deux réactions avec des substrats différents en employant un dérivé d'acide aminé possédant une amine primaire, la TBSO-thréonine **51**. Dans la première réaction, les auteurs ont étudié la réaction entre la cyclohexanone et différents aldéhydes aromatiques et pour la seconde réaction, entre une β -hydroxycétone avec une fonction TBS **52** comme groupement protecteur et différents aldéhydes aromatiques (Schéma 23).

⁶² Xu X., Jiang Z., Shen H.M., Lu Y., *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, 349, 812-816.

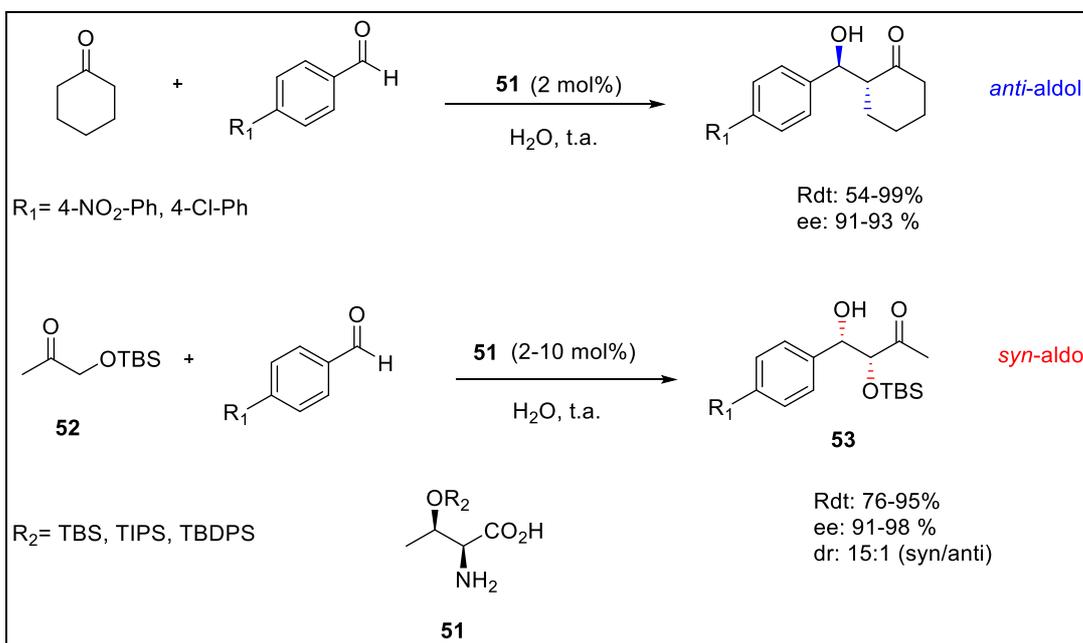


Schéma 23: Comparaison entre deux réactions d'aldolisation avec des substrats différents

Le produit *syn*-aldol **53** a été obtenu avec une diastéréosélectivité excellente de 15:1 (*syn/anti*) et une bonne énantiosélectivité allant jusqu'à 98 %. La formation du produit *syn*-aldol **53** peut s'expliquer par un état de transition (Z)-énamine **54** plus favorable grâce à la formation de liaison hydrogène H entre la fonction énamine et le groupement OTBS de l'hydroxycétone **52** (Figure 16).

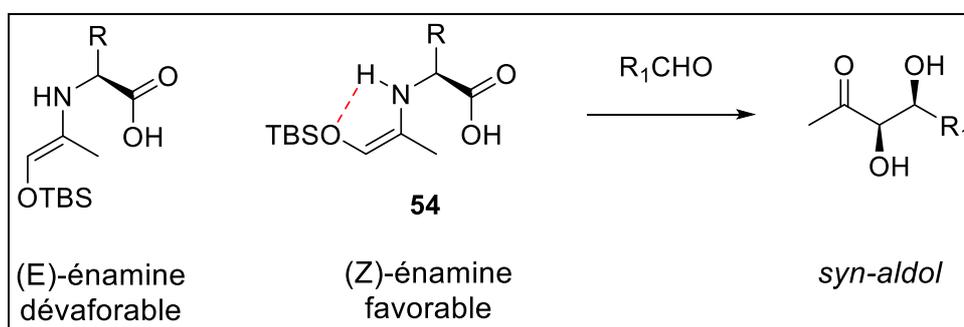


Figure 16: Comparaison entre énamine E et Z

En conclusion, l'utilisation des acides aminés ou peptides s'est révélée très intéressante car ils sont facilement accessibles et permettent d'obtenir les produits d'aldolisation avec d'excellentes dia- et énantiosélectivités.

Néanmoins, la charge catalytique reste souvent élevée. Une des méthodes alternatives pour s'affranchir d'une charge catalytique élevée est le recyclage du catalyseur. Cependant, le recyclage des catalyseurs natifs s'avère difficile car il est nécessaire de le purifier à chaque cycle mais l'utilisation d'un support permettra d'en faciliter son recyclage.

4.2.2. Utilisation de catalyseur sur support

Deux approches sont classiquement envisagées pour faciliter la récupération des catalyseurs : soit par le greffage du catalyseur sur un support solide, soit par l'immobilisation du catalyseur sur support soluble dans un milieu. Si l'approche par greffage du catalyseur permet une récupération aisée du catalyseur en fin de réaction, elles peuvent être limitées par une diminution de l'activité du catalyseur en conditions hétérogènes.⁶³ L'organocatalyse avec des dérivés peptidiques sur support sera décrite dans cette partie et plus particulièrement, le support soluble. Le recyclage est un point essentiel dans cette envie de réduire la pollution environnementale qui est devenue un des objectifs primordiaux au cours de ces dernières décennies. La combinaison de la catalyse efficace et de la recyclabilité du catalyseur utilisé a donc attiré une grande attention.⁶⁴

4.2.2.1. Catalyse sur support solide

En immobilisant simplement le catalyseur actif sur une résine solide, il peut être facilement recyclé par simple filtration et lavage et par la suite réutilisé plusieurs fois.

⁶³ Luo S., Li J., Zhang L., Cheng J., *Chem. Eur. J.*, **2008**, 14, 1273-1281.

⁶⁴ Arakawa Y., Wiesner M. and Wennemers H., *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, 353, 1201-1206.

En 2006, l'équipe de Wennemers⁶⁵ a réalisé l'étude de la réaction d'aldolisation en employant un catalyseur sur support solide. Ils ont évalué l'activité catalytique d'un peptide H-L-Pro-L-Pro-L-Asp-NH₂ accroché à une résine **55-58** sur la réaction d'aldolisation (Schéma 24 ; Tableau 4).

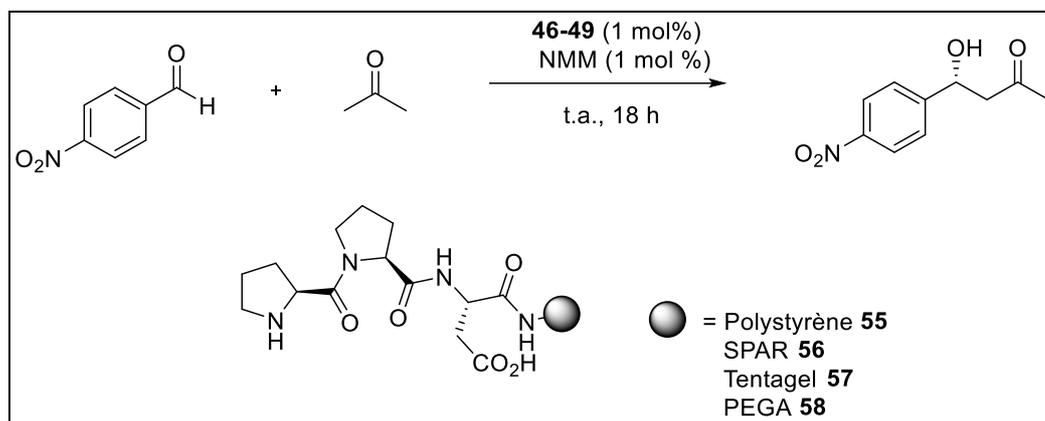


Schéma 24: Réaction d'aldolisation catalysée par des catalyseurs sur support solide

Tableau 4: Influence du support solide

catalyseur	rdt (%)	ee (%)
H-L-Pro-L-Pro-L-Asp-NH ₂	99	80
55	85	64
56	67	52
57	89	75
58	93	79

L'équipe de Wennemers a montré que l'utilisation d'un support solide conduit au produit d'aldolisation avec un effet néfaste sur l'activité du catalyseur (Tableau 4). Cependant, la diminution du rendement à l'exception du catalyseur **58** est compensée grâce au recyclage du catalyseur par simple

⁶⁵ Revell J. D., D Gantenbein., Krattiger P., and Wennemers H., *Biopolymers*, **2006**, 84, 105-113.

filtration. Finalement, le catalyseur **58** a été recyclé jusqu'à 8 fois sans perte d'activité.

Une autre équipe, celle de Wang,⁶⁶ a employé un catalyseur peptidique sur un support de type silice **59** (Schéma 25).

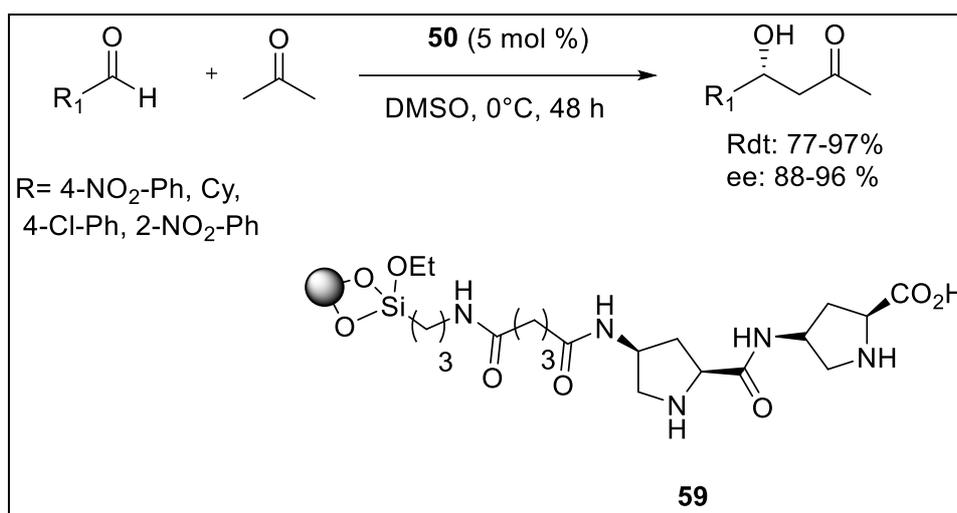


Schéma 25: Catalyseur sur support solide de type silice

Le produit d'aldolisation a été obtenu avec d'excellents excès énantiomériques jusqu'à 96 % pour le meilleur des cas. L'utilisation d'un support solide a permis dans tous ces exemples de recycler le catalyseur par simple filtration conduisant aux produits d'aldolisation avec d'excellents excès énantiomériques.

4.2.2.2. Catalyse sur support soluble

Une autre approche consiste à « immobiliser » le catalyseur dans une phase liquide à partir de laquelle le produit de réaction peut être facilement extrait. Il s'agit de la catalyse homogène supportée. Cette approche est intéressante du point de vue industriel pour des raisons économiques et de sécurité. Divers milieux peuvent être envisagés : l'eau, les liquides ioniques, les solvants perfluorés et le glycérol ; de manière générale tout milieu liquide

⁶⁶ Yan J., and Wang L., *Chirality*, **2009**, 21, 413-420.

non miscible avec le solvant d'extraction des produits de réaction. Par exemple, en utilisant des catalyseurs solubles dans l'eau, on peut séparer les produits par simple filtration ou extraction.^{67,68,69,70} La limite de cette approche est l'insolubilité de nombreux réactifs dans l'eau. Une alternative est d'immobiliser le catalyseur dans le glycérol, dont les produits peuvent être également séparés sélectivement par extraction ou filtration.^{71,72} Cependant, la méthode usuelle dans la réaction d'aldolisation est l'utilisation d'un support soluble de type polymère ou polystyrène non réticulé.

En 2001, l'équipe de Benaglia⁷³ a utilisé un catalyseur sur support soluble **60**, un polymère de type poly(éthylèneglycol) MeOPEG₅₀₀ associé à la 4-hydroxyproline dans la réaction d'aldolisation entre différents aldéhydes et l'acétone (Schéma 26).

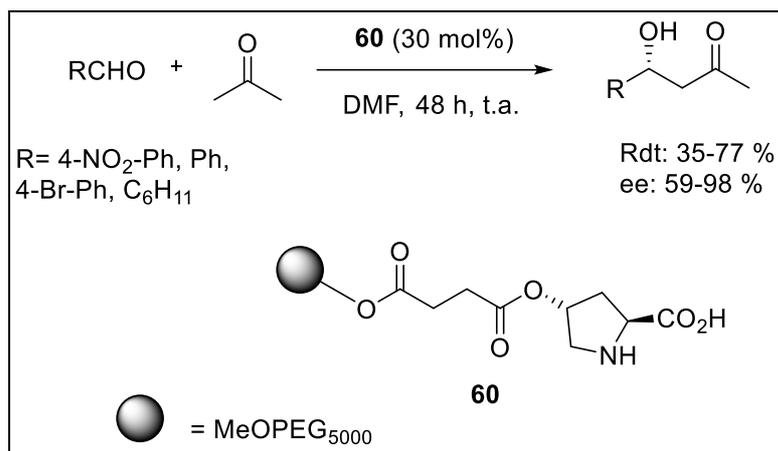


Schéma 26: Réaction d'aldolisation catalysée par le catalyseur sur support PEG **60**

Les produits d'aldolisation ont été obtenus avec de bons rendements et d'excellents excès énantiomériques. De plus le catalyseur **60** a été recyclé par précipitation et filtration jusqu'à 2 cycles catalytiques sans perte d'activité.

⁶⁷ Mohr B., Lynn D. M., Grubbs R. H., *Organometallics*, **1996**, 15, 4317–4325.

⁶⁸ Casalnuovo A. L., Calabrese J. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 4324–4330.

⁶⁹ Carril M., SanMartin R., Domínguez E., *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, 37, 639–647.

⁷⁰ Godoy F., Segarra C., Poyatos M., Peris E., *Organometallics*, **2011**, 30, 684–688.

⁷¹ Chahdoura F., Pradel C., Gómez M., *Adv. Synth. Catal.*, **2013**, 355, 3648–3660.

⁷² Azua A., Mata J.A., Heymes P., Peris E., Lamaty F., Martinez J., Colacino E., *Adv. Synth. Catal.*, **2013**, 355, 1107–1116.

⁷³ Benaglia M., and al., *Adv. Synth. Catal.*, **2001**, 343, 171-173.

En 2013, l'équipe de Zayas⁷⁴ a employé un catalyseur de type micelle, un dérivé de la proline supporté sur un polymère **61**. Ils ont ainsi réalisé la réaction d'aldolisation entre le 4-nitrobenzaldéhyde et la cyclohexanone (Schéma 27).

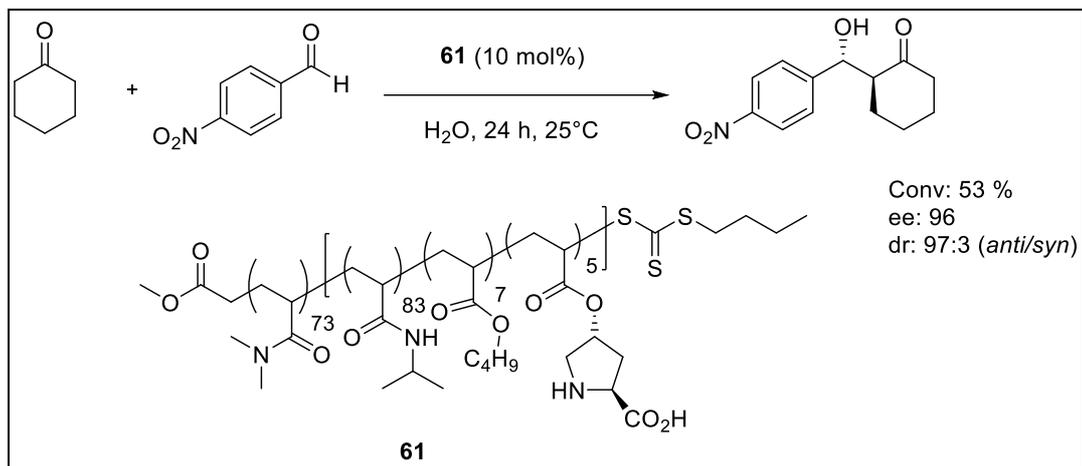


Schéma 27: Réaction d'aldolisation catalysée par le composé **61**

Le produit d'aldolisation a été obtenu par centrifugation après ajout d'un solvant non miscible avec une bonne dia- et énantiosélectivité. De plus les auteurs ont montré l'efficacité du recyclage du catalyseur **61** jusqu'à 5 cycles catalytiques sans perte d'activité.

Plus récemment, en 2019, l'équipe de Zhang⁷⁵ a également étudié la réaction d'aldolisation entre le 4-nitrobenzaldéhyde et la cyclohexanone en milieu aqueux en employant un catalyseur supporté sur un polymère hélicoïdal (poly(PA-P)) **62** (Schéma 28).

⁷⁴ Zayas H. A., and al., *ACS Macro Lett.*, **2013**, 2, 327-331.

⁷⁵ Zhang C., and al., *J. Polym. Sci., Part A : Polym. Chem.*, **2019**, 57, 1024-1031.

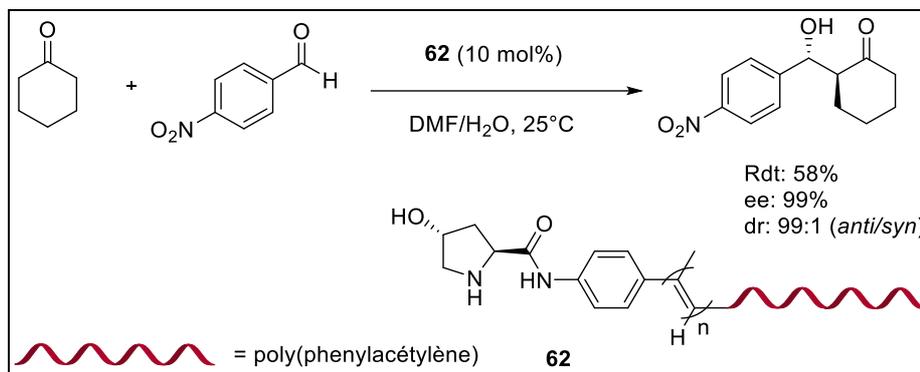


Schéma 28: Réaction d'aldolisation catalysée par le composé **62**

Les auteurs ont pu montrer une synergie entre une chiralité axiale du polymère et l'activation énamine conduisant au produit d'aldolisation avec une bonne dia- et énantiosélectivité. De plus le recyclage du catalyseur a été réalisé par simple extraction du produit avec de l'acétate d'éthyle, solubilisant seulement le produit de la réaction, 4 cycles catalytiques sans perte d'activité ont ainsi pu être effectués.

5. Conclusion

En organocatalyse, les activations énamine et iminium font parties des principaux modes d'activation. D'autres modes d'activation majeurs tels que l'activation par interaction électrostatique avec des acides de Brønsted ou par donneurs de liaison hydrogène n'ont pas été détaillés étant donné qu'ils sont au-delà du périmètre de ce travail de thèse.

L'un des avantages de l'organocatalyse est l'accès assez simple aux organocatalyseurs issus pour certains du pool chiral comme par exemple les dérivés d'acides aminés. Le développement de catalyseurs peptidiques permet d'atteindre des structures de plus en plus complexes, avec une efficacité croissante en termes de charge catalytique par rapport aux acides aminés. Le développement de nouveaux organocatalyseurs chiraux efficaces continue d'être un axe de recherche primordial en synthèse organique. Les méthodes utilisées par Miller et Wennemers^{30,64} ont été des outils efficaces

pour identifier des structures peptidiques énantiDiscriminantes. Ces molécules, très fonctionnalisées et modulables du fait de la variété des acides aminés disponibles, sont des plateformes intéressantes et de plus en plus étudiées en organocatalyse. Cependant, la charge catalytique reste souvent élevée. Afin de pallier au problème de la charge catalytique, l'utilisation d'un support permettant de faciliter le recyclage du catalyseur est envisageable. De plus le couple catalyse et recyclage est de plus en plus en vogue et s'inscrit dans le thème de la chimie verte. L'utilisation d'un support soluble s'est avérée très efficace dans la réaction d'aldolisation permettant facilement le recyclage du catalyseur par simple séparation de phase. Parmi les supports solubles intéressants, le support ionique est de plus en plus employé. Par ailleurs, l'association catalyseur sur support ionique et liquide ionique est de plus en plus en vogue comme on le verra au prochain chapitre. Nous nous intéressons donc dans la suite de ce mémoire à l'utilisation des liquides ioniques comme support soluble pour des catalyseurs de type peptidiques sur la réaction d'aldolisation croisée énantiDiscriminante.

CHAPITRE 2 :
GENERALITES : LIQUIDES IONIQUES

1. Définition des liquides ioniques

Les liquides ioniques sont des sels qui se caractérisent par leur point de fusion inférieur à 100°C.⁷⁶ Les liquides ioniques sont une classe de solvants aux propriétés uniques et modulables. Ils se caractérisent notamment par une pression de vapeur saturante négligeable⁷⁷ et une très grande stabilité chimique et thermique. La plupart des liquides ioniques sont liquides dans une grande plage de température et ont une capacité à dissoudre une grande variété de composés organiques et inorganiques.⁷⁸ Ces propriétés font d'eux une alternative intéressante aux solvants organiques volatils,⁷⁹ dans des domaines tels que la catalyse ou dans des réactions organiques et électrochimiques.⁸⁰ Le plus souvent, les LI sont constitués d'un cation organique et d'un anion organique ou inorganique, chaque combinaison (on estime qu'il y aurait plus de 10¹⁶ combinaisons possibles)⁸¹ amenant potentiellement à un nouveau LI avec de nouvelles propriétés et applications.⁷⁸

En général les cations utilisés sont volumineux et dissymétriques, les plus classiques étant à base de systèmes aromatiques comme les « ions alkyropyridiniums et imidazoliums ». (Figure 17) Par contre la plupart des anions employés sont des anions atomiques inorganiques tels que l'ion fluorure F⁻, l'ion chlorure Cl⁻, l'ion iodure I⁻ et l'ion bromure Br⁻, ainsi que des anions moléculaires inorganiques comme l'ion tétrafluoroborate BF₄⁻ et l'ion hexafluorophosphate PF₆⁻. On trouve aussi des anions dits « organiques » surtout des anions comportant des motifs perfluoroalkyle sulfonate comme CF₃CO₂⁻, CF₃SO₃⁻, C₄F₉SO₃⁻ et (CF₃SO₂)₂N⁻.

⁷⁶ Welton T., *Chem. Rev.*, **1999**, 99, 2071-2083.

⁷⁷ Earle M. J., Esperanca J. M., Gilea M. A., Lopes J. N., Rebelo L. P., Magee J. W., Seddon K.R. and Widegren J. A., *Nature*, **2006**, 439, 831-834.

⁷⁸ Chiappe C., and Pieraccini D., *J. Phys. Org. Chem.*, **2005**, 18, 275-297.

⁷⁹ Mele A., Tran C. D., and De Paoli Lacerda S. H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 4364-4366.

⁸⁰ Fannin A. A., Floreani D. A., King L. A., Landers J. S., Piersma B. J., Stech D. J., Vaughn R. L., Wilkes J. S., and Williams J. I., *J. Phys. Chem.*, **1984**, 88, 2614-2621.

⁸¹ Wasserscheid, P. ; Welton, T. *Ionic Liquids in Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2003**.

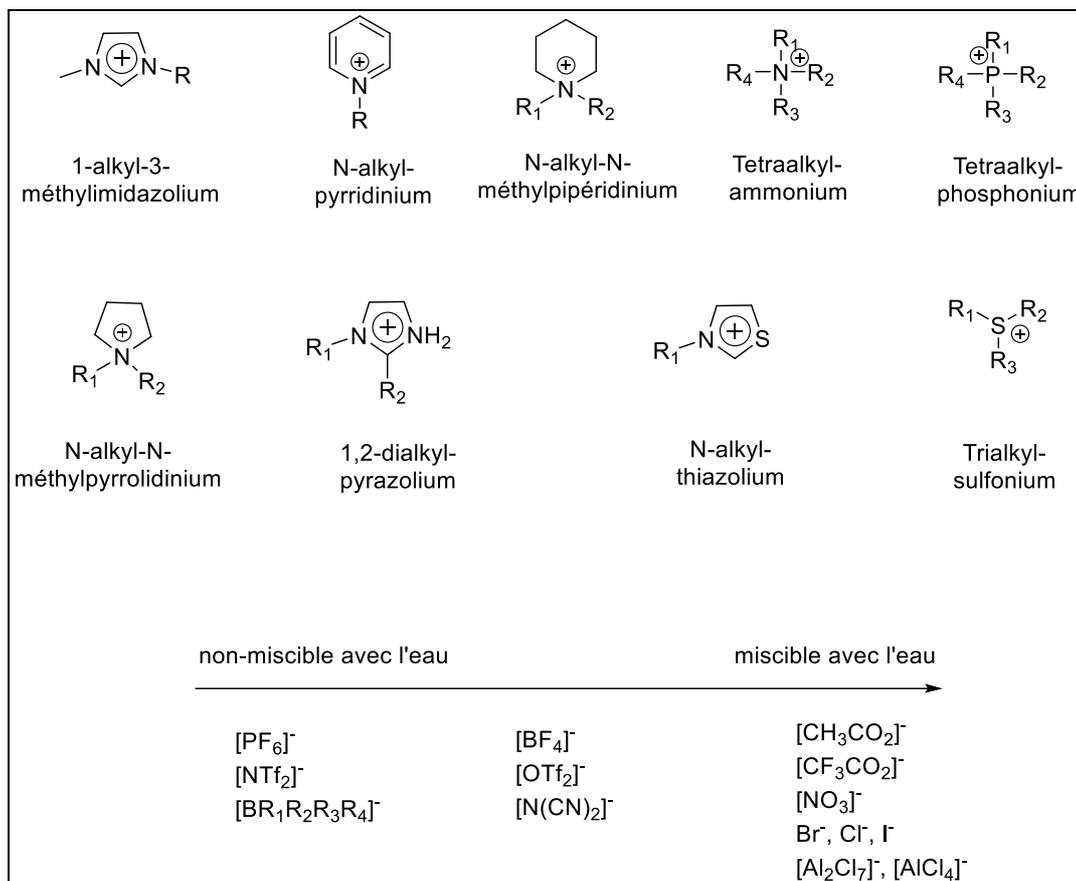


Figure 17 Exemples de cations et d'anions constituant les liquides ioniques les plus utilisés dans la littérature⁸¹

Le premier liquide ionique décrit dans la littérature en 1914⁸² a été le nitrate d'éthylammonium [EtNH₃][NO₃] dont la température de fusion est de 12°C. Vers les années 40, les chloroaluminates de *N*-alkylpyridinium ont été étudiés comme électrolytes pour le plaquage de l'aluminium.⁸³ Par la suite, le groupe de Hussey,⁸⁴ Osteryoung⁸⁵ et Wilkes⁸⁶ a réétudié ces liquides ioniques dans le début des années 70. Les premiers exemples de liquides ioniques à base de cation dialkylimidazolium ont été décrits au début des années 80. Associés aux anions de type chloroaluminate (AlCl₄⁻ ou Al₂Cl₇⁻), ils se sont

⁸² Walden P., *Bull. Acad. Sci. (St. Petersburg)*, **1914**, 405-422.

⁸³ Wilkes J. S., *Green Chem.*, **2002**, 4, 73-80.

⁸⁴ Hussey C. L., *Adv. Molten Salt Chem.*, **1983**, 5, 185-229.

⁸⁵ Chum H.L., Koch V. R., Miller L. L., Osteryoung R. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 3264-3265.

⁸⁶ Wilkes J. S., Levisky J. A., Wilson R. A., Hussey C. L., *Inorg Chem.*, **1982**, 21, 1263-1264.

révélés être des bons catalyseurs et solvants utilisés pour la réaction de Friedel-Craft mais leur forte réactivité a empêché d'étendre leur usage comme solvant. Le premier liquide ionique dit « stable » dans l'eau a été le tétrafluoroborate d'éthylméthylimidazolium [emim][BF₄] décrit par Wilkes en 1992.⁸⁷

L'intérêt croissant pour les LI est démontré par une augmentation significative du nombre de publications dans ce domaine depuis 20 ans. Ainsi le nombre annuel de publications portant sur les LI est passé de 3 en 1995 à plus de 3871 en 2014 (Figure 18). Cette croissance remarquable est due à la découverte par les industriels de l'importance des LI dans beaucoup d'applications en raison de leurs propriétés.

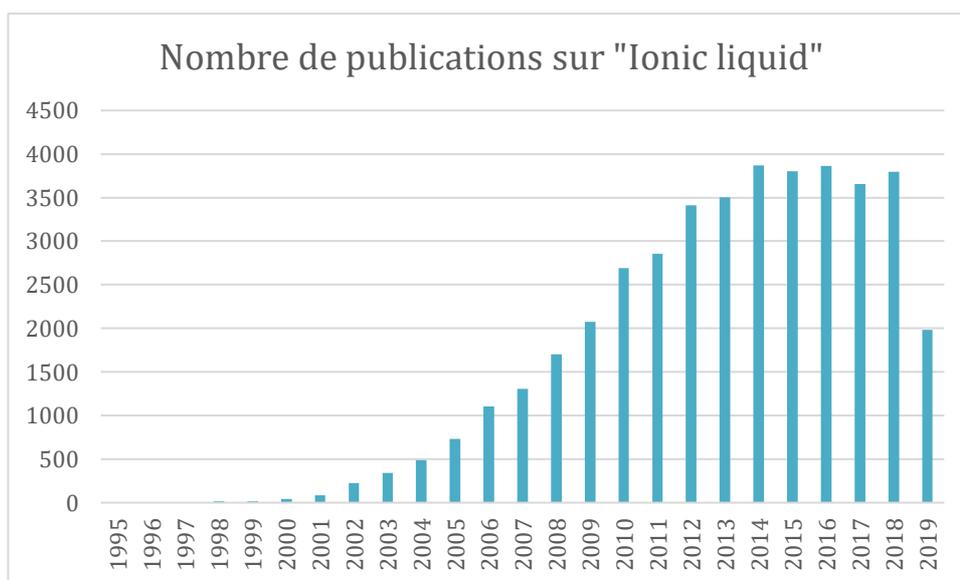


Figure 18: Graphique représentant le nombre de publications avec le mot-clé « Ionic liquid » en fonction du temps déterminé à partir de la base de données Scifinder effectuée en mars 2019

2. Nomenclature

Afin de faciliter l'écriture des liquides ioniques, une nomenclature a été adoptée dans la plupart des publications. Le cation et l'anion sont notés entre crochets, le cation étant nommé en premier. Le cation imidazolium est

⁸⁷ Wilkes J. S., Zaworotko M. J. J., *Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 965-967.

symbolisé par **im**, le pyridinium par **py**, le pyrrolidinium par **pyr**, l'ammonium par **N**, et enfin le phosphonium par **P**. Pour les cations, les chaînes aliphatiques portées par l'atome d'azote sont symbolisées par la première lettre du groupement ou par le nombre de carbone (**m** ou C₁ pour méthyl-, **e** ou C₂ pour éthyl-, **b** ou C₄ pour butyl-) et sont notées à gauche du cation, et par ordre alphabétique. L'anion est noté avec sa formule chimique (Cl, I, Br...) ou avec son abréviation (NTf₂, OTf, PF₆...). Trois exemples sont présentés ci-dessous (Figure 19).

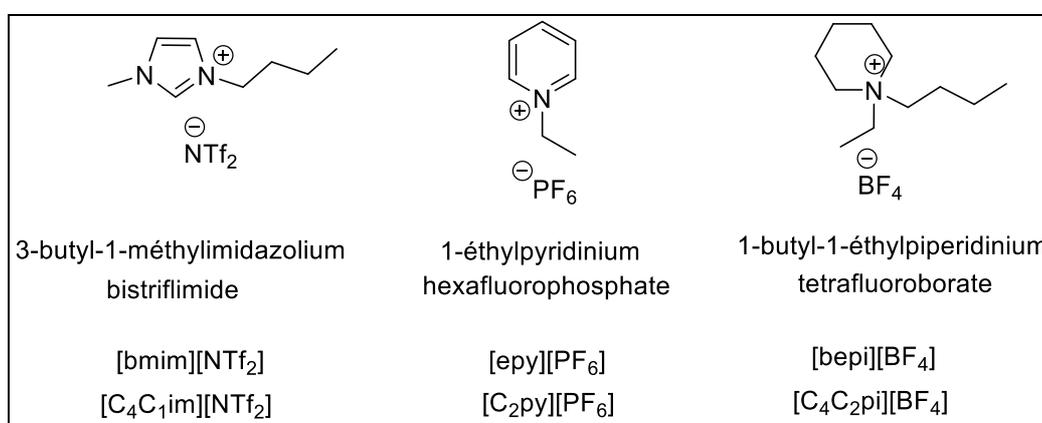


Figure 19: Nomenclature des liquides ioniques

3. Propriétés physico-chimiques des liquides ioniques

Les liquides ioniques possèdent un certain nombre de propriétés physico-chimiques intéressantes.⁸⁸ De manière générale, les liquides ioniques sont des sels fondus, donc des composés polaires. Ils dissolvent de nombreux composés organiques et inorganiques. Leur forte polarité permet de dissocier et de stabiliser des solutés chargés ou dipolaires. Les propriétés physico-chimiques des liquides ioniques dépendent de la nature et de la taille des deux ions qui les constituent.⁸⁹ Le caractère hydrophile ou hydrophobe du liquide ionique dépend de l'anion et du cation. Par exemple les liquides ioniques possédant un anion hydrophile tel que l'ion chlorure, bromure ou

⁸⁸ Wilkes J. S., *Molecular Catalysis Chemical*, **2004**, 214, 11-17.

⁸⁹ Huddleston J. G., Visser A. E., Reichert, W. M., Willauer H. D., Broker G. A., Rogers R., *Green Chem.*, **2001**, 3, 156-164.

trifluoroacétate sont solubles dans l'eau à condition d'avoir un cation hydrophile ou peu hydrophobe. Inversement lorsque l'anion est hydrophobe tel que l'ion hexafluorophosphate ou l'ion bis(trifluorométhane)sulfonimide, la solubilité dans l'eau est très limitée si le cation aussi est hydrophobe. Cependant lorsqu'on utilise un cation hydrophile et un anion hydrophobe ou inversement, prévoir sa solubilité dans l'eau est plus compliquée. Ainsi, l'hydrophilie des liquides ioniques peut être modulée en fonction de l'application souhaitée. Il en est de même pour de nombreuses autres propriétés (point de fusion, viscosité, polarité...). La faible tension de vapeur des liquides ioniques rend ces solvants non-toxiques par inhalation et ininflammables. Leur non volatilité est mise à profit dans de nombreux processus chimiques ou dans les procédés d'extraction. Ils sont stables sur une grande plage de température, certains jusqu'à plus de 400°C. Contrairement à beaucoup de solvants organiques classiques, ils permettent donc d'effectuer des réactions à haute température sans qu'il soit nécessaire de travailler sous pressions élevées. Par la suite, plusieurs propriétés seront détaillées.

3.1. Densité

La densité des liquides ioniques semble être la propriété physique la moins sensible aux variations de la température.⁹⁰ Elle dépend du type de cation et d'anion. La densité des liquides ioniques (<2 g.cm⁻³) est en général plus grande que celle de l'eau (0,9 à 1,6 g.cm⁻³ à 25°C).⁹⁰

Le groupe de Dzyuba et Bartsch en 2002⁹¹ ont synthétisé des sels d'imidazolium en utilisant des cations substitués par différentes chaînes alkyles (méthyle, éthyle, propyle, butyle) liées à l'anion AlCl₄⁻. Ces auteurs ont pu observer une diminution de la densité presque linéaire en fonction de la

⁹⁰ Tariq M., et al., *J. Chem. Thermodynamics*, **2009**, 41, 790-798.

⁹¹ Dzyuba S. V., Bartsch R. A., *Chem. Phys.Chem.*, **2002**, 3, 161-164.

longueur de la chaîne alkyle du cation. Généralement, l'augmentation de la température induit une baisse de la densité.⁹²

3.2. Température de fusion

Une des propriétés les plus importantes pour l'évaluation d'un liquide ionique est son point de fusion. La recherche, menée sur les propriétés des liquides ioniques, a porté dans un premier temps sur la compréhension de la relation entre la structure du cation et de l'anion, et leurs propriétés physico-chimiques. Très rapidement, il est apparu que la pureté des liquides ioniques était un paramètre influençant de façon très importante les mesures de leurs propriétés physico-chimiques. La présence de contaminants tels que l'eau ou/et les ions halogénures a un effet néfaste sur les propriétés physico-chimiques telles que la densité, la viscosité, le point de fusion et la conductivité.^{93,94}

3.2.1. Nature du cation

Depuis ces dernières décennies, un grand intérêt est accordé à l'étude des propriétés physico-chimiques des liquides ioniques par de nombreux laboratoires. Ngo et al.,⁹⁵ ont étudié l'influence de la symétrie du cation, plus particulièrement sur les cations *N*, *N'*-alkylméthylimidazolium. Les résultats de leurs études indiquent une diminution notable du point de fusion des liquides ioniques lorsqu'il y a une forte asymétrie des substituants du cation imidazolium (Tableau 5).

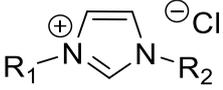
⁹² Mouliters G., Billard I., *Les liquides ioniques : des solvants pour l'industrie, Techniques de l'ingénieur*, **2005**.

⁹³ Robinson J., Bugle R. C., Chum H., Koran H. L. D., Osteryoung R. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 3776-3779.

⁹⁴ Huddleston J. G., Willauer, H. D., Swatloski, R. P., Visser, A. E., Rogers, R. D., *Chem. Commun.*, **1998**, 1765-1768.

⁹⁵ Ng, H. L., Le Compte K., Hargens L., McEwen A. B., *Thermochim. Acta.*, **2000**, 97, 357-361.

Tableau 5: Valeurs de températures de fusion en fonction de la chaîne alkyle des liquides ioniques

LI	R	Température de fusion (°C)
	R ₁ =R ₂ =Me	125
	R ₁ =Me, R ₂ =Et	87
	R ₁ =Me, R ₂ =Bu	65

3.2.2. Nature de l'anion

L'effet de l'anion sur le point de fusion est plus difficile à expliquer. Dans le cas des liquides ioniques à base de cations d'imidazolium combinés à des anions tels que le trifluorométhanesulfonate (OTf⁻) ou le bis(trifluorométhylsulfonyl)imide (NTf₂⁻), les faibles valeurs de points de fusion sont attribuées à une importante délocalisation de la charge sur l'anion, et à une faible interaction de liaison hydrogène.⁹⁶

En 2003, l'équipe de Holbrey et Rogers,⁹⁷ a étudiée le point de fusion d'une série de LI comportant comme cation du [emim] avec des anions différents (Tableau 6).^{98,99} Ces auteurs ont pu confirmer que l'augmentation de la taille de l'anion diminuait considérablement la température de fusion.

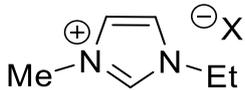
⁹⁶ MacFarlane D. R., Forsyth M., Bishop A. G., *Electrochimica Acta.*, **2000**, 45, 1279-1284.

⁹⁷ Swatloski R. P., Holbrey J.D., Rogers R. D., *Green Chem.*, **2003**, 5, 361-364.

⁹⁸ Delong, H.C., and al., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1994**, 3, 299-300.

⁹⁹ Gordon C. M., Kennedy J. D., Seddon A. R., Holbrey K. R., *J. Malter. Chem.*, **1998**. 8, 2627-2630.

Tableau 6: Valeurs de température de fusion en fonction de l'anion

LI	Anion	T _f (°C)
	X=PF ₆	58-62
	X=BF ₄	15
	X= NTf ₂	-16

Rogers et ses collaborateurs⁹⁷ ont montré que le point de fusion du liquide ionique est dépendant de la nature de l'anion associé. Par exemple, pour un cation donné de type [bmim] associé à l'anion PF₆⁻, la température de fusion est égale à 10°C. En revanche, avec l'anion BF₄⁻, la température de fusion chute à -81°C. En général, les cations imidazoliums combinés avec les anions NTf₂⁻ sont liquides au-dessus de -30 à -50°C.

3.2.3. Longueurs de la chaîne alkyle

La longueur de la chaîne alkyle substituée sur le cation des liquides ioniques a une grande influence sur leurs points de fusions. Huddleston et al. et Visser et al.^{94, 100} en 2001, ont étudié l'influence de ce paramètre (Tableau 7). En général, une diminution de la valeur du point de fusion est observée lorsqu'on augmente la longueur de la chaîne alkyle comme par exemple du méthyle au hexyle. En revanche, une augmentation de la valeur du point de fusion est observée pour une chaîne alkyle supérieur à 6.

¹⁰⁰ Huddleston J. G., Visser A. E., Reichert W. M., Willauer H. D., Broker G. A., Rogers R. D., *Green Chem.*, **2001**, 3, 156-164.

Tableau 7: Influence de la longueur de la chaîne alkyles sur le point de fusion

LI	T _f (°C)
[C ₂ mim][PF ₆]	58-60
[C ₃ mim][PF ₆]	40
[C ₄ mim][PF ₆]	10
[C ₆ mim][PF ₆]	-61
[C ₇ mim][PF ₆]	-32
[C ₈ mim][PF ₆]	5

3.3. Pression vapeur saturante

Les liquides ioniques ont une pression vapeur saturante quasi nulle, ce qui permet de séparer efficacement des solutés volatiles du LI dans lequel ils sont dissout par simple distillation du mélange réactionnel. Ainsi, on récupère et on purifie facilement les solutés volatils par distillation sans que le solvant ne s'évapore contrairement aux solvants organiques. Lors des réactions en présence d'oxygène et à température élevée, la formation potentielle de mélanges explosifs limite l'emploi des solvants organiques classiques, qui sont parfois trop volatils. Leur remplacement par des liquides ioniques, non volatils et non inflammables, rend les procédés plus sûrs.

3.4. Viscosité

La viscosité des liquides ioniques est déterminée par leur tendance à former des liaisons hydrogènes et par leur force d'interaction de Van der Waals. En général, les liquides ioniques ont une viscosité très élevée (cP >20), par rapport à l'eau ou aux solvants organiques classiques.⁹² La longueur de la

chaîne alkyle portée par le cation est un paramètre influant sur la viscosité.¹⁰¹ L'augmentation de la longueur de la chaîne alkyle a pour influence l'augmentation de la viscosité due aux interactions de Van der Waals plus fortes. Par ailleurs, pour un même cation, la viscosité diminue selon l'anion employé suivant cet ordre : $\text{Cl}^- > \text{PF}_6^- > \text{BF}_4^- > \text{NTf}_2^-$ (Tableau 8).^{102,103}

Tableau 8: Données principales des liquides ioniques à température ambiante¹⁰¹

LI	T _f (°C)	T décomposition (°C)	Densité	Viscosité (cP)
[emim][Cl]	80	285	1.12	61.2
[emim][BF ₄]	12	391	1.29	37.7
[emim][NTf ₂]	17	455	1.52	18
[bmim][PF ₆]	10	349	1.37	31.2
[bmim][OTf]	16	-	1.29	90
[bmim][NTf ₂]	16	439	1.44	69
[hmim][PF ₆]	41	417	1.29	585

La présence d'impureté dans les liquides ioniques a une influence considérable sur leur viscosité. Seddon et al.¹⁰⁴ ont étudié les effets de l'eau, des ions chlorure et des solvants organiques sur le liquide ionique [bmim][BF₄]. Le caractère hygroscopique des liquides ioniques fait qu'ils peuvent absorber facilement de l'eau à des quantités de 0,2 à 2 M en fonction de la nature du liquide ionique, de l'humidité relative et de la température.¹⁰⁵ On peut noter que même les liquides ioniques les plus hydrophobes tel que [bmim][NTf₂]

¹⁰¹ Bourbigou H., Magna L., *Journal of Molecular Catalysis A : Chemical*, **2002**, 182, 419-437.

¹⁰² Seddon K. R., Stark A., Torres M. J., *Pure Appl. Chem.*, **2000**, 72, 2275-2278.

¹⁰³ Xu W., Wang L. M., R., Nieman A., Angell C. A., *J. Phys. Chem. B.*, **2003**, 107, 11749-11756.

¹⁰⁴ Seddon K. R., *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, **1997**, 68, 351-356.

¹⁰⁵ Singh G., Kumar A., *Indian Journal of Chemistry*, **2008**, 47, 495-497.

présentent un caractère hygroscopique. L'augmentation de la teneur en eau a pour effet la diminution très importante de la viscosité.

