

Université
de Toulouse

THÈSE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par :

Institut National Polytechnique de Toulouse (Toulouse INP)

Discipline ou spécialité :

Sciences des Agroressources

Présentée et soutenue par :

M. CLÉMENT GIRY

le mercredi 23 octobre 2019

Titre :

Vers la synthèse verte d'un nouvel organocatalyseur tensioactif biosourcé -
Détermination de ses propriétés physico-chimiques.

Ecole doctorale :

Sciences de la Matière (SDM)

Unité de recherche :

Laboratoire de Chimie Agro-Industrielle (LCA)

Directeur(s) de Thèse :

MME CHRISTINE CECUTTI

MME EMELINE VEDRENNE

Rapporteurs :

M. NICOLAS DUGUET, UNIVERSITE LYON 1

M. THIERRY BENVENU, ECOLE NATIONALE SUP DE CHIMIE DE RENNES

Membre(s) du jury :

Mme MARTINE URRUTIGOITY, TOULOUSE INP, Président

Mme CHRISTINE CECUTTI, TOULOUSE INP, Membre

Mme EMELINE VEDRENNE, TOULOUSE INP, Membre

Mme LAURENCE GRIMAUD, CNRS PARIS, Membre

Remerciements

Je voudrais commencer par remercier sincèrement et chaleureusement mes deux directrices de thèse : Christine Cecutti et Emeline Vedrenne. Je les remercie pour la confiance et le soutien qu'elles m'ont accordés, surtout dans les moments difficiles du début de thèse où rien ne fonctionnait, ainsi que pour la patience dont elles ont dû faire preuve pour me supporter même quand ça m'arrivait de râler (ce qui est toujours très rare ^^). Merci également pour votre disponibilité dès que j'avais une question ou lorsque que je faisais la course aux signatures, pour votre bonne humeur et votre aide précieuse.

Un grand merci à David Bertrand pour son aide colossale lors des deux premières années de thèse. Pendant tout le temps où on a travaillé ensemble à se partager la paillasse, c'était un plaisir de venir bosser (même s'il y avait plein de colonnes à faire ^^) parce que je savais qu'on allait parler et rigoler toute la journée au grand dam des gens du labo rouge. Merci d'avoir « monter de la masse », de m'avoir relayé lors des manips de 12h et de m'avoir fait reprendre Pokémon Go ! On se sera bien marré au labo mais aussi lors des soirées jeux, escape game, event pokémon (t'as la bise de mes théral shiny et de mon caninos shiny ^^) et pour tout le reste. Bon courage pour la suite au Puy, de toute façon on reste en contact et comme tu dis : gaz !

Un énorme merci à Corinne Lacaze-Dufaure pour son aide inestimable concernant la modélisation moléculaire. Merci d'avoir pris du temps (même pendant les vacances) pour répondre à mes questions et pour rédiger le rapport des résultats.

Je remercie aussi très fort Jean-François Fabre (Jeff), premièrement pour son aide avec le tensiomètre à lame et la DLS mais surtout pour tout le reste hors professionnel : les soirées jeux et escape game avec David et Gwendo, les trajets jusqu'à Columbus le midi (un menu étudiant avec panini burger, muffin griottes-pistache et une eau pétillante), les réunions du midi même lorsqu'on n'était plus que deux et les fameuses pauses thé.

Je tiens également à remercier particulièrement les habitants permanents du labo rouge Anne et Muriel pour leur bonne humeur à toute épreuve (même si avec Anne on se chamaillait un petit peu mais ça ne durait pas longtemps). Vous n'aurez plus besoin de mettre la radio à fond et de m'entendre chanter à longueur de journée sur les chansons qui passent à RFM (promis c'est pas entièrement ma faute s'il se mettait à pleuvoir). Le ménage du vendredi, et les inventaires des labos ne me manqueront certainement pas et puis sans moi le labo sera sûrement plus propre et mieux rangé ^^ . Merci également à tous les autres membres du LCA pour avoir fait que l'ambiance générale soit bonne et agréable et en particulier : Romain pour sa précieuse aide logistique (Romain ! Je sais que t'es déjà allé en soute mais j'ai plus d'acétate d'éthyle ^^), Christina la reine des secrétaires, Manue pour sa bonne humeur en TP et au labo (merci pour les chips aux crevettes et les samossas), Rémi et Alex du labo jaune (vous m'en devez des bières pour tous les aller-retour que j'ai fait pour descendre vos tubes RMN) et Sarra pour sa bonne humeur permanente (et sa piscine).

Un merci tout particulier pour Gwendo (Dr Gravé) et les pauses café à la machine (ou chez Christina, ou dans mon bureau, ou chez Romain). Merci pour avoir été ma coéquipière

lors des réunions de midi (on aura bien utilisé notre arme secrète contre Jeff et David), pour les soirées ciné, les restos chez Franck, les fameuses soirées jeux, les escape game, les nocturnes Victor-Hugo, les soirées au casino, les soirées Koh-Lanta ou Pekin Express, les events Pokémon Go (non supprimer une quête quotidienne ce n'est pas tricher), les cinés en plein air (et sous la pluie)... J'oublie certainement des choses mais sur une échelle de 1 à 14 : de 1 à 3 ça n'aurait pas été pareil sans toi, de 4 à 9 tout ça va me manquer, de 10 à 12 c'était un super week-end à Bordeaux et de 13 à 14 c'est pas faux !

Je voudrais également remercier mes collègues de TP : Valérie, Caroline, Florence, Claire, Jérôme, Manue (encore) et Flor en chimie ana pour m'avoir accepté dans l'antre des TP ana ; et Berthe, Marie-Claude et Marilynne du côté des TP physique Chimie.

Merci aussi à mes collègues de bureau qui m'ont supporté, notamment pendant ma période de rédaction : Francisco, Huy, Alejandra, Douaa et Khou Loud. Alejandra, tiens bon pour garder la clim au bureau ^^.

Un autre merci va à mes amis d'avant la thèse : ceux de Marseille, Loïc, Emeline, Marion, Mathieu, Sébi, De Vitis, David (le roux) pour m'avoir fait oublier les problèmes de la thèse lorsque je rentrais à Marseille ; ceux de l'A7, Adrien, Kimh, Koralyne, Ina c'est toujours un plaisir de vous voir.

Enfin, le dernier, le plus haut et le plus fort merci va à ma famille (Papa, Maman, Jean-Charles, Maraine, Dédé, Manon (Nouchka), Granny, Grand-Mère et tous les autres... parce qu'on est nombreux !). Merci pour votre soutien à tout moment (j'espère que depuis que j'en parle vous savez maintenant c'est qu'est la chimie organique et un tensioactif ^^).

Liste des abréviations

2-hydroxyPy : 2-hydroxypyridine

2-MeTHF : 2-méthyltétrahydrofurane

4-DMAP : 4-diméthylaminopyridine

4-MTHP : 4-méthyltétrahydropyrane

Ac : acétate

Alloc : allyloxycarbonyle

APTS: acide *para*-toluène sulfonique

Bn : benzyle

Boc : *tert*-butoxycarbonyle

Boc-Phe-ONp : 4-nitrophenylester(*N*-Boc-)phenylalanine

BzOH : alcool benzylique

CAC : concentration d'agrégation critique

cat. : catalyseur

CCM : chromatographie sur couche mince

CMC : concentration micellaire critique

CMR : Cancérigène, Mutagène, Reprotoxique

Cp* : pentaméthylcyclopentadiène

Cy : cyclohexyle

DCM : dichlorométhane

DDQ : dichlorodicyanobenzoquinone

DMF : diméthylformamide

DMP: diméthoxypropane

DMSO : diméthylsulfoxyde

EDC : 1-éthyl-3-(diméthylaminopropyl)carbodiimide

ee : excès énantiomérique

équiv. : équivalent(s)

Et₂O : éther diéthylique

EtOAc : acétate d'éthyle

EtOH : éthanol

HRMS : spectrométrie de masse haute résolution

IR : infrarouge

MeOH : méthanol

Ms : mésyle

OTf : triflate

PEG : polyéthylène glycol

Pet: éther de pétrole

Ph : phényle

PMB : *para*-méthoxybenzyle

q.c. : quantité catalytique

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

TA : température ambiante

TBAF : fluorure de tétra-butylammonium

TBDPS : *tert*-butyldiphénylsilyle

TBDPSCl : chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle

TBS : *tert*-butyldiméthylsilyle

^tBu : *tert*-butyle

^tBuONa : *tert*-butoxyde de sodium

TEA : triéthylamine

Tf : triflate

TFA : acide trifluoroacétique

TFAA : anhydride trifluoroacétique

THF : tétrahydrofurane

TIPS : triisopropylsilyle

Ts : tosyle

Sommaire

Introduction générale	1
Chapitre 1 : Etude bibliographique	7
1.1. Introduction.	9
1.2. La chimie verte : « La clef pour la survie de l’humanité »	10
1.2.1. Son histoire.....	10
1.2.2. Ses principes.....	11
1.3. Le développement de l’eau en tant que solvant de réactions organiques.....	14
1.4. L’organocatalyse : « La troisième branche de la catalyse ».....	18
1.4.1. Introduction	18
1.4.2. Les débuts de l’organocatalyse en milieu organique.	19
1.4.3. Les réactions organocatalysées en milieu aqueux.....	22
1.4.4. La particularité des imidazolidinones de D. MacMillan.	27
1.4.4.1. Utilisation avec les aldéhydes α,β -insaturés.....	27
1.4.4.2. Utilisation avec les aldéhydes et cétones saturées.....	32
1.5. Les tensioactifs catalyseurs.	36
1.5.1. Généralités sur les tensioactifs.	36
1.5.2. Les réactions à catalyse métallique en milieu micellaire.	41
1.5.2.1. Le PTS.....	41
1.5.2.2. Le TPGS.....	43
1.5.2.3. Le Nok.....	45
1.5.2.4. Le PQS.	46
1.5.2.5. Exemple d’un tensioactif cationique.	48
1.5.3. Les organocatalyseurs tensioactifs.	49
1.6. Conclusion et objectifs.	55

Chapitre 2 : Vers la synthèse totale du tensioactif cible	57
2.1 Introduction.	59
2.2. Première voie de synthèse (à partir de l'aminohexanol et du Boc-Phe-ONp).	60
2.2.1. Rétrosynthèse proposée.	60
2.2.2. Préparation de la partie hydrophile.	62
2.2.2.1. Formation du solketal.	62
2.2.2.2. Tosylation du soketal.	63
2.2.2.3. Déprotection de l'acétonide du solketal tosylé.	64
2.2.2.4. Protection des fonctions alcool par un groupement silylé.	64
2.2.3. Préparation de la partie hydrophobe et son greffage avec la partie hydrophile.	67
2.2.3.1. Protection de la fonction amine de l'aminohexanol.	67
2.2.3.2. Greffage des parties hydrophobe et hydrophile.	68
2.2.4. Modification de la partie hydrophile.	69
2.2.4.1. Formation du composé mésylé 21	69
2.2.4.2. Déprotection de l'acétonide du solketal mésylé.	70
2.2.4.3. Protection des fonctions alcool par PMB.	71
2.2.5. Modification de la partie hydrophobe et son greffage à la partie hydrophile.	72
2.2.5.1. Protection de la fonction amine par Alloc.	73
2.2.5.2. Greffage des parties hydrophiles et hydrophobes modifiées.	73
2.2.6. Etude de l'éthérisation dite « inverse ».	74
2.2.6.1. Tosylation de l'aminohexanol.	75
2.2.6.2. Ethérisation « inverse ».	75
2.3. Deuxième voie de synthèse (à partir du bromoalcool et du Boc-Phe-ONp).	77
2.3.1. Rétrosynthèse proposée.	77
2.3.2. Ethérisation : formation de la molécule 31	79
2.3.3. Formation de la fonction amine : synthèse de la molécule 29	80
2.3.3.1. Activation de la fonction alcool de l'éther 31	80

2.3.3.2. Déprotection de l'acétonide.....	82
2.3.3.3. Protection du diol par les groupements TBS.....	82
2.3.3.4. Formation du phthalimide 36	83
2.3.3.5. Formation de la fonction amine à partir du phthalimide 36	84
2.3.4. Formation de l'organocatalyseur.....	86
2.3.4.1. Formation de l'amide 35	86
2.3.4.2. Déprotection du groupement Boc.....	87
2.3.4.3. Cyclisation de l'imidazolidinone.....	88
2.4. Troisième voie de synthèse (à partir du bromoalcool et de la phénylalaninamide).....	91
2.4.1. Rétrosynthèse proposée.....	91
2.4.2. Préparation de l'imidazolidinone.....	92
2.4.2.1. Cyclisation de la phénylalaninamide.....	92
2.4.2.2. Protection de la fonction amine de l'imidazolidinone.....	93
2.4.3. Greffage de l'imidazolidinone sur le squelette tensioactif et déprotections.....	95
2.4.3.1. Greffage de l'imidazolidinone sur le squelette tensioactif.....	95
2.4.4.2. Dernières déprotections.....	96
2.5. Conclusion.....	98
Chapitre 3 : Vers des synthèses plus « vertes »	99
3.1. Introduction.....	101
3.2. Les indicateurs de la chimie verte : « To measure is to know » (Lord Kelvin).....	102
3.2.1. L'économie d'atomes (AE).....	102
3.2.2. Les indicateurs basés sur la masse.....	103
3.2.2.1. Le facteur environnemental (E).....	104
3.2.2.2. L'intensité de masse (MI).....	105
3.3. Les solvants alternatifs au THF.....	107
3.4. Amélioration des étapes de la voie de synthèse finale.....	113

3.4.1. Formation du solketal.....	113
3.4.2. Ethérisation du solketal et du bromoalcool.....	117
3.4.3. Amélioration de la formation de l'éther mésylé 38	121
3.4.4. Déprotection de l'acétonide.....	123
3.4.5. Protection du diol par les groupements TBS.....	126
3.4.6. Cyclisation de la phénylalaninamide.....	129
3.5. Conclusion.....	133
Chapitre 4 Caractérisation du tensioactif.....	135
4.1. Introduction.....	137
4.2. Solubilité dans l'eau de la molécule synthétisée.....	138
4.3. Tensiométrie.....	139
4.3.1. Méthodes de détermination de la CMC.....	139
4.3.1.1. Méthodes d'arrachement (Lame de Wilhelmy et Anneau de Lecomte de Noüy).	139
4.3.1.2. Méthode de la goutte pendante.....	141
4.3.1.3. Méthode de la goutte tombante.....	142
4.3.2. Détermination de la tension de surface et de la CMC.....	143
4.3.2.1. Matériel et méthode.....	143
4.3.2.2. Résultats.....	144
4.4. Détermination de la taille des particules.....	149
4.4.1. La Diffusion dynamique de la lumière (DLS).	149
4.4.2. Matériel et méthode.....	150
4.4.3. Résultats.....	151
4.5. Modélisation.....	154
4.5.1. Méthode.....	154
4.5.2. Recherche de la forme stable.....	155

4.5.2. Modélisation des molécules dans l'eau.....	157
4.6. Conclusion.....	160
Conclusions générales et perspectives	161
Partie Expérimentale	169

Introduction générale

Ces dernières années, le développement de la chimie verte a eu un effet colossal sur le monde de la chimie. Les douze principes qui en ont découlé ont permis aux chimistes de revoir leur méthodologie et de développer de nouvelles synthèses plus respectueuses de l'Homme et de l'environnement, en limitant notamment l'utilisation de composés chimiques toxiques.¹ Dans une réaction chimique, le solvant est le composé présent en plus grande quantité. C'est donc sur ce dernier que des efforts doivent être faits pour le remplacer par un nouveau solvant respectant les principes de la chimie verte.

L'utilisation de l'eau en tant que solvant semble alors la meilleure alternative notamment à cause de son absence de toxicité, sa disponibilité et son faible coût. Mais il n'est pas évident de réaliser des réactions mettant en jeu des composés organiques souvent insolubles dans l'eau.² Pour pallier à cette difficulté il est possible d'utiliser des tensioactifs, molécules amphiphiles comportant une tête polaire hydrophile et une queue hydrophobe, qui permettent de solubiliser les composés organiques en phase aqueuse. A partir d'une certaine concentration dans l'eau, ces molécules amphiphiles s'organisent en micelles, au cœur desquelles sont contenus les composés organiques participants à la réaction chimique.

L'emploi de l'eau a tout de même quelques limitations. Certains composés sont incompatibles à ce solvant, comme par exemple les dérivés métalliques. Il se pose alors un problème car de nombreuses réactions emploient des catalyseurs métalliques qui perdent leur efficacité en présence d'eau. De plus la plupart d'entre eux sont toxiques pour l'Homme et pour l'environnement et ne respectent donc pas entièrement les principes de la chimie verte.

Cela a permis plus récemment le développement de l'organocatalyse. Cette branche de la catalyse ne cesse de croître depuis le début des années 2000 grâce à la plus faible toxicité des organocatalyseurs vis-à-vis des catalyseurs métalliques, de leur coût moindre et de leur compatibilité plus importante avec l'eau.³ Les imidazolidinones sont un type particulier d'organocatalyseur développés par D. MacMillan, qui agissent de façon semblable à des acides de Lewis via la formation d'un ion iminium.⁴ La géométrie de ces catalyseurs permet également d'effectuer de la catalyse asymétrique sur un large choix de réactions chimiques pour des résultats meilleurs qu'avec des acides de Lewis.

¹ P. Anastas et J. Warner, *Green Chemistry : Theory and practice*, Oxford University Press, **1998**.

² F. Kerton, *Alternative Solvents for Green Chemistry*, RSC Publishing, **2013**.

³ G. Lelais et D. MacMillan, *History and perspective of chiral organic catalysts*, John Wiley & Sons, **2007**.

⁴ K. Ahrendt, C. Borths et D. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 4243.

Par la suite, de nouvelles molécules ont été développées pour jouer à la fois le rôle de tensioactif mais également celui d'organocatalyseur. Ces molécules sont principalement des dérivés de la proline auxquels une chaîne carbonée a été ajoutée pour leur donner un caractère tensioactif.⁵ Ces molécules sont très intéressantes car leur information chirale est transmise à la molécule synthétisée, permettant ainsi de réaliser des synthèses de molécules optiquement actives à haute valeur ajoutée ; de plus elles permettent de réaliser ces synthèses en utilisant l'eau comme solvant. Les résultats décrits sont encourageants mais restent cependant limités en terme de substrats et de réactions.

C'est dans ce contexte qu'a été pensé ce travail de thèse. Notre projet a pour but de synthétiser un nouveau organocatalyseur tensioactif (**Figure 1**). La partie organocatalyseur sera inspirée des imidazolidinones de D. MacMillan qui, à notre connaissance, n'ont jamais été greffé à un tensioactif.

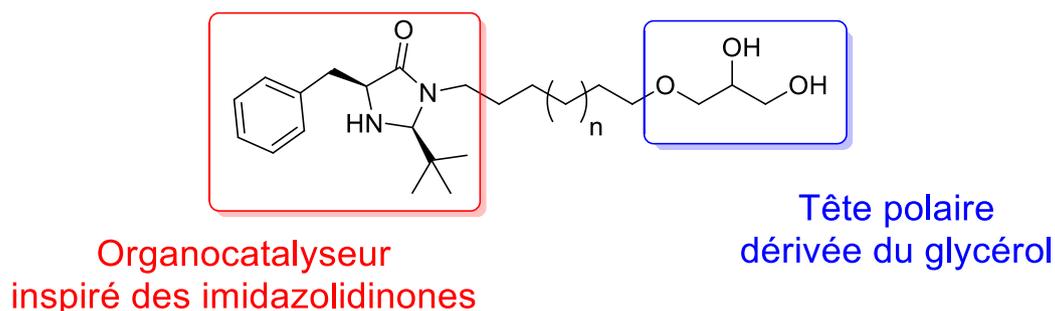


Figure 1 : Tensioactif organocatalyseur cible

Dans un souci de chimie verte, les synthons de départ de cette nouvelle molécule ont été choisis pour être au maximum biosourcés. Pour cela, la partie hydrophile du tensioactif sera dérivée du glycérol, composé relativement abondant et coproduit de la formation du biodiésel. L'imidazolidinone est synthétisée à partir de la phénylalaninamide qui est un dérivé de la phénylalanine, lui-même étant un acide aminé. Le premier objectif de la thèse sera donc la synthèse totale de cette molécule cible à partir de ces synthons biosourcés. Dans un premier temps, les différentes étapes de la synthèse seront choisies pour permettre d'arriver rapidement et efficacement à la molécule cible sans prendre en compte l'aspect vert des synthèses.

⁵ Y. Hayashi, S. Aratake, T. Okano, J. Takahashi, T. Sumiya et M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 5527.

Par la suite, un autre objectif de la thèse est de rendre la synthèse de cette molécule cible plus verte. En effet, les tensioactifs catalyseurs déjà développés (notamment par B. Lipshutz) sont décrits comme étant des tensioactifs « verts » au regard des synthons de départ utilisés. Néanmoins la synthèse de ceux-ci fait intervenir des composés très toxiques tels que le toluène, ce qui est en désaccord avec les principes de la chimie verte. Dans notre cas, les différentes étapes de la synthèse devront être améliorées pour respecter un maximum les principes de la chimie verte, tout en gardant un rendement équivalent. Pour cela, l'emploi d'un nouveau solvant hydrophobe, le 4-méthyltétrahydropyrane, a été étudié sur certaines étapes ; l'emploi de ce pyrane en tant que solvant vert étant à notre connaissance non encore décrit dans la littérature.

Enfin, le dernier objectif de la thèse sera la caractérisation de cette nouvelle molécule synthétisée. Il faudra alors vérifier dans un premier temps sa solubilité dans l'eau ainsi que son caractère tensioactif (primordial pour sa capacité à réaliser des réactions organocatalysées dans l'eau). Le caractère tensioactif sera confirmé par l'influence de cette molécule sur la tension superficielle de l'eau et des analyses en diffusion dynamique de la lumière permettront d'appréhender la formation d'agrégats dans l'eau.

Ce manuscrit de thèse est composé de 4 chapitres. Le premier chapitre présente l'étude bibliographique inhérente à cette thèse. Il y est présenté l'histoire générale de la chimie verte avec un rappel de ses douze principes ainsi que les débuts de l'utilisation de l'eau en tant que solvant. Par la suite, l'organocatalyse est décrite à la fois en milieu organique mais aussi en milieu aqueux. La particularité et l'intérêt des imidazolidinones sont ensuite évoqués. Pour finir, ce premier chapitre fait un bref rappel sur les tensioactifs, puis les tensioactifs catalyseurs métalliques et organocatalyseurs qui ont déjà été développés sont présentés.

Le deuxième chapitre présente la synthèse totale de la molécule cible. Pour cela, deux premières voies de synthèse ont été étudiées avant de développer une troisième et dernière voie de synthèse permettant d'obtenir finalement la molécule cible.

Le troisième chapitre présente l'amélioration de certaines étapes de la dernière voie de synthèse du point de vue de la chimie verte. Pour comparer les différents protocoles d'une même synthèse, les marqueurs de la chimie verte ont été calculés pour permettre de conclure quant au protocole à conserver pour avoir un bon compromis entre chimie verte et efficacité.

Le quatrième et dernier chapitre présente la caractérisation de la molécule synthétisée. Pour cela, sa solubilité dans l'eau a été déterminée en premier lieu. Ensuite, son caractère tensioactif a été étudié par tensiométrie et la taille des agrégats formés a été analysée par diffusion dynamique de la lumière. Enfin, pour comprendre plus précisément comment se comporte cette molécule, une modélisation quantique a été effectuée.

Chapitre 1 : Etude bibliographique

1.1. Introduction.

Le monde de la chimie a connu de grands bouleversements avec le développement de la chimie verte. En particulier l'utilisation de solvants et composés chimiques plus respectueux de l'Homme et de l'environnement est devenue un axe d'amélioration.

Pour cela, l'utilisation de l'eau comme solvant semble évidente car elle est non toxique et largement disponible. Cependant, il est difficile de réaliser des réactions organiques dans l'eau à cause de la mauvaise solubilité de la plupart des molécules organiques dans ce milieu ou bien d'une incompatibilité entre certains réactifs ou catalyseurs (métalliques par exemple) avec ce solvant.

Pour pallier à ces problèmes, l'organocatalyse a connu un grand essor. En effet, les organocatalyseurs sont faiblement toxiques et présentent une plus grande compatibilité avec l'eau que les catalyseurs métalliques, qui pour la plupart risquent de s'oxyder.

Afin d'améliorer les problèmes de solubilité des certains composés chimiques dans l'eau, l'utilisation de tensioactifs permet de former des micelles dans lesquelles les composés organiques se solubilisent. Il est alors possible de réaliser des réactions catalysées en milieu micellaire, réactions impossibles à réaliser dans l'eau pure.

Enfin, dans ce contexte, certaines molécules ont été développées en greffant à un organocatalyseur une longue chaîne carbonée, faisant de cette dernière une molécule à la fois un organocatalyseur mais aussi un tensioactif.

Dans ce premier chapitre nous nous proposons de faire un état de l'art sur ces différentes problématiques.

1.2. La chimie verte : « La clef pour la survie de l'humanité »⁶

1.2.1. Son histoire.

Les produits chimiques font partie intégrante de notre vie de tous les jours et ils ont permis à notre société de se développer. Des progrès ont été faits pour permettre de créer notamment des médicaments, des nouveaux matériaux pour la construction de bâtiments ou encore des textiles.⁷ Cependant, malgré ces avancées positives, la chimie a généralement très mauvaise réputation,⁸ ceci étant dû en partie à des accidents industriels majeurs (tels que l'explosion de l'usine Union Carbide à Bhopal en Inde en 1984, l'explosion de l'usine AZF à Toulouse en 2001 imputée au nitrate d'ammonium,⁹ ou plus récemment l'explosion de l'usine chimique à Xiangshui en Chine en Mars 2019) ou à des pollutions importantes de cours d'eau par des industries chimiques.

La population mondiale étant en perpétuelle croissance et évolution, la production de composés chimiques ne cesse d'augmenter provoquant l'accumulation de déchets chimiques. Une prise de conscience globale sur la dangerosité des activités humaines sur la planète a vu le jour progressivement et c'est en 1972 à Stockholm qu'a eu lieu la première conférence mondiale sur l'environnement pour essayer de pallier aux problèmes de pollution liés entre autres aux composés chimiques. Cependant, ce n'est qu'en 1991 que P. Anastas a proposé un nouveau concept appelé chimie verte.¹⁰

La définition de la chimie verte donnée par l'Agence pour la protection de l'environnement des Etats-Unis est la suivante : « La chimie verte est la conception de produits et procédés chimiques qui réduisent voire éliminent la production de substances dangereuses ». ^{11,12} Cette doctrine s'est alors répandue et les chercheurs du monde entier ont accepté ce défi amenant par la suite les industries à en faire autant afin d'éliminer les composés toxiques communément utilisés tels que le phosgène.¹³

⁶ R. Noyori (Prix Nobel en 2001), *Tetrahedron*, **2009**, 66, 1028.

⁷ Rapport de l'Académie des technologies, *Les produits chimiques au quotidien*, **2014**.

⁸ J. Clark, *Green Chem.*, **1999**, 1.

⁹ Rapport sur l'explosion de l'usine AZF par le ministère de l'écologie, **2001**.

¹⁰ J. Augé et M-C. Schermann, *Chimie verte : concepts et applications*, EDP Sciences, **2016**.

¹¹ <https://www.epa.gov/greenchemistry> (consulté le 06/03/2019).

¹² P. Anastas et N. Eghbali, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 301.

¹³ J. Leclaire et D. Heldebrant, *Green Chem.*, **2018**, 20, 5058.

1.2.2. Ses principes.

C'est en 1998 que P. Anastas et J. Warner proposent 12 principes autour desquels s'articule la chimie verte.¹ Ces principes correspondent à des instructions qui permettent d'identifier par quel moyen il est possible de réaliser des synthèses plus « vertes » c'est-à-dire plus respectueuses de l'environnement et moins dangereuses pour l'Homme tout en gardant un rendement conséquent. Les 12 principes sont les suivants :^{10,12,14,15}

I. Prévention des déchets

Il est préférable de faire en sorte de ne pas avoir de déchets plutôt que d'avoir à les traiter. Dans une synthèse organique, les déchets sont les composés qui ne peuvent pas être recyclés, les réactifs qui ont été mis en excès, le solvant pour la réaction, le catalyseur, les solvants pour le lavage et/ou l'extraction, les solvants pour la chromatographie...

II. Economie d'atomes

Habituellement, c'est le rendement d'une réaction qui est pris en compte indifféremment du nombre de sous-produits qui sont formés. Ce principe explique qu'il faut réaliser des synthèses où un maximum d'atomes des réactifs se retrouvent dans le produit final désiré, soit minimiser le nombre de sous-produits non valorisables.

III. Des synthèses plus sûres

IV. Des produits plus sûrs

V. Des composés auxiliaires plus sûrs

Les principes III, IV et V prônent tous les trois l'utilisation et la formation (quand cela est possible) de composés chimiques moins toxiques pour l'Homme et pour l'environnement. Le principe III incite à utiliser des réactifs moins toxiques ; quant au principe IV, il s'applique aux produits issus de nouvelles réactions, pour qu'ils soient moins toxiques également. Le V^{ème} principe propose d'utiliser le moins possible de composés auxiliaires et lorsque ceci est nécessaire, d'utiliser des composés moins toxiques. En tant que composés auxiliaires sont concernés tous les composés chimiques qui ne sont pas des réactifs mais qui sont nécessaires à la production de la molécule d'intérêt.

VI. Economie d'énergie

¹⁴ K. Sanderson, *Nature*, **2011**, 469, 18.

¹⁵ M. Gupta, S. Paul et R. Gupta, *Current Science*, **2010**, 99, 1341.

Il est préférable de faire des réactions à température ambiante et à pression atmosphérique. En effet, le fait de chauffer ou de refroidir une réaction requiert de l'énergie ; il en va de même pour des réactions qui se réalisent sous vide ou sous pression. Cette énergie a ensuite un impact sur le coût et sur l'environnement.

VII. Utilisation des matières premières renouvelables

Ce principe recommande l'utilisation de matières premières renouvelables (lorsque ceci est techniquement et économiquement réalisable) afin d'éviter de participer à l'épuisement d'une ressource. Il est donc préférable de valoriser des déchets d'industrie chimique mais aussi utiliser des matières premières végétales et/ou biodégradables.

VIII. Minimisation de l'utilisation de groupements protecteurs

L'utilisation de groupements protecteurs de fonctions chimiques (et leur déprotection) ajoute des étapes lors d'une synthèse totale ce qui consomme des réactifs en plus, génère plus de déchets voire demande de l'énergie si ces réactions ne se font pas à température ambiante et pression atmosphérique.

IX. Catalyse

L'utilisation de réactifs en quantité catalytique plutôt que stœchiométrique est préférable. Les catalyseurs sont en effet intéressants car leur utilisation peut être sélective. Ils peuvent aussi accélérer la vitesse d'une réaction permettant ainsi de la réaliser sans avoir besoin de chauffer le milieu.

X. Biodégradabilité des produits chimiques

Ce principe s'intéresse au devenir des produits chimiques en fin de vie. Une fois leur utilisation terminée, s'ils ne sont pas recyclés, ils doivent pouvoir se dégrader en composés inoffensifs pour l'environnement.

XI. Réalisation d'analyses en temps réel

Les analyses en temps réel doivent être développées pour permettre de suivre directement l'avancement d'une réaction et de l'arrêter au bon moment afin d'éviter de consommer trop d'énergie, mais aussi pour prévenir et contrôler la possible formation de composés dangereux.

XII. Réductions des risques chimiques

Le dernier principe recommande de mettre en œuvre des procédés chimiques qui minimisent les dangers et donc les accidents chimiques de petite ampleur (comme une éclaboussure) et de grande ampleur (comme la catastrophe de Bhopal en Inde).

En prenant en compte ces douze principes, il en ressort qu'un des grands enjeux de la chimie verte est le respect de l'environnement et de l'Homme vis-à-vis des produits chimiques toxiques ; or, lors d'une réaction chimique, le composé qui est en large majorité n'est autre que le solvant de la réaction. La plupart des solvants organiques usuels ne répondent pas aux principes de la chimie verte, il y a donc une importante amélioration à faire de ce point de vue-là.

1.3. Le développement de l'eau en tant que solvant de réactions organiques.

En remplacement des solvants organiques usuels toxiques, de nouveaux solvants qualifiés de « solvants verts » ont été développés tels que : le 2-méthyltétrahydrofurane (2-MeTHF), le polyéthylène glycol (PEG), les liquides ioniques ou encore les fluides supercritiques.^{16,17,18,19} Cependant, l'utilisation de l'eau comme solvant dans des réactions organiques constitue une autre alternative ; de prime abord, l'utilisation de l'eau en synthèse organique peut surprendre car elle peut engendrer des réactions secondaires, ne pas solubiliser tous les composés organiques ou encore hydrolyser certains catalyseurs (métalliques par exemple).²⁰ Néanmoins, en dépit de ces contraintes, l'eau possède de nombreux avantages en tant que solvant réactionnel :^{2,18,20,21}

- Le premier argument est le prix. En effet, l'eau est très peu coûteuse comparée aux solvants organiques. A titre d'exemple, le litre d'eau traitée utilisée en laboratoire à Toulouse est de 0,003 € alors que le litre de THF chez Sigma-Aldrich est de 57,40 €²² (soit plus de 19 mille fois plus cher). L'eau est bien le solvant le moins cher.
- Deuxièmement, d'un point de vue sécurité et toxicité l'eau ne trouve pas son équivalent. Effectivement, elle n'est ni toxique, ni inflammable ni même explosive et ne possède aucune phrase de risque²³. Pour reprendre la comparaison avec le THF, ce dernier possède les phrases de risque H225 (Liquide et vapeurs très inflammables), H302 (Nocif en cas d'ingestion), H319 (Provoque une sévère irritation des yeux), H335 (Peut irriter les voies respiratoires) et H351 (Susceptible de provoquer le cancer). Il est donc classé dans la catégorie des composés CMR.²²
- Enfin, du point de vue écologique, l'eau est une ressource renouvelable, disponible en grande quantité et surtout c'est un solvant non polluant qui peut être rejeté dans la nature.

¹⁶ T. Kitanosono, K. Masuda, P. Xu et S. Kobayashi, *Chem. Rev.*, **2018**, *118*, 679.

¹⁷ B. Lipshutz, F. Gallou et S. Handa, *ACS Sustainable Chem. Eng.*, **2016**, *4*, 5838.

¹⁸ R. Sheldon, *Green Chem.*, **2005**, *7*, 267.

¹⁹ J. Clark et S. Taverner, *Organic Process Research & Development*, **2007**, *11*, 149.

²⁰ U. Lindström, *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 2751.

²¹ A. Filly, A-S. Fabiano-Tixier, C. Lousi, X. Fernandez et F. Chemat, *C. R. Chimie*, **2016**, *19*, 707.

²² <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigald/360589?lang=fr®ion=FR> (consulté le 12/03/19).

²³ J. Horak, *Chemicke Listy*, **2013**, *107*, 579.

Bien que ces avantages soient attractifs, il ne faut pas que l'utilisation de l'eau en tant que solvant entraîne des coûts supplémentaires importants lors du processus de fabrication du produit ou qu'il entraîne une baisse drastique du rendement.

De nombreux chimistes se sont ainsi intéressés à l'utilisation et à l'optimisation de l'eau en tant que solvant des réactions organiques classiques, et les précurseurs dans ce domaine ont été R. Breslow^{24,25,26} et P. Grieco^{27,28} dans les années 80. Les travaux de ces chercheurs ont porté sur la réaction de Diels-Alder en milieu aqueux. R. Breslow a montré dans un premier temps que la réaction entre le 9-(hydroxyméthyl)anthracène et le *N*-éthylmaléimide (**Figure 2**) était plus rapide dans l'eau que dans des solvants organiques. En effet, la constante de vitesse de la réaction dans l'eau est plus de 200 fois plus grande que dans l'acétonitrile ($22600 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ dans l'eau contre $107 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ dans l'acétonitrile). Il explique ce phénomène par l'effet hydrophobe qui fait en sorte que dans l'eau, les molécules non polaires se regroupent pour diminuer la surface de contact entre ces dernières et l'eau.^{24,29} Il s'agit du même phénomène qui conduit à la formation des micelles de molécules amphiphiles.

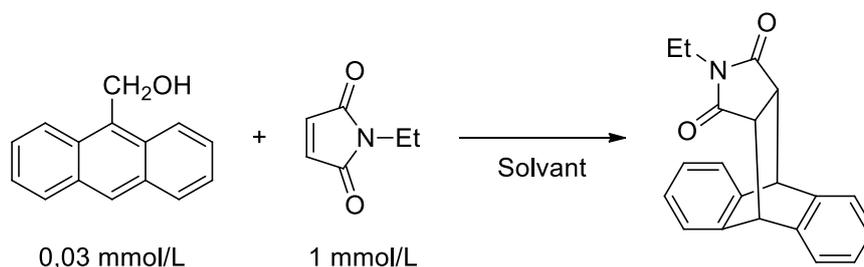


Figure 2 : Réaction de Diels-Alder entre le 9-(hydroxyméthyl)anthracène et le *N*-éthylmaléimide²⁴

Suite à ces résultats, R. Breslow et P. Grieco se sont intéressés au *ratio* endo/exo du produit de la réaction de Diels-Alder et sont tous les deux arrivés à la même conclusion : la réaction de Diels-Alder dans l'eau favorise largement plus la forme endo comparé à la même réaction dans un autre solvant.^{25,27,28} Pour exemple, la réaction entre le cyclopentadiène et la méthylvinylcétone (**Figure 3**) voit son rapport endo/exo passer de 8,5 lorsque la réaction se déroule dans l'éthanol à 21,4 lorsque l'eau est utilisée. La même tendance a été aussi observée

²⁴ D. Rideout et R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 7817.

²⁵ R. Breslow, U. Maitra et D. Rideout, *Tetrahedron Letters*, **1983**, *24*, 1901.

²⁶ R. Breslow et U. Maitra, *Tetrahedron Letters*, **1984**, *25*, 1239.

²⁷ P. Grieco, P. Garner et Z-M. He, *Tetrahedron Letters*, **1983**, *24*, 1897.

²⁸ P. Grieco, K. Yoshida et P. Garner, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 3137.

²⁹ R. Breslow, *Acc. Chem. Res.*, **1991**, *24*, 159.

avec d'autres diénophiles comme le méthylacrylate ou le diméthylmaléate mais avec un écart moins important.²⁵



Figure 3 : Réaction de Diels-Alder entre le cyclopentadiène et la méthylvinylcétone²⁵

Ces chercheurs ont par la suite expliqué ce phénomène par l'effet hydrophobe expliqué plus haut.²⁹ En effet, la forme endo est favorisée lors de cette réaction car étant plus compacte, les molécules prennent donc moins de place dans l'eau.^{26,27}

Suite à ces résultats extrêmement encourageants, des progrès considérables ont été fait pour réaliser en milieu aqueux différents types de réactions fréquemment utilisées en chimie organique. Ainsi, voici une liste non exhaustive de quelques réactions qu'il est possible de mettre en œuvre dans l'eau :

➤ Réactions d'aldolisation (**Figure 4**)^{30,31,32}

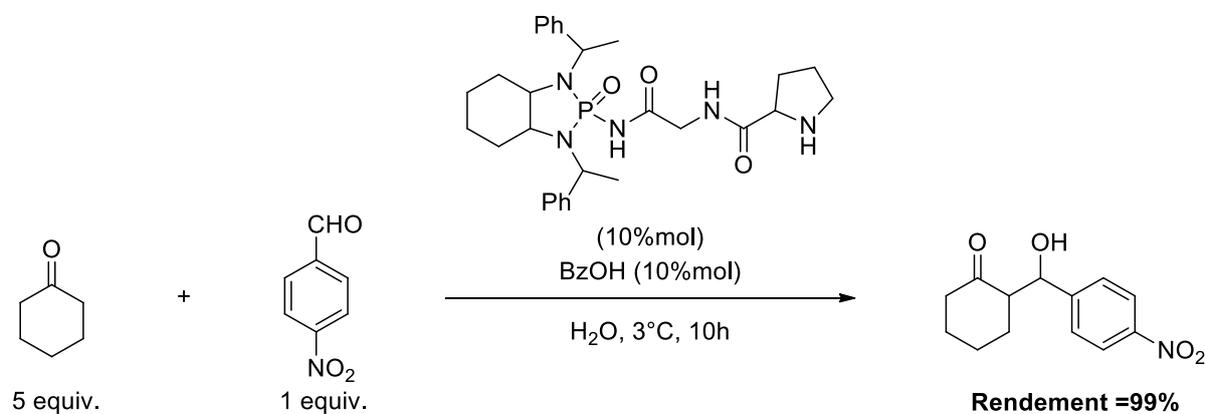


Figure 4 : Réaction d'aldolisation dans l'eau³⁰

³⁰ C. Cruz-Hernandez, P. Hernandez-Gonzalez et E. Juaristi, *Synthesis*, **2018**, 50, 3445.

³¹ T. Yorulmaz, F. Aydogan et C. Yolacan, *Synthetic Communications*, **2017**, 47, 78.

³² T. Darbre et M. Machuqueiro, *Chem. Commun.*, **2013**, 1090.

➤ Réactions de métathèse (**Figure 5**)^{33,34}

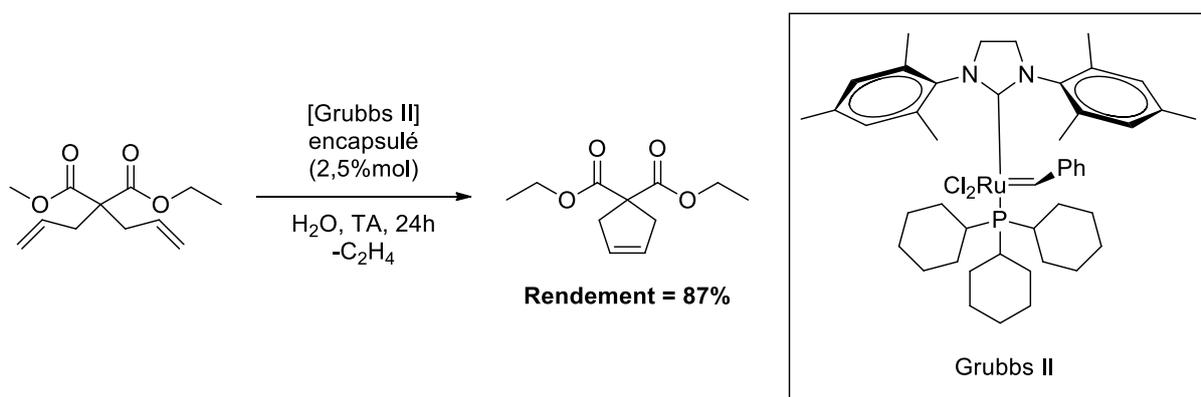


Figure 5 : Réaction de métathèse dans l'eau³⁴

➤ Réactions de Suzuki (**Figure 6**)^{35,36}

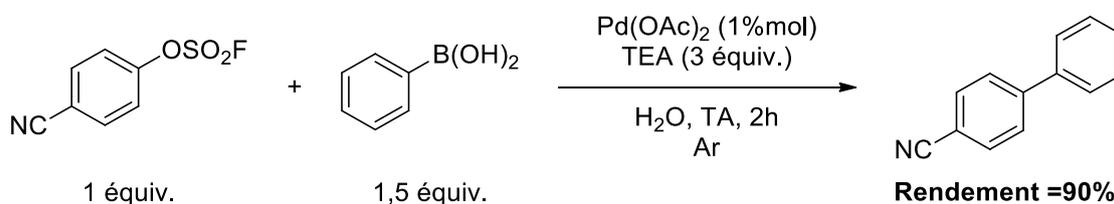


Figure 6 : Réaction de Suzuki dans l'eau³⁶

La plupart de ces réactions utilisent des catalyseurs organométalliques ou bien des acides de Lewis à base de métaux. Leur utilisation ne respecte donc pas totalement les principes de la chimie verte ; en effet, les métaux utilisés sont pour la plupart toxiques pour l'Homme et/ou pour l'environnement et sont relativement coûteux.

L'organocatalyse apporte une très bonne alternative à ces catalyseurs car l'un de ses avantages est justement de ne pas utiliser d'atome métallique toxique.

³³ S. Hong et R. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 3508.

³⁴ J. Pauly, H. Groger et A. Patel, *Green Chem.*, **2018**, 20, 5179.

³⁵ I. Sarvi, M. Gholiadeh et M. Izadyar, *Catal. Lett.*, **2017**, 147, 1162.

³⁶ Q. Liang, P. Xing, Z. Huang, J. Dong, K. Sharpless, X. Li et B. Jiang, *Org. Lett.*, **2015**, 17, 1942.

1.4. L'organocatalyse : « La troisième branche de la catalyse »¹⁶

1.4.1. Introduction

L'organocatalyse est définie comme étant : « l'accélération de réactions chimiques par ajout d'une quantité sous-stœchiométrique d'un composé organique qui ne contient pas d'atome métallique ».³⁷ Les premiers travaux concernant l'organocatalyse remontent aux années 1912 avec G. Bredig et P. Fiske³⁸ qui ont obtenu de bons résultats pour la formation de cyanhydrines optiquement actives mais avec une faible énantiosélectivité. Ce n'est qu'en 1960 que de nouveaux travaux réalisés par H. Pracejus ont montré des résultats significatifs avec une sélectivité importante pour la méthanolyse du phénylméthylcétène.³⁹

Eclipsée un temps par le développement des catalyseurs organométalliques dans les années 1960, l'organocatalyse a fait un grand retour au début des années 2000 grâce à ses avantages considérables ; depuis elle ne cesse d'intéresser les chercheurs comme le montre l'évolution dans le temps des publications sur le sujet reprise dans la **Figure 7**. L'organocatalyse a alors été considérée comme étant une des branches majeures de la catalyse énantiosélective aux côtés de la catalyse organométallique et de la catalyse enzymatique.^{16,40}

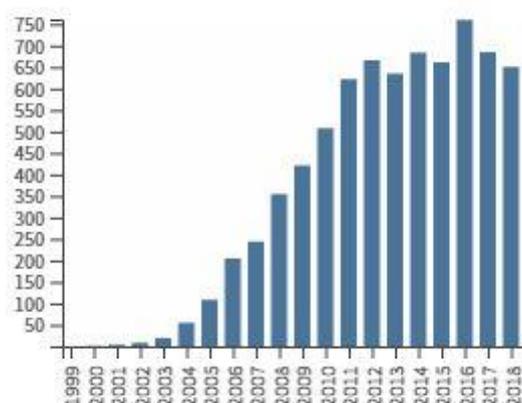


Figure 7 : Evolution du nombre de publications portant sur l'organocatalyse entre 1999 et 2018⁴¹

Pour ce qui est des bénéfices de l'organocatalyse au regard de la chimie verte, on peut citer :^{3,42}

³⁷ P. Dalko et L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 5138.

³⁸ G. Bredig et P. Fiske, *P. S. Biohem. Z.*, **1912**, *46*, 7.

³⁹ H. Pracejus, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1960**, *634*, 9.

⁴⁰ D. MacMillan, *Nature*, **2008**, *455*, 304.

⁴¹ Données obtenues sur « Web of science » (consulté le 18/03/2019).

⁴² V. Oliveira, M. Cardoso et L. Forenzi, *Catalysts*, **2018**, *8*, 605.

- La possibilité de faire de la chimie régio-, diastéro- ou énantiosélective à l'aide d'organocatalyseurs.
- La résistance des organocatalyseurs à l'humidité et à l'oxygène. De ce fait, il n'est pas nécessaire de mettre en place des montages anhydres ou sous gaz inerte, ni d'utiliser des solvants anhydres.
- Le faible coût et la disponibilité des organocatalyseurs. En effet, la plupart des organocatalyseurs sont déjà présents naturellement sous la forme d'un seul énantiomère comme par exemple les dérivés d'acide aminés.
- La faible (voire absence de) toxicité des organocatalyseurs comparée aux catalyseurs organométalliques du point de vue environnemental et humain.

Tous ces aspects ont ainsi participé au développement de l'organocatalyse. Cette étude bibliographique portera dans un premier temps sur l'organocatalyse en milieu organique classique, puis dans un but d'amélioration, nous verrons qu'il est possible de réaliser des réactions d'organocatalyse dans l'eau ; enfin, nous terminerons sur le cas particulier des imidazolidinones qui sont les molécules mises en œuvre dans ce travail de thèse.

1.4.2. Les débuts de l'organocatalyse en milieu organique

Dans les années 1970, les chercheurs Z. Hajos et D. Parrish ont mis en place une réaction organocatalysée qui porte aujourd'hui leur nom (réaction de Hajos-Parrish) et qui utilise la *L*-Proline comme organocatalyseur (**Figure 8**).^{43,44,45}

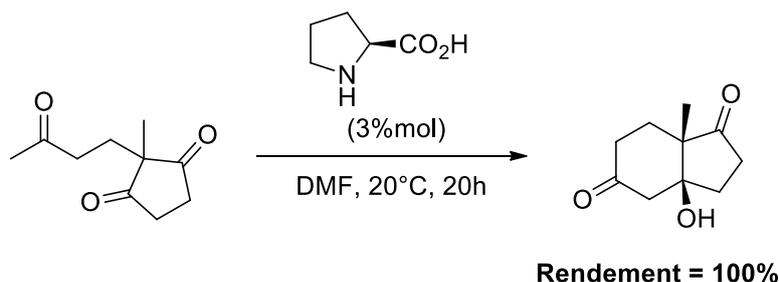


Figure 8 : Réaction de Hajos-Parrish organocatalysée par la *L*-Proline⁴³

Par la suite, plusieurs acides aminés représentés sur la **Figure 9** ont été utilisés en tant qu'organocatalyseurs stéréo-sélectifs par U. Eder pour la cyclisation de stéroïdes par la

⁴³ Z. Hajos et D. Parrish, *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 1615.

⁴⁴ Z. Hajos et D. Parrish, **1971**, Brevet DE 2102623.

⁴⁵ Z. Hajos et D. Parrish, **1970**, Brevet US 3975442.

réaction de Hajos-Parrish.⁴⁶ Ces réactions se déroulaient alors dans l'acétonitrile, le DMF ou encore l'acide acétique pour des rendements allant de 55 à 87%.

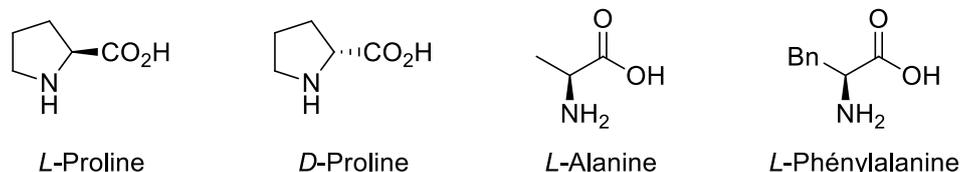


Figure 9 : Acides aminés utilisés comme organocatalyseurs pour la réaction de Hajos-Parrish⁴⁶

Cependant, bien que les résultats de ces catalyseurs semblaient être prometteurs, il n'y a pas eu réellement d'engouement pour l'organocatalyse à cette époque. Ce n'est que plus tard, à la fin des années 90, que l'organocatalyse va être de nouveau envisagée avec par exemple des réactions d'époxydation. Les chercheurs Y. Tu,⁴⁷ D. Yang,^{48,49} S. Denmark⁵⁰ et H. Tian⁵¹ ont ainsi réalisé des réactions d'époxydation d'oléfines énantiosélectives catalysées par des cétones dans un mélange acétonitrile-eau.

Les organocatalyseurs employés étaient alors plus complexes que de simples acides aminés et nécessitaient plusieurs étapes de synthèse (**Figure 10**).

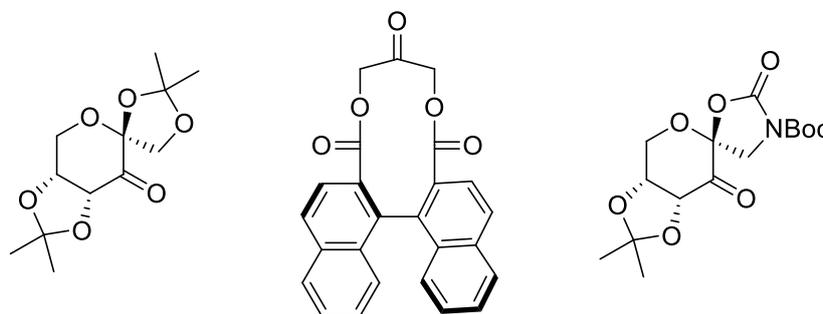


Figure 10 : Organocatalyseurs utilisés pour des réactions d'époxydation^{47,48,51}

Par exemple, la réaction d'époxydation organocatalysée représentée sur la **Figure 11** permet d'obtenir l'époxyde désiré avec un bon rendement (95%) et un excès énantiomérique raisonnable (76%).

⁴⁶ U. Eder, G. Sauer et R. Wiechart, *Angew. Chem. Internat. Edit.*, **1971**, 10, 496.

⁴⁷ Y. Tu, Z-X. Wang et Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 9806.

⁴⁸ D. Yang, Y-C. Yip, M-W. Tang, M-K. Wong, J-H. Zheng et K-K. Cheung, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 491.

⁴⁹ D. Yang, M-K. Wong, Y-C. Yip, X-C. Wang, M-W. Tang, J-H. Zheng et K-K. Cheung, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 5943.

⁵⁰ S. Denmark, A. Wu, C. Crudden et H. Matsuhashi, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 8288.

⁵¹ H. Tian, X. She, L. Shu, H. Yu et Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 11551.

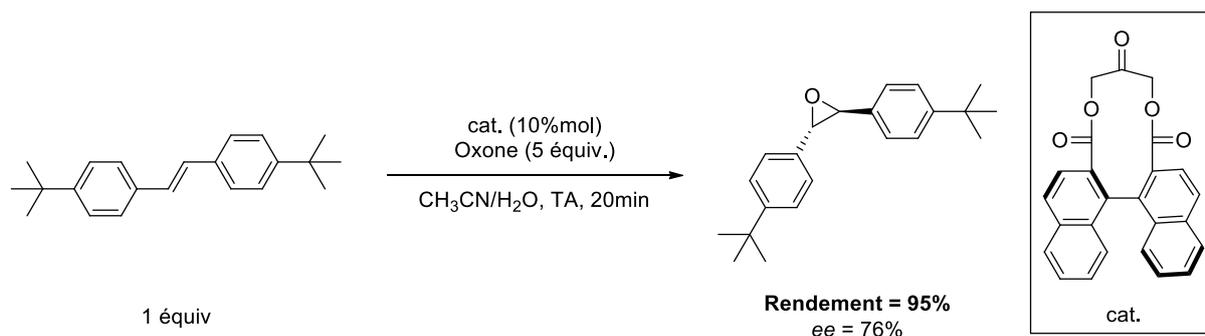


Figure 11 : Réaction d'époxydation organocatalysée

Par la suite, les premières réactions organocatalysées par des liaisons hydrogène (acides de Brønsted) sont apparues suite aux travaux de M. Lipton,^{52,53} E. Corey⁵⁴ et E. Jacobsen^{55,56,57,58,59} lors de réactions de Strecker. M. Lipton a développé un dipeptide comme organocatalyseur composé de phénylalanine et d'arginine pour réaliser la réaction de Strecker dans le méthanol avec d'excellents résultats (**Figure 12**).

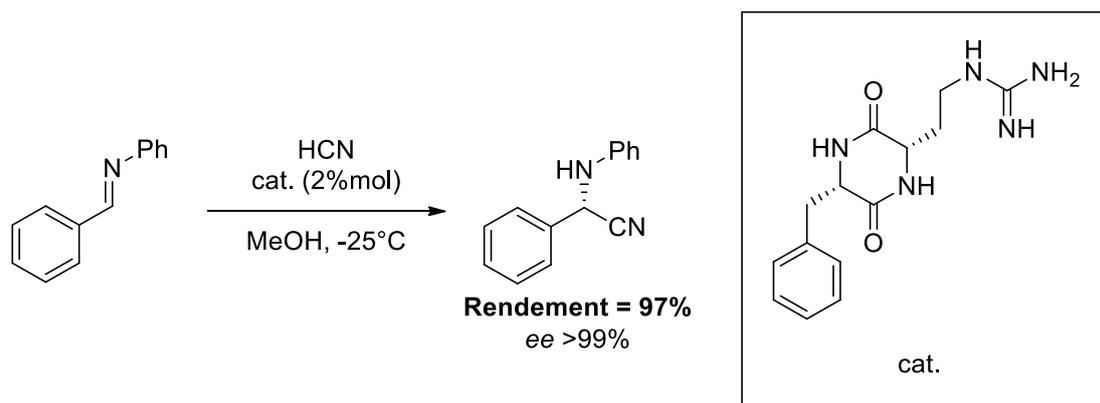


Figure 12 : Réaction de Strecker développée par M. Lipton⁵³

Les travaux de E. Jacobsen ont permis quant à eux de développer un nouvel organocatalyseur pour la réaction de Strecker. Cet organocatalyseur est plus général que celui de M. Lipton car il permet de catalyser la formation d'imines aliphatiques et aromatiques avec une excellente sélectivité (**Figure 13**).⁵⁵

⁵² M. Iyer, K. Gigstad, N. Namdev et M. Lipton, *Amino Acids*, **1996**, 11, 259.