3.5. Polarité

La polarité est déterminée par une mesure de la constante diélectrique statique ϵ (Tableau 9).^{106,107}

Tableau 9: Constante diélectrique pour une série de liquide ionique

LI	Constante diélectrique (ϵ)	Solvant	Constante diélectrique (ϵ)
[emim][OTf]	15.2±0.3	<i>n</i> -pentanol	15.1
[bmim][OTf]	12.9±0.5	<i>n</i> -octanol	8.8
[emim][BF ₄]	12.8±0.6	DMSO	46.7
[bmim][BF ₄]	11.7±0.6	CH ₃ CN	37.5
[bmim][NTf ₂]	46±0.6	MeOH	32.7
[hmim][NTf ₂]	60±0.8	THF	7.58
[bmim][PF ₆]	11.4±0.6	H ₂ O	80.1
[hmim][PF ₆]	8.9±0.9	CH ₂ Cl ₂	8.93
[bmmim][PF ₆]	9.4±1.0	toluène	2.38

Les mesures de constante diélectrique statique ont été effectuées sur une large gamme de liquides ioniques et donnent des valeurs comprises entre 8 et 86¹⁰⁷ mais elles se situent essentiellement entre 9 et 15 (Tableau 9). En comparaison, ces dernières valeurs correspondent à des milieux modérément polaires tels que les alcools du type *n*-pentanol ($\epsilon = 15.1$) ou *n*-octanol ($\epsilon =$

¹⁰⁶ Wakai C., Oleinikova A., Ott M., and Weingärtner H., *J. Phys. Chem. B.*, **2005**, 109,17028-17030.

¹⁰⁷ Huang M.M., Jiang Y., Sasisanker P., Driver G. W., and Weingärtner H., *J. Chem. Eng. Data*, **2011**, 56, 1494-1499.

8.8). La polarité dépend de l'anion du liquide ionique, elle diminue suivant l'ordre suivant : $\text{NTf}_2^- > \text{OTf}^- > \text{BF}_4^- \approx \text{PF}_6^-$. Ces valeurs restent néanmoins très proches. La longueur de la chaîne alkyle a aussi une influence sur la constante diélectrique statique. En effet, ϵ diminue lorsque l'on passe de $[\text{emim}][\text{OTf}]$ à $[\text{bmim}][\text{OTf}]$ ou bien de $[\text{emim}][\text{BF}_4]$ à $[\text{bmim}][\text{BF}_4]$ (Tableau 9).

3.6. Solubilité

En général, l'étude de la miscibilité des liquides ioniques a été effectuée en solubilisant des sels à base de *N, N'*-dialkylimidazolium avec des solvants. Ils peuvent être à la fois hydrophobes ou hydrophile selon le cation ou anion employés mais sont généralement hygroscopiques. Par exemple, les liquides ioniques tels que $[\text{bmim}][\text{Br}]$, $[\text{bmim}][\text{CF}_3\text{CO}_2]$, $[\text{bmim}][\text{CF}_3\text{SO}_3]$ et $[\text{bmim}][\text{BF}_4]$ sont fortement miscibles à l'eau. En revanche, les liquides ioniques contenant des anions tels que PF_6^- et NTf_2^- sont non-miscible à l'eau et forment avec elle un mélange biphasique¹⁰⁸ (Figure 20). La solubilité des liquides ioniques dans l'eau dépend également de la longueur de la chaîne alkyle portée par le cation. Pour un même cation, lorsqu'on augmente la longueur de la chaîne alkyle, l'hydrophobicité augmente.¹⁰⁹

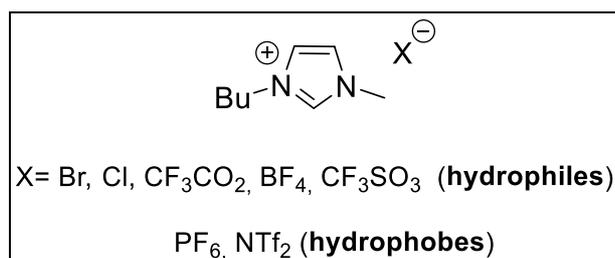


Figure 20 Solubilité des liquides ioniques dans l'eau en fonction de l'anion

3.7. Stabilité thermique

Les liquides ioniques ont la propriété d'être non-volatiles et stables à haute température, jusqu'à leur température de décomposition. En général,

¹⁰⁸ Sudhir N. V. K. A., Brennecke J. F., Samanta A., *Chem. Commun.* **2001**, 413-414.

¹⁰⁹ Dias A. P., Grätzel M., Papageorgiou N., Bonhôte P., *Inorg. Chem.*, **1996**, 35, 1168-1178.

celle-ci a lieu vers 350 à 400 °C. Par exemple : le liquide ionique [emim][BF₄] est stable à 300°C et par contre le même cation combiné avec l'anion NTf₂⁻ peut dépasser les 400°C.¹¹⁰ Un grand nombre de liquides ioniques, ayant un anion faiblement nucléophile, montre une stabilité thermique importante permettant leur utilisation pour des applications à des températures supérieures à 250°C et dans certains cas supérieurs à 400°C en présence d'air ou en condition inerte.^{111,109} Néanmoins, la présence de substituants alkyles ramifiés sur le cation abaisse la température de décomposition.¹¹²

4. Synthèse de liquides ioniques

Les premiers résultats publiés sur la synthèse des liquides ioniques sont apparus au début des années 1960. Plus tardivement en 2001, l'équipe de Varma et d'Atkins,¹¹³ ont montré que la synthèse des liquides ioniques de deuxième génération dits « stables à l'eau » est généralement réalisée en deux étapes (Figure 21). La première étant une réaction de quaternarisation afin d'obtenir le cation souhaité et la seconde étant une réaction d'échange d'anions (métathèse d'anion). Dans la plupart des cas, il est possible d'obtenir commercialement et à faible coup le cation souhaité sous forme d'halogénure. De ce fait, la synthèse des liquides ioniques se résume souvent à la réaction d'échange d'anions.

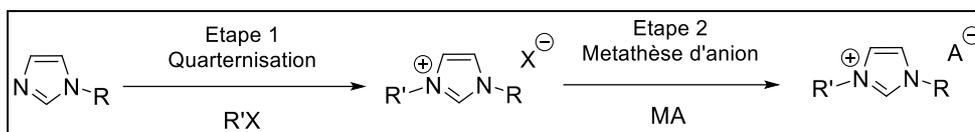


Figure 21 Synthèse de sel 1,3-dialkylimidazolium

¹¹⁰ Matsumoto K., Hagiwara R., Yoshida R., Ito Y., Mazej Z., Benkic P., Zemva B., Tamada O., Yoshino H., Matsubara S., *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **2004**, 144-149.

¹¹¹ Jork C., Kristen C., Pieraccini D., Stark A., Chiappe C., Beste Y. A., Arlt W., *J. Chem. Thermodyn.*, **2005**, 37, 537-558.

¹¹² Ngo H.L., Lecompte K., Hargens L., Mcewen A. B., *Thermochim. Acta.*, **2000**, 97, 357-358.

¹¹³ Varma R. S., Namboodiri V. V., *Chem. Commun.*, **2001**, 643-644.

4.1. Réaction de quaternisation

La formation du cation du liquide ionique peut être menée par quaternisation d'un hétéroatome, le plus communément par un halogénoalcane. Une large gamme d'halogénoalcane est disponible commercialement et peu onéreuse ce qui permet d'obtenir facilement divers liquides ioniques. De plus, les sels d'halogénures peuvent être facilement convertis en sels d'autres anions. La température et la durée de la réaction sont des paramètres qui dépendent en grande partie du type d'halogénoalcane mis en jeu et de la longueur de la chaîne alkyle.¹¹³ Les chloroalcane sont les moins réactifs et les iodoalcane, les plus réactifs. De plus, la réactivité des halogénoalcane décroît avec l'augmentation de la longueur de la chaîne alkyle. Une technique alternative pour la réaction de quaternisation des amines avec les halogénoalcane a été rapportée dans la littérature par l'équipe de Loupy et Bram.^{114,115,81} Elle met en jeu l'utilisation d'une irradiation par micro-ondes. Cette technique permet d'obtenir de très bons rendements en un temps très court (quelques minutes comparées à quelques heures). Des liquides ioniques à base de cations imidazolium et de différents anions ont été synthétisés ainsi par l'équipe de Bonhôte et al.¹⁰⁹

4.2. Réaction d'échange d'anions (métathèse d'anion)

La première synthèse de liquides ioniques stables à l'air et à l'humidité à base de cations 1,3-dialkylmethylimidazolium a été rapportée par Wilkes et al. en 1992.⁸⁷ Une réaction de métathèse d'anion entre [emim][I] **63** et une série de sels d'argent (AgNO₃, AgNO₂, AgBF₄ et Ag₂SO₄) dans le méthanol a été réalisée (Schéma 29).

¹¹⁴ Gutierrez E., Majdoub M., Loupy A., Bram G., Ruiz-Hiszky E., *Tetrahedron*, **1990**, 46, 5167-5476.

¹¹⁵ Gutierrez E., Loupy A., Bram G., Ruiz-Hiszky E., *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 945-948.

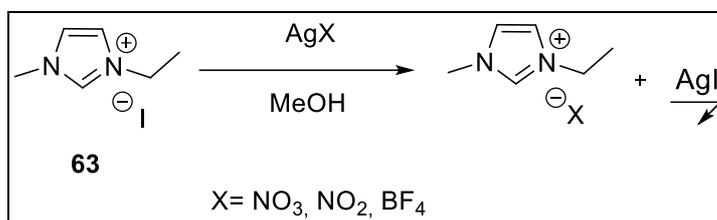


Schéma 29: Réaction de métathèse d'anion entre le [emim][I] et des sels d'argent

La très faible solubilité de l'iodure d'argent dans le méthanol permet par une simple filtration et l'évaporation du solvant d'isoler des liquides ioniques de très haute pureté avec des rendements élevés. Il est à noter que les réactions d'échange d'anions peuvent être aussi réalisées par des résines échangeuses d'anions.⁸¹

5. Applications des liquides ioniques

L'utilisation des liquides ioniques a pris son essor dans divers domaines⁹² tels que le domaine de l'énergie (batterie, pile à combustible), des procédés de génie chimique (extraction), de biotechnologie (biocatalyse) et de chimie (synthèse, catalyse). Les liquides ioniques ont dans un premier temps été utilisés en électrochimie organique comme électrolyte au milieu du XX^{ème} siècle. Ils ont également été utilisés en tant que milieux pour les procédés d'extraction liquide-liquide. Leur utilisation en synthèse organique, comme nouveaux solvants, n'a par contre réellement débuté qu'au début des années 2000 car les premiers liquides ioniques étaient trop réactifs vis-à-vis du soluté.^{76, 116} Par exemple, ils ont été étudiés dans des réactions de cycloaddition de type Diels-Alder, d'hydrogénation, d'aldolisation, d'addition Michael. La vitesse de réaction, la sélectivité et les rendements sont souvent meilleurs dans les liquides ioniques.¹¹⁶

¹¹⁶ a) Zhao H., Malhotra S. V., *Aldrichimica Acta.*, **2002**, 35, 75-83 ; b) Jain N., Kumar A., Chauhan S., *Tetrahedron*, **2005**, 61, 1015-1060.

5.1. Electrochimie

Les liquides ioniques sont de très bons électrolytes pour l'électrodéposition de métaux à la surface d'un matériau conducteur.⁸¹ En effet, la réduction du cation imidazolium est très difficile, ce qui autorise la réduction de nombreux métaux à température ambiante. De plus, le caractère hydrophobe de certains liquides ioniques permet d'éviter la production de bulles d'hydrogène (dus à la présence d'eau) qui s'infiltreraient dans le métal, y laissant de minuscules trous en s'évaporant, et qui réduisent l'adhérence du dépôt.

5.2. Applications industrielles

Plusieurs applications dans lesquelles le liquide ionique joue un rôle essentiel connaissent à ce jour un développement industriel (Tableau 10). Parmi ces applications, cinq sont à l'échelle pilote et trois sont commerciales. Nous décrivons plus précisément l'une d'entre elles : le procédé BASIL, exploité par BASF.

Tableau 10: Application des liquides ioniques en milieu industrielle en 2018^{117,118}

Industrie	Procédé	Rôle liquide ionique	Echelle
BASF	Substitution nucléophile (BASIL)	Auxiliaire	Commercial
BASF	Distillation extractive	Extracteur	Pilote
BASF	Chloration	Solvant	Pilote
Degusa	Hydrosylation	Solvant	Pilote
Arkema	Fluoration	Solvant	Pilote

¹¹⁷ Plechkova N., Seddon K., *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, 37, 123-150.

¹¹⁸ Gutowski K., *Physical Sciences Reviews*, **2018**, 20170191.

Industrie	Procédé	Rôle liquide ionique	Echelle
Eastman	Réarrangement	Catalyseur	Commercial
Air Products	Stockage de gaz	Support liquide	Pilote
Iolitec	Fluide nettoyant	Additif	Commercial

En 2002, BASF a développé le premier procédé commercial utilisant les liquides ioniques. Ce procédé multi-tonne est appelé BASIL (**B**iphasic **A**cid **S**cavenging utilising **I**onic **L**iquids).¹¹⁹ La réaction étudiée est une réaction de substitution nucléophile d'une chlorophosphine **64** par un alcool **65** (Schéma 30).

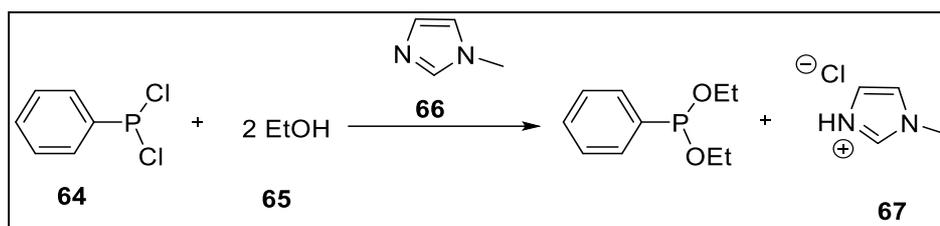


Schéma 30: Procédé BASIL : Substitution nucléophile d'une chlorophosphine **64** par un alcool en présence du méthylimidazole **66**

Habituellement, l'acide chlorhydrique formé était piégé en ajoutant une base comme la triéthylamine et les sels solides résultants étaient filtrés. Dans le procédé BASIL, le méthylimidazole (mim) **66** est utilisé comme base et conduit à la formation du chlorure de 1-méthylimidazolium [Hmim][Cl] **67**, qui fond à 75°C. Au-dessus de cette température, le sel est un liquide ionique incolore et dense, non miscible avec le milieu réactionnel. Il peut être séparé du milieu par simple décantation, ce qui, à grande échelle, est beaucoup plus simple et beaucoup moins coûteux que la filtration d'un sel solide. De nos jours, le procédé a été adapté à d'autres réactions similaires dont un des effluents est le HCl.

¹¹⁹ Song C. E., *Chem. Comm.*, **2004**, 9, 1033-1043.

5.3. Application en synthèse

Les liquides ioniques ont également montré leur efficacité dans le domaine de la chimie asymétrique. Dans la littérature, de nombreux exemples illustrent les applications des liquides ioniques en synthèse, catalyse ou encore biocatalyse asymétrique.¹²⁰ Des exemples représentatifs seront présentés, dans lesquels l'utilisation d'un liquide ionique présente un avantage par rapport à l'utilisation de solvants classiques.

5.3.1. Synthèse asymétrique

L'équipe de Plaquevent^{120,121} a montré que l'utilisation des liquides ioniques pour la fluoration électrophile énantiosélective effectuée par le sel de *N*-fluorocinchonium **68** présente des avantages par rapport à l'utilisation de solvants classiques (Schéma 31).¹²⁰ Le liquide ionique [Hmim][PF₆] s'est par exemple révélé supérieur à l'acétonitrile en terme d'énantiosélectivité et a permis d'utiliser des conditions expérimentales plus douces. De plus, les alcaloïdes du quinquina ont une grande affinité pour les liquides ioniques, ce qui a permis leur recyclage.

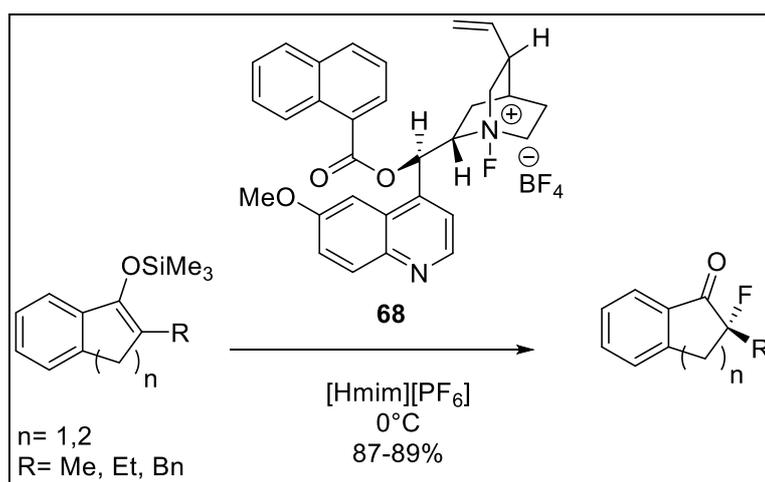


Schéma 31: Fluoration électrophile en milieu liquide ionique

¹²⁰ Baudequin C., Plaquevent J. C., Audouard C., Cahard D., *Green Chem.*, **2002**, 4, 584-586.

¹²¹ Plaquevent, C., and al., *Chem. Rev.*, **2008**, 108, 5035-5060.

5.3.2. Catalyse asymétrique

L'induction asymétrique promue par le solvant est une approche intéressante pour la synthèse de molécules énantiomériquement enrichies ou pures. Depuis l'apparition des liquides ioniques, solvants peu nocifs pour l'environnement et dotés d'une grande modularité, la communauté scientifique s'est penchée à explorer cette nouvelle approche. En effet, certains groupes se sont intéressés à l'utilisation des liquides ioniques chiraux comme solvant et/ou catalyseur pour la synthèse et la catalyse énantiosélective. Néanmoins, la plupart des applications décrites par la suite concernent l'usage d'un catalyseur chiral dans un liquide ionique.

5.3.2.1. Catalyse organométallique

Les liquides ioniques sont adaptés à la catalyse organométallique, ce qui n'exclut pas certaines limites. Ces milieux offrent des opportunités inédites de stabilisation, d'immobilisation et de recyclage du catalyseur métallique.¹²² Plusieurs propriétés caractéristiques des liquides ioniques en font des milieux particulièrement adaptés à la catalyse homogène. Premièrement, leur nature non volatile permet, de réduire la dangerosité de certains procédés tels que les oxydations avec de l'air ou de l'oxygène. Deuxièmement, de nombreux complexes de métaux de transition se dissolvent facilement en milieu ionique. La catalyse par les métaux de transition en milieu ionique a subi un essor important avec l'utilisation des sels à anion tétrafluoroborate puis hexafluorophosphate. Ces liquides ioniques sont plus particulièrement utilisés pour les réactions en conditions anhydres du fait de la faible stabilité vis-à-vis de l'hydrolyse des anions BF_4^- et PF_6^- . L'anion bis(trifluorométhanesulfonyl)imide présente quant à lui plusieurs avantages, une stabilité à l'hydrolyse et thermique, une viscosité réduite, et la miscibilité réduite avec l'eau. La majorité des liquides ioniques présente la particularité d'associer un fort pouvoir de solvatation envers les complexes métalliques

¹²² Kong X., Xu B., *Asian J. Org. Chem.*, **2019**, 8, 1862-1865.

polaires (une forte polarité) à un caractère très faiblement coordinant (une faible nucléophilie). Elle les différencie par ailleurs nettement des solvants polaires habituellement employés en catalyse homogène qui sont susceptibles d'entrer directement en compétition avec le substrat de la réaction pour la coordination au centre catalytique. Ainsi un très large spectre de réactions catalysées par des métaux de transition a été transposé efficacement en milieu ionique, allant des réductions (hydrogénation d'oléfines) aux oxydations (oxydation d'alcools, époxydation) en passant par l'hydroformylation, et les métathèses d'oléfines ainsi que les couplages croisés.

Par exemple, Dupont et al. ont étudié l'hydrogénation asymétrique des acides 2- arylacryliques **70** par le complexe BINAP-Ru(OAc)₂ **69** dans un milieu biphasique [bmim][BF₄]/isopropanol (Schéma 32). Avec ce système, des conversions (≥95%) et des énantiosélectivités allant jusqu'à 86% ont été obtenus, supérieure à celles obtenues dans un alcool pur. L'extraction du produit **71** et le recyclage du catalyseur **69** sont favorisés avec le liquide ionique. En effet, avec le système [bmim][BF₄]/isopropanol, les produits d'hydrogénation sont récupérés dans la phase isopropanol après simple décantation. Le catalyseur Ru-BINAP **69** reste quant à lui immobilisé dans le liquide ionique et peut être réutilisé trois fois sans perte d'activité ou d'énantiosélectivité. Le système catalytique a été appliqué avec succès à la synthèse du (S)-Naproxen.

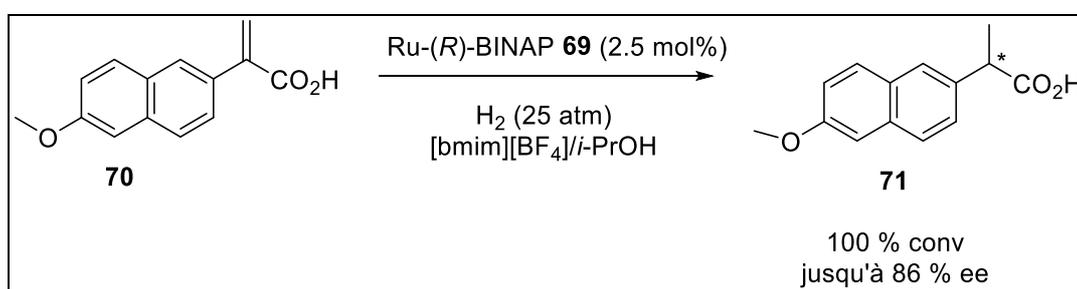


Schéma 32: Réaction d'hydrogénation en milieu ionique catalysée par un complexe métallique **69**

5.3.2.2. Catalyse enzymatique

L'utilisation des liquides ioniques en catalyse enzymatique tel que le [emim][NTf₂] permet de stabiliser certaines protéines. Par exemple, l'équipe de Iborra a montré que le liquide ionique [emim][NTf₂] a permis de stabiliser l'enzyme α -chymotrypsine.¹²³ Un autre avantage d'utiliser un milieu ionique par rapport à un environnement aqueux traditionnel est qu'il permet d'amplifier les performances de l'enzyme. Ainsi des énantiosélectivités supérieures ont, par exemple, été obtenus par Kragl lors de la résolution cinétique du 1-phényléthanol.¹²⁴ La réaction de transestérification de ce dernier avec l'acétate de vinyle catalysée par différentes lipases s'est avérée en effet plus performante dans [bmim][NTf₂] que dans le MTBE. Cette tendance des lipases à donner de meilleurs excès énantiomériques en milieu ionique qu'en solvant moléculaire usuel est assez générale.

Kielbasinski et al. ont étudié l'acétylation d'hydroxyméthylphosphinates et d'oxydes d'hydroxyméthylphosphine catalysée par une lipase dans le [bmim][BF₄] et le [bmim][PF₆] (Schéma 33).¹²⁵ La lipase *AK* et la lipase *Pseudomonas fluorescens* ont été employés pour cette étude. Le produit acétate **72** a été obtenu avec des excès énantiomériques pouvant atteindre les 89% et les alcools **73** avec des excès allant jusqu'à 95%. Les réactions se sont montrées six fois plus énantiosélectives dans [bmim][PF₆] que dans des solvants organiques classiques.

¹²³ De Diego T., Lozono P., Gmouh S., Vaultier M. and Iborra J.L., *Biotechnol. Bioeng.*, **2004**, 88, 916-919.

¹²⁴ Schofer S.H., Kaftzik N., Wasserscheid, P. et Kragl, U., *Chem. Commun.*, **2001**, 5, 425-426.

¹²⁵ Kielbasinski P., Albrycht M., Luczak J., Mikołajczyk M., *Tetrahedron : Asymmetry*, **2002**, 13, 735-738.

approprié pour éviter la formation compétitive du produit d'élimination (formation de l'alcène). Quel que soit le liquide ionique employé, les excès sont comparables ou supérieurs à ceux obtenus dans le DMSO, solvant organique de référence. La réaction dans le [bmim][PF₆] a été étendue à différents aldéhydes aromatiques et aliphatiques et a conduit aux produits d'aldolisation avec de bons rendements et des excès énantiomériques modérés à excellents (69-89% ee). La (S)-proline est immobilisée dans le liquide ionique et a été réutilisée 4 fois sans diminution significative du rendement ou d'ee.

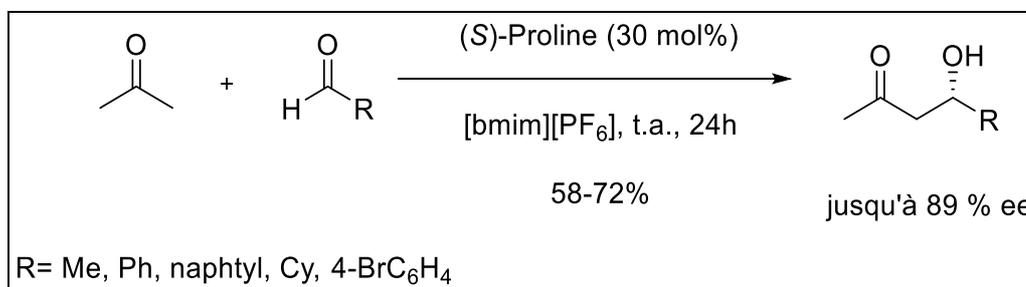


Schéma 34: Réaction d'aldolisation énantiosélective avec la (S)-proline

Un protocole d'aldolisation asymétrique basé sur l'utilisation d'une L-prolinamide **74** dans le [bmim][BF₄] à 0°C pendant 24 heures a, quant à lui, été décrit par Jiang et al.¹²⁷ comme étant d'une efficacité bien supérieure à la transformation conduite dans l'acétone pure comme solvant (Schéma 35).

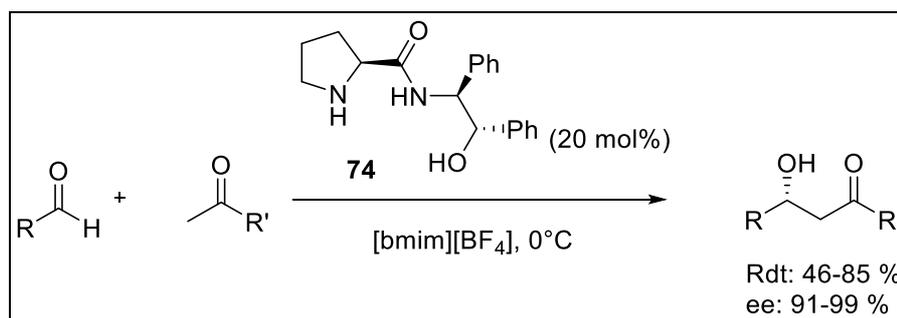


Schéma 35: Réaction d'aldolisation avec un dérivé prolinamide **74** dans le [bmim][BF₄]

¹²⁷ Guo H.M., Cun L.F., Gong L.Z., Mia Q., Jiang Y.Z., *Chem. Commun.*, **2005**, 6, 1450-1454.

En 2003, l'équipe de Barbas et al.¹²⁸ a étudié la réaction de Mannich entre la cyclohexanone et une aldimine **75** en employant comme catalyseur la (S)-proline dans deux liquides ioniques différents [Bmim][BF₄] et [bmim][PF₆] (Schéma 36).



Schéma 36: Réaction de Mannich en milieu ionique

Les produits issus de la réaction de Mannich ont été obtenus avec d'excellents dia- et stéréosélectivité. Le catalyseur est également immobilisé dans le [bmim][BF₄] et réutilisé 4 fois sans perte de sélectivité.

Kotrusz et al.¹²⁹ ont étudié la réaction d'addition de Michael en milieu ionique entre le β -nitrostyrène **76** et différents aldéhydes et cétones dans le [bmim][PF₆] en employant la proline ou ses dérivés comme catalyseur (Schéma 37).

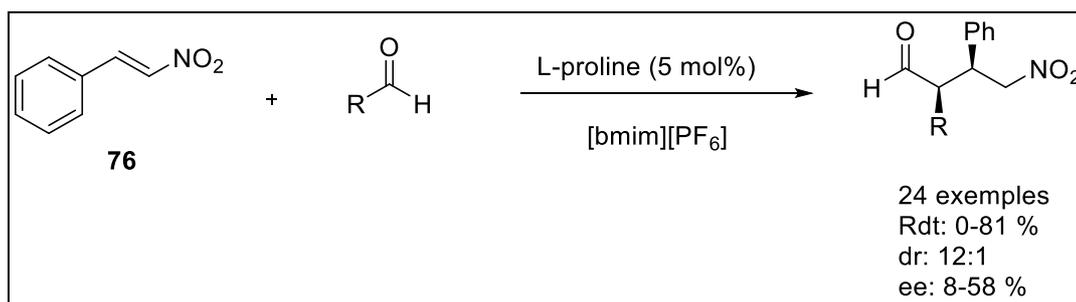


Schéma 37: Réaction d'addition Michael en milieu ionique

¹²⁸ Chowdari N. S., Ramachary D. B., Barbas III C. F., *Synlett.*, **2003**, 12, 1906-1908.

¹²⁹ Kotrusz P., Toma S., Schmalz H., Adler A., *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 1577-1583.

Les produits d'addition Michael ont été obtenus avec de modeste ee et un bonne diastéréosélectivité. Cependant, dès la première réutilisation du catalyseur, une chute de l'excès énantiomérique a été observée.

5.3.2.3.1. Organocatalyse sur support ionique

Les liquides ioniques sont beaucoup utilisés comme « support » pour le catalyseur grâce à leurs propriétés physico-chimiques intéressantes. La plupart du temps c'est la partie cationique qui sert de support au catalyseur permettant ainsi de modifier le contre-anion pour jouer sur les propriétés physico-chimiques tel que la solubilité, point important en catalyse asymétrique. Le catalyseur sur support ionique pourra être immobiliser dans le milieu ionique ainsi faciliter le recyclage du milieu réactionnel avec un solvant non-miscible et d'extraire le produit de la réaction par simple séparation de phase.

En 2006, l'équipe de Chan et al.¹³⁰ a utilisé le premier catalyseur de type proline supporté sur un support ionique pour la réaction d'aldolisation avec différents aldéhydes et l'acétone. La structure du catalyseur **77** est basée sur la 4-hydroxy-L-proline et a ensuite été comparée à la proline seule. Ils ont remarqué que dans la réaction avec leur catalyseur supporté ionique **77**, ils ont obtenu de meilleurs excès énantiomériques, avec une différence de +29% d'ee par rapport à la proline (Schéma 38).

¹³⁰ Miao W., Chan T. H., *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, 348, 1711-1718.

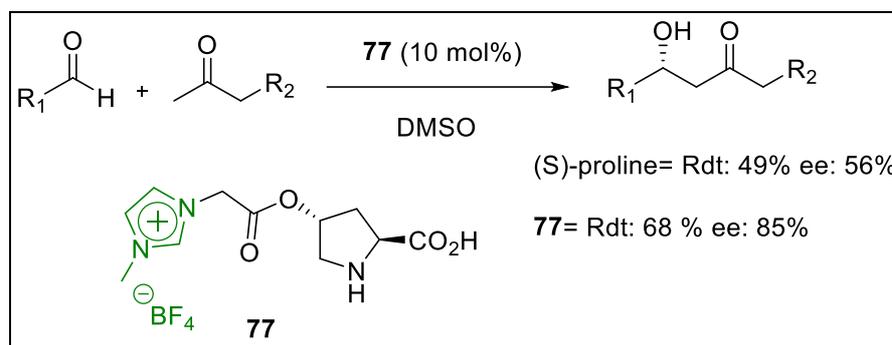


Schéma 38: Comparaison entre la proline et un dérivé proline sur support ionique **77** sur la réaction d'aldolisation

Ils ont également réussi à recycler le catalyseur **77** par séparation de phase en utilisant un solvant non-miscible avec le milieu réactionnel et jusqu'à 4 fois sans avec une perte d'activité (Tableau 11).

Tableau 11: Etude du recyclage du catalyseur **77** sur la réaction d'aldolisation entre le 4-nitrobenzaldéhyde et l'acétone

cycle	rdt isolé (%)	ee (%)
1	68	85
2	68	85
3	66	83
4	64	82

En 2007, l'équipe de Zhou et al.¹³¹ a également étudié la réaction d'aldolisation entre différents aldéhydes aromatiques et l'acétone dans le [bmim][BF₄] en employant aussi un catalyseur sur support ionique **78** contenant pour motif un noyau imidazolium élaboré à partir d'un dérivé acide aminé, la 4-hydroxyproline (Schéma 39).

¹³¹ Zhou L., Wang L., *Chem. Lett.*, **2007**, 36, 628-629.

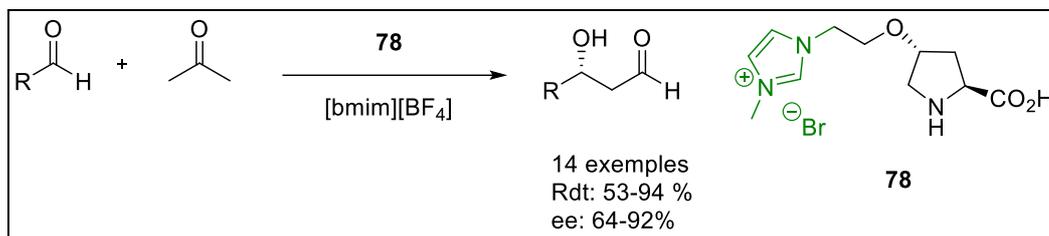


Schéma 39: Réaction d'aldolisation catalysée par un catalyseur sur support ionique **78**

Le produit d'aldolisation a été obtenu avec d'excellents excès énantiomériques. Le catalyseur supporté est immobilisé dans le milieu réactionnel et recyclé jusqu'à 6 fois sans perte d'activité par simple séparation de phase.

Lombardo et al.¹³² ont étudié la réaction d'aldolisation croisée en employant un catalyseur sur support ionique de type imidazolium **79** ou ammonium **80** en milieu ionique (Schéma 40).

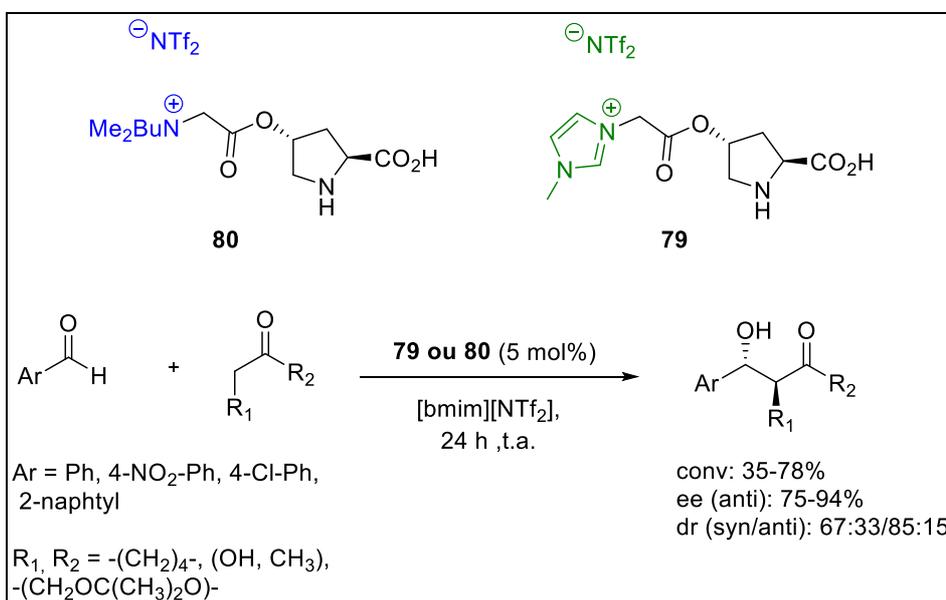


Schéma 40: Réaction d'aldolisation croisée catalysée par **79** ou **80** dans le [bmim][NTf₂]

Les auteurs ont montré que le catalyseur **79** était efficace en liquide ionique [bmim][NTf₂] donnant des excès énantiomériques jusqu'à 94%. Par

¹³² Lombardo M., Pasi F., Easwer S., Trombini C., *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, 349, 6113-6116.

ailleurs, pour évaluer l'effet du liquide ionique comme solvant, les auteurs ont réalisé la réaction sans solvant ; un rendement de 50% et un ee de 10% ont été obtenus. Cependant le mélange liquide ionique / catalyseur supporté n'a pas pu être recyclé.

En 2008, les groupes de Zlotin¹³³ et Trombini¹³⁴ ont synthétisés des catalyseurs chiraux amphiphile dérivé de la 4-hydroxy-L-proline sur support ionique **81-85**. Ils ont réalisé l'étude de la réaction d'aldolisation entre le cyclohexanone et différents aldéhydes (Tableau 12).

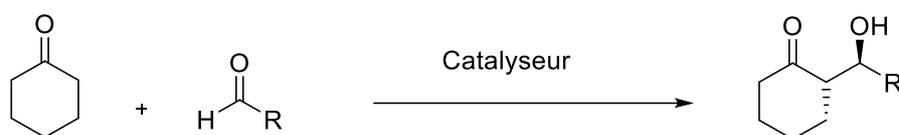
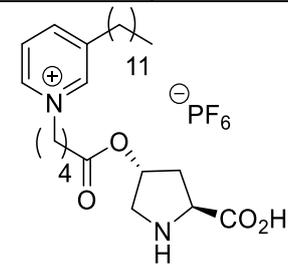
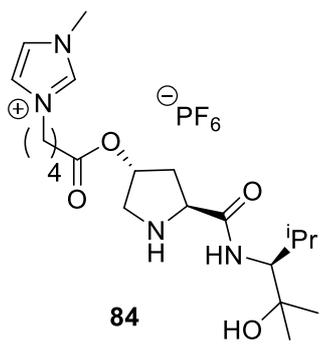
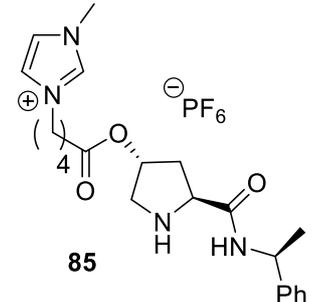


Tableau 12: Réaction d'aldolisation entre le cyclohexanone et différents aldéhydes aromatiques catalysés par des catalyseurs sur support ionique

entrée	catalyseur	rdt (%)	anti (%)	ee (%)
1	<p>81</p>	20-95	84-97	80-99
2	<p>82</p>	60-93	95-99	96-99

¹³³ Siyutkin, D. E., Kucherenko, A. S., Zlotin S., *Tetrahedron. Lett.*, **2008**, 49, 1212-1216.

¹³⁴ Lambardo M., Easwar S., De Marco A., Pasc, F., Trombini C., *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, 6, 4224-4229.

entrée	catalyseur	rdt (%)	anti (%)	ee (%)
3	 83	38-97	90-97	93-99
4	 84	65-99	62-99	92-99
5	 85	25-87	63-99	91-99

Les auteurs ont montré l'efficacité d'un catalyseur sur support ionique conduisant aux produits d'aldolisations avec d'excellentes dia- et énantiosélectivités tout en recyclant le catalyseur jusqu'à quatre fois sans perte d'activité (entrées 2, 4 et 5). Toutefois la charge catalytique engagée reste assez élevée (30 mol%). En 2009, l'équipe de Zlotin¹³⁵ a également amélioré la propriété hydrophobe du catalyseur en modifiant sa partie ionique par le remplacement du motif imidazolium par un motif pyridinium (entrée 3) permettant de recycler le catalyseur jusqu'à six fois sans perte d'activité. De plus, ils ont également modifié la partie catalytique (dérivé hydroxyproline) afin d'abaisser la charge catalytique jusqu'à 1 mol% (entrées 4 et 5) tout en

¹³⁵ Siyutkin, D. E., Kucherenko, A. S., Zlotin, S. G., *Tetrahedron.*, **2009**, 65, 1366-1372.

obtenant d'excellentes dia- et énantiosélectivités. Cela a également permis d'améliorer le recyclage du catalyseur jusqu'à huit fois sans perte d'activité.

En 2010, l'équipe de Wang¹³⁶ a également étudié la réaction d'addition de Michael en milieu ionique mais cette fois-ci avec un organocatalyseur chiral supporté sur un cation alkylammonium quaternaire, la pyrrolidine-DABCO tétrafluoroborate **86a** (Schéma 41).

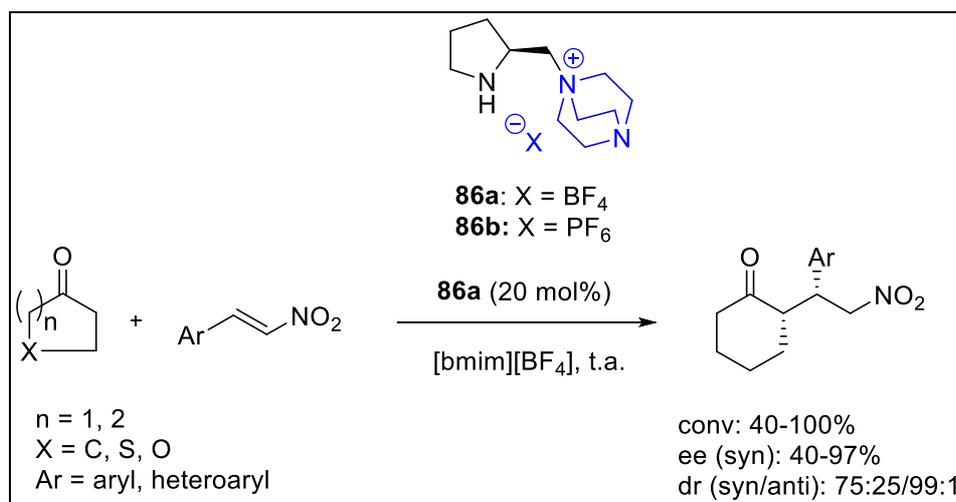


Schéma 41: Réaction d'addition de Michael catalysée par le composé **86a**

L'étude réalisée dans le liquide ionique [bmim][BF₄] a conduit au produit de Michael avec d'excellentes dia- et énantiosélectivités. De plus, le catalyseur **86a** et le [bmim][BF₄] ont été recyclés et réutilisés jusqu'à cinq fois sans perte d'activité catalytique.

6. Conclusion

Cette étude bibliographique a souligné les avantages et les limites des liquides ioniques utilisés comme solvants de réaction catalytique. Leurs propriétés physico-chimiques incluant une très faible tension de vapeur, la stabilité thermique et leur fort pouvoir solubilisant des composés organiques font que ces milieux commencent à être reconnus comme solvants à part

¹³⁶ Xu Z., Liu Y., Shi S., Wang Y., *Tetrahedron : Assymetry*, **2010**, 21, 2530-2534.

entière ce qui a conduit à un bon développement des réactions de synthèse organique, particulièrement en catalyse asymétrique, point important dans la chimie actuelle. A ce jour, de nombreux liquides ioniques chiraux ont été synthétisés à partir des acides aminés naturels et ont prouvé leur efficacité dans plusieurs réactions asymétriques. A travers les exemples qui ont été présentés précédemment, ils ont montré qu'ils pouvaient jouer le rôle à la fois de solvant et/ou de catalyseur dans la réaction d'aldolisation énantiosélective. Certains liquides ioniques ont même été greffés sur des organocatalyseurs. Leur modularité structurale fait d'eux de bons candidats dans le domaine de la synthèse organique asymétrique. La recyclabilité du milieu réactionnel avec un solvant non miscible contenant le liquide ionique et le catalyseur est un atout majeur pour la catalyse énantiosélective.

Nous nous sommes donc intéressés à l'élaboration de peptides sur support ionique à partir d'un acide aminé, la (S)-histidine et qui seront étudiés par la suite dans la réaction d'aldolisation croisée énantiosélective en milieu ionique.

CHAPITRE 3 :
ELABORATION
D'ORGANOCATALYSEURS CHIRAUX
SUR SUPPORT IONIQUE A BASE
D'HISTIDINE

1. Stratégie de la construction des organocatalyseurs chiraux

Un bon transfert de chiralité repose sur des interactions fortes entre l'inducteur de chiralité et le substrat. De telles interactions peuvent être favorisées par un groupement fonctionnel (de type alcool, acide, amine etc.), d'où l'intérêt de préparer des catalyseurs chiraux portant de telles fonctions. Nous nous sommes fixés comme objectif la synthèse de peptide sur support ionique avec les deux fonctionnalités de l'acide aminé. Ces espèces pourront servir d'inducteur de chiralité. Afin de préparer simplement ces produits, nous avons choisi un précurseur issu du pool chiral, et plus précisément des aminoacides. Ces précurseurs chiraux sont disponibles à de faibles coûts et offrent une diversité moléculaire à partir de laquelle peut être construit une grande variété de structures.

De nombreux organocatalyseurs chiraux sur support ionique ont été récemment construits à partir d'acides aminés (Figure 22).

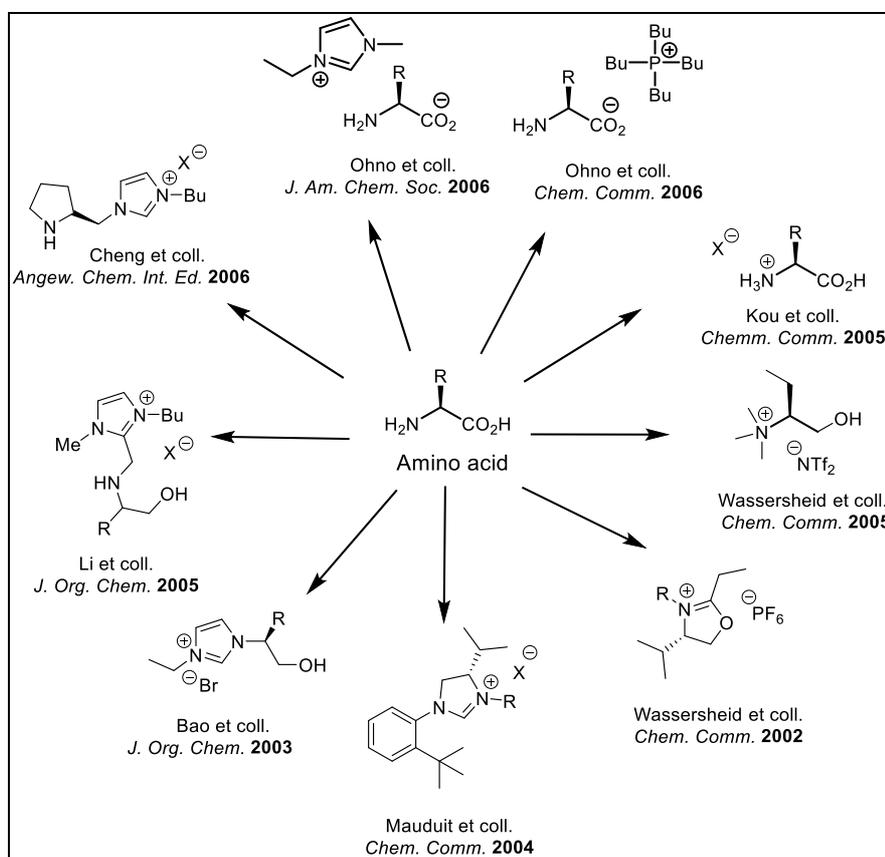


Figure 22: Structures d'acides aminés sur support ionique

Malgré une utilité synthétique considérable, aucune des stratégies utilisées ne conduit à des catalyseurs chiraux dans lesquels la partie ionique est construite sur la chaîne latérale de l'acide aminé tout en gardant la partie bifonctionnelle intacte. Dans tous les cas, une des fonctions amine ou acide, voire les deux sont utilisées pour construire la structure du liquide ionique.

Or, il serait particulièrement intéressant de conserver la partie chirale bifonctionnelle de l'acide aminé car cela donne la possibilité de construire la chaîne peptidique et d'être utilisée comme site d'ancrage pour des substrats. Pour conserver la double fonctionnalité, il faut construire la partie liquide ionique sur la chaîne latérale de l'acide aminé. Certains acides aminés naturels possèdent une chaîne latérale qui peut servir de précurseur de liquide ionique (Figure 23).

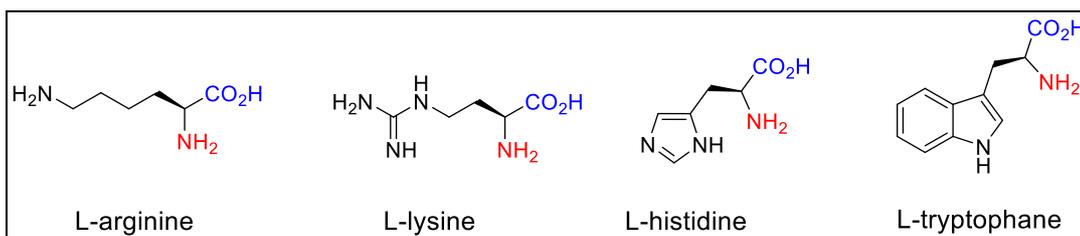


Figure 23: Exemples d'acides aminés pour la construction de liquide ionique

La (S)-Histidine est un précurseur chiral intéressant pour la construction de cette nouvelle série de liquides ioniques chiraux. En effet, la chaîne latérale de l'histidine comporte un cycle imidazole à partir duquel un cation de type imidazolium (cation le plus couramment utilisé dans les liquides ioniques) peut être construit. L'unité chirale bifonctionnelle de l'acide aminé pourra rester intacte (Figure 24).

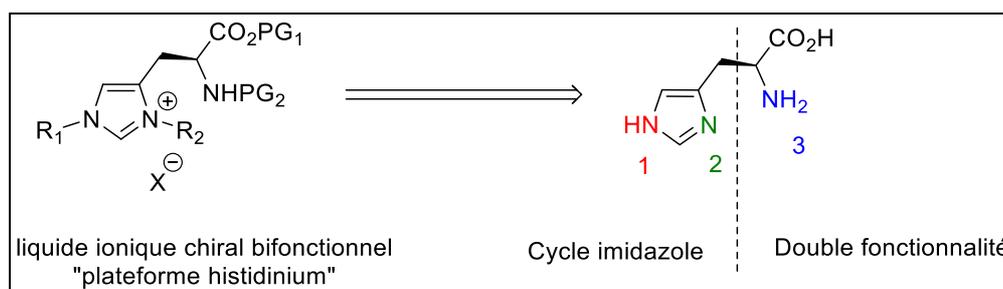


Figure 24: Construction de la partie ionique sur l'histidine

Ce liquide ionique chiral bifonctionnel sera nommé « plateforme histidinium ». Le contrôle des propriétés des liquides ioniques chiraux fonctionnels est nécessaire pour envisager de bons résultats en transfert de chiralité. Cela passe par une bonne connaissance de ces espèces particulières, que ce soit en ce qui concerne leurs propriétés physico-chimiques (température de fusion, stabilité thermique, viscosité...) ou leur réactivité (se comportent-ils chimiquement comme des aminoacides ?). Les informations sur les propriétés physico-chimiques de sels d'imidazolium fonctionnalisés restent limitées. Le fait de moduler la partie imidazolium, permet de modifier les propriétés physico-chimiques. Compte tenu de la structure visée, deux sites de modification du noyau imidazole sont possibles indépendamment l'un de l'autre. La partie imidazolium du cation peut être modifiée en faisant varier les substituants sur les atomes d'azote intracycliques (sans toucher à la partie aminoacide du sel). Le fait de désymétriser un cation imidazolium permet d'abaisser le point de fusion de celui-ci.⁸¹

La stratégie retenue au sein du laboratoire¹³⁷ est l'alkylation sélective de l'azote 1 (Figure 24) du cycle imidazole tout en protégeant les autres azotes suivie d'une métathèse d'anion conduisant à la plateforme histidinium sur laquelle on construira des peptides (Schéma 42).

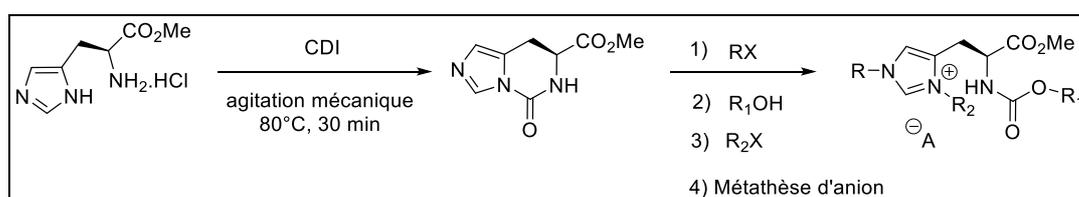


Schéma 42: Synthèse de la plateforme histidinium

A partir de cette plateforme, trois possibilités de conception du catalyseur s'offrent à nous pour la construction de peptides. La première possibilité (voie **A**) est la construction du peptide sur la position C-terminale de la plateforme, ce qui traduit que le site catalytique sera sur la partie

¹³⁷ Guillen, F. ; Brégeon, D.;Plaquevent, J.C. *Tetrahedron. Lett.*, **2006**, 47, 1245.

histidinium. La deuxième possibilité (voie **B**) est la construction du peptide sur la position *N*-terminale afin d'éloigner au maximum la partie ionique du site catalytique. La dernière possibilité (voie **C**) est la construction du peptide sur les positions *N* et *C*-terminale permettant d'avoir la partie ionique au milieu du catalyseur (Figure 25). La voie retenue est la voie **B** car c'est la méthode la plus simple pour minimiser les interactions entre la partie ionique et le site catalytique.

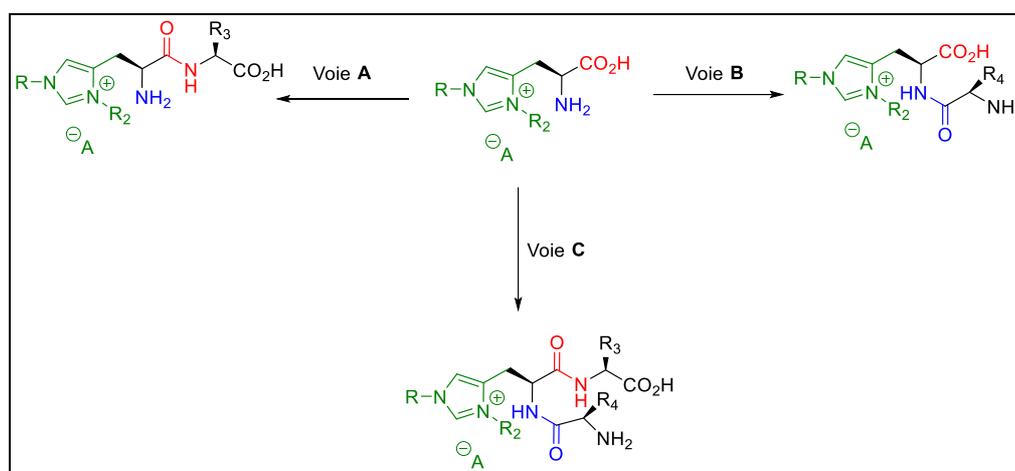


Figure 25: Stratégie de formation de peptides

2. Résultats et discussion

2.1. Synthèse de la plateforme histidinium

2.1.1. Formation de l'ester méthylique

Avant d'effectuer les alkylations régiosélectives, il a d'abord fallu protéger sélectivement la partie *C*-terminale de l'acide aminé **87**. Pour cela, il existe plusieurs méthodes de protection décrite dans la littérature.^{138,139,140} Nous avons choisi d'utiliser une méthode classique : l'estérification. Nous

¹³⁸ Sakakura A., Kawajiri K., Ohkubo T., Kosugi Y., Ishihara K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 14775-14779.

¹³⁹ Bartoli G., Bosco M., Carlone A., Dalpozzo R., Marcantoni E., Melchiorre P., Sambri L., *Synthesis*, **2007**, 22, 3489-3496

¹⁴⁰ Dhimitruka I., Santa Lucia J., *Org. Lett.*, **2006**, 8, 47-50.

avons donc réalisé la réaction d'estérification en présence de chlorure de thionyle et du méthanol distillé afin d'obtenir un ester méthylique **88** (Schéma 43).

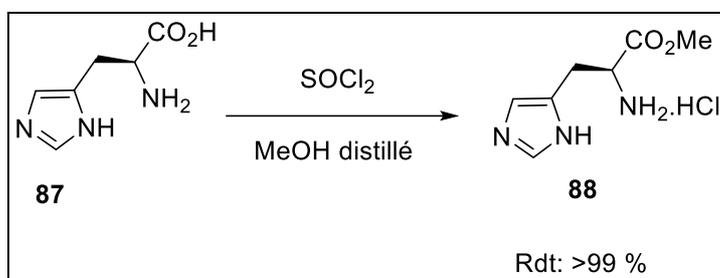


Schéma 43: Estérification de l'histidine **87**

Après 6 heures de réaction à reflux, le sel **88** est obtenu sous forme de poudre blanche avec un rendement quantitatif.

2.1.2. Formation de l'urée cyclique

La formation de l'urée cyclique a été réalisée sans solvant et en présence d'un seul réactif, le carbonyldiimidazole **89** (Schéma 44). Le sous-produit formé au cours de la réaction est le chlorhydrate d'imidazole **90** qui pourra être facilement éliminé par un simple lavage.

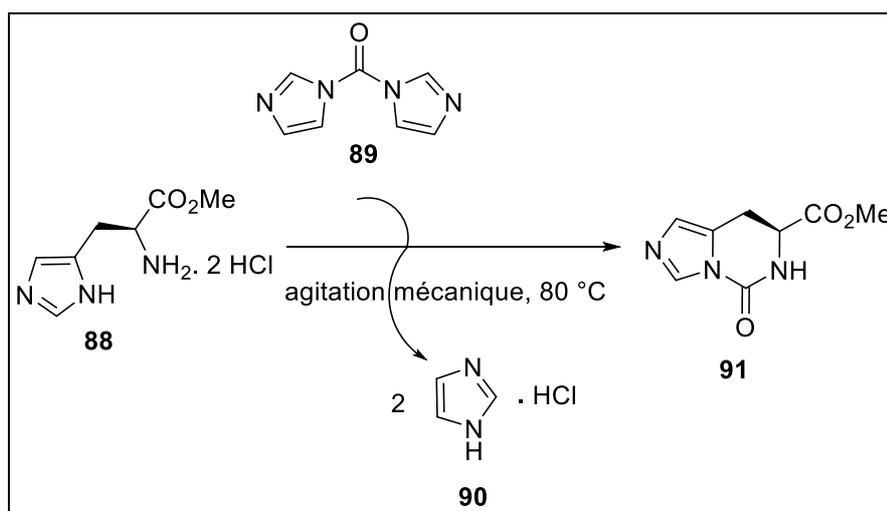


Schéma 44: Formation de l'urée cyclique par agitation mécanique

Après chauffage pendant 30 minutes à 80°C sous agitation mécanique, indispensable compte tenu de la viscosité élevée du milieu réactionnel, un bon rendement de 85% a été obtenu pour le produit **91**.

2.1.3. Alkylation en position N-1

L'alkylation en position N-1 de l'urée cyclique **91** est réalisée avec un halogénure d'alkyle dans l'acétonitrile. Pour commencer, l'introduction d'une chaîne méthyle ou d'une chaîne butyle a été privilégiée (Schéma 45) pour que la partie liquide ionique ressemble au cation [Rmim] ou [Rbim], car c'est le cation de la série imidazolium non substitué qui présente le meilleur compromis entre la longueur des chaînes alkyles et les propriétés adaptées à une utilisation comme solvant (température de fusion, viscosité...).

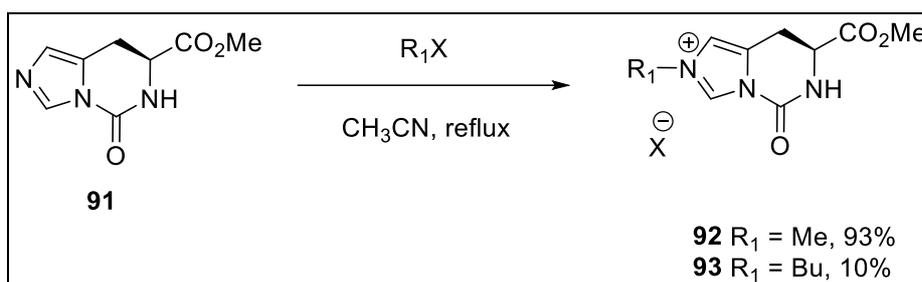


Schéma 45: Alkylation en position N-1 du composé **91**

L'alkylation avec l'iodure de méthyle est réalisée dans des conditions douces, avec un chauffage à 40°C pendant 16 heures. Le traitement est assez simple : le sel **92** est peu soluble dans l'acétonitrile, et précipite partiellement en cours de réaction. Après évaporation de l'acétonitrile, le composé est repris dans du méthanol, solvant dans lequel il est partiellement soluble à froid et ainsi recristallisé à chaud. Le composé **92** a été obtenu sous forme de cristaux blancs avec un rendement de 93%. L'introduction de la chaîne butyle s'est avérée plus difficile, nécessitant une activation thermique (90°C) plus élevée. Ces résultats sont en accord avec ceux de la littérature, où les alkylations avec des chaînes alkyles longues sont difficiles à réaliser.¹⁴¹ Ceci n'est même pas

¹⁴¹ Jain R., Cohen L.A., *Tetrahedron*, **1996**, 52, 5363-5370.

étonnant du tout puisque l'urée cyclique diminue la nucléophilie de l'atome d'azote en position *N*-1. Après 24 heures d'agitation, le sel correspondant **93** a été obtenu sous forme d'une poudre blanche avec un rendement faible de 10% (Tableau 13).

Tableau 13: Conditions expérimentales pour l'alkylation de l'urée cyclique

composé	R	T (°C)	temps (h)	rdt (%)
92	Me	40	16	93
93	Bu	90	24	10

Plusieurs essais d'extraction ont été réalisés pour extraire le composé **93** mais celui-ci restait trop soluble en phase aqueuse. Un processus d'extraction en continu a également été mis en place mais sans succès. Du fait d'un faible rendement pour obtenir le sel **93**, il n'a pas été retenu pour la suite. En revanche, les travaux se poursuivront avec le sel **92** qui est plus facile d'accès.

2.1.4. Ouverture de l'urée cyclique et protection en position *N*-3

L'ouverture de l'urée cyclique par un alcool est une méthode intéressante dans la mesure où elle nous permet à la fois de libérer l'atome d'azote en position *N*-2 et de protéger simultanément l'amine de l'histidine *N*-3. De plus, différents groupes protecteurs peuvent être introduits, en fonction de l'alcool choisi. Cette réaction nécessite un milieu basique, la diisopropyléthylamine a donc été choisie. Plusieurs alcools ont été utilisés pour conduire aux composés **94** et **95** (Schéma 46).

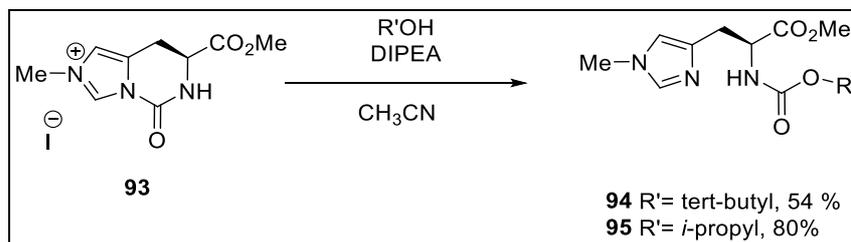


Schéma 46: Ouverture du cycle urée **93** par un alcool

Une solution du composé **93** dans le *tert*-butanol est chauffée à reflux en présence de 1,2 équivalents de diisopropyléthylamine (Tableau 14). L'ouverture de l'urée cyclique est achevée en 16 heures donnant l'ester méthylique de la *N*-Boc-1-méthyl-L-histidine **94** avec un rendement de 54%. L'isopropanol a également été utilisé comme alcool, conduisant au carbamate d'isopropyle correspondant **95** en 6 heures seulement, avec un meilleur rendement (80%).

Tableau 14: Conditions expérimentales pour l'ouverture de l'urée cyclique

composé	R'	temps (h)	rdt (%)
94	<i>tert</i> -butyl	16	54
95	<i>i</i> -propyl	6	80

L'ouverture de l'urée cyclique est toutefois difficile du fait que le carbonyle de l'urée est peu électrophile. Par la suite, nous avons continué avec le sel **94** car celui-ci est plus facile à déprotéger.

2.1.5. Alkylation en position *N*-2

L'optique est d'obtenir un liquide ionique du type bmim, ainsi l'alkylation du produit **94** avec un halogénure d'alkyle (*n*-bromobutane ou *n*-iodobutane) a été envisagée en position *N*-2. L'alkylation du sel **94** avec l'iodobutane dans

l'acétonitrile conduit au sel d'imidazolium chiral **96** avec un rendement de 39% (Schéma 47). Lorsque l'alkylation est effectuée avec le *n*-bromobutane sans solvant, le sel **97** est obtenu avec un rendement de 88%. Un bon rendement en présence de *n*-bromobutane est justifié par l'absence de sous-produit formé au cours de la réaction ce qui rend le produit plus facile à purifier contrairement à la présence de *n*-iodobutane qui induit la formation de sous-produit.

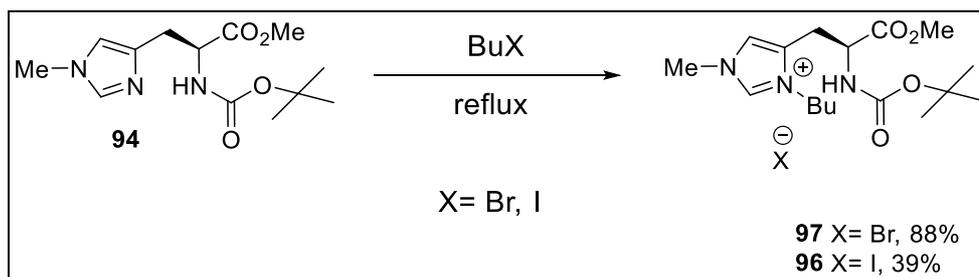


Schéma 47: Alkylation en position N-2 du composé **94**

Pour la suite, nous avons décidé d'effectuer la métathèse d'anion avec le sel **97** car il est plus facile d'accès et en grande quantité.

2.1.6. Métathèse d'anion

Concernant le choix du contre-anion, la réaction de métathèse avec des sels inorganiques classiques comme par exemple les anions NTf_2^- , PF_6^- ou BF_4^- sera effectuée. Ces trois anions sont souvent utilisés comme contre-anion pour la synthèse des liquides ioniques du fait de leurs propriétés physico-chimiques telles que la solubilité, la stabilité de l'anion etc. En général, les sels d'halogénures sont hygroscopiques donc afin d'éviter tous types de problèmes liés à la purification qui est généralement difficile, ils sont directement engagés dans une étape de métathèse ionique avec du LiNTf_2 , du KPF_6 ou du NaBF_4 (Schéma 48).

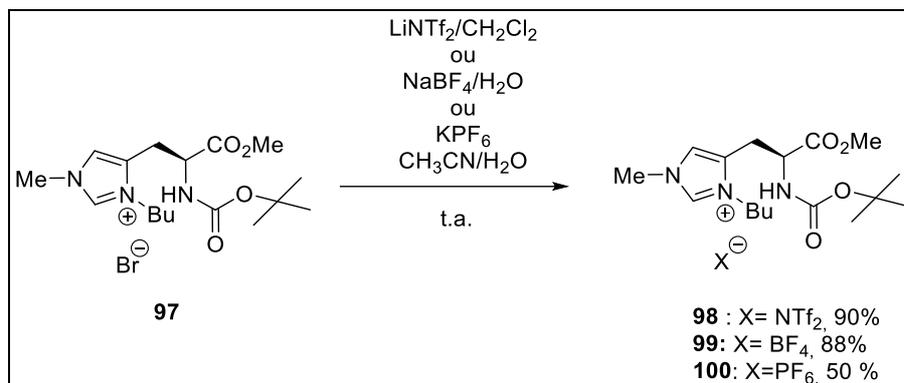


Schéma 48: Métathèse d'anion du sel 97

Les sels **98** et **99** ont été obtenus avec des rendements respectifs de 90% et 88%. Par ailleurs, pour la métathèse d'anion avec KPF₆, un rendement modéré de 50% a été obtenu, on peut expliquer cela du fait de la sensibilité de l'anion PF₆⁻ vis-à-vis de l'eau (hydrolyse de l'anion PF₆⁻). Il a été décrit dans la littérature que l'anion PF₆⁻ est instable en milieu aqueux et acide.¹⁴²

2.2. Formation de sels histidinium de types dérivés aminoacide

Pour l'étude de la catalyse énantiosélective, il est nécessaire de disposer d'une fonction amine pour effectuer la catalyse et de la fonction acide carboxylique pour la formation de liaison hydrogène avec l'électrophile correspondant. De plus, cela permettra également la construction de la chaîne peptidique. Par ailleurs, on peut remarquer que la plateforme histidinium elle-même est un dérivé acide aminé, on pourra donc tester son activité dans la réaction d'aldolisation croisée.

2.2.1. Déprotection totale du sel histidinium

La déprotection totale des sels d'histidinium **98**, **99** et **100** permet d'évaluer leur usage comme catalyseur. La méthode la plus simple pour la

¹⁴² Allen E., Mark J., *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1969**, 31, 771-776.

déprotection simultanée des deux fonctions est l'hydrolyse acide en milieu aqueux. Dans notre cas, la présence d'un anion BF_4^- ou PF_6^- est problématique car ces derniers sont sensibles à l'eau.¹⁴² Un autre problème peut se poser également, celui de la métathèse d'anion avec l'anion de l'acide aqueux.

La méthode classique de déprotection totale consiste en l'utilisation d'acide chlorhydrique 4M à reflux. Elle conduit, après 6 heures de réaction sur le sel d'histidinium **98**, à deux produits, le produit désiré **101**, et le composé **102** contenant seulement l'anion Cl^- (Schéma 49). Une tentative séparation du mélange des produits **101** et **102** par chromatographie a été effectuée mais sans succès.

Afin d'éviter le problème d'échange d'anion au cours de la réaction, nous avons décidé de remplacer le HCl par du trifluorométhanesulfonimide (HNTf_2), un acide fort dont l'anion est identique à celui du sel **98** (Schéma 49). Malheureusement, aucun produit désiré n'a été obtenu, seul un produit de dégradation a été observé par RMN ^1H et RMN ^{19}F .

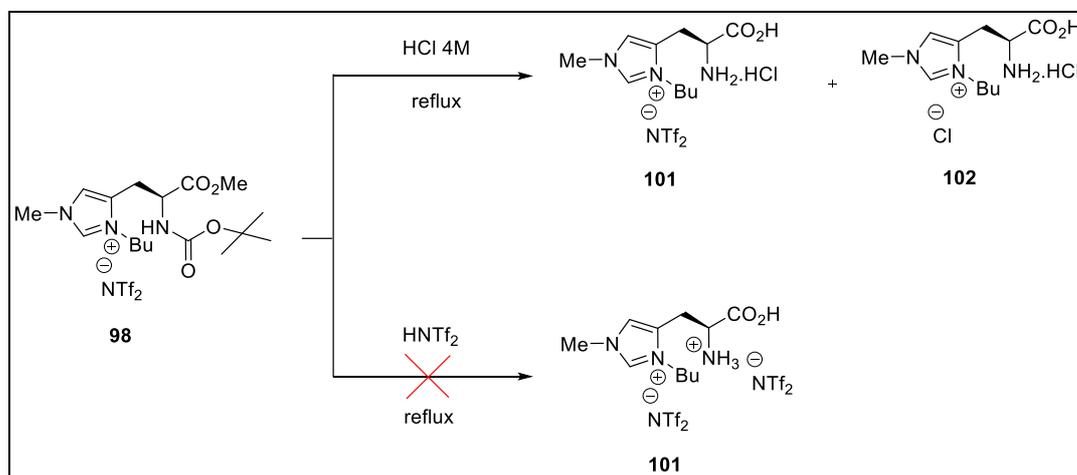


Schéma 49: Déprotection totale en milieu acide du composé **98**

Une autre méthode a donc été envisagée. Celle-ci consiste à déprotéger sélectivement la fonction amine en milieu acide anhydre puis à saponifier l'ester avec une résine échangeuse d'ions fortement basique. Pour cela, le sel **98** a été traité par une solution de HCl dans le méthanol préparé par ajout préalable de chlorure d'acétyle. Puis le produit de la réaction est

anion NTf_2^- seul (Schéma 52). Cela peut s'expliquer par la théorie HASB du fait que le cation imidazolium est un cation mou et que l'anion TFA^- est un anion mou comme l'anion NTf_2^- . Il est donc plus difficile à le remplacer par rapport aux halogénures qui sont des anions mous.

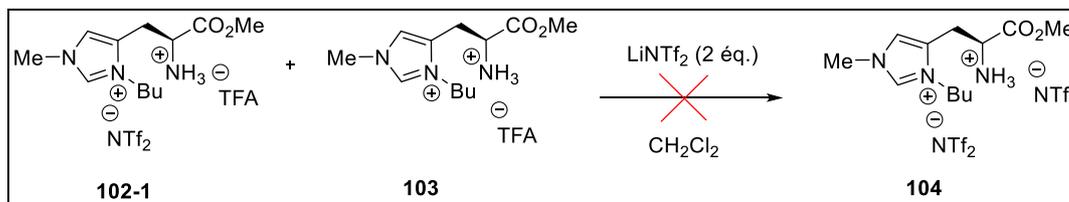


Schéma 52: Métathèse d'anion avec du LiNTf_2 avec le mélange des produits **102-1** et **103**

Puisqu'il est beaucoup plus facile de remplacer les ions chlorures que les ions triflates, nous avons utilisé une source d'acide chlorhydrique anhydre, qui sera plus facile à remplacer par un anion adéquat par la suite lors de la déprotection sélective. Nous avons par conséquent utilisé le chlorure d'acétyle en présence de méthanol distillé. Ce dernier permet la formation *in situ* d'acide chlorhydrique. Un traitement en milieu acide anhydre des sels **98** et **99** nous permet de déprotéger l'amine sans toucher à l'ester méthylique, et nous conduit aux chlorures d'aminoester **105** et **106** avec des rendements respectifs de 84% et quantitatif. En revanche, la déprotection du sel d'hexafluorophosphate **100** n'a pas conduit au produit désiré **100-1** (Schéma 53).

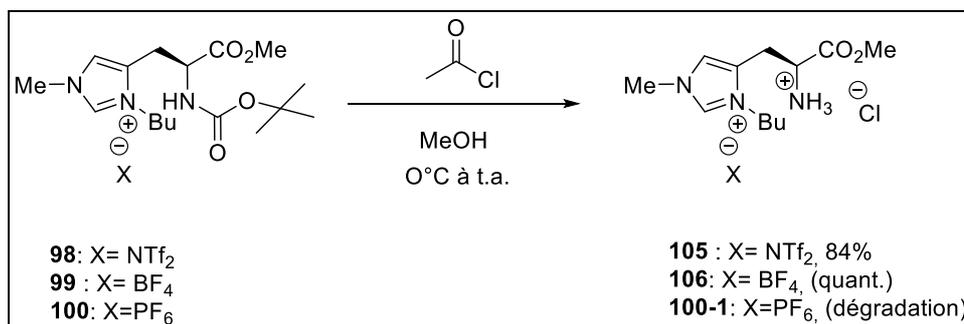


Schéma 53: Déprotection sélective des sels **98**, **99** et **100** par du HCl

Le produit **100-1** obtenu a été analysé par RMN ^1H et ^{19}F . Le spectre ^1H indique que la structure du cation est bien celle attendue, avec perte du

groupement BOC, mais le spectre ^{19}F nous montre la présence de plusieurs signaux correspondants à des anions fluorés (Figure 26).

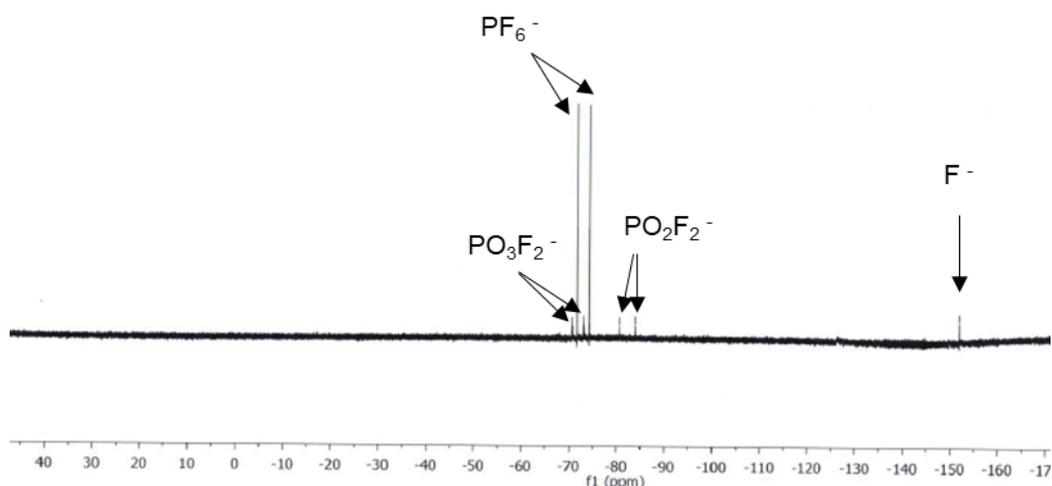


Figure 26: Spectre RMN ^{19}F de l'anion PF_6^- après hydrolyse acide

Par comparaison avec la littérature,¹⁴³ nous avons donc pu identifier les pics de fluor correspondants. Nous pouvons observer, sur le spectre RMN du ^{19}F (Figure 26), l'apparition de plusieurs pics en fluor correspondants à la dégradation de l'anion PF_6^- en d'autres anions tels que l'anion PO_3F_2^- , l'anion PO_2F_2^- et l'anion F^- . Donc la déprotection a bien eu lieu mais s'est accompagnée d'une dégradation indésirable de l'anion.

Après avoir obtenu les sels sous forme de chlorhydrate d'amoester, une uniformisation des anions est nécessaire avant la neutralisation du chlorhydrate d'amine afin d'avoir uniquement l'anion désiré. Pour cela, le sel **105** est engagé avec du bis(trifluorométhanesulphonyl)amidure de lithium (LiNTf_2). Puis une neutralisation avec une solution de soude NaOH 1M a été effectuée pour conduire au dérivé aminoacide **107** avec un faible rendement de 20% (méthode **A**). Afin d'augmenter le rendement, une autre méthode **B** a été employée pour la neutralisation du chlorhydrate d'amine **105**. Celle-ci

¹⁴³ Kaoukabi A. and al., *Industrial Crops and Products*, **2015**, 72, 16–23.

requiert l'utilisation d'une résine faiblement basique (Résine Amberlite IRA 93 SP). Le dérivé aminoacide **107** a été obtenu avec un meilleur rendement de 40% (Schéma 54).

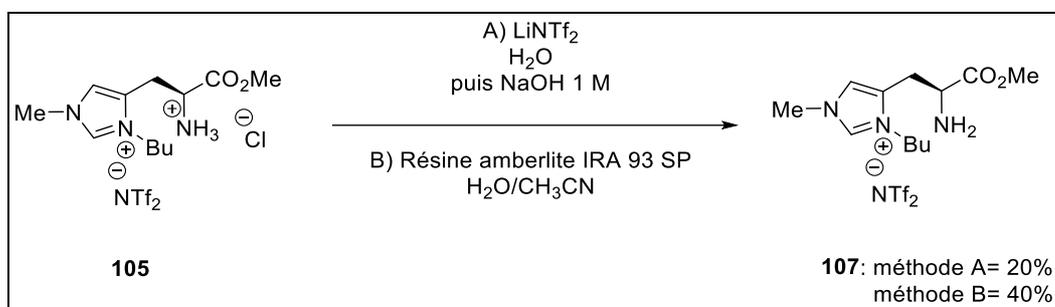


Schéma 54: Métathèse d'anion suivie d'un passage sur résine faiblement basique

Lors de la neutralisation du produit par une solution de soude 1M, le produit serait partiellement soluble en phase aqueuse donc une perte de produit est supposée à ce moment-là. C'est pourquoi la méthode **B** est plus efficace que la méthode **A**.

2.2.3. Déprotection sélective en position C-terminale

La fonction ester du sel d'histidinium **98** est déprotégée sélectivement par saponification avec de l'hydroxyde de lithium (Schéma 55), connu pour minimiser les risques de racémisation lors de la saponification d'acide aminé protégé sous forme d'ester.¹⁴⁴

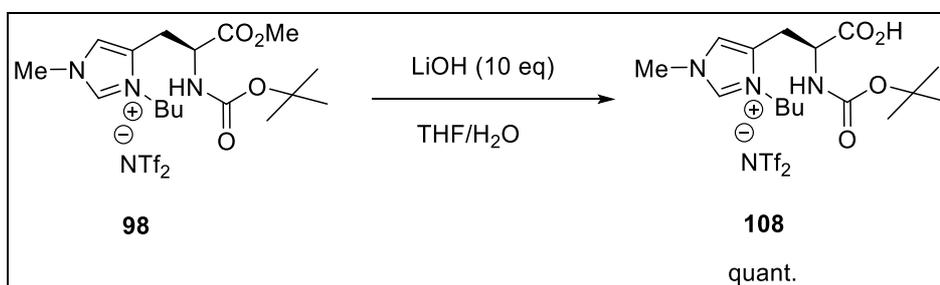


Schéma 55: Déprotection sélective du composé **98** en position C-terminale par de l'hydroxyde de lithium

¹⁴⁴ McDermott J., Benoiton N., *Can. J. Chem.*, **1973**, 51, 2555-2561.

Le sel **108** a été obtenu quantitativement. La fonction amine reste protégée et la fonction acide carboxylique est devenue libre. Cela permettra de former un peptide sur la partie C-terminale.

2.3. Choix du partenaire acide aminé

Nous envisageons d'utiliser les sels chiraux comme catalyseur en aminocatalyse grâce à la fonction amine de l'acide aminé. Pour cela, nous avons décidé d'utiliser deux acides aminés comportant une amine de structure différente : une amine secondaire (permettant d'obtenir une sélectivité anti dans la réaction d'aldolisation) et une amine primaire (permettant d'obtenir une sélectivité *syn* en présence d'une cétone acyclique α -oxygénée). Nous avons choisi la (S)-proline comme amine secondaire car celle-ci, largement employée et décrite dans la littérature,^{18, 145, 146} permettrait d'induire la meilleure énantiosélectivité et la (L)-alanine comme amine primaire car elle possède une structure relativement simple. Après avoir choisi nos partenaires acides aminés, nous envisageons de les coupler avec la plateforme histidinium. Mais avant cela il est nécessaire de préparer les partenaires acides aminés.

2.3.1. Synthèse de la N-Boc-(L)-proline 109

La protection de la fonction amine de la proline s'effectue en présence du dicarbonate de di-*tert*-butyle (Boc₂O), en milieu basique dans un mélange THF/eau à température ambiante¹⁴⁷ (Schéma 56).

¹⁴⁵ Sakthivel K., Notz W., Bui T., Barbas III C. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 5260-5267.

¹⁴⁶ Ishii T., Fujioka S., Sekiguchi Y., Kotsuki H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 9558-9559.

¹⁴⁷ Chankeshwara S. V., Chakraborti A. K., *Org. Lett.*, **2006**, 8, 3259-3262.

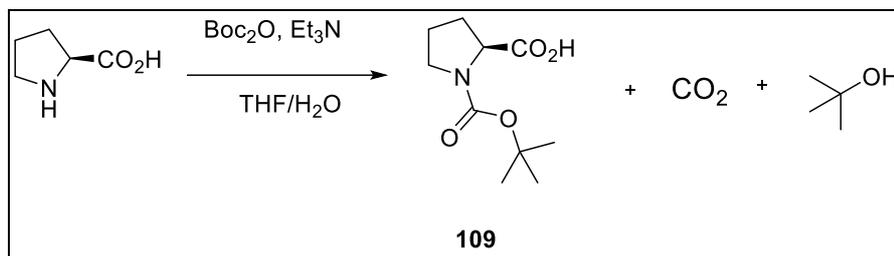


Schéma 56: Réaction de protection de la proline en position N-terminale

L'acide aminé protégé **109** a été obtenu avec un rendement de 69% sous forme d'huile incolore.

2.3.2. Synthèse de la N-Boc-(L)-alanine **110**

La protection de la fonction amine de la (L)-alanine suit la même procédure qu'avec la (S)-proline. La N-Boc-(L)-alanine **110** a été obtenue avec un rendement de 87% (Schéma 57).

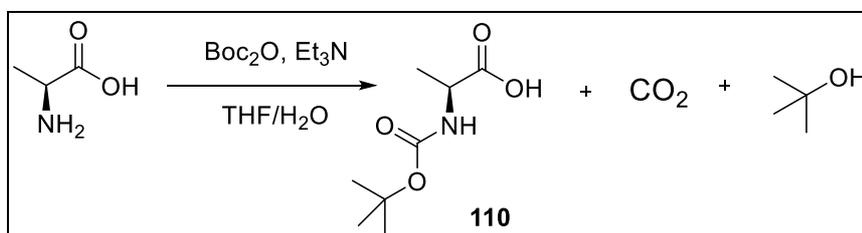


Schéma 57: Protection de l'alanine en position N-terminale

3. Synthèse de dérivés peptidiques

3.1. Rappel bibliographique

3.1.1. Les peptides : structure et nomenclature

Les peptides sont des molécules formées par l'assemblage d'acides aminés reliés par des liaisons peptidiques, qui en constituent les unités de base. La synthèse d'un peptide se fait par condensation de la fonction amine

d'un acide aminé **111** avec la fonction acide carboxylique d'un autre acide aminé **112** avec perte d'une molécule d'eau (Figure 27).

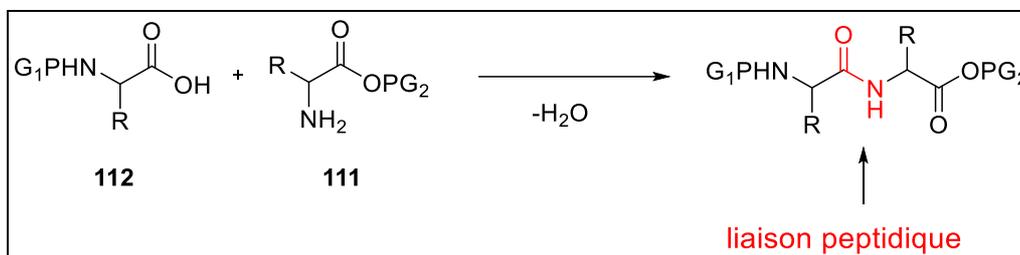


Figure 27: Formation de la liaison peptidique

La liaison formée entre les deux acides aminés est nommée liaison peptidique. Cette liaison C-N possède un caractère de double liaison causé par la délocalisation du doublet non liant de l'azote. Cela rend alors la structure de la molécule plus rigide.

3.1.2. La synthèse peptidique

La construction d'un peptide synthétique se fait par condensation de la fonction acide carboxylique d'un acide aminé et de la fonction amine d'un autre acide aminé par voie chimique. La réaction s'effectue en deux étapes consécutives : l'activation de la fonction acide carboxylique par un groupement plus réactif (groupement partant)¹⁴⁸ puis une attaque nucléophile de la fonction acide activée par la fonction amine de l'autre acide aminé. La synthèse de peptide sollicite la plupart du temps l'utilisation de groupements protecteurs de la fonction acide ou amine partenaire afin d'éviter les réactions secondaires comme par exemple des réactions d'homocouplages.

3.1.3. Activation de l'extrémité C-terminale

La réaction du couplage peptidique sans activation de la fonction acide carboxylique conduit à une réaction acido-basique, mettant un terme à la

¹⁴⁸ Jones J., « Amino acid and peptide synthesis, second edition, Oxford Chemistry Primers, 2002, 92.

condensation. Il est donc nécessaire d'activer la partie C-terminale de l'un des deux fragments permettant ainsi à l'extrémité N-terminale de l'autre acide aminé de faire une attaque nucléophile. Cette activation est en général réalisée à l'aide d'agents de couplage (Figure 28).

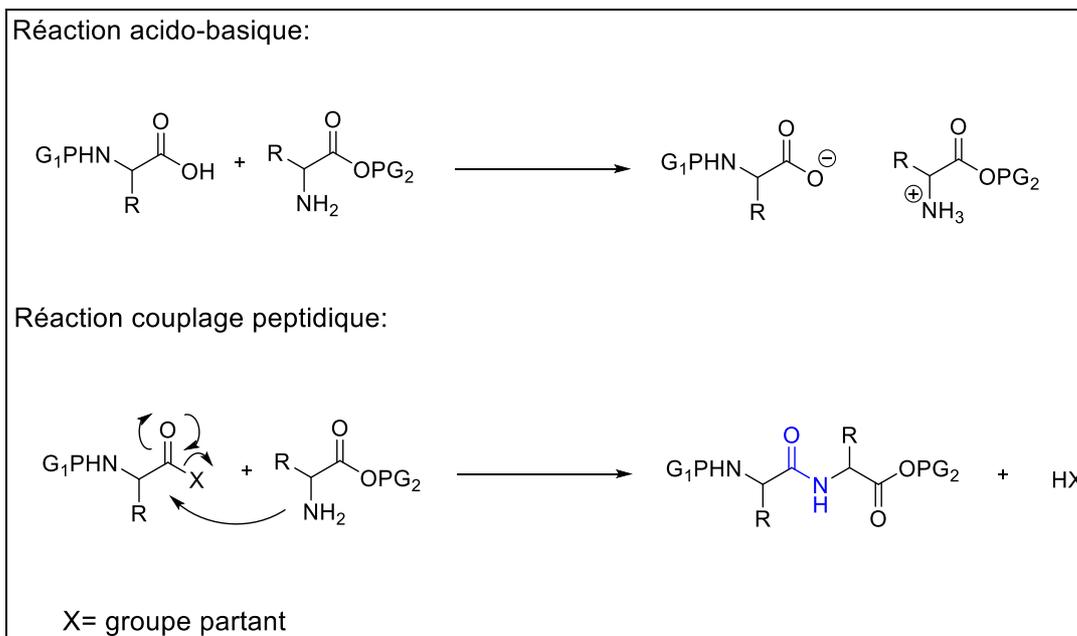


Figure 28: Comparaison entre une réaction acido-basique et un couplage peptidique

3.1.4. Les agents de couplage

Parmi ces agents de couplage, les dérivés de type carbodiimides ont été largement utilisés pour activer les acides carboxyliques. Le carbodiimide le plus employé est le dicyclohexylcarbodiimide (DCC) mais celui-ci pose quelques problèmes. En effet, le sous-produit *N,N'*-dicyclohexylurée (DCU) formé au cours de la réaction est peu soluble dans la plupart des solvants mais il est également difficile à éliminer du mélange réactionnel. Il existe d'autres dérivés de carbodiimide tels que le *N,N'*-diisopropylidiimide (DIC) ou le chlorhydrate de *N*-éthyl-*N'*-(3-diméthylaminopropyl) carbodiimide (EDCI) (Figure 29), qui sont souvent employés mais des réactions secondaires peuvent interférer par une réaction d'homocouplage.