⁵³ M. Iyer, K. Gigstad, N. Namdev et M. Lipton, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 4910.

⁵⁴ E. Corey et M. Grogan, *Org. Lett.*, **1999**, 1, 157.

⁵⁵ M. Sigman et E. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 4901.

⁵⁶ M. Sigman, P. Vachal et E. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 1279.

⁵⁷ J. Su, P. Vachal et E. Jacobsen, *Adv. Synth. Catal.*, **2001**, 343, 197.

⁵⁸ P. Vachal et E. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 10012.

⁵⁹ A. Wenzel, M. Lalonde et E. Jacobsen, *Synlett*, **2003**, 12, 1919.

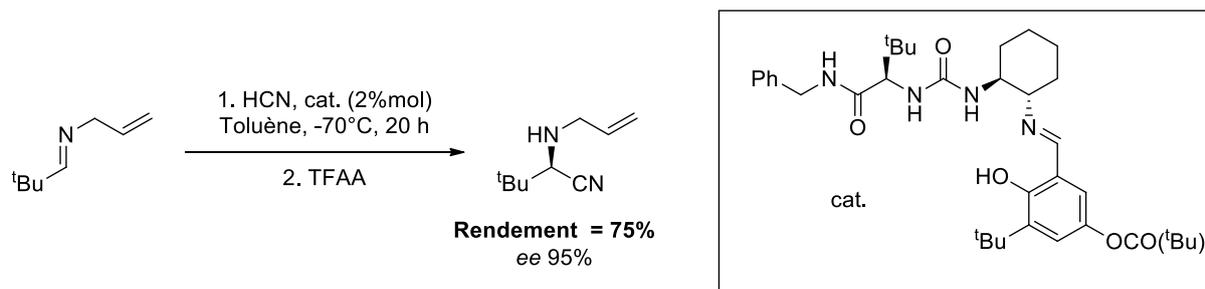


Figure 13 : Réaction de Strecker développée par E. Jacobsen⁵⁶

Ainsi nous voyons à travers tous ces exemples que l'organocatalyse a su faire ses preuves et éveiller la curiosité des scientifiques au vu des très bons résultats obtenus tant en terme de rendement qu'en terme de stéréo-sélectivité sur des réactions très variées du domaine de la chimie organique.

Cependant, du point de vue de la chimie verte, même si l'organocatalyse répond à certains de ses principes, l'utilisation de solvants organiques toxiques reste prépondérante. Etant donné que contrairement aux catalyseurs organométalliques, les organocatalyseurs supportent la présence d'eau dans le milieu réactionnel, des travaux ont alors été menés pour étudier leur utilisation dans l'eau⁶⁰ et les résultats obtenus ont permis le développement de plusieurs réactions.

1.4.3. Les réactions organocatalysées en milieu aqueux.

En introduction à ce paragraphe, il convient de clarifier le vocabulaire utilisé pour décrire les réactions qui se déroulent en milieu aqueux. En effet, avec le développement de l'organocatalyse dans l'eau, des discussions ont été entamées pour déterminer quelle terminologie utiliser. En anglais, des différences ont été apportées selon le terme : « on water », « in water » ou « in the presence of water ».

En 2005, K. Sharpless définit le terme « on water » pour des réactions agitées dans lesquelles, bien que les composés ne soient pas solubles dans l'eau, l'agitation permet une accélération de la vitesse de la réaction ou une meilleure sélectivité comparativement à la même réaction en solvant organique.^{61,62}

⁶⁰ M. Raj et V. Singh, *Chem. Comm.*, **2009**, 6687.

⁶¹ S. Narayan, J. Muldoon, M. Finn, V. Fokin, H. Kolb et K. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 3275.

⁶² A. Chanda et V. Folkin, *Chem. Rev.*, **2009**, 109, 725.

En 2006, Y. Hayashi s'est posé la question de la différence entre « in water » et « in the presence of water ». ⁶³ Il propose alors de différencier ces termes en utilisant le terme « in water » pour des réactions se déroulant uniquement dans l'eau et pour lesquelles tous les composés sont dissous en une seule phase homogène.

Le terme « in the presence of water » sera quant à lui utilisé pour des réactions pour lesquelles les composés sont dissous dans une phase organique et l'eau, présente dans une seconde phase, a une influence sur la réaction se déroulant dans la phase organique. De ce fait, les réactions « on water » sont un cas particulier des réactions « in the presence of water ».

Avec la définition de ces trois termes, il n'y a donc que très peu de réactions organocatalysées qui se déroulent selon la terminologie « in water » à cause des problèmes de solubilité totale des composés organiques dans l'eau. ^{64,65}

Une dernière définition est donnée par M. Raj et V. Singh où il est proposé de mettre en commun les précédentes définitions de « on water » et « in water » pour ne parler que de réactions « in water » lorsque la réaction se déroule dans l'eau, sans ajout de solvant organique et indifféremment du fait qu'elle soit réalisée en milieu homogène ou hétérogène. ⁶⁰ C'est cette définition qui sera utilisée dans cette thèse lorsqu'il sera mentionné le terme de « réaction dans l'eau ».

Par la suite, seules les réactions organocatalysées dans l'eau pour la formation de liaisons C-C asymétriques seront abordées. En effet ce sont des réactions importantes en chimie organique et classiquement réalisées en laboratoire. Le premier exemple va porter sur la réaction d'aldolisation qui est la principale réaction pour la formation de fonctions de β -hydroxycarbonyles. ⁶⁶

Après son utilisation pour la réaction de Hajos-Parrish, la *L*-Proline a été de nouveau utilisée pour la première fois comme organocatalyseur dans des réactions d'aldolisation par B. List *et al.* (**Figure 14**). ⁶⁷

⁶³ Y. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 8103.

⁶⁴ S. Aratke, T. Itoh, T. Okano, T. Usui, M. Shoji et Y. Hayashi, *Chem. Commun.*, **2007**, 2524.

⁶⁵ M. Gruttadauria, *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, 351, 33.

⁶⁶ K. Bhowmick et T. Chanda, *Asymmetric Organocatalysis in aqueous media*, John Wiley & Sons Ltd., **2018**.

⁶⁷ B. List, R. Lerner et C. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 2395.

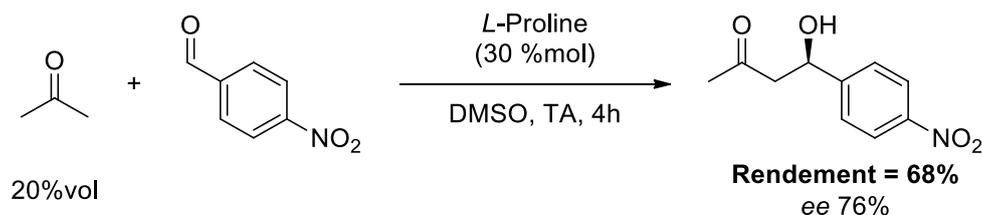


Figure 14 : Réaction d'aldolisation avec la L-Proline dans le DMSO⁶⁷

Par la suite, P. Pihko *et al.* ont repris cette réaction dans le DMF (**Figure 15**) et ils ont remarqué que l'ajout d'une certaine quantité d'eau dans le DMF améliore le rendement et la stéréosélectivité de la réaction (**Tableau 1**).^{68,69}

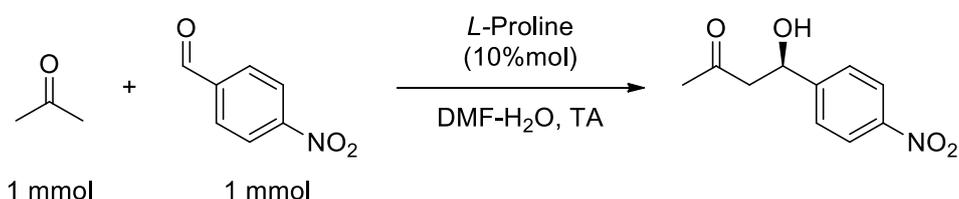


Figure 15 : Réaction d'aldolisation entre l'acétone et le *p*-nitrobenzaldehyde dans le DMF⁶⁸

Entrée	Temps (jours)	Eau ajoutée (équiv.)	Rendement (%)	ee (%)
1	6	0	10	58
2	3	0,5	20	65
3	3	1	24	69
4	3	2	27	68
5	3	3	32	69
6	3	5	41	66
7	3	10	78	47
8	3	15	52	47

Tableau 1 : Résultats en fonction de la quantité d'eau ajoutée⁶⁸

Cependant, il semble y avoir un maximum de rendement qui correspond à l'entrée 7 du **Tableau 1** pour 10 équivalents d'eau ; au-delà, le rendement commence à chuter. D'autres tests ont montré que lorsque la proline est utilisée comme organocatalyseur dans l'eau pure,

⁶⁸ A. Nyberg, A. Usano et P. Pihko, *Synlett*, **2004**, *11*, 1891.

⁶⁹ P. Pihko, K. Laurikainen, A. Usano, A. Nyberg et J. Kaavi, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 317.

les résultats sont médiocres,^{65,70} en effet, au-delà d'une certaine quantité, l'eau a pour effet de baisser la nucléophilie de la proline.⁷¹

Néanmoins, il a été remarqué que certains dérivés de la proline ne se comportent pas de la même manière et permettent de réaliser des réactions d'aldolisation dans l'eau. Ces dérivés peuvent être classés en trois groupes (**Figure 16**).

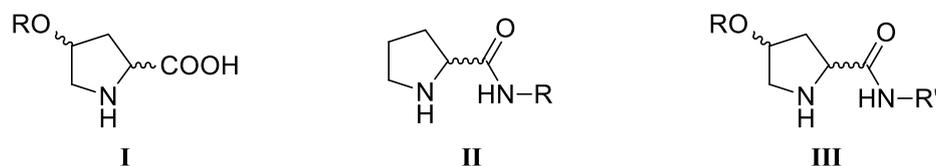


Figure 16 : Principaux types des dérivés de la proline⁶⁵

Le groupe **I** rassemble les dérivés fonctionnalisés au niveau du groupement hydroxyle de la 4-hydroxyproline ; le groupe **II** réunit les dérivés fonctionnalisés au niveau du groupement amide de la prolinamide ; enfin le groupe **III**, qui peut être considéré comme une combinaison des deux premiers groupes, centralise les dérivés fonctionnalisés à la fois au niveau du groupement hydroxyle et aussi au niveau du groupement amide de la 4-hydroxyprolinamide.

Y. Hayashi *et al.*⁷² ont développé plusieurs catalyseurs du groupe **I** par silylation de la 4-hydroxyproline avec le groupement TBS, TBDPS ou TIPS. Ces catalyseurs ont par la suite été utilisés pour l'aldolisation entre la cyclohexanone et le benzaldéhyde (**Figure 17**) donnant d'excellents résultats (**Tableau 2**).

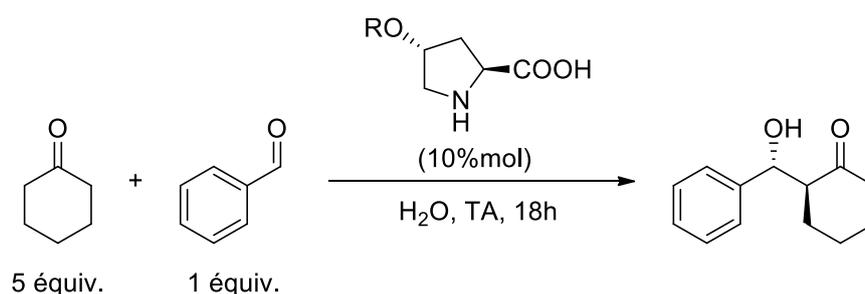


Figure 17 : Réaction d'aldolisation organocatalysée par un dérivé silylé de la 4-hydroxyproline⁷²

⁷⁰ N. Mase et C. Barbas III, *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, 8, 4043.

⁷¹ Y. Nobakht et N. Arshadi, *Journal of Molecular Modeling*, **2018**, 24, 334.

⁷² Y. Hayashi, T. Sumiya, J. Takahashi, H. Gotoh, T. Urushima et M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 958.

Entrée	R=	Rendement (%)	ee (%)
1	H	<5	-
2	TBS	61	>99
3	TIPS	71	>99
4	TBDPS	78	>99

Tableau 2 : Résultats en fonction du groupement R du catalyseur⁷²

L'entrée 1 du **Tableau 2** montre que la réaction avec la 4-hydroxyproline ne fonctionne pas comparée à celles utilisant ses dérivés silylés (entrées 2 à 4 du **Tableau 2**). D'autre part on peut voir que les catalyseurs qui possèdent des dérivés silylés mènent tous à un excellent excès énantiomérique (supérieur à 99%) et que c'est avec le groupement TBDPS que la réaction a le meilleur rendement (entrée 4 du **Tableau 2**). Avec ce catalyseur, Y. Hayashi *et al.* ont alors réalisé différentes aldolisations avec des cétones cycliques ou aliphatiques et des aldéhydes aromatiques ou non, pour des rendements et des excès énantiomériques très bons.

Les dérivés de proline les plus utilisés pour les réactions d'aldolisation sont les catalyseurs appartenant au groupe **II** (les dérivés de la prolinamide). En 2017, T. Yorulmaz *et al.*⁷³ ont synthétisé des diamides dérivés de la prolinamide pour réaliser des réactions d'aldolisation. Après une synthèse en 5 étapes qui démarre avec la proline, ils ont été capables de créer 6 organocatalyseurs et de les tester en présence d'un co-catalyseur lors de la réaction d'aldolisation entre la cyclohexanone et le *p*-nitrobenzaldehyde dans l'eau et dans un solvant organique. Les rendements ont été bien meilleurs dans l'eau avec également une meilleure énantiosélectivité. Par la suite, une fois le meilleur organocatalyseur identifié, il a été utilisé pour différentes réactions d'aldolisation (**Figure 18**) avec les résultats présentés dans le **Tableau 3**.

⁷³ T. Yorulmaz, F. Aydogan et C. Yolacan, *Synthetic Communications*, **2017**, 47, 78.

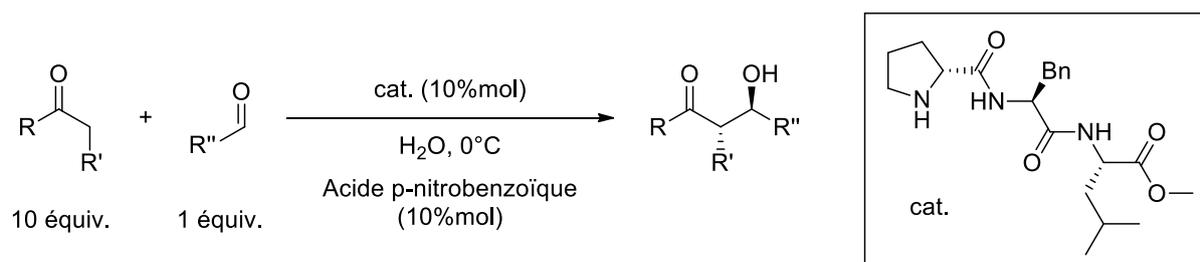


Figure 18 : Réaction d'aldolisation organocatalysée par un dérivé de la prolinamide⁷³

Entrée	Cétone	Aldéhyde	Temps (h)	Rendement (%)	ee (%)
1	Cyclohexanone	4-nitrobenzaldéhyde	48	92	99
2	Cyclohexanone	4-cyanobenzaldéhyde	24	87	91
3	Cyclohexanone	4-bromobenzaldéhyde	48	95	98
4	Cyclopentanone	4-nitrobenzaldéhyde	48	65	98

Tableau 3 : Résultats en fonction de la cétone et de l'aldéhyde utilisés⁷³

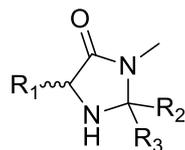
Cet organocatalyseur permet de faire des aldolisations en présence d'un co-catalyseur (ici l'acide *p*-nitrobenzoïque) avec de très bons résultats. Le meilleur rendement (92%) étant obtenu pour l'entrée 1 du **Tableau 3** avec la cyclohexanone et le 4-nitrobenzaldéhyde. En faisant varier l'aldéhyde (entrées 2 et 3 du **Tableau 3**), les résultats sont tout aussi satisfaisants ; cependant lorsque la cyclohexanone est remplacée par la cyclopentanone (entrée 4 du **Tableau 3**), bien que le rendement reste excellent (98%), l'excès énantiomérique est moins bon (65%).

Ces exemples montrent ainsi que les dérivés de la proline peuvent être d'excellents organocatalyseurs. Nous allons maintenant voir que d'autres petites molécules organiques cycliques peuvent aussi présenter une activité catalytique intéressante.

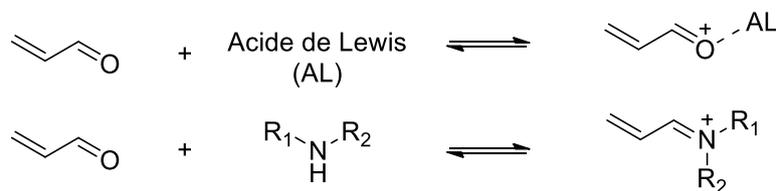
1.4.4. La particularité des imidazolidinones de D. MacMillan.

1.4.4.1. Utilisation avec les aldéhydes α,β -insaturés.

Les imidazolidinones sont des organocatalyseurs qui ont été développées en 2000 par le groupe de D. MacMillan. Ce sont des molécules cycliques possédant entre autre une fonction amine, une fonction amide ainsi qu'un centre asymétrique (**Figure 19**).

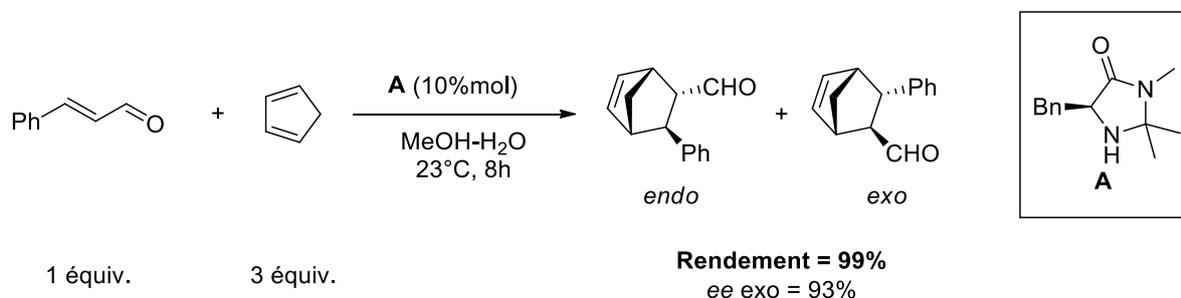
**Figure 19** : Forme générale des imidazolidinones

Leur développement est basé sur le fait que les amines chirales peuvent être utilisées comme des catalyseurs énantiosélectifs qui agissent sur des aldéhydes ou des amines α,β -insaturées de la même manière que des acides de Lewis ; c'est-à-dire qu'elles provoquent une baisse de l'énergie de l'orbitale moléculaire la plus basse vacante (BV) et qu'il y a une certaine labilité du catalyseur qui permet son renouvellement.⁴ Les amines ainsi utilisées forment, comme intermédiaire, un ion iminium (**Figure 20**). Ce mécanisme repose donc sur l'activation de l'iminium.

**Figure 20** : Schématisation de l'activation de l'iminium⁴

Il est donc possible de remplacer des acides de Lewis utilisant des métaux parfois toxiques pour l'Homme et/ou pour l'environnement par des molécules organiques présentant une fonction amine telles que les imidazolidinones.

Dans ce contexte, K. Ahrendt *et al.*⁴ ont réalisé en 2000 une réaction de Diels-Alder entre le cyclopentadiène et le cinnamaldehyde en présence de l'imidazolidinone **A** (**Figure 21**).

**Figure 21** : Réaction de Diels-Alder avec une imidazolidinone⁴

C'est alors la première fois qu'une réaction de Diels-Alder est réalisée en utilisant un catalyseur organique avec une fonction amine. Ainsi, l'excellent rendement de cette réaction (99%) a montré que l'imidazolidinone en quantité catalytique a bien un rôle semblable à un acide de Lewis en permettant la formation d'un ion iminium.

Le catalyseur **A** utilisé lors de la synthèse illustrée sur la **Figure 21** est la première imidazolidinone développée par le groupe de D. MacMillan que l'on peut appeler imidazolidinone de première génération. Pour le choix de la structure de cette molécule, ils se sont imposés les contraintes suivantes :⁷⁴

- L'amine chirale doit former de manière efficace et réversible l'ion iminium.
- Il doit y avoir un contrôle important de la géométrie de l'ion iminium.
- Il doit également y avoir un contrôle de l'énantiosélectivité de la réaction.
- L'imidazolidinone doit pouvoir être synthétisée et utilisée de manière simple.

Comme le montrent les résultats de l'utilisation de l'imidazolidinone de première génération lors de la réaction de Diels-Alder présentée plus haut, l'organocatalyseur remplit ces quatre critères. L'énantiosélectivité de la réaction vient de la présence du groupement benzyle, encombrant, qui empêche l'attaque par la face Si de l'ion iminium (**Figure 22**).

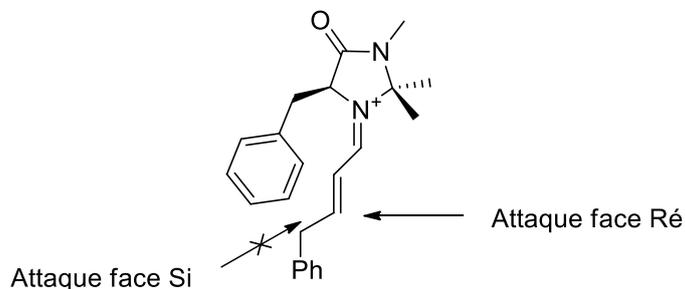


Figure 22 : Sites d'attaques de l'ion iminium première génération⁷⁴

Suite à ces résultats encourageants, l'imidazolidinone de première génération a été utilisée dans différents types de réactions catalysées :

⁷⁴ G. Lelais et D. MacMillan, *Aldrichimica ACTA*, **2006**, 39, 79.

- La cycloaddition impliquant des nitrones (**Figure 23**).⁷⁵

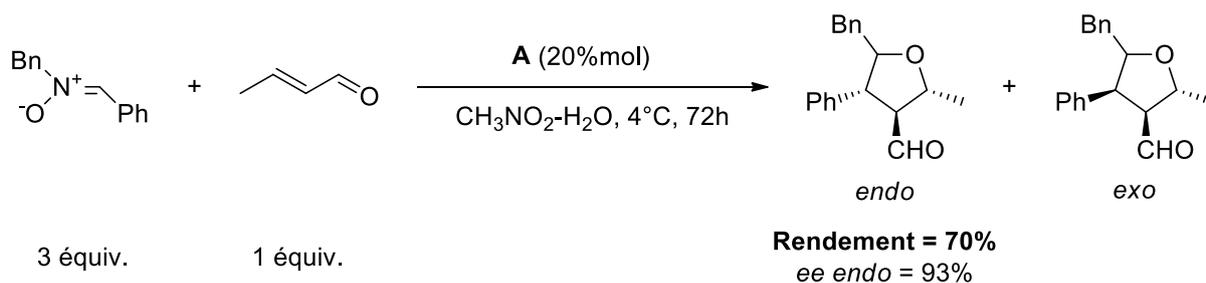


Figure 23 : Réaction de cycloaddition de nitronne utilisant l'imidazolidinone de première génération⁷⁵

Les aldéhydes α,β -insaturés sont en général de mauvais substrats pour ce type de réactions catalysées par des acides de Lewis. En effet, les acides de Lewis ont plutôt tendance à réaliser des liaisons de coordination avec la nitronne ce qui inhibe la réaction ; or l'utilisation d'imidazolidinone contourne cette inhibition en activant préférentiellement l'aldéhyde par la formation de l'ion iminium.⁷⁵

- L'alkylation de Friedel-Craft (**Figure 24**).⁷⁶

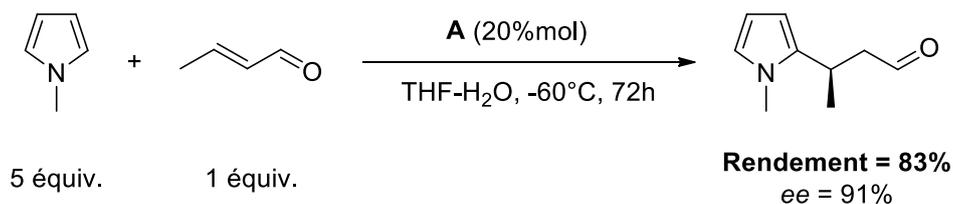


Figure 24 : Alkylation de Friedel-Craft utilisant l'imidazolidinone de première génération⁷⁶

Par la suite, un catalyseur dit de seconde génération (appelé **B**) a été développé (**Figure 25**) pour améliorer encore plus la réactivité et la stéréosélectivité des réactions.

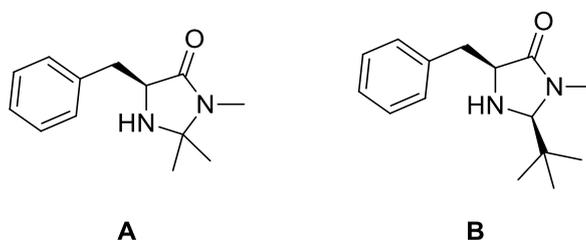


Figure 25 : Imidazolidinones de première (A) et seconde (B) génération

⁷⁵ W. Jen, J. Wiener et D. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 9874.

⁷⁶ N. Paras et D. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 4370.

En effet les deux fonctions méthyles ont été remplacées par une fonction *tert*-butyle et un hydrogène de manière à ce que le *tert*-butyle et le benzyle soient en position *syn*. De ce fait, l'hydrogène étant plus petit que la fonction méthyle présente sur l'imidazolidinone de première génération, l'encombrement stérique est plus faible ce qui facilite la formation de l'ion iminium, donc accélère la réaction. Ainsi l'accessibilité de la face Ré (**Figure 26**) de l'iminium de seconde génération est encore plus grande que celle de la première génération.

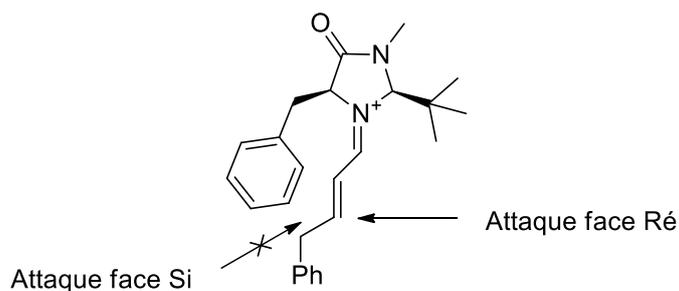


Figure 26 : Sites d'attaques de l'ion iminium seconde génération

L'imidazolidinone de deuxième génération a alors montré son efficacité, notamment, lors de réactions de Diels-Alder⁷⁷ et de Friedel-Craft.^{78,79}

Ainsi, la réaction de Diels-Alder (**Figure 27**) catalysée par l'imidazolidinone **A** donne un rendement de 47% et un excès énantiomérique de 87% ; alors que la même réaction catalysée par l'imidazolidinone **B** a permis d'améliorer les résultats, portant le rendement à 75% et l'excès énantiomérique à 94%.

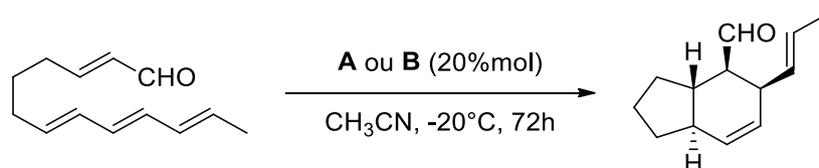


Figure 27 : Réaction de Diels-Alder catalysée par **A** et **B**

Concernant la réaction de Friedel-Craft, l'utilisation de l'imidazolidinone **B** pour la synthèse représentée sur la **Figure 28** conduit à un rendement de 94% et un excès énantiomérique de 99%.

⁷⁷ R. Wilson, W. Jen et D. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 11616.

⁷⁸ J. Austin et D. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 1172.

⁷⁹ N. Paras et D. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 7894.

utilisée pour catalyser la réaction d'aldolisation entre deux molécules de propanal (**Figure 30**).⁸¹

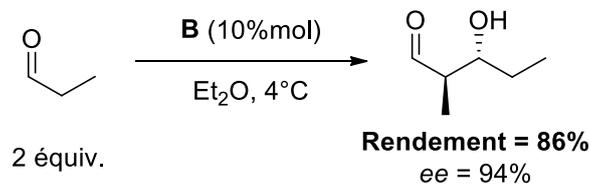


Figure 30 : Réaction d'aldolisation avec l'imidazolidinone⁸¹

Dans cet exemple, la réaction se fait avec un très bon excès énantiomérique (94%) grâce à l'utilisation de l'imidazolidinone **B** qui, en formant l'énamine avec le propanal rend l'attaque en face Si préférentielle (**Figure 31**).

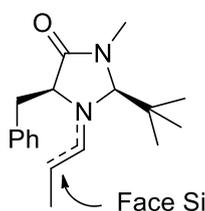


Figure 31 : Attaque en face Si lors de l'aldolisation

➤ Des réactions d'addition de Michael.

B. List et son équipe⁸² se sont intéressés aux réactions d'additions de Michael intramoléculaires utilisant une amine comme catalyseur. Ils ont comparé les résultats obtenus pour la réaction illustrée sur la **Figure 32** avec deux catalyseurs différents : la proline et l'imidazolidinone **A** (**Tableau 4**).

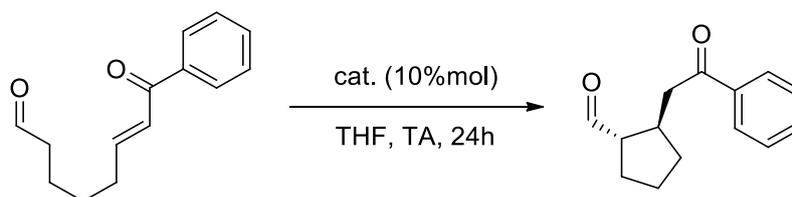


Figure 32 : Réaction d'addition de Michael intramoléculaire⁸²

⁸¹ I. Mangion, A. Northrup et D. MacMillan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 6722.

⁸² M. Hechavarria Fonseca et B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 3958.

Entrée	cat.	Rendement (%)	ee (%)
1	(S)-Proline	85	15
2	A	99	97

Tableau 4 : Influence du catalyseur sur l'addition de Michael intramoléculaire⁸²

Dans les deux cas, le rendement de la réaction est très bon (>85%). Cependant avec la proline (entrée 1 du **Tableau 4**), l'excès énantiomérique de la réaction n'est que de 15%. L'utilisation de l'imidazolidinone lors de cette réaction (entrée 2 du **Tableau 4**) a permis, non seulement d'augmenter le rendement à 99% mais surtout d'augmenter considérablement l'excès énantiomérique, puisque celui-ci atteint alors 97%.

Par la suite c'est S. Gellman et son équipe⁸³ qui ont repris les travaux de B. List pour réaliser des additions de Michael intermoléculaires. Ils ont étudié la réaction illustrée sur la **Figure 33** et ils ont obtenu les meilleurs résultats (rendement de 86% et excès énantiomérique de 90%) avec l'imidazolidinone **C**.

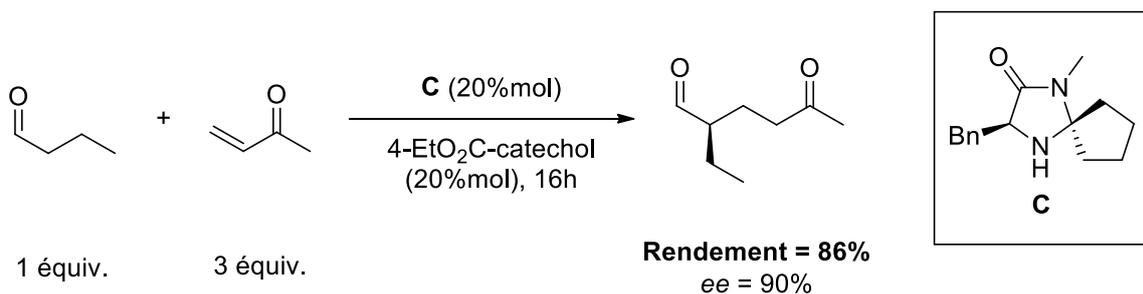


Figure 33 : Réaction d'addition de Michael intermoléculaire⁸³

Les imidazolidinones permettent donc de catalyser un grand nombre de réactions classiquement utilisées en chimie organique pour la formation de liaisons carbone-carbone grâce à la formation d'iminiums ou d'énamines qui réagissent respectivement par leurs orbitales BV ou HO. Ces organocatalyseurs permettent ainsi de contrôler la géométrie de la réaction et donner de très bons excès énantiomériques.

Ainsi, dans cette partie, nous avons pu voir que l'organocatalyse est une branche en plein développement dans la catalyse. Elle permet de catalyser un grand nombre de réactions

⁸³ T. Peelen, Y. Chi et S. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 11598.

avec de très bons rendement mais également de faire de la synthèse énantiosélective et ce, en milieu organique mais aussi dans l'eau.

Néanmoins, toutes les réactions organocatalysées ne peuvent se faire dans l'eau. L'utilisation de tensioactifs peut permettre d'aider les composés organiques à se solubiliser dans l'eau par la formation de micelles. Nous allons donc voir dans un premier temps comment agissent ces tensioactifs puis, dans un second temps, comment ils peuvent intervenir en organocatalyse.

1.5. Les tensioactifs catalyseurs.

1.5.1. Généralités sur les tensioactifs.

Un tensioactif est une molécule amphiphile, c'est-à-dire qu'elle possède deux parties avec des polarités très différentes (**Figure 34**). En effet, une partie de la molécule est très polaire (la tête) alors que l'autre partie est très apolaire (la queue) ; de ce fait la partie polaire aura beaucoup d'affinité avec l'eau (on pourra dire qu'elle est hydrophile ou lipophile), ce qui n'est pas le cas de la partie apolaire qui sera plus soluble dans une phase « huile » (on pourra dire qu'elle est hydrophobe ou lipophile). Grâce à cette structure, les tensioactifs présentent d'intéressantes propriétés, de solubilisation et d'effets sur la tension superficielle entre autres, ce qui leur a valu d'être largement utilisés dans l'industrie chimique.⁸⁴

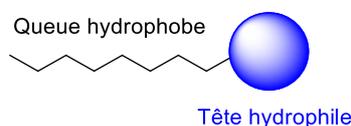


Figure 34 : Représentation schématique d'un tensioactif

En fonction du nombre de groupements hydrophobes et de groupements hydrophiles, il existe plusieurs types de tensioactifs (**Tableau 5**).⁸⁵

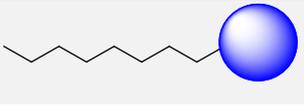
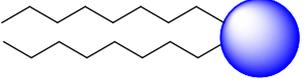
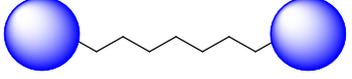
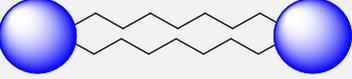
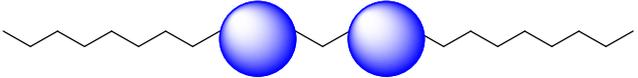
Type	Structure du tensioactif
<i>Monocaténaire</i>	
<i>Bicaténaire</i>	
<i>Tricaténaire</i>	
<i>Bolaforme monocaténaire</i>	
<i>Bolaforme bicaténaire</i>	
<i>Géminés</i>	

Tableau 5 : Types de tensioactifs

⁸⁴ L. Schramm et D. Marrangoni, « Surfactants and their solution: Basic principles », Cambridge University Press, **2000**.

⁸⁵ I. Rico-Lattes, *Actualité Chimique*, **2007**, 305, 3.

Les tensioactifs avec une seule tête polaire sont les plus courants. Ils peuvent présenter une, deux ou trois chaînes apolaires. Ils sont alors respectivement nommés monocaténares, bicaténares ou tricaténares.

Les tensioactifs à deux têtes polaires peuvent être bolaformes avec les têtes polaires aux extrémités d'une chaîne hydrophobe ou géminés avec une courte chaîne carbonée séparant les deux têtes polaires sur lesquelles sont greffées deux chaînes hydrophobes.⁸⁵

Chaque type de tensioactif appartient également à l'une des quatre classes représentées dans le **Tableau 6** en fonction de la charge de la tête polaire.⁸⁶ Ainsi si la tête polaire est chargée négativement, on dira que le tensioactif est anionique ; si elle est chargée positivement, le tensioactif sera dit cationique. Si les deux charges (négatives et positives) sont présentes, le tensioactif est nommé zwitterionique ; et enfin si aucune charge n'est présente le tensioactif sera non ionique.

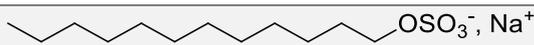
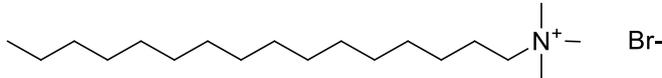
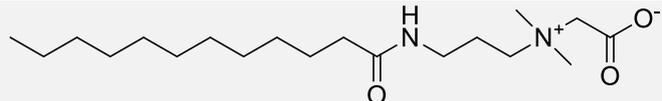
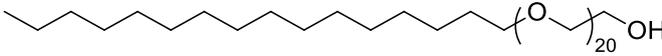
Classe	Charge de la tête polaire	Exemple
Anionique	Négative	 Dodécylsulfate de sodium (SDS)
Cationique	Positive	 Bromure de cétyltriméthylammonium (CTABr)
Zwitterionique	Positive et négative	 Bétaine de cocamidopropyle
Non ionique	Aucune	 Brij-58

Tableau 6 : Classes de tensioactifs

La propriété principale des tensioactifs est leur effet sur la tension de surface entre deux milieux (liquide-liquide, liquide-gaz ou liquide-solide). En effet, l'ajout d'un tensioactif dans un milieu va agir sur cette tension du fait de son caractère amphiphile. Dans le cas d'un milieu eau-air (couramment utilisé), l'ajout de tensioactif dans le milieu va baisser la tension

⁸⁶ M. Rosen, « Surfactants and interfacial phenomena », Wiley-Interscience, 2004.

superficielle (comme par exemple nous l'avons calculé au sein du laboratoire avec le Brij-58 sur la **Figure 35**).

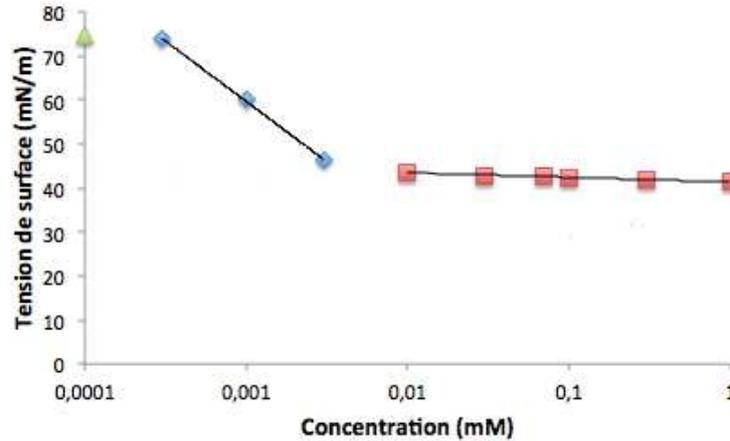


Figure 35 : Evolution de la tension superficielle lors d'ajout de Brij-58

On peut remarquer plusieurs parties sur cette courbe :

- Le point en vert correspond à la tension superficielle de l'eau sans tensioactif (72 mN/m).
- Lorsque du Brij-58 est ajouté, la tension superficielle décroît linéairement avec le logarithme de la concentration en Brij-58 (partie en bleu). Le tensioactif est en partie en solution dans l'eau mais une partie s'adsorbe également à l'interface eau-air.
- A partir d'une certaine concentration, la concentration du Brij-58 n'a plus d'effet sur la tension superficielle (partie en rouge). Cette concentration est appelée concentration micellaire critique (CMC). A partir de cette concentration, la surface de l'eau est saturée en molécules de tensioactifs, le tensioactif en surplus reste en solution et va s'organiser pour minimiser les interactions avec l'eau et sa chaîne hydrophobe.

La CMC dépend de nombreux paramètres mais pour une même classe de tensioactif, le nombre de carbones de la chaîne hydrophobe fait diminuer de manière linéaire le logarithme de la CMC selon la loi de Klevens (**Équation 1**).⁸⁷

⁸⁷ H. Klevens, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **1953**, 30, 74.

$$\log(CMC) = A - BN$$

Équation 1 : Loi de Klevens⁸⁷

Avec

A et B des constantes

N le nombre de carbones

Avant la CMC, les molécules de tensioactifs peuvent remplacer des molécules d'eau à la surface eau-air de manière à ce que la tête polaire hydrophile soit tournée vers les molécules d'eau alors que la chaîne apolaire hydrophobe est dirigée vers l'air pour minimiser le contact entre ces dernières et l'eau. Cela a pour effet de baisser la tension superficielle selon la loi de Gibbs si le tensioactif est non ionique (**Équation 2**).⁸⁸

$$d\gamma = -R \times T \times \Gamma \times d\ln C$$

Équation 2 : Loi de Gibbs⁸⁸

Avec

γ la tension de surface (N/m)

R la constante des gaz parfaits (9,314 J/mol/K)

T la température (K)

Γ l'excès de surface (mol/m²)

C la concentration en tensioactifs (mol/L)

L'intérêt de se placer au-delà de la CMC est de permettre au tensioactif de s'arranger pour former des structures (ou agrégats). Selon la nature du tensioactif, des agrégats de structures différentes peuvent se former ; le calcul du paramètre d'empilement p permet de prédire ces arrangements (**Équation 3**).⁸⁹

$$p = \frac{v}{a_0 \times l_c}$$

Équation 3 : Expression du paramètre d'empilement

⁸⁸ P. Li, Z. Li, H-H. Shen, R. Thomas, J. Penfold et J. Lu, *Langmuir*, **2013**, 29, 9324.

⁸⁹ S. Bitter, M. Kunkel, L. Burkart, A. Mang, R. Winter et S. Polarz, *ACS Omega*, **2018**, 3, 8854.

Avec

p le paramètre d'empilement

v le volume de la chaîne hydrophobe (m^3)

a_0 la surface optimale par molécule (m^2)

l_c la longueur caractéristique de la chaîne carbonée (m)

J. Israelachvili *et al*⁹⁰ ont alors prédit les différentes structures possibles selon la valeur de p (Figure 36) :

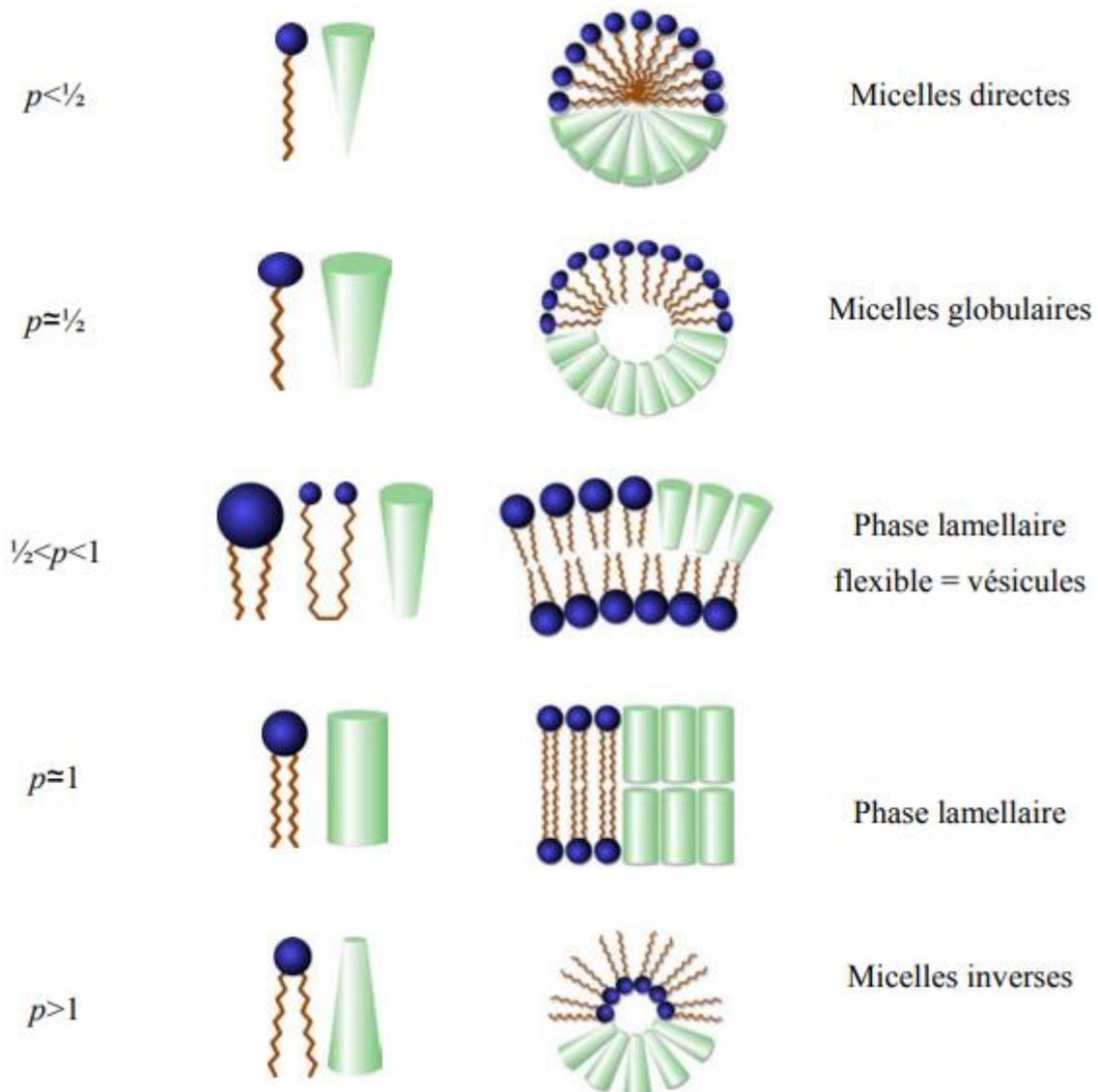


Figure 36 : Structure des agrégats en fonction de la valeur de p (extrait de R. Bordes)⁹¹

⁹⁰ J. Israelachvili, D. Mitchell et B. Ninham, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.*, 1976, 72, 1525.

- Pour $p < 0,5$ les agrégats sont des micelles, ce qui est généralement le cas pour les tensioactifs monocaténaire à large tête polaire. On peut encore distinguer pour $p < 0,33$ les micelles sphériques, des micelles cylindriques pour $0,33 < p < 0,5$.
- Pour $0,5 < p < 1$, les agrégats sont des vésicules sphériques. On rencontre généralement ce cas avec les tensioactifs bolaformes ou bicaténaire à large tête polaire.
- Pour $p \approx 1$, les agrégats s'organisent sous la forme de phases lamellaires (ou bicouches), ce qui est généralement le cas pour les tensioactif bicaténaire.
- Pour $p > 1$, les tensioactifs vont préférentiellement s'organiser sous la forme de micelles inverses, ce qui est généralement le cas des tensioactifs bicaténaire à petite tête polaire.

En combinant la propriété de solubilisation des tensioactifs et leur habilité à former des micelles, il semble alors possible de les utiliser en synthèse organique pour permettre de réaliser des réactions catalysées en milieu aqueux de manière à ce que la réaction se passe au cœur des micelles.

1.5.2. Les réactions à catalyse métallique en milieu micellaire.

1.5.2.1. Le PTS.

Même si nous avons pu voir que des réactions organiques peuvent avoir lieu dans l'eau, une grande partie des composés chimiques restent insolubles dans celle-ci. L'utilisation de tensioactifs pour permettre de solubiliser ces composés dans les micelles peut palier à ce problème et permettre à des réactions de se faire dans l'eau sans ajout de solvant organique. B. Lipshutz et son équipe ont particulièrement travaillé dans ce domaine afin de développer des réactions organiques impliquant l'utilisation de catalyseurs métalliques dans l'eau. Pour cela, ils ont développé un nouveau tensioactif appelé PTS (pour PEG- α -Tocopheryl Sebacate) (**Figure 37**).⁹²

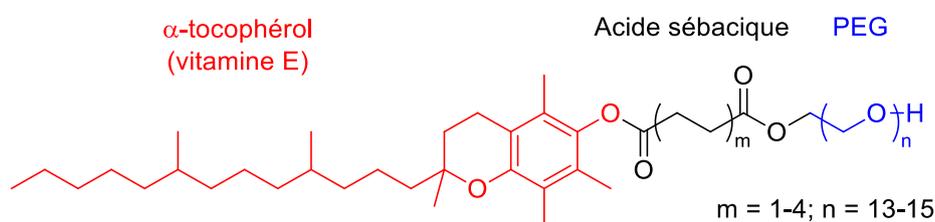


Figure 37 : Représentation du PTS

⁹¹ R. Bordes, « Synthèse, physicochimie et polymérisation de tensioactifs paire d'ions dérivés du norbornène », Thèse soutenue le 19/10/2007.

⁹² B. Lipshutz, G. Aguinaldo, S. Ghorai et K. Voigtritter, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 1325.

Ils ont synthétisé ce tensioactif à partir d' α -tocophérol, d'acide sébacique et de PEG avec différentes longueurs de chaîne carbonée (**Figure 38**).

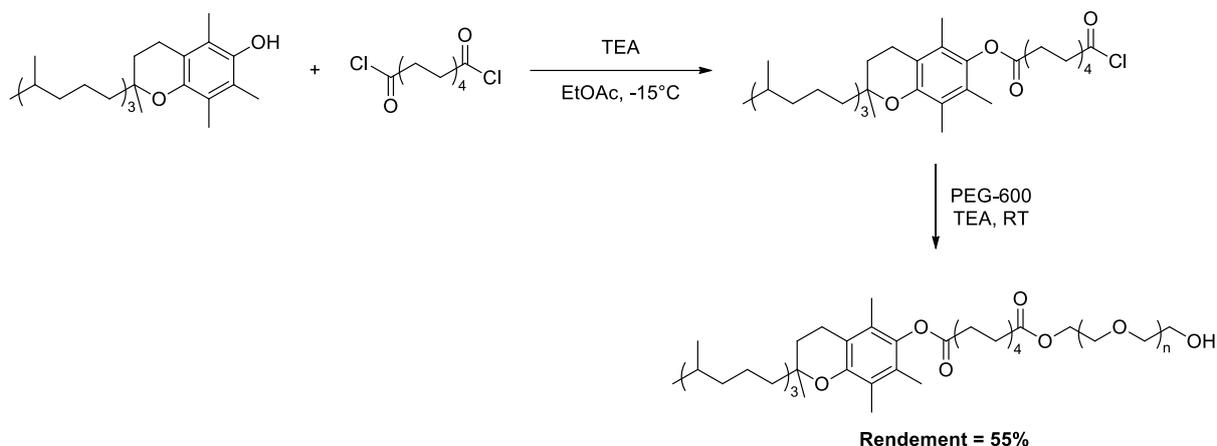


Figure 38 : Schéma de synthèse du PTS⁹³

Le développement du PTS a permis de réaliser dans l'eau :

- Des réactions de métathèses croisées (**Figure 39**).⁹²

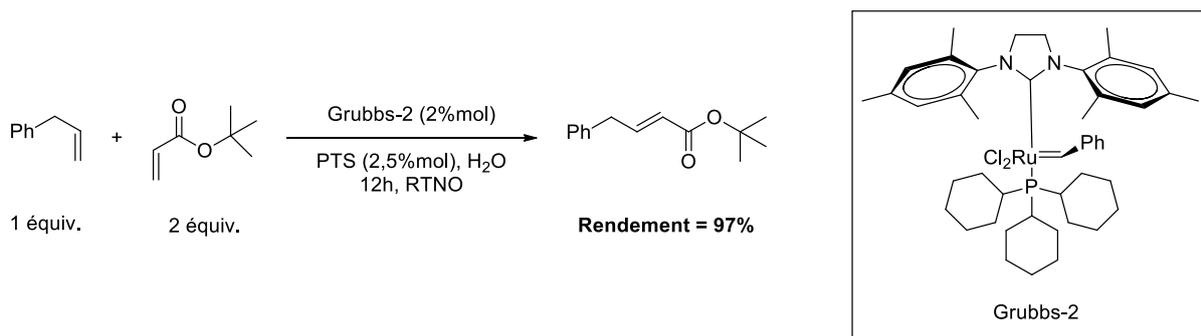
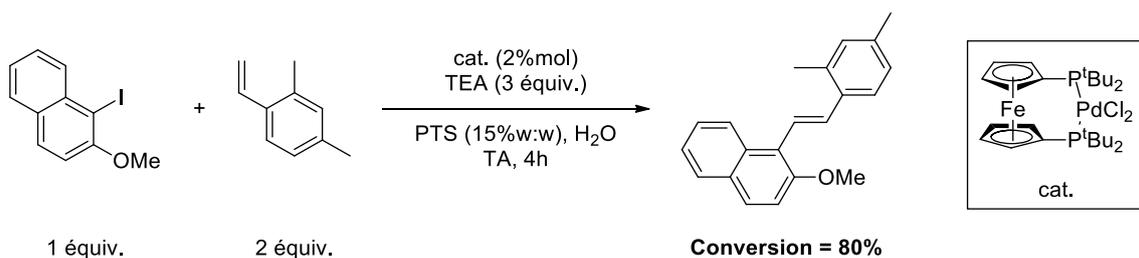


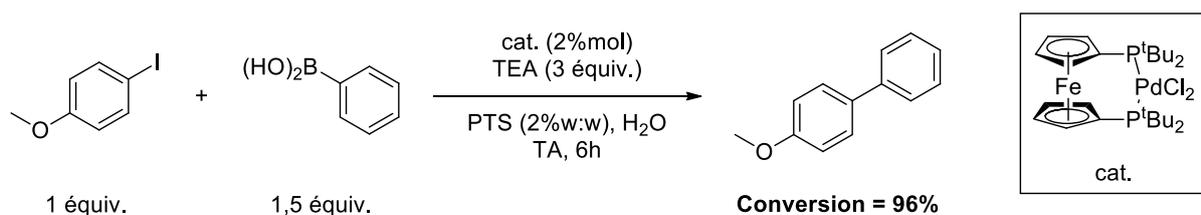
Figure 39 : Réaction de métathèse croisée dans l'eau⁹²

Cette réaction de métathèse a été largement améliorée grâce à l'utilisation de PTS. En effet, lors de cette même réaction sans PTS, le rendement était alors de 71%. Suite à ces résultats, B. Lipshutz a réalisé d'autres réactions de métathèses croisées dans l'eau avec des réactifs très variées et des rendements allant de 55 à 96%.

⁹³ B. Lipshutz, S. Ghorai, A. Abela, R. Moser, T. Nishikata, C. Duplais et A. Krasovskiy, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 4379.

➤ Des réactions de Heck (**Figure 40**).⁹⁴**Figure 40** : Réaction de Heck dans l'eau⁹⁴

Dans ce cas, l'utilisation du tensioactif PTS a permis d'augmenter considérablement la conversion de la réaction passant de 15% dans l'eau pure à 80% avec le PTS. B. Lipshutz *et al.* ont alors élargi à d'autres couplages de Heck entre des iodures d'aryles et des acrylates ou des styrènes, en présence de PTS pour des rendements allant de 77 à 97%.

➤ Réactions de Suzuki-Miyaura (**Figure 41**).^{95,96}**Figure 41** : Réaction de Suzuki-Miyaura dans l'eau⁹⁵

L'ajout de PTS pour cette réaction de Suzuki-Miyaura a permis d'obtenir une conversion à 96% alors que dans l'eau pure sans tensioactif, celle-ci n'était que de 75%. Le PTS a ensuite été utilisé pour ce type de réaction en faisant intervenir une grande variété de réactifs pour des rendements compris entre 76 et 100%.

1.5.2.2. Le TPGS.

Suite aux résultats encourageants obtenus avec ce tensioactif de première génération, B. Lipshutz et son équipe ont développé un autre tensioactif (dit de seconde génération) : le TPGS-750-M car composé de Tocophérol, de PEG-750-M et d'acide Succinique (appelé par la suite TPGS) représenté sur la **Figure 42**.⁹³

⁹⁴ B. Lipshutz et B. Taft, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 1329.⁹⁵ B. Lipshutz, T. Petersen et A. Abela, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 1333.⁹⁶ B. Lipshutz et A. Abela, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 5329.