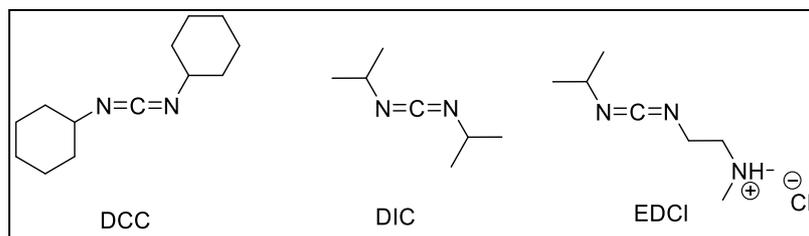


Figure 29: Agents de couplage de type carbodiimides

Pour éviter les problèmes de réaction secondaire comme l'homocouplage, des additifs peuvent être utilisés comme les dérivés de type *N*-hydroxydes. Parmi ces additifs, le 1-hydroxybenzotriazole (HOBt) ou le 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAt) sont largement employés (Figure 30). Par conséquent, des couples carbodiimide/additif tels que HOBt/DCC ou HOAt/DIC sont couramment utilisés en synthèse peptidique.^{149,150} La réaction s'effectue en 2 étapes, la première étant l'activation de l'acide par le HOBt et la seconde étant le couplage peptidique.

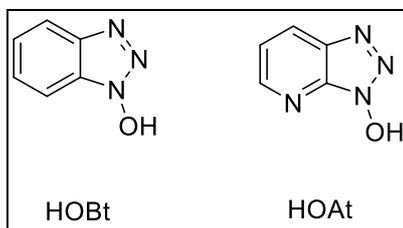


Figure 30: Additifs pour le couplage peptidique

Plus récemment, dans les années 1970, un grand nombre de sels de phosphonium a été développé pour être utilisés en tant qu'agents de couplage.^{151,152} Parmi ces sels de phosphonium, l'hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxytris(diméthylamino)-phosphonium (BOP) ou l'hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxytri(pyrrolidino) phosphonium

¹⁴⁹ Köning W., Geiger R., *Chem. Ber.*, **1970**, 103, 788.

¹⁵⁰ Carpino A., El-aham A., *Tetrahedron*, **1999**, 55, 6813.

¹⁵¹ Castro B., Dormoy, J. R., *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 13, 4747-4752.

¹⁵² Castro B., Dormoy, J. R., *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 14, 3243-3248.

(PyBOP) (Figure 31) sont fréquemment utilisés particulièrement pour le couplage d'acides aminés encombrés.¹⁵³

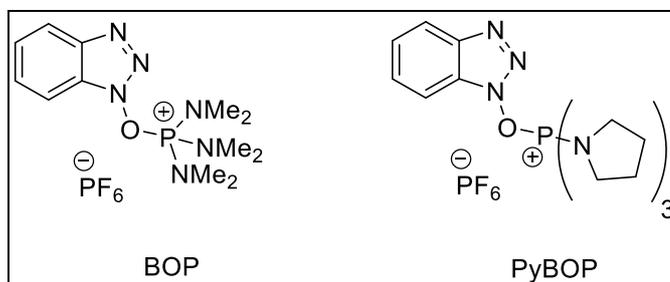


Figure 31: Structures du BOP et PyBOP

Il existe également des sels d'uroniums qui ont été développés en parallèle pour la synthèse peptidique. On peut en citer quelques exemples comme le 2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tétraméthylammonium hexafluorophosphate (HATU) ou bien le 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tétraméthylammonium tétrafluoroborate (TBTU) (Figure 32).

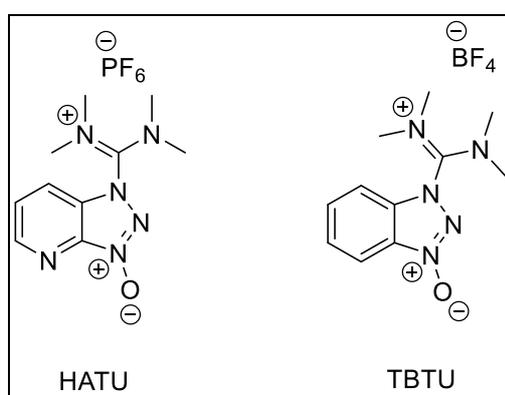


Figure 32: Structures du HATU et TBTU

L'intérêt d'utiliser le HATU plutôt qu'un couple carbodiimide/HOAt est que celui-ci ne nécessite qu'un seul réactif et que cela s'effectue en une seule étape (Figure 33).

¹⁵³ Frérot E., Coste J., Pantaloni A., Dufour M. N., Joui, P., *Tetrahedron*, **1991**, 14, 259-263.

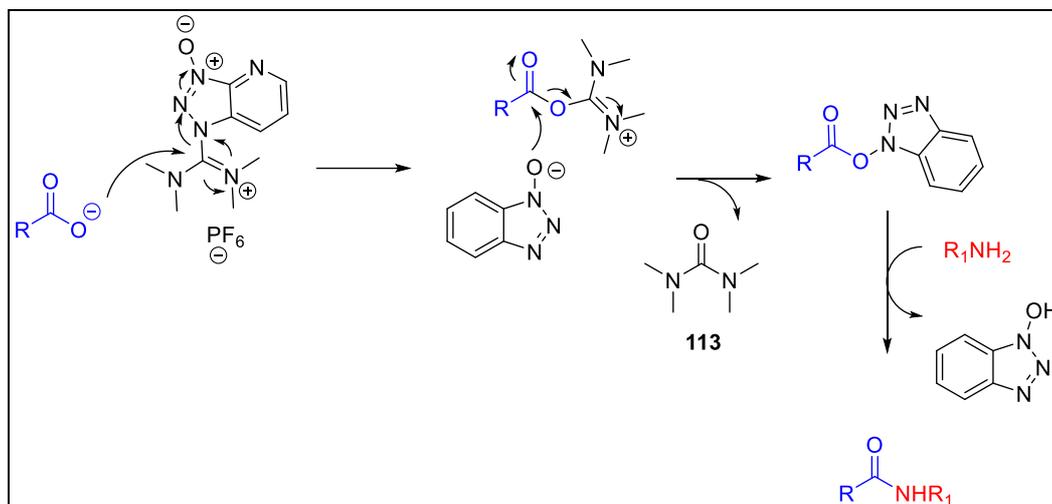


Figure 33: Mécanisme de couplage peptidique avec le HATU

On peut voir ci-dessus sur la Figure 33 du mécanisme que le sous-produit de la réaction est la tétraméthylurée **113**, souvent problématique lors des purifications par chromatographie.

4. Formation de dérivés dipeptides

4.1. Le couplage peptidique

La plate-forme histidinium **105** que nous souhaitons coupler aux acides aminés possède un sel permanent (groupement volumineux et chargé). Nous avons alors envisagé de réaliser des réactions de couplage peptidique dans des conditions classiques en utilisant le HATU comme agent de couplage et une base, la diisopropyléthylamine (DIPEA).

Le couplage peptidique entre le composé **105** (dont la partie acide est protégée et la partie amine est libre) et la *N*-Boc-(*S*)-alanine **110** conduit au dipeptide **114** avec un rendement de 32% (Schéma 58).

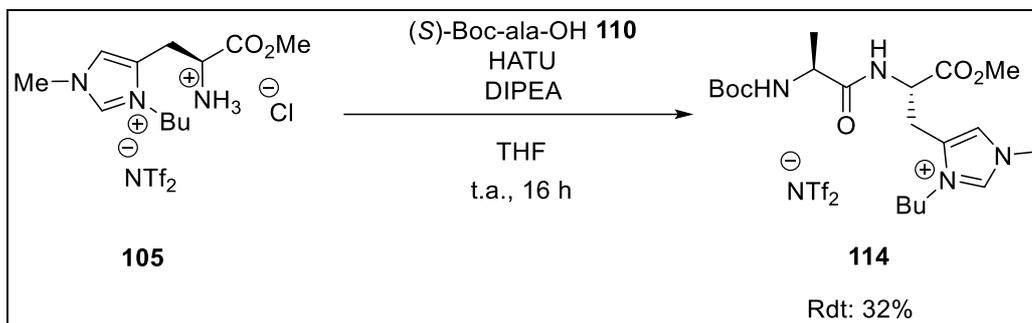


Schéma 58: Couplage peptidique entre le sel 105 et la Boc-alanine 110

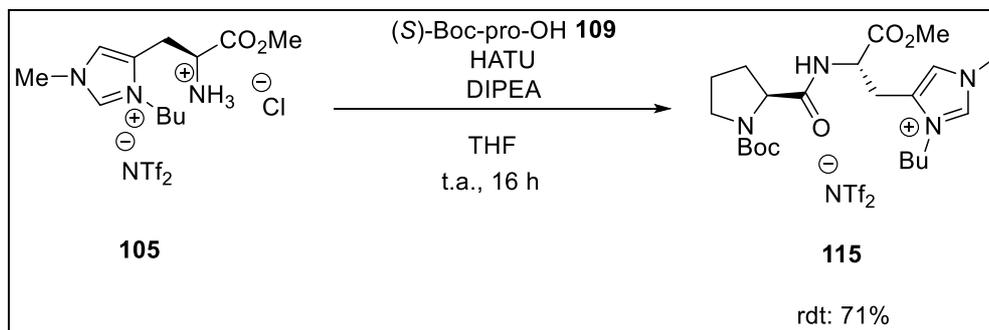
L'un des inconvénients de cette méthode est la formation du sous-produit tétraméthylurée issu du couplage peptidique (voir Figure 33). Afin de retirer les traces de ce sous-produit, plusieurs lavages à l'eau ont été effectués, la tétraméthylurée étant soluble en milieu aqueux. Cependant, le rendement obtenu n'a pas dépassé les 32%. Cela peut s'expliquer par le fait que le produit désiré **114** est un sel permanent donc il serait partiellement soluble en milieu aqueux. Une chromatographie sur gel de silice a été effectuée pour retirer la tétraméthylurée. Toutefois, celle-ci possède un rapport frontal proche de celui du produit désiré dans les conditions chromatographiques : CH₂Cl₂/MeOH (9/1). Il a donc fallu effectuer plusieurs chromatographies successives afin de retirer la totalité de la tétraméthylurée. De ce fait, nous avons aussi obtenu sans surprise un rendement faible de 32%. De plus, il a été décrit dans la littérature que la purification d'un liquide ionique par chromatographie est souvent problématique à cause de leurs interactions avec la silice.^{154,155,156}

En parallèle, nous avons également procédé au couplage peptidique du sel **105** et de la (S)-Boc-proline **109** afin d'obtenir un dipeptide possédant une amine secondaire. Le sel **105** a été mis en présence de HATU et de DIPEA dans le THF (Schéma 59).

¹⁵⁴ Gnahn M., Kolb D., *Journal of Electroanalytical Chemistry*, **2011**, 651, 250-252.

¹⁵⁵ Nockemann P., Binnemans K., Drienssen K., *Chem. Phys. Lett.*, **2005**, 415, 131-136.

¹⁵⁶ Earle M.J., Gordon C. M., Plechkova N. V., Seddon K. R., Welton T., *Anal. Chem.*, **2007**, 79, 758-760.

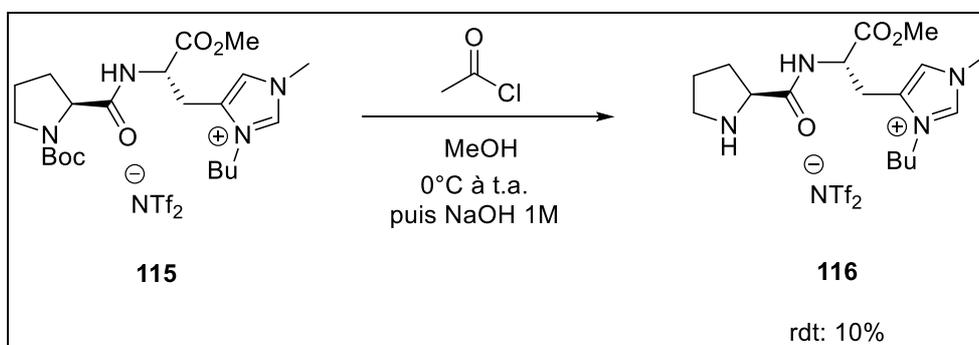


*Schéma 59: Couplage peptidique entre le sel **105** et la Boc-proline **109***

Le produit **115** a été obtenu avec un rendement de 71%. Dans ce cas, nous observons que le couplage peptidique est significativement plus efficace avec la Boc-proline **109** comparativement à la Boc-alanine **110**. Cela est justifié puisque le rapport frontal du produit désiré **115** est nettement différent de celui de la tétraméthylurée donc une unique chromatographie sur gel de silice suffit.

4.2. Déprotection sélective des composés **115** et **116** en position *N*-terminale

Après avoir obtenu les produits **114** et **115**, une déprotection en position *N*-terminale a été réalisée afin d'avoir la fonction amine libre nécessaire pour la catalyse. Nous avons donc mis le sel **115** en présence de chlorure d'acétyle dans du méthanol distillé à température ambiante puis neutralisé le milieu réactionnel à l'aide d'une solution de soude 1M (Schéma 60).



*Schéma 60: Déprotection du sel **115** en position *N*-terminale par du HCl*

Le composé **116** a été obtenu avec un rendement faible de 10%. Il semblerait que le composé **116** soit plus soluble dans l'eau que le composé **115** avec la fonction amine libre. Nous supposons que le problème de solubilité pourrait venir du remplacement non désiré de l'anion NTf_2^- par l'anion Cl^- lors de l'hydrolyse acide. Par conséquent, nous avons choisi d'employer une méthode en deux étapes : une déprotection sélective de la fonction amine suivie d'une métathèse d'anion en milieu biphasique. La métathèse d'anion permet dans ce cas-là de convertir le bis-sel mixte **117** hydrophile en bis-sel **118** moins hydrophile avec pour seul anion NTf_2^- (Schéma 61).

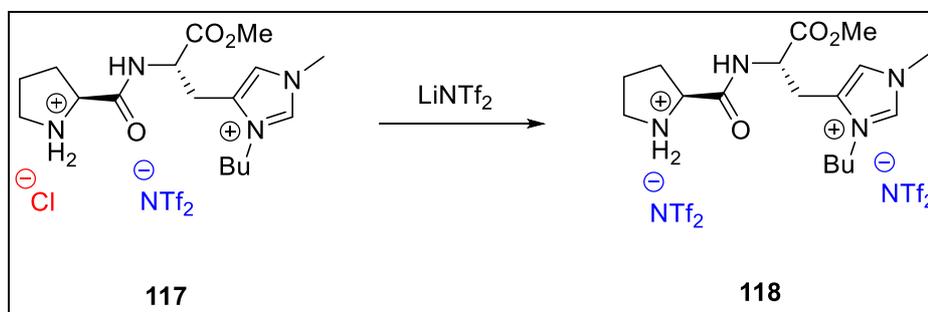


Schéma 61: Métathèse d'anion du sel **117** en sel **118** contenant pour unique anion NTf_2^-

De ce fait, les produits **114** et **115** ont été mis en présence de chlorure d'acétyle dans du méthanol distillé à température ambiante (même protocole utilisé auparavant pour le composé **105**). Puis, nous avons effectué, après évaporation du solvant, une métathèse d'anion avec du bis(trifluorométhanesulfonimide) de lithium dans le dichlorométhane en milieu biphasique suivie d'un traitement avec une solution de soude à 1 M (Schéma 62).

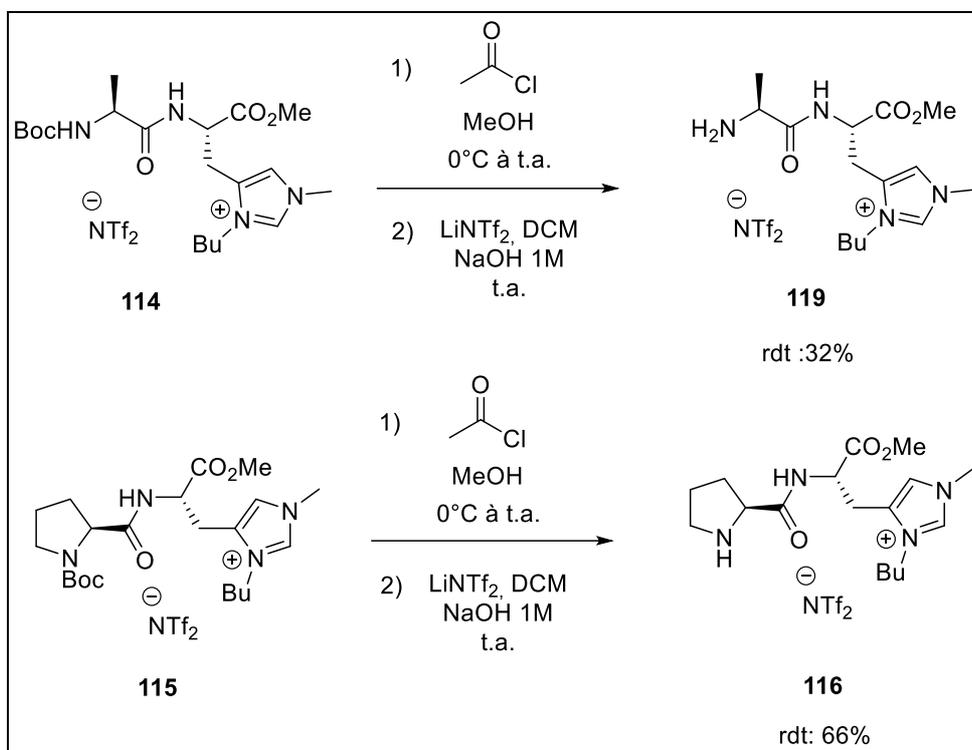


Schéma 62: Déprotection sélective des sels **114** et **115** suivie d'une métathèse d'anion

Les dipeptides correspondants **119** et **116** ont ainsi été obtenus avec des rendements modérés de 32% et 66% respectivement. L'obtention d'un faible rendement du composé **119** est due à la perte de produit lors du traitement avec la solution de soude 1M car le produit **119** est partiellement soluble en milieu aqueux.

4.3. Déprotection totale des sels **114** et **115**

Nous avons également pour objectif de former des dipeptides avec les deux fonctions *N*- et *C*-terminales libres pour la catalyse. Il est à noter que le proton de l'acide carboxylique est indispensable afin de former une liaison hydrogène au cours du cycle catalytique (voir Chapitre 1, partie 3.1 page 23)

Les acides aminés ou peptides déprotégés sur leurs positions *N*- et *C*-terminales sont des composés zwitterioniques. Leur solubilité dans l'eau et dans les solvants organiques dépend donc fortement du pH et il sera

nécessaire de se placer au point isoélectrique pour minimiser la solubilité de ces espèces dans l'eau. Pour ce faire, nous avons employé la même méthode de déprotection qu'avec le dérivé acide aminé **98** (Schéma 63).

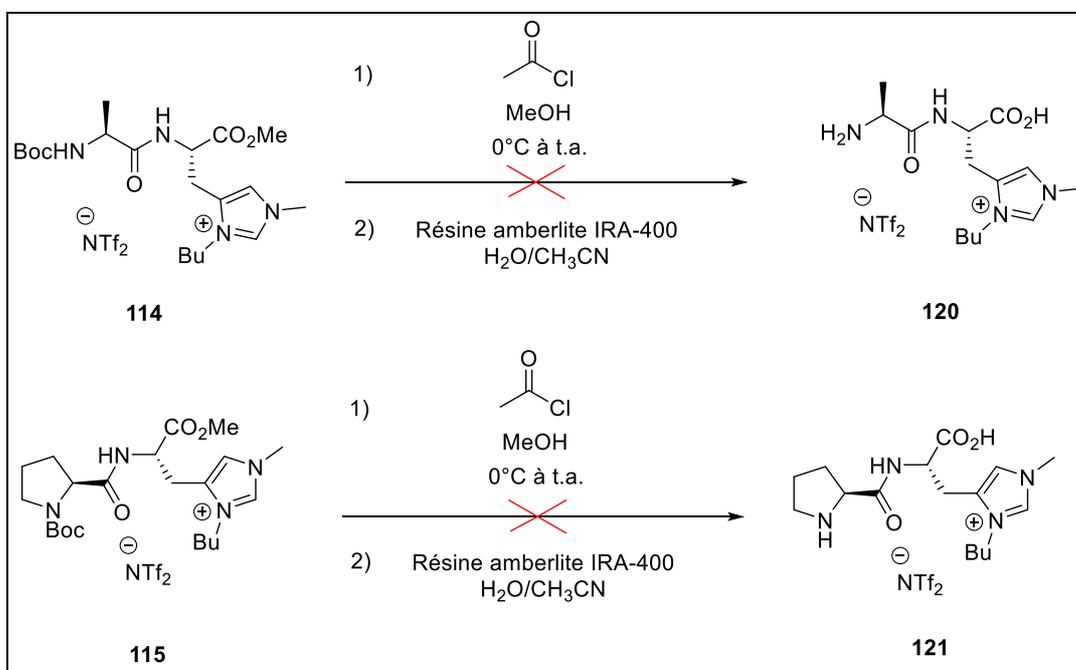


Schéma 63: Essais de déprotection totale des composés **114** et **115**

Après 6 heures de réaction à température ambiante puis le passage sur une colonne contenant une résine fortement basique (Amberlite IR-400), les produits **120** et **121** issus de la déprotection ont été analysés par RMN ¹H et ¹⁹F. Le spectre ¹H indique que la structure du cation correspond à celle attendue, avec la perte du groupement protecteur Boc et de l'ester, tandis que le spectre ¹⁹F ne présente aucun signal significatif, ce qui implique l'absence de l'anion NTf₂⁻. Donc la déprotection totale a bien eu lieu mais s'est accompagnée d'une métathèse indésirable de l'anion ne conduisant pas aux produits attendus **120** et **121**. Nous supposons que le produit obtenu après passage sur la résine est un composé possédant comme anion OH⁻ (Figure 34) car la résine fortement basique est composée de polystyrène portant des fonctions [RNMe₃]⁺[OH]⁻.

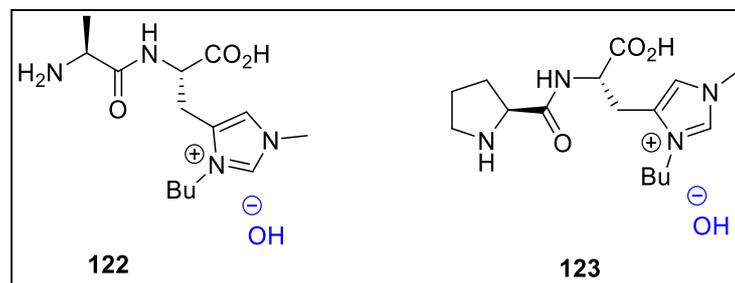


Figure 34: Structures postulées des produits **122** et **123** après passage sur résine

Afin d'obtenir les produits **120** et **121**, il a été nécessaire de rajouter une étape de métathèse d'anion après la saponification pour s'assurer d'avoir le contre-ion NTf_2^- désiré (Schéma 64).

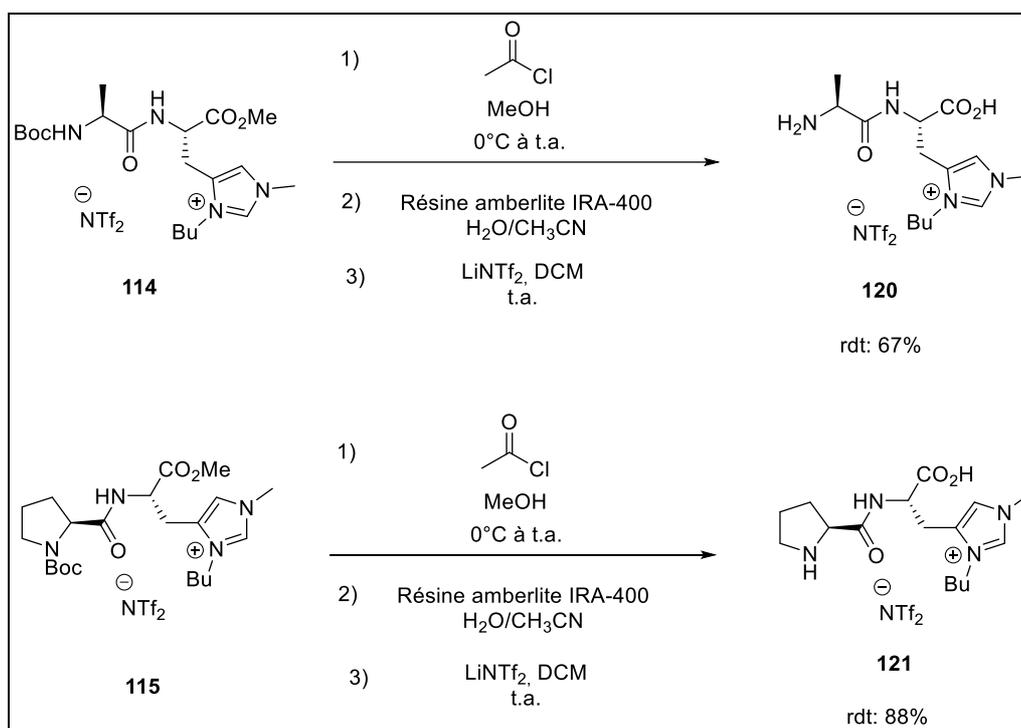


Schéma 64: Méthode de déprotection totale en 3 étapes des sels **114** et **115**

Avec cette méthode, les dipeptides correspondants **121** et **120** ont été obtenus avec de bons rendements de respectivement 88% et 67% sous forme d'une huile incolore après 3 étapes de réactions.

5. Formation de tripeptide

5.1. Formation des dipeptides linéaires

Afin d'évaluer l'éventuelle l'influence néfaste de la proximité du noyau imidazolium avec le site nucléophile sur l'efficacité de la catalyse, nous avons synthétisé des tripeptides contenant un espaceur faiblement encombré entre le site catalytique et la partie ionique. De ce fait, deux voies de synthèse sont envisagées pour la formation du tripeptide (Schéma 65) :

-la première voie de synthèse **A** qui consiste en la construction de tripeptide à partir de la plate-forme histidinium en couplant d'abord à celle-ci en premier lieu, un acide aminé non chiral A_1 servant d'espaceur puis un acide aminé chiral, la proline ou l'alanine A_2^* .

-la deuxième voie de synthèse **B** est basée sur la formation de tripeptide à partir d'un dipeptide préparé au préalable $A_2^*-A_1$, puis sur son couplage avec la plateforme histidinium.

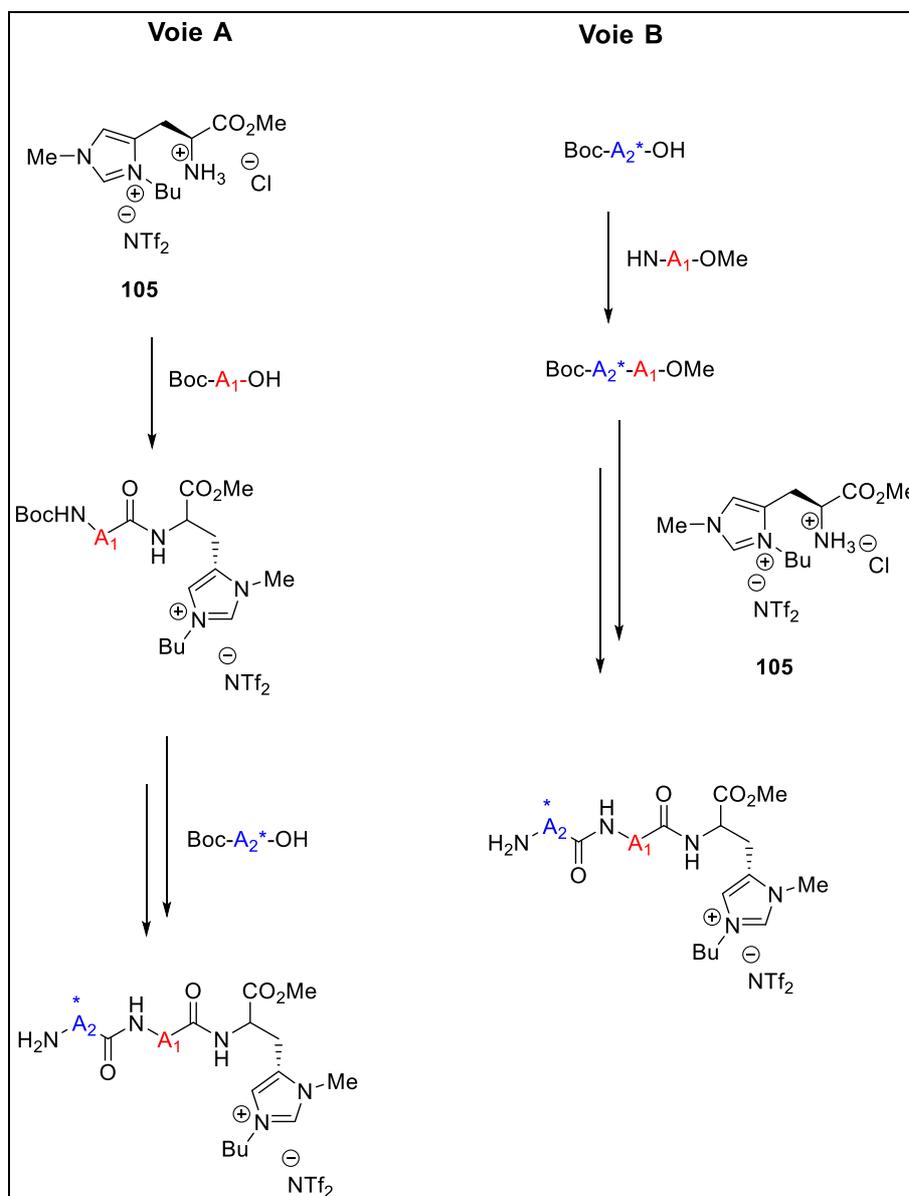


Schéma 65: Deux voies de synthèse pour la formation de tripeptide

Parmi ces deux voies de synthèse, nous avons choisi de suivre la voie **B** car celle-ci permet à la fois de former un dipeptide sans avoir le problème lié à la métathèse d'anion et de modifier la structure du dipeptide si nous le souhaitons. Autre point essentiel, favorisant le choix de cette méthode est la facilité de purification du produit intermédiaire ($A_2^*-A_1$) permettant ainsi d'obtenir le meilleur rendement possible. Nous avons donc favorisé l'utilisation d'un acide aminé non chiral faiblement encombré, la glycine, car celle-ci

possède une structure assez simple et sans fonction particulière. Elle engendre ainsi un encombrement moindre pour le couplage peptidique et il s'agit du seul acide aminé naturel achiral. Donc pour construire le tripeptide, la synthèse des dipeptides Boc-Pro-Gly-OMe **124** et Boc-Ala-Gly-OMe **125** sera effectuée. Pour ce faire, nous avons réalisé le couplage peptidique entre l'ester méthylique de la glycine **126** avec la *N*-Boc-(*S*)-proline **109** ou la *N*-Boc-(*S*)-alanine **110** en employant comme agent de couplage le HATU en présence d'une base, la DIPEA dans le THF à température ambiante (Schéma 66).

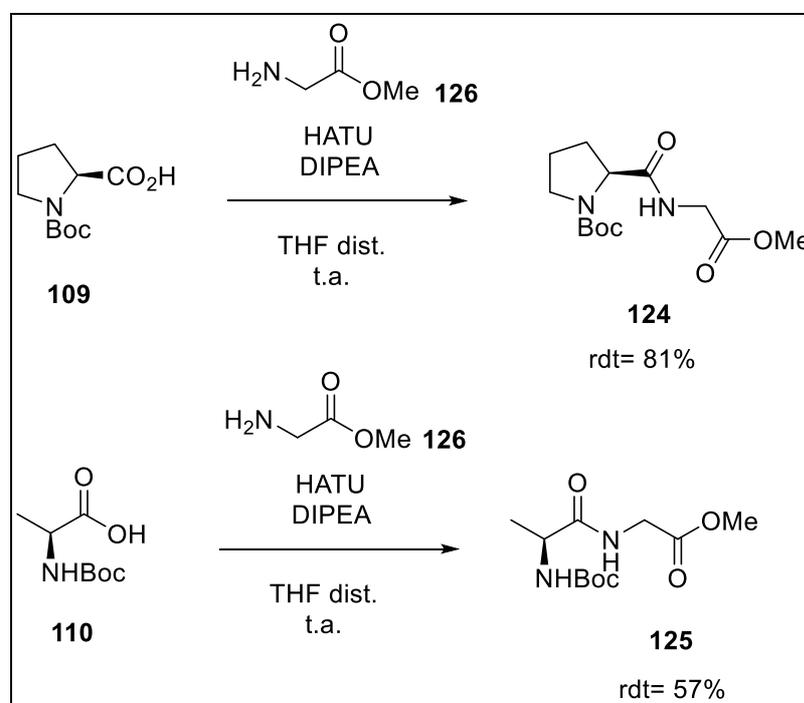


Schéma 66: Couplage peptidique entre deux acides aminés

Les dipeptides correspondants **124** et **125** ont été obtenus avec de bons rendements de 81% et de 57% respectivement. Par ailleurs, le composé **125** s'avère plus difficile à purifier par chromatographie d'où un rendement plus faible que celui du composé **124**. Afin d'améliorer le rendement, nous avons modifié la nature de l'agent de couplage en utilisant le couple HOBt/DCC pour lequel, le sous-produit formé est le benzotriazole, plus facilement séparable du produit désiré par chromatographie sur gel de silice. Cependant, le rendement reste identique pour le produit **125**, et concernant le composé **124**,

un rendement inférieur de 64% est obtenu. Par ailleurs, nous avons également utilisé du (benzotriazol-1-yloxy)tris(diméthylamino)phosphonium hexafluorophosphate (BOP) comme agent de couplage. Néanmoins le rendement reste similaire à celui obtenu avec le HATU. Le sous-produit formé au cours de la réaction est l'hexaméthylphosphoramidate (HMPA) et celui-ci possède le même profil chromatographique que la tétraméthylurée. Par conséquent, nous avons décidé de poursuivre avec le réactif HATU comme agent de couplage.

Par la suite, nous avons déprotégé sélectivement les deux dipeptides **124** et **125** en position C-terminale afin de le coupler avec la plateforme histidinium **105**. Pour cela, une saponification des dipeptides **124** et **125** a été réalisée à l'aide d'hydroxyde de lithium dans une solution de THF/H₂O à température ambiante (Schéma 67).

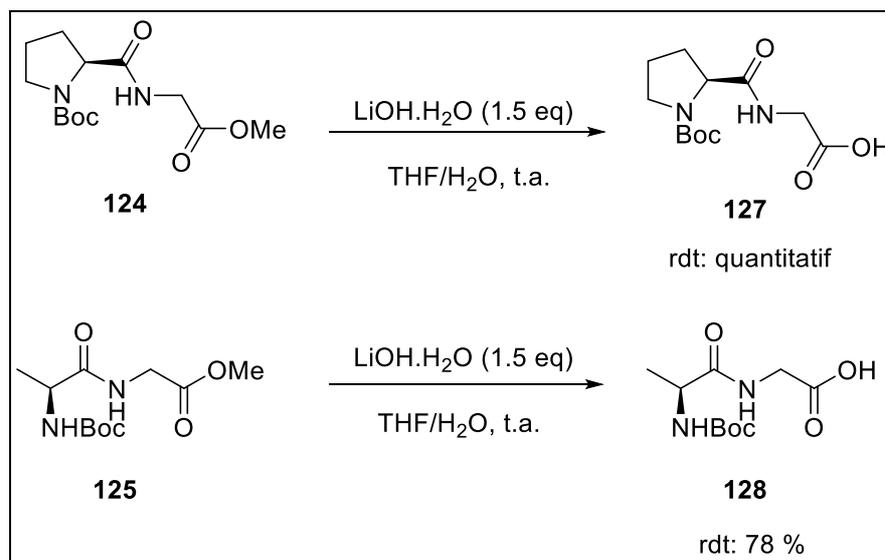


Schéma 67: Saponification des dipeptides **124** et **125**

Les dipeptides mono-déprotégés **127** et **128** ont été obtenus avec de bons rendements respectifs de 100% et 78% sans que cela ne nécessite une purification par la suite.

5.2. Couplage peptidique entre le composé 127 et la plateforme histidinium 105

Pour réaliser la formation du tripeptide, nous avons employé la méthode de couplage peptidique avec le HATU en présence de la DIPEA entre les composés **127** et **105** (Schéma 68).

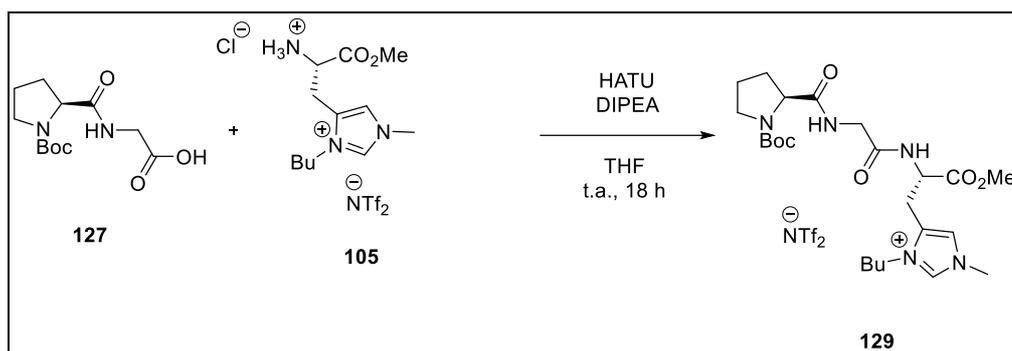


Schéma 68: Formation du tripeptide **129** par couplage peptidique

Une analyse structurale par RMN ^1H du brut réactionnel, nous a permis de confirmer la formation du composé **129**. Cependant, lors du traitement du brut réactionnel avec une solution aqueuse d'acide citrique à 10% molaire afin de retirer les traces de DIPEA, puis un lavage basique par une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 , nous observons la formation d'un produit **130**. Ce produit serait constitué d'un mélange d'anions que nous supposons de type citrate et bistriflimide (Figure 35).

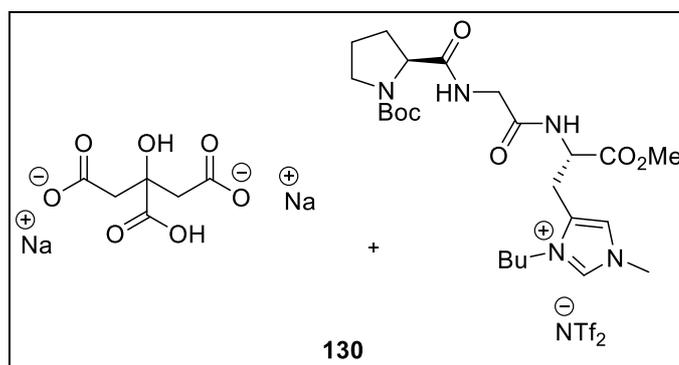


Figure 35: Structure supposée du composé **130** après lavage d'une solution d'acide citrique

Après traitement de la réaction, le pH de la solution se situe aux alentours de 7-8, par conséquent l'anion citrate est sous la forme di-basique.

Après plusieurs essais de lavage pour retirer l'anion citrate, nous n'avons pas réussi à isoler le produit sous forme d'un seul sel. Généralement, le citrate de sodium est soluble dans l'eau mais le risque de faire plusieurs lavages successifs est la perte partielle de notre produit dans la phase aqueuse. C'est pourquoi, nous avons utilisé l'isopropanol, qui est plus visqueux et moins polaire, comme substitut à l'eau. L'utilisation de l'isopropanol n'a toutefois pas permis d'extraire seulement l'anion citrate mais cela a également dissous une partie de notre produit. De plus, nous avons effectué une métathèse d'anions mais cela ne conduit pas au produit **129**. Après plusieurs essais, nous retrouvons toujours du citrate de sodium. Nous avons donc remplacé l'acide citrique par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1M. L'utilisation de l'acide chlorhydrique à la place de l'acide citrique conduit au produit désiré **129**, avec cependant un faible rendement de 5%. Nous avons donc décidé de remplacer l'agent de couplage HATU par le couple HOBt/DCC (Schéma 69).

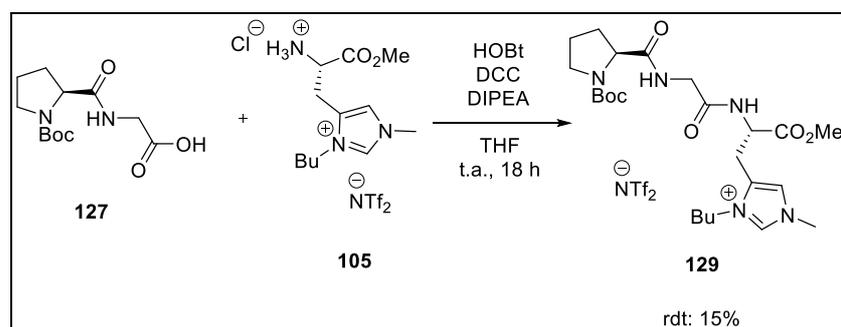


Schéma 69: Couplage peptidique entre **127** et **105** avec le couple HOBt/DCC

Dans ce cas-là, le produit **129** a été obtenu avec une légère augmentation du rendement jusqu'à 15% qui reste tout de même faible. Ce faible rendement s'explique par une perte partielle du produit lors du traitement car la masse brute après réaction s'est révélée inférieure de moitié à la masse attendue pour le produit pur.

5.3. Déprotection sélective du composé **129** en position *N*-terminale

Afin d'obtenir un tripeptide avec la fonction amine libre pour la catalyse, nous avons réalisé une déprotection sélective en position *N*-terminale sur le

composé **129**. Nous avons donc utilisé la même méthode de déprotection par la formation *in situ* de HCl avec le chlorure d'acétyl vu précédemment (Schéma 70).

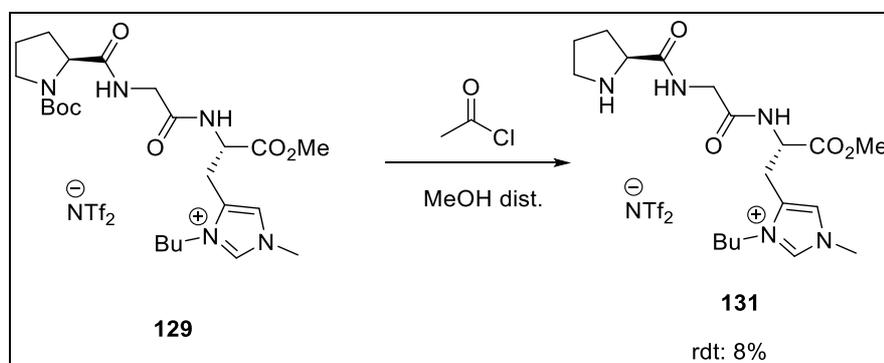


Schéma 70: Déprotection sélective du composé **129** par du HCl

Après traitement acide et neutralisation par une solution aqueuse de K_2CO_3 pour rendre le pH neutre aux alentours de 7-8, le tripeptide mono protégé **131** a été obtenu avec un faible rendement de 8%. Ce faible rendement s'explique par la solubilité élevée du produit **131** en milieu aqueux lors des lavages. De plus, lors de l'extraction du produit par du dichlorométhane, la masse brute après réaction était là encore inférieure à la valeur attendue.