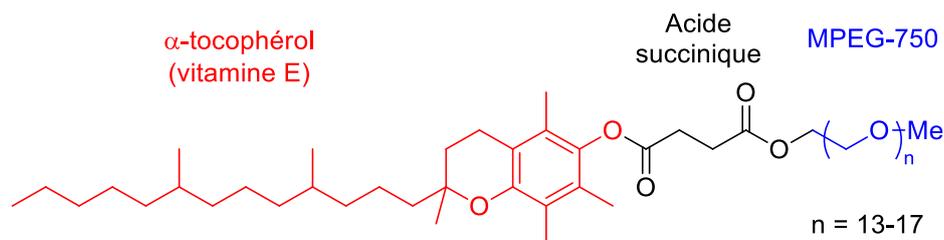


Figure 42 : Représentation du TPGS-750-M

Ce dernier ressemble structurellement au PTS mis à part que le diacide (en noir) ne comporte plus que 4 carbones et que la partie hydrophile (en bleu) possède un méthoxy en bout de chaîne à la place d'un alcool primaire. Même si ces deux molécules se ressemblent, leurs propriétés chimiques sont différentes et le TPGS permet de faciliter la formation des nanoréacteurs que sont les micelles.⁹⁷ La taille des micelles est aussi augmentée, passant d'un diamètre de 24 nm à 53 nm.⁹³ Son schéma de synthèse est représenté sur la **Figure 43**. On peut voir que cette synthèse fait intervenir du toluène en tant que solvant ; ainsi même si l'utilisation de ce tensioactif est en accord avec les principes de la chimie verte, sa synthèse ne l'est pas.

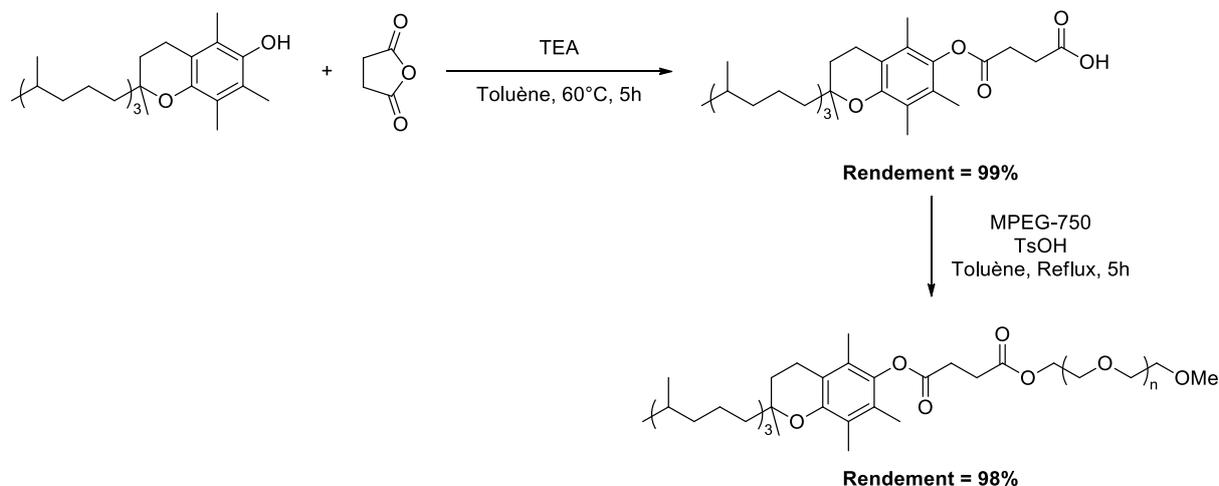


Figure 43 : Schéma de synthèse du TPGS⁹³

Le TPGS a pu être utilisé dans les mêmes types de réactions que le PTS citées plus haut, en améliorant encore les rendements obtenus avec le tensioactif de première

⁹⁷ B. Lipshutz, B. Taft et A. Abela, *Platinum Metals Rev.*, **2012**, 56, 62.

génération.^{93,98} Il a également été utilisé pour la formation de liaisons carbone-carbone par addition sur une énone (**Figure 44**).^{99,100}

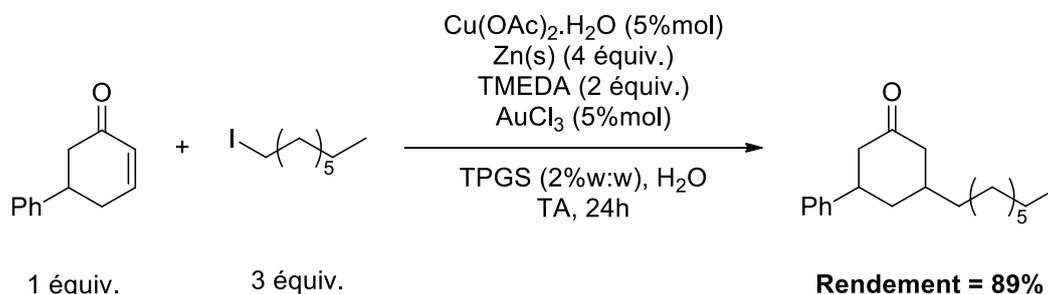


Figure 44 : Réaction d'addition sur une énone dans l'eau⁹⁹

A l'aide du TPGS, cette réaction a pu être réalisée avec d'autres énonés et halogénoalcanes primaires mais aussi avec des halogénoalcanes secondaires pour des rendements compris entre 75 et 90%.

1.5.2.3. Le Nok.

Dans le but de réduire le coût de production du tensioactif, un peu plus récemment, B. Lipshutz et son équipe ont mis au point un tensioactif de troisième génération : le Nok (aussi appelé SPGS pour β -Sitosterol methoxyPolyethyleneGlycol Succinate) (**Figure 45**).¹⁰¹

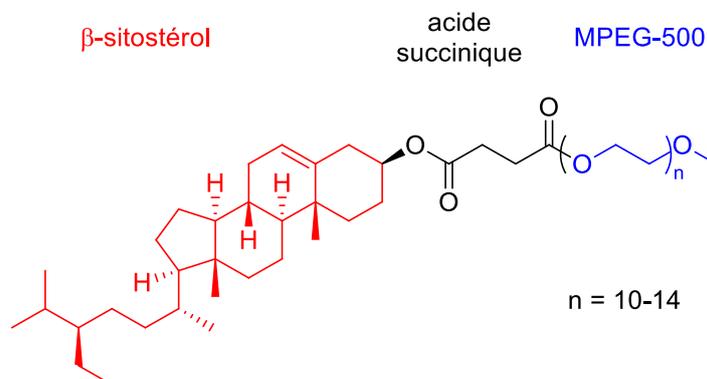


Figure 45 : Représentation du Nok

Le Nok est identique au TPGS pour la partie hydrophile en bleu (dérivée du MPEG) ainsi que pour le lien (en noir) entre partie hydrophile et hydrophobe dérivé de l'acide succinique. Par contre, la partie hydrophobe, en rouge, est différente ; elle ne provient plus de l' α -tocophérol mais du β -sitostérol. Le Nok forme des micelles de diamètre 46 nm ce qui est

⁹⁸ N. Isley, Y. Wang, F. Gallou, S. Handa, D. Aue et B. Lipshutz, *ACS Catal.*, **2017**, 7, 8331.

⁹⁹ B. Lipshutz, S. Huang, W. Leong, G. Zhong et N. Isley, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 19985.

¹⁰⁰ B. Lipshutz et S. Ghorai, *Green Chem.*, **2014**, 16, 3660.

¹⁰¹ P. Klumphu et B. Lipshutz, *J. Org. Chem.*, **2014**, 79, 888.

intermédiaire entre le PTS et le TPGS. Par contre, alors que le TPGS forme des micelles sphériques, le Nok forme des micelles cylindriques. Sa synthèse est représentée sur la **Figure 46**. De la même manière que pour la synthèse du TPGS, on peut voir que celle du Nok fait intervenir du toluène, solvant très toxique et donc en désaccord avec la chimie verte.

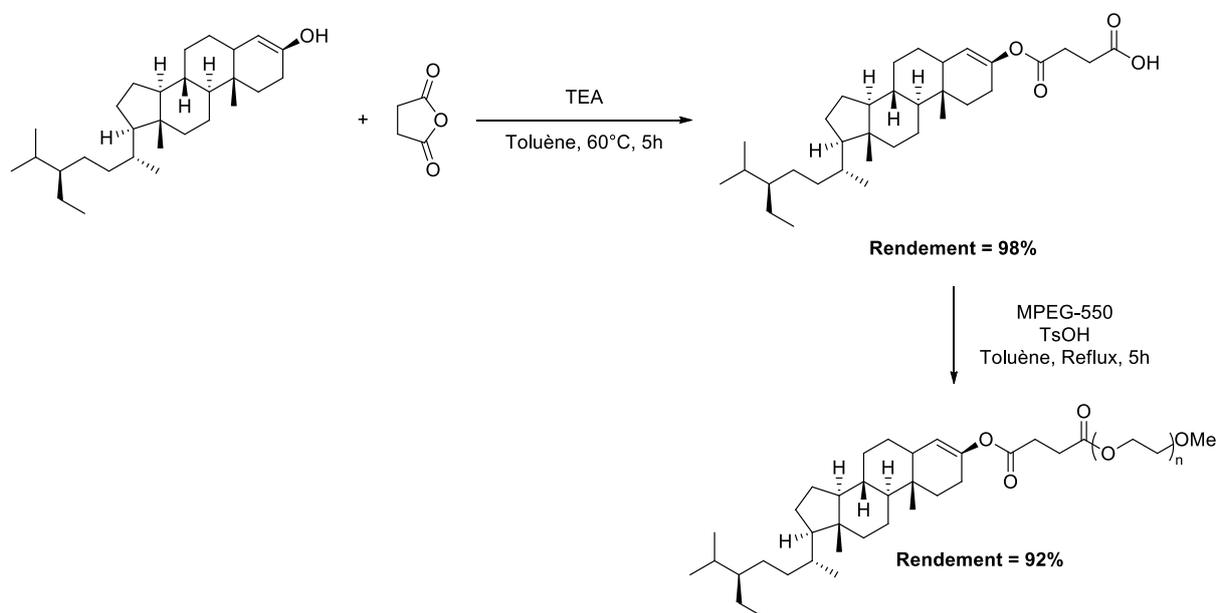


Figure 46 : Schéma de synthèse du Nok¹⁰¹

L'utilisation du Nok est comparable à celle des tensioactifs de première et deuxième génération pour des rendements similaires voire légèrement supérieurs. Son intérêt principal vient de son prix bien inférieur au TPGS et au PTS car le sitostérol est plus abordable que la vitamine E.

1.5.2.4. Le PQS.

B. Lipshutz s'est alors focalisé sur la réaction de métathèse croisée. Cette dernière fait généralement intervenir un catalyseur métallique, peu ou pas recyclable, qu'il est parfois compliqué de séparer du produit désiré. Pour réaliser la métathèse dans l'eau, B. Lipshutz et son équipe ont développé un nouveau tensioactif : le PQS (pour PEG, ubiQuinol Sebacate). Il est synthétisé selon le schéma réactionnel représenté sur la **Figure 47**.

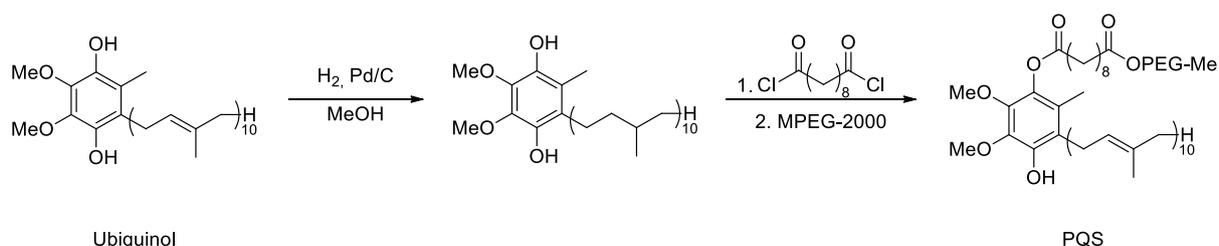


Figure 47 : Schéma de synthèse du PQS

Son principal intérêt comparé aux 3 autres tensioactifs est la présence d'une fonction alcool libre qui permet de réaliser une liaison covalente permettant de greffer un catalyseur de Grubbs-Hoveyda au tensioactif pour réaliser des réactions de métathèses croisées (**Figure 48**).^{102,103,104}

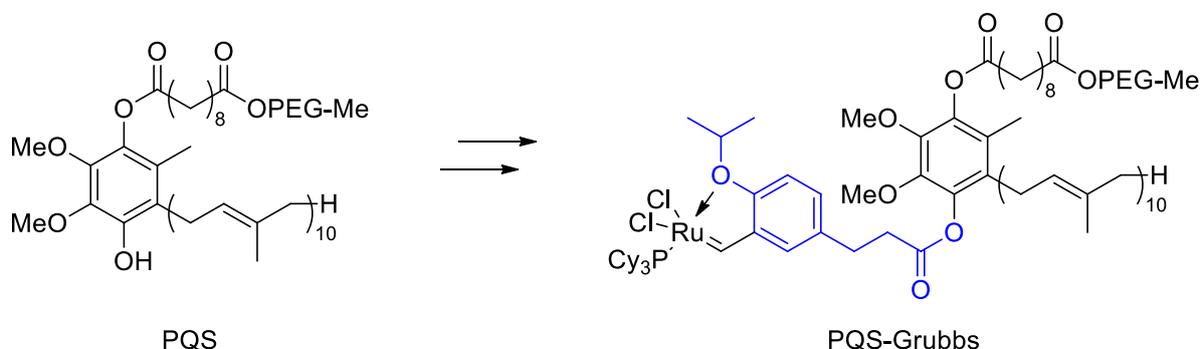


Figure 48 : Représentation du PQS et greffe du catalyseur de Grubbs

Selon B. Lipshutz, ce nouveau tensioactif respecte les principes de la chimie verte car il est synthétisé à partir de matières premières inoffensives pour l'Homme. Le détail de la synthèse n'est pas donné explicitement dans l'article et fait référence à un autre article pour les conditions expérimentales.¹⁰³ Ainsi, en regardant les conditions dans l'article de G. Graber *et al.*,¹⁰⁵ on peut voir que la synthèse du lien (représenté en bleu sur la **Figure 48**) permettant de greffer le catalyseur de Grubbs au PQS fait intervenir du DMF, du toluène et un catalyseur à base d'étain qui sont toxiques et donc ne sont pas inoffensifs pour l'Homme. Même si les synthons du PQS-Grubbs respectent les principes de la chimie verte, on ne peut pas en dire autant pour sa synthèse.

Le PQS-Grubbs a pour avantage de rester en phase aqueuse en fin de réaction alors que les composés organiques sont extraits avec un solvant (par exemple de l'éther

¹⁰² B. Lipshutz et S. Ghorai, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 705.

¹⁰³ B. Lipshutz et S. Ghorai, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 1057.

¹⁰⁴ R. Moser, S. Ghorai et B. Lipshutz, *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 3143.

¹⁰⁵ S. Graber, J. Kingsbury, B. Gray et A. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 8168.

diéthylique). Ainsi, l'eau contenant le PQS-Grubbs peut servir à nouveau de milieu réactionnel pour une nouvelle métathèse croisée. En prenant l'exemple représenté sur la **Figure 49** ; le **Tableau 7** montre l'étude de recyclabilité du PQS-Grubbs comparé au Grubbs-Hoveyda non greffé au tensioactif.

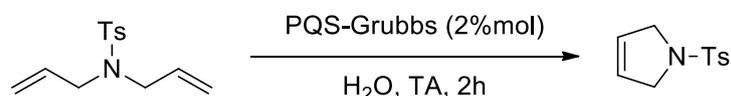


Figure 49 : Métathèse croisées dans l'eau avec le PQS-Grubbs

Catalyseur	Nombre d'utilisation (Conversion en %)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
PQS-Grubbs	>99	>99	>99	99	98	98	97	95	94	92
Grubbs-Hoveyda	94	73	<2							

Tableau 7 : Résultats de recyclabilité du catalyseur pour la réaction de métathèse croisée dans l'eau¹⁰²

En ne regardant que la première utilisation, le rendement de la réaction avec le PQS-Grubbs est déjà supérieur à la réaction avec uniquement le catalyseur de Grubbs-Hoveyda. Aussi, il est possible de réutiliser le PQS-Grubbs jusqu'à 9 fois (soit 10 utilisations) avec un très faible impact sur le rendement (passant de 99 à 92%) ; alors qu'avec le catalyseur non greffé, au bout de la troisième utilisation le rendement a chuté sous la barre des 2%.

1.5.2.5. Exemple d'un tensioactif cationique.

Sur le même principe, en 2012 J. Deng et son équipe ont développé un tensioactif cationique qui peut se lier à un catalyseur à base de rhodium pour former la molécule **D** (**Figure 50**).¹⁰⁶

¹⁰⁶ J. Li, Y. Tang, Q. Wang, X. Li, L. Cun, X. Zhang, J. Zhu, L. Li et J. Deng, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 18522.

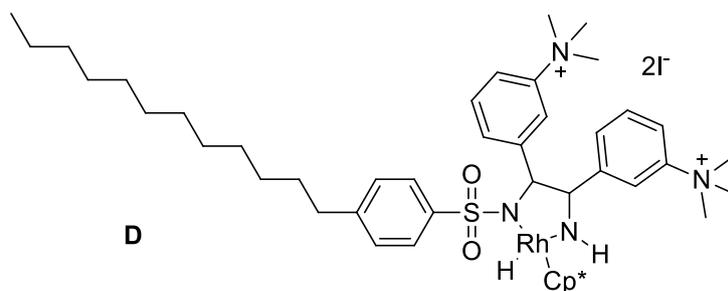


Figure 50 : Schéma du catalyseur tensioactif **D** de J. Deng

Ce catalyseur a ensuite été utilisé pour des réactions de réduction asymétrique de cétones aliphatiques. Par exemple, la réduction de l'octan-2-one à l'aide du catalyseur tensioactif **D** (**Figure 51**) donne l'alcool correspondant avec un très bon rendement (94%) et un bon excès énantiomérique (84%).

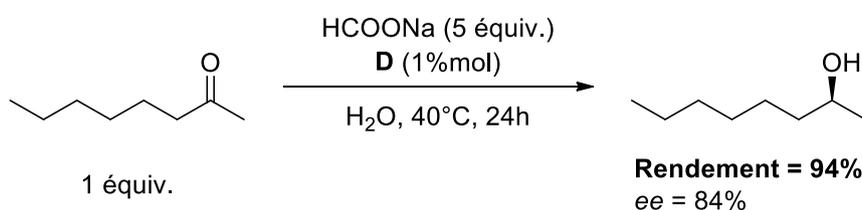


Figure 51 : Réaction de réduction des cétones dans l'eau

A notre connaissance, ce sont les seuls exemples où le catalyseur métallique est greffé sur le tensioactif. Les résultats ont montré l'intérêt de ce genre de molécules pour pouvoir catalyser des réactions dans l'eau avec des meilleurs résultats en milieu micellaire qu'avec le catalyseur non greffé dans l'eau.

Ainsi, l'utilisation de tensioactif catalyseur a fait ses preuves dans la catalyse métallique. Néanmoins, comme nous l'avons vu précédemment, l'utilisation de catalyseurs métalliques n'est pas en accord avec les principes de la chimie verte puisque la plupart sont toxiques et que leur disponibilité est limitée. Ainsi des organocatalyseurs tensioactifs ont été développés.

1.5.3. Les organocatalyseurs tensioactifs.

Les organocatalyseurs tensioactifs sont des molécules 2-en-1 car elles jouent à la fois le rôle de tensioactif mais également le rôle d'organocatalyseur. Dans la plus grande majorité des cas, les organocatalyseurs tensioactifs sont des dérivés de proline ou de thréonine. L'information chirale présente sur ces acides aminés est alors transmise à la molécule cible,

ce qui est particulièrement intéressant dans le cadre de la synthèse de molécules optiquement actives à haute valeur ajoutée.

Pour la plupart de ces organocatalyseurs tensioactifs, la partie hydrophile du tensioactif joue le rôle d'organocatalyseur, auquel est greffée une partie hydrophobe.

En 2006, Y. Hayashi *et al*⁵ ont ainsi développé des organocatalyseurs tensioactifs avec des longueurs de chaîne carbonée variées, dérivés de la 4-hydroxyproline pour la réaction d'aldolisation entre le *o*-chlorobenzaldéhyde et le propanal (**Figure 52** et **Tableau 8**).

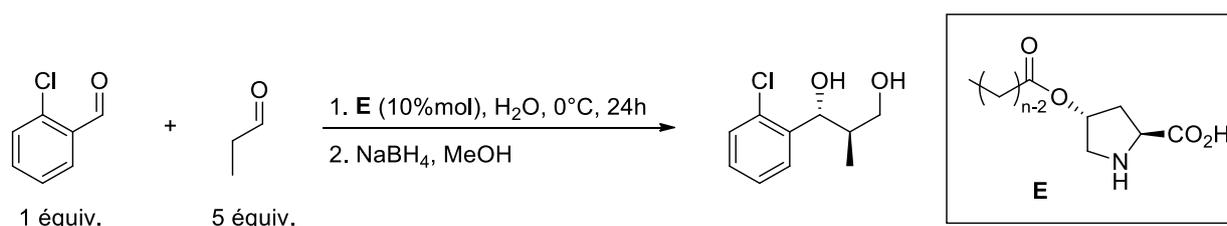


Figure 52 : Réaction d'aldolisation dans l'eau en présence d'un tensioactif organocatalyseur

Entrée	<i>n</i>	Rendement (%)	<i>ee</i> (%)
1	6	39	96
2	8	57	97
3	10	60	99
4	12	54	96
5	14	15	96
6	16	32	94

Tableau 8 : Influence du nombre de carbones sur la réaction d'aldolisation

Dans un premier temps, les résultats montrent la faisabilité de la réaction dans l'eau avec le tensioactif **E** jouant également le rôle de catalyseur ; la même réaction réalisée avec seulement de la 4-hydroxyproline n'a pas permis d'obtenir le produit désiré.

Dans tous les cas, l'utilisation de **E** a abouti à la formation du diol désiré (après réduction de l'aldéhyde terminal). La longueur de la chaîne carbonée a une forte influence sur le rendement. Celui-ci oscille entre 15% pour une chaîne à 14 carbones (entrée 5 du **Tableau 8**) et 60% pour une chaîne à 10 carbones (entrée 3 du **Tableau 8**). Concernant les excès énantiomériques, les résultats sont très bons mais une légère baisse peut être observée avec

l'augmentation de la longueur de la chaîne carbonée (99% avec 10 carbones contre 94% avec 16 carbones, entrées 3 et 6 du **Tableau 8**).

Par la suite, Y. Hayashi et son équipe¹⁰⁷ ont utilisé les mêmes catalyseurs tensioactifs pour la réaction d'aldolisation entre le benzaldéhyde et la cyclohexanone (**Figure 53** et **Tableau 9**).

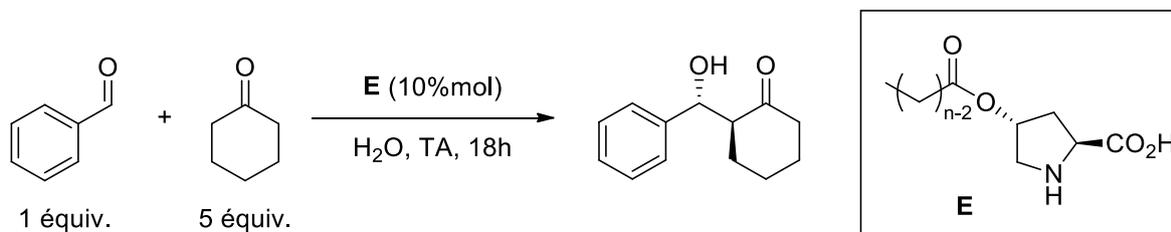


Figure 53 : Réaction d'aldolisation entre le benzaldéhyde et la cyclohexanone dans l'eau

Entrée	<i>n</i>	Rendement (%)	<i>ee</i> (%)
1	6	53	99
2	8	48	99
3	10	37	98
4	12	18	98
5	14	30	97
6	16	38	89

Tableau 9 : Influence du nombre de carbones sur la réaction d'aldolisation entre le benzaldéhyde et la cyclohexanone

Pour cette réaction, les rendements restent modérés avec un maximum de 53% avec une chaîne à 6 carbones (entrée 1 du **Tableau 9**). Quant à l'excès énantiomérique, celui-ci chute de nouveau avec l'augmentation de la longueur de la chaîne carbonée.

F. Hu *et al.*¹⁰⁸ ont, quant à eux, synthétisé des organocatalyseurs tensioactifs pour réaliser une addition de Michael dans l'eau (**Figure 54** et **Tableau 10**).

¹⁰⁷ S. Aratake, T. Itoh, T. Okano, N. Nagae, T. Sumiya, M. Shoi et Y. Hayashi, *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 10246.

¹⁰⁸ F. Hu, C-S. Guo, J. Xie, H-L. Zhu et Z-Z. Huang, *Chem. Lett.*, **2010**, *39*, 412.

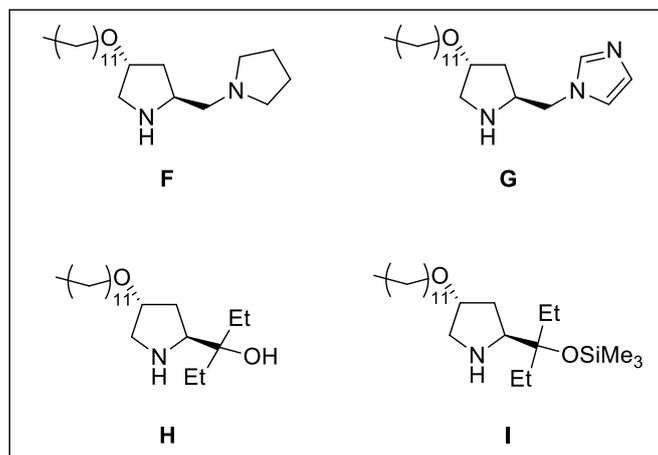
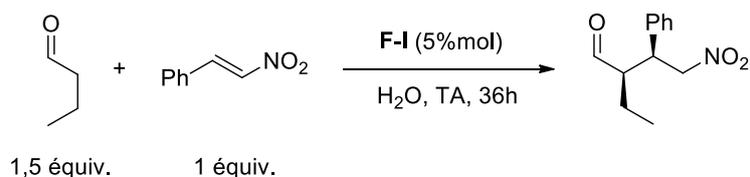


Figure 54 : Réaction d'addition de Michael dans l'eau

<i>Entrée</i>	<i>cat.</i>	<i>Rendement</i> (%)
1	F	24
2	G	32
3	H	23
4	I	48

Tableau 10 : Résultats de la réaction d'addition de Michael dans l'eau

Grâce à l'utilisation des tensioactifs **F-I**, la réaction peut bien se dérouler dans l'eau et c'est avec le dérivé silylé **I** que le meilleur rendement est obtenu (48%, entrée 4 du **Tableau 10**). Les excès énantiomériques n'ont cependant pas été calculés pour cette réaction.

Il est par ailleurs important de noter que la synthèse des composés **E à I** fait intervenir des composés CMR (dont la pyridine) ce qui n'est pas en accord avec les principes de la chimie verte.

En 2012, J. Li *et al*¹⁰⁹ ont synthétisé un organocatalyseur tensioactif dérivé de la proline présentant une fonction thiourée afin de réaliser une réaction d'addition de Michael (**Figure 55**).

¹⁰⁹ J. Li, Y. Liu et L. Liu, *Lett. Org. Chem.*, **2012**, 9, 51.

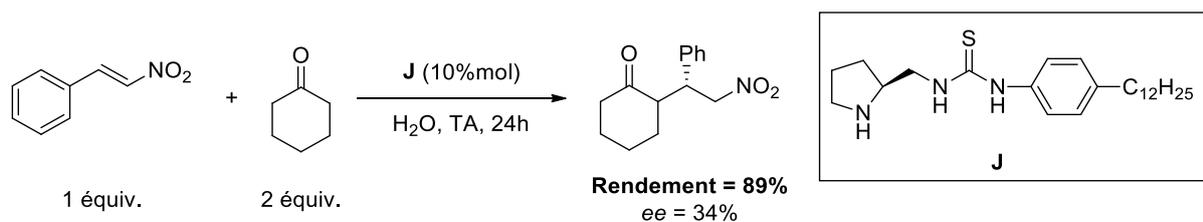


Figure 55 : Réaction d'addition de Michael en présence de l'organocatalyseur tensioactif J

La réaction est alors réalisée avec un bon rendement, cependant l'excès énantiomérique reste faible avec ce catalyseur.

H. Zhang et al¹¹⁰ ont ensuite repris la même réaction en faisant simplement varier la longueur de la chaîne carbonée et en ajoutant un acide dans le milieu (de l'acide benzoïque). De bien meilleurs résultats ont alors été obtenus (**Figure 56** et **Tableau 11**).

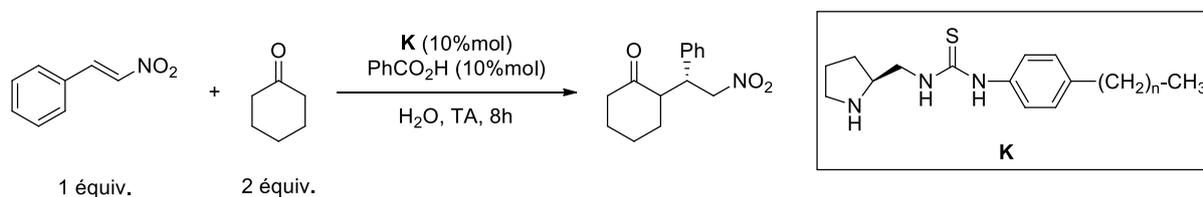


Figure 56 : Réaction d'addition de Michael en présence d'acide benzoïque et de K

Entrée	n	Rendement	ee
		(%)	(%)
1	3	83	84
2	7	93	97
3	11	82	93

Tableau 11 : Influence du nombre de carbones de K sur le rendement et l'excès énantiomérique

L'ajout d'acide benzoïque a permis d'augmenter considérablement l'excès énantiomérique qui atteint 97% avec la chaîne à 7 carbones (entrée 2 du **Tableau 11**). Celui-ci diminue cependant ensuite lorsque la taille de la chaîne carbonée augmente.

La thréonine, tout comme la proline, est un acide aminé et la présence d'une fonction alcool permet de greffer une chaîne carbonée (généralement par estérification) pour en faire

¹¹⁰ H. Zhang et X. Yan, *Adv. Mater. Res.*, **2014**, 1015, 605.

une tensioactif organocatalyseur.¹¹¹ C. Wu *et al*¹¹² ont utilisé ces molécules pour réaliser des réactions d'aldolisations dans l'eau (**Figure 57** et **Tableau 12**).

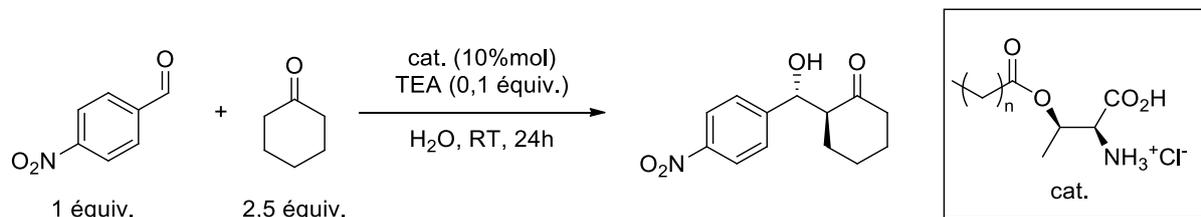


Figure 57 : Réaction d'aldolisation impliquant un dérivé de thréonine

Entrée	<i>n</i>	Rendement (%)	<i>ee</i> (%)
1	2	92	90
2	4	95	97
3	6	98	98
4	8	96	94
5	10	94	93
6	14	87	81
7	16	80	75

Tableau 12 : Influence du nombre de carbones de la thréonine

Les rendements de cette réaction sont excellents (entre 80 et 98%). Le dérivé de thréonine tensioactif à 8 carbones (entrée 3 du **Tableau 12**) donne les meilleurs résultats en ce qui concerne le rendement et l'excès énantiomérique. On peut de nouveau observer que l'excès énantiomérique diminue dès que la chaîne carbonée dépasse 6 carbones.

Les organocatalyseurs tensioactifs présentés dans cette partie ont donc permis d'obtenir des molécules énanti-enrichies démontrant ainsi l'efficacité du concept. Cependant, les résultats obtenus en terme de rendement et d'excès énantiomérique semblent dépendants des substrats. Ceci laisse donc la place au développement de nouveaux tensioactifs portant un organocatalyseur (autre que des dérivés de la proline ou de la thréonine) qui permettraient d'obtenir de bons rendements et excès énantiomériques pour un large panel de réactions.

¹¹¹ C. Wu, X. Fu, X. Ma, S. Li et C. Li, *Tetrahedron Letters*, **2010**, 51, 5775.

¹¹² C. Wu, X. Fu, X. Ma et S. Li, *Tetrahedron : Asymmetry*, **2010**, 21, 2465.

1.6. Conclusion et objectifs.

Les douze principes de la chimie verte ont conduit à une forte croissance du nombre de réactions dans l'eau. De plus en plus de réactions classiquement utilisées en chimie organique sont développées en milieu aqueux avec des rendements comparables aux réactions en milieu « classique ».

L'organocatalyse a également connu une progression importante. Elle est devenue une très bonne alternative à la catalyse organométallique car elle permet de faire des réactions catalysées en milieu organique mais aussi en milieu aqueux, ce que peu de catalyseurs métalliques peuvent faire. Dans ce cadre, D. MacMillan a démontré que les imidazolidinones sont des organocatalyseurs asymétriques très efficaces. Leur simplicité de synthèse et d'utilisation est un grand avantage. Ces molécules permettent de catalyser un grand nombre de réactions couramment utilisées en synthèse organique tout en contrôlant la stéréochimie de celles-ci.

En parallèle, afin d'augmenter le nombre de réactions faisables dans l'eau, l'utilisation de tensioactifs semble incontournable. Ces derniers permettent de solubiliser une grande quantité de composés organique pour réaliser, au cœur des micelles dispersées dans l'eau, des réactions chimiques. De nombreuses recherches ont également été menées pour former des molécules qui jouent à la fois le rôle de tensioactif et le rôle d'organocatalyseur. L'intérêt de ces molécules est de diminuer la quantité de composés chimiques mis en jeu, tout en permettant la réalisation dans l'eau de réactions organocatalysées, ce qui correspond aux principes de la chimie verte.

Néanmoins pour la plupart de ces molécules, c'est l'organocatalyseur qui joue le rôle de tête polaire. A notre connaissance, il n'a encore jamais été synthétisé d'organocatalyseurs tensioactifs dont la partie catalytique se situerait en bout de chaîne hydrophobe, c'est-à-dire au cœur des micelles (donc au plus près de la réaction chimique).

C'est dans cette optique que se situe l'objectif de la thèse : nous avons choisi de synthétiser un nouvel organocatalyseur tensioactif pour lequel la partie organocatalytique se situe en bout de chaîne hydrophobe. Par ailleurs, les imidazolidinones qui ont une grande importance dans le domaine de l'organocatalyse, n'ont jamais été greffées sur des tensioactifs. Nous avons donc décidé d'utiliser une imidazolidinone comme organocatalyseur (**Figure 58**). Nous avons également choisi d'utiliser des composés biosourcés comme synthons de départ

de cette nouvelle molécule et des conditions de réactions qui respectent au maximum les principes de la chimie verte.

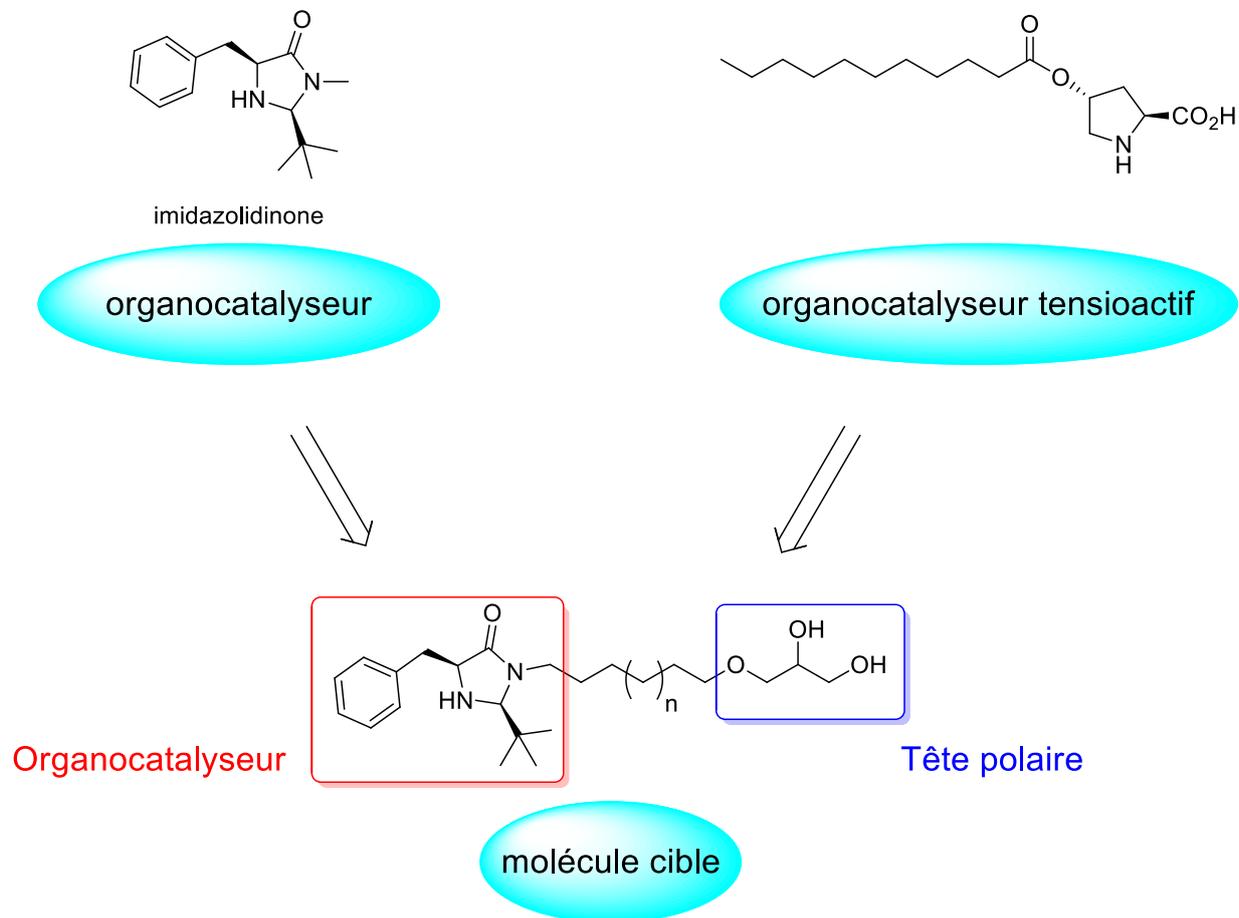


Figure 58 : Définition de la molécule cible suite aux objectifs de la thèse

Chapitre 2 :
Vers la synthèse totale du tensioactif cible

2.1 Introduction.

Dans le cadre du développement du nouvel organocatalyseur tensioactif cible, diverses voies de synthèses peuvent être envisagées. Afin d'obtenir la molécule cible, une rétrosynthèse a été développée, le but de celle-ci étant d'obtenir la molécule cible (**Figure 59**) le plus efficacement et rapidement possible sans se soucier dans un premier temps de l'aspect vert des synthèses.

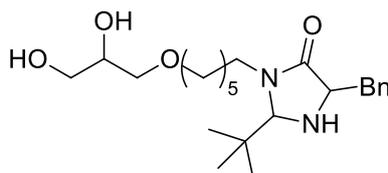


Figure 59 : Schéma du tensioactif cible

Un effort a été fait afin que la plupart des synthons de départ soient biosourcés et renouvelables. C'est le cas du glycérol qui a été utilisé comme précurseur de la partie hydrophile du tensioactif. C'est effectivement une molécule biosourcée relativement abondante, co-produit de la formation du biodiésel issu de tournesol, colza ou soja. De plus, le glycérol est très intéressant au point de vue réactivité chimique avec ses trois fonctions alcool.^{113,114} Pour la partie organocatalytique, le 4-nitrophénylester(*N*-Boc-)phénylalanine (appelé par la suite Boc-Phe-ONp) et la phénylalaninamide sont tous les deux issus d'un acide aminé essentiel présent naturellement : la phénylalanine.^{115,116} Le choix des autres matières premières pourra par la suite être amélioré afin de respecter au maximum les critères de la chimie verte.

A partir des matières premières choisies, différentes voies de synthèse ont été étudiées pour mener au tensioactif cible. Chaque synthèse a été réalisée dans un premier temps sur une faible quantité de réactif afin d'étudier la faisabilité de la réaction ; lorsque celle-ci est avérée, la masse de réactif est progressivement augmentée. Ces étapes seront développées dans ce chapitre.

¹¹³ N. Sotto, C. Cazorla, C. Villette, M. Billamboz et C. Len, *ACS Sustainable Chem. Eng.*, **2016**, 4, 6969.

¹¹⁴ <https://www.arkema.com/fr/innovation/produits-biosources/> (consulté le 06/06/2019).

¹¹⁵ A. Volkmann et O. Brüggemann, *React. Funct. Polym.*, **2006**, 66, 1725.

¹¹⁶ M. Robertson, G. De Iuliis, M. Maeder et G. Lawrance, *Inorg. Chim. Acta*, **2004**, 357, 557

2.2. Première voie de synthèse (à partir de l'aminohexanol et du Boc-Phe-ONp).

2.2.1. Rétrosynthèse proposée.

Le schéma rétrosynthétique est représenté sur la **Figure 60**. Pour former l'organocatalyseur tensioactif cible **1**, il faudra au préalable greffer à l'amine **2** l'ester **3** par amidification puis procéder à une cyclisation afin d'obtenir l'imidazolidinone désirée. L'amine **2**, quant à elle, sera formée à partir du 6-aminohexan-1-ol **4** (appelé par la suite aminohexanol) et du glycérol **6**, après diverses fonctionnalisations permettant de réaliser une substitution nucléophile régiosélective.

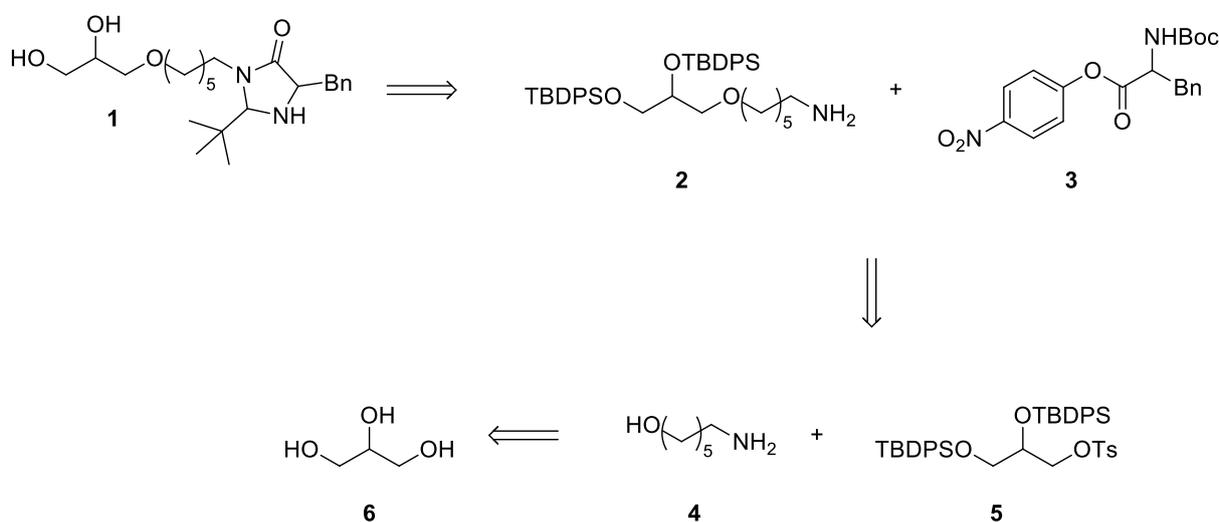


Figure 60 : Schéma rétro-synthétique de la première voie de synthèse

La synthèse totale peut alors être découpée en trois parties :

- Formation de l'organocatalyseur **1** (**Figure 61**).

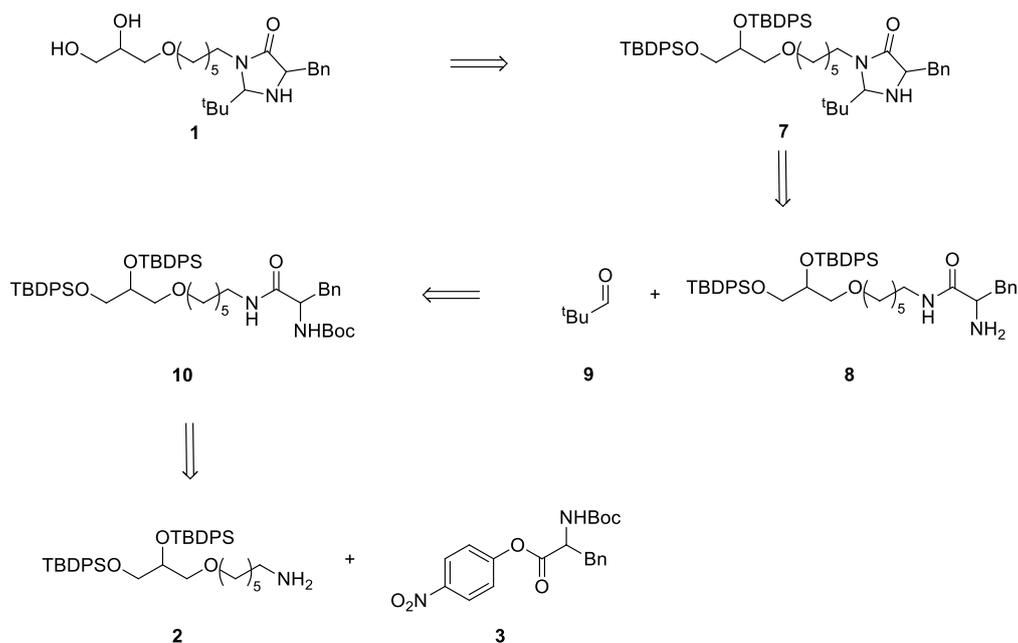


Figure 61 : Formation de l'organocatalyseur (première voie)

L'organocatalyseur **1** serait obtenu après déprotection des groupements hydroxyles du diol **7**. Le motif imidazolidinone de **7** serait formé par cyclisation entre le pivaldéhyde **9** et l'amine **8**, issue de la déprotection du composé **10**. Ce dernier serait le résultat de l'amidification entre l'amine **2** et l'ester Boc-Phe-ONp **3**, permettant ainsi de greffer la partie organocatalyseur sur le tensioactif.

➤ La préparation de l'amine **2** (**Figure 62**).

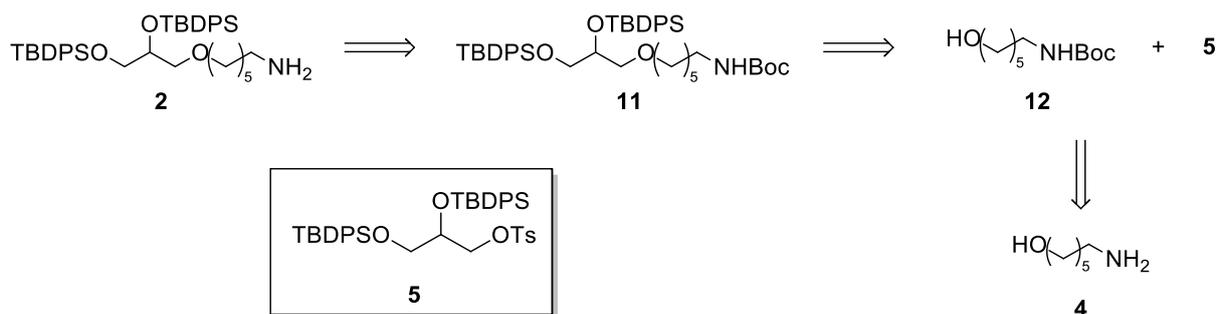


Figure 62 : Préparation de l'amine **2** (première voie)

Dans cette partie, le composé **2** serait obtenu par substitution nucléophile entre l'alcool primaire **12** et l'alcool tosylé **5**. La fonction amine de **12** devra au préalable être protégée afin d'éviter que la nucléophilicité de l'amine n'entre en compétition avec celle de l'alcool.

- La préparation de la molécule **5** (**Figure 63**).

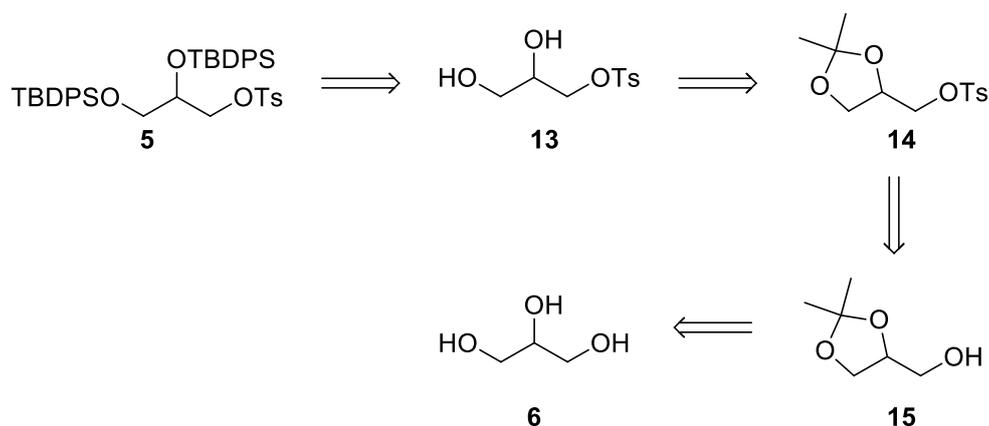


Figure 63 : Préparation de la molécule **5** (première voie)

Le but de cette partie est de préparer la partie hydrophile en vue de l'étape de substitution nucléophile qui permettra de greffer les parties hydrophile et hydrophobe ensemble. Pour cela, une des deux fonctions alcool primaires du glycérol sera protégée par le groupement tosyloxy pour rendre l'alcool plus nucléofuge tandis que les deux autres seront protégées par des groupements silylés qui sont résistants aux conditions drastiques du reste de la synthèse totale. Ces groupements protecteurs ont aussi été choisis car ils sont orthogonaux, c'est-à-dire qu'ils pourront être retirés sélectivement en fin de synthèse en utilisant des conditions douces.

L'introduction régiosélective du groupement tosyloxy sera, quant à elle, réalisée grâce à la formation intermédiaire du solketal **15** à partir du glycérol.

2.2.2. Préparation de la partie hydrophile.

2.2.2.1. Formation du solketal.

La première étape vers la synthèse du tensioactif ciblé est la formation du solketal (**Figure 64**). Les conditions et résultats obtenus lors des premiers tests sont rassemblés dans le **Tableau 13**.¹¹⁷

¹¹⁷ S. Karmee, *Synthetic Communications*, **2013**, 43, 450.

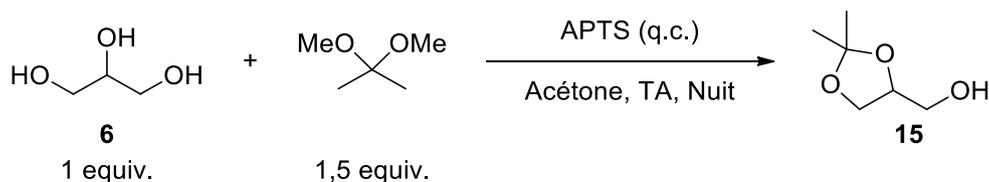


Figure 64 : Formation du solketal avec DMP

Entrée	Glycérol	Rendement
	6	(%)
1	1 g	55
2	5 g	56
3	10 g	56

Tableau 13 : Résultats de la formation du solketal avec DMP

La protection a été réalisée en présence de diméthoxypropane (DMP) dans l'acétone à température ambiante. Après agitation toute la nuit et une évaporation des solvants sous vide, la solketal **15** a été obtenu avec un rendement moyen de 56%. Aucune purification n'est nécessaire. En comparant l'entrée 1 et l'entrée 3 du **Tableau 13**, on remarque que la masse de glycérol peut être augmentée de 1 g à 10 g sans influence sur le rendement.

2.2.2.2. Tosylation du soketal.

Le solketal **15** a été par la suite protégé en présence de chlorure de tosyloyle et de triéthylamine dans le dichlorométhane (**Figure 65** et **Tableau 14**).¹¹⁸

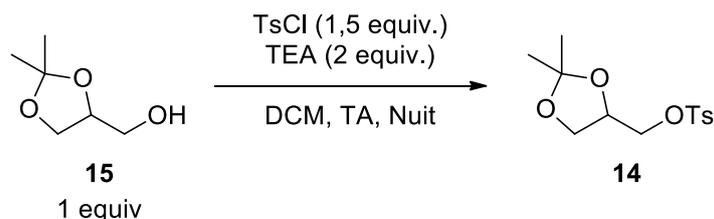


Figure 65 : Réaction de tosylation du solketal

¹¹⁸ S. Corrado, C. Sorbi, A. Tait, U. Battisti, V. Camarda, D. Malfacini, G. Calo et L. Brasili, *Med. Chem. Res.*, **2014**, *23*, 4642.

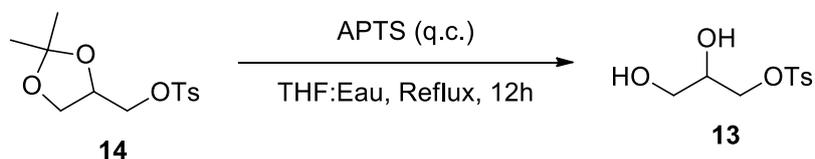
Entrée	Solketal	Rendement
	15	(%)
1	1 g	70
2	4 g	78
3	15 g	72

Tableau 14 : Résultats de la tosylation du solketal

La tosylation a été réalisée sous atmosphère d'azote et avec de la triéthylamine préalablement distillée afin d'éviter l'hydrolyse du chlorure de tosyloyle. La réaction a été menée avec 1 g (entrée 1 du **Tableau 14**), 4 g (entrée 2 du **Tableau 14**) et 15 g (entrée 3 du **Tableau 14**) avec, de nouveau, peu d'influence de la masse de départ sur le rendement de la réaction qui est d'environ 73%.

2.2.2.3. Déprotection de l'acétonide du solketal tosylé.

La suite de la synthèse nécessitant des conditions relativement drastiques, le groupement acétonide a dû être remplacé par des groupements protecteurs plus résistants, tels que des éthers de silyles. La déprotection de l'acétonide a alors été réalisée en présence d'APTS en quantité catalytique dans un mélange THF:Eau (9:1) à reflux (**Figure 66**).¹¹⁹

**Figure 66** : Réaction de déprotection de l'acétonide

La réaction a été lancée à partir de 3 g et 9 g de solketal tosylé **14** pour un rendement moyen de 45%.

2.2.2.4. Protection des fonctions alcool par un groupement silylé.

2.2.2.4.1. Par les groupements TBDPS.

Une fois le diol **13** obtenu, la protection de celui-ci par des groupements *tert*-butyldiphénylesilyles (TBDPS) a été envisagée. Cependant, en présence de 4-DMAP et de TEA dans le THF, le composé **13** n'a malheureusement pas donné le composé **5** espéré (**Figure 67**).¹²⁰

¹¹⁹ J. Jeong et R. Marquis, **2007**, Brevet WO 2007030761.

¹²⁰ J. Marco, M. Carda, F. Gonzalez, S. Rodriguez et J. Murga, *Liebigs Ann.*, **1996**, 1801.

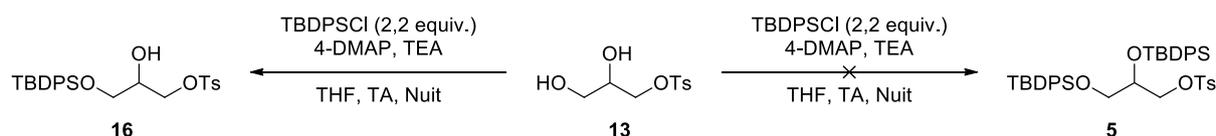


Figure 67 : Tentative de protection du diol par TBDPS

En effet, l'analyse RMN du mélange réactionnel a montré que seul l'alcool primaire a été protégé pour donner **16**, et ce, malgré l'emploi d'un excès de TBDPSCI. La protection de l'alcool secondaire de **16** a alors été tentée (**Figure 68**).

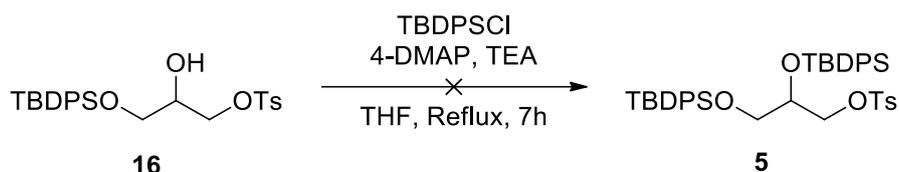


Figure 68 : Tentative de protection de l'alcool secondaire **16** par TBDPS

Cependant, le résultat fut identique : l'alcool secondaire ne s'est pas protégé bien que la réaction ait été réalisée à reflux. La proximité des deux fonctions alcool ainsi que l'encombrement stérique des groupements TBDPS pourraient expliquer ce résultat. Nous avons donc envisagé de remplacer le TBDPS par un groupement moins encombrant afin d'obtenir la double protection désirée.

2.2.2.4.2. Par le groupement Si^tBu₂.

Notre choix s'est porté en premier lieu sur le groupement Si^tBu₂ qui permet, comme l'acétonide, de réaliser une protection d'alcools vicinaux à l'aide d'une seule molécule en réalisant un cycle à cinq atomes. La réaction de protection a été faite en présence d'imidazole dans le THF (**Figure 69**).¹²¹

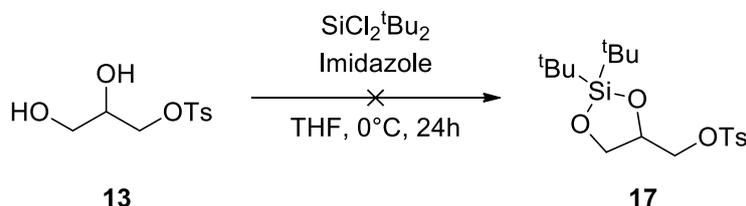


Figure 69 : Tentative de protection du diol par Si^tBu₂

Après 24h d'agitation, la réaction n'a pas abouti. Nous en avons déduit que la structure cyclique semblait difficile à obtenir. Nous avons donc décidé de tester le groupement TBS

¹²¹ D. Kumagai, M. Miyazaki et S-I. Nishimura, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 1953.

moins encombrant que TBDPS, les deux groupements phényles étant remplacés par deux méthyles.

2.2.2.4.3. Par les groupements TBS.

La réaction de protection du diol **13** par le groupement TBS est réalisée avec un excès de TBSCl en présence de THF à température ambiante et sous atmosphère d'azote afin de prévenir l'hydrolyse du TBSCl (**Figure 70** et **Tableau 15**).¹²²

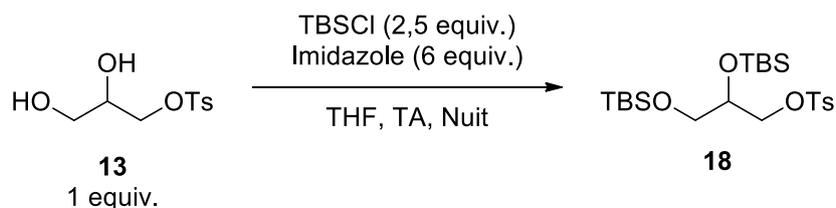


Figure 70 : Réaction de protection du diol avec TBS

<i>Entrée</i>	<i>Diol</i> 13	<i>Rendement</i> (%)
1	0,6 g	65
2	3 g	65
3	3 g	64

Tableau 15 : Résultats de la protection du diol **13** par des groupements TBS

Dans ces conditions la réaction s'est bien réalisée et a conduit à la protection des deux fonctions alcool. Le premier essai avec 0,6 g de diol (entrée 1 du **Tableau 15**) a permis d'obtenir le composé **18** avec 65% de rendement. Un rendement identique a été obtenu en passant à une échelle de 3 g de diol (entrées 2 et 3 du **Tableau 15**). Pour la suite de la synthèse, c'est le groupement TBS qui remplacera le TBDPS initialement prévu sur la **Figure 61**, la **Figure 62** et la **Figure 63**.

Une fois la synthèse de la partie hydrophile terminée (molécule **18**), nous nous sommes ensuite intéressés à la préparation de la partie hydrophobe ainsi qu'à la substitution nucléophile qui permet de greffer les deux parties entre elles.

¹²² S. Buda et D. Crich, *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, *138*, 1084.

2.2.3. Préparation de la partie hydrophobe et son greffage avec la partie hydrophile.

2.2.3.1. Protection de la fonction amine de l'aminohexanol.

La préparation de la partie hydrophobe utilise l'aminohexanol comme réactif de départ. Lors de l'étape de substitution nucléophile qui permettra de joindre les parties hydrophile et hydrophobe, la fonction amine de l'aminohexanol risque de réagir à la place de la fonction alcool ; c'est pourquoi il est nécessaire de protéger cette fonction par un groupement Boc par exemple.

Pour cela, l'aminohexanol a été mis en présence de Boc₂O et de soude à 10% massique dans l'eau (**Figure 71** et **Tableau 16**).¹²³

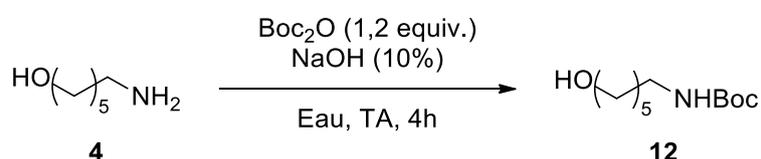


Figure 71 : Réaction de protection de l'aminohexanol par Boc

Entrée	Aminohexanol	Rendement
	4	(%)
1	0,5 g	66
2	1,5 g	47

Tableau 16 : Résultats de la protection de l'aminohexanol par Boc

On peut remarquer une baisse de rendement lorsque la masse de produit engagée triple, passant de 66% (entrée 1 du **Tableau 16**) à 47% (entrée 2 du **Tableau 16**). D'autres protocoles ont été décrits dans la littérature pour cette réaction.^{124,125} De meilleurs rendements ont alors obtenus en utilisant des solvants organiques. Cependant, dans un souci de chimie verte, nous avons décidé de garder le protocole décrit par Gong *et al.* car la réaction se déroule dans une solution aqueuse de soude à température ambiante.

¹²³ J. Klein, S. Klaus, A. Kumar et B. Gong, **2005**, Brevet US 6878715.

¹²⁴ S. Ponath, M. Menger, L. Grothues, M. Weber, D. Lentz, C. Strohmann et M. Christmann, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, *57*, 11683.

¹²⁵ V. Zanichelli, L. Dallacasgrande, A. Arduini, A. Secchi, G. Ragazzon, S. Silvi et A. Credi, *Molecules*, **2018**, *23*, 1156.

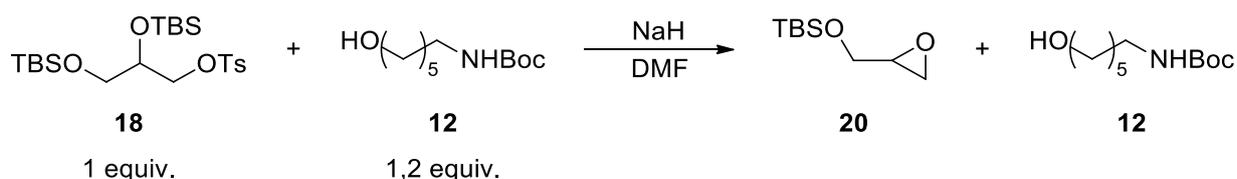


Figure 73 : Epoxyde formé à partir de **18** en présence de NaH

La formation de **20** pourrait être expliquée par une réaction de substitution nucléophile intramoléculaire suite à une déprotection d'un des groupements TBS en présence de NaH. De tels phénomènes de migration et de déprotection ont en effet déjà été décrits dans la littérature.¹²⁷

Devant ce résultat, nous avons donc décidé de modifier certaines fonctions de la partie hydrophile et hydrophobe afin de faciliter l'étape de substitution nucléophile.

2.2.4. Modification de la partie hydrophile.

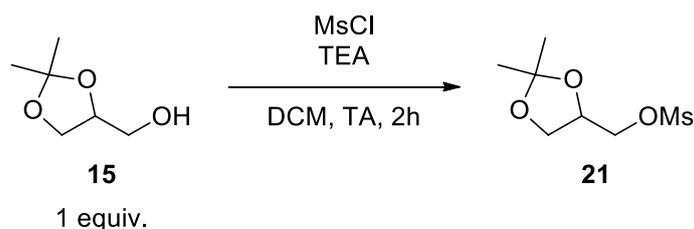
Dans un premier temps, il a été choisi de remplacer le groupement tosylé par un groupement mésyle car bien que les deux groupements aient sensiblement la même nucléofugacité,¹²⁸ le groupement mésyle étant plus petit que le groupement tosylé, il devrait favoriser la substitution nucléophile. Ensuite, pour éviter la migration ou la déprotection des groupes TBS en présence de NaH, il a été décidé de les remplacer par les groupements PMB qui sont aussi des groupements orthogonaux, qui se déprotègent sélectivement en présence de DDQ et ne risquent pas de se déprotéger en présence de NaH.

2.2.4.1. Formation du composé mésylé 21.

La synthèse du solketal mésylé **21** fait intervenir le MsCl et la triéthylamine dans le dichlorométhane (**Figure 74** et **Tableau 18**).

¹²⁷ (a) A. Phanumartwiwath, T. Hornsby, J. Jamalis, C. Bailey et C. Willis, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 5734; (b) R. A. Fernandes, S. P. Gholap et S. V. Mulay, *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 16438.

¹²⁸ C. Nolte et H. Mayr, *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, *8*, 1435.


Figure 74 : Formation du composé mésylé 21

<i>Entrée</i>	<i>Solketal</i> 2	<i>MsCl</i>	<i>TEA</i>	<i>Rendement</i> (%)
<i>1</i> ¹²⁹	3 g	2,9 équiv.	13 équiv.	11
2	3 g	1,2 équiv.	1,2 équiv.	31
3	10 g	1,2 équiv.	1,2 équiv.	24

Tableau 18 : Résultats de la formation du composé mésylé 21

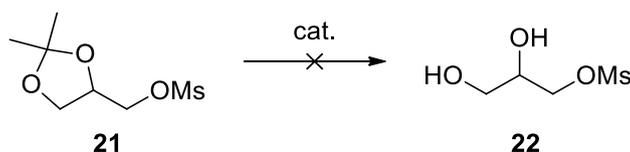
Le premier essai (entrée 1 du **Tableau 18**) utilisant les conditions développée par S. Kahlor-Monfared *et al* met en jeu 13 équivalents de triéthylamine. Cependant, la réaction s'est révélée très violente à l'ajout du MsCl dans le milieu réactionnel, et ce malgré le refroidissement de ce dernier dans un bain de glace. L'entrée 2 du **Tableau 18** correspond à la même réaction réalisée avec une quantité identique de solketal mais des proportions plus raisonnables de triéthylamine et de MsCl. Le produit désiré a alors été obtenu avec un rendement de 31%. Malheureusement, l'augmentation de la masse initiale de solketal mène à une légère baisse de rendement (entrée 3 du **Tableau 18**).

Afin de tester rapidement si la nouvelle voie de synthèse était efficace, nous n'avons pas essayé dans un premier temps d'améliorer ces résultats et nous avons décidé de continuer la synthèse avec la masse ainsi obtenue.

2.2.4.2. Déprotection de l'acétonide du solketal mésylé.

Comme précédemment, il est nécessaire de déprotéger l'acétonide dans le but de reprotéger les fonctions alcool avec cette fois les groupements PMB (**Figure 75** et **Tableau 19**).

¹²⁹ S. Kahlor-Monfared, C. Beauvineau, D. Scherman et C. Girerd, *Eur. J. Med. Chem.*, **2016**, 122, 436.


Figure 75 : Tentative de déprotection de l'acétonide du solketal mésylé

Entrée	Solketal mésylé 21	Catalyseur.	Solvant	Temps	T (°C)
1 ¹¹⁹	1 g	APTS (q.c.)	THF:Eau (9:1)	11h	Reflux
2 ¹³⁰	0,3 g	HCl (0,4M)	Ethanol	Nuit	TA

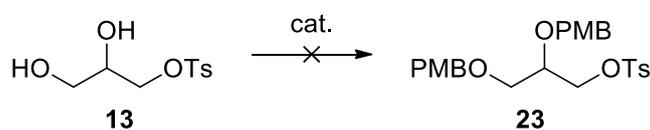
Tableau 19 : Essais de déprotection de l'acétonide du solketal mésylé

Le premier essai (entrée 1 du **Tableau 19**) a été réalisé dans les mêmes conditions que pour la formation de **13**, cependant le groupe mésyle n'a pas résisté à ces conditions et l'alcool s'est déprotégé. Une deuxième réaction a été mise en œuvre à température ambiante dans une solution acide d'éthanol (entrée 2 du **Tableau 19**), mais nous avons de nouveau constaté la disparition du groupement Ms.

Au vu de ces résultats, il semble que le groupement mésyle soit trop labile. Le groupement tosyle a donc été conservé dans la suite de la synthèse.

2.2.4.3. Protection des fonctions alcool par PMB.

La protection du diol **13** par des groupements PMB (**Figure 76**) a alors été tentée dans diverses conditions (**Tableau 20**).


Figure 76 : Tentative de protection des fonctions alcool avec PMB

¹³⁰ E. Baer et A. Newcombe, *Can. J. Chem.*, **1951**, *29*, 805.

Entrée	Diol 13	Réactif	Catalyseur	Solvant	Temps	T (°C)
1 ¹³¹	0,5 g (1 équiv.)	PMBOH (3 équiv.)	Amberlyst 15 (10%mol)	DCM	7h	Reflux
2 ¹³²	0,3 g (1 équiv.)	PMBOH (3 équiv.)	Yb(OTf) ₃ (5%mol)	DCM	24h	TA
3 ¹²²	0,3 g (1 équiv.)	PMBBr (2,5 équiv.)	Imidazole (6 équiv.)	THF anhydre	Nuit	TA
4 ¹³³	0,2 g (1 équiv.)	PMBBr (2,5 équiv.)	NaH (2,5 équiv.)	THF anhydre	Nuit	TA

Tableau 20 : Essais de protection des fonctions alcool par PMB

Les deux premières tentatives (entrée 1 et 2 du **Tableau 20**) ont été réalisées avec du PMBOH comme réactif et des catalyseurs acides : l'Amberlyst 15 (entrée 1 du **Tableau 20**) ou le triflate d'ytterbium (entrée 2 du **Tableau 20**). Dans les deux cas, la protection ne s'est pas réalisée et seul le produit de départ a été obtenu. Puis, deux autres tests ont été réalisés en présence de PMBBr préparé à l'avance avec du PMBOH et du HBr (entrée 3 et 4 du **Tableau 20**) et de catalyseurs basiques : l'imidazole pour l'entrée 3 du **Tableau 20** (inspiré de la réaction de protection par les TBS) et NaH pour l'entrée 4 du **Tableau 20**. De même, la protection ne s'est pas réalisée et seul le produit de départ a été obtenu.

Devant ce résultat, nous avons alors décidé de continuer la synthèse à partir de l'acétonide tosylé **14** : l'acétal jouera le rôle de groupement protecteur du diol lors de la substitution nucléophile. Celle-ci ayant lieu en milieu basique, l'acétonide ne devrait pas être affecté. Par contre, la partie hydrophobe doit être modifiée.

2.2.5. Modification de la partie hydrophobe et son greffage à la partie hydrophile.

En effet, des conditions acides seront nécessaires lors de la suite de la synthèse pour déprotéger l'acétal. Ces conditions devraient aussi affecter le groupement Boc protégeant la fonction amine de la molécule **12**. De ce fait, il est nécessaire de changer ce groupement

¹³¹ S. Chavan et K. Harale, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, 53, 4683.

¹³² G. Sharma et A. Mahalingam, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 8943.

¹³³ J. Marco et J. Hueso-Rodriguez, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 2459.

protecteur. Notre choix s'est alors porté sur le groupement Alloc qui permet de protéger les fonctions amines terminales et qui se déprotège sélectivement en présence de Pd(0).

2.2.5.1. Protection de la fonction amine par Alloc.

La protection se fait à l'aide de chloroformate d'allyle (AllocCl) et de triéthylamine dans le dichlorométhane (**Figure 77** et **Tableau 21**).¹³⁴

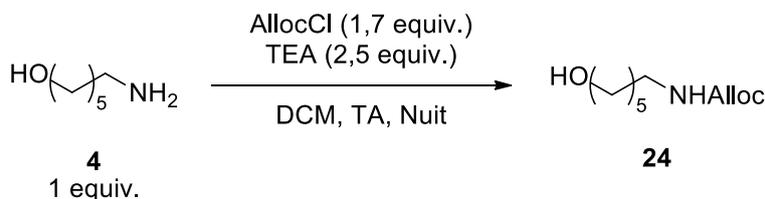


Figure 77 : Réaction de protection de l'aminohexanol par le groupement Alloc

Entrée	Aminohexanol	Rendement
	4	(%)
1	0,5 g	64
2	1 g	45
3	1 g	48

Tableau 21 : Résultats de la protection de l'aminohexanol par Alloc

La protection est réalisée dans un premier temps avec 0,5 g d'aminohexanol (entrée 1 du **Tableau 21**) et l'alcool **24** a été obtenu avec un rendement de 64%. Par contre, lors du passage à 1 g d'aminohexanol (entrée 2 et 3 du **Tableau 21**), des baisses de rendement de 45% et 48% ont respectivement été constatées. Pour comparaison, la protection de **4** par le groupement Boc menait à des rendements similaires avec le même phénomène.

2.2.5.2. Greffage des parties hydrophiles et hydrophobes modifiées.

Une nouvelle tentative d'éthérisation a alors été réalisée dans différentes conditions entre les molécules **14** et **24** nouvellement obtenue (**Figure 78** et **Tableau 22**).

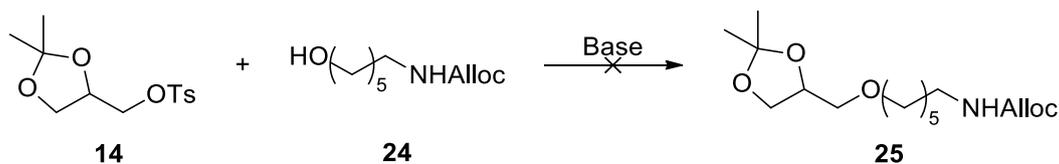


Figure 78 : Tentative d'éthérisation entre les molécules **14** et **24**

¹³⁴ E. Dufour, L. Moni, L. Bonnat, S. Chierici et J. Garcia, *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, *12*, 4964.

Entrée	14	24	Réactif	Solvant	Temps	Température (°C)
1^{126}	1,2 équiv.	0,2 g 1 équiv.	NaH 1,5 équiv.	THF séché sur tamis	24h	TA
2^{126}	1,2 équiv.	0,1 g 1 équiv.	NaH 1,5 équiv.	DCM	24h	TA
3^{126}	1,2 équiv.	0,2 g 1 équiv.	NaH 1,5 équiv.	THF séché sur cartouche	30h	Reflux
4	1,2 équiv.	0,2 g 1 équiv.	CH ₃ OK 2,5 équiv.	THF	24h	TA
5^{135}	0,1 g 1 équiv	10 équiv.	Na 1 équiv.	/	5h	90

Tableau 22 : Essais d'éthérification entre les partie hydrophile et hydrophobe modifiées

Le premier essai (entrée 1 du **Tableau 22**) a été réalisé dans les mêmes conditions que lors de la première tentative d'éthérification (**Tableau 17**). Cette fois il n'y a pas eu formation de l'époxyde correspondant, mais il n'y a eu aucune réaction entre les réactifs. Un deuxième essai a été réalisé en remplaçant le THF par du DCM (entrée 2 du **Tableau 22**) mais sans succès non plus. Un dernier essai en utilisant du NaH (entrée 3 du **Tableau 22**) a été tenté avec du THF séché sur cartouche en portant cette fois-ci le milieu réactionnel à reflux pendant 30h sans pour autant permettre à la réaction de se produire. Deux dernières tentatives ont été réalisées en remplaçant le NaH par du méthanolate de potassium (entrée 4 du **Tableau 22**) ou du sodium solide. Cette dernière réaction a été réalisée avec un large excès d'aminohexanol protégée **24** qui joue le rôle de solvant (entrée 5 du **Tableau 22**). Cependant, même dans ces conditions, la réaction ne s'est pas produite et les réactifs de départ n'ont pas réagi.

Face aux résultats obtenus, nous avons décidé de tenter une réaction d'éthérification que nous qualifierons d'« inverse » : c'est l'alcool de l'aminohexanol qui sera protégé par le groupe tosylo et celui-ci réagira dans une réaction de substitution nucléophile avec le solketal.

2.2.6. Etude de l'éthérification dite « inverse ».

Afin de tester cette nouvelle voie de synthèse, l'alcool **24** doit d'abord être protégé par le groupement tosylo.

¹³⁵ W. Tong, Y. Wei, K. Armbrust et M. Zimmt, *Langmuir*, **2009**, 25, 2913.

2.2.6.1. Tosylation de l'aminohexanol.

L'étape de protection de **24** se fait à l'aide chlorure de tosylyle et de triéthylamine dans le dichlorométhane (**Figure 79** et **Tableau 23**).¹¹⁸

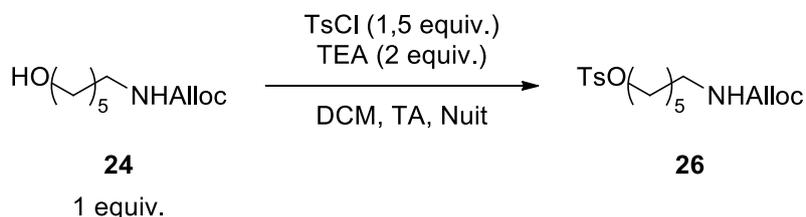


Figure 79 : Réaction de tosylation de l'alcool **24**

<i>Entrée</i>	24	<i>Rendement</i> (%)
1	0,2g	73
2	0,6 g	79
3	1 g	83

Tableau 23 : Résultats de la tosylation de l'alcool **24**

La réaction de protection se fait avec de bons rendements. Le rendement le plus faible étant de 73% pour 0,2 g de réactif **24** (entrée 1 du **Tableau 23**), on remarque une augmentation de rendement lorsque la masse de réactif augmente passant à 79% pour 0,6 g (entrée 2 du **Tableau 23**) et à 83% pour 1 g de réactif (entrée 3 du **Tableau 23**).

Par comparaison avec la même réaction pour la protection du solketal qui donne le composé **14**, pour une même masse de réactif, les rendements sont relativement proches mais légèrement meilleurs pour la protection de l'aminohexanol (entrée 3 du **Tableau 23**) que pour la protection du solketal (entrée 1 du **Tableau 14**).

2.2.6.2. Éthérification « inverse ».

L'éthérification dite « inverse » fait intervenir le solketal **15** et l'aminohexanol tosylé **26** en présence de de NaH en conditions anhydres avec du THF préalablement séché sur tamis moléculaire (**Figure 80**).¹²⁶

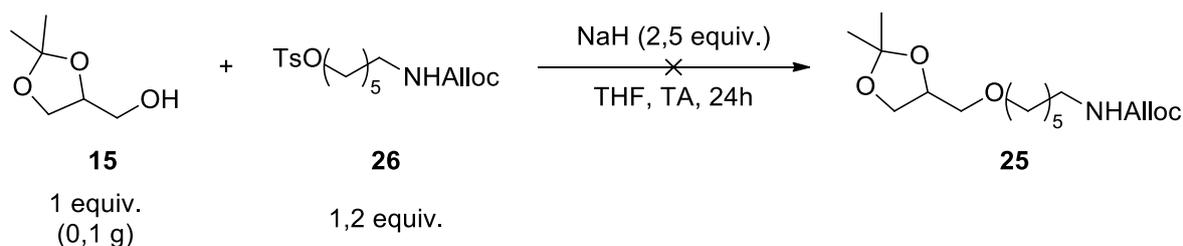


Figure 80 : Tentative d'éthérisation "inverse"

Cependant, l'éthérisation ne s'est pas déroulée comme prévue et au lieu de mener au composé éthérisé **25**, l'analyse RMN a permis de montrer qu'il y a eu réaction intramoléculaire du composé **26** qui s'est alors cyclisé pour donner le composé **27** (**Figure 81**).

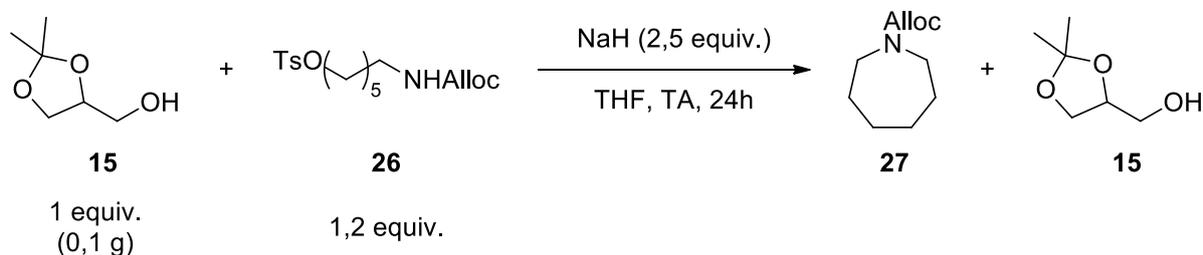


Figure 81 : Cyclisation de l'aminohexanol lors de la tentative d'éthérisation

Il en a alors été conclu que l'amine se déprotonne plus facilement que l'alcool d'où la cyclisation lors de la réaction « inverse ».

Etant donné que la présence d'une fonction amine semble empêcher le greffage des parties hydrophile et hydrophobe de se dérouler normalement, cette voie de synthèse a été abandonnée au profit d'une nouvelle voie de synthèse qui n'utilise pas l'aminohexanol comme précurseur de la partie lipophile.

2.3. Deuxième voie de synthèse (à partir du bromoalcool et du Boc-Phe-ONp).

2.3.1. Rétrosynthèse proposée.

Le schéma rétrosynthétique de la nouvelle voie de synthèse est représenté sur la **Figure 82**. La particularité de celui-ci, comparé à la première voie de synthèse, est le fait de ne plus utiliser l'aminohexanol comme précurseur. Il a fallu, en effet, choisir un réactif qui ne possède pas de fonction amine afin de ne pas gêner l'éthérisation. Notre choix s'est porté sur le 11-bromoundécane-1-ol **32** (appelé par la suite bromoalcool). L'atome de brome de la molécule **32** jouera le rôle de nucléofuge dans la réaction d'éthérisation et la fonction alcool du solketal, celui de nucléophile en milieu basique. L'autre avantage de l'utilisation du bromoalcool **32** tient au fait qu'il porte la longueur de la chaîne carbonée à 11 carbones au lieu de 6 lors de la synthèse précédente, augmentant ainsi le caractère hydrophobe de cette partie de la molécule.

Le squelette du tensioactif cible **28** serait de nouveau obtenu après une séquence couplage/cyclisation entre l'ester **3** et l'amine **29**, suivie des déprotections des groupements alcools et amine. L'amine **29** serait, quant à elle, préparée par conversion du phthalimide **30** en présence d'hydrazine.¹³⁶ Une substitution nucléophile entre l'alcool **31** convenablement fonctionnalisé (converti en tosylate) et du phthalimide de potassium permettrait de former **30**. Finalement, l'éther **31** serait obtenu par réaction entre le solketal **15** et le bromoalcool **32**, nouvellement sélectionné en tant que produit de départ.

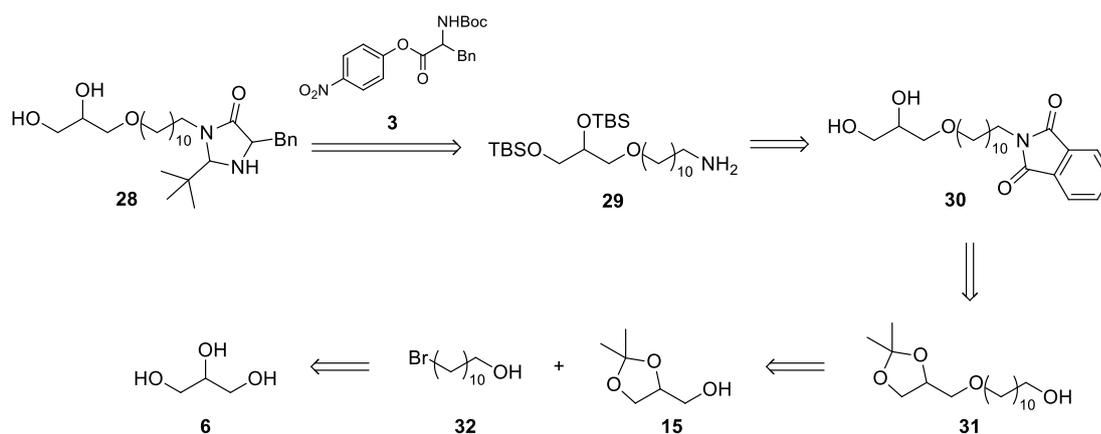


Figure 82 : Schéma rétro-synthétique de la deuxième voie de synthèse

¹³⁶ I. Tranchant, A-C. Hervé, S. Carlisle, P. Lowe, C. Slevin, C. Forssten, J. Dilleen, A. Tabor, D. Williams et H. Hailes, *Bioconjugate Chem.*, **2007**, *18*, 199.

La synthèse totale peut alors se découper en trois parties :

➤ Formation de l'organocatalyseur (**Figure 83**).

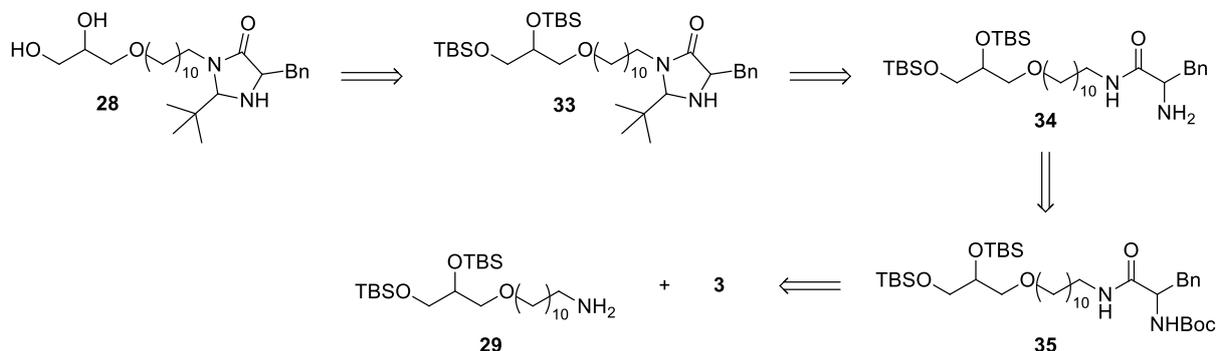


Figure 83 : Formation de l'organocatalyseur (deuxième voie)

Cette partie est identique à la première voie de synthèse sauf que les groupements TBDPS sont remplacés par des groupements TBS.

➤ Formation de l'amine **29** (**Figure 84**).

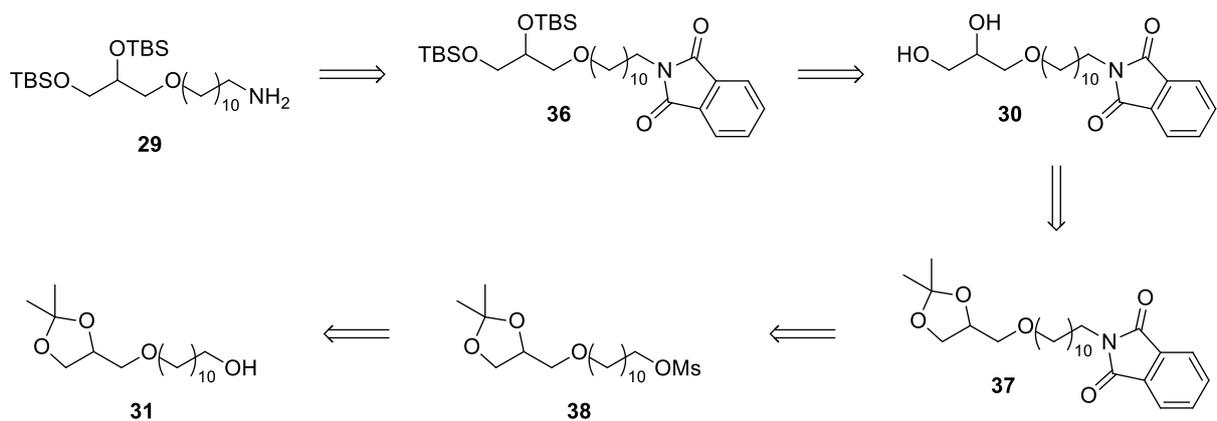


Figure 84 : Formation de la fonction amine et reprotection des alcools (deuxième voie)

Comme présenté précédemment, l'amine **29** serait obtenue à partir du phthalimide **36**. En parallèle de cela et pour les mêmes raisons exposées pour la première voie de synthèse, les fonctions alcool seraient protégées par des groupements silylés TBS après déprotection de l'acétonide provenant du solketal. La conversion de la fonction alcool de **31** en phthalimide serait réalisée après activation de celui-ci sous forme de mésylate (molécule **38**).

- Protection du glycérol et greffage des parties hydrophile et hydrophobe (**Figure 85**).

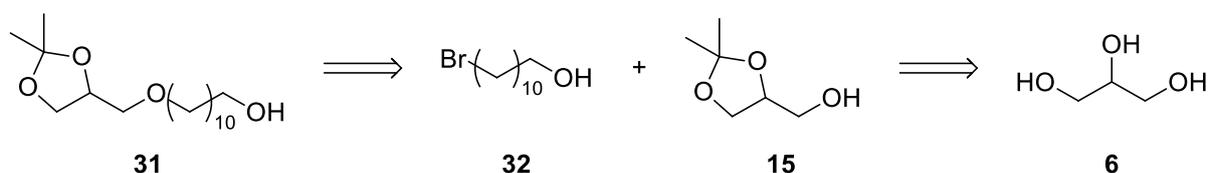


Figure 85 : Formation du solketal et greffage des parties hydrophile et hydrophobe (deuxième voie)

L'éthérification entre le bromoalcool **32** et le solketal **15** permettrait de greffer les parties hydrophile et hydrophobe et de mener au composé **31**. Le solketal **15** serait formé préalablement par protection du glycérol pour permettre à la réaction d'éthérification d'être régiosélective ce qui ne serait pas le cas si le bromoalcool réagissait directement avec le glycérol **6**.

2.3.2. Ethérification : formation de la molécule **31**.

La première étape de cette nouvelle de synthèse est donc la réaction d'éthérification entre le bromoalcool **32** et le solketal **15**, déjà obtenu précédemment. Cette réaction a lieu en présence de sodium solide sans solvant mais avec un large excès de solketal qui joue, en plus de son rôle de réactif, celui de solvant (**Figure 86** et **Tableau 24**).¹³⁵

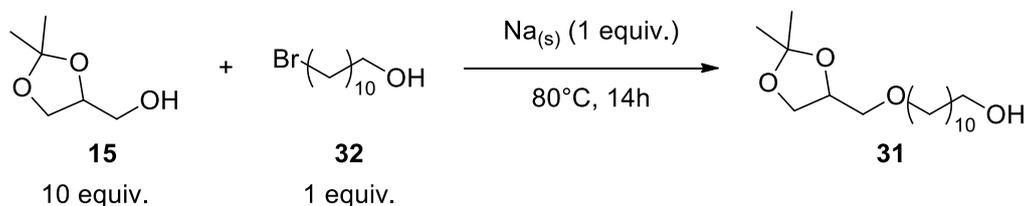


Figure 86 : Réaction d'éthérification entre le bromoalcool **32** et le solketal **15**

Entrée	Bromoalcool	Rendement
	32	(%)
1	1 g	16
2	5 g	24
3	5 g	31

Tableau 24 : Résultats de l'éthérification entre le bromoalcool **32** et le solketal **15**

Contrairement à la première voie de synthèse, l'éther désiré est bien obtenu, ce qui confirme notre hypothèse sur le fait que la présence de la fonction amine empêchait

l'éthérisation d'avoir lieu. Le rendement est cependant relativement faible même si une augmentation est observée lorsque la masse de réactif augmente, passant de 16% pour 1 g de bromoalcool (entrée 1 du **Tableau 24**) à 31% pour 5 g de celui-ci (entrée 3 du **Tableau 24**).

Néanmoins, lors de la purification sur colonne de silice du mélange brut, il n'est pas possible de réaliser la séparation des 3 composés (molécules **15**, **32** et **31**). Une partie du bromoalcool ainsi qu'une partie du solketal sont éliminées mais il est impossible d'obtenir le produit **31** pur car il est co-éluant avec les produits de départ, Ceci pourrait être gênant lors de l'étape suivante de protection par le groupement mésyle car trois fonctions alcool sont alors susceptibles de réagir.

2.3.3. Formation de la fonction amine : synthèse de la molécule **29**

Le greffage des parties hydrophile et hydrophobe ayant été réalisé, la conversion de la fonction alcool de **31** en amine doit être réalisée. En parallèle, les fonctions alcool doivent être protégées par des groupements silylés, plus résistants aux conditions drastiques et orthogonaux.

2.3.3.1. Activation de la fonction alcool de l'éther **31**.

Afin de pouvoir convertir la fonction alcool de **31** en amine, celui-ci est tout d'abord rendu plus nucléofuge par réaction avec le chlorure de mésyle (**Figure 87**).¹²⁹

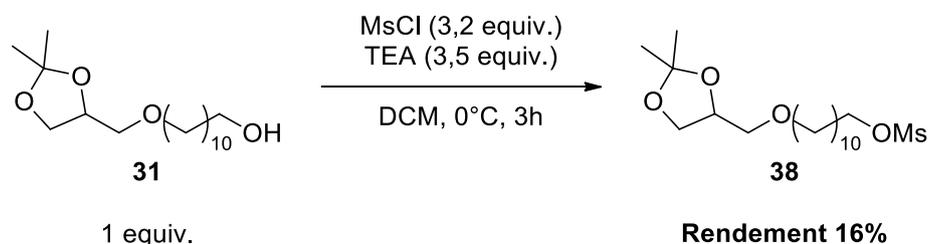


Figure 87 : Réaction de mésylation de l'éther

La réaction fait intervenir un grand nombre d'équivalents de triéthylamine et de chlorure de mésyle car lors de l'étape précédente, la purification par colonne de silice ne permet pas de séparer le bromoalcool restant du composé **31**. De ce fait, dans le cas où la cinétique de mésylation du bromoalcool et/ou celle du solketal restant serait supérieure à celle de mésylation de l'éther **31**, cet excès permet d'être certain de pouvoir obtenir le composé désiré **38**.

Le rendement de la réaction est cependant très faible. De plus, nous avons constaté que lors de la purification de la molécule **38** sur colonne de silice, l'acétonide se déprotégeait pour

donner le diol correspondant. Un changement dans la synthèse a alors été une nouvelle fois envisagé.

Au lieu de suivre la voie initialement prévue, à savoir de réaliser à la suite de la méthylation, la formation du phthalimide puis la déprotection et la reprotection du diol par les groupements TBS (chemin en bleu sur la **Figure 88**), il a été décidé de réaliser en premier la déprotection de l'acétonide pour donner le diol **39**, qui devrait pouvoir être purifié facilement sur colonne de silice. Le diol serait ensuite protégé par des groupements TBS (molécule **40**) puis engagé dans une réaction avec du phthalimide de potassium. Ces étapes se réalisant à température ambiante et sous catalyse basique, le groupement mésyle devrait supporter ces deux étapes (chemin orange sur la **Figure 88**).

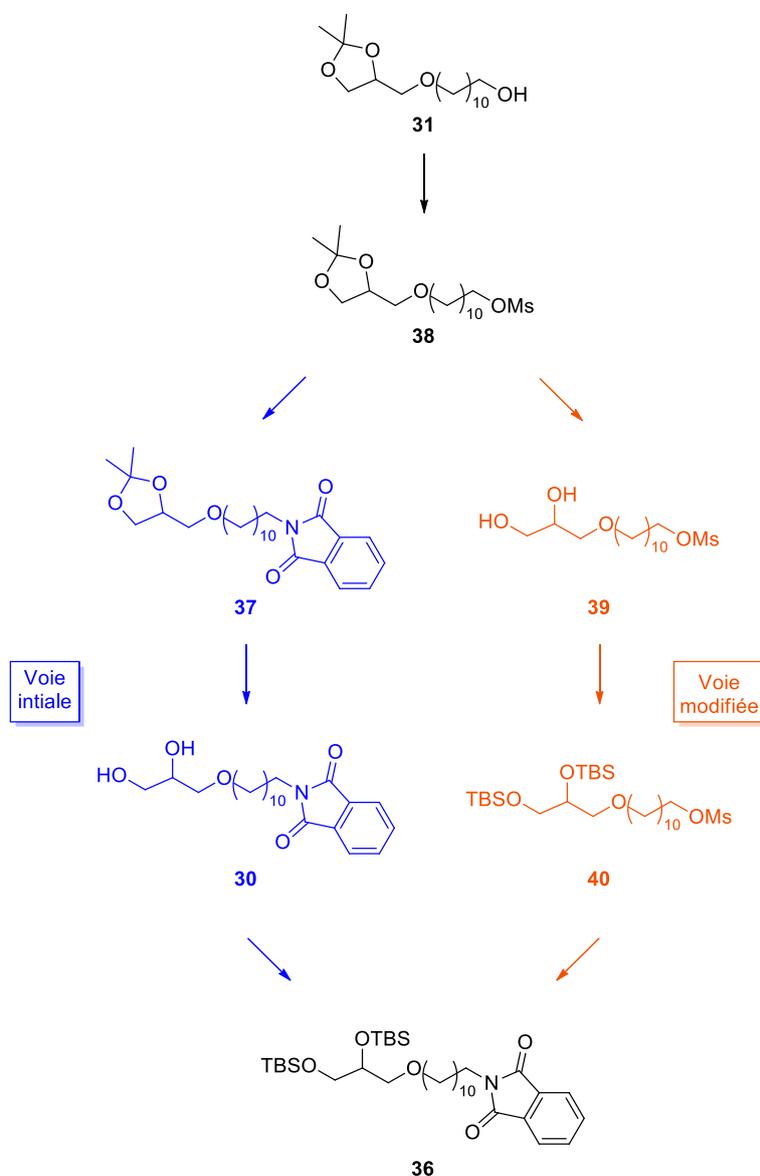


Figure 88 : Changement dans la voie de synthèse pour permettre une purification plus simple

2.3.3.2. Déprotection de l'acétonide.

La déprotection de l'acétonide a été réalisée en présence d'une quantité catalytique d'APTS dans le méthanol (**Figure 89** et **Tableau 25**).¹³⁷

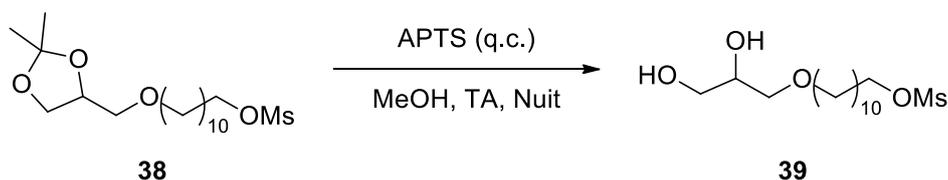


Figure 89 : Déprotection de l'acétonide de l'éther mésylé

Entrée	Ether mésylé	
	38	Rendement (%)
1	0,7 g	83
2	1 g	83
3	5 g	88
4	18 g	79

Tableau 25 : Résultats de la déprotection de l'acétonide de l'éther mésylé

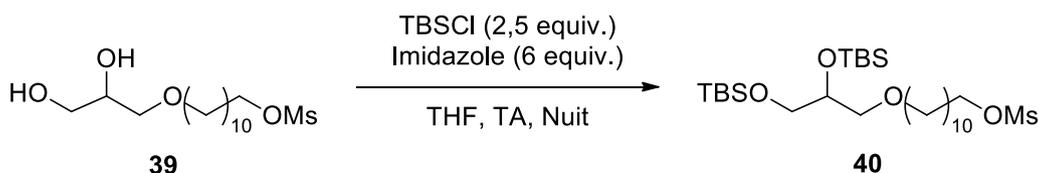
Cette réaction donne le composé déprotégé **39** avec de très bons rendements : le plus faible obtenu est de 79% pour 18 g de réactif (entrée 4 du **Tableau 25**) et le plus élevé est de 88% obtenu avec 5 g de réactif (entrée 3 du **Tableau 25**). Il ne semble pas se dégager de tendance sur le rendement lorsque la masse de réactif augmente. Par contre il a été possible de passer d'une masse de 0,7 g de réactif (entrée 1 du **Tableau 25**) à 18 g de réactif (entrée 4 du **Tableau 25**), soit une masse 25 fois plus importante, sans impact important sur le rendement.

De plus, comme il avait été supposé, il est possible à cette étape de séparer facilement le composé **39** des autres composés présents. En effet, le diol a une polarité très différente du bromoalcool et du solketal résiduels de l'étape d'éthérification et du composé **38** n'ayant pas réagi.

2.3.3.3. Protection du diol par les groupements TBS.

L'étape suivante est la protection du diol **39** par les groupements TBS, les conditions sont identiques à celles de la première voie (**Figure 90** et **Tableau 26**).¹²²

¹³⁷ O. Guerret, L. Guillonnet et S. Dufour, 2016, Brevet FR 3031104.

**Figure 90** : Protection du diol **39** avec des groupements TBS

<i>Entrée</i>	<i>Diol</i> 39	<i>Rendement Brut</i> (%)
1	0,5 g	71
2	0,7 g	86
3	2 g	83
4	3,5 g	74
5	13 g	88

Tableau 26 : Résultats de la protection du diol **39** avec des groupements TBS

Ces conditions ont permis la protection des deux fonctions alcool avec un excellent rendement compris entre 71% pour 0,5 g de réactif (entrée 1 du **Tableau 26**) et 88% pour 13 g de réactif (entrée 5 du **Tableau 26**). Le rendement est indiqué comme étant brut car l'analyse RMN du milieu réactionnel après lavage à l'eau et évaporation des solvants a montré que le produit était suffisamment pur. L'augmentation en masse progressive de réactif **39** a montré que le rendement de la réaction ne semble pas suivre de tendance évidente et oscille autour d'une valeur moyenne de 80%.

2.3.3.4. Formation du phthalimide **36**.

La réaction de protection du diol achevée, la suite de la synthèse porte sur la formation de la fonction amine. Pour cela, il a été choisi d'utiliser le groupement phthalimide qui va pouvoir réagir avec l'alcool en bout de chaîne hydrophobe préalablement rendu nucléofuge à l'aide du groupement mésyle. Cette réaction est réalisée dans le DMSO anhydre afin de prévenir l'hydrolyse du phthalimide de potassium (**Figure 91** et **Tableau 27**).¹³⁸

¹³⁸ Y-M. Tsai, S-L. Jiang, J-H. Chen, L-Y. Chan et J-T. Lin, *J. Chin. Chem. Soc.*, **1988**, 35, 429.

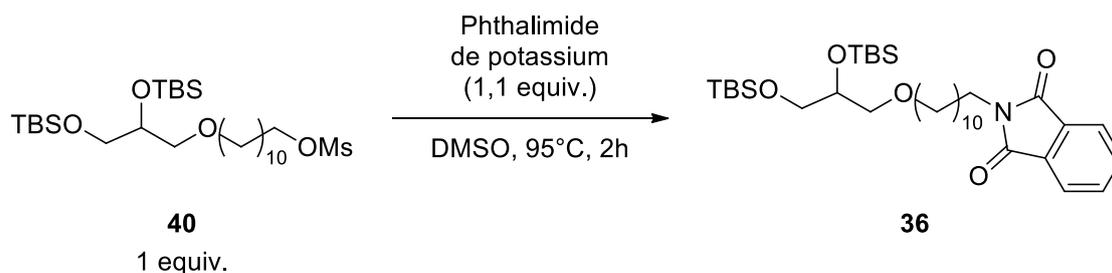


Figure 91 : Formation du phthalimide 36

Entrée	<i>Ether silylé</i>	<i>Rendement</i>
	40	(%)
1	0,3 g	39
2	0,9 g	52
3	4 g	45
4	21 g	61

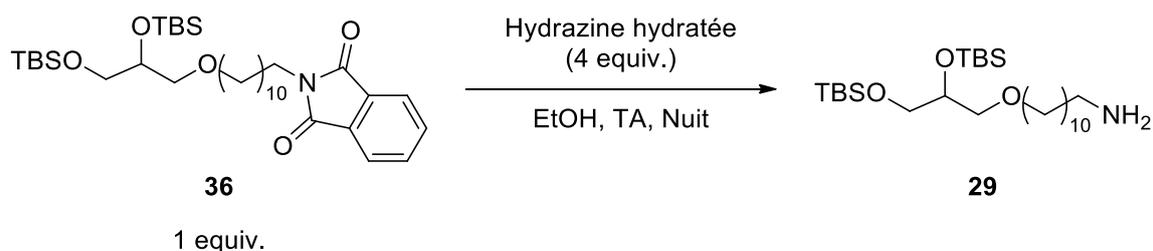
Tableau 27 : Résultats de la formation du phthalimide 36

Cette synthèse a été réalisée pour des masses de réactifs allant de 0,3 g (entrée 1 du **Tableau 27**) à 21 g (entrée 4 du **Tableau 27**). La réaction est rapide et conduit à des rendements corrects ; le plus haut (61%) étant obtenu pour 21 g de réactif (entrée 4 du **Tableau 27**).

Du point de vue de la chimie verte, c'est la réaction qui utilise le moins de composés toxiques ; en effet, le phthalimide de potassium et le DMSO ne possèdent aucune phrase de risque et aucun catalyseur n'est utilisé pour cette synthèse. Un des points à améliorer en termes de chimie verte est la température de réaction qui reste encore élevée.

2.3.3.5. Formation de la fonction amine à partir du phthalimide 36

La dernière étape en vue de la formation de la fonction amine terminale désirée est la réaction du phthalimide **36** avec de l'hydrazine. Dans un souci de sécurité, l'hydrazine utilisée est hydratée et dissoute dans de l'éthanol (**Figure 92** et **Tableau 28**).¹³⁶

**Figure 92** : Réaction de formation de la fonction amine

<i>Entrée</i>	36	<i>Traitement</i>	Rendement (%)
1	0,1 g	Sans filtration	60
2	0,7 g	Sans filtration	54
3	0,1 g	Avec filtration	60
4	0,7 g	Avec filtration	75
5	3,5 g	Avec filtration	80
6	6 g	Avec filtration	88

Tableau 28 : Résultats de la formation de la fonction amine

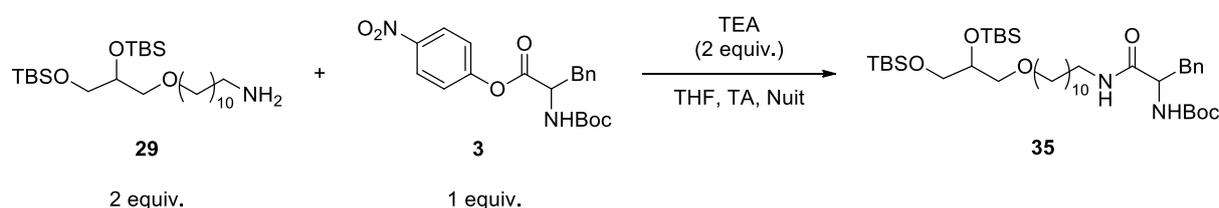
A la fin de la réaction, nous avons constaté la formation d'un solide blanc dans le milieu réactionnel correspondant à la molécule formée lors de la réaction entre le groupement phthalimide et l'hydrazine. Le traitement des premiers essais (entrées 1 et 2 du **Tableau 28**) ne contenait pas d'étape de filtration de ce solide avant le lavage aqueux et menait à un rendement moyen de 60% pour 0,1 g de réactif (entrée 1 du **Tableau 28**) et de 54% pour 0,7 g de réactif (entrée 2 du **Tableau 28**). Par la suite, ce solide a été filtré avant de réaliser l'étape de lavage (entrées 3 à 6 du **Tableau 28**). Cela a eu pour effet d'accélérer la décantation lors du lavage d'une part, et surtout de mener à une augmentation du rendement. En effet, même si sur une très faible quantité le rendement n'a pas changé suite à la modification du traitement (entrées 1 et 3 du **Tableau 28**), on peut remarquer que lors du passage à 0,7 g de réactif, le rendement est passé de 54% (entrée 2 du **Tableau 28**) à 75% (entrée 4 du **Tableau 28**). Ce mode de traitement a par la suite été conservé. De plus, le rendement de la réaction semble augmenter légèrement lorsque la masse de réactif pour atteindre un maximum de 88% pour 6 g de réactif (entrée 6 du **Tableau 28**).

2.3.4. Formation de l'organocatalyseur

Une fois la fonction amine synthétisée, la dernière partie de la synthèse du tensioactif cible consiste en la formation de l'organocatalyseur. Cette partie se déroule en quatre étapes à partir du composé **29**.

2.3.4.1. Formation de l'amide **35**

La première réaction est l'amidification entre la fonction amine du composé **29** et l'ester **3**. Cette synthèse a lieu en présence de triéthylamine dans le THF anhydre et sous atmosphère d'azote afin de prévenir l'hydrolyse du Boc-Phe-ONp (**Figure 93** et **Tableau 29**).¹³⁹

**Figure 93** : Réaction d'amidification

Entrée	Boc-Phe-ONp	Rendement
	3	(%)
1	0,04 g	89
2	0,1 g	91
3	0,2 g	81
4	0,3 g	91

Tableau 29 : Résultats de la réaction d'amidification

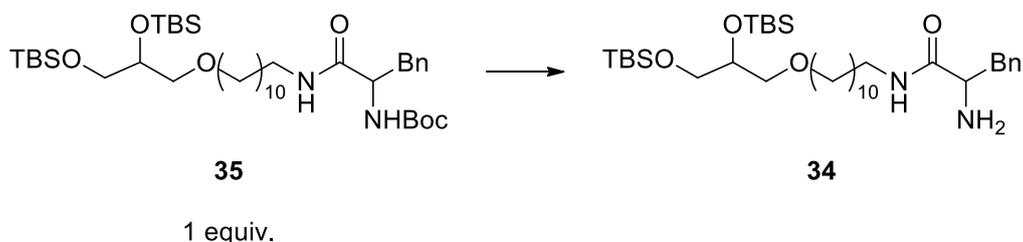
La réaction d'amidification a donné de très bons rendements même si les essais ont été réalisés sur petite échelle. Le meilleur rendement (91%) ayant été obtenu pour 0,1 g (entrée 2 du **Tableau 29**) et 0,3 g de réactif (entrée 4 du **Tableau 29**). Le rendement minimal obtenu pour cette synthèse est de 81%, obtenu pour 0,2 g de réactif (entrée 3 du **Tableau 29**).

Initialement, cette synthèse avait été réalisée sans utiliser de triéthylamine. Cependant, malgré la présence du groupement activateur *p*-nitrophényle, aucune réaction n'avait alors été observée.

¹³⁹ T. Curran, A. Grant, R. Lucht, J. Carter et J. Affonso, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 2917.

2.3.4.2. Déprotection du groupement Boc

L'étape suivante consiste en la déprotection du groupement Boc présent sur la fonction amine secondaire de l'amide **35**. Cette déprotection est nécessaire pour pouvoir par la suite former l'imidazolidinone. Cette réaction a été réalisée dans différentes conditions exposées dans le tableau suivant (**Figure 94** et **Tableau 30**).

**Figure 94** : Réaction de déprotection du groupement Boc

Entrée	35	Acide ou Base	Eau	Solvant	T (°C)	Temps	Rendement (%)
1 ¹⁴⁰	0,06 g	HCl (1 équiv.)	/	MeOH	TA	1h	/
2 ¹⁴¹	0,06 g	/	/	HCl saturé dans EtOAc	TA	1h	/
3 ¹⁴²	0,1 g	^t BuONa (3 équiv.)	1 équiv.	THF	Reflux	9h	25
4 ¹⁴²	0,2 g	^t BuONa (3 équiv.)	1 équiv.	THF	Reflux	4h	35
6 ¹⁴²	0,7 g	^t BuONa (3 équiv.)	1 équiv.	THF	Reflux	4h	44
7 ¹⁴²	2 g	^t BuONa (3 équiv.)	1 équiv.	THF	Reflux	4h	61

Tableau 30 : Résultats de la déprotection du groupement Boc

Initialement, la réaction a été tentée dans des conditions acides, conditions classiquement décrites dans la littérature.¹⁴³ Le premier essai (entrée 1 du **Tableau 30**) a été

¹⁴⁰ A. Matsumoto, H. Ozaki, S. Harada, K. Tada, T. Ayugase, H. Ozawa, T. Kawasaki et K. Soai, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 15246.