6. Conclusion

A partir de la plateforme histidinium mise en place précédemment au sein du laboratoire, la synthèse de dérivés aminoacides et peptides a été réalisée. Nous avons synthétisé des dérivés peptides sur la position *N*-terminale de la plateforme histidinium. La synthèse des peptides a été effectuée en utilisant des conditions de couplages peptidiques classiques mais des problèmes de métathèse incontrôlée d'anions et de purifications ont eu été rencontrés. Il a donc été nécessaire d'ajouter une étape supplémentaire de métathèse pour réintroduire l'anion souhaité à la fin. La synthèse des dérivés de l'histidine a été réalisée en 2 étapes avec un rendement global de 40%. De plus, la synthèse des dérivés dipeptides déprotégés en position *N*-

terminale possédant un ester méthylique en position C-terminale a été réalisée en 4 étapes avec un rendement global allant de 10 à 46%. Les dérivés dipeptides ayant la fonction acide carboxylique libre ont été synthétisés en 5 étapes avec des rendements de 19 à 61%. Enfin, la synthèse du tripeptide a été effectuée en 6 étapes avec un rendement global de 8%.

CHAPITRE 4 :
APPLICATION SUR LA REACTION
D'ALDOLISATION CROISEE

1. Réaction d'aldolisation croisée énantiosélective en milieu organique

Afin d'évaluer l'efficacité de nos catalyseurs dans la réaction d'aldolisation croisée énantiosélective, nous avons choisi d'employer des substrats modèles : le 4-nitrobenzaldéhyde, un aldéhyde appauvri en électrons et donc très électrophile et l'acétone comme points de départ. Par convention, nous avons fixé comme condition standard, l'utilisation d'une charge catalytique de 10 mol% de catalyseur dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) à température ambiante (Schéma 71).

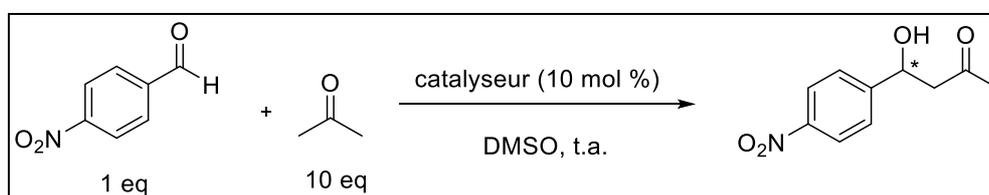


Schéma 71: Réaction d'aldolisation énantiosélective

Avant de commencer à évaluer nos catalyseurs, nous avons effectué la réaction d'aldolisation en utilisant comme catalyseurs la (S)-proline, la (S)-alanine et la (S)-histidine comme points de référence. Pour les réactions, nous avons utilisé 10 mol% de catalyseur en 3 jours dans le DMSO (Schéma 72, Tableau 15).

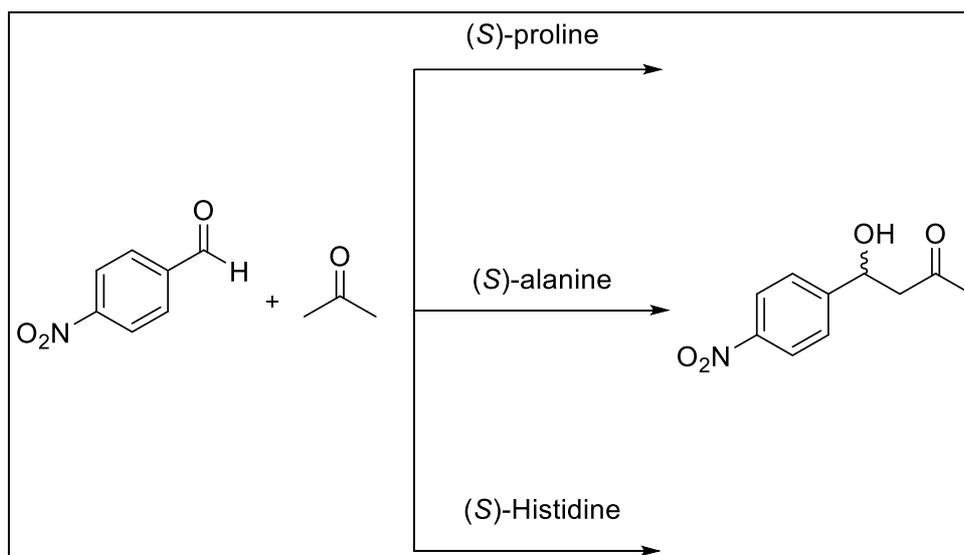


Schéma 72: Réaction d'aldolisation avec la proline, l'alanine et l'histidine

Tableau 15: Conditions expérimentales pour la réaction d'aldolisation

entrée	catalyseur	conv. (%)	ee (%)
1	X	-	-
2	(S)-Histidine	6	20
3	(S)-Alanine	42	26
4	(S)-Proline	100	70

Conditions expérimentales : 10 mol% de catalyseur, DMSO, t.a., 3 jours

Aucune conversion n'est observée après 3 jours en l'absence de catalyseur (entrée 1). L'emploi d'un catalyseur est donc indispensable pour effectuer cette réaction. L'utilisation de la (S)-proline a donné le meilleur résultat (entrée 4), ce qui est en accord avec la littérature.^{28,157} La réaction est nettement moins efficace, tant en termes de conversion que d'induction asymétrique, lorsque nous utilisons une amine primaire (entrée 2 et 3). Ce qui peut s'expliquer par la formation dans le cycle catalytique d'un intermédiaire imine plus difficilement hydrolysable pour régénérer le catalyseur que l'intermédiaire iminium (voir chapitre 1, partie 3.1, page 23). Lors de l'utilisation de la proline comme organocatalyseur, l'intermédiaire formé au cours du cycle catalytique est un ion iminium **133** qui est plus facilement hydrolysable que l'intermédiaire imine **132** (Figure 36).

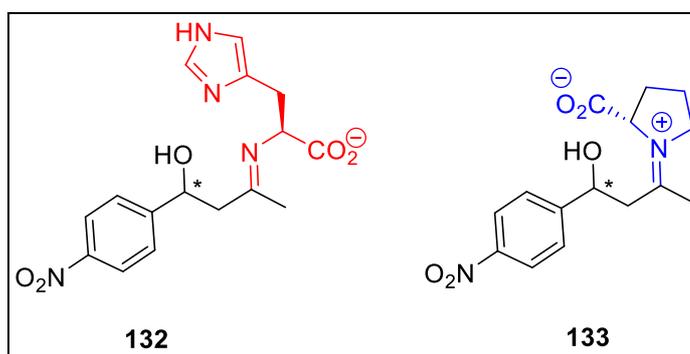


Figure 36: Structure des intermédiaires imine **132** et iminium **133**

¹⁵⁷ Sanchez-Antonio, O., Juaristi, E., Article in press, **2019**.

1.1. Catalyse avec les composés possédant une fonction ester méthylique

Le problème de la catalyse, avec les acides aminés, mettant en jeu des fonctions acide carboxylique et amine libre, est sa dépendance du pH de la solution. Par conséquent cela peut engendrer des problèmes de solubilité. Généralement, les acides aminés sont sous forme zwitterionique. Il est possible de passer sous la forme carboxylate ou ammonium selon le pH. Lorsque le pH du milieu réactionnel est trop acide, cela pourrait avoir un effet néfaste sur la catalyse car la fonction amine est sous forme d'ammonium et non neutre. Voici une illustration de diagramme de pH avec l'alanine (Figure 37).

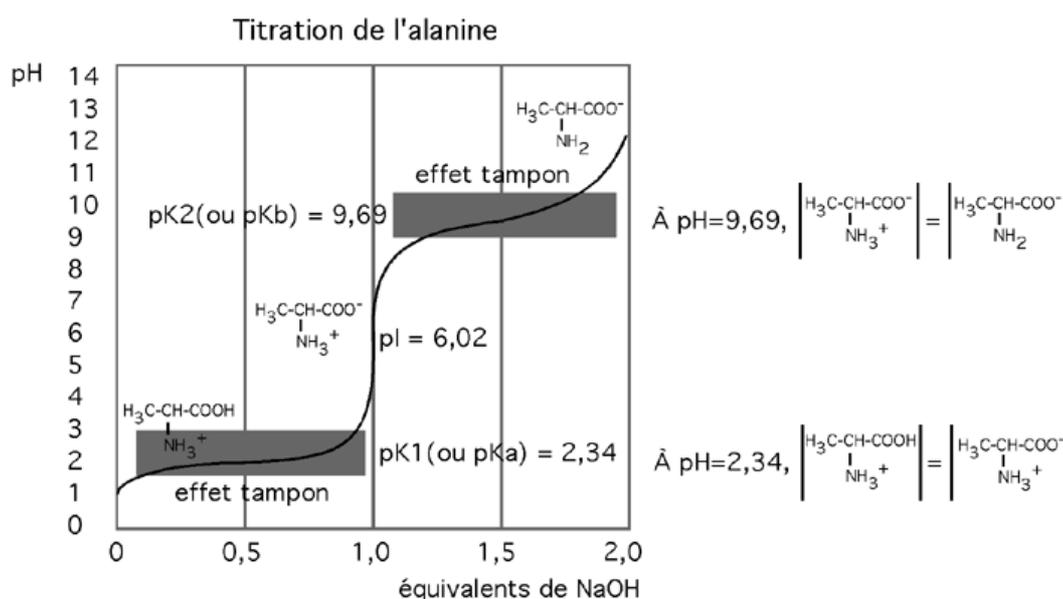


Figure 37: Diagramme de pH de l'alanine¹⁵⁸

Pour réaliser la catalyse avec les acides aminés ou peptides, il est nécessaire d'avoir un donneur de proton acide (ou liaison hydrogène) d'après le mécanisme communément admis. Le plus simple est le proton de l'acide carboxylique de l'acide aminé mais le problème de la forme zwitterionique se pose. Il est donc préférable de se placer au plus proche du point

¹⁵⁸ Site web <http://biochimiedesproteines.espaceweb.usherbrooke.ca/1b.html>, consultée le 14/10/2019.

isoélectronique (PI) de l'acide aminé pour avoir la forme neutre en ajustant le pH de la réaction. Afin d'éviter tout problème lié au pH de la réaction, on peut effectuer la catalyse avec un catalyseur protégé en position C-terminale : cela implique toutefois une autre source de liaison hydrogène sur le catalyseur. Dans la littérature, il a été postulé que le proton C₂-H du noyau imidazolium possédait un caractère acide pouvant former des liaisons hydrogènes^{159,160,161} permettant ainsi de catalyser certains types de réactions. Donc s'il est possible de se dispenser de l'acide carboxylique libre sur nos catalyseurs, le problème lié à la présence d'espèces zwitterioniques pourrait être évité. Le proton N-H de l'amide des peptides est une autre source de donneur de liaison hydrogène communément décrite dans la littérature.¹⁶² L'apport de ce proton s'est avéré efficace dans diverses réactions y compris la réaction d'aldolisation.

Par conséquent, nous avons évalué nos composés possédant en position C-terminale une fonction ester méthylique. Par ailleurs, nous pouvons remarquer que la plateforme histidinium est elle-même un dérivé d'acide aminé. Nous pourrions donc tester son activité dans la réaction d'aldolisation croisée.

1.1.1. Catalyse avec le dérivé aminoester **107**

Nous avons évalué l'efficacité du dérivé aminoester **107** sur la réaction d'aldolisation croisée entre le 4-nitrobenzaldéhyde et l'acétone dans le DMSO à température ambiante (Schéma 73).

¹⁵⁹ Struble J., Kaeobamrung J., Bode J., *Org. Lett.*, **2008**, 10, 957-960.

¹⁶⁰ Tian Q., Gan Z., Wang X., Li D., Luo W., Wang H., Dai Z., Yuan J., *Molecules*, **2018**, 23, 2234-2237.

¹⁶¹ Cebollada A., Macias R., Iglesias M., Gil-Moles M., Miguel P., *ACS Omega*, **2017**, 2, 1392-1399.

¹⁶² Chen X., Yu J., Gong L., *Chem. Comm.*, **2010**, 46, 6437-6448.

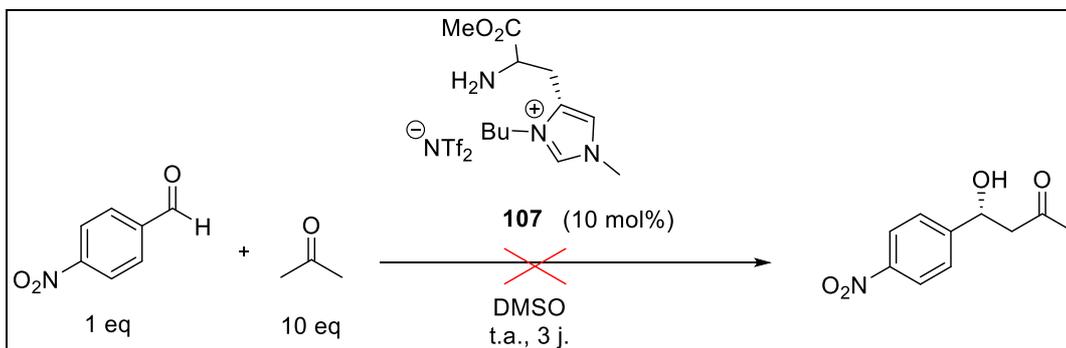


Schéma 73: Réaction d'aldolisation catalysée par le composé **107**

Après 3 jours de réaction et de contrôles par RMN ^1H pour suivre l'évolution de la conversion au cours du temps, nous n'avons pas observé de produit d'aldolisation. A ce stade-là, l'hypothèse de la dégradation du catalyseur **107** est envisagée. Pour vérifier cette hypothèse, les contrôles effectués par RMN ^1H nous ont révélé aucune dégradation du catalyseur **107**. Par analogie avec l'histidine, où une conversion de 6% a été obtenue après 3 jours, nous avons réalisé la réaction d'aldolisation avec un temps de réaction plus long (6 jours), mais aucune amélioration de la conversion n'a été observée.

L'équipe de Cordova ¹⁶³ a montré que la réaction d'aldolisation fonctionnait mieux dans des solvants organiques polaires aprotiques mais aussi dans des solvants apolaires avec toutefois une conversion nettement moins élevée. Nous avons donc modifié la nature du solvant en utilisant un solvant cette fois-ci apolaire comme le toluène mais aucun produit d'aldolisation n'est formé après trois jours de réaction.

Le proton $\text{C}_2\text{-H}$ de l'imidazolium n'est pas assez acide ou donneur de liaison hydrogène et ne permet donc pas de remplacer la fonction acide carboxylique. De ce fait, le composé **107** n'est pas efficace sur la réaction d'aldolisation croisée.

¹⁶³ Cordova A., Zou W., Reyes E., Xu Y., *Chem. Eur. J.*, **2006**, 12, 5383-5397.

1.1.2. Influence de l'ajout d'un additif

Il a été décrit dans la littérature¹⁶⁴ que l'ajout d'un additif acide ou donneur de liaison hydrogène tel que l'acide benzoïque ou l'eau permettait d'améliorer la conversion. Nous avons donc réalisé la réaction d'aldolisation dans les mêmes conditions expérimentales en présence d'un additif tel que l'acide benzoïque, l'acide trifluoroacétique, l'eau et l'acide acétique (Schéma 74).

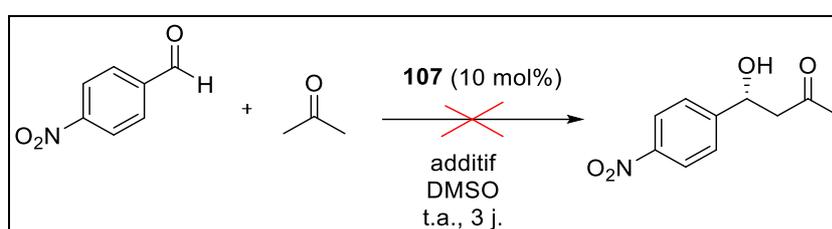


Schéma 74: Réaction d'aldolisation avec l'aminoester **107** en présence d'additif

Après 3 jours de réaction, aucune formation du produit d'aldolisation n'a été observée. Dans le cas des amines primaires, l'utilisation d'un additif acide permet de former au cours du cycle catalytique un intermédiaire de type iminium **135** qui est plus facilement hydrolysable que l'intermédiaire imine **134** moins électrophile (Figure 38).

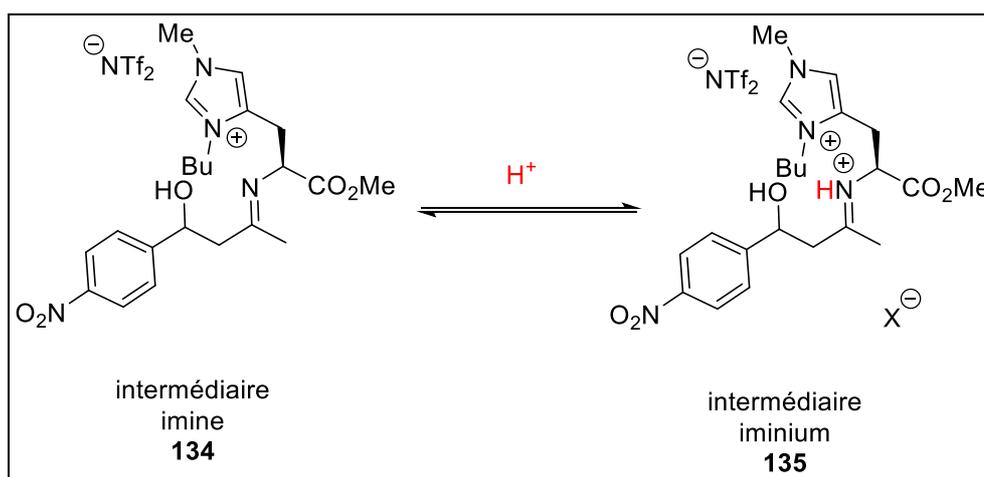


Figure 38: Structure des intermédiaires imine **134** et iminium **135**

¹⁶⁴ Yadav G., Singh S., *Tetrahedron : Asymmetry*, **2015**, 26, 1156-1166.

Nous avons pu constater que la réaction ne fonctionne pas quel que soit l'additif employé même avec l'ajout d'un donneur de proton acide (Tableau 16).

Tableau 16: Influence de l'ajout d'un additif

additif	conv (%)
X	0
H ₂ O (0.5 eq)	0
acide benzoïque (0.1 eq)	Trace (2%)
AcOH (0.1 eq)	0
TFA (0.1 eq)	0

Conditions expérimentales : 10 mol% de catalyseur **107**, t.a. 3 jours

Nous pouvons en conclure que le composé **107** n'est pas efficace dans la réaction d'aldolisation croisée et que le proton C₂-H du noyau imidazolium ne permet pas de former une liaison hydrogène.

1.1.3. Catalyse avec les dérivés dipeptides **116** et **119**

Il a été décrit dans la littérature que l'apport d'une liaison hydrogène telle que le proton N-H de l'amide permettait d'améliorer la réactivité de la réaction.¹⁶² Dans notre cas, les dérivés dipeptides protégés en position C-terminale **119** et **116** possèdent ce type de donneur de liaison hydrogène. Nous avons donc réalisé la réaction en employant les composés **119** et **116** en utilisant 10 mol% de catalyseur dans le DMSO durant 3 à 4 jours à température ambiante (Schéma 75).

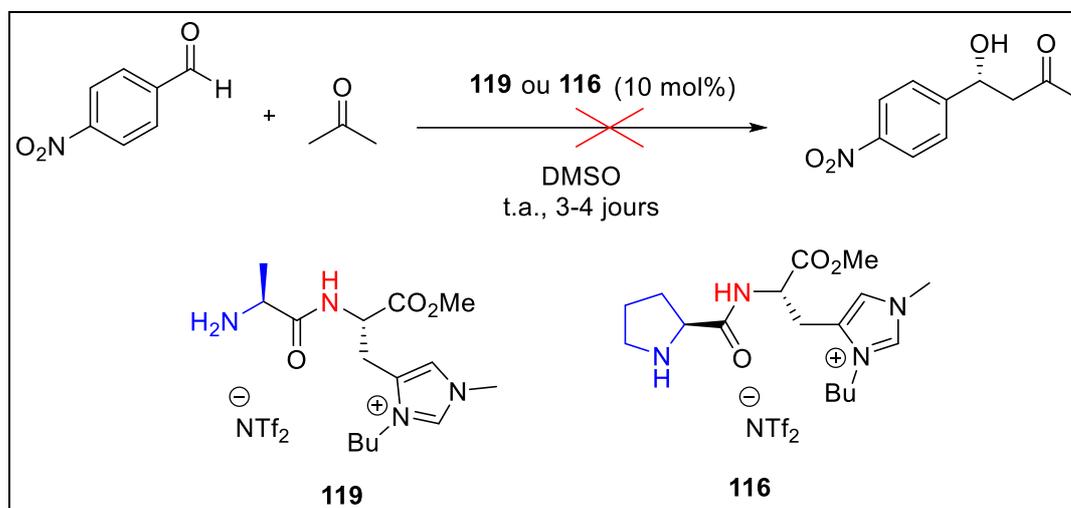


Schéma 75: Réaction d'aldolisation avec les composés **119** et **116**

Après 3 à 4 jours de réaction à température ambiante, nous avons constaté que les dérivés dipeptides **116** et **119** ne conduisent pas au produit d'aldolisation. A ce stade-là, nous pouvons émettre deux hypothèses : la première est que le NH de l'amide n'est pas assez donneur de liaison hydrogène et la deuxième est que la partie ionique (noyau imidazolium) joue un rôle néfaste dans la catalyse soit par effet stérique, soit par effet électrostatique. Afin d'évaluer l'influence de la polarité des solvants, nous avons réalisé la réaction dans d'autres solvants tels que l'acétonitrile, le méthanol ou le toluène. Or, cela n'a pas permis de former le produit d'aldolisation.

Par ailleurs, nous avons également réalisé la réaction en présence d'additifs tels que l'acide benzoïque ou l'acide acétique. Mais cela n'a toujours pas abouti à la formation de produit d'aldolisation. En conclusion, l'emploi de dérivés dipeptides protégés en position C-terminale n'est pas efficace sur la réaction d'aldolisation croisée quel que soit le solvant ou l'additif utilisé. Afin de valider notre hypothèse sur le potentiel effet néfaste du noyau imidazolium, nous l'avons éloigné du cycle catalytique par l'ajout d'un acide aminé supplémentaire possédant un donneur de liaison hydrogène supplémentaire, ce qui permettrait d'améliorer la réactivité.¹⁶²

1.1.4. Catalyse avec le dérivé tripeptide 131

Nous avons donc réalisé la réaction d'aldolisation en utilisant 10 mol % de catalyseur **131** entre le 4-nitrobenzaldéhyde et l'acétone dans le DMSO à température ambiante (Schéma 76).

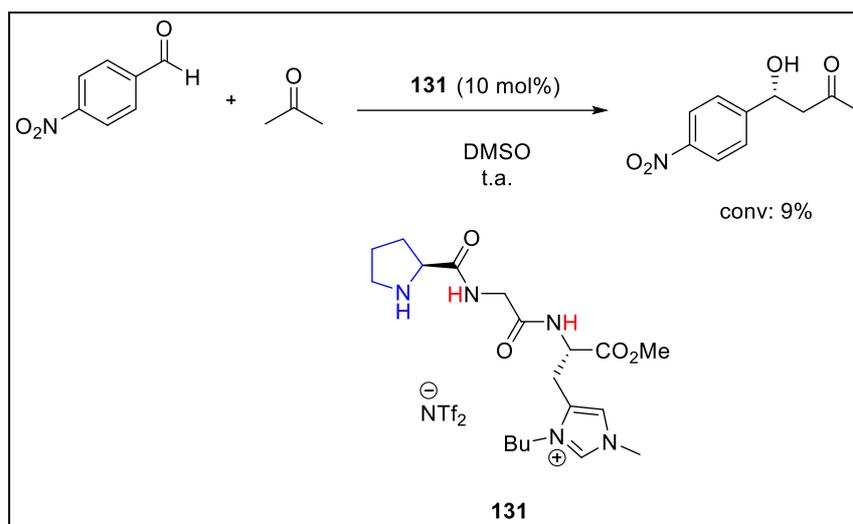


Schéma 76: Réaction d'aldolisation avec le tripeptide **131**

Après 3 jours de réaction, un début de conversion de 9% a été observé. Cependant, on ne peut pas en conclure si cela est dû à l'apport de la liaison hydrogène du N-H supplémentaire ou bien à l'éloignement du site catalytique.

En conclusion, on peut affirmer que les composés peptides comportant un ester méthylique en position C-terminale ne sont pas efficaces pour catalyser la réaction d'aldolisation croisée. Nous pouvons également en déduire que la liaison CH de l'imidazolium ne permet pas de remplacer le proton de l'acide carboxylique libre. Donc, la fonction acide carboxylique libre semble nécessaire au sein de la structure de nos composés.

1.2. Catalyse avec les composés possédant une fonction acide carboxylique libre

1.2.1. Catalyse avec le dérivé aminoacide **102**

Pour évaluer l'importance de la fonction acide carboxylique de nos catalyseurs, nous avons effectué la réaction avec le catalyseur **102** dans les conditions classiques employés précédemment (Schéma 77).

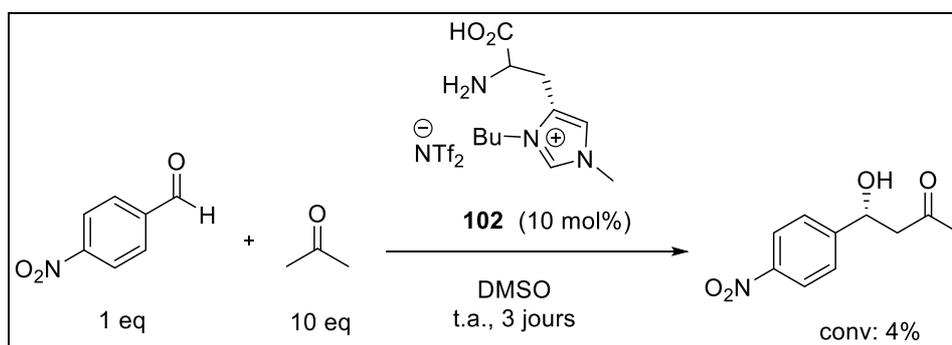


Schéma 77: Réaction d'aldolisation avec le dérivé aminoacide **102**

Après 3 jours de réaction, un début de conversion de 4% a été observé. Nous pouvons supposer que le composé **102** ne permet pas de catalyser efficacement la réaction. Par ailleurs, nous avons également étudié l'influence du solvant (Tableau 17).

Tableau 17: Influence du solvant

entrée	solvant	conv (%)	ee (%)
1	DMSO	4	n.d
2	CH ₃ CN	3	12
3	acétone	4	n.d

Conditions expérimentales : 10 mol% de catalyseur **102**, t.a., 3 jours

Nous constatons que quel que soit le solvant polaire aprotique, nous obtenons le produit d'aldolisation avec un début de conversion de 3% après 3 jours de réaction et un excès énantiomérique de 12% pour le cas de l'acétonitrile (entrée 2). Afin d'améliorer la conversion, nous avons réalisé la

réaction en présence d'un additif, l'acide acétique, dans l'acétonitrile (Schéma 78).

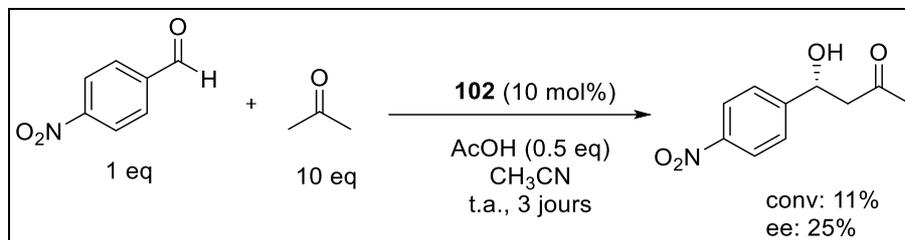


Schéma 78: Réaction d'aldolisation en présence d'acide acétique

Nous constatons que l'ajout de l'acide acétique a permis d'améliorer la conversion ainsi que la sélectivité. Le produit d'aldolisation a été obtenu avec une conversion de 11% et un ee de 25%.

1.2.2. Catalyse avec le dérivé dipeptide **120**

Nous avons évalué le dérivé dipeptide **120** comportant une amine primaire afin d'avoir un point de comparaison avec le composé **102** qui, lui aussi, comporte une amine primaire. De ce fait, nous avons engagé 10 mol% du catalyseur **120** dans le DMSO à température ambiante dans la réaction d'aldolisation entre le 4-nitrobenzaldéhyde et l'acétone (Schéma 79).

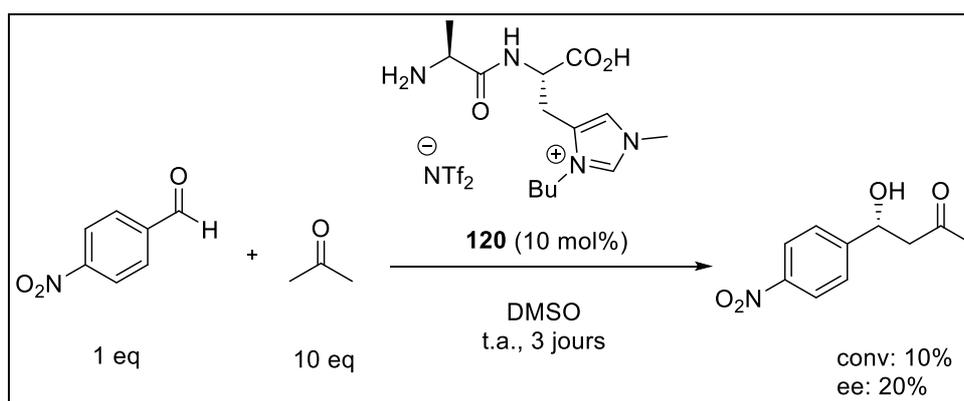


Schéma 79: Réaction d'aldolisation catalysée par le dipeptide **120**

Après 3 jours de réaction à température ambiante dans le DMSO, nous avons obtenu le produit d'aldolisation avec une conversion de 10% et un ee

de 20%. Nous constatons que le dipeptide **120** est légèrement plus efficace que le dérivé aminoacide **102**.

1.2.2.1. Influence du solvant

Afin d'évaluer l'influence de la polarité du solvant, nous avons réalisé la réaction dans divers solvants (Tableau 18).

Tableau 18: Influence du solvant

entrée	solvant	conv (%)	ee (%)
1	DMSO	10	20
2	CH ₃ CN	14	25
3	MeOH	15	18
4	H ₂ O	15	15
5	toluène	0	-

*Conditions expérimentales : 10 mol% de catalyseur **120**, t.a., 3 jours*

Nous constatons que l'emploi d'un solvant polaire aprotique (entrées 1 et 2) ou un solvant polaire protique (entrées 3 et 4) conduit à la formation du produit d'aldolisation avec une conversion aux alentours de 10% et un ee autour de 20%. Cependant, l'emploi d'un solvant apolaire (entrée 5) ne permet pas d'obtenir le produit d'aldolisation, ce qui est en accord avec la littérature.¹⁶⁵ Par analogie avec le composé **102**, nous constatons que le composé **120** est plus efficace.

1.2.2.2. Influence de la charge catalytique

Les résultats obtenus avec le composé **120** sont modérés et la conversion ne dépasse presque jamais la charge catalytique mise en jeu.

¹⁶⁵ Bisai, V., Bisai, A., Singh, V., *Tetrahedron*, **2012**, 68, 4541-4580.

Nous pouvons supposer que celui-ci n'est pas capable d'effectuer un cycle catalytique. Nous avons par défaut choisi d'employer 10 mol% de catalyseur. Il s'avère que dans la littérature,¹⁶⁶ les auteurs emploient généralement une charge catalytique plus élevée (30 mol%). Nous avons donc réalisé une étude de l'influence de la charge catalytique en prenant au total trois points différents de charge catalytique (10%, 30%, 50%) dans l'acétonitrile (Tableau 19).

Tableau 19: Influence de la charge catalytique

taux catalytique	conv (%)	ee (%)
X	0	-
10%	14	25
30%	15	24
50%	39	20

Conditions expérimentales : x mol% de catalyseur **120**, CH₃CN, t.a., 3 jours

Nous remarquons, d'après les résultats obtenus que la conversion ne dépasse pas la valeur de la charge catalytique mise en jeu. Nous supposons que le composé **120** ne catalyse pas efficacement la réaction. Par ailleurs, nous pouvons également présumer que l'optimum se situe entre 30% et 50% car l'excès énantiomérique diminue lorsque nous utilisons 50 mol% de charge catalytique.

1.2.2.3. Influence de l'ajout d'un additif sur la réaction

L'équipe de Amedjoukh⁶¹ a montré que l'emploi de l'eau comme additif permet d'améliorer l'efficacité de la catalyse par les amines primaires, probablement en facilitant là aussi l'hydrolyse de l'imine intermédiaire. Nous avons donc choisi d'employer des additifs de type acide de Brønsted tels que H₂O et l'acide benzoïque (Tableau 20).

¹⁶⁶ Dziejdzic P., Zou W., Hafran J., Cordova A., *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, 4, 38-40.

Tableau 20: Influence de l'ajout d'un additif

entrée	additif	conv (%)	ee (%)
1	X	14	25
2	X ^(a)	0	-
3	H ₂ O (5 eq)	22	41
4	H ₂ O (10 eq)	30	41
5	acide benzoïque (0.5 eq)	14	5

Conditions expérimentales : 4-nitrobenzaldéhyde (1 eq), acétone (10 eq), 10 mol% de catalyseur **120**, CH₃CN, t.a., 3 jours. (a) CH₃CN anhydre (teneur en eau 42.3 ppm)

Nous constatons que l'emploi de l'eau comme additif a permis d'améliorer significativement la conversion ainsi que l'excès énantiomérique (entrées 3 et 4) par rapport à la réaction sans additif, ce qui est en accord avec la littérature. Par ailleurs, lorsque l'on utilise un solvant anhydre sans additif, nous pouvons observer l'absence de formation du produit d'aldolisation (entrée 2). Donc l'apport d'eau dans la catalyse est nécessaire. Cependant, l'emploi de l'acide benzoïque comme additif n'a pas permis d'améliorer la catalyse, et conduit même à une baisse de la sélectivité (entrée 5). Nous supposons qu'il y a une compétition entre l'apport du proton de l'acide benzoïque et celui du proton de l'acide carboxylique du catalyseur d'où une chute de l'excès énantiomérique.

En résumé, le composé **120** est peu efficace pour la réaction d'aldolisation croisée. Cependant, l'ajout d'eau comme additif a permis d'améliorer très significativement la conversion ainsi que l'énantiosélectivité. La présence d'eau dans le milieu réactionnel est indispensable, comme montre l'absence de conversion dans l'acétonitrile anhydre.

1.2.3. Catalyse avec le dérivé dipeptide **121**

Nous avons également étudié la réaction d'aldolisation croisée avec le composé **121**, comportant cette fois-ci une amine secondaire. La différence entre le composé **121** et le composé **120** se situe dans le cycle catalytique, l'intermédiaire formé au cours du cycle catalytique étant cette fois-ci directement un iminium et non une imine. L'iminium étant plus électrophile, celui-ci est plus facilement hydrolysable que l'imine donc il sera plus facile de régénérer le catalyseur. Nous avons donc réalisé la réaction en utilisant les mêmes conditions opératoires qu'avec le composé **120** (Schéma 80).

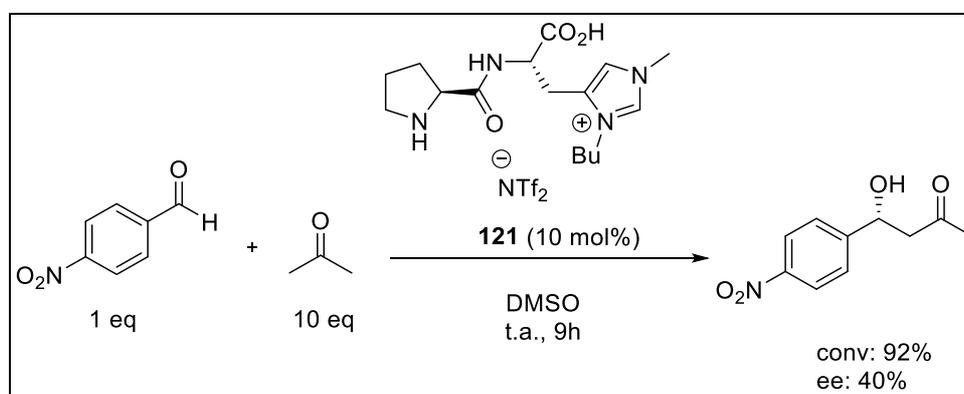


Schéma 80: Réaction d'aldolisation catalysée par le dipeptide **121**

Après seulement 9 heures de réaction à température ambiante, nous constatons que la conversion est quasi-totale, le produit d'aldolisation a été obtenu avec une conversion de 92% et un ee de 40%. Nous observons que l'emploi du dipeptide **121** est nettement plus efficace que le dipeptide **120**, ce qui est en accord avec les résultats observés sur les acides aminés libres.

Jusqu'à présent, le composé **121** a été le plus efficace en termes de conversion que d'induction asymétrique. En comparaison avec la (*S*)-proline, le composé **121** catalyse plus rapidement la réaction d'aldolisation néanmoins la sélectivité reste inférieure.

1.2.3.1. Influence du solvant sur la réactivité

Pour l'étude de l'influence de la polarité du solvant, nous avons utilisé les mêmes solvants que pour l'étude avec le composé **102** (Tableau 21).

Tableau 21: Influence du solvant

entrée	solvant	temps (h)	conv (%)	ee (%)
1	DMSO	9	92	40
2	CH ₃ CN	24	94	34
3	MeOH	24	81	15
4	Toluène	24	4	-
5	Toluène	9 j	91	30

Conditions expérimentales : 4-nitrobenzaldéhyde (1 eq), acétone (10 eq), 10 mol% de catalyseur **121**, t.a.

L'utilisation d'un solvant polaire aprotique comme le DMSO ou l'acétonitrile (entrées 1 et 2) conduit à la formation du produit d'aldolisation avec d'excellents résultats, ce qui est en accord avec la littérature.¹⁶⁷ Par ailleurs, l'emploi d'un solvant polaire protique comme le méthanol, conduit à une réaction incomplète au bout de 24 heures (81% de conversion par rapport à 82% en 9 heures) ainsi qu'une baisse significative de l'énantiosélectivité (entrée 3).

Dans le cas de l'emploi d'un solvant apolaire comme le toluène, on observe que la réaction est possible mais très lente : un début de conversion a été observé au bout de 24 heures (entrée 4). Cependant, si la réaction continue sur 9 jours, la conversion devient quasi-complète et un excès énantiomérique de 30% est obtenu (entrée 5), du même ordre de grandeur que celui obtenu dans l'acétonitrile.

¹⁶⁷ Lei M., Shi L., Chen G., Chen S., Fang W., Ge Z., Cheng T., Li, R., *Tetrahedron*, **2007**, 63, 7892-7898.

La Figure 39 montre l'évolution de la conversion en fonction du temps avec les différents solvants utilisés.

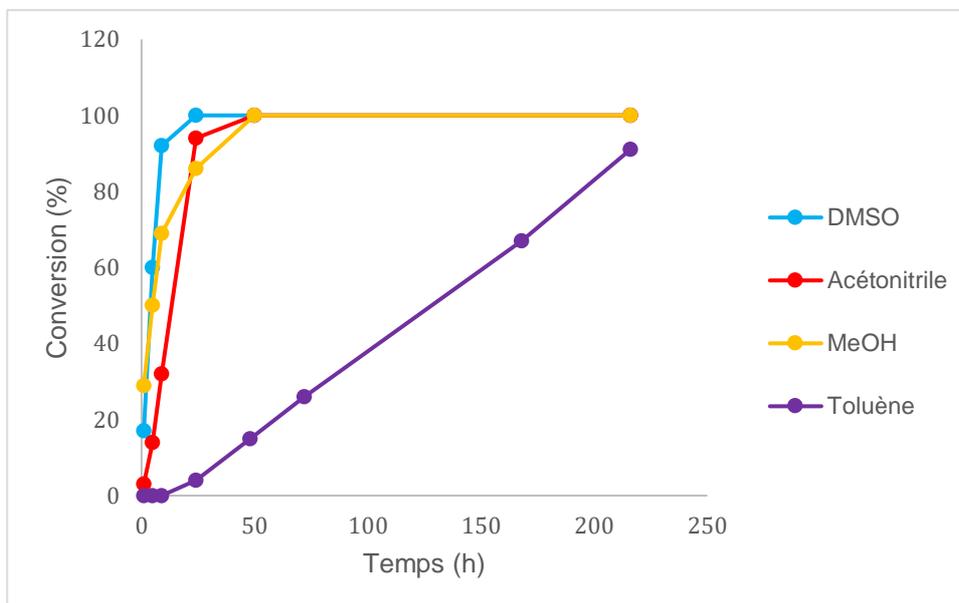


Figure 39: Evolution de la conversion en fonction du temps

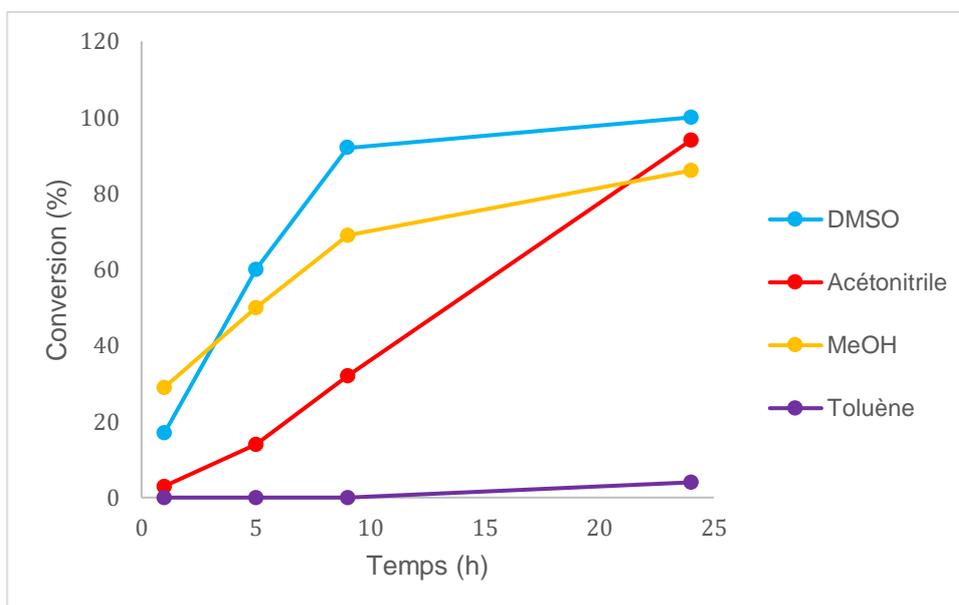


Figure 40: Zoom sur le graphique ci-dessus entre 0-25 heures

Dans la Figure 40 correspondant à un zoom de la Figure 39 entre 0 et 25 heures, nous observons un profil légèrement différent entre la réaction effectuée dans le DMSO (bleu) et celle dans l'acétonitrile (rouge). Cependant, nous remarquons un profil similaire au DMSO avec un solvant polaire protique,

le méthanol (jaune). De plus, nous constatons qu'avec l'emploi du toluène représenté en violet, l'évolution de la conversion est linéaire en fonction du temps. Le catalyseur **121** semble donc stable au cours du temps. L'utilisation du toluène n'est pas réellement efficace mais la réaction a toute de même lieu et permet également d'obtenir un résultat similaire avec un solvant polaire aprotique (DMSO/CH₃CN). Nous en déduisons que le meilleur choix de solvant pour l'étude de la réaction d'aldolisation croisée avec le composé **121** est un solvant polaire aprotique comme le DMSO.

La structure optimale pour effectuer la catalyse est une amine secondaire afin de favoriser l'intermédiaire iminium plus facilement hydrolysable. En revanche, si le catalyseur possède une amine primaire, il est nécessaire d'effectuer la réaction en présence de suffisamment d'eau pour permettre l'hydrolyse de l'imine au cours du cycle catalytique. Les conditions opératoires nécessaires sont en accord avec la littérature.⁶¹ Il faut privilégier l'emploi d'un solvant polaire aprotique. Dans notre cas, l'utilisation d'une charge catalytique de 10 mol% est suffisante pour obtenir le produit d'aldolisation.

Après avoir vu les tendances générales sur la réaction d'aldolisation, nous avons réalisé une étude sur l'influence de la nature de l'aldéhyde. Le meilleur candidat pour cette étude est le composé **121**.

1.2.3.2. Etude sur l'influence du substituant de l'aldéhyde

Une étude sur l'influence de l'effet électronique des substituants de l'aldéhyde plus ou moins électrophiles a été réalisée avec le dipeptide **121**. L'intérêt de cette étude est de déterminer les limites de l'emploi du dipeptide **121** afin d'avoir en l'occurrence plusieurs points de comparaisons par rapport aux catalyseurs décrits dans la littérature.

Pour cette étude, nous avons employé des aldéhydes aromatiques avec des substituants différents en position *para* sur le noyau aromatique dans le DMSO en utilisant 10 mol% de catalyseur **121** (Schéma 81).