¹⁴¹ R. Blaauw, J. Van Der Baan, S. Balt, M. De Bolster, G. Klumpp, H. Kooijman et A. Spek, *Inorg. Chim. Acta*, **2002**, *336*, 29.

¹⁴² N. Tom, W. Simon, H. Frost et M. Ewing, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *5*, 905.

réalisé en utilisant 1 équivalent d'acide chlorhydrique saturé dans du méthanol. Au bout de seulement une heure de réaction, l'analyse RMN du milieu réactionnel a montré que ces conditions ont conduit à la déprotection non seulement du groupement Boc, mais aussi des groupements TBS. Le deuxième essai (entrée 2 du **Tableau 30**) a été tenté en utilisant une solution préparée à l'avance d'acide chlorhydrique saturé dans de l'acétate d'éthyle. Cependant, au terme d'une heure de réaction, la conclusion fut identique. Il en a donc été supposé que les conditions acides n'étaient pas adaptées au vu des groupements protecteurs présents sur la molécule **35**. La décision a été alors de réaliser cette réaction en conditions basiques. Notre choix s'est porté sur le *tert*-butoxyde de sodium en présence d'eau dans le THF (entrées 3 à 7 du **Tableau 30**). Ces conditions permettent effectivement de réaliser la déprotection du groupe Boc sans affecter les groupes TBS. La synthèse était initialement effectuée en 9h (entrée 3 du **Tableau 30**) pour un rendement de 25% ; mais un suivi CCM de la réaction a montré qu'au bout de 4h il n'y avait plus d'évolution de la réaction. Les autres synthèses ont par la suite été réalisées durant 4h pour un rendement allant de 35% à 61% (entrée 4 à 7 du **Tableau 30**). Le rendement semble augmenter avec la masse de réactif, en effet le rendement maximal étant atteint pour une masse de réactif de 2 g (entrée 7 du **Tableau 30**).

Le mécanisme de cette réaction réalisée en milieu basique et proposé par Ewing *et al.* est représenté sur la **Figure 95**. Il montre clairement que la présence d'eau lors de la réaction est nécessaire à la formation de l'amine déprotégée ainsi qu'un dégagement de dioxyde de carbone est observé.

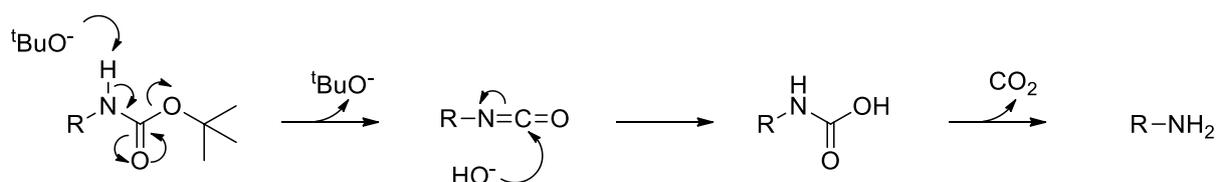


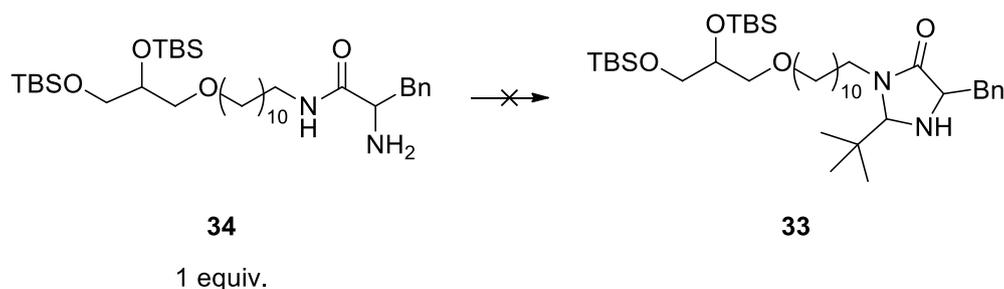
Figure 95 : Mécanisme de déprotection du groupement Boc par voie basique¹⁴²

2.3.4.3. Cyclisation de l'imidazolidinone

Une fois la déprotection de l'amine réalisée, la réaction de cyclisation peut avoir lieu entre le composé **34** et une cétone ou un aldéhyde. Cette réaction a été envisagée dans différentes conditions décrites dans la littérature (**Figure 96** et **Tableau 31**).^{144,145,146,147}

¹⁴³ D. Seebach, E. Dziadulewicz, L. Behrendt, S. Cantoreggi et R. Fitzi, *Liebigs Ann. Chem.*, **1989**, 12, 1215.

¹⁴⁴ L. Samulis et N. Tomkinson, *Tetrahedron*, **2011**, 67, 4263.


Figure 96 : Tentative de cyclisation de l'imidazolidinone

Entrée	34	Aldéhyde ou cétone	Catalyseur	Solvant	T (°C)	Temps
1	0,01 g	Acétone	Montmorillonite K10	Acétone	Reflux	5h
2 ¹⁴⁴	0,03 g	Acétone (2 équiv.)	Yb(OTf) ₃ (0,01 équiv.)	Chloroforme	Reflux	2h
3 ¹⁴⁴	0,06 g	Acétone (2 équiv.)	Yb(OTf) ₃ (0,01 équiv.)	Chloroforme	47°C	13h
4 ¹⁴⁸	0,1 g	Acétone (5 équiv.)	TEA (0,8 équiv.)	MeOH	47°C	13h
5	0,08 g	Pivaldéhyde (2 équiv.)	Montmorillonite K10	THF	Reflux	7h
6 ¹⁴⁴	0,1 g	Pivaldéhyde (2 équiv.)	Yb(OTf) ₃ (0,01 équiv.)	Chloroforme	Reflux	6h
7 ^{144,145}	0,1 g	Pivaldéhyde (2 équiv.)	APTS (q.c.)	Chloroforme	Reflux	7h
8 ^{144,145}	0,1 g	Pivaldéhyde (2 équiv.)	FeCl ₃ (0,1 équiv.)	THF	Reflux	7h

Tableau 31 : Essais pour la cyclisation de l'imidazolidinone

Les premiers essais ont été conduits en utilisant la plus petite des cétones comme réactif : l'acétone (entrées 1 à 4 du **Tableau 31**). Le premier essai (entrée 1 du **Tableau 31**) a été réalisé dans les mêmes conditions que la formation de l'acétonide du solketal étant donné

¹⁴⁵ D. Brenna, R. Porta, E. Massolo, L. Raimondi et M. Benaglia, *ChemCatChem*, **2017**, 9, 941.

¹⁴⁶ K. Ahrendt, C. Borths et D. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 4243.

¹⁴⁷ E. Nacsá et D. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, 140, 3322.

¹⁴⁸ M. Holland, J. Metternich, C. Daniliuc, W. Schweizer et R. Gilmour, *Chem. Eur. J.*, **2015**, 21, 10031.

que le mécanisme réactionnel est identique mis à part que les fonctions alcool sont remplacées par des fonctions amines. Dans cette réaction, l'acétone joue donc à la fois le rôle de solvant mais aussi celui de réactif. Cependant, après 5 heures de réaction, le milieu réactionnel ne contenait que les réactifs. Pour les deux essais suivants (entrées 2 et 3 du **Tableau 31**), la Montmorillonite K10 (qui est une argile acide de Bronsted) a été remplacée par un catalyseur homogène et acide de Lewis : le triflate d'ytterbium(III). La réaction a été réalisée à deux températures différentes (entrée 2 et 3 du **Tableau 31**) ; cependant cela n'a pas permis à la réaction de former le composé cyclisé **32**. Un dernier essai avec l'acétone a été mené (entrée 4 du **Tableau 31**) mais cette fois dans des conditions basiques en utilisant de la triéthylamine dans du méthanol ; mais le résultat fut identique : aucune cyclisation n'a été constatée.

Etant donné que les aldéhydes sont plus réactifs que les cétones, il a été décidé au vu des résultats de changer l'acétone par un aldéhyde pour favoriser la cyclisation. Notre choix s'est porté sur le pivaldéhyde (entrées 5 à 8 du **Tableau 31**) qui est un aldéhyde classiquement utilisé pour la cyclisation d'imidazolidinone.¹⁴⁴

Le premier essai a été mené en utilisant de la Montmorillonite K10 (entrée 5 du **Tableau 31**) comme lors du premier essai avec l'acétone (entrée 1 du **Tableau 31**). Afin d'éviter qu'il n'y ait une compétition entre l'acétone et le pivaldéhyde, le solvant a dû être changé pour du THF. L'échec de ces conditions nous a mené à utiliser du triflate d'ytterbium (III) en tant que catalyseur (entrée 6 du **Tableau 31**) mais aucune cyclisation n'a encore été observée. L'utilisation d'APTS (entrée 7 du **Tableau 31**) et de chlorure de fer(III) (entrée 8 du **Tableau 31**) n'ont pas non plus abouti à la formation de l'imidazolidinone désirée **33**.

Nous avons alors formulé l'hypothèse de l'existence d'un encombrement stérique lié à la longue chaîne carbonée qui pouvait s'enrouler sur elle-même, empêchant ainsi la réaction de se produire.

Devant l'impossibilité de cyclisation de la molécule **34**, une troisième voie a alors été envisagée : étant donné que la réaction de cyclisation ne semble pas se faire vraisemblablement à cause de la présence de la longue chaîne carbonée, celle-ci sera donc réalisée avant de greffer l'organocatalyseur sur le squelette tensioactif.

2.4. Troisième voie de synthèse (à partir du bromoalcool et de la phénylalaninamide).

2.4.1. Rétrosynthèse proposée.

Le schéma rétro-synthétique de la troisième voie de synthèse est représenté sur la **Figure 97**. La différence notable, comparé à la deuxième voie de synthèse, est le fait de greffer directement le motif imidazolidinone préalablement synthétisé (molécule **42**) sur la molécule **40**. Ceci préviendrait ainsi le problème de cyclisation observé lors de la deuxième voie de synthèse proposée. Le greffage entre les deux parties ayant lieu par substitution nucléophile entre l'éther mésylé **40** et l'amide **42**, les étapes de transformation de l'alcool en amine ne seraient donc plus nécessaires.

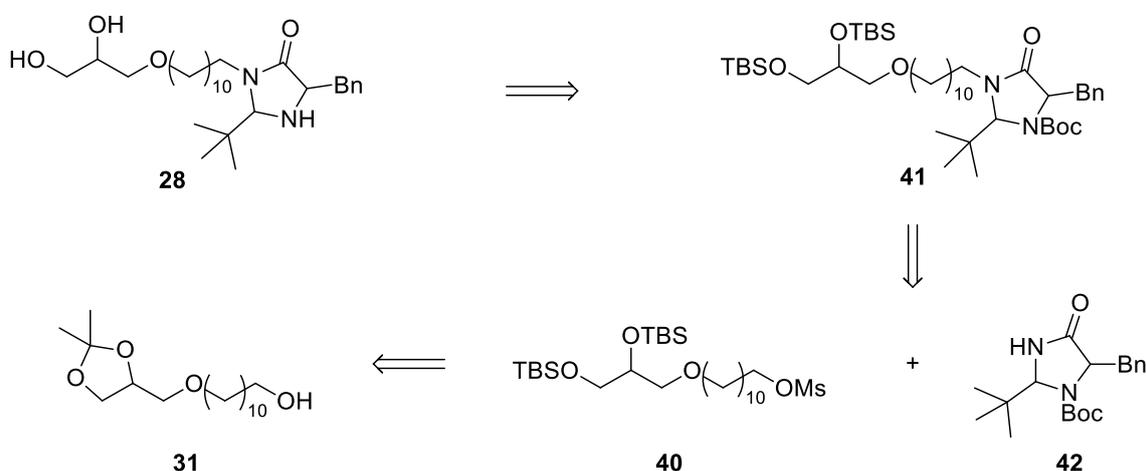


Figure 97 : Schéma rétro-synthétique de la troisième voie de synthèse

La molécule **40** serait obtenue selon la méthode exposée précédemment.

L'imidazolidinone **42** serait obtenue, quant à elle, par cyclisation entre le pivaldéhyde **9** et la phénylalaninamide **44**, suivie de la protection de la fonction amine secondaire de **43** par le groupement Boc.

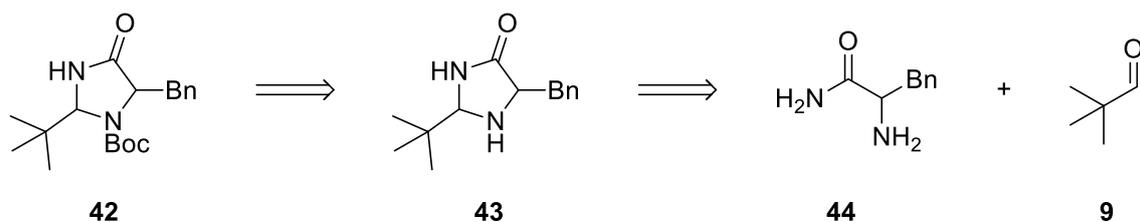


Figure 98 : Préparation de l'organocatalyseur (troisième voie)

Dans ces conditions, les molécules étant plus petites, il ne devrait pas y avoir de gêne stérique et la cyclisation devrait se dérouler normalement. Le nouveau réactif de départ de cette voie de synthèse est donc **44** qui est commercial et provient de la phénylalanine dont la fonction acide carboxylique a été convertie en fonction amide.¹⁴⁹

2.4.2. Préparation de l'imidazolidinone.

Les deux étapes de la préparation de l'imidazolidinone **42** sont donc la cyclisation entre **43** et le pivaldéhyde, suivie de la protection de l'amine secondaire ainsi obtenue par le groupement Boc.

2.4.2.1. Cyclisation de la phénylalaninamide.

La réaction de cyclisation a été réalisée en présence de chlorure de fer (III) dans le THF anhydre et sous atmosphère d'azote, selon les conditions décrites par D. Brenna et al (**Figure 99** et **Tableau 32**).¹⁴⁵

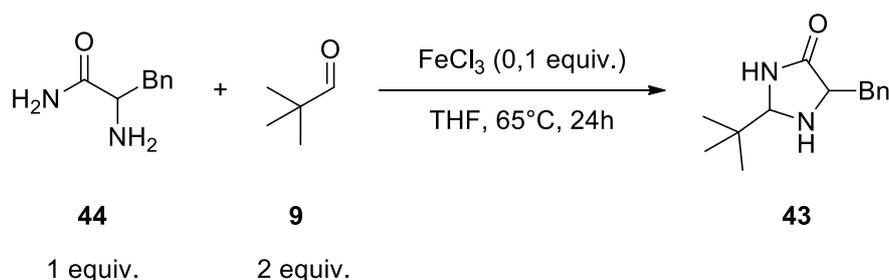


Figure 99 : Réaction de cyclisation de la phénylalaninamide

Entrée	Phénylalaninamide	Rendement
	44	(%)
1	0,5 g	78
2	2,5 g	86
3	5 g	85

Tableau 32 : Résultats de la réaction de cyclisation de la phénylalaninamide

Ces conditions ont alors permis d'obtenir le cycle désiré **43**, ce qui valide l'hypothèse formulée selon laquelle l'encombrement stérique serait le verrou de cette réaction au cours de la seconde voie de synthèse.

¹⁴⁹ N. Piwowska, S. Banala, H. Overkleeft et R. Süßmuth, *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 10703.

Une simple filtration sur célite du milieu réactionnel permet d'éliminer le catalyseur dans des conditions « vertes » et d'obtenir **43**, après évaporation du THF, avec de bons rendements avec des échelles allant de 0,5 à 5 g (entrée 1 à 3 du **Tableau 32**).

D'un point de vue stéréochimie, la phénylalaninamide possède un carbone asymétrique et a été achetée auprès de Sigma-Aldrich en mélange racémique. Les deux énantiomères réagissent donc durant la réaction de cyclisation qui introduit un nouveau carbone asymétrique au pied du groupement *tert*-butyle. Ceci mène à la formation de 4 stéréoisomères de deux groupes d'énantiomères : les composés *syn* et les composés *anti* (**Figure 100**).

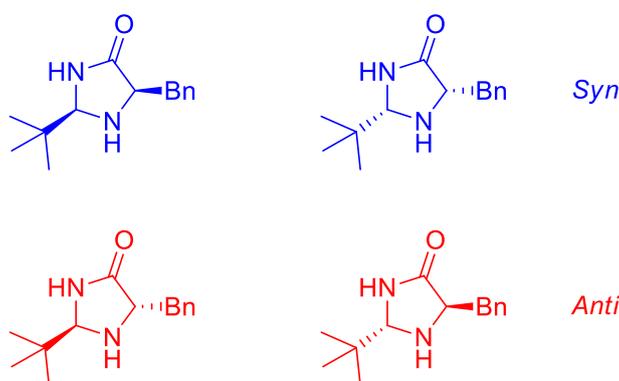


Figure 100 : Différents stéréo-isomères obtenus lors de la réaction de cyclisation

Le rendement de la réaction donné dans le **Tableau 32** est le rendement global de la réaction, prenant en compte les quatre composés obtenus. L'analyse RMN permet de démontrer que le *ratio syn:anti* est de 1:1. La purification du milieu réactionnel sur colonne de silice permet la séparation des composés *syn* et *anti*.

2.4.2.2. Protection de la fonction amine de l'imidazolidinone

La protection de l'amine secondaire du cycle ainsi obtenu est réalisée à l'aide de Boc₂O dans le dichlorométhane et a été mise en œuvre, dans un premier temps, sur les composés *anti* (**Figure 101**).¹⁵⁰

¹⁵⁰ A. Studer, T. Hintermann et D. Seebach, *Helvetica Chimica Acta*, **1995**, 78, 1185

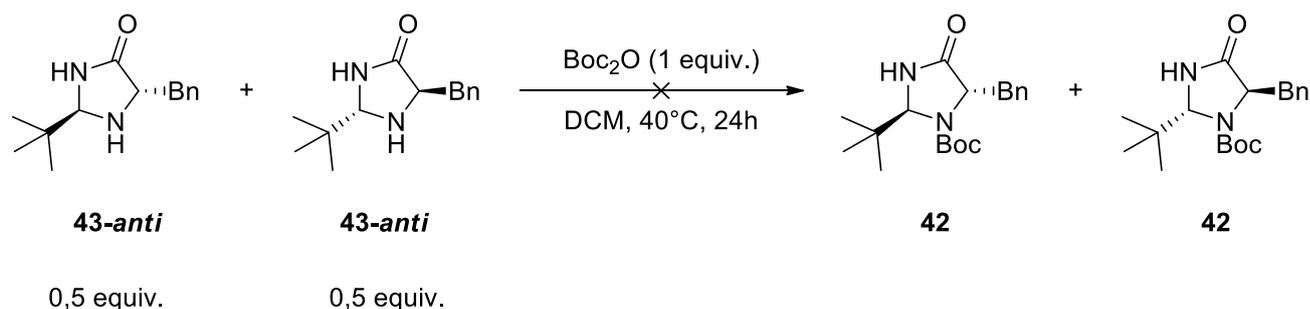


Figure 101 : Tentative de protection de la fonction amine des composés **43-anti**

Comme attendu car précédemment décrit dans la littérature par A. Studer *et al.*,¹⁵⁰ aucune réaction n'a lieu sur ces composés et seuls les produits de départ sont récupérés. En effet, les groupements *tert*-butyle et le benzyle étant de part et d'autre du cycle, une gêne stérique empêcherait le composé Boc_2O d'approcher de l'amine secondaire.

La réaction a alors été réalisée sur les composés *syn* (**Figure 102** et **Tableau 33**).

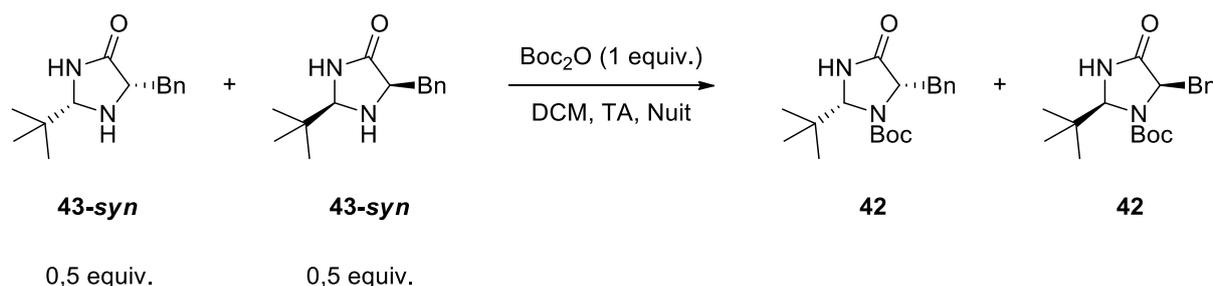


Figure 102 : Protection de la fonction amine des composés **43-syn**

Entrée	Imidazolidinones	Rendement
	43-syn	(%)
1	0,2 g	62
2	0,5 g	91
3	3 g	76

Tableau 33 : Résultats de la protection de la fonction amine des composés **43-syn**

L'encombrement stérique étant réduit (les deux groupements *tert*-butyle et benzyle sont du même côté de la molécule), la protection désirée a bien lieu.

La réaction a été réalisée avec des masses de réactif allant de 0,2 g pour un rendement de 62% (entrée 1 du **Tableau 33**) à 3 g pour un rendement de 76% (entrée 3 du **Tableau 33**).

Pour la suite de la synthèse, seuls les composés **43-syn** seront utilisés ; la stéréochimie ne sera plus affichée sur les schémas de synthèse mais il est sous-entendu qu'il s'agit de ces composés.

2.4.3. Greffage de l'imidazolidinone sur le squelette tensioactif et déprotections

2.4.3.1. Greffage de l'imidazolidinone sur le squelette tensioactif.

Le greffage entre le squelette tensioactif **40** et l'imidazolidinone **42** a lieu par substitution nucléophile en présence de NaH dans le DMF anhydre et sous atmosphère inerte (**Figure 103** et **Tableau 34**).¹²⁶

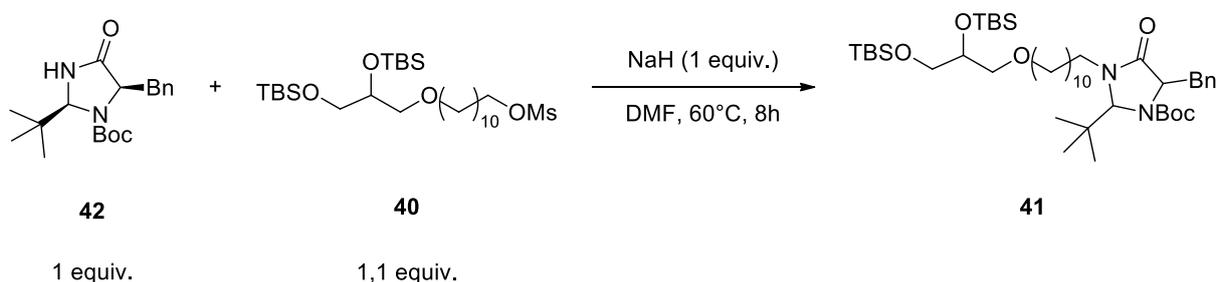


Figure 103 : Greffage du squelette tensioactif sur l'imidazolidinone **42**

Entrée	Imidazolidinone	Rendement
	42	(%)
1	0,2 g	4
2	0,3 g	8
3	0,7 g	16
4	2 g	22

Tableau 34 : Résultats du greffage du squelette tensioactif sur l'imidazolidinone **42**

Ces conditions permettent effectivement de former le composé désiré **41** avec un rendement qui croît avec la masse d'imidazolidinone mise en jeu. En effet, le rendement passe de 4% pour 0,2 g d'imidazolidinone (entrée 1 du **Tableau 34**) à 22% quand la masse d'imidazolidinone est de 2 g (entrée 4 du **Tableau 34**). Cependant, le rendement reste relativement faible malgré les précautions prises pour réaliser la réaction dans les conditions les plus anhydres possibles. L'analyse RMN des composés séparés par colonne de silice en fin de réaction donne une piste d'explication. En effet un autre composé est formé lors de cette réaction ; il s'agit du composé **45** qui proviendrait d'une délocalisation de la charge lors de la réaction entre l'imidazolidinone et NaH (**Figure 104**).

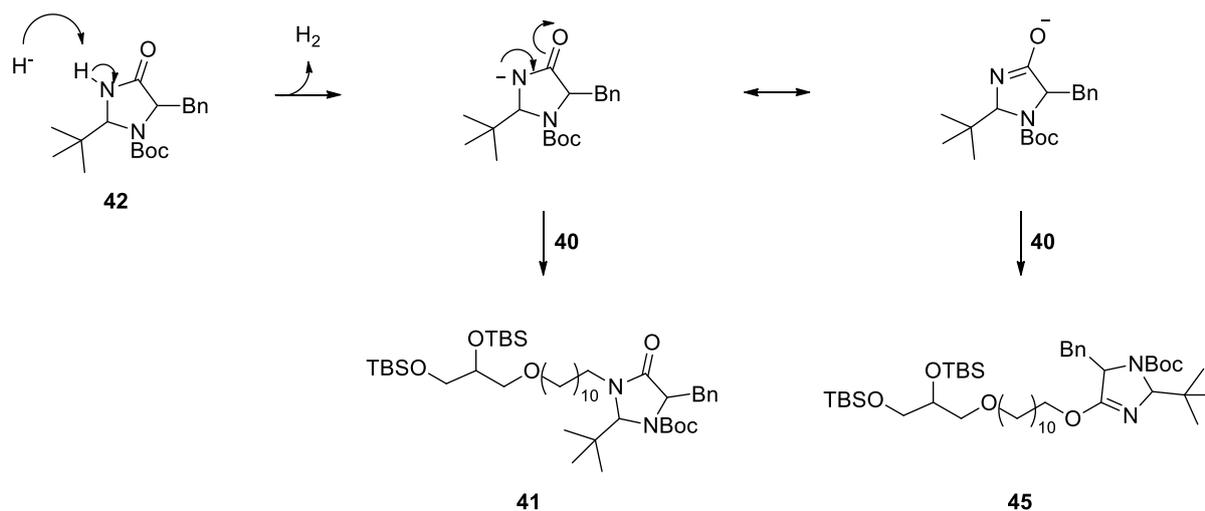


Figure 104 : Formation du composé **45** lors de la combinaison du tensioactif et de l'imidazolidinone

Il peut donc y avoir une O-alkylation ou une N-alkylation. De plus, l'analyse des composés a montré que les composés **41** et **45** sont obtenus dans un *ratio* 1:1 ; le rendement de la réaction sera alors au maximum de 50% pour obtenir le composé attendu **41**, ce qui explique les faibles rendements obtenus.

2.4.4.2. Dernières déprotections.

Les deux dernières étapes sont la déprotection des groupements Boc et TBS. Ces étapes sont faites à la suite avec une simple évaporation lors de la formation de l'amine du composé **33**, suivie de l'ajout de THF et de TBAF (**Figure 105** et **Tableau 35**).^{143,151}

¹⁵¹ Y. Zhou et P. Murphy, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 5262.

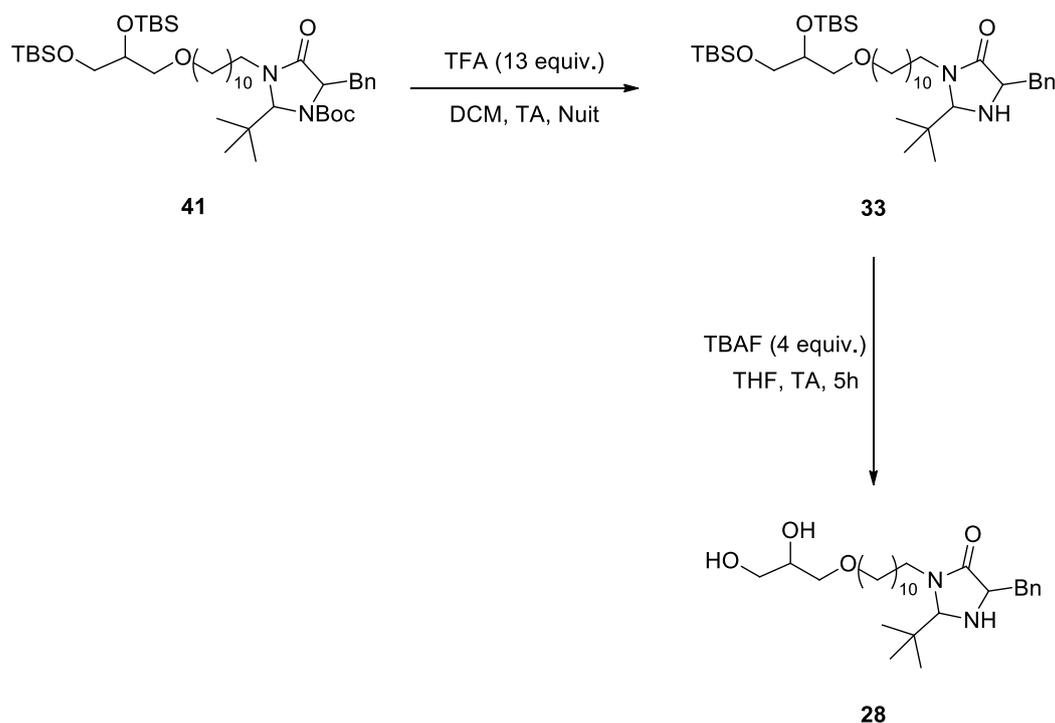


Figure 105 : Réactions de déprotection de la fonction amine et du diol

<i>Entrée</i>	<i>41</i>	<i>Rendement des deux étapes (%)</i>
<i>1</i>	0,1 g	10
<i>2</i>	1 g	8

Tableau 35 : Résultats des réactions de déprotection de la fonction amine et du diol

Le rendement global de ces deux réactions est très faible, malgré les précautions prises lors du traitement final de la réaction. En effet, lors de la formation du composé **33**, la simple évaporation permet de limiter la perte de produit. Quant à la réaction de formation du composé final **28**, le milieu réactionnel est filtré sur de la silice pour éliminer le TBAF restant qui, par sa polarité, est retenu par la silice et ainsi éviter d'effectuer un lavage aqueux qui pourrait éliminer une partie du produit synthétisé. Le milieu est ensuite purifié sur colonne de silice pour récupérer le produit pur et calculer le rendement.

Cependant, ces conditions permettent tout de même d'obtenir la molécule ciblée en quantité suffisante pour pouvoir être analysée et caractérisée. Par manque de temps, d'autres conditions pour augmenter le rendement de ces étapes n'ont malheureusement pas pu être testées et cela reste une perspective d'amélioration possible.

2.5. Conclusion.

La synthèse totale du composé que nous avons imaginé s'est révélée être plus compliquée que prévu. Une première voie de synthèse a été développée avec un aminohexanol comme précurseur du bloc hydrophobe du tensioactif. Cependant, la présence de la fonction amine dès le départ de la synthèse a été un frein au greffage des parties hydrophile et hydrophobe. Il a donc fallu changer de matières premières pour un composé sans fonction amine.

La deuxième voie de synthèse utilisait le bromoalcool à la place de l'aminohexanol, ce qui a rendu possible le greffage des parties hydrophile et hydrophobe. Cependant des étapes ont dû être rajoutées pour introduire la fonction amine manquante et nécessaire à la formation de l'imidazolidinone. Cette fois, c'est la réaction de cyclisation de l'imidazolidinone qui s'est révélée problématique. Effectivement, l'encombrement stérique lié à la chaîne aliphatique semble bloquer la réaction.

C'est donc une troisième voie de synthèse qui a été mise en place et qui, en réalisant la formation de l'imidazolidinone avant son greffage sur le squelette tensioactif, a permis à la formation de la molécule ciblée.

Néanmoins, même si le but d'atteindre cette molécule a été atteint, les différentes étapes de cette voie de synthèse ne respectent pas nécessairement les principes de la chimie verte. Certaines d'entre-elles ont alors été améliorées afin que les conditions employées soient plus respectueuses de l'environnement ; cela fait l'objet du chapitre suivant.

Chapitre 3 :
Vers des synthèses plus « vertes »

3.1. Introduction.

La synthèse du tensioactif cible a été réalisée dans un premier temps sans prendre en compte l'aspect vert des réactions. Une fois la molécule obtenue, nous nous sommes intéressés aux premières étapes de cette synthèse totale afin de les rendre plus respectueuses de l'environnement, c'est-à-dire de faire en sorte qu'elles respectent le plus possible les principes de la chimie verte.

Afin de pouvoir comparer deux protocoles différents et déterminer lequel respecte le plus l'environnement, nous avons été amenés à utiliser trois marqueurs (ou indicateurs) verts (appelés « green metrics » en anglais) : l'économie d'atome, le facteur environnemental et l'intensité massique.^{14,15}

Ces marqueurs se focalisent essentiellement sur la masse de produits (utilisés ou déchets produits). Cependant ils ne prennent pas en compte la toxicité et la dangerosité des composés chimiques, déterminées grâce aux phrases de risques (phrases H) de chaque composé. C'est pourquoi afin de prendre en compte toutes les améliorations possibles d'un point de vue chimie verte, nous avons également essayé de remplacer certains composés toxiques voire classés CMR par des composés moins dangereux pour l'homme et l'environnement. Pour cela nous avons notamment développé des réactions utilisant un nouveau solvant hydrophobe, non CMR et moins toxique que le THF : le 4-méthyltétrahydropyrane.

3.2. Les indicateurs de la chimie verte : « To measure is to know » (Lord Kelvin).

La définition des douze principes de la chimie verte en 1998 par P. Anastas et J. Warner a mené à la problématique suivante : comment comparer deux procédés du point de vue de la chimie verte ? Pour cela, des marqueurs verts qui permettent de pondérer un procédé ou une synthèse chimique ont été développés.^{152,153}

3.2.1. L'économie d'atomes (AE).

L'économie d'atomes, qui a été introduite par B. Trost en 1991,¹⁵⁴ est le premier indicateur qui a ouvert la porte vers la chimie verte. En effet, c'est lui qui a donné son nom au deuxième principe de la chimie verte.¹⁰ Il est très simple à mettre en œuvre car il suffit de connaître l'équation chimique de la réaction étudiée pour pouvoir l'utiliser. Sa valeur est déterminée par le rapport entre la masse molaire du produit synthétisé désiré P pondéré par son coefficient stœchiométrique et la somme des masses molaires de tous les réactifs R mis en jeu, aussi pondérés par leur coefficient stœchiométrique (**Équation 4**).¹⁵⁵

$$AE = \frac{\nu_P \times M_P}{\sum_{\text{réactifs}} \nu_R \times M_R}$$

Équation 4 : Expression de l'économie d'atomes

L'économie d'atome est donc toujours inférieure ou égale à 100% ; et dans le cas où elle est inférieure à cette valeur, cela implique qu'il y a formation de sous-produits durant la réaction. Il faut donc maximiser ce marqueur vert en faisant en sorte que tous les atomes mis en jeu dans les réactifs se retrouvent dans le produit désiré. Pour cela, l'utilisation de catalyseur est très intéressante car ces derniers n'étant pas consommés, ils ne sont pas transformés en sous-produits et n'interviennent donc pas dans l'équation de l'économie d'atome. Les réactions catalysées mènent donc souvent à de très bonnes économies d'atomes. On peut citer par exemple :¹⁵⁶

¹⁵² J. Clark, *Acc. Chem. Res.*, **2002**, 35, 791.

¹⁵³ R. Sheldon, *Pure Appl. Chem.*, **2000**, 72, 1233.

¹⁵⁴ B. Trost, *Science*, **1991**, 254, 1471.

¹⁵⁵ P. Dunn, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 41, 1452.

¹⁵⁶ R. Sheldon, *ACS Sustainable Chem. Eng.*, **2018**, 6, 32.

- La réaction d'hydrogénation (**Figure 106**).

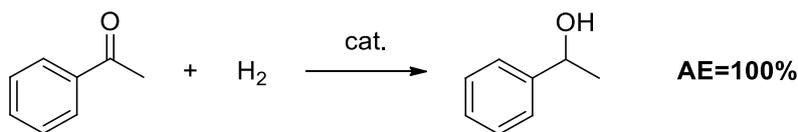


Figure 106 : Réaction d'hydrogénation catalysée

- La réaction d'oxydation (**Figure 107**).

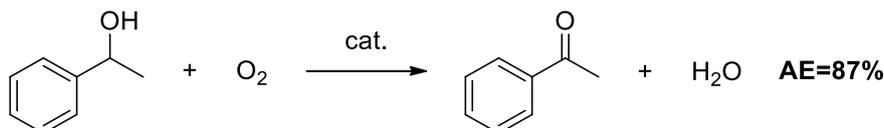


Figure 107 : Réaction d'oxydation catalysée

- La réaction de carbonylation (**Figure 108**).

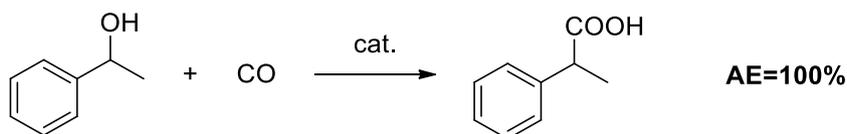


Figure 108 : Réaction de carbonylation catalysée

Cet indicateur permet donc avant même de réaliser une réaction chimique de déterminer si elle respecte le deuxième principe de la chimie verte. Cependant, ce marqueur suppose une réaction avec un rendement de 100% et ne prend pas en compte l'excès de réactif mis en jeu, ni les réactifs dit auxiliaires utilisés durant la réaction, à savoir : le solvant, le catalyseur, les composés utilisés lors des étapes de traitement de la réaction et de purification du produit. Tous ces composés auxiliaires produisent des déchets qui doivent être minimisés pour répondre aux principes de la chimie verte. D'autres marqueurs verts ont alors été développés et s'appuient quant à eux sur les masses des différents composés mis en jeu dans la réaction étudiée.

3.2.2. Les indicateurs basés sur la masse

Une réaction chimique peut se simplifier en effectuant un bilan massique (**Équation 5**) :

$$m_{entrants} = m_{sortants} = m_{produit} + m_{déchets}$$

Équation 5 : Bilan massique d'une réaction chimique

Les entrants prennent en compte la réaction dans sa globalité, à savoir les composés utilisés pour la synthèse ainsi que ceux utilisés pour le traitement et la purification. Les sortants quant à eux peuvent être divisés en deux lots pour isoler le produit désiré de tous les autres composés qui sont alors considérés comme des déchets. Deux indicateurs verts se sont basés sur ce bilan massique, le premier en prenant en compte les déchets générés et le deuxième en utilisant les entrants d'une réaction.

3.2.2.1. Le facteur environnemental (E).

Le facteur environnemental (appelé par la suite facteur E) a été introduit par R. Sheldon en 1992.¹⁵⁷ Il se focalise sur les sortants lors de la réaction en différenciant le produit désiré des autres composés restants considérés comme des déchets. Il est calculé en faisant le rapport de la masse totale de déchets produits lors de la synthèse et de la masse de produit formé (**Équation 6**).

$$E = \frac{m_{\text{totale de déchets}}}{m_{\text{produit formé}}}$$

Équation 6 : Expression du facteur E

Contrairement à l'économie d'atomes, le facteur E prend en compte le rendement de la réaction, la stœchiométrie ainsi que les auxiliaires. Initialement, étaient considérés comme déchets tous les composés chimiques qui n'étaient pas le produit désiré, excepté l'eau qui n'était pas prise en compte dans ce calcul. Par la suite, il a été démontré qu'utiliser une grande quantité d'eau dans un procédé pouvait avoir un impact négatif considérable sur l'environnement, parfois plus important qu'un procédé alternatif utilisant plus de solvants organiques et moins d'eau. En effet, l'utilisation ou même le recyclage de l'eau peut nécessiter un prétraitement qui a un impact environnemental non négligeable.¹⁵⁸ Pour ces raisons, le facteur E peut se calculer en prenant en compte l'eau utilisée ou non. Dans la suite de ce travail, l'eau sera prise en compte comme déchet dans le calcul du facteur E.

Dans le cas où le rendement de la réaction est de 100%, il existe une relation très simple qui permet de lier le facteur E et l'économie d'atomes (**Équation 7**).¹⁵⁹

¹⁵⁷ R. Sheldon, *Chem. Ind.*, **1992**, 23, 903.

¹⁵⁸ R. Sheldon, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 41, 1437.

¹⁵⁹ J. Augé, *Green Chem.*, **2008**, 10, 225.

$$AE = \frac{1}{1 + E}$$

Équation 7 : Relation entre le facteur E et AE pour une réaction totale

L'enjeu est donc de minimiser ce facteur E, ce qui revient à diminuer la quantité de déchets en fin de réaction.

3.2.2.2. L'intensité de masse (MI)

L'intensité de masse est un indicateur vert plus récent que les deux précédents. De la même manière que le facteur E, il s'intéresse aux masses de composés mis en jeu lors d'une synthèse chimique mais l'intensité de masse se focalise sur les entrants de la réaction et le produit désiré en faisant le rapport de ces deux masses (**Équation 8**).¹⁶⁰

$$MI = \frac{m_{entrants}}{m_{produit}}$$

Équation 8 : Expression de l'intensité de masse

L'intensité de masse prend en compte le rendement de la réaction, la stœchiométrie, les solvants ainsi que les réactifs mis en jeu. De la même manière que pour le facteur E, l'eau n'est pas nécessairement prise en compte dans l'intensité de masse. Dans la suite de ce travail, l'eau sera prise en compte dans l'intensité de masse.

En utilisant le bilan massique, il existe une relation directe entre le facteur E et l'intensité de masse (**Équation 9**) :

$$MI = E + 1$$

Équation 9 : Relation entre l'intensité massique et le facteur E

Il est donc préférable d'avoir une intensité de masse la plus faible possible et la plus proche de 1 qui est sa valeur minimale.

La masse des entrants peut être séparée en trois parties : les entrants utilisés pour la synthèse du produit, ceux utilisés pour le traitement de la réaction (extraction liquide-liquide, filtration...) et ceux utilisés pour la purification du produit (colonne de silice, recristallisation...). Ainsi, en prenant exemple sur les travaux de F. Pessel *et al.*,¹⁶¹ il est alors possible de séparer l'intensité de masse générale en intensité massique de réaction, de

¹⁶⁰ D. Constable, A. Curzons et V. Cunningham, *Green Chem.*, **2002**, *4*, 521.

¹⁶¹ F. Pessel, I. Billault et M-C. Scherrmann, *Green Chem.*, **2016**, *18*, 5558.

traitement et de purification afin de déterminer quelle partie du procédé a l'intensité de masse la plus élevée. Ces trois intensités massiques peuvent être calculées de la façon suivante :

- L'intensité de masse de réaction MI_R (**Équation 10**).

$$MI_R = \frac{m_{\text{totale utilisée pour la réaction}}}{m_{\text{produit}}}$$

Équation 10 : Expression de l'intensité massique de réaction

- L'intensité de masse de traitement MI_W (**Équation 11**).

$$MI_W = \frac{m_{\text{totale utilisée pour le traitement}}}{m_{\text{produit}}}$$

Équation 11 : Expression de l'intensité massique de traitement

- L'intensité de masse de purification MI_P (**Équation 12**).

$$MI_P = \frac{m_{\text{totale utilisée pour la purification}}}{m_{\text{produit}}}$$

Équation 12 : Expression de l'intensité massique de purification

Ces trois indicateurs de chimie verte seront étudiés dans ce chapitre afin de comparer les différents protocoles utilisés pour une même réaction et déterminer lequel respecte le plus les principes de la chimie verte.

3.3. Les solvants alternatifs au THF

L'une des principales sources de déchets lors des synthèses chimiques est l'utilisation de solvants. En effet, ils sont utilisés en très grande quantité et ne sont, la plupart du temps, pas recyclés ; à titre d'exemple, dans l'industrie pharmaceutique les solvants comptent pour plus de 80% en masse des composés mis en jeu.¹⁶² De plus, la plupart des solvants organiques couramment utilisés en laboratoire et en industrie sont toxiques pour l'homme et/ou pour l'environnement. Un enjeu majeur est donc de remplacer ces solvants par des solvants « verts ».

Le THF est un solvant largement utilisé en chimie organique, cependant, c'est un solvant qui est très inflammable (H225), nocif en cas d'ingestion (H302), qui provoque une sévère irritation des yeux (H319), qui peut irriter les voies respiratoires (H335) mais surtout, c'est un solvant susceptible de provoquer le cancer (H351) ; il est donc classé dans la catégorie des solvants Cancérigènes, Mutagènes, Reprotoxiques (CMR). Afin de respecter les principes I, V et XII de la chimie verte, il semble important de trouver un substitut à ce solvant organique.

Le 2-méthyltétrahydrofurane (appelé par la suite 2-MeTHF) est le premier substitut biosourcé du THF, ce qui satisfait donc au VII^{ème} principe de la chimie verte. Effectivement, il peut être synthétisé à partir de glucose ou de xylose et d'acide lévulinique ou de furfural.^{163,164} La voie de synthèse du 2-MeTHF utilisant le furfural permet de réduire de 97% les émissions de solvants en comparaison avec la voie de synthèse du THF.¹⁶⁵ Du point de vue des propriétés physico-chimiques, le THF a un point d'ébullition de 66°C alors que celui du 2-MeTHF est légèrement plus élevé à 80,2°C, il est donc moins volatil que le THF et permet de réaliser des réactions à reflux à une température plus élevée. Le 2-MeTHF présente également une miscibilité à l'eau plus faible que le THF et une plus grande stabilité favorisant ainsi les étapes de traitement des milieux réactionnels.¹⁶⁶ Le 2-MeTHF reste néanmoins un solvant organique à manipuler avec précaution : il est classé inflammable (H225), nocif en cas d'ingestion (H302), peut provoquer des lésions oculaires graves (H318) et irriter les voies respiratoires (H335) ; cependant, contrairement au THF, il n'est pas classé CMR et il est donc moins toxique.

¹⁶² V. Pace, P. Hoyos, L. Castoldi, P. Dominguez De Maria et A. Alcantara, *ChemSusChem*, **2012**, 5, 1369.

¹⁶³ A. Corma, G. Huber et S. Iborra, *Chem. Rev.*, **2006**, 106, 4044.

¹⁶⁴ R. Palkovits, *Angew. Chem.*, **2010**, 122, 4434.

¹⁶⁵ C. Slater, M. Savel'ski, D. Hitchcock et E. Cavanagh, *J. Environ. Sci. Health*, **2016**, 51, 487.

¹⁶⁶ A. Alcantara et P. Dominguez De Maria, *Curr. Green Chem.*, **2018**, 5, 86.

Outre les caractéristiques de dangerosité du THF, un autre grand inconvénient est sa dégradation en conditions acides ou basiques fortes menant à l'ouverture du cycle. Là encore le 2-MeTHF palie à ses problèmes : en effet ce solvant est plus résistant que le THF et se dégrade moins rapidement.¹⁶² Par exemple, lors d'utilisation d'organométaux comme le butyle lithium, le THF se dégrade avec un temps de demi-vie de 10 min alors que celui du 2-MeTHF est de 130 min. Ceci permet donc de faire des réactions rapides en présence de catalyseurs organométalliques.¹⁶⁷

Tous ces avantages ont menés au développement de nombreuses réactions dans le 2-MeTHF plutôt que dans le THF, comme des réactions de substitutions nucléophiles (**Figure 109**) ou d'amidifications (**Figure 110**).

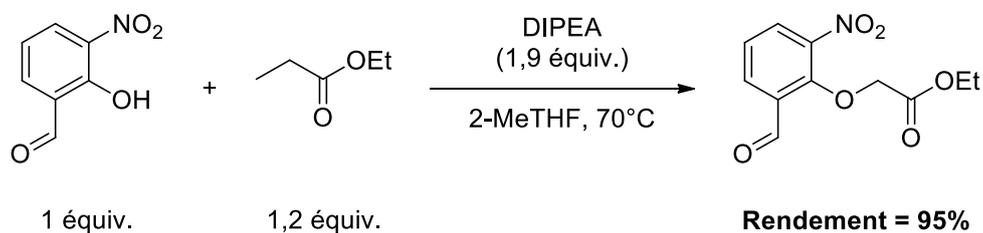


Figure 109 : Réaction de substitution nucléophile dans le 2-MeTHF¹⁶⁸

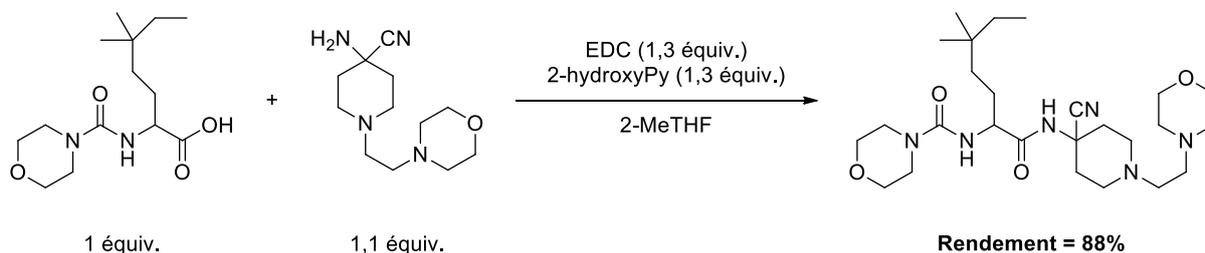


Figure 110 : Réaction d'amidification dans le 2-MeTHF¹⁶⁹

Cependant, malgré ces avantages et bien que le 2-MeTHF ne soit pas CMR, il demeure un solvant toxique qui pourrait être substitué par un meilleur solvant.

Des guides de sélection de solvants ont ainsi été développés par de grands groupes pharmaceutiques. Ces derniers prennent en compte trois paramètres : la sécurité de

¹⁶⁷ S. Monticelli, L. Castoldi, I. Murgia, R. Senatore, E. Mazzeo, J. Wackerlig, E. Urban, T. Langer et V. Pace, *Monatsh Chem.*, **2017**, 148, 37.

¹⁶⁸ N. Giubellina, P. Stabile, G. Laval, A. Perboni, Z. Cimarosti, P. Westerduin et J. Cooke, *Org. Process. Res. Dev.*, **2010**, 14, 859.

¹⁶⁹ J. Lorenz, C. Busacca, X. Feng, N. Grinberg, N. Haddad, J. Johnson, S. Kapadia, H. Lee, A. Saha, M. Sarvestani, E. Spinelli, R. Varsolona, X. Wei, X. Zeng et C. Senanayake, *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 1155.

l'opérateur, la sécurité du procédé ainsi que les considérations environnementales et réglementaires.¹⁷⁰

En prenant l'exemple du guide mis au point par Pfizer, trois catégories de solvants ont ainsi été développées : les solvants indésirables qu'il vaut mieux éviter, les solvants utilisables que l'on peut utiliser s'il n'existe pas de meilleure alternative et les solvants préférés qui sont ceux à privilégier (**Tableau 36**).

Préférés	Utilisables	Indésirables
Eau	Cyclohexane	Pentane
Acétone	Heptane	Hexane(s)
Ethanol	Toluène	Diisopropyle éther
2-propanol	Méthylcyclohexane	Ether diéthylique
1-propanol	Méthyle <i>tert</i> -butyle éther	DCM
Acétate d'éthyle	Isooctane	Dichloroéthane
Acétate d'isopropyle	Acétonitrile	Chloroforme
Méthanol	2-MeTHF	DMF
Méthyléthylcétone	THF	Pyridine
1-butanol	Xylènes	Dioxane
<i>tert</i> -butanol	DMSO	Benzene
	Acide acétique	
	Ethylène glycol	

Tableau 36 : Guide de sélection de solvant de Pfizer¹⁷⁰

On peut alors remarquer que le 2-MeTHF, tout comme le THF, est classé dans la catégorie des solvants utilisables mais pas dans la catégorie des solvants préférés.

Nous avons donc cherché une autre alternative pour la substitution du THF qui respecte mieux les principes de la chimie verte et nous avons décidé d'utiliser le 4-méthyltétrahydropyrane (ou 4-MTHP) (**Figure 111**).

¹⁷⁰ K. Alfonsi, J. Colberg, P. Dunn, T. Fevig, S. Jennings, T. Johnson, H. Kleine, C. Knight, M. Nagy, D. Perry et M. Stefaniak, *Green Chem.*, **2008**, *10*, 31.

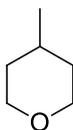


Figure 111 : Schéma du 4-méthyltétrahydropyrane

Il s'agit d'un nouveau solvant développé par la société Carlo Erba et décrit comme étant un nouveau solvant polyvalent et hydrophobe. Il possède les mêmes propriétés de solvabilité que le THF ainsi que de nombreux autres avantages :¹⁷¹

- Haut pouvoir hydrophobe.

Le 4-MTHP est un solvant qui possède un très bon pouvoir hydrophobe, plus grand que celui du 2-MeTHF, ce qui permet donc de former facilement deux phases en présence d'eau et facilite les étapes d'extraction liquide-liquide. Cette immiscibilité dans l'eau permet d'éviter l'ajout de solvant organique lors de l'extraction liquide-liquide qui est nécessaire avec le THF qui est miscible dans l'eau.

- Stabilité en conditions acides et basiques.

Comme évoqué plus haut, en conditions acides et basiques fortes, il peut y avoir une ouverture du cycle du THF. Même si le 2-MeTHF est plus résistant que le THF, on peut voir sur les graphiques de la **Figure 112** qu'il se dégrade aussi, ce qui n'est pas le cas du 4-MTHP que ce soit en conditions acides ou basiques et ce, jusqu'à 100h de réaction.

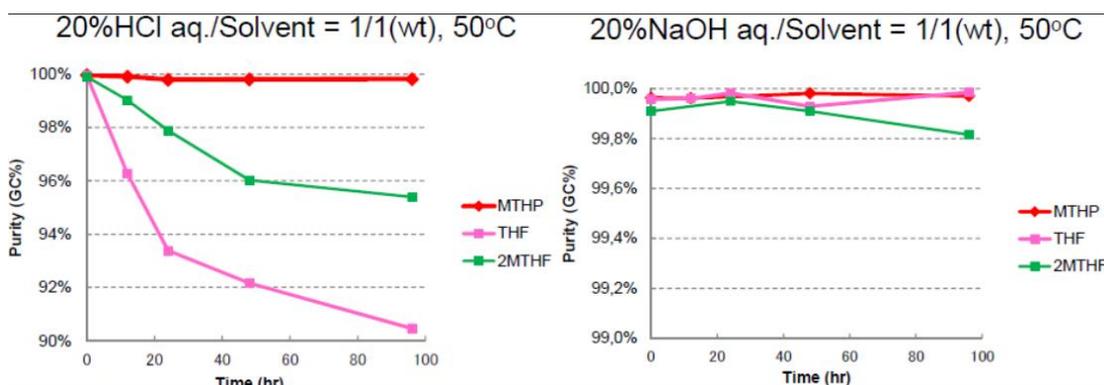


Figure 112 : Résistance du 4-MTHP en milieu acide et basique¹⁷¹

¹⁷¹ <https://www.carloerbareagents.com/fr/mthp> (consulté le 24/06/2019)

- Résistance à la formation de peroxydes.

Le THF et le 2-MeTHF sont connus pour s'oxyder en présence d'air pour former des peroxydes (**Figure 113**).^{172,173,174}

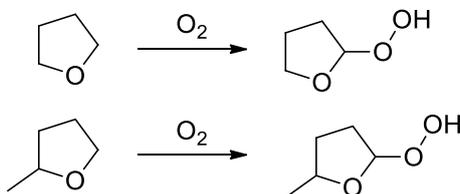


Figure 113 : Formation de peroxydes à partir du THF et du 2-MeTHF

Ces peroxydes sont des composés très instables qui peuvent exploser. Leur formation est donc à éviter. Contrairement au THF et au 2-MeTHF, le 4-MTHP ne conduit pas à la formation de peroxydes ce qui en fait un solvant plus sûr qui respecte les principes V et XII de la chimie verte.

- Température d'ébullition plus élevée.

Le 4-MTHP possède une température d'ébullition de 105°C, plus élevée que les deux autres éthers. Cela permet de réaliser des réactions à reflux à des températures plus élevées qu'avec le THF ou le 2-MeTHF, mais cette température d'ébullition est quand même suffisamment faible pour permettre l'évaporation à l'aide d'un évaporateur rotatif.

- Toxicité plus faible.

Tout comme le 2-MeTHF, le 4-MTHP n'est pas un solvant CMR. Par contre, il possède uniquement deux phrases de risques qui indiquent que c'est un solvant inflammable (H225) et nocif en cas d'ingestion (H302). C'est donc un solvant moins toxique que le 2-MeTHF.

Au vu de ces avantages, nous nous sommes intéressés à ce nouveau solvant afin d'améliorer l'aspect vert de certaines des réactions utilisées dans la synthèse de notre tensioactif cible. Le 4-MTHP ayant été développé il y a peu de temps, il n'y a à ce jour que deux publications qui l'utilisent en tant que solvant. La première de M. Iyanaga *et al*¹⁷⁵ utilise

¹⁷² S. Di Tommaso, P. Rotureau, B. Sirjean, R. Fournet, W. Benaissa, P. Gruez et C. Adamo, *Process. Saf. Prog.*, **2014**, *33*, 64.

¹⁷³ H. Matsubara, S. Suzuki et S. Hirano, *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 4686.

¹⁷⁴ D. Aycock, *Org. Proc. Res. Dev.*, **2007**, *11*, 156.

¹⁷⁵ M. Iyanaga, Y. Aihara et N. Chatani, *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 11933.

le 4-MTHP pour l'arylation de carbone sp^3 en présence de nickel (**Figure 114**) ; et la deuxième plus récente de H. Imoto *et al*¹⁷⁶ pour la formation de dimères (**Figure 115**).

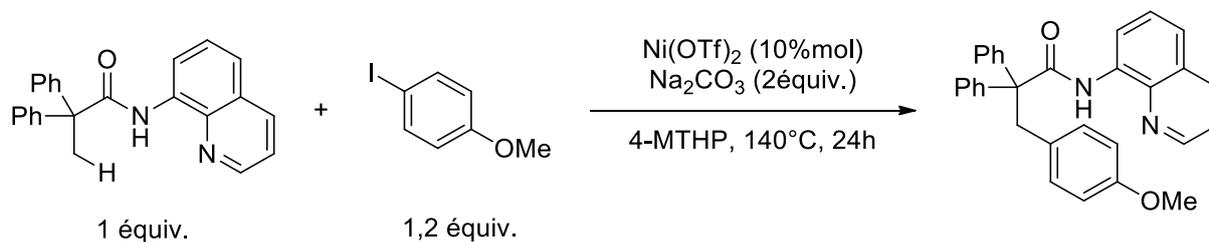


Figure 114 : Arylation de carbones sp^3 en présence de 4-MTHP¹⁷⁵

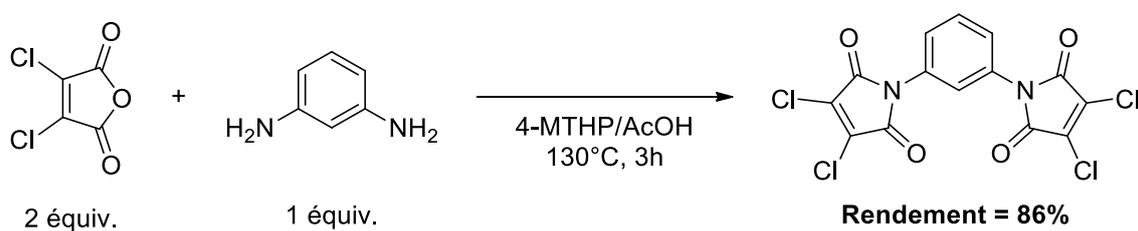


Figure 115 : Formation de dimères dans le 4-MTHP¹⁷⁶

Néanmoins dans aucun des deux cas, l'amélioration de l'aspect vert d'une synthèse grâce à l'utilisation de ce nouveau solvant n'est évoquée. Les travaux réalisés dans cette thèse pour améliorer une synthèse d'un point de vue de la chimie verte à l'aide de ce nouveau solvant sont donc inédits.

¹⁷⁶ H. Imoto, R. Fujii et K. Naka, *Eur. J. Org. Chem.*, **2019**, 20, 3086.

3.4. Amélioration des étapes de la voie de synthèse finale.

3.4.1. Formation du solketal.

Dans le cadre de l'amélioration de la voie de synthèse du tensioactif cible vers une synthèse plus verte, nous nous sommes dans un premier temps intéressés à la formation du solketal. Initialement, la synthèse était réalisée en présence de diméthoxypropane dans l'acétone pour un rendement maximal de 56% (**Figure 116**).

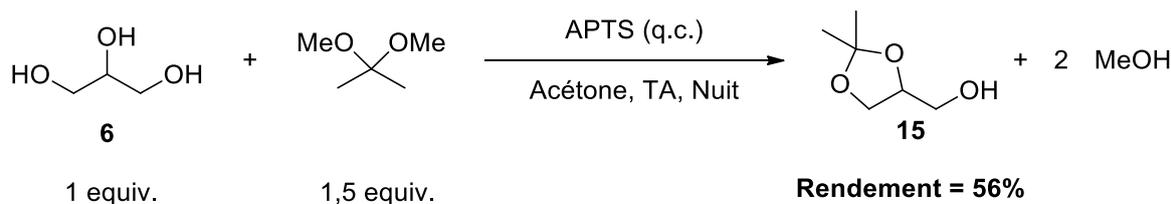


Figure 116 : Réaction de formation du solketal en présence de diméthoxypropane

Dans le but d'améliorer le rendement et l'aspect vert de cette réaction, deux autres voies de synthèse ont été étudiées (**Figure 117** et **Tableau 37**).

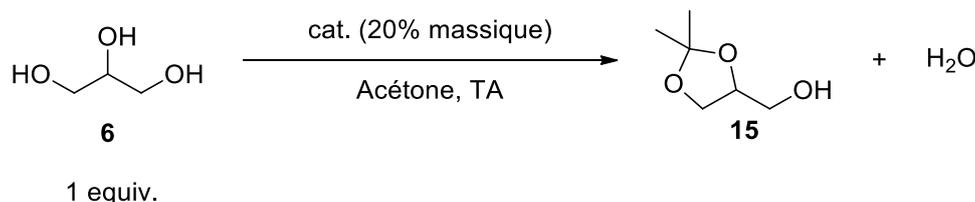


Figure 117 : Réaction de formation du solketal sans diméthoxypropane

Tout d'abord, le diméthoxypropane a été supprimé de la réaction. En effet, l'acétone peut réagir à la place du diméthoxypropane pour permettre la protection du glycérol. L'acétone joue le rôle de solvant et de réactif. Cela a pour effet de changer le sous-produit de la réaction ; en effet, lors de la réaction avec le diméthoxypropane du méthanol est formé, alors que lors de la réaction avec l'acétone, c'est de l'eau qui est formée. La deuxième voie est donc préférable car le méthanol est inflammable (H225), toxique en cas d'ingestion, de contact cutané, d'inhalation (H301, H311 et H331) et présente un risque avéré d'effets graves pour les organes (H370). De plus, l'APTS qui est un catalyseur homogène a été remplacé par un catalyseur hétérogène qui a la possibilité d'être recyclé et simplifie l'étape de traitement car une simple filtration suffit, alors qu'une extraction liquide-liquide est nécessaire lors de l'utilisation d'APTS. Ces modifications vont dans le sens des principes I, III et IX de la chimie verte.

Entrée	Glycérol	Cat.	Temps	Rendement
	6			(%)
1 ¹⁷⁷	5 g	Amberlyst 15	Nuit	94
2 ¹⁷⁷	10 g	Amberlyst 15	Nuit	85
3 ¹⁷⁷	5 g	Amberlyst 15	3h	78
4 ¹⁷⁸	5 g	Montmorillonite	3h	98
		K10		
5 ¹⁷⁸	13 g	Montmorillonite	3h	85
		K10		

Tableau 37 : Résultats de la formation du solketal sans diméthoxypropane

Dans un premier temps, c'est l'Amberlyst 15, catalyseur acide, qui a été choisi comme substitut de l'APTS (entrée 1 à 3 du **Tableau 37**). Cette modification a mené à une augmentation de rendement passant de 56% avec le diméthoxypropane à un maximum de 94% avec l'Amberlyst 15 (entrée 1 du **Tableau 37**). Le temps de réaction a été réduit à 3h (entrée 3 du **Tableau 37**) mais cela a provoqué une légère baisse de rendement, celui-ci passant alors à 78%. Ensuite, il a été choisi de remplacer l'Amberlyst 15 par la Montmorillonite K10 qui est également un catalyseur acide hétérogène. La Montmorillonite K10 présente l'avantage d'être moins coûteuse que l'Amberlyst 15 (36,5€ les 25 g d'Amberlyst 15¹⁷⁹ contre 23,3€ les 100 g de Montmorillonite K10¹⁸⁰). C'est une argile cationique acide produite en France (à Montmorillon) qui se compose de couches d'aluminosilicate chargées négativement, alors qu'entre ces couches se trouvent des cations disponibles (**Figure 118**)¹⁸¹. L'Amberlyst 15 quant à elle se présente sous forme de billes de résines composées de chaînes de polystyrènes possédant des fonctions acides sulfoniques disponibles.¹⁸²

¹⁷⁷ C. Da Silva et C. Mota, *Biomass Bioenergy.*, **2011**, 35, 3547.

¹⁷⁸ L. Roldan, R. Mallada, J. Fraile, J. Mayoral et M. Menendez, *Asia-Pac. J. Chem. Eng.*, **2009**, 4, 279.

¹⁷⁹ <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/216380?lang=fr®ion=FR> (consulté le 14/06/2019)

¹⁸⁰ <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/69866?lang=fr®ion=FR> (consulté le 14/06/2019)

¹⁸¹ B. Kumar, A. Dhakshinamoorthy et K. Pitchumani, *Catal. Sci. Technol.*, **2014**, 4, 2378.

¹⁸² M. Ehteshami, N. Rahimi, A. Eftekhari et J. Nasr, *Iran. J. Sci. Technol.*, **2006**, 30, 595.

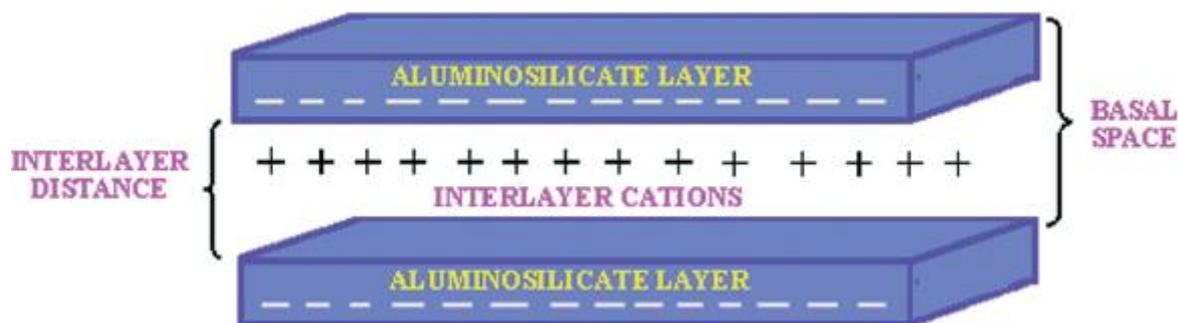


Figure 118 : Schéma représentatif des couches de la Montmorillonite K10¹⁸¹

En effectuant ce changement de catalyseur (entrée 4 et 5 du **Tableau 37**), il a été possible d'obtenir un rendement encore meilleur en seulement 3h de réaction. Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que les cations entre les couches de la Montmorillonite sont plus disponibles que ceux présents dans les billes d'Amberlyst 15.

Même si ces réactions avaient déjà été décrites par C. Da Silva *et al*¹⁷⁷ et L. Roldan *et al*¹⁷⁸, le fait de les réaliser avec des catalyseurs hétérogènes à température ambiante est une innovation pour cette synthèse.

Pour vérifier l'amélioration du point de vue de la chimie verte lors de cette étape, les marqueurs verts ont été calculés en prenant les meilleurs rendements de chaque protocole (**Tableau 38**).

Entrée	Protocole	AE	E	MI _R	MI _W	MI _P	MI
1	DMP	0,67	96,96	36,70	61,26	0	97,96
2	A15	0,88	20,85	21,85	0	0	21,85
3	K10	0,88	20,07	21,07	0	0	21,07

Tableau 38 : Calcul des marqueurs verts pour la formation du solketal

La première remarque est que les protocoles sans diméthoxypropane mènent à une économie d'atome plus importante (0,88 pour les protocoles 2 et 3 vs 0,67 pour le premier protocole). En effet, la masse molaire de l'acétone, qui agit en tant que réactif et solvant, est plus faible que celle du diméthoxypropane. Ceci respecte parfaitement le II^{ème} principe de la chimie verte concernant l'économie d'atomes.

De plus, une étape de traitement étant nécessaire pour éliminer l'APTS, le facteur E et la MI sont bien plus élevés pour le premier protocole (entrée 1 du **Tableau 38**) que pour les deux autres où l'intensité massique de traitement (MI_W) est nulle. On peut aussi souligner que

dans les trois cas, l'intensité massique de purification (MI_P) est nulle puisque le produit obtenu est suffisamment pur pour être utilisé directement dans l'étape suivante.

Le détail des MI est aussi représenté sur la **Figure 119** pour l'entrée 1 (APTS) du **Tableau 38** et l'entrée 3 (K10) du **Tableau 38**.

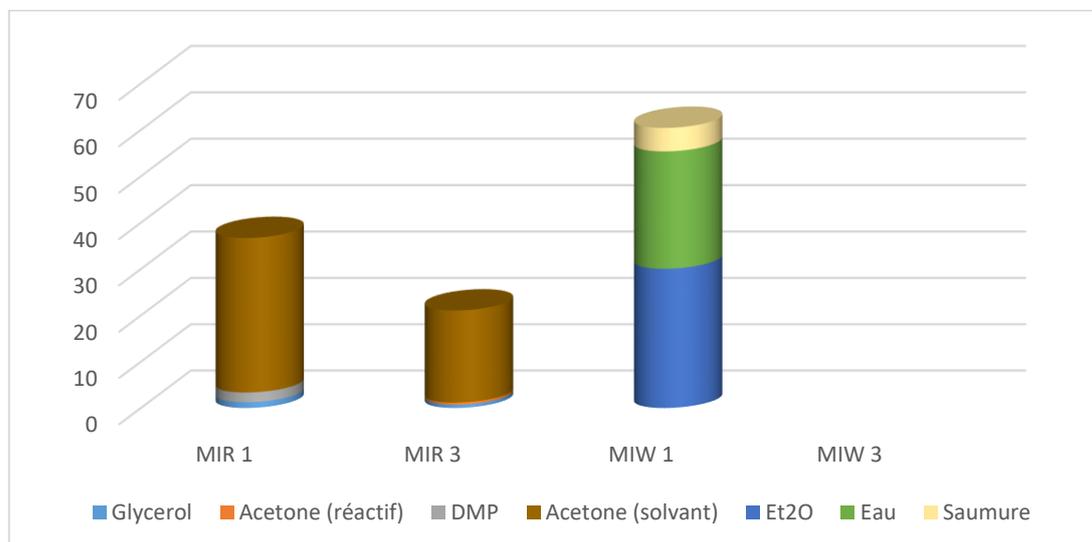


Figure 119 : Détail des MI_R et MI_W pour la formation du solketal selon les protocoles 1 et 3

On peut alors remarquer que c'est effectivement l'étape de traitement, avec ses extractions à l'éther diéthylique qui mène à un MI_W si important pour le premier protocole, augmentant donc le MI global et le facteur E. Dans le cas du MI_R , c'est le solvant de réaction (acétone) qui a le plus d'impact sur ce facteur ; l'augmentation du rendement entre le premier et le troisième protocole étant majoritairement responsable de la différence des MI_R .

Au vu des résultats très encourageants, des essais de recyclage de la Montmorillonite K10 ont été effectués (**Tableau 39**).

Nombre d'utilisations	1	2	3	4
Rendement (%)	92	91	89	88

Tableau 39 : Résultats du recyclage de la Montmorillonite K10

Ceux-ci ont démontré qu'il est possible de recycler au minimum trois fois la Montmorillonite K10 (soit 4 utilisations) sans réel impact sur le rendement (92% de rendement au premier essai vs 88% après trois recyclages).

En conclusion on peut dire que les changements envisagés ont permis d'augmenter considérablement le rendement de la réaction (56% contre 92% avec les nouvelles conditions) tout en la rendant plus verte : la suppression de l'étape de traitement a permis de diminuer considérablement la quantité de déchets produits améliorant ainsi les trois marqueurs verts étudiés.

Nous nous sommes ensuite intéressés à l'amélioration de l'étape suivante.

3.4.2. Éthérification du solketal et du bromoalcool.

La réaction d'éthérification entre le solketal **15** et le bromoalcool **32** a été réalisée dans un premier temps en présence de sodium solide sans solvant, le solketal étant largement en excès (**Figure 120**). Les sous-produits ainsi formés étaient du bromure de sodium et de l'hydrogène.

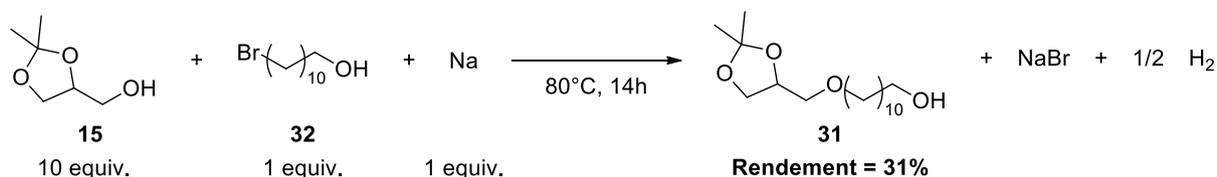


Figure 120 : Réaction d'éthérification entre le solketal et le bromoalcool en présence de sodium

L'avantage de cette réaction du point de vue de la chimie verte est l'absence de solvant organique, remplacé par l'excès de solketal qui ne comporte qu'une seule phrase de risque : la H319 (provoque une sévère irritation des yeux). Néanmoins, l'utilisation de sodium solide reste dangereuse. En effet, ce dernier dégage au contact de l'eau des gaz qui peuvent s'enflammer spontanément (H260) et il provoque des brûlures de la peau et des lésions oculaires graves (H314). De plus, dans notre cas il y a dégagement d'hydrogène durant la réaction, or ce gaz est extrêmement inflammable (H220). Ces deux derniers points allant à l'encontre des principes III, V et XII, une amélioration était envisageable. Pour cela, deux autres voies de synthèses ont été étudiées (**Figure 121** et **Tableau 40**).

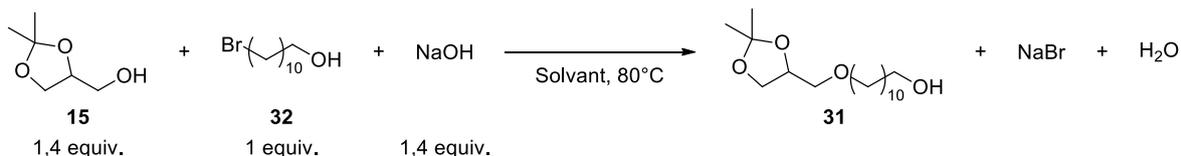


Figure 121 : Réaction d'éthérification entre le solketal et le bromoalcool en présence de solvant

<i>Entrée</i>	<i>Bromoalcool</i> 32	<i>Solvant</i>	<i>Temps</i>	<i>Rendement</i> (%)
<i>1</i> ¹⁸³	1 g	THF anhydre	24h	28
<i>2</i> ¹⁸³	2 g	THF anhydre	24h	31
<i>3</i>	1 g	4-MTHP	5h	40
<i>4</i>	10 g	4-MTHP	5h	58
<i>5</i>	25 g	4-MTHP	5h	54

Tableau 40 : Résultats de la réaction d'éthérisation entre le solketal et le bromoalcool en présence de solvant

La première modification dans le protocole a été de remplacer le sodium solide par de la soude qui est bien moins dangereuse. En effet, cette dernière ne risque pas de s'enflammer spontanément en présence d'eau même si la soude peut tout de même être corrosive pour les métaux (H290) et provoque des brûlures de la peau et des lésions oculaires graves (H314). Cependant, l'utilisation de soude nécessite la présence d'un solvant lors de la réaction, ce qui n'est pas le cas avec le sodium solide. Notre choix s'est alors porté sur le THF (entrées 1 et 2 du **Tableau 40**). Un rendement maximum de 31% a été obtenu avec ce solvant au bout de 24h de chauffe à 80°C pour 2 g de réactif (entrée 2 du **Tableau 40**). Ce rendement est identique au meilleur rendement obtenu avec l'ancien protocole. Néanmoins, avant de calculer des marqueurs verts qui ne prennent pas en compte la toxicité des composés, on peut se demander s'il s'agit vraiment d'une amélioration. En effet, pour un même rendement, un réactif dangereux (le sodium solide) a été remplacé par de la soude dans le THF qui est, quant à lui, classé dans la catégorie des solvants CMR.

Un troisième protocole a alors été testé dans le but de remplacer ce solvant CMR par le 4-MTHP qui ne l'est pas (entrées 3 à 5 du **Tableau 40**).

Dans ce cas, le temps de réaction a pu être réduit à 5 heures au lieu de 24 heures avec le THF. De plus, le rendement a grandement été amélioré pour atteindre 58% pour 10 g de bromoalcool (entrée 4 du **Tableau 40**). Cette augmentation de rendement peut s'expliquer par le caractère hydrophobe du 4-MTHP. En effet, tous les composés sont solubles dans le solvant organique, or l'eau qui est produite lors de la réaction n'est pas soluble dans le 4-MTHP. Celle-ci est donc extraite de la phase organique et forme une phase aqueuse distincte : l'équilibre de la réaction est déplacé dans le sens de la formation du produit désiré ce qui

¹⁸³ A-F. Tran-Van, E. Huxol, J. Basler, M. Basler, M. Neuburger, J-J. Adjizian, C. Ewels et H. Wegner, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 1594.

améliore le rendement. L'effet est comparable à l'utilisation d'un montage de type Dean-Stark.

Les marqueurs verts ont été calculés pour les trois protocoles (**Tableau 41**).

Entrée	Protocole	AE	E	MI _R	MI _W	MI _P	MI
1	Na	0,74	307,76	16,89	19,30	272,57	308,76
2	THF	0,71	361,69	16,52	13,12	333,05	362,69
3	4-MTHP	0,71	191,80	9,33	7,75	175,72	192,80

Tableau 41 : Calcul des marqueurs verts pour la réaction d'éthérification entre le solketal et le bromoalcool

Les conditions de purification étant très différentes entre le premier protocole et les deux autres, il n'est pas simple de comparer les MI_P et donc les MI et les facteurs E.

La première remarque est que le premier protocole (entrée 1 du **Tableau 41**) est celui qui mène à la meilleure économie d'atome car le sodium possède une masse moléculaire plus faible que la soude. Cependant, les valeurs sont très proches et cela n'est donc pas un facteur déterminant dans le choix du protocole le plus vert.

En comparant le premier et le deuxième protocole (entrées 1 et 2 du **Tableau 41**), on peut remarquer que les MI_R sont très proches, l'ajout de solvant organique n'a donc pas d'effet sur ce marqueur.

Le MI_W du deuxième protocole est légèrement plus faible que celui du protocole sans solvant. Ainsi, ces marqueurs verts ne permettent pas de déterminer lequel des deux premiers protocoles est préférable. En prenant en compte la dangerosité et la toxicité des composés chimiques, il semble préférable de conserver le deuxième protocole pour lequel il est plus facile de se prévenir de la toxicité du solvant, le sodium solide étant plus dangereux et plus imprévisible, ce qui est en accord avec le XII^{ème} principe de la chimie verte.

Par contre, le passage du deuxième au troisième protocole (entrée 3 du **Tableau 41**) mène à une nette amélioration des MI et du facteur E. En effet, une partie de cette amélioration est due à l'augmentation du rendement ; mais en regardant le détail des MI (**Figure 122** et **Figure 123**), on peut remarquer qu'une quantité plus faible de solvant de réaction (4-MTHP) est nécessaire pour le troisième protocole que pour le second (THF).

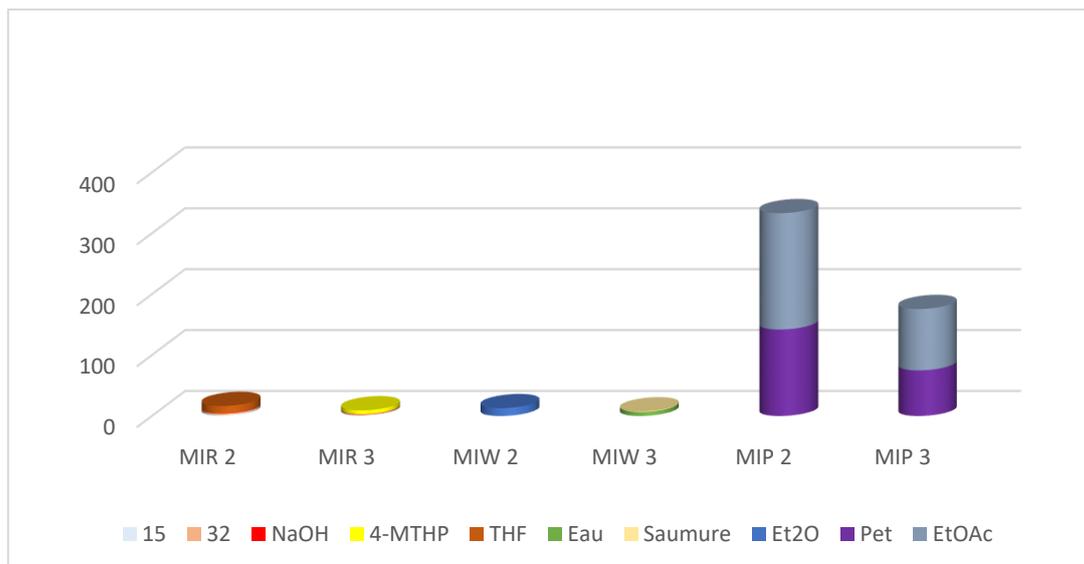


Figure 122 : Détails des MI des protocoles 2 et 3 pour la réaction d'éthérification

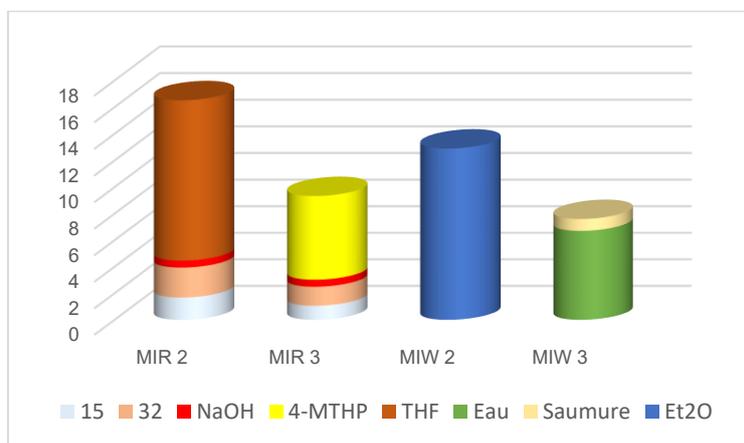


Figure 123 : Zoom sur les MI_R et MI_W des protocoles 2 et 3 de la réaction d'éthérification

De plus, l'utilisation de 4-MTHP ne nécessite pas d'ajout de solvant organique insoluble dans l'eau (tel que l'éther diéthylique) pour pouvoir réaliser une extraction liquide-liquide. Ceci limite donc la production de déchets et est en accord avec le premier principe de la chimie verte.

La dernière conclusion que l'on peut tirer de ces indicateurs est que l'étape de purification (chromatographie sur colonne de gel de silice) est la plus consommatrice en solvants dans les deux cas.

Ainsi, de même que pour l'étape précédente, il a été possible de changer le protocole de l'éthérification, ce qui a eu pour conséquence d'améliorer nettement le rendement de la réaction, mais aussi d'améliorer son aspect vert.

Au vu des bons résultats obtenus avec le 4-MTHP lors de l'étape précédente, celui-ci a alors été testé pour la formation du composé **38** (entrée 2 du **Tableau 42**). Étonnamment, le rendement a été plus que quadruplé. Cette forte augmentation de rendement pourrait aussi s'expliquer par le caractère hydrophobe du solvant prévenant l'hydrolyse facile du chlorure de mésyle. En plus de mener à un bien meilleur résultat, l'utilisation du 4-MTHP permet de supprimer l'utilisation de solvants CMR et donc de rendre la synthèse moins dangereuse pour l'Homme en accord avec le principe V de la chimie verte.

Les indicateurs verts ont alors été calculés pour les trois protocoles (**Tableau 43**).

Entrée	Protocole	AE	E	MI _R	MI _W	MI _P	MI
1	DCM	0,74	84,96	58,43	27,53	0	85,96
2	THF	0,74	98,19	41,53	57,66	0	99,19
3	4-MTHP	0,74	19,86	11,86	9,00	0	20,86

Tableau 43 : Calcul des marqueurs verts pour la réaction de mésylation

Le changement de protocole n'a aucune influence sur l'économie d'atomes ; en effet, le solvant n'est pas pris en compte dans son équation et c'est la seule différence entre les trois protocoles. De plus, on peut remarquer que le facteur E et le MI de chaque protocole est relativement faible comparé à l'étape précédente. Cela vient du fait qu'il n'y a pas d'étape de purification lors de cette réaction de protection, ce qui réduit nettement l'utilisation de solvants, donc de déchets. Le détail des MI_R et MI_W est représenté sur la **Figure 125** pour les 3 protocoles.

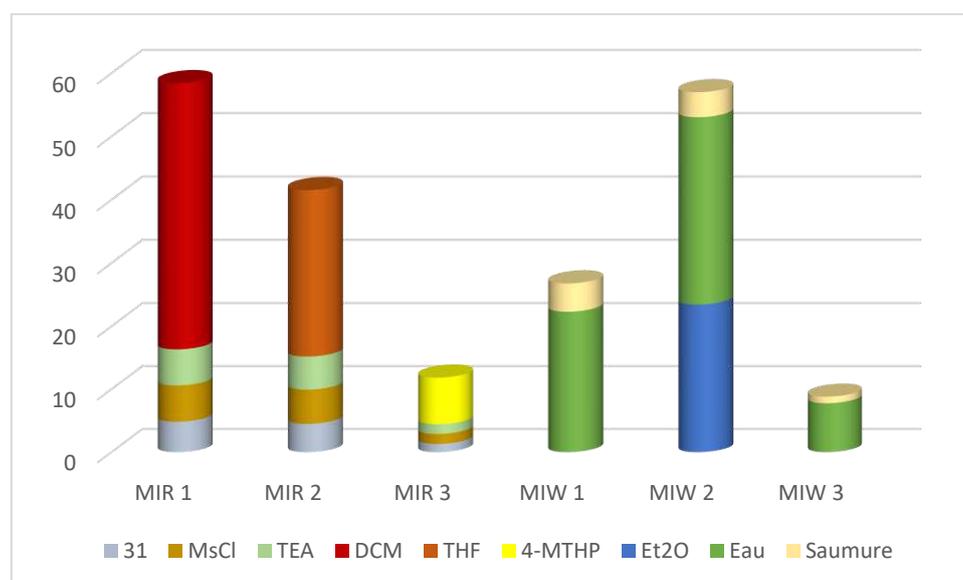


Figure 125 : Détail des MI pour la réaction de mésylation

En comparant les protocoles 1 (avec le DCM) et 2 (avec le THF) qui ont un rendement identique, on peut voir que pour la même réaction, une quantité plus faible de solvant est requise pour le deuxième protocole ce qui mène à un MI_R plus faible. Cependant, cette tendance est inversée lors de l'étape de traitement ; en effet, le THF étant soluble à l'eau il est nécessaire d'ajouter de l'éther diéthylique pour réaliser le lavage de la phase organique, ce qui n'est pas le cas avec le dichlorométhane. L'ajout d'éther diéthylique a presque doublé le MI_W du deuxième protocole, ce qui implique en définitive que le MI du premier protocole est plus faible que celui du deuxième. En ne prenant en compte que ces marqueurs, le premier protocole serait donc plus vert, malgré l'utilisation plus importante de solvants CMR.

En ce qui concerne le troisième protocole (avec le 4-MTHP), l'augmentation conséquente de rendement a conduit à une importante baisse des MI . De plus, comme avec le protocole utilisant le THF, une quantité plus faible de solvant est requise pour la phase de réaction, ce qui réduit encore plus le MI_R . Concernant la phase de traitement, comme avec le DCM, il n'est pas nécessaire d'ajouter un solvant organique lors de la phase de traitement, ce qui réduit nettement le MI_W de la synthèse utilisant le 4-MTHP. Avec ce protocole, il a été possible de diviser par quatre le facteur E de la réaction ainsi que l'intensité massique.

3.4.4. Déprotection de l'acétonide.

Initialement, la réaction de déprotection de l'acétonide de l'éther **38** a été réalisée en présence d'APTS dans le méthanol pour un rendement maximal de 88% (**Figure 126**).

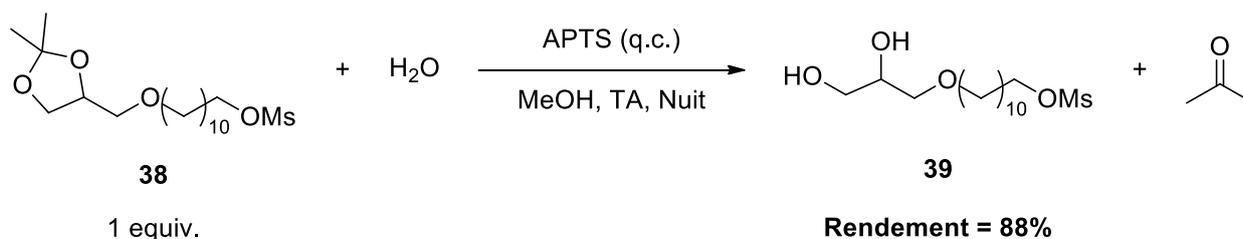


Figure 126 : Réaction de déprotection de l'acétonide initiale

La réaction se déroule à température ambiante, met en jeu de l'eau comme réactif secondaire et ne forme pas de sous-produits dangereux ; effectivement, l'acétone produite n'est toxique ni pour l'Homme ni pour l'environnement. Les pistes d'amélioration sont alors le changement du catalyseur pour un catalyseur hétérogène recyclable et le changement du solvant. En effet, le méthanol, utilisé ici comme solvant, n'est pas classé dans la catégorie des composés CMR mais il reste très inflammable (H225), toxique par ingestion, contact cutané et

inhalation (H301, H311 et H331) et il présente un risque avéré d'effets graves pour les organes (H370).

Deux nouveaux protocoles ont alors été étudiés (protocole 2 et 3, **Tableau 44**).

Entrée	Acétonide 38	Cat.	Solvant	Rendement (%)
1	0,5 g	Montmorillonite K10 (20% massique)	MeOH	64
2	0,5 g	APTS (q.c.)	EtOH	16

Tableau 44 : Résultats de l'amélioration de la réaction de déprotection de l'acétonide

Dans le protocole 2, (entrée 1 du **Tableau 44**) l'APTS qui est un catalyseur homogène éliminé par extraction liquide-liquide, a été remplacé par la Montmorillonite K10. Ce catalyseur hétérogène, éliminé quant à lui par une simple filtration a déjà été utilisé efficacement lors de l'étape de formation du solketal. Cependant, contrairement aux résultats obtenus lors de l'étape de formation du solketal, cette fois le rendement a diminué avec l'utilisation de Montmorillonite K10, passant de 88% à 64%.

Nous avons alors testé le protocole 3 utilisant les mêmes conditions que le protocole initial (MeOH, APTS) mais dans lequel le méthanol est remplacé par de l'éthanol qui n'est pas toxique pour l'Homme. Dans ces conditions le rendement a chuté à 16%. Ce dernier protocole n'est donc pas retenu pour la suite.

Au vu des traitements différents entre le protocole 1 et 2 et malgré la baisse de rendement, il semble tout de même intéressant de calculer les marqueurs verts de ces derniers (**Tableau 45**).

Entrée	Protocole	AE	E	MI _R	MI _W	MI _P	MI
1	APTS/MeOH	0,85	485,68	17,53	41,20	427,95	486,68
2	K10/MeOH	0,85	609,24	24,39	0	585,85	610,24

Tableau 45 : Calcul des marqueurs verts pour la réaction de déprotection de l'acétonide

Premièrement, l'économie d'atomes de cette réaction est très bonne (85%), et comme le catalyseur n'est pas pris en compte dans son calcul, il n'y a pas de différence entre le premier protocole (entrée 1 du **Tableau 45**) et le deuxième protocole (entrée 2 du **Tableau**

45). La principale différence entre les deux protocoles pour le MI et le facteur E vient de la différence de rendement. En ne regardant que ces deux facteurs, le premier protocole semble plus vert que le deuxième, mais en regardant le détail des MI, une autre interprétation est possible (**Figure 127**).

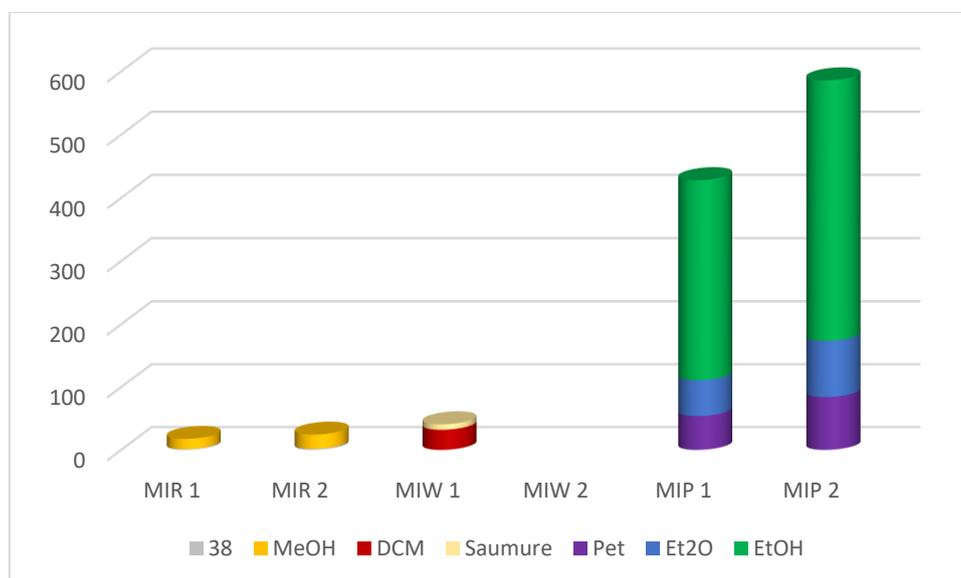


Figure 127 : Détail des MI pour la réaction de déprotection de l'acétone.

En effet, on peut remarquer que c'est la phase de purification (chromatographie sur colonne de gel de silice) qui impacte le plus sur l'intensité de masse. Les purifications pour les deux protocoles ont été faites dans les mêmes conditions, donc l'écart des MI_P vient simplement de la différence de rendement entre ces deux protocoles. La modification de protocole joue donc uniquement sur le MI_R et le MI_W. En regardant uniquement ces deux paramètres la conclusion est différente (**Figure 128**).

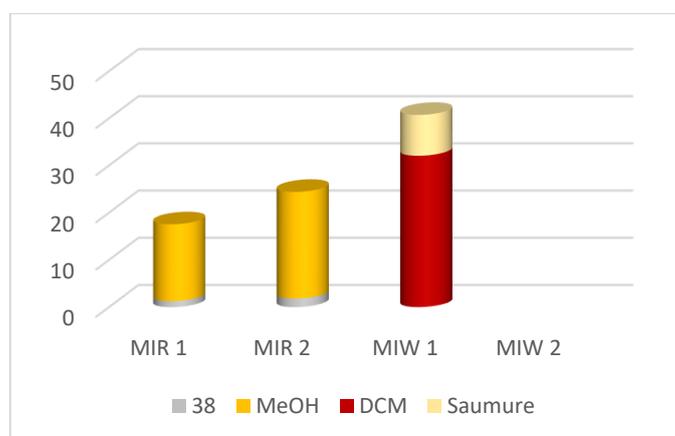


Figure 128 : Zoom sur le MI_R et le MI_W pour la réaction de déprotection de l'acétone.

Le passage du catalyseur homogène au catalyseur hétérogène n'influe pas sur le MI_R . Comme pour le MI_P , l'écart vient du rendement meilleur obtenu avec le premier protocole. Par contre, pour la phase de traitement, pour le premier protocole, le méthanol étant soluble à l'eau, du dichlorométhane est ajouté au milieu pour réaliser un lavage de la phase organique qui permet d'éliminer l'APTS ; alors que pour le deuxième protocole, une simple filtration est requise soit un MI_W nul. Si on ne prend pas en compte la phase de purification, on peut remarquer que malgré un meilleur rendement pour le premier protocole, $MI_{R1} + MI_{W1}$ est supérieur à $MI_{R2} + MI_{W2}$. De plus, lors du traitement pour le protocole 1, il y a introduction de dichlorométhane, un solvant classé CMR ; ceci ne respecte pas les principes I et V de la chimie verte mais n'est malheureusement pas pris en compte dans les marqueurs verts.

Par ailleurs, un autre avantage du protocole 2 est que la Montmorillonite K10, comme cela a déjà été fait pour la formation du solketal, pourrait être recyclée.

En prenant en compte tous ces paramètres, nous pouvons donc avancer que le deuxième protocole respecte davantage les principes de la chimie verte même si cela n'est pas visible à travers les marqueurs verts globaux et malgré une baisse du rendement.

3.4.5. Protection du diol par les groupements TBS.

L'étape suivante de protection du diol **39** par les groupements TBS a été précédemment réalisée en présence de TBSCl et d'imidazole dans le THF anhydre pour un rendement maximal de 88% (**Figure 129**).

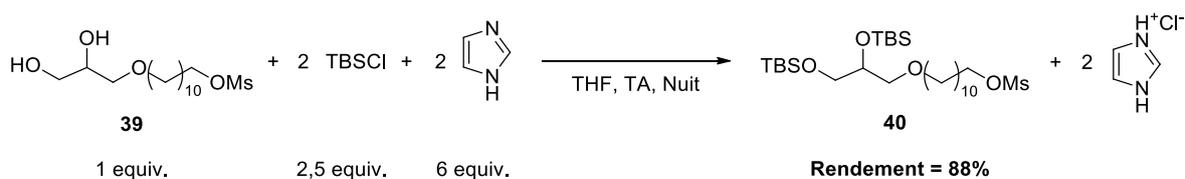


Figure 129 : Réaction initiale de protection du diol par les groupements TBS

En ce qui concerne l'amélioration de la réaction, le rendement étant déjà très bon, cela portera essentiellement sur l'aspect chimie verte. Pour cela, nous nous sommes employés à remplacer le solvant et nous avons étudié deux nouveaux protocoles (**Tableau 46**).

<i>Entrée</i>	<i>Diol</i> 39	<i>Solvant</i>	<i>T</i> (°C)	<i>Temps</i>	<i>Rendement</i> (%)
1	0,1 g	4-MTHP	TA	Nuit	70
2	0,1 g	/	50	5h	61

Tableau 46 : Résultats de l'amélioration de la protection du diol par TBS

La première modification dans le protocole (entrée 1 du **Tableau 46**) a été de remplacer le THF par un solvant qui n'est pas CMR : encore une fois nous avons choisi le 4-MTHP. Cet essai a été réalisé dans les mêmes conditions qu'avec le THF et a conduit à un rendement, légèrement plus faible, de 70%.

Le deuxième changement dans le protocole (entrée 2 du **Tableau 46**) a consisté à réaliser la réaction sans solvant. En effet, l'imidazole qui est déjà présent en large excès, pourrait jouer également le rôle de solvant ; cependant, pour cela il faut que l'imidazole soit dans son état liquide ce qui n'est pas le cas à température ambiante. Le milieu a donc dû être porté à une température de 50°C pour que tous les composés ne forment qu'une phase liquide. Ce protocole mène à un rendement de 61%, ce qui est un peu plus faible que celui de la réaction dans le 4-MTHP.

Le deuxième protocole (4-MTHP) respecte davantage les principes de la chimie verte que le protocole original (THF) car il supprime l'utilisation du solvant CMR (en accord avec le V^{ème} principe) ; de plus lors de la phase de traitement le 4-MTHP n'étant pas miscible à l'eau, il n'est pas nécessaire d'ajouter d'éther diéthylique pour effectuer le lavage aqueux (en accord avec le I^{er} principe).

Concernant le troisième protocole (sans solvant), le bilan est moins évident. Le fait d'avoir supprimé le solvant est une très bonne amélioration (en accord avec le I^{er} et V^{ème} principe), cependant cette réaction nécessite de chauffer le milieu réactionnel (contraire aux principes VI et XII).

Les marqueurs verts ont alors été calculés pour les trois protocoles pour conclure quant à la voie la plus verte (**Tableau 47**).

Entrée	Protocole	AE	E	MI _R	MI _W	MI _P	MI
1	THF	0,73	5,80	3,98	2,82	0	6,80
2	4-MTHP	0,73	5,83	5,38	1,45	0	6,83
3	Sans Solvant	0,73	5,33	3,09	3,24	0	6,33

Tableau 47 : Calcul des marqueurs verts pour la protection du diol avec TBS

L'économie d'atome de cette réaction est bonne et elle n'est pas modifiée par le changement de solvant entre les trois protocoles. Ensuite, le facteur E et le MI de cette réaction, et ce pour les trois protocoles, sont extrêmement faibles comparés à ceux des réactions précédentes. En effet, très peu de solvant est nécessaire à la réalisation de cette protection et c'est généralement le solvant qui est responsable d'une augmentation de ces indicateurs. Il y a très peu de différence sur ces deux indicateurs entre les trois protocoles. Le détail des MI est cependant différent (**Figure 130**).

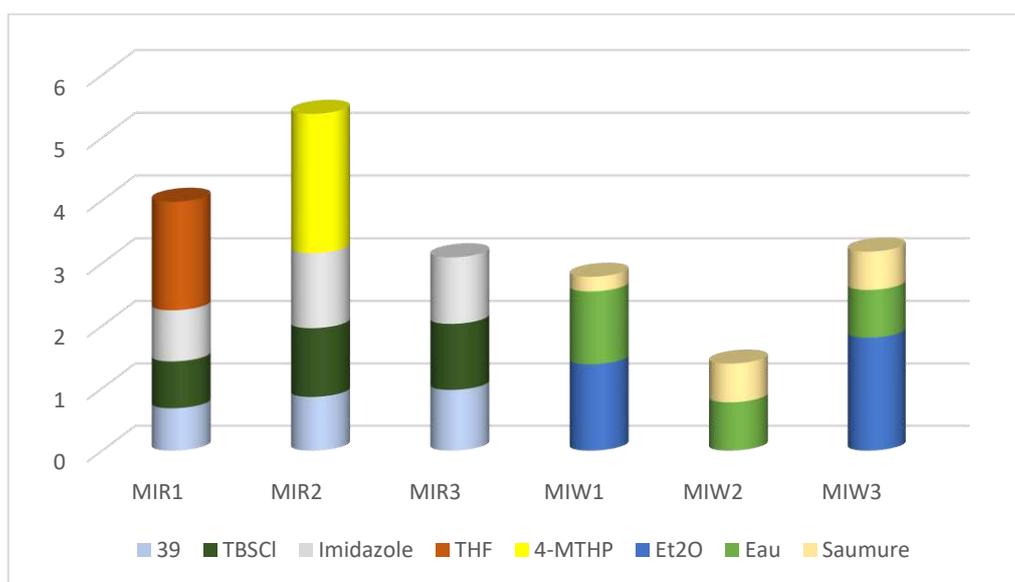


Figure 130 : Détail des MI pour la réaction de protection du diol par TBS

En ce qui concerne les MI_R, celui avec le THF est plus faible que celui avec le 4-MTHP à cause du rendement qui est plus élevé. Néanmoins, pour la réaction sans solvant, bien que ce soit le protocole avec le moins bon rendement, l'absence de solvant mène au plus faible MI_R des trois protocoles. Pour ce qui est de la phase de réaction, c'est donc le protocole sans solvant qui semble le plus vert. A noter que ces indicateurs ne prennent pas en compte la température de la réaction évoquée plus haut.

Du côté des MI_W , la tendance est inversée entre les protocoles 2 et 3. En effet, dans les protocoles 1 et 2, il est nécessaire d'ajouter un solvant organique pour réaliser le lavage aqueux qui permet d'éliminer le sel d'imidazole (à cause de la miscibilité du THF dans l'eau pour le premier protocole, et de l'absence de solvant organique dans le protocole 3) ; ce qui n'est pas le cas dans le cas du protocole 2. A cause du meilleur rendement du premier protocole, son MI_W est plus faible que celui de la réaction sans solvant ; mais bien que le rendement du deuxième protocole soit plus faible que celui du premier, son MI_W est le plus faible des trois grâce à l'absence d'éther diéthylique.

En rajoutant à ces indicateurs de la chimie verte la toxicité du THF, on peut conclure que le premier protocole est le moins respectueux des principes la chimie verte. Concernant les deux autres protocoles, c'est plus discutable. Celui avec le 4-MTHP est réalisé à température ambiante ce qui est préférable et a un rendement légèrement meilleur mais il possède aussi les marqueurs verts les plus élevés ; alors que le protocole sans solvant est réalisé à 50°C et nécessite l'ajout d'éther diéthylique pour la phase de traitement ce qui n'en fait plus une réaction « sans solvant » à proprement parlé. Etant donné que les indicateurs verts sont tout de même très bas, on pourrait conclure que c'est le protocole avec le 4-MTHP qui est plus vert car réalisé à température ambiante.

3.4.6. Cyclisation de la phénylalaninamide.

La cyclisation de la phénylalaninamide **44** a été initialement réalisée avec le pivaldéhyde **9** en présence de chlorure de fer (III) dans le THF pour un rendement maximal global de 86% (**Figure 131**).

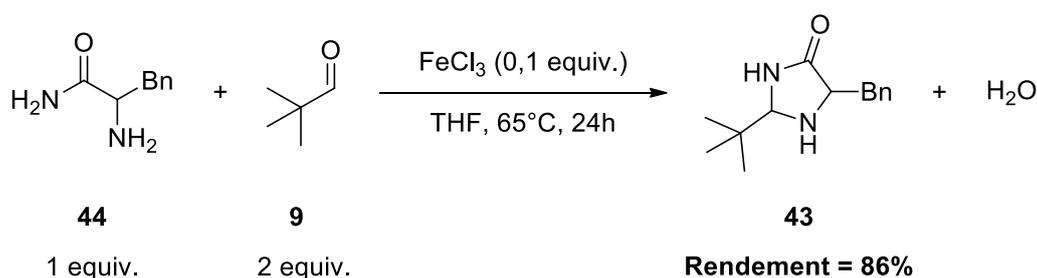


Figure 131 : Réaction initiale de cyclisation de la phénylalaninamide

Concernant cette synthèse, deux améliorations du point de vue de la chimie verte sont envisageables : le remplacement du solvant et du catalyseur par des composés chimiques moins toxiques. En effet, le THF est un solvant CMR et le chlorure de fer (III) est un

catalyseur corrosif pour les métaux (H290), nocif en cas d'ingestion (H302) et qui peut provoquer une irritation cutanée ainsi que des lésions oculaires graves (H315 et H318).

Deux changements ont pu être tentés en une seule expérience avec une modification de solvant et de catalyseur. Le solvant a alors été remplacé par de l'éthanol qui contrairement au THF n'est pas classé CMR. Dans ce solvant, le chlorure de fer (III) a quant à lui été remplacé par une base : la triéthylamine qui est un réactif inflammable (H225), nocif en cas d'ingestion (H302), toxique par contact cutané et par inhalation (H311 et H331), qui provoque des brûlures de la peau et des lésions oculaires graves (H314) et qui peut irriter les voies respiratoires (H335). La toxicité du chlorure de fer (III) et de la triéthylamine étant similaires, l'amélioration de ce protocole vient donc uniquement de l'utilisation d'éthanol comme solvant. Pour une température du milieu réactionnel et un temps de réaction équivalents, ce nouveau protocole a mené à un rendement de 47% (**Figure 132**).¹⁸⁵

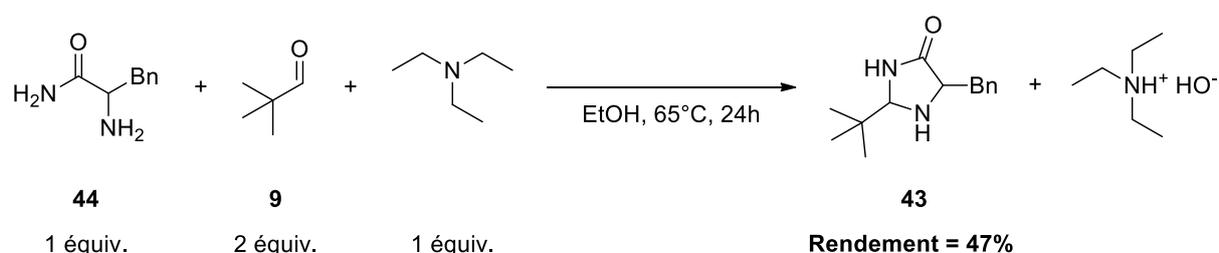


Figure 132 : Réaction de cyclisation dans l'éthanol

Le rendement de la réaction en utilisant le nouveau protocole s'est révélé bien plus faible que celui obtenu en utilisant le chlorure de fer (III).

Les marqueurs verts pour ces deux protocoles ont tout de même été calculés (**Tableau 48**).

Entrée	Protocole	AE	E	MI _R	MI _W	MI _P	MI
1	FeCl ₃ /THF	0,93	547,56	4,70	0	543,86	548,56
2	TEA/EtOH	0,66	1395,27	20,77	0	1375,50	1396,27

Tableau 48 : Calcul des marqueurs verts pour la réaction de cyclisation de la phénylalaninamide

Dans un premier temps, on peut remarquer que l'économie d'atomes est excellente pour le premier protocole, en effet, seule de l'eau est formée lors de la réaction, et le chlorure de fer (III) qui est un catalyseur n'est pas pris en compte dans le calcul. Par contre, dans le

¹⁸⁵ A. Herrmann et G. Godin, **2013**, Brevet US20100152264A1.

deuxième protocole, la triéthylamine intervient dans l'équation bilan, avec une quantité de 1 équivalent, on ne peut pas la considérer comme catalyseur mais comme un réactif à part entière qui est transformé en sel d'ammonium quaternaire ; de ce fait, elle est donc prise en compte dans le calcul de l'économie d'atome, ce qui fait chuter considérablement ce marqueur vert.

Le facteur E et le MI de ces deux réactions sont relativement élevés. Cela est dû à l'étape de purification (chromatographie sur colonne de gel de silice) très consommatrice en solvants, en effet, le MI est très proche du MIP pour les deux protocoles (**Figure 133**). Le rendement du deuxième protocole étant bien plus faible, cela mène à un facteur E et un MI plus élevé pour le deuxième protocole.

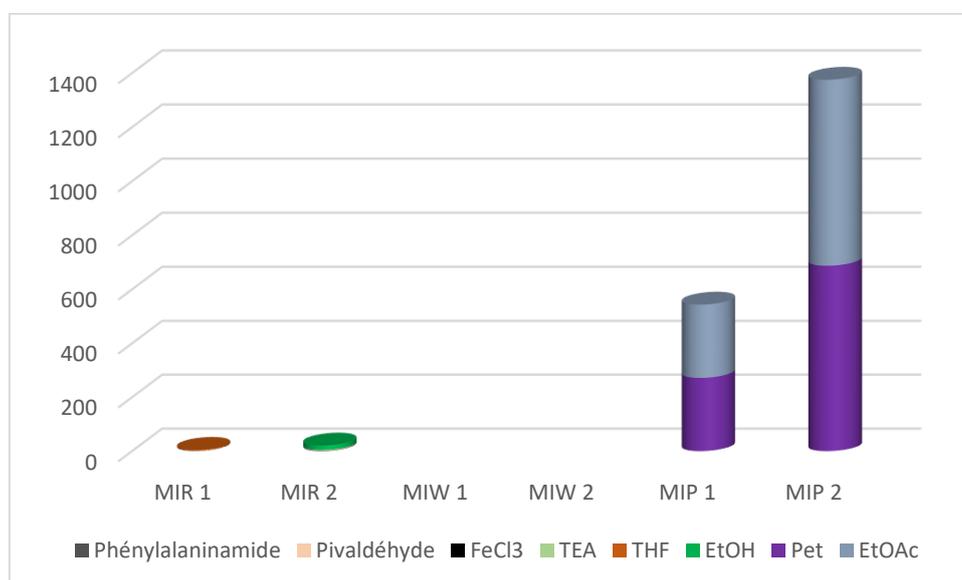


Figure 133 : Détails des MI pour la réaction de cyclisation

Si l'on ne s'intéresse qu'à la phase de réaction (**Figure 134**), on peut voir que l'intensité de masse de la réaction avec le premier protocole est bien plus faible que celle avec le deuxième protocole. En plus de l'effet du rendement, le chlorure de fer (III) est utilisé en tant que catalyseur et donc en faible quantité, alors que la triéthylamine du deuxième protocole est un réactif et est donc utilisée en plus grosse quantité, ce qui augmente l'intensité de masse.