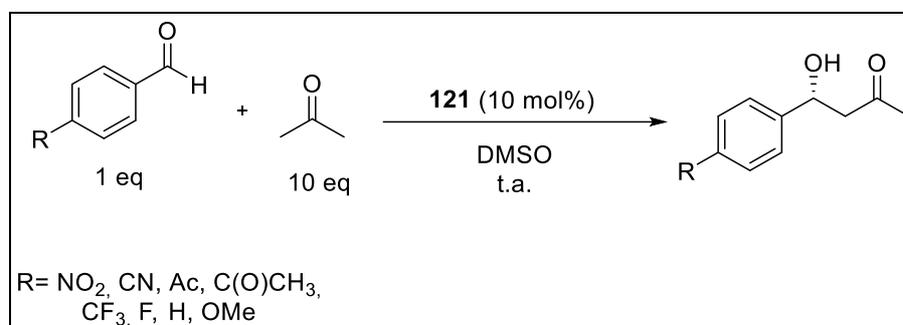


Schéma 81: Réaction d'aldolisation entre différents aldéhydes et l'acétone catalysée par le composé **121**

Tableau 22: Résultats de la réaction d'aldolisation dans le DMSO avec différents aldéhydes

entrée	R	temps (h)	conv (%)	ee (%)
1	-NO ₂	9	92	40
2	-CN	78	92	n.d.
3	-C(O)CH ₃	168	72	30
4	-C(O)OCH ₃	78	0	-
5	-CF ₃	78	100	33
6	-F	78	0	-
7	-H	78	0	-
8	-OMe	78	0	-

Conditions expérimentales : aldéhyde (1 eq), acétone (10 eq), 10 mol% de catalyseur **121**, t.a.

D'après les résultats obtenus (Tableau 22), nous en déduisons que la réaction ne fonctionne pas en présence d'un aldéhyde enrichi en électrons avec un substituant présentant un effet mésomère donneur tels qu'un groupement fluoro ou méthoxy (entrées 6 et 8). Lorsque l'on emploie un aldéhyde sans substituant (entrée 7), la réaction n'a pas lieu non plus.

Néanmoins, lorsque l'on utilise un aldéhyde avec un substituant attracteur inductif (entrée 5), nous remarquons que la conversion est totale avec un excès énantiomérique de 33%. Cependant, l'utilisation d'un aldéhyde moins appauvri en électrons (effet électronique moins important) (entrée 3) conduit à une conversion de seulement 72% avec un ee de 30% et une durée de réaction plus longue. Lors de l'emploi d'un aldéhyde fortement appauvri en électrons, nous observons que la réaction est quasi-totale avec une durée de réaction courte (entrées 1 et 2).

En parallèle, nous avons également modifié la nature de la cétone pour une étude de la diastéréosélectivité.

1.2.3.3. Influence de la nature de la cétone

Afin de déterminer la diastéréosélectivité de la réaction d'aldolisation, nous avons choisi d'employer une β -hydroxycétone, telle que l'hydroxyacétone car celle-ci possède une structure peu encombrée (Figure 41). Le fait d'avoir un groupement hydroxyle permet de former une liaison hydrogène avec le catalyseur et d'inverser la sélectivité afin d'obtenir le produit *syn-aldol* si nous utilisons un catalyseur possédant une amine primaire (voir chapitre 1, partie 3.3, page 29).

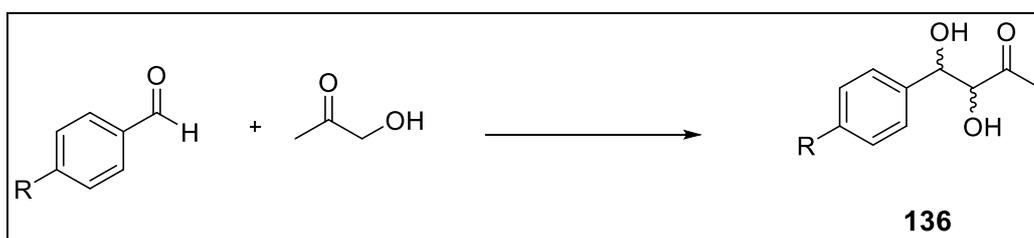


Figure 41: Réaction d'aldolisation entre un aldéhyde aromatique et l'hydroxyacétone

L'identification de la stéréochimie du composé **136** n'est pas totalement précisée à ce jour dans la littérature. Pour remédier à cela, nous avons mené une étude RMN pour la détermination structurale du produit **136** issu de la réaction d'aldolisation entre le 4-nitrobenzaldéhyde et l'hydroxyacétone qui servira à connaître et affirmer la stéréochimie *syn/anti* de la molécule.

Nous avons donc réalisé la réaction d'aldolisation en présence d'un catalyseur chiral, le *L*-prolinamide **137** souvent utilisé pour ce type de réaction entre le 4-nitrobenzaldéhyde et l'hydroxyacétone **140** dans un mélange THF/H₂O à froid (0°C) pendant 5 jours (Schéma 82).

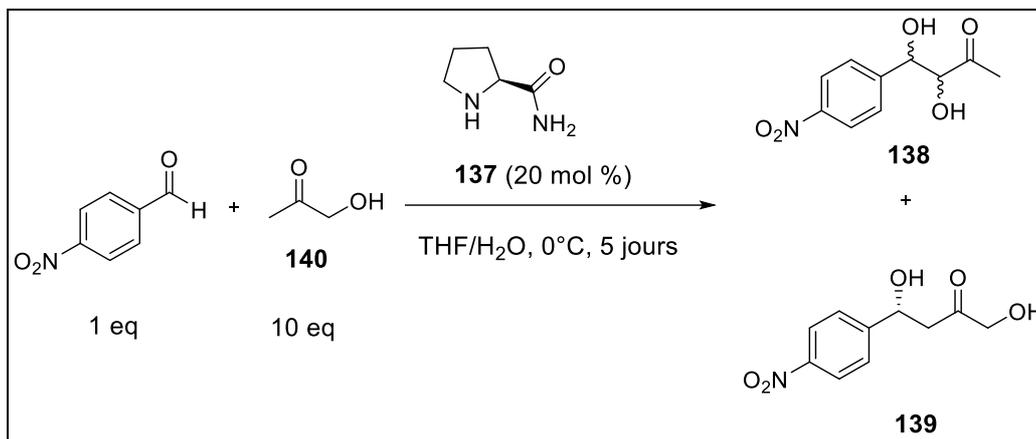


Schéma 82: Réaction d'aldolisation entre le 4-nitrobenzaldéhyde et l'hydroxyacétone **140** catalysée par la *L*-prolinamide **137**

Après 5 jours de réaction, le produit majoritaire formé est le produit **139** avec un rendement isolé de 90% et le produit désiré pour notre étude est le produit minoritaire **138** avec un rendement isolé de 10% conformément à ce qui est décrit dans la littérature.¹⁶⁸ Afin de séparer le produit *syn* de l'*anti*, nous avons dû former un acétal dont les diastéréoisomères sont plus faciles à séparer. Nous avons donc réalisé la protection du diol-1,2 **138** en présence de l'acétone et d'une résine acide, la résine Amberlite 15 à température ambiante (Schéma 83).

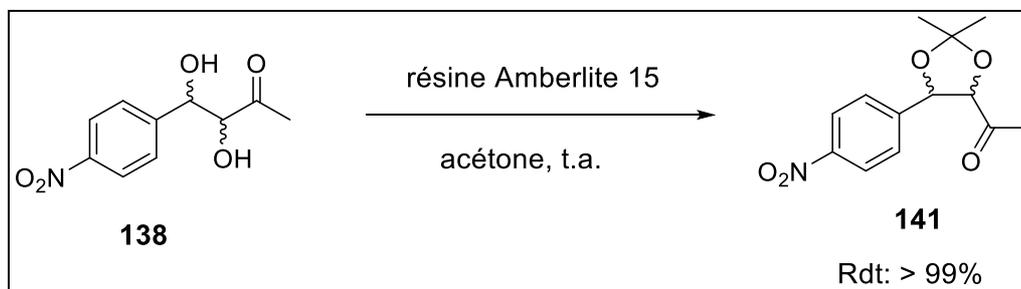


Schéma 83: Protection du diol-1,2 **138**

¹⁶⁸ Chen X., and al., *Chem. Eur. J.*, **2007**, 13, 689-701.

Le produit **141** sous forme d'acétal a été obtenu avec un rendement quantitatif. Après séparation des diastéréoisomères par chromatographie sur gel de silice, nous avons réalisé une expérience 2D (NOE sélective) afin d'attribuer le produit *syn* et le produit *anti* à l'aide des corrélations observées (Voir ANNEXE).

Par la suite, nous avons réalisé la réaction d'aldolisation entre l'hydroxyacétone et le 4-nitrobenzaldéhyde catalysée par le composé **121** (Schéma 84).

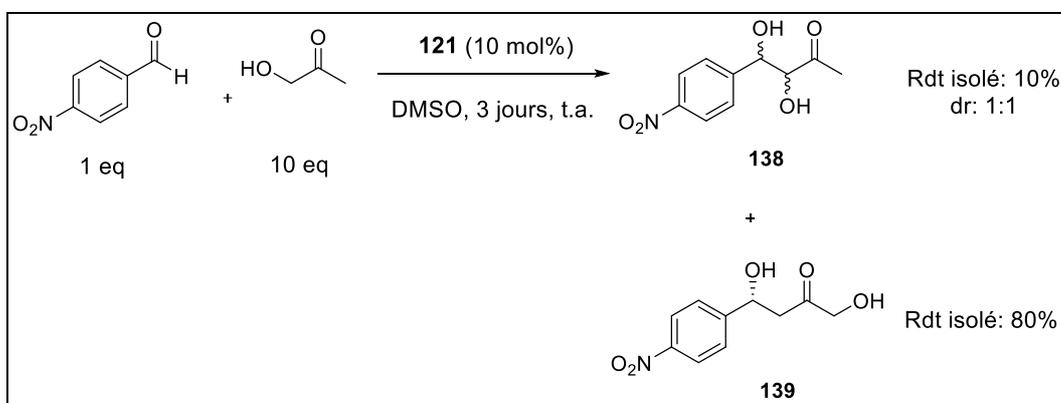


Schéma 84: Réaction d'aldolisation entre l'hydroxyacétone et le 4-nitrobenzaldéhyde catalysée par **121**

Après 3 jours de réaction, la conversion est totale. Le produit diol-1,2 **138** a été obtenu avec un rendement isolé de 10% et le diol-1,4 **139** avec un rendement isolé de 80%. Cependant la diastéréosélectivité déterminée par RMN ^1H pour le composé **138** est nulle. L'équipe de Chen¹⁶⁸ a montré que l'utilisation d'un dérivé de la proline comme catalyseur conduit majoritairement au produit diol-1,4 et minoritairement au diol-1,2. De plus, l'équipe de Liu et al.¹⁶⁹ a également montré qu'une diastéréosélectivité de 90:7 en faveur du produit *anti* est obtenue en utilisant une β -hydroxycétone protégée par un groupement TBS.

Pour résumer, le catalyseur **121** a permis de réaliser la réaction d'aldolisation avec de bons résultats allant jusqu'à 40% d'excès

¹⁶⁹ Liu H., and al., *New J. Chem.*, **2007**, 27, 1159-1660.

énantiomérique en 9 heures dans le DMSO. L'étude sur la diastéréosélectivité de la réaction a été réalisée entre une β -hydroxycétone et le 4-nitrobenzaldéhyde et a montré une diastéréosélectivité nulle.

2. Réaction d'aldolisation en milieu liquide ionique

L'intérêt principal de l'utilisation d'un liquide ionique comme solvant est d'immobiliser le catalyseur dans le solvant et de faciliter l'extraction du produit formé avec un solvant non-miscible avec le milieu réactionnel qui pourrait être un solvant organique ou du CO₂ supercritique. Cette méthode, nous permettra donc de recharger le milieu réactionnel en substrats et d'effectuer plusieurs cycles catalytiques.

2.1. Catalyse par le composé 121 en milieu ionique

Pour éviter tout problème lié à une possible métathèse d'anion entre le catalyseur et le liquide ionique servant de solvant au cours de la réaction, nous avons choisi de commencer notre étude dans des liquides ioniques possédant le même contre-ion que notre espèce catalytique **121**, c'est-à-dire l'anion NTf₂⁻.

2.1.1. Utilisation de liquides ioniques contenant l'anion NTf₂⁻

Pour cette étude, nous avons évalué l'influence de la structure du cation du liquide ionique. Pour cela, des liquides ioniques contenant un cation de type imidazolium, pyrrolidinium ou pipéridinium sont utilisés. Nous avons donc réalisé la réaction d'aldolisation entre le 4-nitrobenzaldéhyde et l'acétone dans différents liquides ioniques (Schéma 85, Tableau 23). Si nous utilisons les conditions standards, c'est-à-dire 10 équivalents d'acétone, nous nous retrouvons avec 0,2 mL d'acétone dans 0,5 mL de LI ce qui correspond à un mélange de solvants. L'acétone étant un des réactifs, afin d'obtenir un milieu

réactionnel uniquement en solution dans le LI, nous avons choisi de réduire la quantité d'acétone à 4 équivalents.

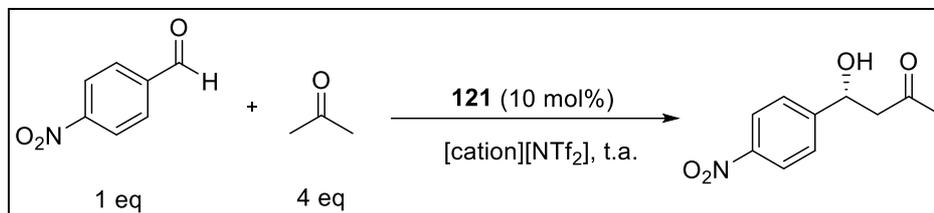


Schéma 85: Réaction d'aldolisation entre le 4-nitrobenzaldéhyde et l'acétone en milieu ionique catalysée par le composé **121**

Tableau 23: Résultats de la réaction d'aldolisation en liquide ionique

entrée	LI	temps (h)	conv (%)	ee (%)
1	[emim][NTf ₂] ^(a)	3 jours	0	-
2	[emim][NTf ₂]	24	100	50
3	[bmim][NTf ₂]	18	100	32
4	[omim][NTf ₂]	24	100	56
5	[bmpy][NTf ₂]	24	81	54
6	[pmpi][NTf ₂]	16	100	58

Conditions expérimentales : 4-nitrobenzaldéhyde (1 eq), acétone (4 eq), 10 mol% de catalyseur **121**, t.a. ; (a) : absence de catalyseur ; [pmpi] : propylméthylpiperidinium

Dans la littérature, il a été postulé que le C₂-H du noyau imidazolium possédait un caractère acide pouvant former des liaisons hydrogènes^{159,160,161} permettant ainsi de catalyser certains types de réactions. Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons réalisé la réaction d'aldolisation sans catalyseur en milieu liquide ionique (entrée 1) : nous remarquons qu'aucun produit d'aldolisation n'est observé au bout de 3 jours. L'utilisation d'un liquide ionique contenant un cation imidazolium et un anion NTf₂ en présence du catalyseur **121** conduit au produit d'aldolisation avec une conversion totale en 24 heures avec un ee aux alentours de 50% (entrées 2 et 4). Cependant lorsque l'on

utilise le liquide ionique [bmim][NTf₂], nous observons une baisse de l'énantiosélectivité (entrée 3).

L'emploi d'un liquide ionique contenant une structure du cation différente de l'imidazolium par exemple le cation pyrrolidinium ou pipéridinium conduit au produit d'aldolisation avec une conversion quasi-totale et un excès énantiomériques aux alentours de 55% (entrées 5 et 6). Nous remarquons que pour tous les liquides ioniques considérés, les conversions obtenues sont totales indépendamment de la structure du cation, avec un temps de réaction assez court (16h à 24h) et des excès énantiomériques (à l'exception du [bmim][NTf₂]) très similaires, compris entre 50 et 58%.

2.1.2. Catalyse avec des liquides ioniques contenant un anion différent

Afin d'étudier l'influence de l'anion du liquide ionique sur la réaction d'aldolisation, nous avons réalisé la réaction d'aldolisation avec des liquides ioniques contenant des anions différents de celui de notre catalyseur tels que [emim][CH₃COO], [mmim][DMP], [bmim][PF₆], [Bmim][OTf] et [bmim][N(CN)₂] (Tableau 24).

Tableau 24: Résultats sur la réaction d'aldolisation avec des liquides ioniques contenant un anion différent que NTf₂

entrée	LI	temps (h)	conv (%)	ee (%)
1	[emim][CH ₃ COO]	5 minutes	n.d.	-
2	[mmim][DMP]	3 jours	0	-
3	[bmim][PF ₆]	23	88	53
4	[bmim][OTf]	17	100	51
5	[bmim][BF ₄]	3 jours	0	-
6	[bmim][N(CN) ₂]	40	100	48

Conditions expérimentales : 4-nitrobenzaldéhyde (1 eq), acétone (4 eq), 10 mol% de catalyseur **121**, t.a. ; [DMP]= diméthylphosphate

L'utilisation d'un liquide ionique à caractère basique comme le [emim][CH₃COO] ou bien le [mmim][DMP], ne conduit à aucune formation de produit d'aldolisation attendu (entrées 1 et 2) : dans le cas de [emim][CH₃COO], un produit non identifié en RMN ¹H est observé au bout de 5 minutes. De plus une dégradation visible du milieu réactionnel est observée. L'utilisation d'un liquide ionique hydrophile tels que [bmim][OTf] et [bmim][PF₆] a permis d'obtenir le produit d'aldolisation avec d'excellents résultats allant jusqu'à un ee de 82 % avec une durée de réaction courte (entrées 4 et 3). Cependant, l'utilisation du [bmim][BF₄] également hydrophile ne conduit à aucun produit (entrée 5). En revanche, l'utilisation d'un liquide ionique hydrophobe comme le [bmim][N(CN)₂] conduit au produit d'aldolisation avec une conversion totale et un ee de 48% mais le temps de réaction est un peu plus long (entrée 6).

D'après les résultats obtenus nous déduisons que l'utilisation d'un liquide ionique en tant que milieu réactionnel permet soit d'obtenir une activité et une sélectivité élevées du catalyseur (supérieures à celles observées en solvants organiques), soit de ne pas observer de réaction d'aldolisation. L'utilisation d'un anion basique est plutôt défavorable à l'activité du catalyseur.

2.1.3. Influence de l'effet électronique de l'aldéhyde

Globalement, la réaction est plus efficace en liquide ionique, nous pouvons donc espérer que des substrats non-réactifs en solvant classique le deviennent en LI donc nous avons réalisé une étude sur l'influence de l'effet électronique des substituants de l'aldéhyde sur la réactivité de la réaction en milieu liquide ionique. Pour cela, nous avons effectué la réaction sur différents aldéhydes substitués en position *para* dans le [bmim][OTf] (Schéma 86 ;Tableau 25).

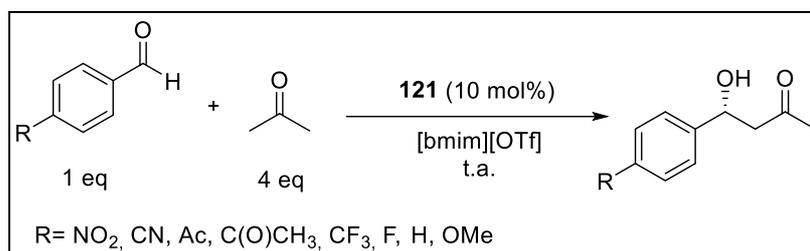


Schéma 86: Réaction d'aldolisation entre différents aldéhydes aromatiques et l'acétone dans le [bmim][OTf] catalysée par **121**

Tableau 25: Résultats obtenus dans le [bmim][OTf]

entrée	R	temps (h)	conv (%)	ee (%)
1	-NO ₂	17	100	51
2	-CN	72	100	n.d.
3	-C(O)CH ₃	72	100	48
4	-C(O)OCH ₃	72	54	56
5	-CF ₃	72	84	68
6	-F	72	0	-
7	-H	72	11	40
8	-OMe	72	0	-
9 (DMSO)	-CF ₃	72	0	-

Conditions expérimentales : aldéhyde (1 eq), acétone (4 eq), 10 mol% de catalyseur **121**, t.a.

Lorsque le benzaldéhyde est suffisamment appauvri en électrons, la réaction est totale en moins de 3 jours (entrées 1-3) avec un ee allant jusqu'à 51% en 17 heures (entrée 1). Dès que l'on utilise un benzaldéhyde moins appauvri en électrons par exemple avec un substituant ester ou trifluorométhyle en position *para*, une conversion incomplète est obtenue (entrées 4 et 5) : nous pouvons toutefois noter que l'ester conduit à une conversion de 54% et un ee de 56% après 3 jours de réaction dans

[bmim][OTf] (entrée 4) alors qu'en milieu organique, aucune conversion n'est observée (entrée 9).

L'emploi d'un substituant à caractère mésomère donneur et inductif attracteur comme du fluor (4-fluorobenzaldéhyde) ne nous a pas permis d'obtenir le produit d'aldolisation (entrée 6) même en liquide ionique. En revanche, dans le [bmim][OTf] lorsque l'on utilise le benzaldéhyde, un début de conversion de 11% et un ee de 40% sont observés au bout de 72 heures (entrée 7). Dans le cas de l'utilisation du benzaldéhyde enrichi en électron (anisaldéhyde) aucun produit n'est formé comme attendu (entrée 8).

2.1.4. Catalyse entre le benzaldéhyde et l'acétone dans différents liquides ioniques

Étant donné que le catalyseur **121** semble être plus efficace dans [bmim][OTf] que dans les solvants moléculaires, nous nous sommes intéressés à voir si cet effet est transposable aux autres liquides ioniques. Le benzaldéhyde, qui n'a donné aucune conversion mesurable dans le DMSO, a été choisi comme substrat d'essai et la réaction a été conduite dans une sélection de liquides ioniques dont on a démontré qu'ils permettaient une réaction de l'aldolisation entre le *p*-nitrobenzaldéhyde et l'acétone (Tableau 26).

Tableau 26: Réaction d'aldolisation entre le benzaldéhyde et l'acétone dans différents liquides ioniques

entrée	LI	temps (h)	conv (%)
1	[emim][NTf ₂]	48	13
2	[bmpy][NTf ₂]	48	7
3	[bmim][OTf]	48	11
4	[bmim][PF ₆]	48	31
5	[bmim][N(CN) ₂]	48	-

Conditions expérimentales : benzaldéhyde (1 eq), acétone (4 eq), 10 mol% de catalyseur **121**, t.a.

Nous constatons qu'à l'exception du [bmim][N(CN)₂] (entrée 5), tous les liquides ioniques testés conduisent à une quantité faible mais significative de produit d'aldolisation en 48 heures, alors qu'aucune réaction ne pouvait être observée dans le DMSO même après 78 heures. Ceci confirme que la réaction d'aldolisation est nettement plus rapide dans la plupart des liquides ioniques que dans les solvants organiques moléculaires.

D'après les résultats obtenus nous en déduisons que l'utilisation d'un liquide ionique en tant que milieu réactionnel permet d'améliorer la réactivité de la réaction par rapport au milieu organique.

2.2. Essais de catalyse avec le composé **120**

Nous avons donc réalisé la réaction d'aldolisation en employant le catalyseur **120** sur différents liquides ioniques (Schéma 87 ; Tableau 27).

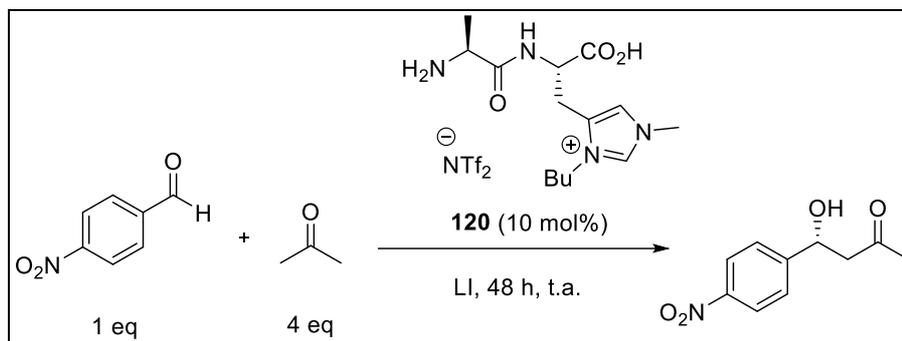


Schéma 87: Réaction d'aldolisation catalysée par le composé **120** en milieu ionique

Tableau 27: Résultats obtenus par le catalyseur **120** en milieu ionique

entrée	LI	conv (%)	ee (%)
1	[emim][NTf ₂]	100	6
2	[bmim] [PF ₆]	100	16
3	[bmim][OTf]	100	22
4	[bmim][N(CN) ₂]	100	18

Conditions expérimentales : 4-nitrobenzaldéhyde (1 eq), l'acétone (4 eq), 10 mol% de catalyseur **120**, t.a.

Nous constatons que tous les liquides ioniques testés conduisent à une conversion totale en produit d'aldolisation en 48h mais les excès énantiomériques ne dépassent pas 20% à l'exception du [bmim][OTf] (entrée 3), alors qu'une conversion de 10% et un ee de 20% sont obtenues dans le DMSO en 72 heures.

Par ailleurs, nous avons également évalué la diastéréosélectivité du catalyseur **120** entre le 4-nitrobenzaldéhyde et la β-hydroxycétone dans le [bmim][OTf] (Schéma 88).

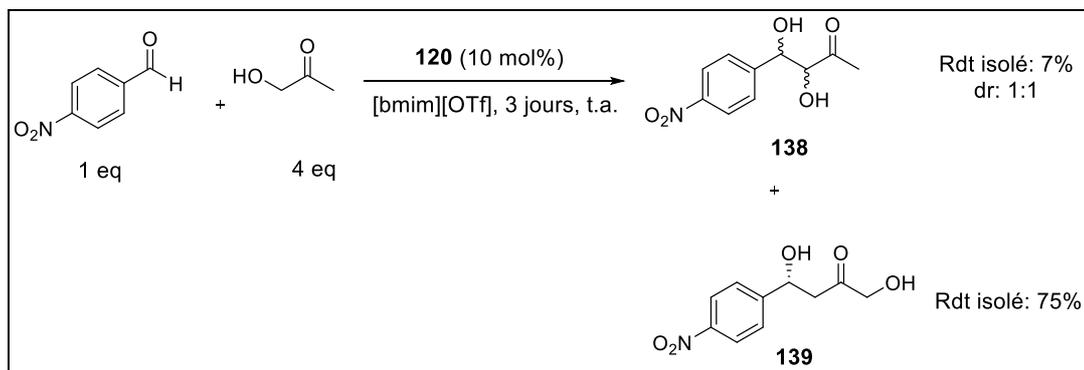


Schéma 88: Réaction d'aldolisation entre β -hydroxycétone et le 4-nitrobenzaldéhyde catalysée par **120**

Après 3 jours de réaction dans le [bmim][OTf], la conversion est totale, le produit diol-1,2 **138** a été obtenu avec un rendement isolé de 7% et le produit diol-1,4 **139** a été obtenu avec un rendement isolé de 75%. Cependant la diastéréosélectivité déterminée par RMN ^1H pour le composé **138** est nulle. En comparaison avec la littérature, l'équipe de Kumar¹⁷⁰ a montré que l'utilisation d'une amine primaire en présence d'eau permettait de catalyser la réaction d'aldolisation entre la 4-nitrobenzaldéhyde et la TBS-hydroxycétone avec une diastéréosélectivité de 86:14 (*syn/anti*).

Après avoir évalué nos catalyseurs en milieu liquide ionique nous avons entrepris l'étude du recyclage du milieu réactionnel.

2.3. Recyclage du catalyseur supporté **120**

La méthode employée pour recycler le catalyseur est assez classique, elle consiste à utiliser un solvant organique non-miscible avec le milieu réactionnel permettant d'extraire seulement le produit de la réaction. Après extraction du produit issu de la réaction par un solvant organique non miscible avec les liquides ioniques, il suffit d'évaporer les restes de solvant organique pouvant subsister dans le liquide ionique et de réengager du substrat. Le processus complet de recyclage est illustré sur la Figure 42.

¹⁷⁰ Kumar A. and al., *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 2731-2742.

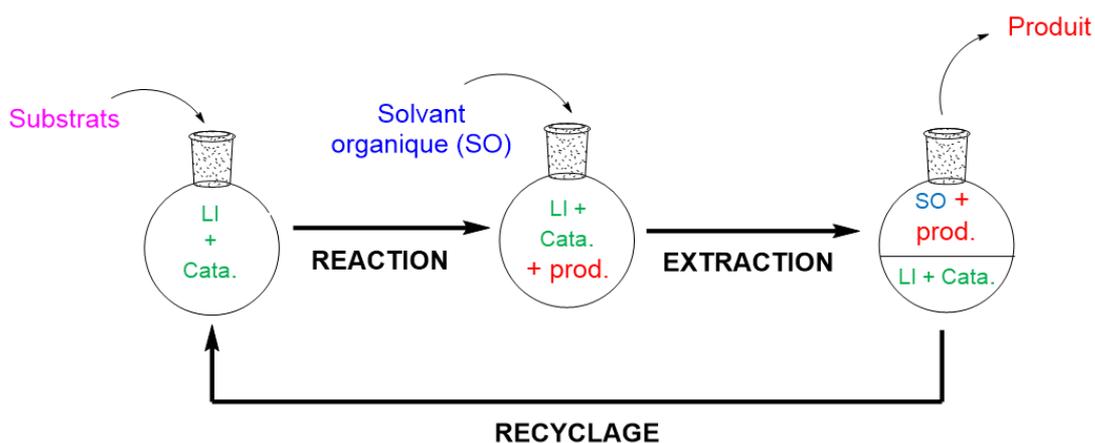


Figure 42: Méthode employée pour extraire le produit de la réaction

Nous avons utilisé différents solvants organiques tels que l'éther diéthylique, le toluène, le pentane etc., permettant à la fois d'extraire le produit du milieu réactionnel et ne de pas solubiliser le liquide ionique/catalyseur supporté. Il s'avère que le toluène est le meilleur solvant pour extraire le produit issu de la réaction sans solubiliser le milieu réactionnel. Grâce à cette méthode, nous avons donc réalisé l'étude du recyclage du catalyseur dans différents liquides ioniques (Tableau 28).

Tableau 28: Résultats obtenus au second cycle

entrée	LI (2 nd cycle)	temps (h)	conv (%)	ee (%)
1	[emim][NTf ₂]	5 jours	62	68
2	[omim][NTf ₂]	10 jours	36	50
3	[bmpy][NTf ₂]	7 jours	36	40
4	[pmpi][NTf ₂]	64	100	52
5	[bmim][N(CN) ₂]	76	100	58
6	[bmim][PF ₆]	48	43	47
7	[bmim][OTf]	24	100	58

Conditions expérimentales : 4-nitrobenzaldehyde (1 eq), acétone (4 eq), 10 mol% de catalyseur 121, t.a.

Nous remarquons que pour certains liquides ioniques employés, une baisse très significative de l'activité du catalyseur est observée à partir du second cycle par exemple avec [omim][NTf₂], [emim][NTf₂] et [bmpy][NTf₂], on passe de 24 heures en moyenne au premier cycle à 10 jours pour le second cycle avec une baisse de la conversion jusqu'à 36% pour le cas de [omim][NTf₂] (entrée 2).

Concernant l'utilisation du [bmim][N(CN)₂], nous observons seulement une baisse de la vitesse de réaction, on passe de 24 heures de réaction au premier cycle à 76 heures au deuxième cycle mais la conversion reste totale et un excès énantiomérique identique est obtenu (entrée 5). En revanche, l'emploi du liquide ionique [bmim][OTf], permet d'obtenir le produit d'aldolisation avec un temps de réaction et un excès énantiomérique similaires au premier cycle (entrée 7).

Parmi les liquides ioniques employés, le [bmim][OTf] a été le plus efficace donc nous avons mené une étude sur plusieurs recyclages

successifs. L'utilisation du liquide ionique [bmim][OTf] nous a permis de recycler le milieu réactionnel (liquide ionique + catalyseur supporté) jusqu'à quatre fois avec une durée de réaction et une conversion similaires à chaque cycle, cependant une diminution de l'énantiosélectivité est observée à partir du troisième cycle (Tableau 29).

Tableau 29: Recyclage du catalyseur **121** dans le [bmim][OTf]

cycle	conv (%)	temps (h)	ee (%)
1	100	17	51
2	100	24	58
3	100	40	32
4	100	24	32
5	100	24	24

Conditions expérimentales : 4-nitrobenzaldéhyde (1 eq), acétone (4 eq), 10 mol% de catalyseur **121**, t.a.

Pour la suite de notre étude en milieu liquide ionique, nous étudierons l'influence de la charge catalytique dans le liquide ionique [bmim][OTf].

2.3.1. Etude sur l'influence de la charge catalytique

Il s'avère que dans la littérature,¹⁶⁶ les auteurs emploient généralement une charge catalytique plus élevée (30 mol%). Nous avons donc réalisé une étude sur l'influence de la charge catalytique en prenant au total cinq points différents de charge catalytique (10%, 20%, 30%, 40% et 50%) (Schéma 89, Tableau 30).

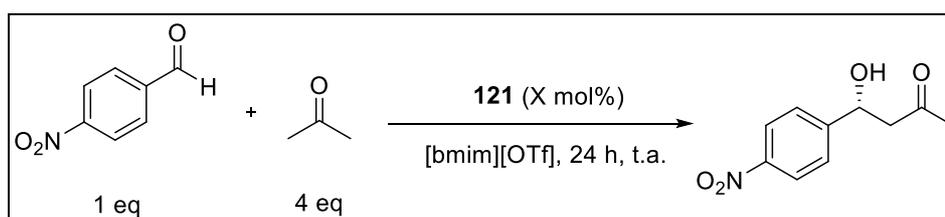


Schéma 89: Réaction d'aldolisation dans le [bmim][OTf] en fonction de la charge catalytique

Tableau 30: Résultats sur l'influence de la charge catalytique

entrée	taux cata. (%)	1 ^{er} cycle		2 nd cycle		3 ^e cycle	
		conv (%)	ee (%)	conv (%)	ee (%)	conv (%)	ee (%)
1	10	100	51	100	58	100	32
2	20	100	33	97	24	65	24
3	30	100	34	96	18	61	24
4	40	100	38	95	24	60	20
5	50	100	38	95	20	62	22

Conditions expérimentales : 4-nitrobenzaldéhyde (1 eq), acétone (4 eq), 10 mol% de catalyseur **121**, t.a.

Nous remarquons qu'en liquide ionique, l'emploi d'une charge catalytique de 20% conduit à un excès énantiomérique de 33% (entrée 2) alors que l'utilisation de seulement 10% de catalyseur permet d'obtenir un excès énantiomérique de 51% (entrée 1). Lorsque l'on augmente la charge catalytique à 30 mol%, 40 mol% ou 50 mol%, l'excès énantiomérique ne dépasse pas les 40% (entrées 3, 4 et 5). Nous observons une baisse de l'énantiosélectivité qui semble arriver à un équilibre à force de recyclage dans tous les cas, par exemple au second cycle une baisse de l'énantiosélectivité est observée, passant de 33% au premier cycle à 24% au second cycle (entrée 2).

Nous supposons que la baisse de l'énantiosélectivité ne peut pas être liée au leaching du catalyseur lors de l'extraction du produit par le toluène car quelle que soit la charge catalytique mise en jeu, l'excès énantiomérique converge aux alentours de 20%.

3. Conclusion

L'ensemble des catalyseurs synthétisés a été évalué pour leurs activités catalytiques sur la réaction d'aldolisation croisée énantiosélectives en milieux moléculaire et liquide ionique. En milieu organique, les catalyseurs comprenant un groupement ester méthylique en position C-terminale n'ont pas permis de catalyser la réaction d'aldolisation croisée malgré le caractère acide du proton C₂-H du noyau imidazolium. Donc celui-ci n'est pas suffisamment donneur de liaison hydrogène pour remplacer la fonction acide carboxylique libre. Le catalyseur **121** a permis de réaliser la réaction d'aldolisation en donnant les meilleurs résultats allant jusqu'à 40% d'excès énantiomérique en 9 heures dans le DMSO entre le 4-nitrobenzaldéhyde et l'acétone. Cependant, le catalyseur **121** n'a pas permis de catalyser la réaction avec des aldéhydes enrichis en électron comme l'anisaldéhyde. De plus, l'étude sur la diastérosélectivité de la réaction a été réalisée entre une β -hydroxycétone et le 4-nitrobenzaldéhyde et a montré une diastérosélectivité nulle avec les catalyseurs **121** et **120**. Quant au catalyseur **120**, celui-ci a permis d'obtenir le produit aldol avec un ee de 41% en présence d'eau mais la conversion reste toutefois faible.

En milieu liquide ionique, les résultats obtenus entre le 4-nitrobenzaldéhyde et l'acétone sont meilleurs qu'en solvant organique. De plus, l'efficacité du liquide ionique s'est avérée intéressante car le produit d'aldolisation issu du benzaldéhyde a été observé alors qu'en solvant moléculaire aucun produit d'aldolisation n'a pu être observé. Parmi les liquides ioniques employés, le [bmim][OTf] a donné les meilleurs résultats et a permis de recycler le catalyseur jusqu'à quatre recyclages avec un temps de réaction et une conversion similaires, cependant une baisse de l'énantiosélectivité a été observée dès le troisième cycle. Du fait d'une meilleure réactivité en milieu liquide ionique, le catalyseur **120** a été testé sur différents liquides ioniques et a donné une conversion totale en 48 heures mais les excès énantiomériques ne dépassent pas les 30%. Nous pouvons en conclure que l'utilisation d'un

liquide ionique en tant que milieu réactionnel permet d'améliorer la réactivité de la réaction par rapport au milieu organique.

CONCLUSION GENERALE

Au cours de ces travaux de thèse nous nous sommes intéressés à la synthèse d'acides aminés, di- et tripeptides sur support ionique ainsi qu'à leur activité sur la réaction modèle, la réaction d'aldolisation croisée en milieux organique et liquide ionique.

Dans un premier temps, nous nous sommes consacrés à la synthèse d'organocatalyseurs à partir d'une plateforme nommée « plateforme histidinium » mise en place précédemment au sein du laboratoire. Des dérivés peptidiques sur la position *N*-terminale de la plateforme histidinium ont été synthétisés. La formation des peptides a été réalisée en utilisant des conditions de couplages peptidiques classiques avec des sels d'uroniums tel que HATU en tant qu'agent de couplage mais des problèmes de métathèse incontrôlée d'anions et de purification ont eu lieu. Néanmoins, la synthèse des dérivés histidine a été réalisée avec un rendement global de 40%. De plus, la synthèse des dérivés di-et tripeptides a été réalisée avec un rendement global de 8 à 61%, cependant la synthèse du tripeptide comportant l'alanine-glycine n'a pas pu être effectuée par manque de temps.

Dans un second temps, l'ensemble des catalyseurs synthétisés a été évalué pour leurs activités catalytiques sur la réaction d'aldolisation croisée énantiosélective en milieux moléculaire et liquide ionique. Parmi les catalyseurs synthétisés, le dipeptide totalement déprotégé possédant la proline **121** comme site catalytique a conduit aux meilleurs résultats allant jusqu'à 40% d'excès énantiomérique avec une durée de réaction assez courte en milieu organique. Une des pistes d'amélioration pour augmenter l'énantiosélectivité est l'ajout d'eau en tant qu'additif comme nous avons pu l'observer avec le dérivé dipeptide possédant une amine primaire. De plus, une étude sur la diastéréosélectivité avec le même catalyseur a été réalisée mais celle-ci est nulle.

Par la suite, une étude de la réaction d'aldolisation croisée a été effectuée en liquide ionique avec ce même catalyseur. L'utilisation d'un liquide ionique en tant que milieu réactionnel permet soit d'obtenir une activité et une

sélectivité élevées du catalyseur (supérieures à celles observées en solvants organiques), soit de ne pas observer de réaction d'aldolisation. Parmi les liquides ioniques employés, le [bmim][OTf] a donné les meilleurs résultats allant jusqu' 51% d'excès énantiomérique en 17 heures. Le milieu réactionnel a pu être recyclé (catalyseur supporté + LI) et un recyclage jusqu'à quatre cycles avec un temps de réaction et une conversion similaires a été effectué. Cependant une baisse de la sélectivité a été observée lors du troisième cycle. Nous avons ainsi réalisé les premiers recyclages du milieu réactionnel en milieu ionique.

Dans l'immédiat, il nous reste à optimiser les conditions opératoires pour la synthèse des organocatalyseurs di- et tripeptides et plus particulièrement à évaluer les dérivés tripeptides sur la réaction d'aldolisation croisée en milieux organique et ionique ainsi qu'à optimiser le recyclage du milieu réactionnel (catalyseur supporté + liquide ionique). De plus, nous envisageons d'étudier la réaction d'aldolisation en utilisant des liquides ioniques contenant une faible quantité d'eau pour voir l'influence de celui-ci sur la catalyse. Une des pistes envisagées pour la modification de la structure des catalyseurs est le remplacement de la fonction acide carboxylique par une fonction amide ou la structure de la proline par la 4-hydroxyproline. Par la suite, nous envisagerons d'étendre notre étude des organocatalyseurs sur d'autres types de réactions telles que la réaction d'addition de Michael que nous avons déjà entreprise avec un stagiaire de master ou bien la réaction de Baylis-Hillman.

PARTIE EXPERIMENTALE

General information

Reactions were carried out under argon atmosphere and using clean air-dried glassware.

The NMR spectra ^1H , ^{13}C , ^{19}F were recorded on a Bruker Advance 300 spectrometer. When the temperature is not specified, the NMR spectra were realized at room temperature. Chemical shifts are quoted in parts per million (ppm) relative to tetramethylsilane (TMS) using the residual solvent peak as an internal reference. The multiplicity of the signal are given in form as abbreviations : s = singlet ; sw = singlet wide ; d = doublet ; t = triplet ; q = quadruplet ; sept = septuplet ; m = multiplet ; dd = doublet of doublets ; ddd = doublet of doublets of doublets. J values are given in Hz.

Mass spectrometry (MS) data were obtained on a ThermoQuest TSQ 7000 spectrometer and ESI-HRMS data were measured on Thermo Exactive Orbitrap plus spectrometer.

Ionic liquids were purchased from Solvionic and Sigma aldrich. The amounts of water in ionic liquids were determined with a Mettler Toledo DL32 Karl Fischer Titrator. [bmim][OTf]= 321.2 ppm; [bmim][BF₄]= 314.0 ppm; [omim][NTf₂]= 512.4 ppm; [bmim][NTf₂]= 936.0 ppm; [bmim][N(CN)₂]= 514.3 ppm; [bmim][PF₆]= 1050.3 ppm; [bmpy][NTf₂]= 614. 4 ppm; [emim][NTf₂]= 408.8 ppm; [pmpi][NTf₂]= 568.9 ppm; [mmim][DMP]= 742.0 ppm.

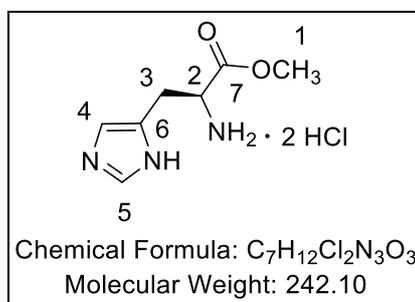
Analytical thin layer chromatography was performed on aluminium backed plates precoated with silica gel DC- Fertigfolien ALUGRAM Xtra SIL G/UV254 Machery-Nagel, and vizualization was achieved by inspection under short-wave UV light and KMnO₄, phosphomolybdic acid and ninhydrin staining.

Supercritical Fluid Chromatgraphy data was performed on Acquity UPC² system and SFC-PICLab Analytic system.

Melting point analyses were recorded on a Melter Toledo MP50.

Chapter 3 : Synthesis of organocatalysts

(S)-Histidine methylester dihydrochloride 88.



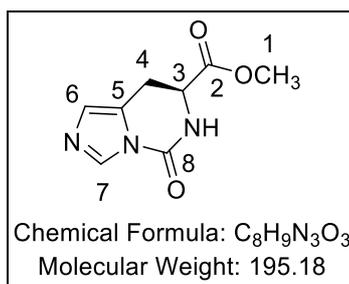
To a stirred solution of L-histidine (15.10 g, 96.7 mmol, 1 eq) in freshly distilled methanol (75 mL), under argon, were added thionyl chloride (8.4 mL, 115.8 mmol, 1.2 eq) dropwise at 0°C. After the addition was completed, the mixture was stirred at reflux for 18 h. The mixture was cooled, methanol was removed under vacuum and the residual solid was taken in diethylether and vigorously triturated for 30 minutes then filtered to obtained the product **88** as a white solid.

Yield : 22.51 g, 96%

¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) ppm : 3.3 (2H, d, $J = 7$ Hz, H₃), 3.73 (3H, s, H₁), 4.48 (1H, t, $J = 7$ Hz, H₂), 7.52 (1H, s, H₄), 8.73 (1H, s, H₅)

¹³C NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6) (ppm) 29.3 (C₃), 51.7 (C₁), 53.6 (C₂), 118.4 (C₄), 135.2 (C₅), 147.5 (C₆), 170.6 (C₇).