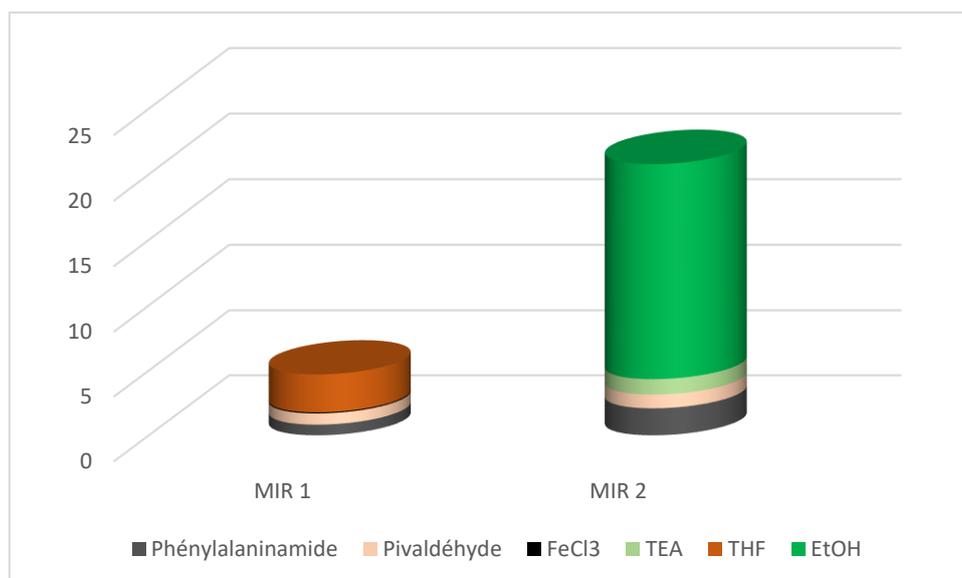


Figure 134 : Zoom sur les MI^R pour la réaction de cyclisation

Ainsi, pour cette réaction, malgré l'utilisation d'un solvant bien moins toxique que le THF, le deuxième protocole ne peut être considéré comme meilleur au vu de son rendement plus faible mais également des marqueurs verts qui sont plus médiocres. Malgré l'utilisation de THF et son aspect CMR, le premier protocole sera conservé pour cette synthèse.

3.5. Conclusion

L'amélioration des trois premières étapes de la synthèse totale pour la formation du tensioactif cible s'est révélée être un succès. En effet, il a été possible d'augmenter à la fois le rendement de la réaction mais également le caractère vert des réactions. Le calcul des marqueurs verts et le détail de l'intensité massique en fonction des trois phases de la synthèse (réaction, traitement, purification) ont permis de montrer l'impact de chaque étape et de chaque composé mis en jeu sur l'Homme et l'environnement. De plus, l'utilisation du 4-MTHP, non toxique, a amélioré grandement le rendement des réactions tout en diminuant fortement la quantité de solvant organique mis en jeu lors des étapes de traitement.

Concernant les réactions de déprotection de l'acétonide et de protection avec les groupements TBS, la conclusion est moins évidente. Le fait que les marqueurs verts ne prennent en compte que le rendement et les masses mises en jeu, ne permet pas réellement de quantifier l'aspect de ces réactions. En prenant en compte la toxicité des composés, la température nécessaire et la recyclabilité des catalyseurs, le protocole avec le meilleur rendement et les indicateurs verts les plus encourageants n'est pas forcément celui qui respecte le mieux les principes de la chimie verte.

Enfin, la réaction de cyclisation a montré qu'il n'est pas facile de trouver un bon compromis entre conserver un bon rendement et utiliser des conditions plus respectueuses de l'Homme et de l'environnement.

Malheureusement, par manque de temps, les dernières étapes de la synthèse n'ont pas pu être améliorées du point de vue de la chimie verte ce qui constitue des perspectives intéressantes pour finaliser ce travail de thèse.

Chapitre 4

Caractérisation du tensioactif

4.1. Introduction.

Après avoir synthétisé la molécule désirée, il est important de la caractériser du point de vue physicochimique. En effet, son utilisation en tant qu'organocatalyseur tensioactif requiert certaines propriétés.

Dans un premier temps, il faut vérifier que la molécule soit soluble dans l'eau pour pouvoir réaliser par la suite des réactions organocatalysées dans celle-ci dans le but de s'inscrire dans une démarche de chimie verte. Ensuite le caractère tensioactif sera observé par tensiométrie. Cela permettra de vérifier le comportement amphiphile de la molécule et de mettre en évidence son organisation dans l'eau. Il faudra notamment déterminer à partir de quelle concentration il y a formation de micelles ou systèmes organisés, objets indispensables pour accueillir les réactions organocatalysées.

Pour déterminer précisément la taille des objets formés, une analyse par diffusion dynamique de la lumière est nécessaire. Cette analyse permettra d'avancer des hypothèses sur l'existence de micelles ou d'autres agrégats.

Enfin, une modélisation moléculaire par la théorie de la fonctionnelle de densité permettra de compléter les analyses expérimentales afin d'obtenir des informations, telles que la forme stable de la molécule dans le vide et dans l'eau mais également son énergie de solvation.

4.2. Solubilité dans l'eau de la molécule synthétisée.

La molécule obtenue se présente sous la forme d'une huile incolore très visqueuse. Pour évaluer son caractère tensioactif, il est nécessaire de pouvoir la solubiliser dans l'eau. Cependant une très faible quantité a pu être synthétisée, seulement quelques dizaines de milligrammes et afin de pouvoir réaliser toutes les études prévues, nous avons réalisé ce test de solubilité avec très peu de matière. Nous avons donc procédé de la manière suivante :

Le produit pesé précisément a été placé dans un pilulier dans lequel un volume précis d'eau milliQ a été ajouté et mis sous agitation magnétique. Au bout de 24h, de manière visuelle, il était possible de remarquer la présence de produit non solubilisé sur les parois du pilulier. Ainsi, soit la molécule était insoluble à l'eau, soit l'eau était déjà saturée en produit. Le mélange a alors été porté à 60°C pour aider la solubilisation. Néanmoins il restait toujours une partie du produit visible sur les parois.

Des ajouts progressifs d'eau dans le milieu ont alors été réalisés afin de déterminer à partir de quel volume il était possible d'obtenir une solubilisation complète. Pour un volume total d'eau de 50 mL, il n'était toujours pas possible de solubiliser la totalité du produit introduit dans le pilulier.

En calculant la masse non solubilisée, nous avons pu déterminer que 8 mg de produit avait été solubilisé dans les 50 mL d'eau pure. La molécule synthétisée est donc soluble dans l'eau à hauteur de 160 mg/L.

La solution aqueuse de la molécule synthétisée ainsi obtenue, appelée par la suite solution mère, nous a permis ensuite de réaliser les analyses de tensiométrie afin de vérifier le caractère tensioactif de la molécule synthétisée et de déterminer la concentration micellaire critique (CMC).

4.3. Tensiométrie

4.3.1. Méthodes de détermination de la CMC.

Il existe plusieurs méthodes pour déterminer la concentration micellaire critique, toutes basées sur le fait qu'à partir de la CMC, on observe un changement important des propriétés de la solution de tensioactif. Certaines méthodes ne s'appliquent qu'à des tensioactifs ioniques, tel que celui synthétisé dans ce projet, comme par exemple la conductimétrie.¹⁸⁶ Concernant les tensioactifs non ioniques, la méthode la plus couramment utilisée est le suivi de la force d'arrachement d'une lame ou d'un anneau qui permet de remonter directement à la tension de surface. Cette méthode est très facile à mettre en œuvre et très rapide. Une autre technique un peu moins utilisée permet de déterminer la CMC à l'aide d'un tensiomètre à goutte pendante ou goutte tombante.¹⁸⁷ Enfin, il est aussi possible de déterminer la présence de micelles (et donc d'obtenir la CMC) par diffusion dynamique de la lumière (DLS pour Dynamic Light Scattering).¹⁸⁸ Cette dernière méthode est la moins utilisée pour cette application car elle est très peu précise. En revanche elle peut être employée pour la détermination de la taille des particules et c'est dans ce cadre que nous l'avons mise en œuvre dans la partie 4.4.

4.3.1.1. Méthodes d'arrachement (Lame de Wilhelmy et Anneau de Lecomte de Noüy).^{189,190}

Les méthodes de la lame de Wilhelmy et de l'anneau de Lecomte de Noüy reposent sur le même principe : la mesure de la force nécessaire à l'arrachement d'une lame ou d'un anneau à la surface d'un liquide.

4.3.1.1.1. La lame de Wilhelmy.

Pour cette méthode, une lame de platine très fine et de longueur connue est suspendue à un crochet relié à une balance de précision. Le liquide est situé dans un cristalliseur sous la lame et sa surface est amenée au contact de la lame (**Figure 135**).

¹⁸⁶ Y. Chiu, C. Kuo et C. Wang, *J. Dispersion Sci. Technol.*, **2000**, *21*, 327.

¹⁸⁷ A. Kumar, S. Tyagi, R. Singh et Y. Tyagi, *New J. Chem.*, **2019**, *43*, 1025.

¹⁸⁸ S. Thanitwatthanasak, L. Sagis et P. Chitprasert, *J. Mol. Liq.*, **2019**, *274*, 223.

¹⁸⁹ J-C. Dupin, « La méthode de mesure et/ou les conditions opératoires influencent-elles le comportement de la tension superficielle d'un mélange eau-heptanol en fonction de la température ? » Concours d'accession, Université de Bruxelles, **2008**.

¹⁹⁰ M. Geneviève, « Assemblage dirigé d'objets à partir de solutions colloïdales », Thèse soutenue le 04/02/2009.

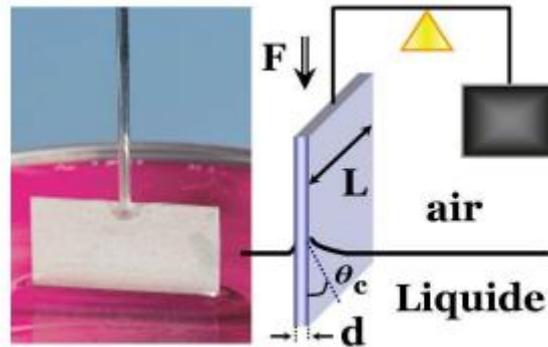


Figure 135 : Détermination de la tension superficielle par la méthode de la lame de Wilhelmy (Extrait de M. Geneviève)¹⁹⁰

Le cristalliseur descend alors lentement jusqu'à ce que la lame soit arrachée à la surface, et la force exercée sur la lame est mesurée à l'aide de la balance de précision. Il est alors possible de déterminer la tension superficielle σ à l'aide de l'**Équation 13**.

$$\sigma = \frac{F_{max}}{L \times \cos(\theta_c)}$$

Équation 13 : Relation entre la tension superficielle et la force exercée sur la lame de Wilhelmy

Avec

σ la tension superficielle en N/m

F_{max} la force exercée sur la lame en N

L la longueur de la lame en m

θ_c l'angle de contact entre la lame et le liquide

Avant chaque mesure, la lame est habituellement brûlée afin d'éliminer les possibles impuretés présentes sur cette dernière. Ainsi on suppose que l'angle de contact est nul ce qui simplifie l'équation. Cette méthode est donc très rapide à mettre en œuvre et il est possible d'avoir une bonne précision sur les mesures selon la précision de la balance.

4.3.1.1.2. L'anneau de Lecompte du Noüy.

La méthode de l'anneau de Du Noüy a été la plus utilisée du fait, entre autres, de la facilité de nettoyage de l'anneau. La lame est remplacée par un anneau en fil de platine de rayon connu. L'anneau est alors plongé totalement dans le liquide puis il est retiré lentement jusqu'à l'arrachement du liquide (**Figure 136**).

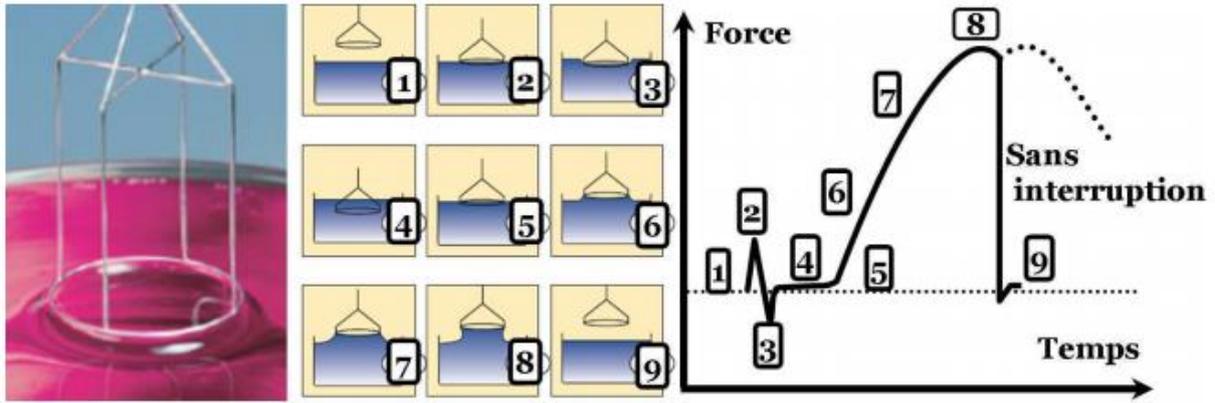


Figure 136 : Détermination de la tension superficielle par la méthode de l'anneau de Du Noüy (Extrait de M. Geneviève)¹⁹⁰

La tension superficielle est alors calculée selon l'Équation 14.

$$\sigma = \frac{F_{max}}{2\pi R}$$

Équation 14 : Relation entre la tension superficielle et la force maximale exercée sur l'anneau de Du Noüy

Avec

σ la tension superficielle en N/m

F_{max} la force maximale exercée sur la lame en N

R le rayon de l'anneau en m

A chaque mesure la surface est perturbée, mais il est possible d'appliquer des facteurs de correction à la formule pour limiter l'imprécision.

4.3.1.2. Méthode de la goutte pendante.^{191,192}

Dans cette méthode, une goutte est expulsée d'un capillaire (sans la faire tomber) et la tension superficielle est déterminée directement en fonction de la géométrie de la goutte qui est photographiée (**Figure 137**).

¹⁹¹ P-M. Gassin, *Union des professeurs de physique et de chimie*, 2014, 108, 1.

¹⁹² B. Le Neindre, « Tensions superficielles et interfaciales », *Techniques de l'ingénieur*, 1993.

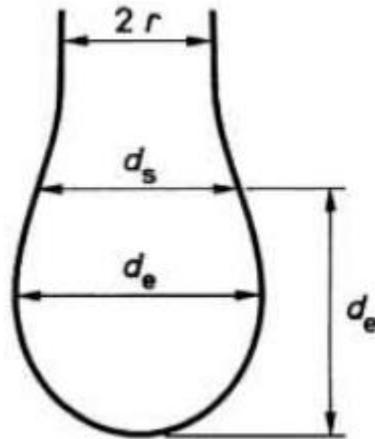


Figure 137 : Profil d'une goutte pendante (Extrait de B. Le Neindre)¹⁹²

Pour mettre en application cette méthode, il est nécessaire d'obtenir une photographie de la goutte de très bonne qualité. Pour cela, un faisceau lumineux collimaté est utilisé. La tension superficielle est alors calculée à l'aide de l'**Équation 15**.

$$\sigma = \frac{\rho \times g \times d_e^2}{H}$$

Équation 15 : Détermination de la tension superficielle par la méthode de la goutte pendante

Avec

σ la tension superficielle en N/m

ρ la masse volumique du liquide en kg/m³

d_e le diamètre équatorial de la goutte

H paramètre de forme (obtenue à partir de tables calculées empiriquement)

L'avantage non négligeable de cette technique est la faible quantité de liquide nécessaire à l'analyse.

4.3.1.3. Méthode de la goutte tombante.^{191,192}

La méthode de la goutte tombante est proche de celle de la goutte pendante sauf que dans cette méthode, on observe la goutte qui est détachée du capillaire et tombe dans un récipient situé au-dessous. Plusieurs gouttes tombent de manière à avoir suffisamment de liquide pour avoir une bonne précision sur la masse de liquide. Connaissant la masse de

liquide et le nombre de gouttes tombées, il est possible de déterminer la masse d'une seule goutte avec une bonne précision. Ainsi, la tension superficielle est donnée par l'**Équation 16**.

$$\sigma = \frac{m \times g}{2\pi \times r \times f}$$

Équation 16 : Détermination de la tension superficielle par la méthode de la goutte tombante

Avec

σ la tension superficielle en N/m

m la masse d'une goutte en kg

g l'intensité de pesanteur (9,81 N/kg)

r le rayon du capillaire en m

f le facteur de correction

Au moment où la goutte se détache du capillaire, une partie du liquide reste accrochée à ce dernier tandis que le reste de la goutte tombe dans le récipient. Le facteur de correction permet de prendre en compte ce phénomène, il est obtenu empiriquement à partir de tables.

4.3.2. Détermination de la tension de surface et de la CMC.

4.3.2.1. Matériel et méthode.

Parmi toutes les méthodes présentées précédemment, notre choix s'est porté sur le tensiomètre à lame de Wilhelmy car la technique est rapide à mettre en œuvre et les résultats sont suffisamment précis. Les mesures ont été faites à 23°C.

La mise en œuvre de la méthode nécessite un minimum de 20 mL de solution. De plus, étant donné la faible quantité de produit disponible, il n'était pas possible de réaliser une gamme étalon de solutions à analyser. Une alternative a donc été mise en place pour pallier à ce problème : dans le cristalliseur disposé à l'aplomb de la lame de Wilhelmy sont introduits 25 mL d'eau milliQ. Une analyse de la tension superficielle est alors réalisée pour vérifier que la valeur est identique à celle de la littérature (à savoir 72 mN/m).¹⁹³ Dans le cas contraire, l'écart pouvant provenir de résidus de tensioactif d'analyses précédentes, le cristalliseur et la lame sont nettoyés et le protocole est répété jusqu'à avoir une valeur suffisamment proche et répétable. Des ajouts progressifs de la solution mère préparée au préalable de concentration de

¹⁹³ K. Bezerra, U. Gomes, R. Silva, L. Sarubbo et E. Ribeiro, *Biodegradation*, **2019**, *30*, 351.

160 mg/L (ou 0,34 mmol/L) sont incorporés à l'aide d'une micropipette dans la solution présente à l'intérieur du cristalliseur. A chaque ajout, la solution dans le cristalliseur est agitée puis laissée au repos le temps d'atteindre l'équilibre thermodynamique. La tension superficielle est alors mesurée. L'équilibre est atteint lorsque la valeur de la tension superficielle est stable. Puis un nouvel ajout est effectué afin de concentrer progressivement la solution dans le cristalliseur.

4.3.2.2. Résultats

➤ Tension superficielle du tensioactif synthétisé dans l'eau

Avant de réaliser la courbe de tensiométrie, la tension superficielle de la solution mère a été mesurée pour vérifier que la molécule synthétisée possède bien un caractère tensioactif. Le résultat de l'analyse à l'aide de la lame de Wilhelmy a permis de déterminer que la tension superficielle de la solution mère est de 37,4 mN/m. Cette valeur est bien plus faible que celle de la tension superficielle de l'eau pure calculée par la même méthode à 23°C (72,2 mN/m),¹⁹³ la molécule joue donc bien le rôle d'un tensioactif et abaisse la tension superficielle.

➤ CMC de tensioactifs commerciaux

Il nous est apparu intéressant de comparer le comportement en tensiométrie de notre molécule avec d'autres tensioactifs commerciaux non ioniques. Ainsi, lors d'un projet étudiant au sein du laboratoire en relation avec cette thèse, les CMC de quelques tensioactifs ont été mesurées à l'aide du même tensiomètre à lame de Wilhelmy. Voici les résultats obtenus :

- Le triton X100 (**Figure 138** et **Figure 139**).

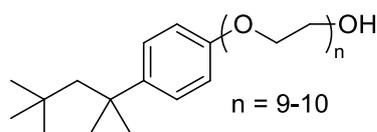


Figure 138 : Schéma du triton X100

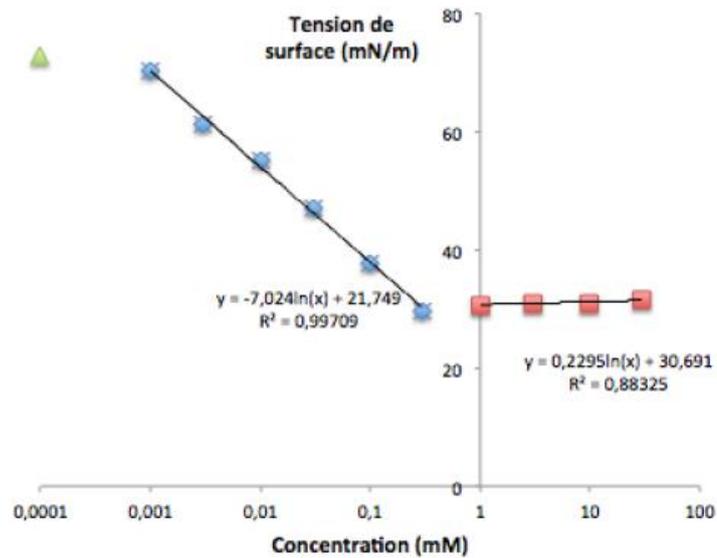


Figure 139 : Calcul de la CMC du triton X100

Pour le triton X100, la CMC obtenue est de 0,23 mmol/L avec une tension superficielle de 30,7 mN/m.

- Le Tween 20 (**Figure 140** et **Figure 141**).

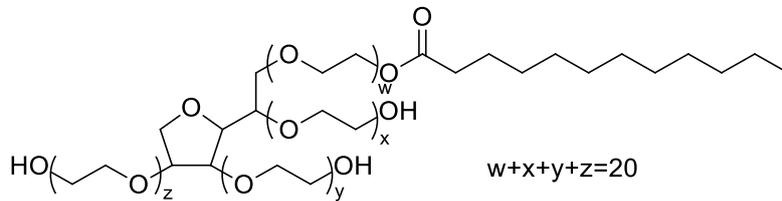


Figure 140 : Schéma du Tween 20

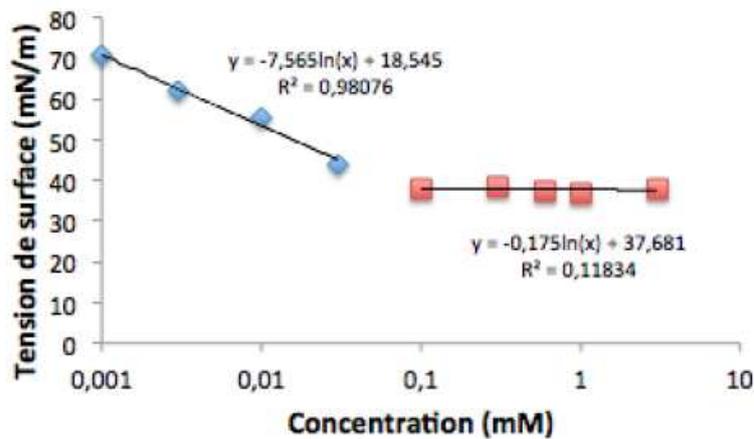


Figure 141 : Détermination de la CMC du Tween 20

La CMC du Tween 20 est de 0,075 mmol/L pour une tension superficielle de 37,7 mN/m.

- Le Brij-58 (**Figure 142** et **Figure 143**).

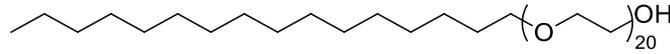


Figure 142 : Schéma du Brij-58

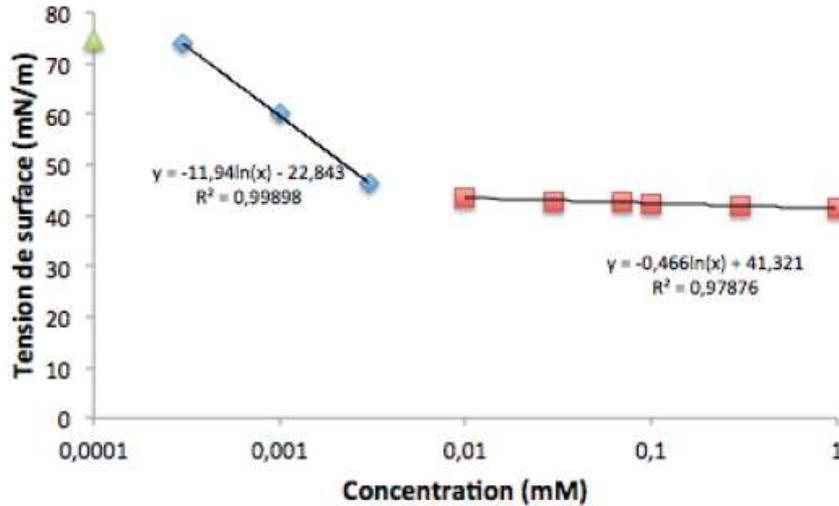


Figure 143 : Détermination de la CMC du Brij-58

Concernant le Brij-58, sa CMC est de $3,7 \times 10^{-3}$ mmol/L pour une tension superficielle de 41,3 mN/m.

Le **Tableau 49** rassemble les résultats obtenus pas tensiométrie.

Tensioactif	Tensioactif synthétisé	Triton X100	Tween 20	Brij-58
Tension superficielle la plus basse obtenue (mN/m)	37,4	30,7	37,7	41,3

Tableau 49 : Tension superficielle la plus basse obtenus avec différents tensioactifs

Selon notre méthode, la solution mère préparée est la plus concentrée en tensioactif donc celle qui a la tension superficielle la plus faible. On peut donc voir qu'à cette concentration, avec une tension superficielle de 37,4 mN/m, notre tensioactif permet

d'abaisser la tension superficielle de l'eau à des valeurs comparables à celle des tensioactifs non ioniques commerciaux.

➤ Courbe de tensiométrie du tensioactif dans l'eau

La courbe de tensiométrie a été réalisée selon la méthode précédemment présentée (**Figure 144**). Les ajouts de solution mère en μL sont les suivants : 0, 20, 50, 50, 50, 50, 100, 200, 500, 1000, 2000, 3000, 5000, 5000.

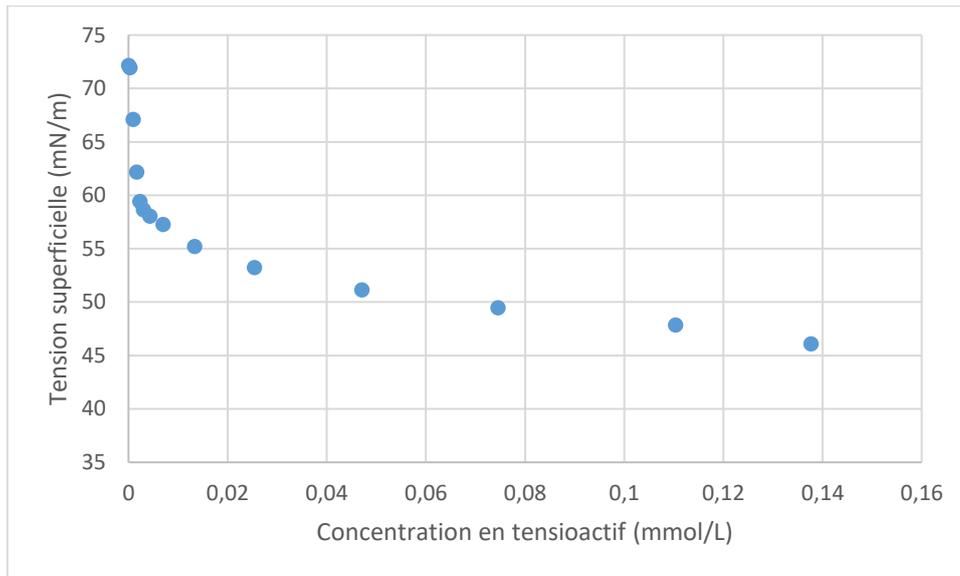


Figure 144 : Evolution de la tension superficielle lors de l'ajout de tensioactif dans l'eau pure

On peut remarquer que la tension superficielle baisse très rapidement. Dès que la concentration en tensioactif atteint $0,95 \times 10^{-3}$ mmol/L (soit une 70 μL de solution mère ajoutés), la tension superficielle atteint 67,1 mN/m. Par la suite, à partir du moment où la concentration en tensioactif atteint 0,047 mmol/L (soit 4,02 mL de solution mère ajoutés), la tension superficielle diminue moins rapidement. Afin de déterminer la CMC du tensioactif, l'axe des abscisses est passé en échelle logarithmique (**Figure 145**).

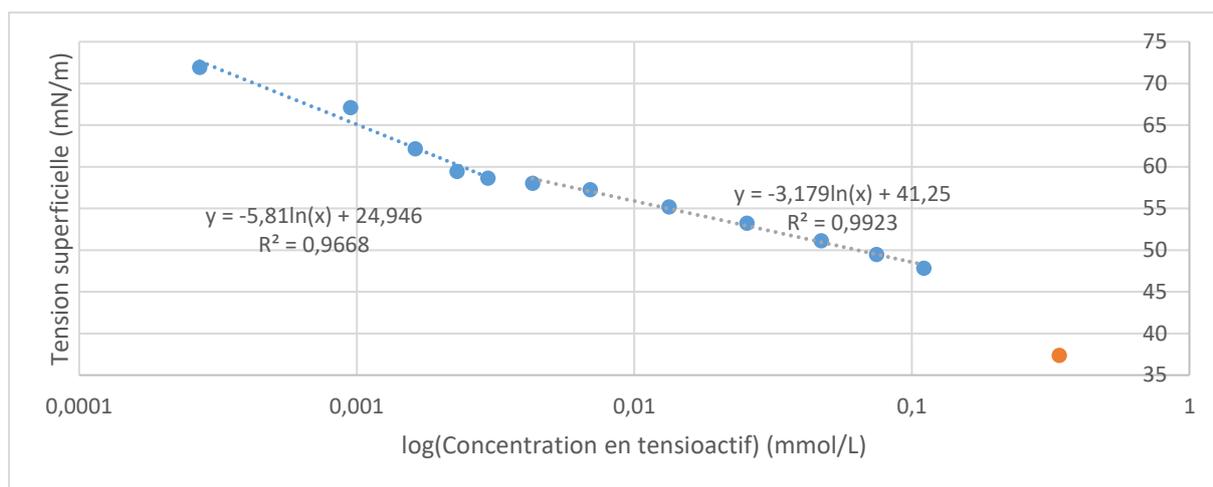


Figure 145 : Détermination de la CMC

Contrairement aux autres tensioactifs étudiés plus haut, la tension superficielle de notre molécule n'atteint pas de palier mais présente un changement de pente. Ceci semble indiquer tout de même une modification d'état du tensioactif en solution. Il est possible qu'il se soit formé des agrégats autres que des micelles ; la concentration à laquelle le changement de pente a lieu est alors appelée concentration d'agrégation critique (ou CAC). Pour notre tensioactif la CAC est de $2,0 \times 10^{-3}$ mmol/L pour une tension superficielle de 61 mN/m.

Le point en orange sur la courbe représente la tension superficielle de la solution mère. On peut remarquer que ce point semble ne pas appartenir à la deuxième droite linéaire. Il est alors possible qu'un autre changement de pente se produise au-delà du dernier point de la courbe et que la solution mère se situe sur le palier obtenu après une CMC. Cependant, il n'a pas été possible de vérifier cette hypothèse par tensiométrie par manque de produit et de temps.

A ce stade de l'étude il est apparu important de vérifier la présence d'agrégats au-delà de la concentration de $2,0 \times 10^{-3}$ mmol/L et la taille de ceux-ci. Une analyse par diffusion dynamique de la lumière a donc été effectuée.

4.4. Détermination de la taille des particules.

4.4.1. La Diffusion dynamique de la lumière (DLS).^{194,195}

La diffusion dynamique de la lumière (DLS pour Dynamic Light Scattering) est une méthode d'analyse qui permet de déterminer la taille de particules diluées et en suspension dans un liquide (généralement l'eau). Dans cet état, les forces d'Archimède et de gravité sont négligeables et seul le mouvement Brownien, dû aux chocs entre les particules et les molécules de solvant, est pris en compte. C'est Albert Einstein qui a permis de donner une interprétation physique de ce mouvement aléatoire des particules grâce à l'équation de Stokes-Einstein qui permet de relier le diamètre hydrodynamique des particules au coefficient de diffusion (**Équation 17**).

$$D_h = \frac{k_B \times T}{3\pi \times \eta \times D}$$

Équation 17 : Equation de Stokes-Einstein

Avec

D_h le diamètre hydrodynamique en m

k_B la constante de Boltzmann en J/K

T la température en K

η la viscosité dynamique en Pa.s

D le coefficient de diffusion en m^2/s

Ainsi, connaissant la température et la viscosité du milieu, une simple mesure du coefficient de diffusion permet de déterminer le diamètre hydrodynamique des particules. C'est sur ce principe que se base la DLS.

Un faisceau laser linéaire et de longueur d'onde connu traverse l'échantillon, composé des particules en suspension, contenu dans une cuvette carrée en plastique ou en quartz. Le photo détecteur est placé à un angle de diffusion θ du rayon incident et permet de collecter la lumière diffusée par les particules (**Figure 146**). Le détecteur étant par la suite fixe, la

¹⁹⁴ M. Mainard et D. Jacob, *Photoniques*, **2016**, 83, 40.

¹⁹⁵ A. Boualem, « Estimation de distribution de tailles de particules par technique d'inférence bayésienne », Thèse soutenue le 06/12/2016.

variation d'intensité relevée par celui-ci provient uniquement du mouvement Brownien des particules.

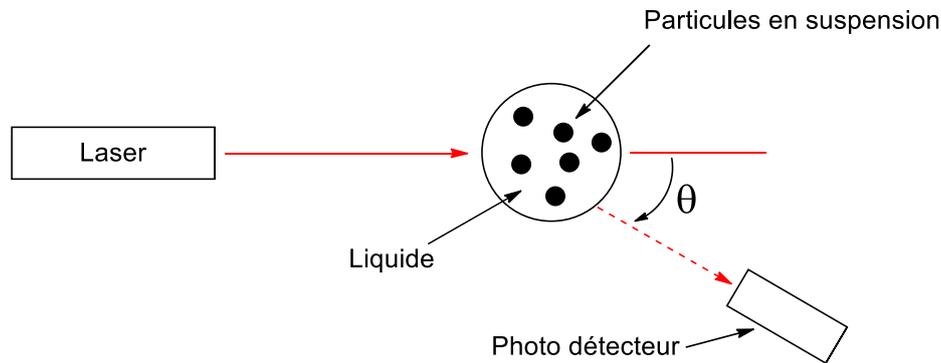


Figure 146 : Schéma du principe de la DLS

Par la suite, les variations d'intensité sont traitées par autocorrélation pour des intervalles de temps différents pour donner une fonction dite d'autocorrélation. Cette fonction fait intervenir le coefficient de diffusion qui est proportionnel au temps de relaxation. Ainsi, les petites particules se déplacent plus rapidement que les grosses, la variation d'intensité est plus rapide et le temps de relaxation de ces petites particules sera également plus rapide. Puis des algorithmes permettent d'obtenir la distribution de taille des particules.

La DLS est une technique qui comporte de nombreux avantages. Premièrement, elle est non destructrice ; il est donc possible de récupérer l'échantillon intact après l'analyse. La gamme de taille de particule est relativement grande, permettant de calculer des diamètres de particules compris entre 1 nm et 10 μm . De plus il s'agit d'une technologie rapide, précise et relativement facile à mettre en œuvre.

Néanmoins, certaines précautions doivent être prises lors de la préparation de l'échantillon. En effet, d'une part, les grosses particules diffusent une lumière plus intense que les petites particules ; et d'autre part, la présence de poussières dans l'échantillon peut cacher la présence des particules qui sont généralement bien plus petites que la poussière. Il est donc recommandé de filtrer au préalable la solution à analyser sur un filtre retenant la poussière.

4.4.2. Matériel et méthode.

Les analyses ont été réalisées au sein du laboratoire en utilisant le Zetasizer NanoZS. Chaque échantillon a été soumis à 3 analyses de manière à vérifier la répétabilité de la mesure.

Dans un premier temps, les échantillons n'ont pas été filtrés pour éviter de perturber l'équilibre de la solution. Puis si la filtration était nécessaire, les échantillons ont été filtrés à l'aide de filtres en cellulose de taille 0,2 μm .

4.4.3. Résultats.

Le premier échantillon à avoir été soumis en DLS est la solution mère préparée pour la courbe de tensiométrie car il s'agit de la solution la plus concentrée en tensioactif. La distribution de tailles est représentée sur la **Figure 147**.

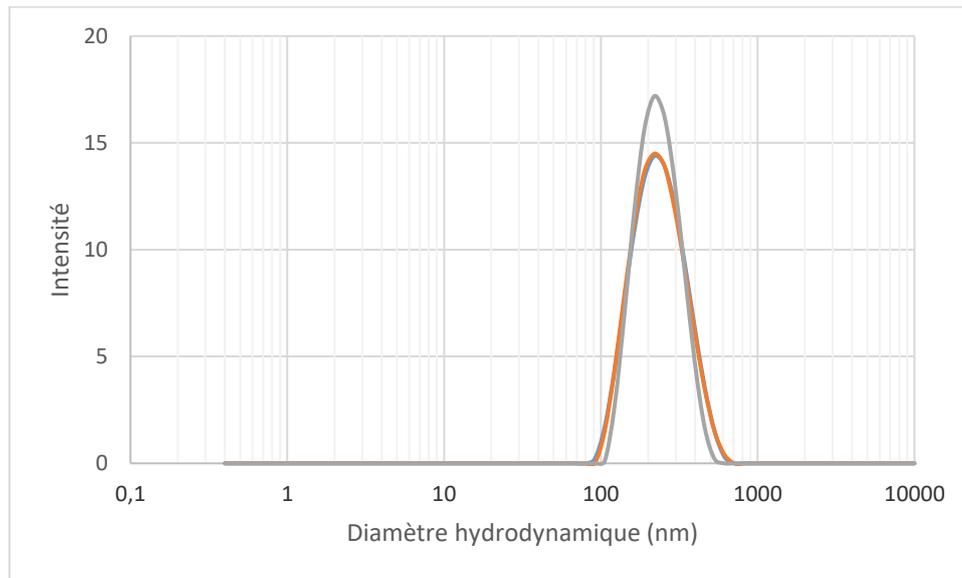


Figure 147 : Analyse DLS de la solution mère

Cette analyse révèle la présence d'une seule population d'agrégats dans la solution mère. De plus, on peut remarquer qu'il n'y a pas de poussière dans la solution car celles-ci ont généralement des tailles de quelques micromètres. L'analyse est tout à fait répétable du fait que les 3 analyses se superposent pour donner le même diamètre hydrodynamique moyen de $217,8 \pm 0,3$ nm. On peut conclure de cette analyse qu'il ne s'agit pas de micelles. En effet, les agrégats sont trop gros pour correspondre à des micelles qui ont généralement des diamètres de quelques nanomètres jusqu'à une vingtaine de nanomètres.¹⁹⁶ Cela confirme les résultats de la tensiométrie.

Dans le but de vérifier si la présence de ces gros agrégats ne cache pas de plus petits agrégats, la solution mère a ensuite été filtrée à l'aide d'un filtre de taille 0,2 μm . Les résultats de la DLS sont représentés sur la **Figure 148**.

¹⁹⁶ A. Heins, V. Garamus, B. Steffen, H. Stöckman et K. Sxhwarz, *Food Biophysics*, **2006**, *1*, 189.

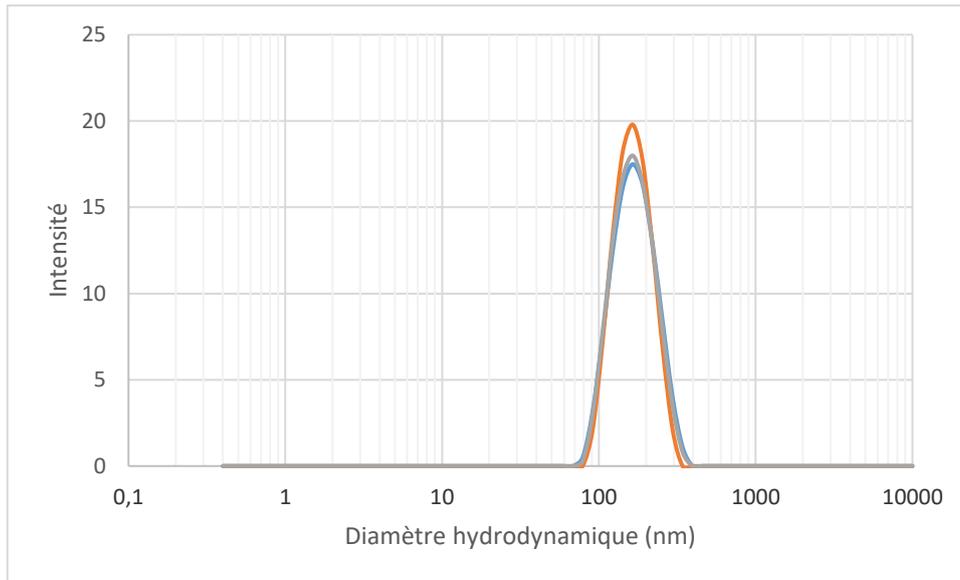


Figure 148 : Analyse DLS de la solution mère filtrée

On peut remarquer que le fait d'avoir utilisé un filtre de taille 0,2 μm ne change pas l'aspect de la courbe. Cette fois, le diamètre hydrodynamique moyen des agrégats est de $158,0 \pm 0,4$ nm. Cette valeur est plus faible que pour la solution non filtrée, ce qui s'explique par le fait d'avoir supprimé les agrégats de grosse taille lors de la filtration.

Il semble donc que malgré le fait que la courbe de tensiométrie semblait indiquer un autre changement de pente pour atteindre le point de la solution mère, il n'est tout de même pas possible de mettre en évidence l'existence de micelles au-delà de $2,0 \times 10^{-3}$ mmol/L.

Pour vérifier que le premier changement de pente correspondait bien à la formation d'agrégats, le dernier échantillon passé en tensiométrie (donc le plus concentrée sur la deuxième pente) a été analysé par DLS (**Figure 149**).

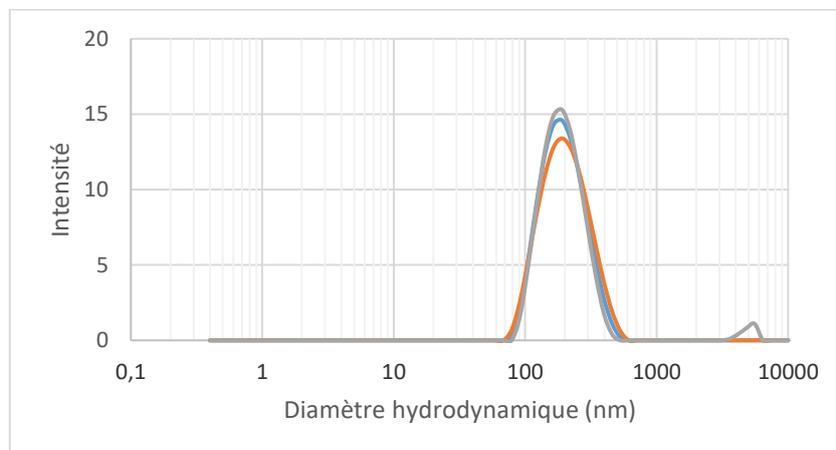


Figure 149 : Analyse DLS de l'échantillon après la CAC

L'analyse montre bien la présence d'agrégats après le premier changement de pente ce qui confirme qu'il s'agit bien d'une CAC. On peut remarquer la présence d'un pic lors de la troisième analyse pour un diamètre hydrodynamique de 4900 nm ; ce pic doit correspondre à la présence d'une poussière qui a dû se déposer entre les analyses 2 et 3. Le pic majoritaire présent sur les trois analyses donne un diamètre hydrodynamique de $183,2 \pm 2,0$ nm. Ceci est comparable aux résultats obtenus avec la solution mère ; il ne semble donc pas y avoir de changement dans la taille des agrégats entre la solution mère et le dernier point réalisé en tensiométrie.

Au vu de la taille des agrégats on peut envisager que le tensioactif forme des objets plus imposants que des micelles, type lamelles ou vésicules. Ce résultat pourrait se justifier en observant la structure moléculaire du tensioactif : en effet celui-ci est constitué d'une chaîne hydrocarbonée terminée à ses deux extrémités par des groupements volumineux, dont un présente un caractère hydrophile avéré (partie glycérol). Le caractère hydrophile de l'autre extrémité (imidazolidinone) n'est pas connu, mais si cette partie est effectivement hydrophile, on serait en présence d'un tensioactif de type bolaforme qui peut s'organiser dans l'eau en vésicules si la géométrie de la molécule permet un repliement de la chaîne sur elle-même.¹⁹⁷ Cette conformation repliée pourrait même être stabilisée par des liaisons hydrogène qui pourraient se créer entre les fonctions OH du glycérol et les atomes d'azote de l'imidazolidinone.

Afin d'affiner ces hypothèses et d'essayer de comprendre le comportement du tensioactif dans l'eau, une modélisation moléculaire a donc été entreprise.

¹⁹⁷ M. Berchel, L. Lemiègre, S. Trépout, O. Lambert, J. Jetic et T. Benvegno, *Tetrahedron Letters*, **2008**, 49, 7419.

4.5. Modélisation.

4.5.1. Méthode.

Les calculs de chimie quantique permettent d'obtenir de nombreuses valeurs caractéristiques d'une molécule et de compléter ou confirmer des analyses expérimentales. Les simulations numériques ont été réalisées en utilisant la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT pour Density Functional Theory) qui est une technique largement utilisée en recherche. En effet bien que son coût soit légèrement supérieur aux autres méthodes, le temps d'analyse est plus court et les résultats très proches de l'expérimental.

Cette méthode, comme toute modélisation quantique, repose sur l'équation de Schrödinger (**Équation 18**).

$$H\Psi = E\Psi$$

Équation 18 : Equation de Schrödinger

Avec

H l'opérateur Hamiltonien

Ψ la fonction d'onde

E l'énergie totale du système

L'approximation de Born-Oppenheimer permet de simplifier cette équation par le fait que les noyaux atomiques se déplacent très lentement en comparaison avec les électrons, du fait de leur différence de masse. Ainsi, l'énergie cinétique des noyaux peut être négligée, l'équation de Schrödinger peut être simplifiée et conduit à l'équation électronique de Schrödinger (**Équation 19**).

$$H_{\text{électrons}}\Psi_{\text{électrons}} = E_{\text{électrons}}\Psi_{\text{électrons}}$$

Équation 19 : Equation de Schrödinger électronique

L'équation de Schrödinger peut être résolue pour un système quantique à plusieurs corps selon plusieurs méthodes de résolution approchée, par exemple la méthode de Hartree–Fock et la théorie de la fonctionnelle de la densité. C'est cette dernière méthode qui est donc utilisée dans notre étude de chimie numérique.

La DFT utilise comme variable la densité électronique qui représente le nombre d'électrons par unité de volume à une position donnée. Ainsi, dans l'équation électronique de Schrödinger, la fonction d'onde électronique est remplacée par la densité électronique du système d'intérêt.^{198,199}

La méthode de la DFT repose sur les deux théorèmes énoncés par P. Hohenberg et W. Kohn.²⁰⁰

- Le théorème d'existence
- Le théorème variationnel

Ces deux théorèmes combinés indiquent que si la densité électronique à l'état fondamental est connue, alors il est possible de calculer n'importe quelle propriété de l'état fondamental. L'énergie de l'état fondamental peut alors s'exprimer comme une fonctionnelle (c'est-à-dire une fonction de fonction) de la densité électronique fondamentale.

Nous avons modélisé la molécule cible mais également un éther de glycérol comportant une chaîne hydrophobe à 12 carbones pour comparer les résultats avec une molécule analogue. Nous avons cherché la forme stable de la molécule dans le vide et dans l'eau ainsi que l'énergie associée, la masse volumique et le moment dipolaire de la molécule, la longueur de la chaîne carbonée ainsi que l'énergie de solvatation de la molécule dans l'eau. Les calculs dans l'eau ont été réalisés selon la méthode SED (Solute Electron Density) développée par A. Marenich *et al*²⁰¹ qui modélise un champ électrique comparable au solvant. Ce qui est beaucoup plus rapide que de modéliser des molécules d'eau autour du tensioactif.

Les résultats ont été obtenus avec le code Gaussian09, en utilisant la fonctionnelle B3LYP et la base 6-31+G*.

4.5.2. Recherche de la forme stable.

Les premiers calculs ont permis de déterminer la forme la plus stable (de plus basse énergie, c'est le minimum global sur la surface d'énergie potentielle), de la molécule dans le vide. Une exploration systématique a été réalisée car une même molécule peut avoir plusieurs formes stables d'énergies différentes (minima locaux) : en effet selon la géométrie de départ,

¹⁹⁸ A. Becke, *J. Chem. Phys.*, **1993**, *98*, 5648.

¹⁹⁹ C. Lee, W. Yang et R. Parr, *Phys. Rev.*, **1998**, *37*, 785.

²⁰⁰ P. Hohenberg et W. Kohn, *Phys. Rev.*, **1964**, *136*, 864.

²⁰¹ A. Marenich, C. Cramer et D. Truhlar, *J. Phys. Chem. B*, **2009**, *113*, 6378.

les calculs mènent à une forme stable qui n'est pas forcément celle de plus basse énergie. L'exploration systématique consiste à rechercher la forme stable qui présentera la plus basse énergie.

Concernant la molécule synthétisée, l'exploration systématique a permis de déterminer la forme la plus stable de la molécule représentée sur la **Figure 150**. Deux autres représentations de cette conformation, présentant la molécule sous d'autres angles de vue, sont représentées en omettant les atomes d'hydrogène pour plus de clarté de représentation (**Figure 151**).

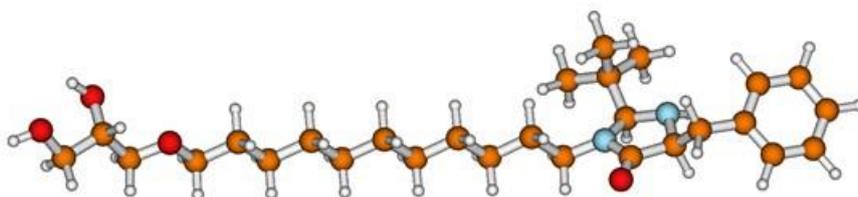


Figure 150 : Forme stable de la molécule synthétisée

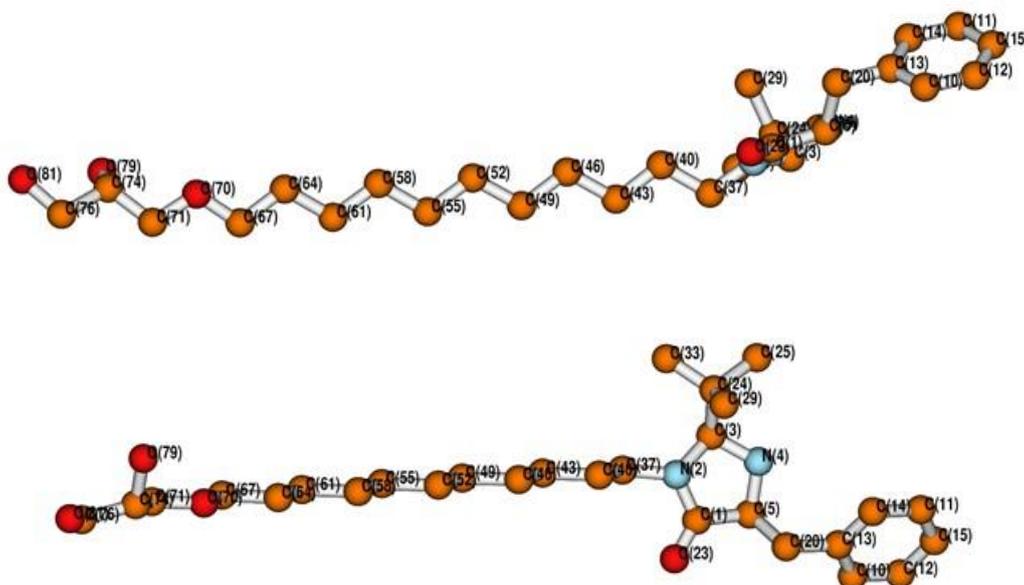


Figure 151 : Représentations de la forme stable de la molécule synthétisée sans les hydrogènes

L'énergie de cette forme stable obtenue est de -1506,3467 hartrees (ou energy atomic unit : au) soit -945247.03 kcal/mol

On peut voir que cette forme stable conserve une certaine linéarité pour sa chaîne hydrophobe qui a une longueur de 15,169 Å. Les calculs pour la recherche d'une forme stable

en partant d'une molécule repliée sur elle-même n'ont pas pu être réalisés par manque de temps. Ils sont en cours à la date d'envoi de ce manuscrit.

On peut également remarquer que le cycle azoté de l'imidazolidinone conserve les groupements benzyle et *tert*-butyle en position *syn*, ce qui est primordial pour la capacité de l'organocatalyseur à réaliser de la catalyse asymétrique comme nous avons pu le voir dans le Chapitre 1.

La même exploration systématique a été réalisée pour un éther de glycérol dans le but de comparer les résultats avec notre molécule. La forme stable est représentée avec et sans les atomes d'hydrogène (**Figure 152** et **Figure 153**).

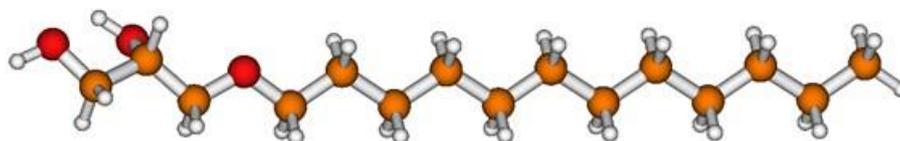


Figure 152 : Forme stable de l'éther de glycérol

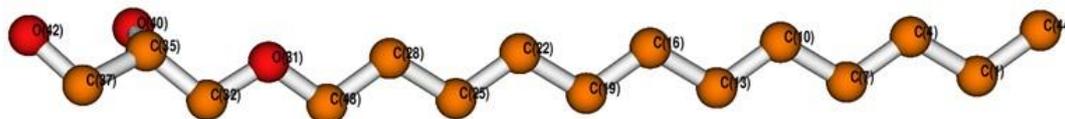


Figure 153 : Forme stable de l'éther de glycérol sans les hydrogènes

De la même manière, on peut voir que la chaîne carbonée reste linéaire de longueur 15,227 Å ; valeur légèrement plus élevée que pour le tensioactif synthétisé du fait de la présence d'un carbone supplémentaire. L'énergie de cette forme stable est de -816,5620 au ou -512400.50 kcal/mol.

4.5.2. Modélisation des molécules dans l'eau.

Nous avons par la suite modélisé ces 2 molécules dans de l'eau pour étudier leur comportement dans cet environnement.

Concernant notre tensioactif, sa forme stable dans l'eau est tout à fait superposable à sa forme stable dans le vide (**Figure 154**).

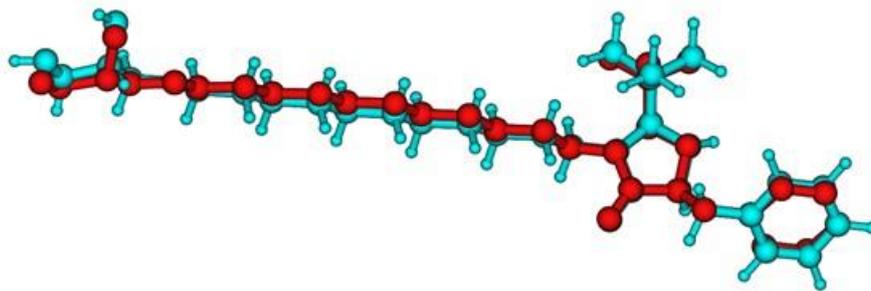


Figure 154 : Superposition des formes stables du tensioactif dans le vide et dans l'eau

Concernant l'éther de glycérol, les résultats sont identiques (**Figure 155**), et il y a parfaite superposition avec la forme stable dans le vide.

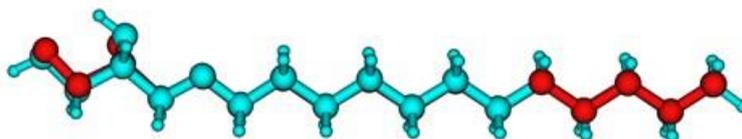


Figure 155 : Superposition des formes stables de l'éther de glycérol dans le vide et dans l'eau

La modélisation montre donc que la géométrie globale des deux molécules, notre tensioactif et l'éther de glycérol, est identique dans le vide et dans un environnement de molécules d'eau.