(+)-(7S)-5,6,7,8-tetrahydro-7-(methoxycarbonyl)-5-oxoimidazo-[1,5-c]pyrimidine 91.



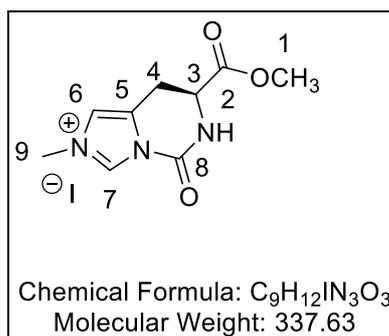
(S)-Histidine methylester dihydrochloride **88** (7.10 g, 29.3 mmol) and carbonyldiimidazole (7.10 g, 43.9 mmol) were heated at 80°C with vigorous mechanical stirring under a flow of nitrogen. After 30 minutes, the viscous, slightly yellow liquid obtained was hydrolysed with 10 mL of distilled H₂O and the aqueous phase was extracted with 5×25 mL of CH₂Cl₂. The organic layer was dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under vacuum until precipitation of a white solid. Then diethylether (200 mL) was added and the product was filtered on a sintered glass Büchner, washed with diethylether and dried to give pure compound **91** as a white crystalline solid.

Yield : 4.91 g, 86%

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) (ppm): 3.14 (1H, ddd, J = 15.6 Hz, J = 8.3 Hz, J = 1.0 Hz, H₄), 3.34 (1H, ddd, J = 15.6 Hz, J = 8.4 Hz, J = 1.0 Hz, H₄), 3.37 (3H, s, H₁), 4.35 (1H, dd, J = 8.3 Hz, J = 5.4 Hz, H₃), 6.28 (1H, s (broad), NH), 6.95 (1H, s, H₆), 8.45 (1H, s, H₇).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) (ppm) 31.1 (C₄), 52.7 (C₁), 53.3 (C₃), 123.8 (C₅), 126.3 (C₆), 135.2 (C₇), 147.9 (C₈), 169.6 (C₂).

(S)-5,6,7,8-tetrahydro-7-(methoxycarbonyl)-2-methyl-5-oxoimidazo-[1,5-c]pyrimidinium Iodide 92.



To a suspension of **91** (4.10 g, 21.0 mmol) in acetonitrile (150 mL) were added 10 equivalents (4 mL) of methyl iodide. The reaction mixture was heated at 40°C overnight. TLC showed absence of the starting material. The mixture was cooled, evaporated to dryness under vacuum and the residual solid was recrystallized from methanol to give pure compound **92** as white crystals.

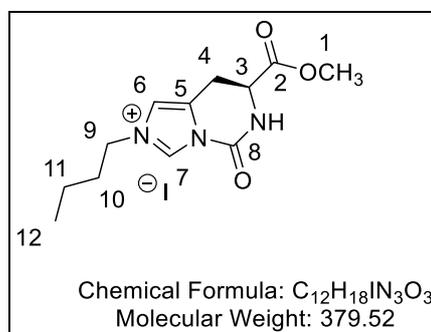
Yield : 6.70 g, 93%

Mp : 162°C

¹H NMR (300 MHz, D₂O) (ppm) 3.48-3.51 (2H, m, H₄), 3.68 (3H, s, H₁), 3.93 (3H, s, H₉), 4.73-4.75 (1H, m, H₃), 7.42 (1H, s, H₆), 9.37 (1H, s, H₇).

¹³C NMR (75.5 MHz, D₂O) (ppm) 21.2 (C₄), 37.1 (C₉), 52.4 (C₃), 55.1 (C₁), 121.0 (C₆), 128.7 (C₅), 135.5 (C₇), 146.0 (C₈), 171.7 (C₂).

(S)-5,6,7,8-tetrahydro-7-(methoxycarbonyl)-2-butyl-5-oxoimidazo-[1,5-c]pyrimidinium iodide 93.



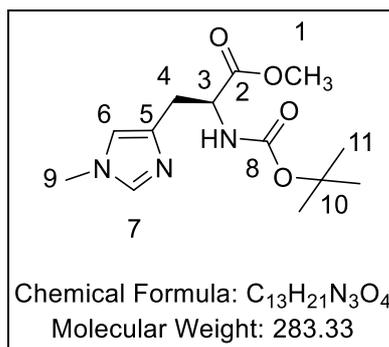
To a suspension of **91** (1.91 g, 10 mmol) in acetonitrile (50 mL) was added butyl iodide (2.28 mL, 20 mmol, 2 eq). The reaction mixture was heated at reflux for 24h. The mixture was cooled, butyl iodide in excess was removed by washing with pentane. The mixture was then evaporated to dryness under vacuum. The residual solid was dissolved in CH₂Cl₂ (100 mL), washed with Na₂SO₃ 1M (2x10 mL) and distilled water (20 mL). The aqueous layers were saturated with NaCl and extracted with CH₂Cl₂, the combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to give the compound **93** as a colorless oil.

Yield : 0.38 g, 10%

¹H NMR (300 MHz, D₂O) (ppm) 1.02 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, H₁₂), 1.30-1.35 (2H, m, H₁₁), 1.80-1.86 (2H, m, H₁₀), 3.50-3.55 (2H, m, H₄), 3.79 (3H, s, H₁), 3.91 (2H, t, *J* = 7.1 Hz, H₉), 4.70-4.75 (1H, m, H₃), 7.41 (1H, s, H₆), 9.37 (1H, s, H₇).

¹³C NMR (75.5 MHz, D₂O) (ppm) 13.8 (C12), 20.4 (C11), 22.2 (C4), 24.6 (C10), 47.0 (C9), 54.3 (C3), 54.1 (C1), 121.6 (C6), 128.9 (C5), 135.5 (C7), 147.2 (C8), 172.3 (C2).

N-(tert-butoxycarbonyl)-1-methyl-L-histidine methyl ester 94.



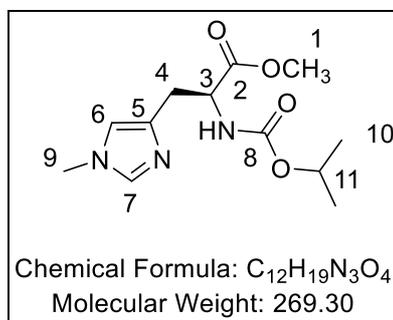
To a solution of compound **92** (4.0 g, 11.8 mmol) in the *t*-butanol (50 mL) and acetonitrile (5 mL) was added diisopropylethylamine (2.6 mL, 14.8 mmol, 1.2 eq) and the solution was heated at reflux for 16 h under argon. The solvents were removed under vacuum and the residue dissolved in ethyl acetate. The solution was washed with distilled water, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under vacuum to afford an oil which was purified by chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/MeOH : 9/1).

Yield : 2.32 g, 69%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (ppm) 1.39 (9H, s, H₁₁), 2.99 (2H, m, H₄), 3.58 (3H, s, H₁), 3.66 (3H, s, H₉), 4.51-4.45 (1H, m, H₃), 5.89 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, NH), 6.60 (1H, s, H₆), 7.28 (1H, s, H₇).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) (ppm) 28.3 (C11), 30.0 (C4), 33.2 (C9), 52.1 (C1), 53.5 (C3), 79.4 (C10), 117.6 (C6), 137.5 (C5), 137.6 (C7), 155.6 (C8), 172.5 (C2).

N-(iso-propyloxycarbonyl)-1-methyl-L-histidine methyl ester 95.



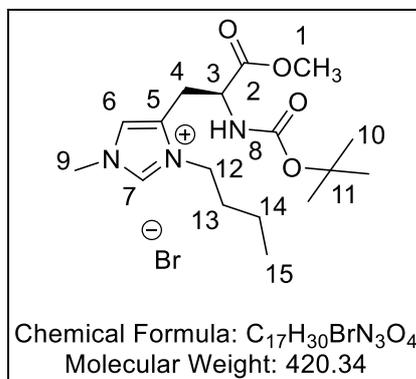
To a solution of compound **92** (4.0 g, 11.8 mmol) in the *i*-propanol (50 mL) and acetonitrile (5 mL) was added diisopropylethylamine (2.6 mL, 14.8 mmol, 1.2 eq) and the solution was heated at reflux for 6 h under argon. The solvents were removed under vacuum and the residue dissolved in ethyl acetate. The solution was washed with distilled water, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under vacuum to afford an oil which was purified by chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/MeOH : 9/1).

Yield : 2.61 g, 82%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (ppm) 1.21 (6H, d, *J* = 6.4 Hz, H₁₀), 2.95-3.15 (2H, m, H₄), 3.61 (3H, s, H₁), 3.70 (3H, s, H₉), 4.50-4.60 (1H, m, H₃), 4.88 (1H, sept, *J* = 6.4 Hz, H₁₁), 6.05 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, NH), 6.63 (1H, s, H₆), 7.33 (1H, s, H₇).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) (ppm) 22.2 (C₁₀), 30.1 (C₄), 33.4 (C₉), 52.3 (C₁), 53.9 (C₃), 68.4 (C₁₁), 117.8 (C₆), 137.6 (C₅), 137.7 (C₇), 156.1 (C₈), 172.6 (C₂).

N-(tert-butoxycarbonyl)-1-methyl-3-butyl-L-histidinium methyl ester bromide. Boc-[MBHis]-[Br]-OMe 97.



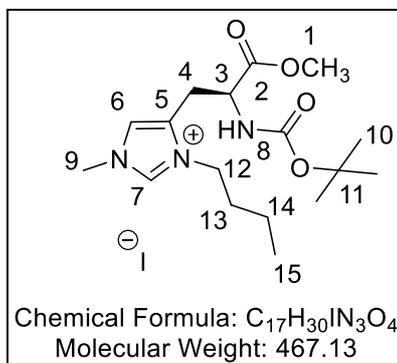
To the compound **94** (1.7 g, 6 mmol) was added *n*-butylbromide (2.8 mL, 36 mmol, 6 eq). The reaction media was heated at 90°C overnight. The resulting biphasic mixture was concentrated under vacuum to give an off-white foam **97**, which was engaged in the next step without further purification.

Yield : 2.37 g, 94%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (ppm) 0.96 (3H, t, *J* = 7.3 Hz, H₁₅), 1.40 (9H, s, H₁₀), 1.33-1.47 (2H, m, H₁₄), 1.70-1.95 (2H, m, H₁₃), 3.15-3.35 (2H, m, H₄), 3.79 (3H, s, H₁), 4.03 (3H, s, H₉), 4.10-4.30 (2H, m, H₁₂), 4.50-4.65 (1H, m, H₃), 5.75-5.90 (1H, m, NH), 7.28 (1H, s, H₆), 10.24 (1H, s, H₇).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) (ppm) 13.6 (C₁₅), 19.7 (C₁₄), 26.4 (C₄), 28.3 (C₁₀), 32.2 (C₁₃), 36.7 (C₉), 47.3 (C₁₂), 52.3 (C₃), 53.3 (C₁), 80.9 (C₁₁), 121.4 (C₆), 131.0 (C₅), 137.6 (C₇), 155.6 (C₈), 170.9 (C₂).

N-(tert-butoxycarbonyl)-1-methyl-3-butyl-L-histidinium methyl ester bromide. Boc-[MBHis]-[Br]-OMe 96.



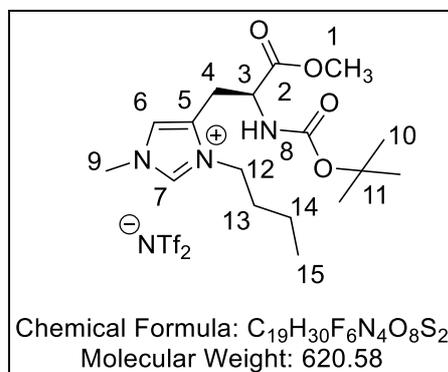
To the compound **94** (1.7 g, 6 mmol) was added *n*-butyliodide (4.1 mL, 36 mmol, 6 eq) in 40 mL of CH₃CN. The reaction media was heated at 90°C overnight. The solvents were concentrated under vacuum. The residual oil was dissolved in CH₂Cl₂ (20 mL), washed with Na₂SO₃ 1M (2x10 mL) and distilled water (20 mL). The organic layers was dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to give the compound **96** as a yellow oil.

Yield : 1.09 g, 39%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (ppm) 0.95 (3H, t, *J* = 7.3 Hz, H₁₅), 1.40 (9H, s, H₁₀), 1.33-1.49 (2H, m, H₁₄), 1.70-1.95 (2H, m, H₁₃), 3.15-3.25 (2H, m, H₄), 3.79 (3H, s, H₁), 3.93 (3H, s, H₉), 4.07-4.28 (2H, m, H₁₂), 4.50-4.65 (1H, m, H₃), 7.54(1H, s, H₆), 8.25 (1H, s, H₇).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) (ppm) 13.4 (C₁₅), 20.1(C₁₄), 26.4 (C₄), 28.3 (C₁₀), 32.2 (C₁₃), 36.7 (C₉), 47.3 (C₁₂), 52.3 (C₃), 53.3 (C₁), 80.9 (C₁₁), 121.4 (C₆), 130.8 (C₅), 134.6 (C₇), 155.6 (C₈), 170.9 (C₂).

N-(tert-butoxycarbonyl)-1-methyl-3-butyl-L-histidinium methyl ester bis(trifluoromethane)sulfonimide. Boc-[MBHis]-[NTf₂]-OMe 98.



To a solution of histidinium bromide **97** (1.51 g, 3.6 mmol) in dichloromethane (7 mL) was added lithium bis(trifluoromethane)sulfonimide (1.12 g, 3.65 mmol, 1eq). The resulting suspension was stirred overnight at room temperature and then filtered. The residual mixture was washed with distilled water (3x 3 mL) and a solution of NaCl_{sat.} (3 mL), dried over anhydrous MgSO₄. The solvent was removed under vacuum and the resulting oil was purified by chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/MeOH : 95/5) to give the pure product **98** as a white wax.

Yield : 2.01 g, 90%

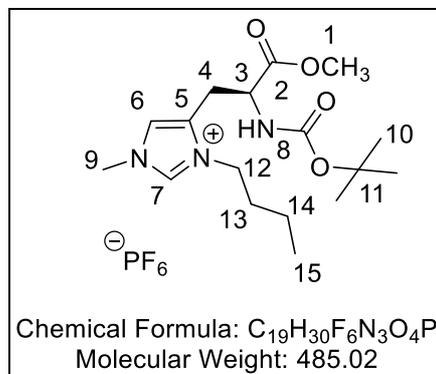
T_f = 46.4 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (ppm) 0.97 (3H, t, *J* = 7.3 Hz, H₁₅), 1.41 (9H, s, H₁₀), 1.30-1.50 (2H, m, H₁₄), 1.76-1.87 (2H, m, H₁₃), 3.10 (1H, dd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 16.0 Hz, H₄), 3.21 (1H, dd, *J* = 5.4 Hz, *J* = 16.0 Hz, H₄), 3.80 (3H, s, H₁), 3.88 (3H, s, H₉), 4.00-4.20 (2H, m, H₁₂), 4.51-4.56 (1H, m, H₃), 5.45-5.48 (1H, s, NH), 7.10 (1H, s, H₆), 8.67 (1H, s, H₇).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) (ppm) 13.4 (C₁₅), 19.6 (C₁₄), 26.5 (C₄), 28.2 (C₁₀), 32.0 (C₁₃), 36.3 (C₉), 47.3 (C₁₂), 52.4 (C₃), 53.2 (C₁), 80.9 (C₁₁), 121.8 (C₆), 131.5 (C₅), 136.0 (C₇), 155.7 (C₈), 170.7 (C₂).

¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃) (ppm) -79.8.

N-(tert-butoxycarbonyl)-1-methyl-3-butyl-L-histidinium methyl ester hexafluorophosphate. Boc-[MBHis]-[PF₆]-OMe 100.



To a solution of histidinium bromide **97** (1.86 g, 4.44 mmol) in distilled water (15 mL) and CH₃CN (10 mL) was added potassium hexafluorophosphate (0.90 g, 4.88 mmol, 1.1 eq). After stirring for 72 h at room temperature, the mixture was extracted with dichloromethane (3x15 mL). The combined organic layers were washed with distilled water and dried over anhydrous MgSO₄. Solvent was removed under vacuum. The resulting oil was purified by chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/*i*PrOH : 95/5).

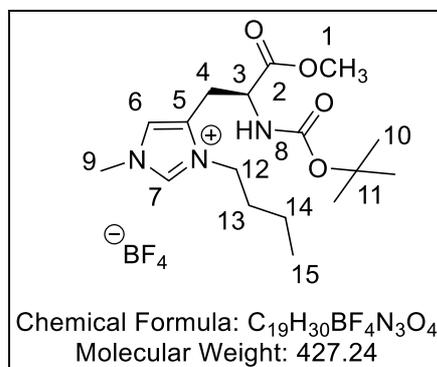
Yield : 1.10 g, 50%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (ppm) 0.93 (3H, t, *J* = 7,3 Hz, H₁₅), 1.38 (9H, s, H₁₀), 1.30-1.45 (2H, m, H₁₄), 1.76-1.87 (2H, m, H₁₃), 3.09 (1H, dd, *J* = 7.3 Hz, *J* = 15.9 Hz, H₄), 3.22 (1H, dd, *J* = 5 Hz, *J* = 15.9 Hz, H₄), 3.76 (3H, s, H₁), 3.82 (3H, s, H₉), 4.01-4.21 (2H, m, H₁₂), 4.45 (1H, m, H₃), 5.42 (1H, d, *J* = 7.3 Hz, NH), 7.10 (1H, s, H₆), 8.44 (1H, s, H₇).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) (ppm) 13.5 (C₁₅), 19.7 (C₁₄), 26.4 (C₄), 28.2 (C₁₀), 31.8 (C₁₃), 36.3 (C₉), 47.2 (C₁₂), 52.5 (C₃), 53.2 (C₁), 80.8 (C₁₁), 121.8 (C₆), 131.2 (C₅), 135.9 (C₇), 155.6 (C₈), 170.8 (C₂).

¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃) (ppm) -72.7 (d, *J* = 712.4 Hz)

N-(tert-butoxycarbonyl)-1-methyl-3-butyl-L-histidinium methyl ester tetrafluoroborate. Boc-[MBHis]-[BF₄]-OMe 99.



To a solution of histidinium bromide **97** (0.47 mg, 1.13 mmol, 1eq) in distilled water (5 mL) was added sodium tetrafluoroborate (0.14 g, 1.24 mmol, 1.1 eq). After stirring overnight at room temperature, the mixture was extracted with dichloromethane (4x5 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄. Solvent was removed under vacuum to give the crude product as a yellow oil, which was purified by chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/*i*PrOH : 90/10).

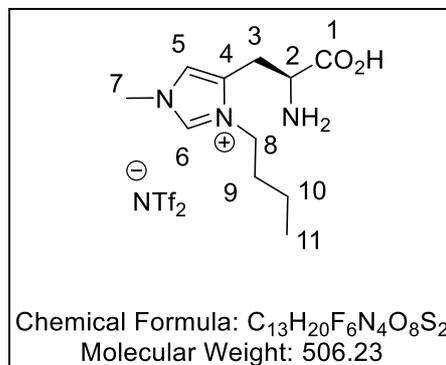
Yield : 0.42 g, 88%

¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) (ppm) 0.95 (3H, t, *J* = 7,3 Hz, H₁₅), 1.37 (9H, s, H₁₀), 1.30-1.45 (2H, m, H₁₄), 1.73-1.85 (2H, m, H₁₃), 3.05 (1H, dd, *J* = 7.3 Hz, *J* = 15.9 Hz, H₄), 3.20 (1H, dd, *J* = 5 Hz, *J* = 15.9 Hz, H₄), 3.71 (3H, s, H₁), 3.78 (3H, s, H₉), 4.07-4.23 (2H, m, H₁₂), 4.45 (1H, m, H₃), 5.85 (1H, d, *J* = 7.3 Hz, NH), 7.17 (1H, s, H₆), 8.43 (1H, s, H₇).

¹³C NMR (75.5 MHz, CD₃CN) (ppm) 13.9 (C₁₅), 19.7 (C₁₄), 26.8 (C₄), 28.2 (C₁₀), 32.8 (C₁₃), 36.3 (C₉), 47.2 (C₁₂), 52.6 (C₃), 53.2 (C₁), 81.8 (C₁₁), 122.8 (C₆), 132.2 (C₅), 141.1 (C₇), 155.6 (C₈), 170.8 (C₂).

¹⁹F NMR (282.4 MHz, CD₃CN) (ppm) -151.6.

N-1-methyl-3-butyl-L-histidinium bis(trifluoromethane)sulfonimide. H-[MBHis]-[NTf₂]-OH 102.



Acetyl chloride (1.55 mL, 22 mmol, 10 eq) was added to a stirred solution of histidinium salt **98** (1.4 g, 2.2 mmol) in freshly distilled methanol (30 mL). The mixture was stirred at room temperature for 4 hours. The solvent was evaporated and the residue partitioned between distilled water and dichloromethane. After separation, the aqueous phase was concentrated under reduced pressure and the colorless oil was taken up in 10 mL of CH₃CN/H₂O mixture. The solution was passed through an Amberlite IRA-400 resin (OH form) 3 times. The solvents were evaporated under reduced pressure to afford the product **102** as a white solid.

Yield : 0.45 g, 40%

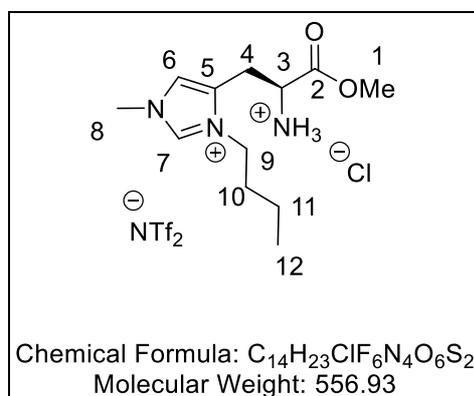
¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) (ppm) 0.92 (3H, t, J = 7.3 Hz, H₁₁), 1.26-1.28 (2H, m, H₁₀), 1.32-1.42 (2H, m, H₉), 2.80-2.95 (1H, dd, J = 7.2 Hz, J = 16.2 Hz, H₃), 3.32 (1H, dd, J = 7.2 Hz, J = 16.2 Hz, H₃), 3.78 (3H, s, H₇), 4.26 (2H, t, J = 7.3 Hz, H₈), 4.52 (1H, m, H₂), 7.32 (1H, s, H₅), 9.11 (1H, s, H₆).

¹³C NMR (75.5 MHz, CD₃CN) (ppm) 13.8 (C₁₁), 20.1 (C₁₀), 30.8 (C₃), 32.5 (C₉), 49.3 (C₈), 56.4 (C₇), 121.8 (C₅), 122.6 (C₄), 135.6 (C₆), 156.3 (C₁), 176.9 (C₁).

¹⁹F NMR (282.4 MHz, CD₃CN) (ppm) -79.8.

HRMS calcd. for C₁₁H₂₀N₃O₂⁺: 226.1556 found : 226.1561

H-[MBHis]-[NTf₂/Cl]-OMe 105.



Acetyl chloride (0.12 mL, 1.6 mmol, 10 eq) was added to a stirred solution of histidinium salt **98** (0.10 g, 0.16 mmol) in freshly distilled methanol (15 mL). The mixture was stirred at room temperature for 4 hours. The solvent was evaporated and the residue partitioned between distilled water and dichloromethane. After separation, the aqueous phase was concentrated under reduced pressure to afford the product **105** as a colorless oil.

Yield : 74.8 mg, 84%

¹H NMR (300 MHz, D₂O) (ppm) 0.94 (3H, t, J = 7.3 Hz, H₁₂), 1.33-35 (2H, m, H₁₁), 1.80-1.95 (2H, m, H₁₀), 3.33 (1H, dd, J = 7.2 Hz, J = 16.2 Hz, H₄), 3.48 (1H, dd, J = 7.2 Hz, J = 16.2 Hz, H₄), 3.82 (3H, s, H₁), 3.84 (3H, s, H₈), 4.12 (2H, t, J = 7.3 Hz, H₉), 4.47 (1H, t, J = 7.2 Hz, H₃), 7.43 (1H, s, H₆), 8.77 (1H, s, H₇).

¹³C NMR (75.5 MHz, D₂O) (ppm) 13.0 (C₁₂), 19.2 (C₁₁), 24.1 (C₄), 31.3 (C₁₀), 36.1 (C₈), 47.2 (C₉), 51.4 (C₃), 54.2 (C₁), 122.9 (C₆), 128.6 (C₅), 137.4 (C₇), 169.2 (C₂).

¹⁹F NMR (282.4 MHz, D₂O) (ppm) -79.8.

under reduced pressure and the colorless oil was taken up in 10 mL of CH₃CN/H₂O mixture. The solution was passed through an Amberlite IRA-93 SP resin 3 times. The solvents were evaporated under reduced pressure to afford the product **107** as a colorless oil.

Yield : 33.2 mg, 40%

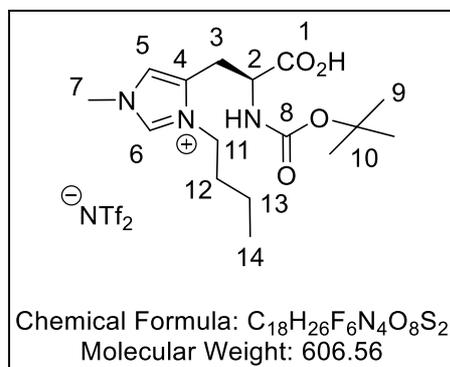
¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) (ppm) 0.95 (3H, t, J = 6.9 Hz, H₁₂), 1.32-35 (2H, m, H₁₁), 1.81-1.95 (2H, m, H₁₀), 3.33 (1H, dd, J = 6.9 Hz, J = 15.3 Hz, H₄), 3.48 (1H, dd, J = 6.9 Hz, J = 15.3 Hz, H₄), 3.82 (3H, s, H₁), 3.84 (3H, s, H₈), 4.12 (2H, t, J = 6.9 Hz, H₉), 4.32 (1H, t, J = 6.9 Hz, H₃), 7.43 (1H, s, H₆), 8.77 (1H, s, H₇).

¹³C NMR (75.5 MHz, CD₃CN) (ppm) 13.6 (C₁₂), 19.2 (C₁₁), 24.1 (C₄), 31.3 (C₁₀), 35.1 (C₈), 47.2 (C₉), 50.4 (C₃), 54.2 (C₁), 122.9 (C₆), 127.6 (C₅), 137.4 (C₇), 170.2 (C₂).

¹⁹F NMR (282.4 MHz, CD₃CN) (ppm) -80.1.

HRMS calcd. for C₁₂H₂₂N₃O₂⁺: 240.1712 ; found : 240.1713

Boc-[MBHis]-[NTf₂]-OH 108.



To an ice-cold solution of imidazolium salt **98** (0.51 g, 0.81 mmol, 1eq) in THF/H₂O mixture (4 mL/2 mL) was added a cold solution of LiOH.H₂O (51 mg, 1.21 mmol, 1.5 eq). The resulting mixture was stirred at room temperature until the reaction was complete (1h) and was then acidified with 1M HCl aqueous solution to pH 4-5. The mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine and dried over anhydrous MgSO₄. Concentration under vacuum lead to **108** as a colorless oil.

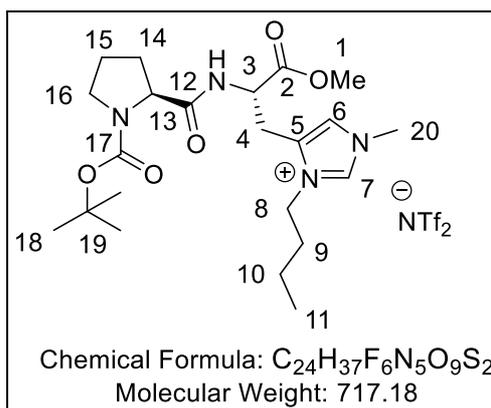
Yield : 0.41 g, 99%

¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) (ppm) 0.95 (3H, t, *J* = 7.3 Hz, H₁₄), 1.38 (9H, s, H₉), 1.25-1.43 (2H, m, H₁₃), 1.70-1.85 (2H, m, H₁₂), 3.02 (1H, dd, *J* = 9.0 Hz, *J* = 15.8 Hz, H₃), 3.23 (1H, dd, *J* = 4.7 Hz, *J* = 15.8 Hz, H₃), 3.76 (3H, s, H₇), 4.05 (2H, t, *J* = 7.5 Hz, H₁₁), 4.35- 4.50 (1H, m, H₂), 5.70-5.80 (1H, s (broad), NH), 7.15 (1H, s, H₅), 8.34 (1H, s, H₆).

¹³C NMR (75.5 MHz, CD₃CN) (ppm) 13.8 (C₁₄), 20.2 (C₁₃), 26.2 (C₃), 28.1 (C₁₂), 32.2 (C₉), 36.6 (C₇), 47.8 (C₁₁), 52.8 (C₂), 80.5 (C₁₀), 122.3 (C₅), 132.2 (C₄), 136.5 (C₆), 157.2 (C₈), 172.0 (C₁).

¹⁹F NMR (282.4 MHz, CD₃CN) (ppm) -79.8.

Boc-Pro-[MBHis]-[NTf₂]-OMe 115.



A round bottom flask was charged with 0.55 g of **105** (0.99 mmol, 1 eq), 0.21 g of Boc-(*S*)-Pro-OH **109** (0.99 mmol, 1 eq.) and 0.37 g of HATU (0.99 mmol, 1 eq.) and flushed with argon. THF (20 mL) was then added and the mixture was stirred at 0°C for 10 min. After addition of 0.4 mL of DIEA (2.97 mmol, 3 eq.), the mixture was allowed to warm up to room temperature. After 16 hours, THF was evaporated and the residue was taken up in 10 mL of CH₂Cl₂, washed with 5 mL of 1M NaHCO₃ solution, 2×5 mL of 10% aqueous citric acid solution and 5 mL of distilled water. The organic layer was dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure followed by chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/MeOH : 9/1) leading to the pure product **115** as a colorless viscous oil.

Yield : 0.50 g, 71%.

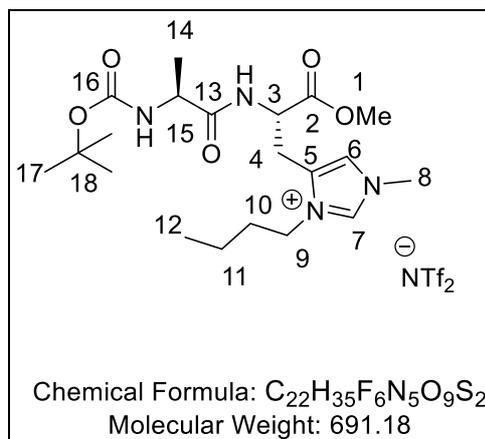
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (ppm) 0.97 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, H₁₁), 1.32-1.50 (3H, m, H₁₀, H₁₅), 1.43 (9H, s, H₁₈), 1.75-1.94 (4H, m, H₉, H₁₄), 2.09-2.15 (1H, m, H₁₅), 3.15-3.53 (4H, m, H₄, H₁₆), 3.77 (3H, s, H₁), 3.87 (3H, s, H₂₀), 4.10-4.22 (3H, m, H₈, H₁₃), 4.68-4.81 (1H, m, H₃), 7.07 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, NH), 7.41 (1H, s, H₆), 8.43 (1H, s, H₇).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) (ppm) 12.6 (C₁₁), 13.6 (C₁₀), 16.8 (C₁₅), 17.9 (C₁₆), 19.3 (C₁₄), 25.3 (C₄), 28.5 (C₉), 31.9 (C₁₈), 36.4 (C₂₀), 47.3 (C₈), 50.1 (C₃), 52.8 (C₁), 60.2 (C₁₃), 80.1 (C₁₉), 117.7 (C₆), 121.9 (C₇), 130.8 (C₁₇), 132.5 (C₅), 170.3 (C₁₂), 173.0 (C₂).

¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃) (ppm) -79.6.

HRMS calcd. for C₂₂H₃₇N₄O₅⁺: 437.2757; found : 437.2764.

Boc-ala-[MBHis]-[NTf₂]-OMe 114.



A round bottom flask was charged with 0.30 g of **105** (0.54 mmol, 1 eq), 0.10 g of Boc-(S)-ala-OH (0.54 mmol, 1 eq) and 0.21 g of HATU (0.54 mmol, 1 eq) and flushed with argon. THF (20 mL) was then added and the mixture was stirred at 0°C for 10 min. After addition of 0.28 mL of DIEA (1.6 mmol, 3 eq), the mixture was allowed to warm up to room temperature. After 16 hours, THF was evaporated and the residue was taken up in 10 mL of CH₂Cl₂, washed with 5 mL of 1M NaHCO₃ solution, 2x5 mL of a 10% aqueous citric acid solution and 5 mL of distilled water. The organic layer was dried over

anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure followed by chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/MeOH : 9/1) lead to the pure product **114** as a colorless viscous oil.

Yield : 0.12 g, 32%.

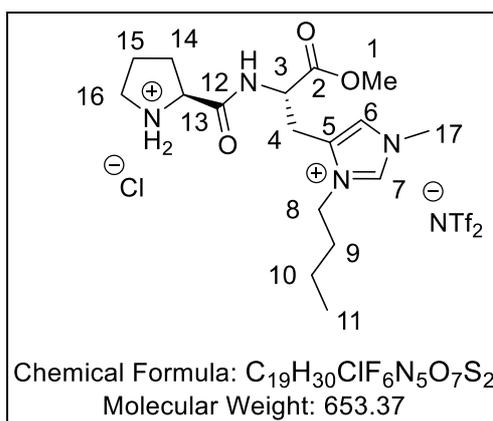
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (ppm) 0.97 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, H₁₂), 1.31 (3H, d, *J* = 7.2 Hz, H₁₄), 1.32-1.45 (2H, m, H₁₁), 1.43 (9H, s, H₁₇), 1.75-1.94 (2H, m, H₁₀), 3.11-3.19 (1H, dd, *J* = 8.6 Hz, *J* = 15.2 Hz, H₄), 3.24-3.33 (1H, dd, *J* = 8.6 Hz, *J* = 15.2 Hz, H₄), 3.75 (3H, s, H₁), 3.85 (3H, s, H₈), 4.10-4.22 (2H, m, H₉), 4.68-4.81 (1H, m, H₃), 5.31 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, NH), 7.28 (1H, s, H₆), 8.55 (1H, s, H₇).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) (ppm) 12.7 (C₁₂), 17.3 (C₁₁), 18.9 (C₁₄), 20.9 (C₄), 30.4 (C₁₇), 31.2 (C₁₀), 37.4 (C₈), 49.9 (C₉), 52.5 (C₁₅), 53.2 (C₁), 56.3 (C₃), 79.9 (C₁₈), 121.9 (C₆), 130.8 (C₅), 135.6 (C₇), 155.5 (C₁₃), 170.4 (C₁₆), 173.4 (C₂).

¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃) (ppm) -79.4.

HRMS calcd. for C₂₀H₃₅N₄O₅⁺: 411.2607; found : 411.2605.

H-Pro-[MBHis]-[NTf₂/Cl]-OMe 117.



Acetyl chloride (0.28 mL, 4 mmol, 10 eq) was added to a stirred solution of histidinium salt **115** (0.29 g, 0.40 mmol) in freshly distilled methanol (15 mL). The mixture was stirred at room temperature for 4 hours. The solvent was evaporated and the residue partitioned between distilled water and

dichloromethane. After separation, the aqueous phase was concentrated under reduced pressure to afford the product **117** as a colorless oil.

Yield : 0.15 g, 58%.

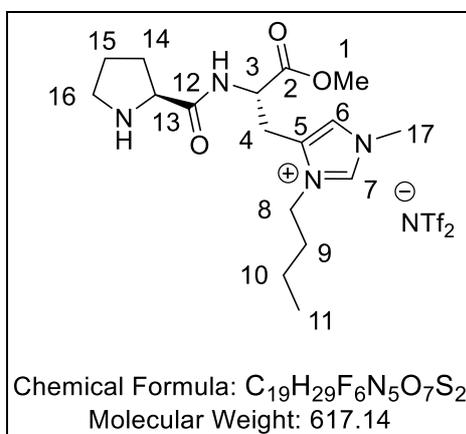
¹H NMR (300 MHz, D₂O) (ppm)) 0.95 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, H₁₁), 1.30-1.48 (3H, m, H₁₀, H₁₅), 1.72-1.96 (4H, m, H₉, H₁₄), 2.09-2.15 (1H, m, H₁₅), 3.15-3.53 (4H, m, H₄, H₁₆), 3.76 (3H, s, H₁), 4.10-4.24 (3H, m, H₈, H₁₃), 4.68-4.81 (1H, m, H₃), 7.41 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, NH), 7.42 (1H, s, H₆), 8.44 (1H, s, H₇).

¹³C NMR (75.5 MHz, D₂O) (ppm) 13.3 (C₁₁), 13.8 (C₁₀), 17.1 (C₁₅), 17.9 (C₁₆), 19.5 (C₁₄), 25.3 (C₄), 28.6 (C₉), 36.4 (C₁₇), 47.3 (C₈), 50.1 (C₃), 52.8 (C₁), 60.2 (C₁₃), 118.7 (C₆), 122.9 (C₇), 133.4 (C₅), 169.7 (C₁₂), 173.2 (C₂).

¹⁹F NMR (282.4 MHz, D₂O) (ppm) -79.8.

HRMS calcd. for C₁₇H₃₀N₄O₅⁺ :338.2241 ; found : 338.2254.

H-Pro-[MBHis]-[NTf₂]-OMe 116.



Acetyl chloride (0.11 mL, 14 mmol, 10 eq) was added to a stirred solution of dipeptide salt **115** (0.10 g, 0.14 mmol) in freshly distilled methanol (15 mL). The mixture was stirred at room temperature for 4 hours. The solvent was evaporated and the residue partitioned between distilled water and dichloromethane. After separation, the aqueous phase was concentrated under reduced pressure. Then, the intermediate product was taken up in a biphasic mixture of CH₂Cl₂/H₂O (1:1 : v/v) and lithium

bis(trifluoromethane)sulfonimide (43 mg, 0.14 mmol, 1eq) was added and the resulting mixture was stirred for 1h. The reaction was neutralized by a solution of sodium hydroxyde 1M until pH around 8-9. The organic layer was dried over anhydrous MgSO₄ and solvent was removed under vacuum to afford the product **116** as a colorless oil.

Yield : 57 mg, 66%.

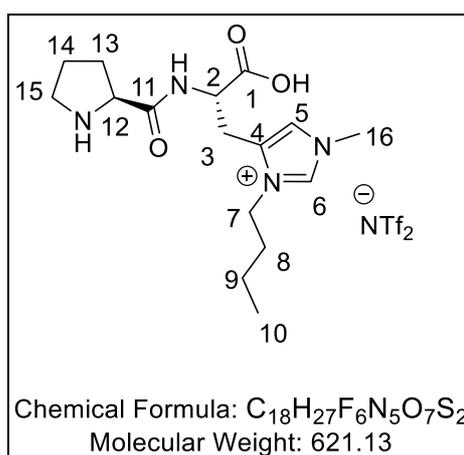
¹H NMR (300 MHz, CDCN₃) (ppm) 0.89 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, H₁₁), 1.28-1.43 (2H, m, H₁₀), 1.54-1.78 (2H, m, H₉), 1.90-2.01 (3H, m, H₁₄, H₁₅), 2.36-2.55 (1H, m, H₁₅), 3.16-3.26 (1H, dd, *J* = 7.2 Hz, *J* = 16.2 Hz, H₄), 3.33-3.47 (3H, m, H₄, H₁₆), 3.79 (3H, s, H₁), 3.83 (3H, s, H₁₇), 4.15 (2H, t, *J* = 7.2 Hz, H₈), 4.36-4.45 (1H, m, H₁₃), 4.68 (1H, m, H₃), 7.24 (1H, s, H₆), 8.68 (1H, s, H₇).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCN₃) (ppm) 13.2 (C₁₁), 13.9 (C₁₀), 16.8 (C₁₅), 18.2 (C₁₆), 19.3 (C₁₄), 24.3 (C₄), 28.6 (C₉), 36.3 (C₁₇), 47.3 (C₈), 51.1 (C₃), 52.8 (C₁), 60.2 (C₁₃), 118.4 (C₆), 121.9 (C₇), 133.5 (C₅), 170.2 (C₁₂), 174.1 (C₂).

¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCN₃) (ppm) -79.6.

HRMS calcd. for C₁₇H₂₉N₄O₅⁺:337.2240 ; found : 337.2231.

H-Pro-[MBHis]-[NTf₂]-OH 121.



Acetyl chloride (0.28 mL, 4.0 mmol, 10 eq) was added to a stirred solution of histidinium salt **115** (0.29 g, 0.40 mmol) in freshly distilled methanol (15 mL). The mixture was stirred at room temperature for 4 hours. The solvent was evaporated and the residue partitioned between distilled water and

Acetyl chloride (0.11 mL, 14 mmol, 10 eq) was added to a stirred solution of dipeptide salt **114** (0.10 g, 0.14 mmol) in freshly distilled methanol (15 mL). The mixture was stirred at room temperature for 4 hours. The solvent was evaporated and the residue partitioned between distilled water and dichloromethane. After separation, the aqueous phase was concentrated under reduced pressure. Then, the intermediate product was taken up in a solution of CH₂Cl₂/H₂O (1:1) and lithium bis(trifluoromethane)sulfonimide (43 mg, 0.14 mmol, 1eq) was added and the resulting mixture was stirred for 1h. The reaction was neutralized by a solution of sodium hydroxyde 1M until pH around 8-9. The organic layer was dried over anhydrous MgSO₄ and solvent was removed under vacuum to afford the product **119** as a colorless oil.

Yield : 26 mg, 32%.

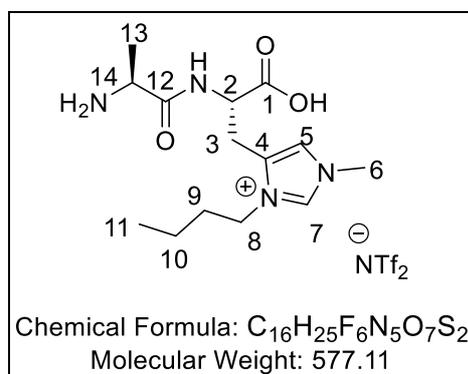
¹H NMR (300 MHz, CDCN₃) (ppm) 0.95 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, H₁₂), 1.33 (3H, d, *J* = 7.2 Hz, H₁₄), 1.37-1.46 (2H, m, H₁₁), 1.75-1.94 (2H, m, H₁₀), 3.09-3.19 (1H, dd, *J* = 8.6 Hz, *J* = 15.4 Hz, H₄), 3.21-3.37 (1H, dd, *J* = 8.6 Hz, *J* = 15.4 Hz, H₄), 3.75 (3H, s, H₁), 3.85 (3H, s, H₈), 4.10-4.22 (2H, m, H₉), 4.68-4.81 (1H, m, H₃), 5.31 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, NH), 7.48 (1H, s, H₆), 8.58 (1H, s, H₇).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCN₃) (ppm) 13.5 (C₁₂), 17.3 (C₁₁), 19.3 (C₁₄), 21.9 (C₄), 32.2 (C₁₀), 37.4 (C₈), 49.9 (C₉), 52.5 (C₁₅), 53.2 (C₁), 55.3 (C₃), 122.9 (C₆), 130.8 (C₅), 134.6 (C₇), 148.5 (C₁₃), 172.1 (C₂).

¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCN₃) (ppm) -79.4.

HRMS calcd. for C₂₀H₃₅N₄O₅⁺ : 411.2607; found : 411.2605.

NH₂-ala-[MBHis]-[NTf₂]-OMe 120.



Acetyl chloride (0.3 mL, 4.3 mmol, 10 eq) was added to a stirred solution of histidinium salt **114** (0.30 g, 0.43 mmol) in freshly distilled methanol (15 mL). The mixture was stirred at room temperature for 4 hours. The solvent was evaporated and the residue partitioned between distilled water and dichloromethane. After separation, the aqueous phase was concentrated under reduced pressure and the colorless oil was taken up in 10 mL of CH₃CN/H₂O mixture. The solution was passed through an Amberlite IRA-400 resin (OH form) 3 times. The solvents were evaporated and the residue was taken up in 10 mL of CH₂Cl₂ and lithium bis(trifluoromethane)sulfonimide (0.26 g, 0.86 mmol, 2 eq) was added. The resulting suspension was stirred at room temperature for 3 hours and distilled water was added. After separation, the organic phase was dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to afford the product **120** as a colorless oil.

Yield : 0.16 g, 67%.

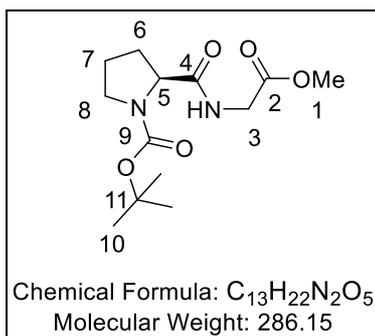
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (ppm) 0.94 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, H₁₁), 1.21 (3H, d, *J* = 7.2 Hz, H₁₃), 1.30-1.43 (2H, m, H₁₀), 1.78-1.88 (2H, m, H₉), 3.04-3.12 (1H, dd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 16.1 Hz, H₃), 3.23-3.31 (1H, dd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 16.1 Hz, H₃), 3.46-3.53 (1H, q, H₁₄), 3.82 (3H, s, H₆), 4.10-4.18 (2H, m, H₈), 4.45-4.48 (1H, m, H₂), 7.23 (1H, s, H₅), 8.41 (1H, s, H₇).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) (ppm) 12.6 (C₁₁), 18.3 (C₁₀), 19.9 (C₁₃), 26.1 (C₃), 31.1 (C₉), 35.5 (C₆), 49.6 (C₂), 50.1 (C₈), 52.9 (C₁₄), 121.3 (C₅), 123.9 (C₄), 131.3 (C₇), 175.9 (C₁₂), 178.0 (C₁).

¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCN₃) (ppm) -79.8.

HRMS calcd. for C₁₄H₂₅N₄O₅⁺: 297.2213; found : 297.2209.

tert-butyl-(S)-2-((2-methoxy-2-oxoethyl)carbamoyl)pyrrolidine-1-carboxylate 124.



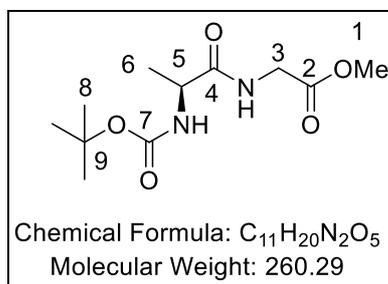
A round bottom flask was charged with 1.12 g of NH₂-gly-OMe **126** (8 mmol, 1 eq), 1.72 g of Boc-(S)-pro-OH **109** (8 mmol, 1 eq.) and 3.04 g of HATU (8 mmol, 1 eq.) and flushed with argon. THF (40 mL) was then added and the mixture was stirred at 0°C for 10 min. After addition of 3 mL of DIEA (24 mmol, 3 eq.), the mixture was allowed to warm up to room temperature. After 16 hours, THF was evaporated and the residue was taken up in 10 mL of CH₂Cl₂, washed with 5 mL of a 1M NaHCO₃ solution, 2x5 mL of a 10% aqueous citric acid solution and 5 mL of distilled water. The organic layer was dried over anhydrous MgSO₄. Concentration under reduced pressure followed by chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/MeOH : 9/1) lead to the pure product **124** as a colorless viscous oil.

Yield : 1.85 g, 81%.

¹H NMR (300 MHz, CDCN₃) (ppm) 1.15 (9H, s, H₁₀), 1.61-1.82 (3H, m, H₆, H₇), 1.86-2.32 (1H, m, H₆), 3.24-3.34 (2H, m, H₈), 3.61 (3H, s, H₁), 3.40-3.81 (2H, m, H₃), 3.91-4.01 (1H, m, H₅), 8.22 (1H, d, *J* = 6.1 Hz, NH).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCN₃) (ppm) 24.0 (C₇), 28.4 (C₁₀), 29.5 (C₆), 40.2 (C₃), 49.5 (C₈), 51.6 (C₁), 66.5 (C₅), 78.1 (C₁₁), 154.3 (C₉), 169.3 (C₄), 171.4 (C₂).

methyl (tert-butoxycarbonyl)-L-alanylglycinate 125.



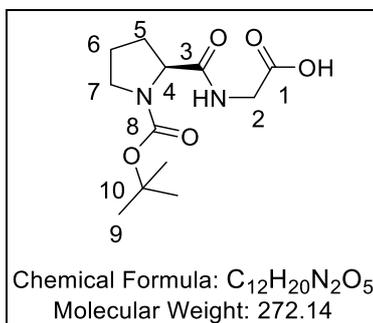
A round bottom flask was charged with 1.12 g of NH₂-gly-OMe **126** (8 mmol, 1 eq), 1.51 g of Boc-(S)-ala-OH **110** (8 mmol, 1 eq.) and 3.04 g of HATU (8 mmol, 1 eq.) and flushed with argon. THF (40 mL) was then added and the mixture was stirred at 0°C for 10 min. After addition of 3 mL of DIEA (24 mmol, 3 eq.), the mixture was allowed to warm up to room temperature. After 16 hours, THF was evaporated and the residue was taken up in 10 mL of CH₂Cl₂, washed with 5 mL of a 1M NaHCO₃ solution, 2x5mL of a 10% aqueous citric acid solution and 5 mL of distilled water. The organic layer was dried over anhydrous MgSO₄. Concentration under reduced pressure followed by chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/MeOH : 9/1) lead to the pure product **125** as a colorless viscous oil.

Yield : 1.19 g, 57%.

1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) (ppm) 1.19 (9H, s, H₈), 1.28 (3H, d, *J* = 7.3 Hz, H₆), 3.68 (3H, s, H₁), 3.40-3.81 (2H, m, H₃), 3.98-4.12 (1H, m, H₅), 9.01 (1H, d, *J* = 6.8 Hz, NH).

13C NMR (75.5 MHz, DMSO-d₆) (ppm) 17.8 (C₆), 28.6 (C₈), 40.4 (C₃), 51.6 (C₁), 54.3 (C₅), 79.1 (C₉), 155.4 (C₇), 169.1 (C₄), 172.0 (C₂).

(tert-butoxycarbonyl)-L-prolylglycine 127.



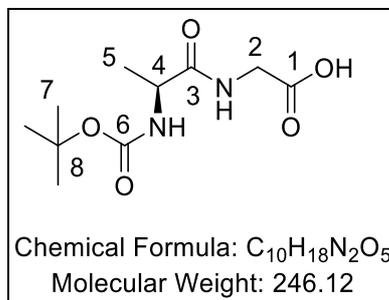
To an ice-cold solution of dipeptide **124** (0.50 g, 1.7 mmol, 1 eq) in THF/H₂O mixture (4 mL/2 mL) was added a cold solution of LiOH.H₂O (62 mg, 2.6 mmol, 1.5 eq). The resulting mixture was stirred at room temperature until the reaction was complete (1h) and was then acidified with a 1M aqueous HCl to pH 4-5. The mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine and dried over anhydrous MgSO₄. Concentration under vacuum lead to **127** as a white solid.

Yield : 0.46 g, >99%.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) (ppm) 1.14 (9H, s, H₉), 1.61-1.82 (3H, m, H₆, H₅), 1.87-2.34 (1H, m, H₅), 3.23-3.34 (2H, m, H₇), 3.40-3.81 (2H, m, H₂), 3.97-4.04 (1H, m, H₄), 8.32 (1H, d, *J* = 6.1 Hz, NH).

¹³C NMR (75.5 MHz, DMSO-d₆) (ppm) 24.0 (C₆), 28.4 (C₉), 29.5 (C₅), 42.2 (C₂), 49.5 (C₇), 65.5 (C₄), 79.1 (C₁₀), 154.3 (C₈), 171.4 (C₃), 174.5 (C₁).

(tert-butoxycarbonyl)-L-alanylglycine 128.



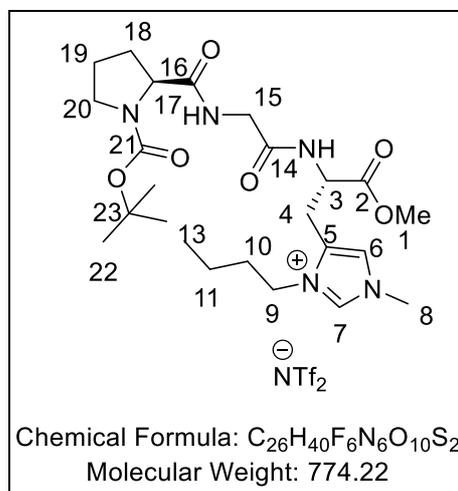
To an ice-cold solution of dipeptide **125** (500 mg, 1.9 mmol, 1eq) in THF/H₂O mixture (4 mL/2 mL) was added a cold solution of LiOH.H₂O (69 mg, 2.88 mmol, 1.5 eq). The resulting mixture was stirred at room temperature until the reaction was complete (1h) and was then acidified with a 1M aqueous HCl to pH 4-5. The mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine and dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under vacuum lead to **128** as a white solid.

Yield 0.37 g, 78%.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) (ppm) 1.19 (9H, s, H₇), 1,28 (3H, d, *J* = 7.3 Hz, H₅), 3.40-3.81 (2H, m, H₂), 3.98-4.12 (1H, m, H₄), 9.01 (1H, d, *J* = 6.8 Hz, NH).

¹³C NMR (75.5 MHz, DMSO-d₆) (ppm) 17.8 (C₅), 28.6 (C₇), 41.4 (C₂), 52.8 (C₄), 79.3 (C₈), 158.4 (C₆), 171.2 (C₃), 176.4 (C₁).

Boc-Pro-gly-[MBHis]-[NTf₂]-OMe 129.



Under argon, a solution of DIPEA (93 μ L, 0.48 mmol, 3 eq) and Boc-(S)-Pro-Gly-OH **127** (43.5 mg, 0.16 mmol, 1 eq) in freshly distilled THF (5 mL) was added in portions to a stirred solution of histidinium salt **98** (0.10 g, 0.16 mmol, 1 eq) and HOBt (25 mg, 0.18 mmol, 1.1 eq) in freshly distilled THF (10 mL) at 0°C. After stirring for 10 minutes, DCC (38 mg, 0.18 mmol, 1.1 eq) was added and the mixture was stirred for 18 hours at room temperature. THF was evaporated and the residue was taken up in 10 mL of CH₂Cl₂, washed with 5 mL of a 1M NaHCO₃ solution, 2 \times 5 mL of a 10% aqueous citric acid solution and 5 mL of distilled water. The organic layer was dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure followed by chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/MeOH : 9/1) leading to the pure product **129** as a colorless viscous oil.

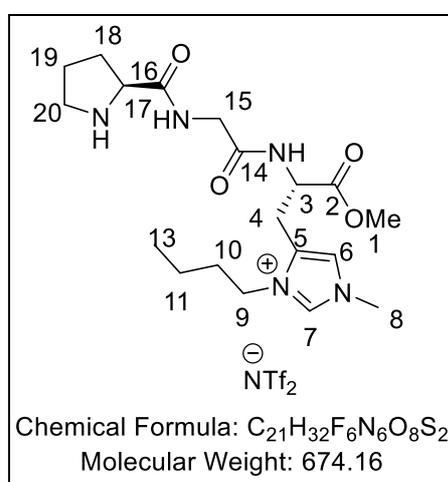
Yield : 18.5 mg, 15%.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) (ppm) 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz, H₁₃), 1.23-1.45 (2H, m, H₁₁), 1.41 (3H, s, H₂₂), 1.84-2.15 (6H, m, H₁₀, H₁₈, H₁₉), 3.04 (1H, dd, J = 6.9 Hz et J = 15.3 Hz, H₄), 3.08 (1H, dd, J = 6.9 Hz et J = 15.3 Hz, H₄), 3.41-3.54 (2H, m, H₂₀), 3.66 (3H, s, H₁), 3.75 (3H, s, H₈), 4.09-4.12 (2H, m, H₁₇), 4.68 (1H, m, H₃), 4.62 (2H, , t, J = 7.3 Hz, H₉), 7.92 (1H, s, H₆), 8.94 (1H, s, H₇).

¹³C NMR (75.5 MHz, DMSO-d₆) (ppm) 13.8 (C13), 19.1 (C11), 20.1 (C19), 24.2 (C22), 29.5 (C4), 29.7 (C20), 31.8 (C10), 37.8 (C8), 43.6 (C15), 49.7 (C18), 51.8 (C9), 52.1 (C3), 56.4 (C1), 63.1 (C17), 86.0 (C23), 124.5 (C6), 131.4 (C5), 137.0 (C7), 157.8 (C21), 170.4 (C14), 170.7 (C16), 171.5 (C2).

HRMS calcd. for C₂₄H₄₀N₅O₆⁺: 494.2979 ; found : 494.2967.

H-Pro-gly-[MBHis]-[NTf₂]-OMe 131.



Acetyl chloride (46 μ L, 6.4 mmol, 10 eq) was added to a stirred solution of tripeptide **129** (50 mg, 0.64 mmol, 1eq) in freshly distilled methanol (5 mL). The mixture was stirred at room temperature for 6 hours. The solvent was evaporated and the residue partitioned between distilled water and dichloromethane. After separation, the aqueous phase was concentrated under reduced pressure then the residue was taken up in CH₂Cl₂ and neutralized by a 1M aqueous solution of K₂CO₃. The organic phase was dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under vacuum to afford the product **131** as a colorless oil.

Yield : 34 mg, 8%.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) (ppm) 0.91 (3H, t, J = 6.8 Hz, H₁₃), 1.23-1.35 (4H, m, H₁₁, H₁₉), 1.84-2.02 (4H, m, H₁₀, H₁₈), 2.61 (1H, dd, J = 6.9 Hz et J = 15.3 Hz, H₄), 2.68 (1H, dd, J = 6.9 Hz et J = 15.3 Hz, H₄), 2.70-2.80 (2H, m, H₂₀), 3.48 (3H, s, H₁), 3.66 (3H, s, H₈), 3.75 (2H, s, H₁₅), 3.79-3.83 (1H, m,

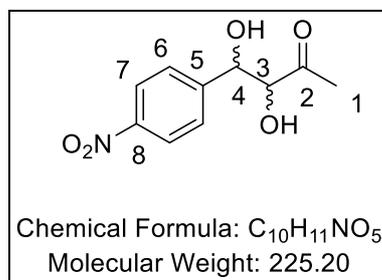
H₁₇), 4.01 (2H, t, $J = 6.8$ Hz, H₉), 4.40-4.48 (1H, m, H₃), 7.88 (1H, s, H₆), 8.75 (1H, s, H₇)

¹³C NMR (75.5 MHz, DMSO-d₆) (ppm) 13.4 (C13), 20.4 (C11), 24.2 (C19), 29.6 (C4), 30.1 (C18), 32.0 (C10), 35.1 (C8), 42.6 (C15), 43.5 (C20), 45.7 (C1), 51.8 (C9), 52.3 (C3), 62.1 (C17), 126.5 (C6), 137.0 (C5), 147.8 (C6), 171.4 (C16), 171.7 (C14), 174.1 (C2).

HRMS calcd. for C₁₉H₃₂N₅O₄⁺ 394.2454; found, 394.2444

Chapter 4 : Cross-aldol reaction catalysis.

3,4-dihydroxy-4-(4-nitrophenyl)butan-2-one 138.



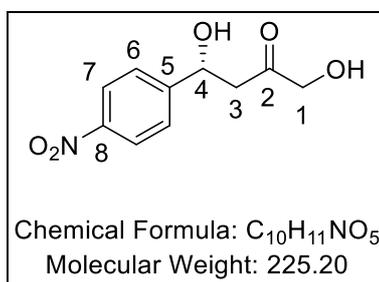
To a dried 5 mL test tube charged with L-prolinamide **137** (11.4 mg, 0.10 mmol, 0.2 eq) was added in THF/H₂O (2 mL) mixture followed by hydroxyacetone **140** (0.4 mL, 5.7 mmol, 11 eq) stirring at room temperature for 10 minutes, 4-nitrobenzaldehyde (75.5 mg, 0.50 mmol, 1 eq) was added. The reaction mixture was stirred at 0°C for 5 days. After complete reaction, the reaction was hydrolysed by a saturated ammonium chloride solution and extracted with ethyl acetate (2×5 mL). The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated in *vacuo*, followed by chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/AcOEt : 6/1).

Isolated yield : 11 mg, 10 %

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 2.35 (3H, s, H₁), 4.83 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, H₃), 6.56 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, H₄), 7.51 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, H₆), 8.22 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, H₇).

¹³C NMR (75.5 MHz, DMSO-d₆) (ppm) 26.3 (C₁), 86.1 (C₃), 96.1 (C₄), 124.1 (C₇), 127.9 (C₆), 145.2 (C₅), 147.8 (C₈), 205.2 (C₂).

(R)-1,4-dihydroxy-4-(4-nitrophenyl)butan-2-one 139.



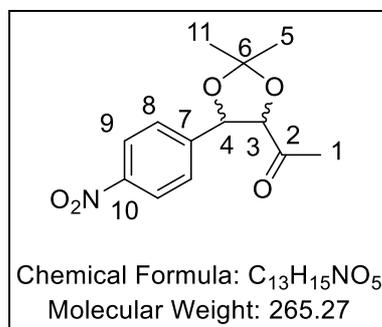
To a dried 5 mL test tube charged with L-prolinamide **137** (11.4 mg, 0.10 mmol, 0.2 eq) was added in THF/H₂O (2 mL) mixture followed by hydroxyacetone **140** (0.4 mL, 5.7 mmol, 11 eq) stirring at room temperature for 10 minutes, 4-nitrobenzaldehyde (75.5 mg, 0.50 mmol, 1 eq) was added. The reaction mixture was stirred at 0°C for 5 days. After complete reaction, the reaction was hydrolysed by a saturated ammonium chloride solution and extracted with ethyl acetate (2×5 mL). The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated in *vacuo*, followed by chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/AcOEt : 6/1).

Isolated yield : 101 mg, 90 %

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 2.80 (1H, dd= *J* = 9.0 Hz et *J* = 14.0 Hz, H₃), 3.02 (1H, d, *J* = 9.0 Hz et *J* = 14.0 Hz, H₃), 3.89 (2H, s, H₁), 5.21 (1H, t, *J* = 9.0 Hz, H₄), 7.61 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, H₆), 8.12 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, H₇).

¹³C NMR (75.5 MHz, DMSO-d₆) (ppm) 40.1 (C₃), 65.4 (C₁), 65.9 (C₄), 124.1 (C₇), 130.1 (C₆), 146.2 (C₅), 149.5 (C₈), 201.1 (C₂).

1-(2,2-dimethyl-5-(4-nitrophenyl)-1,3-dioxolan-4-yl)ethan-1-one 141.



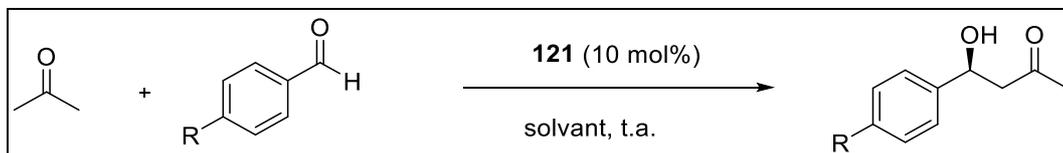
To a solution of compound **138** (15 mg, 0.066 mmol) in distilled acetone (5 mL) was added resin Amberlite 15 (100 mg) under argon. The reaction was stirred at room temperature. After complete reaction, the reaction was filtrated on a sintered glass Büchner. The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated in *vacuo*, followed by chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/MeOH : 9/1).

Yields : 17.2 mg, 99 %

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 1.51 (3H, s, H₁), 1.78 (3H, s, H₅), 1.79 (3H, s, H₁₁), 4.82 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, H₃), 5.51 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, H₄), 7.48 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, H₈), 8.20 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, H₉).

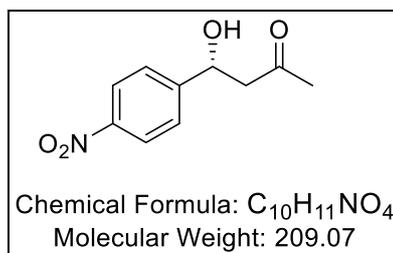
¹³C NMR (75.5 MHz, DMSO-d₆) (ppm) 24.5 (C₁), 26.6 (C₁₁), 27.9 (C₅), 78.1 (C₆), 84.1 (C₃), 111.4 (C₄), 123.1 (C₈), 127.9 (C₉), 145.2 (C₇), 147.8 (C₁₀), 207.2 (C₂).

General procedure : Catalysis in organic solvent



To a dried 5 mL test tube charged with the catalyst **121** (17.3 mg, 0.028 mmol, 0.1 eq) was added in organic solvent (0.5 mL) followed by acetone (210 μ L, 2.8 mmol 10 eq). After stirring at room temperature for 10 minutes, aldehyde (0.28 mmol, 1 eq) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature. The conversion of the reaction was periodically checked by ^1H NMR in CDCl_3 . After complete reaction, the reaction was hydrolysed by a saturated ammonium chloride solution and extracted with dichloromethane (2 \times 5 mL). The organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated in *vacuo*, followed by chromatography on silica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 9/1).

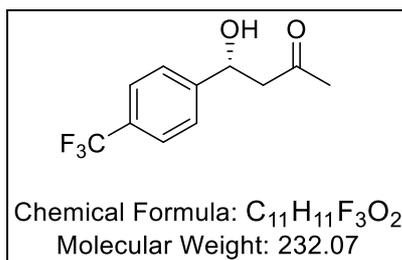
(4R)-(4-Nitrophenyl)-4-hydroxy-2-butanone 142.



^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 2.15 (3H, s), 2.77 (2H, d), 5.17 (1H, m), 5.724 (1H, m, OH), 7.66 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 8.21 (2H, d, $J = 7.2$ Hz).

SFC Acquity UPC² system ; Chiralpak IG-3 (4.6 \times 100) mm : CO_2/MeOH Gradient mode = (0 to 5 min : 0 at 40 % of MeOH, then 5 to 7 min : 40 % of MeOH). Flow rate 1.5 ml/min, $\lambda=268$ nm, $P= 1740$ psi : t_R (major) = 4.80 min, t_R (minor) =5.01 min.

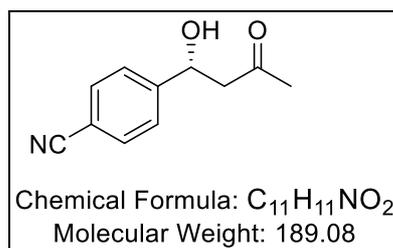
(4R)-(4-trifluoromethylphenyl)-4-hydroxy-2-butanone 143.



¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.15 (3H, s), 2.74 (2H, d), 5.21 (1H, m), 5.68 (1H, d, OH), 7.64 (2H, d, *J* = 7.1 Hz), 7.74 (2H, d, *J* = 7.1 Hz).

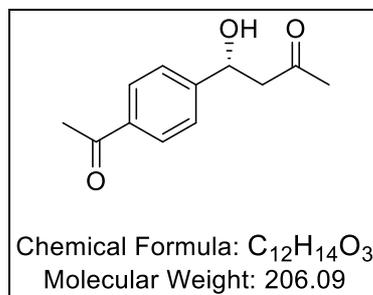
SFC PICLab Analytic system : Chiralpak IG-3 (4.6x100) mm : CO₂/MeOH 90 :10 flow rate 2 ml/min, λ=268 nm, P= 120 bar, t_R (major) = 3.48 min, t_R (minor) =3.87 min.

(4R)-4-(4-cyanophenyl)-4-hydroxy-2-butanone 144.



¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.18 (3H, s), 2.68 (2H, d), 5.12 (1H, m), 5.68 (1H, d, OH), 7.64 (2H, d, *J* = 6.8 Hz), 7.74 (2H, d, *J* = 6.8 Hz).

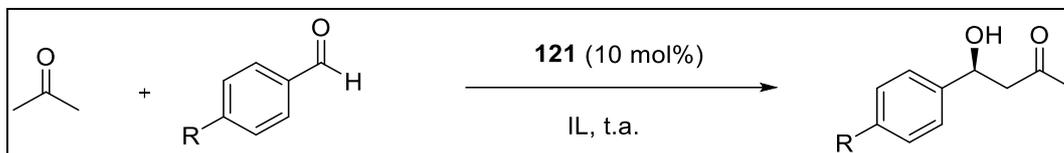
(4R)-4-(4-acetylphenyl)-4-hydroxy-2-butanone 145.



¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.18 (3H, s), 2.69 (2H, d), 5.20 (1H, m), 5.68 (1H, d, OH), 7.61 (2H, d, *J* = 6.9 Hz), 7.76 (2H, d, *J* = 6.9 Hz).

SFC Acquity UPC² system ;Chiralpak IG-3 (4.6x100) mm : CO₂/MeOH
Gradient mode = (0 to 5 min : 0 at 40 % of MeOH, then 5 to 7 min : 40 % of MeOH). Flow rate 2ml/min, λ=268 nm, P= 1740 psi: t_R (major) = 4.78 min, t_R (minor) =4.99 min.

General procedure : Catalysis in ionic liquid.

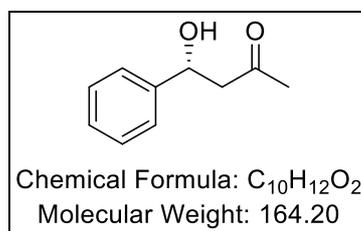


To a dried 5 mL test tube charged with the catalyst **121** (17.3 mg, 0.028 mmol, 0.1 eq) was added in ionic liquid (0.5 mL) followed by acetone (82 μ L, 0.53 mmol 4 eq). After stirring at room temperature for 10 minutes, aldehyde (0.28 mmol, 1 eq) was added. The conversion of the reaction was checked by ^1H NMR spectroscopy. After complete reaction, the aldol product was extracted 3x3 mL of toluène with the help of a manual centrifuge. The solvent was then concentrated under vacuum to afford the aldol product.

Recycling of the ionic liquid/catalyst mixture.

The test tube containing the supported catalyst/ ionic liquid was dried under a schlenk line vacuum and a ^1H NMR spectrum of the mixture was acquired. The content of RMN tube was returned to the test tube, all volatiles were evaporated under schlenk line vacuum and the fresh reagent was added in the reaction medium.

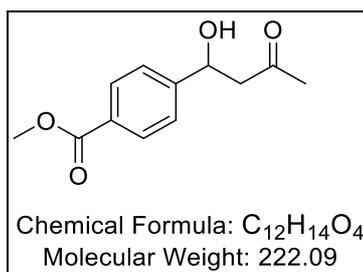
(4R)-(4-phenyl)-4-hydroxy-2-butanone 146.



^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 2.18 (3H, s), 2.69 (2H, d), 5.20 (1H, m), 5.68 (1H, d, OH), 7.61 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.76 (2H, d, $J = 7.3$ Hz).

SFC PICLab Analytic system : Chiralpak IG-3 (4.6x100) mm : CO₂/MeOH 90 :10 flow rate 2 ml/min, λ =268 nm, P=120 bar : t_R (major) = 3.67 min, t_R (minor) =4.15 min.

(4R)-methyl- 4-(1-hydroxy-3-oxobutyl)benzoate 147.



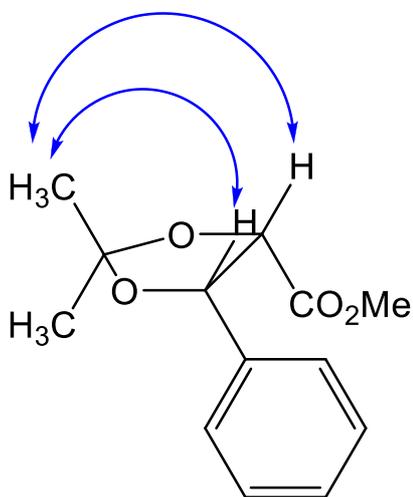
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.18 (3H, s), 2.69 (2H, d), 3.52 (3H, s), 5.20 (1H, m), 5.68 (1H, d, OH), 7.61 (2H, d, *J* = 7.1 Hz), 7.76 (2H, d, *J* = 7.1 Hz).

SFC Acquity UPC² system ; Chiralpak IG-3 (4x6x100) nm : CO₂/MeOH Gradient mode = (0 to 5 min : 0 at 40 % of MeOH, then 5 to 7 min : 40 % of MeOH). Flow rate 1.5ml/min, λ =268 nm, P= 1740 psi : t_R (major) = 4.57 min, t_R (minor) =4.99 min.

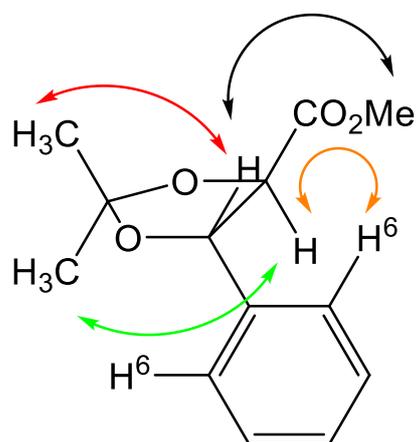
ANNEXES

Nous avons réalisé une expérience 2D NOE afin de déterminer la stéréochimie du composé **138**. Pour cela, nous avons formé un acétal **141** à partir du diol-1,2 **138**. Après purification sur gel de silice, nous avons réussi à isoler les deux stéréoisomère **141a** et **142b**.

Nous pouvons voir sur le spectre 2D du composé **141b** (Figure 46), une corrélation entre le proton H₄ et le proton H₁ représenté en noir alors que sur le spectre 2D du composé **141a** (Figure 44), aucune corrélation entre le proton H₄ et le proton H₁ n'est observée. De plus, nous pouvons voir sur la Figure 46 une corrélation du proton H₅ avec le proton H₃ représenté en vert et également une corrélation entre le proton H₄ et H₂ représenté en rouge et le proton H₆ avec H₅ représenté en orange. Alors que sur la figure 43, nous ne voyons pas de corrélation entre H₆ et H₅ De plus, nous voyons des corrélations entre le proton H₃ et H₄ et le proton H₃ et H₅. Donc nous en déduisons que le composé **141b** correspond au produit *trans* et que le composé **141a** correspond au composé *cis*.



141a (figure 43)



141b (figure 45)

Composé 141a ¹H RMN

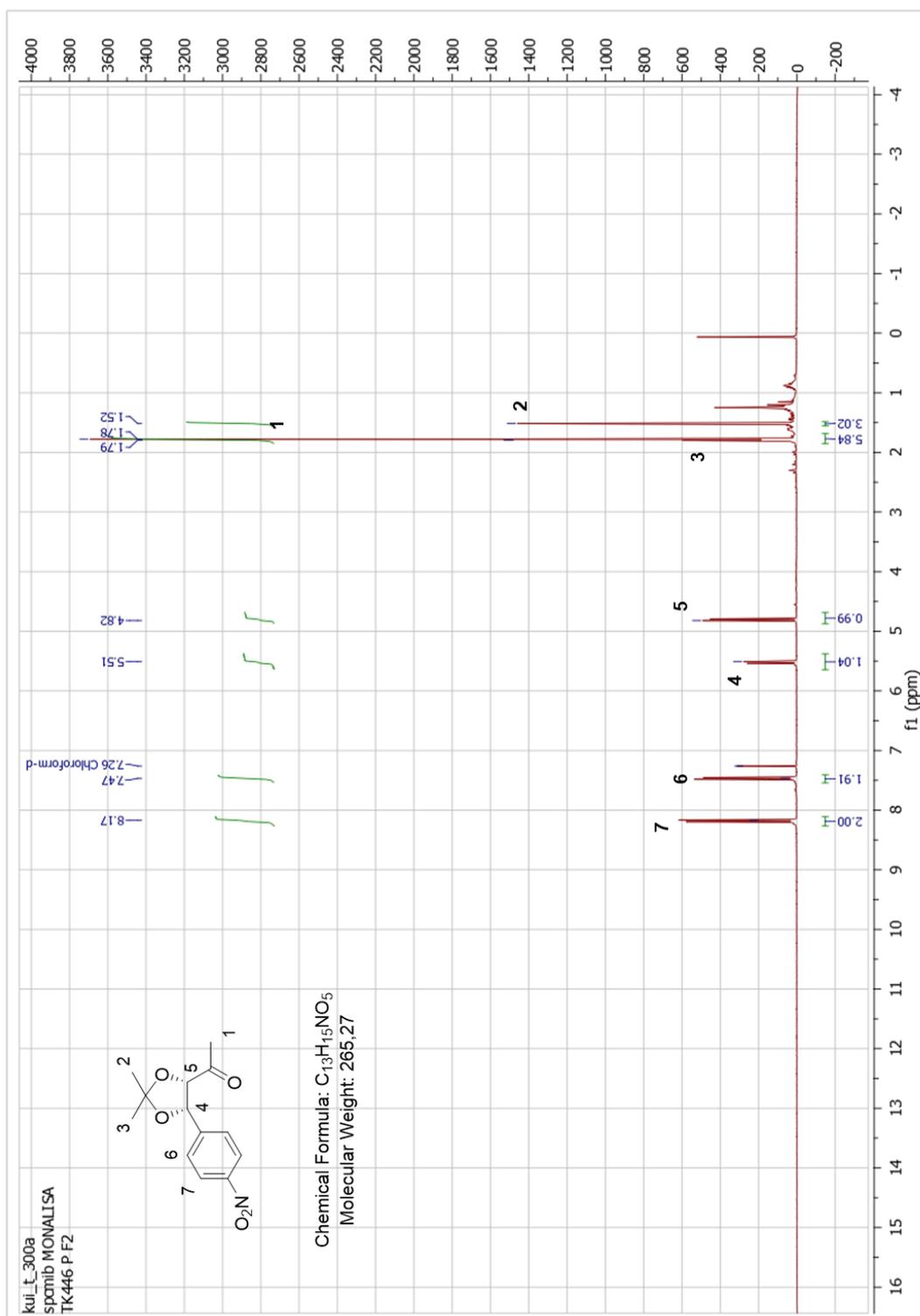


Figure 43: Spectre ¹H du composé 141a

Composé 141a RMN 2D NOE

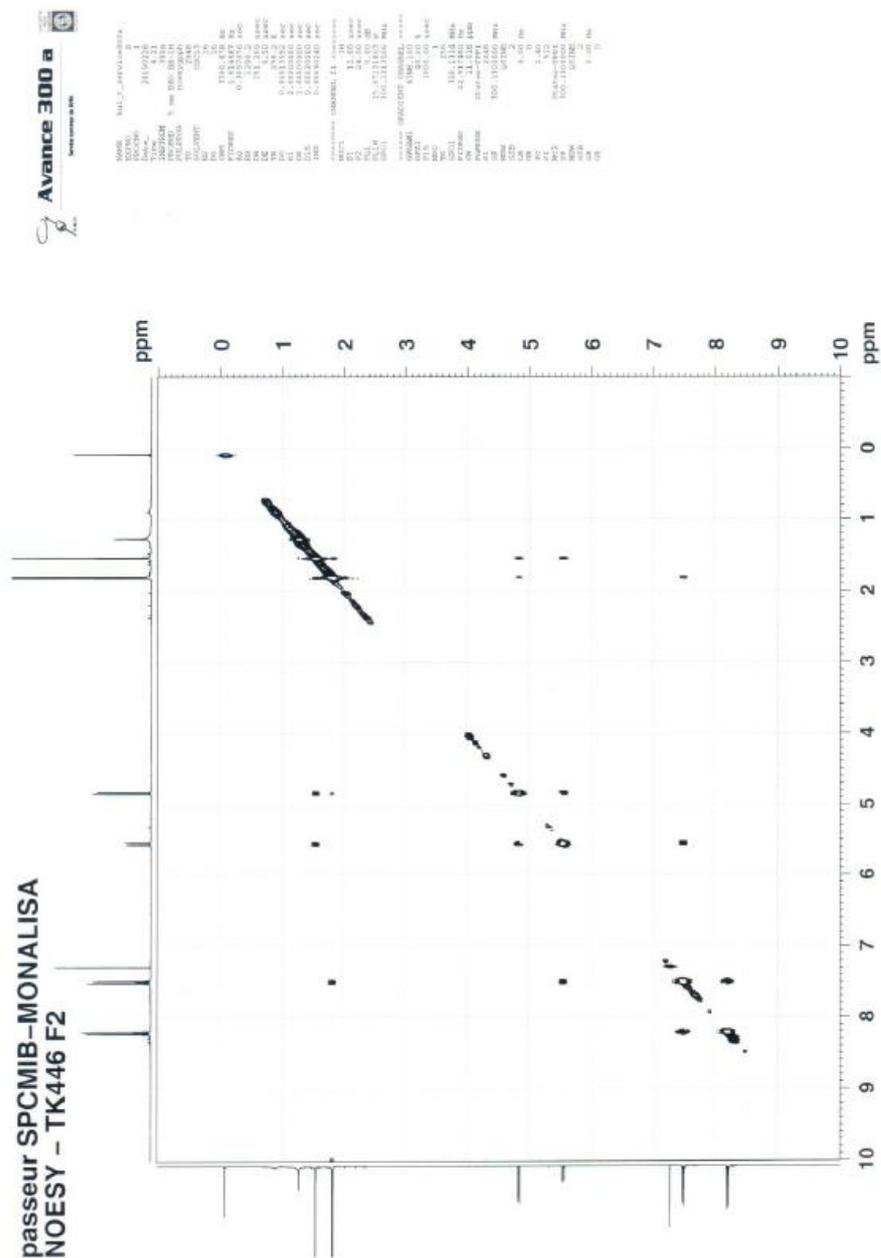


Figure 44: Spectre 2D du composé 141a

Composé 141b ¹H RMN

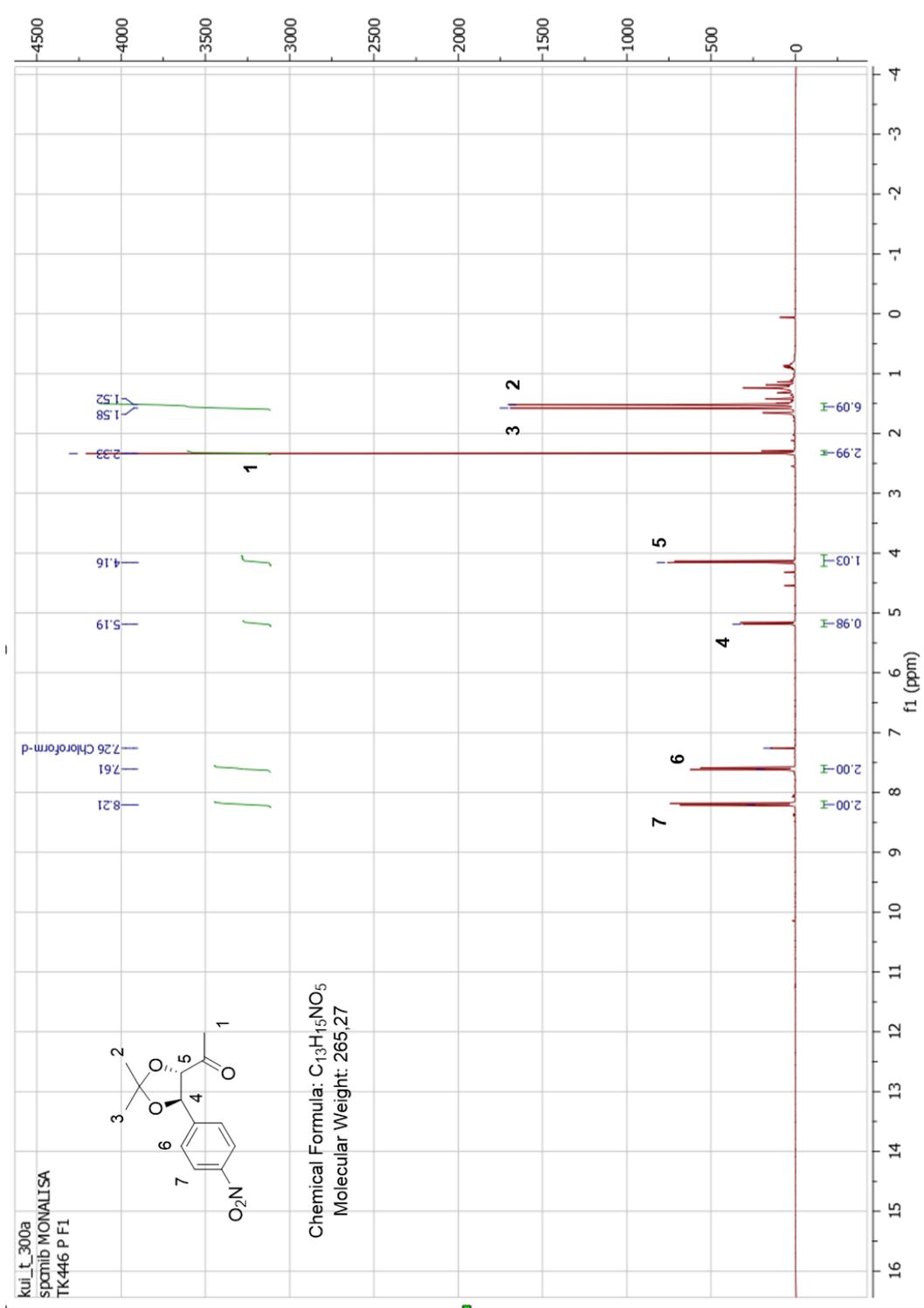


Figure 45: Spectre 1H du composé 141b

Résumé

Un des aspects les plus attractifs de l'organocatalyse énantiosélective est la relative simplicité et disponibilité des espèces catalytiques. Les catalyseurs dérivés d'acides aminés ou de peptides occupent une place centrale liée à leur efficacité dans de nombreuses réactions. De plus, ces catalyseurs sont généralement faciles d'accès et s'avèrent particulièrement intéressants du fait de leur modularité. Quelques limitations demeurent néanmoins, telles que des taux catalytiques souvent élevés et un recyclage souvent difficile. L'utilisation d'un support soluble permettrait de pallier ces difficultés en facilitant le recyclage du catalyseur tout en conservant son énantiosélectivité. Nous nous sommes donc intéressés à l'élaboration de nouveaux di- et tripeptides incorporant un acide aminé porteur d'un groupe imidazolium dérivé de l'histidine, précédemment mis au point au laboratoire, et à leur exploitation en catalyse énantiosélective. La partie ionique jouera le rôle de support soluble, et sera immobilisée dans un solvant ionique afin de faciliter le recyclage du catalyseur.

La première partie de ma thèse a consisté en l'élaboration de petits peptides supportés sur le support ionique dérivés de l'histidine. La formation de dérivés di- ou tripeptides supportés a été réalisée sur la position *N*-terminale de la plateforme histidinium en employant une méthode de couplage peptidique classique. Nous avons ainsi synthétisé deux dipeptides, comportant en position *N*-terminale soit la proline, largement employé en organocatalyse, soit l'alanine permettant d'avoir un site catalytique comportant une amine primaire et un tripeptide comportant également en position *N*-terminale, la proline liée avec un acide aminé non chiral, la glycine, comme espaceur.

La deuxième partie de cette étude est consacrée à l'évaluation des espèces catalytiques synthétisées dans une réaction modèle : la réaction d'aldolisation croisée énantiosélective. Les deux dipeptides, comportant en position *C*-terminale un acide carboxylique libre, se sont avérés particulièrement intéressants. L'étude de la réactivité de ces deux dipeptides a été réalisée dans des solvants organiques usuels et dans des liquides ioniques où ces catalyseurs se sont révélés plus efficaces que dans les solvants organiques. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec le dérivé dipeptide contenant la proline. La mise au point du recyclage du catalyseur supporté a été réalisée grâce à l'utilisation d'un solvant non miscible avec le milieu réactionnel permettant l'extraction facile du produit de la réaction et le recyclage de l'ensemble solvant ionique / catalyseur supporté

Mots-clés : organocatalyse, liquide ionique, aldolisation croisée, recyclage, peptide, acide aminé

Abstract

One of the most attractive aspect of the enantioselective organocatalysis is the simplicity and availability of catalytic species. Catalysts derived from amino acids or peptides take up a central place due to their efficiency in several reactions. Moreover, these catalysts are in general easy to obtain and their modularity make them particularly interesting. Nevertheless, there are some limitations like quite high catalytic rate and difficult recycling. The use of a soluble support would allow to overcome these complications by helping the recycling of the catalyst along while retaining its enantioselectivity. Therefore, we are interested in the synthesis of new di- and tripeptides, containing an amino acid which carries a histidine derived imidazolium group, previously developed by our laboratory and in their utilization in enantioselective catalysis. The ionic part will act as soluble support and will be immobilized in an ionic solvent to simplify the recycling of the catalyst.

The first part of my thesis consists of the synthesis of small peptides on an ionic support derived from histidine. The formation of supported di- or tripeptides derivatives has been realized on the *N*-terminal position of the histidinium platform by using a classic peptidic coupling method. Thereby, we have synthesized two dipeptides bearing in the *N*-terminal position either the proline, largely used in organocatalysis, either the alanine to have a catalytic site which carries a primary amine, and a tripeptide which is consisted in the *N*-terminal position of proline bound to a achiral amino acid, glycine as a linker.

The second part of this study is focused on the evaluation of the synthesized catalytic species with a model reaction: the enantioselective cross-aldol reaction. The two dipeptides bearing in the *C*-terminal position a free carboxylic acid turned out to be particularly interesting. The study of the reactivity of these two dipeptides has been realized in common organic solvents and in ionic liquids where these catalysts proved to be more efficient than in the organic solvents. The best results have been obtained with the dipeptide derivative containing proline. The development of the recycling of the supported catalyst has been carried out thanks to the use of a solvent non-miscible with the reaction medium allowing an easy extraction of the product of the reaction and the recycling of the whole of ionic solvent and supported catalyst.

Key words: organocatalysis, ionic liquid, crossed aldol reaction, recycling, peptide, amino acid