L'énergie de solvation a également été calculée. La valeur obtenue pour notre molécule est de -23,28 kcal/mol, ce qui est plus de deux fois inférieur à la valeur calculée pour l'éther de glycérol (-11,98 kcal/mol). Cela nous indique que l'imidazolidinone induit un caractère hydrophile à la molécule car il s'agit de la seule différence entre ces deux molécules. Ainsi, cela confirme l'hypothèse formulée plus haut pour expliquer les résultats obtenus en tensiométrie et DLS, le tensioactif est de type bolaforme car il possède deux têtes hydrophiles.

Nous avons également pu calculer le moment dipolaire des deux molécules dans l'eau ainsi que les charges portées par les atomes. Ainsi le moment dipolaire de notre molécule est de 8,23 Debye alors que celui de l'éther de glycérol est de 5,10 Debye ; confirmant le fait que notre molécule est plus hydrophile que l'éther de glycérol.

Pour notre molécule, les charges atomiques de Mulliken ont été déterminées et sommées sur les trois différentes parties de la molécule. Ainsi la partie glycérol possède une charge de $-0,07e$, la chaîne carbonée a une charge de $-0,27e$ alors que l'imidazolidinone a une charge de $0,34e$ respectant la neutralité de la molécule. Ces charges confirment le caractère polaire des deux extrémités et nous permettent de dire que les forces électrostatiques attirent les parties glycérol et imidazolidinone ; ceci est probablement également favorisé par la possible formation de liaisons hydrogènes entre l'amine de l'imidazolidinone et l'alcool du glycérol.

La modélisation nous a donc permis de comprendre plus précisément ce qui se passe au niveau moléculaire pour permettre d'interpréter les résultats obtenus en tensiométrie et DLS. Pour expliquer la taille des agrégats formés lorsque le tensioactif est mis en solution dans l'eau à une concentration supérieure à $2,0 \times 10^{-3}$ mmol/L, l'hypothèse principale reste donc l'organisation sous forme de vésicules ou de lamelles, stabilisées grâce à la présence de liaisons hydrogène et grâce aux forces électrostatiques (**Figure 156**).

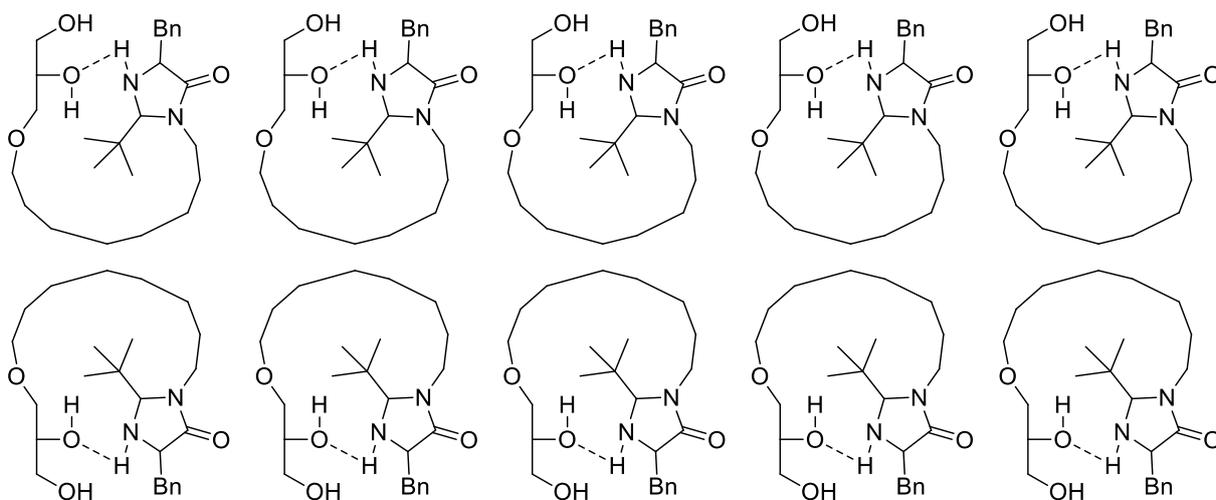


Figure 156 : Organisation supposée des molécules de tensioactif

4.6. Conclusion.

Nous avons donc été capable de déterminer certaines propriétés physicochimiques de la molécule que nous avons synthétisé.

Premièrement, la molécule est effectivement soluble dans l'eau à hauteur de 160 mg/L. Ce qui nous a permis de préparer une solution de cette molécule à cette concentration dans l'eau et que nous avons appelé solution mère.

Son caractère tensioactif a été vérifié à l'aide d'un tensiomètre à lame de Wilhelmy. A cause de la faible quantité de produit disponible, la courbe de tensiométrie a été réalisée par ajouts progressifs de la solution mère dans de l'eau pure avec une mesure de la tension superficielle à chaque ajout. Les résultats ont montré que l'on n'atteignait pas de palier correspondant à une stabilité de la tension superficielle, caractéristique de la formation de micelles. Cependant, un changement de pente dans cette courbe supposait la formation d'agrégats en solution pour une CAC de $2,0 \times 10^{-3}$ mmol/L.

L'analyse DLS de la solution mère a confirmé la présence de d'agrégats d'une taille de $217,8 \pm 0,3$ nm. Comme le prévoyait la tensiométrie, cette valeur est trop élevée pour correspondre à des micelles simples.

Les calculs de chimie quantiques par DFT nous ont permis de déterminer la forme stable du tensioactif qui, en partant d'une configuration linéaire, reste linéaire même dans l'eau. La comparaison de son énergie de solvation et de son moment dipolaire avec un éther de glycérol a permis de comprendre que la partie imidazolidinone était hydrophile, rendant ainsi le tensioactif bolaforme.

Ainsi, comme le laisse supposer le calcul des forces électrostatiques, il est envisageable que les parties imidazolidinone et glycérol d'une même molécule s'attirent, formant des agrégats à plusieurs couches telles que des vésicules ou des lamelles ce qui expliquerait les résultats expérimentaux. Cependant par manque de temps, il n'a pas été possible de faire davantage de tests pour comprendre plus précisément ce qu'il se passe en solution. Il aurait été intéressant en particulier de réaliser une analyse en cryoMEB. En effet, cette technique permet l'observation par un microscope électronique à balayage, de la surface d'un échantillon congelé, révélant ainsi la forme des agrégats présents.

Conclusions générales
et
perspectives

Conclusions générales

L'objectif de cette thèse était de réaliser la synthèse totale d'un nouveau tensioactif comportant également une partie organocatalyseur dérivée d'une imidazolidinone tout en choisissant des synthons biosourcés. De plus, il fallait réaliser une synthèse totale respectant au maximum les principes de la chimie verte et *in fine* caractériser le tensioactif créé.

Dans un premier temps, nous avons sélectionné des synthons biosourcés pour la partie hydrophile (le glycérol) et l'imidazolidinone (un dérivé de la phénylalanine). Ces synthons ont été utilisés lors de la première voie de synthèse utilisant un aminohexanol pour la partie hydrophobe. Néanmoins la présence de la fonction amine était un verrou pour l'étape d'éthérisation qui permettait de joindre les parties hydrophobe et hydrophile (**Figure 157**).

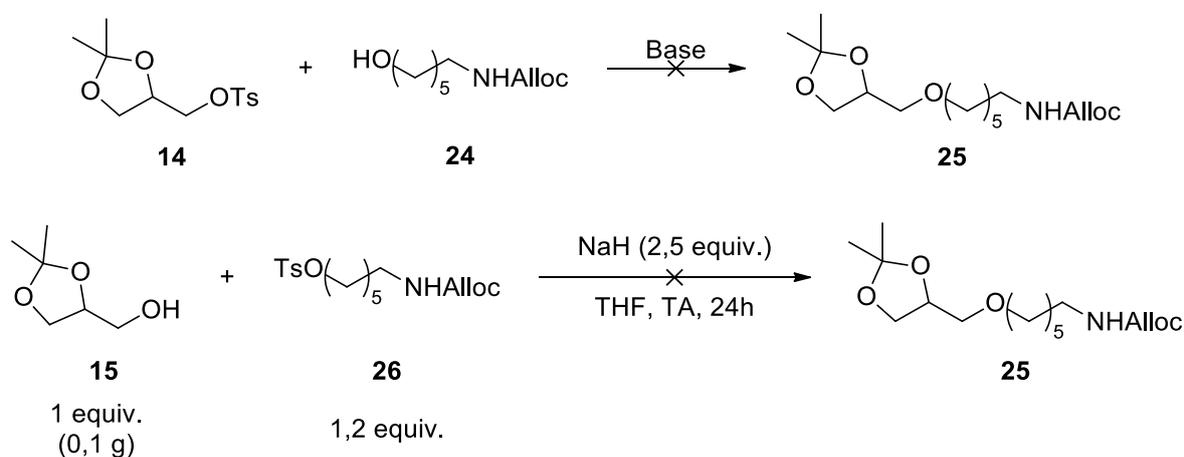


Figure 157 : Tentatives d'éthérisations de la première voie de synthèse

Devant l'impossibilité de réaliser cette éthérisation, l'aminohexanol a été remplacé pour un bromoalcool, substituant ainsi la fonction alcool par un atome de brome. L'éthérisation a ainsi pu se faire. Cependant, c'est alors l'étape de cyclisation de l'imidazolidinone qui a soulevé de nouvelles difficultés (**Figure 158**).

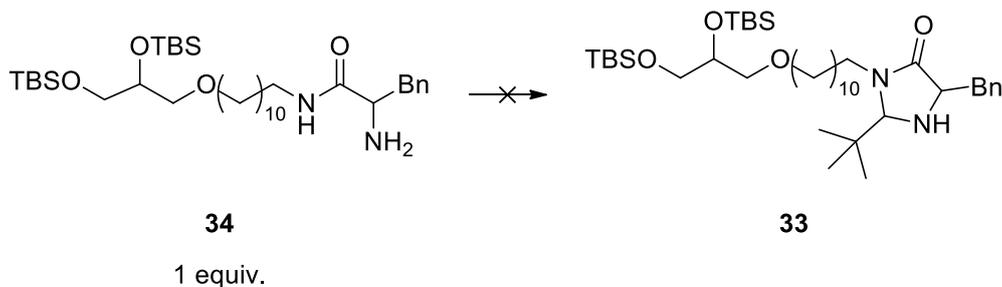


Figure 158 : Tentative de cyclisation de l'imidazolidinone de la deuxième voie de synthèse

Dans cette voie de synthèse, le synthon Boc-Phe-ONp (dérivé de la phénylalanine) est d'abord greffé au tensioactif par amidification avant de réaliser la cyclisation. Nous avons donc émis l'hypothèse d'un encombrement stérique lié à la longue chaîne carbonée pouvant se replier sur elle-même.

Pour pallier à ce problème, nous avons alors développé une troisième voie de synthèse dans laquelle un nouveau synthon : la phénylalaninamide entre en jeu. Cette dernière permet de réaliser la cyclisation de l'imidazolidinone avant de la greffer au tensioactif. Nous avons donc ainsi pu déverrouiller tous les verrous de cette synthèse totale et obtenir la molécule cible grâce à cette troisième voie de synthèse.

Par la suite, nous avons repris les premières étapes de la troisième voie de synthèse dans le but de les améliorer du point de vue de la chimie verte. Pour cela, nous avons notamment utilisé un nouveau solvant hydrophobe jusqu'alors jamais utilisé comme solvant vert : le 4-MTHP. Le caractère hydrophobe de ce solvant non toxique a permis d'augmenter grandement les rendements des étapes d'éthérisation (**Figure 159**) et de méthylation (**Figure 160**) tout en améliorant considérablement les marqueurs verts de ces étapes.

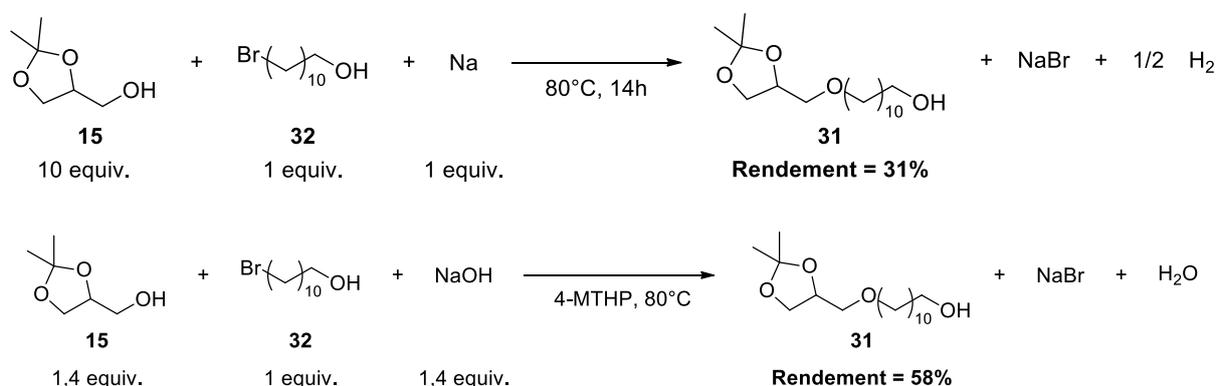


Figure 159 : Amélioration de l'étape d'éthérisation grâce au 4-MTHP

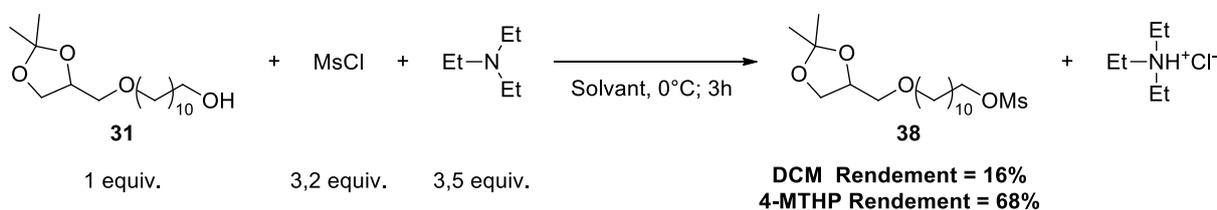


Figure 160 : Amélioration de l'étape de méthylation grâce au 4-MTHP

Concernant les étapes de déprotection de l'acétonide et de reprotection par les groupements TBS, la conclusion d'une amélioration est plus discutable. En effet, les

marqueurs verts ne prennent pas en compte certains paramètres comme la température du milieu ou encore la toxicité des composés, paramètres très importants pour la chimie verte.

Le fait d'avoir séparé l'intensité de masse en trois (réaction, traitement, purification) a également permis de déterminer sur quelle étape de la synthèse un changement de protocole avait un impact.

Enfin, la molécule cible ayant été synthétisée, une caractérisation de ce composé a été réalisée. Tout d'abord, nous avons pu vérifier que la molécule est soluble dans l'eau pure à hauteur de 160 mg/L. Cette solubilité est relativement faible et la modélisation quantique de la molécule comparée à un éther de glycérol nous a permis de conclure que la partie imidazolidinone est responsable de cette moins bonne solubilité dans l'eau.

Une solution mère à cette concentration a alors été préparée pour réaliser des essais en tensiométrie. Grâce à un tensiomètre à lame de Wilhelmy, nous avons pu relever la tension superficielle de la solution mère : 37,4 mN/m, ce qui est comparable à la plus basse tension superficielle obtenue sur des tensioactifs commerciaux tels que le triton X100, le Tween 20 ou encore le Brij-58.

Dans le but de déterminer la CMC de ce tensioactif, une courbe de tensiométrie a été réalisée par des ajouts progressifs de la solution mère dans de l'eau pure.

Nous avons alors remarqué qu'il n'était pas possible d'atteindre un palier sur lequel la tension superficielle serait constante. Nous en avons alors conclu qu'on ne pouvait pas former de micelles. Néanmoins, le changement de pente observé pour une concentration de $2,0 \times 10^{-3}$ mmol/L, laissait présager qu'il s'agissait d'une concentration d'agrégation critique (CAC). Cette hypothèse a été vérifiée par DLS et nous a permis de déterminer le diamètre moyen des agrégats présents dans la solution mère : $217,8 \pm 0,3$ nm. Comme nous l'avions supposé, trop élevé pour des micelles.

La modélisation moléculaire par la technique de la DFT nous a permis de conclure que notre molécule possède deux têtes polaires : la partie glycérol et la partie imidazolidinone ; le tensioactif appartient donc à la catégorie des bolaformes. L'analyse électrostatique de la molécule nous a montré que ces deux parties sont de charges opposées et donc s'attirent. En solution dans l'eau, le tensioactif pourrait donc ainsi se replier sur lui-même pour former des agrégats de type lamelles ou vésicules, ce qui serait en accord avec les résultats de la DLS.

Au terme de ce travail, on peut conclure que l'objectif principal de synthétiser une nouvelle molécule tensioactive porteuse d'un groupement organocatalyseur a été atteint, grâce à une synthèse multi-étapes à partir de synthons biosourcés. La molécule a été obtenue avec une grande pureté et a été caractérisée à l'aide toutes les techniques analytiques classiques. Certaines des étapes de la synthèse ont été optimisées du point de vue de la chimie verte. L'étude des principales propriétés physicochimiques de la molécule a confirmé le caractère tensioactif ouvrant ainsi des perspectives pour son utilisation dans la réalisation de réactions chimiques en milieu aqueux.

Perspectives

Les observations et conclusions dégagées au cours de cette thèse ont permis de soulever des perspectives pour approfondir ces travaux.

Dans un premier temps, il serait très intéressant de mettre en évidence le caractère organocatalyseur de cette nouvelle molécule pour des réactions dans l'eau telles que des réactions d'aldolisation.

Par ailleurs, il serait judicieux de poursuivre l'amélioration de la synthèse totale du point de vue de la chimie verte car les dernières étapes n'ont pas été optimisées faute de temps. Pour cela, l'utilisation du 4-MTHP pourrait être envisagée du fait de son caractère hydrophobe pour les étapes mettant en jeu des composés sensibles à l'humidité ; ce qui est notamment le cas de l'étape de greffage du tensioactif et de l'imidazolidinone. De plus, on pourrait tenter de conserver l'acétonide comme groupement protecteur des fonctions alcool plutôt que de déprotéger l'acétonide pour le remplacer par les groupements silylés. Cela diminuerait le nombre d'étapes de la synthèse totale et serait totalement en accord avec les principes de la chimie verte.

Il semblerait également intéressant de faire varier la longueur de la chaîne carbonée en changeant le bromoalcool. Des bromoalcools commerciaux sont disponibles avec des chaînes carbonées à 6, 7, 8, 9, 10 ou encore 12 carbones. Cela permettrait de vérifier l'impact de la longueur de la chaîne hydrophobe sur la solubilité du tensioactif dans l'eau, mais également d'observer s'il est possible de former des micelles avec des chaînes hydrophobes différentes.

De plus, le bromoalcool n'est pas un synthon biosourcé. Il serait alors intéressant de choisir un autre synthon biosourcé pour la partie hydrophobe de la molécule qui permette de réaliser l'éthérisation entre les parties hydrophobe et hydrophile.

Pour compléter l'analyse physicochimique du tensioactif, il serait judicieux de réaliser une analyse en cryoMEB, ce qui nous permettrait d'avoir une image de l'organisation du tensioactif en solution et de conclure s'il se forme des lamelles ou des vésicules.

Partie Expérimentale

General Methods

Physical data and spectroscopic measurement

^1H NMR spectra were acquired with FOURIER300 (300 MHz) spectrometer from Brüker Coporation (Karlsruhe, Germzany). The chemical shifts δ are expressed in parts per million (ppm) and referenced to tetramethylsilane at 0 ppm. Coupling constants J are expressed in Hertz (Hz). Data are reported as follows: δ , multiplicity (br: broad, s: singlet, d: doublet, dd: doublet of doublet, t: triplet, q, quadruplet and m: multiplet), J , integration, assignment. All samples were diluted in deuteriochloroform.

^{13}C NMR spectra were recorded on the same instrument at 75 MHz. Chemical shifts are referenced to the central peak of residual CDCl_3 (77.2 ppm).

Infrared (IR) spectra were recorded on a Spectrum 65 FT-IT spectrometer form Perkin-Elmer in ATR mode. Wavenumbers are expressed in cm^{-1} .

High Resolution Mass Spectra (HRMS) were obtained on a GCT Premier (Waters) mass spectrometer via direct introduction. Analysis were performed at the Institut Chimique de Toulouse, Université Paul Sabatier, 31062 Toulouse.

Chromatography

All reactions were monitored by thin-layer chromatography (TLC) on Merck pre-coated aluminium plates (silica gel 60 F₂₅₄) and spots were revealed by dipping into Ceric Ammonium Molybdate (CAM) solution. The CAM solution was prepared with $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ (5 g), $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (25 g) and concentrated H_2SO_4 (50 mL) diluted in water (450 mL).

Flash chromatography were performed using silica gel 60 (particle size 0.040-0.063 mm) on 15, 35, 125, 300, 430, 720 or 1000 mL columns from Sodipro.

Usual procedures

All reagents and solvents were obtained from commercial suppliers (SigmaAldrich, VWR and CarloErba) and used as received without further purification.

All air/moisture sensitive reactions were carried out in nitrogen atmosphere using dry glassware and commercial anhydrous solvents.

All heated reactions were carried out using Findenser condenser from Radley, which requires no running water to operate. Oil bath was used to heat the reaction medium.

Tensiometry

Surface tension analysis were recorded on a 3S blade tensiometer from GBX. All analysis were performed at 23°C. Each solution was measured three times until the surface tension was stabilized.

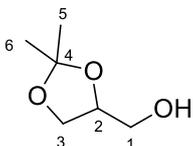
Dynamic Light Scattering

DLS analysis were performed on Zetasizer NanoZS from Malvern using semi-micro plastic dispensers of dimensions 12.5 x 12.5 x 45 mm from Brand. Each sample was run three times at 25°C.

Molecules synthesis and characterization

15

Solketal

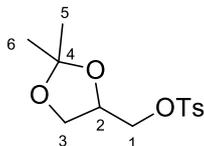
**M=132.16 g/mol**

To a solution of 5.00 g (54.3 mmol, 1.00 equiv) of glycerol in 180 mL of acetone was added 1.00 g of Montmorillonite K10 (20%w:w). The resulting mixture was then stirred for 3h at room temperature. The mixture was then filtered on silica pad and solvent was removed *in vacuo* to give 7.04 g (98%) of a colourless oil. The product was pure enough to be used without purification for the next step.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.11 (br s, 1H, OH), 4.29 – 4.19 (m, 1H, H_2), 4.04 (dd, $J = 8.2, 6.6$ Hz, 1H, H_3), 3.79 (dd, $J = 8.2, 6.6$ Hz, 1H, H_3), 3.74 (dd, $J = 11.6, 3.8$ Hz, 1H, H_1), 3.59 (dd, $J = 11.6, 5.1$ Hz, 1H, H_1), 1.44 (s, 3H, CH_3), 1.37 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 109.5 (C_4), 76.3 (C_2), 65.8 (C_3), 63.1 (C_1), 26.8 (CH_3), 25.4 (CH_3).

All spectral data was in accordance with what is described in the literature: Crotti, C., *Green Chem.*, **2010**, *12*, 2225.

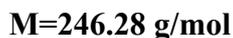
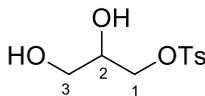
14**(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate**

To a solution of 4.00 g (30.0 mmol, 1.00 equiv) of solketal and 8.60 mL (60.0 mmol, 2.00 equiv) of TEA in 150 mL of DCM under nitrogen atmosphere at 0°C were added 8.60 g (45.0 mmol, 1.50 equiv) of tosyl chloride. The resulting mixture was then stirred overnight at room temperature. Then, ice was added to quench the reaction. The aqueous layer was extracted twice with DCM. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to give 6.77 g (78% calculated by NMR) of a yellow oil. The product was used without purification for the next step.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{ar}), 7.36 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{ar}), 4.29 – 4.17 (m, 1H, H₂), 4.09 – 3.91 (m, 3H, H₁ and H₃), 3.76 (dd, *J* = 8.8, 5.1 Hz, 1H, H₃), 2.46 (s, 3H, CH₃), 1.33 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.30 (s, 3H, C(CH₃)₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 145.1 (C_{(q)ar}), 132.7 (C_{(q)ar}), 130.2 (2C_{ar}), 128.2 (2C_{ar}), 112.4 (C(CH₃)₂), 73.3 (C₂), 69.5 (C₁), 66.8 (C₃), 26.7 (C(CH₃)₂), 25.7 (C(CH₃)₂), 21.8 (CH₃).

All spectral data was in accordance with what is described in the literature: P. Kus, M. Rojkiewicz, G. Zieba and P. Jones, *Acta Cryst.*, **2009**, *E65*, o1191.

13**2,3-dihydroxypropyl 4-methylbenzenesulfonate**

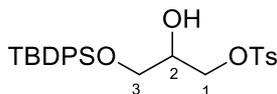
To a solution of 3.00 g (10.5 mmol, 1.00 equiv) of acetonide **14** in 35 mL of THF:H₂O (9:1) was added a catalytic amount of *p*TSA. The resulting mixture was then heated at reflux during 11h. Solvent was removed *in vacuo* and EtOAc was added to the resulting mixture. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed twice with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified on silica gel column (EtOAc/Pet 1:1) to give 460 mg (45%) of a white solid.

R_f 0.13 (EtOAc/Pet 1:1)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{ar}), 7.36 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{ar}), 4.09 (dd, *J* = 5.4, 1.8 Hz, 2H, CH₂), 3.99 – 3.91 (m, 1H, H₂), 3.66 (ddd, *J* = 16.7, 11.5, 4.6 Hz, 2H, CH₂), 2.46 (s, 3H, CH₃), 2.15 (br s, 2H, OH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 145.4 (C_{(q)ar}), 132.6 (C_{(q)ar}), 130.2 (2C_{ar}), 128.1 (2C_{ar}), 70.8 (C₂), 69.8 (C₃), 62.8 (C₁), 21.8 (CH₃).

All spectral data was in accordance with what is described in the literature: H. Pfaendler, F. Maier, *Liebigs Ann. Chem.*, **1989**, 691.

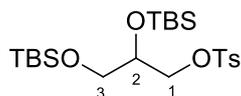
16**3-((tert-butyl-diphenylsilyl)oxy)-2-hydroxypropyl 4-methylbenzenesulfonate**

To a solution of 0.348 g (1.40 mmol, 1.00 equiv) of diol **13** in 4.50 mL of THF were added 0.780 mL (5.60 mmol, 4.00 equiv) of TEA, 0.800 mL (3.08 mmol, 2.20 equiv) of TBDPSCl and 35 mg (0.280 mmol, 0.20 equiv) of 4-DMAP under nitrogen atmosphere. The resulting mixture was then stirred overnight at room temperature. It was then quenched with addition of water and diluted with Et₂O. The organic layer was washed twice with water and twice with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified on silica gel column (Pet/Et₂O 98:2). The NMR analysis showed that only one alcohol moiety was protected to give compound **16**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.85 – 7.28 (m, 14H, H_{ar}), 4.15 (dd, *J* = 10.2, 5.0 Hz, 1H, H₃), 4.07 (dd, *J* = 10.2, 5.0 Hz, 1H, H₃), 3.97 – 3.84 (m, 1H, H₂), 3.66 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H, H₁), 2.43 (s, 3H, C_{ar}CH₃), 2.36 (br s, 1H, OH), 1.01 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 145.6 (C_{(q)ar}), 135.6 (C_{(q)ar} et 2 C_{ar}), 134.9 (C_{ar}), 132.8 (C_{ar}), 132.7 (2C_{(q)ar}), 132.6 (C_{ar}), 130.1 (C_{ar}), 130.0 (C_{ar}), 129.8 (C_{ar}), 128.2 (2C_{ar}), 128.0 (3C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 70.4 (C₃), 69.6 (C₂), 63.8 (C₁), 26.9 (3C, SiC(CH₃)₃), 21.8 (C_{ar}CH₃), 19.3 (SiC(CH₃)₃).

All spectral data was in accordance with what is described in the literature: K. Leftheris and M. Googman, *J. Med. Chem.*, **1990**, 33, 216.

18**2,3-bis((*tert*-butyldimethylsilyloxy)propyl 4-methylbenzenesulfonate**

To a solution of 0.600 g (2.40 mmol, 1.00 equiv) of diol **13** in 2.50 mL of THF was added 0.996 g (14.40 mmol, 6.00 equiv) of imidazole under nitrogen atmosphere. After total dissolution was added 0.927 g (6.00 mmol, 2.50 equiv) of TBSCl. The resulting mixture was then stirred overnight at room temperature. It was quenched with addition of water and diluted with Et₂O. The organic layer was washed twice with water and twice with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified on silica gel column (Gradient from 100% Pet to EtOAc/Pet 1:1) to give 0.750 mg (64%) of pure product.

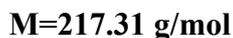
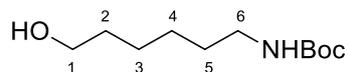
R_f 0.54 (100% Toluene)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{ar}), 7.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{ar}), 4.09 (dd, *J* = 9.4, 3.3 Hz, 1H, CH₂), 3.90 (dd, *J* = 9.4, 6.2 Hz, 1H, CH₂), 3.86 – 3.77 (m, 1H, H₂), 3.47 (ddd, *J* = 17.0, 10.3, 5.8 Hz, 2H, CH₂), 2.44 (s, 3H, C_{ar}CH₃), 0.83 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.82 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.03 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.00 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 144.8 (C_{(q)ar}), 133.0 (C_{(q)ar}), 129.9 (2C_{ar}), 128.1 (2C_{ar}), 71.7 (CH₂), 71.1 (C₂), 64.1 (CH₂), 25.9 (3C, SiC(CH₃)₃), 25.8 (3C, SiC(CH₃)₃), 21.8 (C_{ar}CH₃), 18.3 (SiC(CH₃)₃), 18.1 (SiC(CH₃)₃), -4.7 (2C, Si(CH₃)₂), -5.3 (2C, Si(CH₃)₂).

IR (ATR): 2954, 2930, 2856, 1601, 1458, 1252, 1189, 1177, 1097, 994, 830, 774 cm⁻¹.

HRMS (DCI-CH₄) Cald for C₂₂H₄₃O₅SSi₂ 475.2370 [M+H⁺] Found 475.2361

12***tert*-butyl (6-hydroxyhexyl)carbamate**

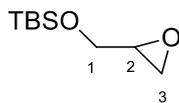
To a solution of 0.500 g (4.27 mmol, 1.00 equiv) of 6-aminohexan-1-ol **4** in 37.0 mL of 10% NaOH in water solution was added 1.12 g (5.12 mmol, 1.20 equiv) of Boc₂O. The resulting mixture was stirred for 4h at room temperature. Then, EtOAc was added to the solution and the aqueous layer was extracted four times with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified on silica gel column (Pet/EtOAc gradient from 7:3 to 1:1) to give 1.33 g (66%) of a white solid.

R_f 0.18 (Pet/EtOAc 7:3)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.53 (br s, 1H), 3.63 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, H₁), 3.12 – 3.08 (m, 2H, H₆), 1.62 – 1.47 (m, 4H, 2 CH₂), 1.43 (s, 9H, H_{Boc}), 1.40 – 1.26 (m, 4H, 2 CH₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 156.2 (C=O), 79.2 (C(CH₃)₃), 62.8 (C₁), 40.5 (C₆), 32.7 (CH₂), 30.2 (CH₂), 28.6 (3C, CH₃), 26.5 (CH₂), 25.4 (CH₂).

All spectral data was in accordance with what is described in the literature: Arduini, A., *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 3230.

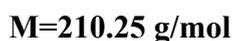
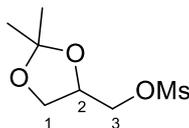
20**tert-butyl(dimethyl(oxiran-2-ylmethoxy)silane**

To a solution of 0.200 g (0.92 mmol, 1.00 equiv) of alcohol **12** in 3.00 mL of anhydrous DMF was added 55.2 mg (1.38 mmol, 1.50 equiv) of NaH (60% dispersed in oil) under nitrogen atmosphere. The resulting mixture was then heated at 60°C for 30 min. Then, the solution was cooled at room temperature and a mixture of 0.524 g (1.10 mmol, 1.20 equiv) of tosylated alcohol **18** in 4.00 mL of anhydrous DMF was added. The resulting mixture was stirred for 24h at room temperature. It was then quenched with addition of 10 mL of MeOH, 10 mL of DCM and diluted with water. The organic layer was washed twice with water and twice with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to give the epoxyde.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.88 (dd, *J* = 11.8, 3.0 Hz, 1H, H₁), 3.63 (dd, *J* = 11.8, 5.2 Hz, 1H, H₁), 3.16 – 3.09 (m, 1H, H₂), 2.81 – 2.51 (m, 2H, H₃), 1.01 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.07 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 63.8 (C₁), 53.8 (C₂), 44.2 (C₃), 26.2 (3C, SiC(CH₃)₃), 18.5 (SiC(CH₃)₃), -4.8 (2C, Si(CH₃)₂).

All spectral data was in accordance with what is described in the literature: N. Ichimaru, M. Murai, N. Kakutani, J. Kako, A. Ishihara, Y. Nakagawa, T. Nishioka, T. Yagi and H. Miyoshi, *Biochemistry*, **2008**, *47*, 10816.

21**(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl methanesulfonate**

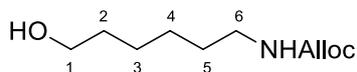
To a solution of 2.65 g (20 mmol, 1.0 equiv) of solketal and 2.43 g (24 mmol, 1.2 equiv) of TEA in 20.0 mL of DCM at 0°C under nitrogen atmosphere was added dropwise a solution of 2.75 g (24 mmol, 1.2 equiv) of mesyl chloride in 8.00 mL of DCM. The resulting mixture was stirred for 2h at room temperature. It was then quenched with water. The organic layer was washed twice with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified on silica gel column (Pet/EtOAc 1:1) to give 1.31 g (31%) of a colourless liquid.

R_f 0.60 (Pet/EtOAc 1:1)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.42 – 4.33 (m, 1H, H₂), 4.22 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H, H₃), 4.10 (dd, *J* = 8.7, 6.5 Hz, 1H, H₁), 3.83 (dd, *J* = 8.7, 5.5 Hz, 1H, H₁), 3.06 (s, 3H, SO₂CH₃), 1.44 (s, 3H, CH₃), 1.37 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ, 118.6 (C(CH₃)₂), 73.8 (C₂), 67.7 (C₃), 67.4 (C₁), 26.5 (C(CH₃)₂), 26.3 (C(CH₃)₂), 35.8 (CH₃).

All spectral data was in accordance with what is described in the literature: Y. Kawakami, T. Asai, K. Umeyama and Y. Yamashita, *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 3581.

24**allyl (6-hydroxyhexyl)carbamate**

To a solution of 0.500 g (4.27 mmol, 1.00 equiv) of 6-aminohexan-1-ol and 1.08 g (10.70 mmol, 2.50 equiv) of TEA in 20.0 mL of DCM at 0°C under nitrogen atmosphere was added 0.770 mL (7.26 mmol, 1.70 equiv) of allyl chloroformate. The resulting mixture was stirred overnight at room temperature. It was then quenched with addition of water. The organic layer was washed with a solution of HCl at pH=2, then with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified on silica gel column (Pet/EtOAc 1:1) to give 0.553 g (64%) of a yellow solid.

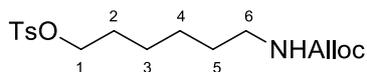
R_f 0.25 (Pet/EtOAc 1:1)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.92 (m, 1H, CH=CH₂), 5.30 (m, 1H, CH=CH₂), 5.21 (m, 1H, CH=CH₂), 4.72 (br s, 1H, NH), 4.56 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H, CH₂CH=CH₂), 3.64 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, H₁), 3.18 (m, 2H, H₆), 1.74 (br s, 1H, OH), 1.62 – 1.30 (m, 8H, H₂₋₅).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 156.5 (C=O), 133.1 (CH=CH₂), 117.7 (CH=CH₂), 65.6 (CH₂CH=CH₂), 62.8 (C₁), 41.0 (C₆), 32.7 (CH₂), 30.1 (CH₂), 26.5 (CH₂), 25.4 (CH₂).

IR (ATR): 3334, 2933, 2858, 1684, 1531, 1287, 1064, 1008, 991 cm⁻¹

HRMS (DCI-CH₄) Cald for C₁₀H₂₀NO₃ 202.1443 [M+H]⁺, Found 202.1444

26**6-(((allyloxy)carbonyl)amino)hexyl 4-methylbenzenesulfonate**

To a solution of 1.00 g (4.97 mmol, 1.00 equiv) of alcohol **24** and 1.38 mL (9.94 mmol, 2.00 equiv) of TEA in 30.0 mL of DCM under nitrogen atmosphere at 0°C were added 1.42 g (7.45 mmol, 1.50 equiv) of tosyl chloride. The resulting mixture was then stirred overnight at room temperature. Then, ice was added to quench the reaction. The aqueous layer was extracted twice with DCM. The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified on silica gel column (Pet/EtOAc 7:3) to give 1.47 g (83%) of a colourless oil.

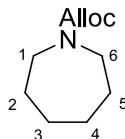
R_f 0.24 (Pet/EtOAc 7:3)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{ar}), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{ar}), 5.96 – 5.90 (m, 1H, CH=CH₂), 5.32 – 5.26 (m, 1H, CH=CH₂), 5.22 – 5.19 (m, 1H, CH=CH₂), 4.67 (br s, 1H, NH), 4.55 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H, CH₂CH=CH₂), 4.02 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, H₁), 3.13 (dd, *J* = 13.2, 6.8 Hz, 2H, H₆), 2.45 (s, 3H, CH₃), 1.72 – 1.19 (m, 8H, H₂₋₅).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 144.8 (C=O), 133.4 (C_{(q)ar}), 133.3 (C_{(q)ar}), 133.1 (CH=CH₂), 130.0 (2C_{ar}), 128.0 (2C_{ar}), 117.7 (CH=CH₂), 70.5 (C₁), 65.6 (CH₂CH=CH₂), 41.0 (C₆) 29.9 (CH₂), 28.9 (CH₂), 26.2 (CH₂), 25.2 (CH₂), 21.8 (CH₃).

IR (ATR): 3400, 3334, 2937, 2855, 1701, 1523, 1353, 1173, 1096, 918, 751 cm⁻¹

HRMS (DCI-CH₄) Cald for C₁₇H₂₆NO₅S 356.1532 [M+H]⁺, Found 356.1533

26**allyl azepane-1-carboxylate**

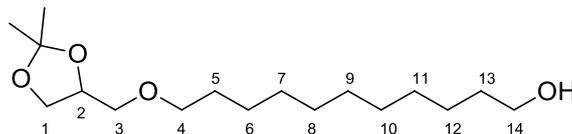
To a solution of 0.100 g (0.757 mmol, 1.00 equiv) of solketal in 2.00 mL of anhydrous THF was added 75.7 mg (1.890 mmol, 2.50 equiv) of NaH (60% dispersed in oil) under nitrogen atmosphere. The resulting mixture was then heated at 60°C for 30 min. Then, the solution was cooled at room temperature and a solution of 0.323 g (0.908 mmol, 1.20 equiv) of tosylated alcohol **26** in 2.00 mL of anhydrous THF was added. The resulting mixture was stirred for 24h at room temperature. It was then quenched with addition water, DCM was added and the organic layer was washed twice with water and once with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to give the cyclic amine.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.97 – 5.91 (m, 1H, CH=CH₂), 5.32 – 5.28 (m, 1H, CH=CH₂), 5.22 – 5.18 (m, 1H, CH=CH₂), 4.59 (dt, *J* = 5.4, 1.5 Hz, 2H, CH₂CH=CH₂), 3.50 – 3.35 (m, 4H, H₁, H₆), 1.82 – 1.48 (m, 8H, H₂₋₅).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 156.2 (C=O), 133.6 (CH=CH₂), 117.0 (CH=CH₂), 65.8 (CH₂CH=CH₂), 47.1 (2C, C_{1et6}), 28.6 (2C, CH₂), 27.4 (2C, CH₂).

IR (ATR): 2952, 2920, 2852, 1708, 1456, 1376, 1259, 808, 721 cm⁻¹

HRMS (DCI-CH₄) Cald for C₁₀H₁₈NO₂ 184.1338 [M+H]⁺, Found 184.1335

31**11-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy)undecan-1-ol**

To a solution of 18.4 g (0.140 mol, 1.40 equiv) of solketal in 130 mL of 4-MTHP was added 5.57 g (0.140 mol, 1.40 equiv) of NaOH under nitrogen atmosphere. After total dissolution, 25.0 g (0.100 mol, 1.00 equiv) of 11-bromo-1-undecanol was added to the mixture. The resulting mixture was then heated at reflux for 5h. It was then quenched with addition of water. The organic layer was washed three times with water and once with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified on silica gel column (Pet/EtOAc 1:1) to give 20.6 g of crude product as a yellow solid. The yield (54%) was calculated by ¹H NMR.

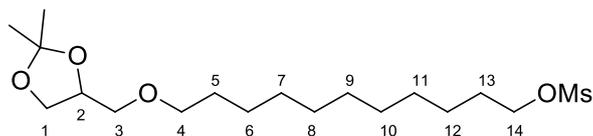
R_f 0.66 (Pet/EtOAc 1:1)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.31 – 4.19 (m, 1H, H₂), 4.05 (dd, *J* = 8.2, 6.4 Hz, 1H, H₁), 3.72 (dd, *J* = 8.2, 6.4 Hz, 1H, H₁), 3.62 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H₁₄), 3.54 – 3.36 (m, 4H, H₃ and H₄), 1.72 (br s, 1H, OH), 1.61 – 1.49 (m, 4H, H₅ and H₁₃), 1.44 – 1.39 (s, 3H, CH₃), 1.35 (s, 3H, CH₃), 1.34 – 1.21 (m, 14H, H₆₋₁₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 109.5 ((CH₃)₂C), 74.9 (C₂), 72.0 (C₃ or C₄), 71.9 (C₃ or C₄), 67.1 (C₁), 63.2 (C₁₄), 32.9 (C₁₃), 29.7 (2 CH₂), 29.6 (2 CH₂), 29.5 (2 CH₂), 26.9 (CH₃), 26.2 (CH₂), 25.9 (CH₂), 25.6 (CH₃).

IR (ATR): 3241, 2986, 2924, 2853, 1466, 1370, 1255, 1214, 1117, 1055 cm⁻¹

HRMS (DCI-CH₄) Cald for C₁₇H₃₅O₄ 303.2535 [M+H]⁺, Found 303.2530

38**11-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy)undecyl methanesulfonate**

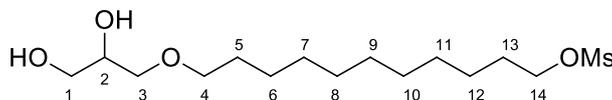
To a solution of 0,700 g (2.31 mmol, 1.00 equiv) of alcohol **31** and 1.13 mL (8.11 mmol, 3.50 equiv) of TEA in 2.5 mL of 4-MTHP at 0°C under nitrogen atmosphere was added dropwise a solution of 0.849 g (7.41. mmol, 3.20 equiv) of MsCl in 2.5 mL of 4-MTHP. The resulting mixture was then stirred at 0°C for 4h. It was then quenched with addition of water. The organic layer was washed twice with water and once with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The product was used without purification for the next step.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.30 – 4.18 (m, 3H, H₂ and H₁₄), 4.05 (dd, *J* = 8.2, 6.4 Hz, 1H, H₁), 3.73 (dd, *J* = 8.2, 6.4 Hz, 1H, H₁), 3.56 – 3.37 (m, 4H, H₃ and H₄), 3.00 (s, 3H, SO₂CH₃), 1.80 – 1.68 (m, 2H, H₁₃), 1.62 – 1.51 (m, 2H, H₅), 1.42 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.36 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.35 – 1.22 (m, 14H, H₆₋₁₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 109.5 ((CH₃)₂C), 74.9 (C₂), 72.0 (C₃ and C₄), 70.3 (C₁₄), 67.1 (C₁), 37.5 (SO₂CH₃), 29.7 (2C, CH₂), 29.6 (2C, CH₂), 29.5 (2C, CH₂), 29.3 (CH₂), 29.1 (CH₂), 26.9 (C(CH₃)₂), 26.2 (CH₂), 25.6 (C(CH₃)₂).

IR (ATR): 2919, 2851, 1469, 1352, 1336, 1168, 1123, 1054, 977, 948, 855 cm⁻¹

HRMS (DCI-CH₄) Cald for C₁₈H₃₇O₆S 381.2311 [M+H]⁺, Found 381.2310

39**11-(2,3-dihydroxypropoxy)undecyl methanesulfonate**

To a solution of 5.00 g (13.1 mmol, 1.00 equiv) of acetone **38** in 75.0 mL of MeOH was added a catalytic amount of *p*TSA. The resulting mixture was then stirred overnight at room temperature. Solvent was removed *in vacuo* and DCM was added to the resulting mixture. The organic layer was then washed twice with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified on silica pad (EtOAc/Pet 1:1 then 100% EtOH) to give 3.94 g (88%) of a white solid.

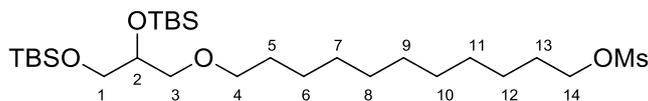
R_f0 (Pet/EtOAc 1:1)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.21 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H₁₄), 3.93 – 3.84 (m, 1H, H₂), 3.73 (dd, *J* = 11.3, 3.8 Hz, 1H, H₁), 3.64 (dd, *J* = 11.3, 5.5 Hz, 1H, H₁), 3.53 – 3.42 (m, 4H, H₃ and H₄), 2.99 (s, 3H, OSO₂CH₃), 2.59 (br s, 2H, OH), 1.80 – 1.67 (m, 2H, H₁₃), 1.63 – 1.49 (m, 2H, H₅), 1.45 – 1.22 (m, 14H, H₆₋₁₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 72.4 (C₃), 72.0 (C₄), 70.6 (C₂), 70.3 (C₁₄), 64.2 (C₁), 37.5 (OSO₂CH₃), 29.7 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.5 (3C, CH₂), 29.2 (CH₂), 29.1 (CH₂), 26.2 (CH₂), 25.5 (CH₂).

IR (ATR): 3330, 2917, 2849, 1461, 1335, 1169, 1117, 1054, 979, 948, 854 cm⁻¹

HRMS (DCI-CH₄) Calcd for C₁₅H₃₃O₆S 341.1998 [M+H]⁺, Found 341.1994

40**11-(2,3-bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)propoxy)undecyl methanesulfonate**

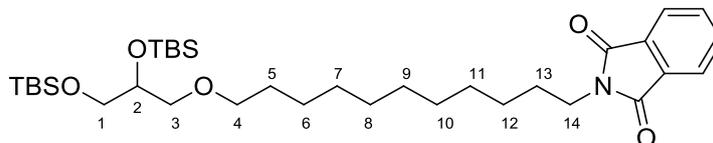
To a solution of 13.0 g (38.5 mmol, 1.00 equiv) of diol **39** in 34.0 mL of THF was added 15.7 g (231 mmol, 6.00 equiv) of imidazole under nitrogen atmosphere. After total dissolution was added 14.5 g (96.2 mmol, 2.50 equiv) of TBSCl. The resulting mixture was then stirred overnight at room temperature. It was then quenched with addition of water and diluted with Et₂O. The organic layer was washed twice with water and once with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to give a yellow oil. The product was used without purification for the next step.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.22 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H₁₄), 3.84 – 3.75 (m, 1H, H₂), 3.61 – 3.48 (m, 2H, H₁), 3.48 – 3.37 (m, 4H, H₃ and H₄), 2.99 (s, 3H, OSO₂CH₃), 1.80 – 1.69 (m, 2H, H₁₃), 1.61 – 1.49 (m, 2H, H₅), 1.45 – 1.22 (m, 14H, H₆₋₁₂), 0.89 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.07 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.04 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 72.9 (2C, C₂ and C₃), 71.7 (C₄), 70.3 (C₁₄), 65.4 (C₁), 37.5 (OSO₂CH₃), 29.9 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.6 (2C, CH₂), 29.6 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.2 (CH₂), 26.3 (CH₂), 26.1 (3C, SiC(CH₃)₃), 26.0 (3C, SiC(CH₃)₃), 25.6 (CH₂), 18.5 (SiC(CH₃)₃), 18.4 (SiC(CH₃)₃), -4.5 (2C, Si(CH₃)₂), -5.3 (2C, Si(CH₃)₂).

IR (ATR): 2926, 2845, 1469, 1359, 1251, 1175, 1102, 938, 830, 774 cm⁻¹

HRMS (DCI-CH₄) Cald for C₂₇H₆₁O₆SSi₂ 569.3727 [M+H]⁺, Found 569.3723

36**2-(11-(2,3-bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)propoxy)undecyl)isoindoline-1,3-dione**

To a solution of 21.2 g (37.3 mmol, 1.00 equiv) of mesylated alcohol **40** in 71.0 mL of DMSO was added 7.84 g (41.0 mmol, 1.10 equiv) of potassium phthalimide under nitrogen atmosphere. The resulting mixture was heated at 95°C for 2h. It was then quenched with addition of water and diluted with Et₂O. The organic layer was washed three times with water and once with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified on silica gel column (Pet/EtOAc 9:1) to give 14.2 g (61%) of a colourless oil.

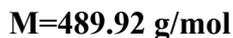
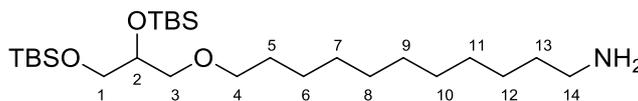
R_f 0.40 (Pet/EtOAc 9:1)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.87 – 7.80 (m, 2H, H_{ar}), 7.74 – 7.66 (m, 2H, H_{ar}), 3.85 – 3.76 (m, 1H, H₂), 3.71 – 3.64 (m, 2H, H₁₄), 3.58 (dd, *J* = 10.1, 5.6 Hz, 1H, H₁), 3.52 (dd, *J* = 10.1, 5.6 Hz, 1H, H₁), 3.48 – 3.29 (m, 4H, H₃ and H₁₄), 1.76 – 1.62 (m, 2H, H₁₃), 1.62 – 1.49 (m, 2H, H₅), 1.40 – 1.21 (m, 14H, H₆₋₁₂), 0.89 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.07 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.04 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 168.6 (2C, C=O), 134.0 (2C, C_{ar}), 132.4 (2C, C_{(q)r}), 123.3 (2C, C_{ar}), 73.0 (2C, C₂ and C₃), 71.8 (C₄), 65.4 (C₁), 38.2 (C₁₄), 29.9 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.6 (2C, CH₂), 29.4 (2C, CH₂), 28.8 (CH₂), 27.0 (CH₂), 26.3 (CH₂), 26.1 (3C, SiC(CH₃)₃), 26.0 (3C, SiC(CH₃)₃), 18.5 (SiC(CH₃)₃), 18.4 (SiC(CH₃)₃), -4.5 (2C, Si(CH₃)₂), -5.2 (2C, Si(CH₃)₂).

IR (ATR): 3087, 2926, 2854, 1713, 1465, 1394, 1250, 1102, 831, 774 cm⁻¹

HRMS (DCI-CH₄) Cald for C₃₄H₆₂NO₅Si₂ 620.4167 [M+H]⁺, Found 620.4139

29**11-(2,3-bis((*tert*-butyldimethylsilyloxy)propoxy)undecan-1-amine**

To a solution of 5.93 g (9.56 mmol, 1.00 equiv) of phthalimide **36** in 100 mL of ethanol was added 1.88 mL (38.2 mmol, 4.00 equiv) of hydrated hydrazine. The resulting mixture was then stirred overnight at room temperature. The mixture was then filtered, evaporated and diluted with EtOAc. The organic layer was washed three times with water and once with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified on silica pad (Pet/EtOAc 1:1 then 100% ethanol) to give 4.12 g (88%) of a yellow oil.

R_f0 (Pet/EtOAc 1:1)

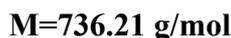
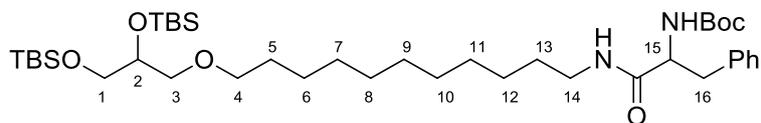
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.28 (br s, 2H, NH₂), 3.85 – 3.75 (m, 1H, H₂), 3.57 (dd, *J* = 10.1, 5.6 Hz, 1H, H₁), 3.51 (dd, *J* = 10.1, 5.6 Hz, 1H, H₁), 3.47 – 3.28 (m, 4H, H₃ and H₄), 2.78 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H₁₄), 1.55 – 1.51 (m, 4H, H₅ and H₁₃), 1.40 – 1.21 (m, 14H, H₆₋₁₂), 0.88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.87 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.06 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.04 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 72.9 (2C, C₂ and C₃), 71.7 (C₄), 65.4 (C₁), 41.3 (C₁₄), 31.3 (CH₂), 29.9 (CH₂), 29.7 (2C, CH₂), 29.6 (2C, CH₂), 29.4 (CH₂), 27.0 (CH₂), 26.3 (CH₂), 26.1 (3C, SiC(CH₃)₃), 26.0 (3C, SiC(CH₃)₃), 18.5 (SiC(CH₃)₃), 18.3 (SiC(CH₃)₃), -4.5 (2C, Si(CH₃)₂), -5.2 (2C, Si(CH₃)₂).

IR (ATR): 2926, 2854, 1462, 1250, 1104, 1004, 830, 774 cm⁻¹

HRMS (DCI-CH₄) Cald for C₂₆H₆₀NO₃Si₂ 490.4112 [M+H]⁺, Found 490.4095

35

***tert*-butyl (6-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2,2,3,3-tetramethyl-21-oxo-23-phenyl-4,8-dioxa-20-aza-3-silatricosan-22-yl)carbamate**

To a solution of 0.329 g (0.672 mmol, 2.00 equiv) of amine **29** in 3.00 mL of anhydrous THF was added 93.6 μL (0.672 mmol, 2.00 equiv) of TEA under nitrogen atmosphere. After total solubilisation was added 0.130 g (0.336 mmol, 1.00 equiv) of Boc-Phe-ONp **3**. The resulting mixture was stirred overnight at room temperature. It was then quenched with addition of water and diluted with DCM. The organic layer was washed three times with water and once with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified on silica gel column (Pet/EtOAc 85:15) to give 0.225 g (91%) of a colourless oil.

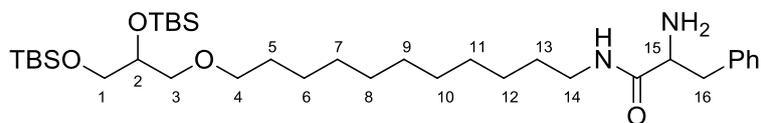
R_f 0.27 (Pet/EtOAc 9:1)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34 – 7.16 (m, 5H, H_{ar}), 5.63 (br s, 1H, CH_2NH), 5.07 (br s, 1H, NHBoc), 4.25 (dd, $J = 14.5, 7.5$ Hz, 1H, H_{15}), 3.86 – 3.75 (m, 1H, H_2), 3.58 (dd, $J = 10.2, 5.6$ Hz, 1H, H_1), 3.52 (dd, $J = 10.2, 5.6$ Hz, 1H, H_1), 3.48 – 3.29 (m, 4H, H_3 and H_4), 3.14 (m, 2H, H_{14}), 3.03 (m, 2H, H_{16}), 1.53 (m, 2H, H_5), 1.41 (s, 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 1.39 – 1.08 (m, 16H, H_{6-13}), 0.89 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.88 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.07 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.04 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.9 (CONHCH_2), 155.5 (NHCOOC), 136.9 ($\text{C}_{(\text{q})\text{ar}}$), 129.4 (2C, C_{ar}), 128.7 (2C, C_{ar}), 127.0 (C_{ar}), 80.2 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 72.8 (2C, C_2 and C_3), 71.6 (C_4), 65.3 (C_1), 56.2 (C_{15}), 39.5 (C_{14}), 38.8 (C_{16}), 29.8 (CH_2), 29.6 (2C, CH_2), 29.5 (2C, CH_2), 29.4 (CH_2), 29.3 (CH_2), 28.3 (3C, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 26.8 (CH_2), 26.2 (CH_2), 26.0 (3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.9 (3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.4 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.3 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), -4.6 (2C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -5.3 (2C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

IR (ATR): 3292, 2964, 2854, 1715, 1653, 1527, 1365, 1250, 1106, 833, 776 cm^{-1}

HRMS (DCI- CH_4) Cald for $\text{C}_{40}\text{H}_{77}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}_2$ 737.5320 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Found 737.5286

34**2-amino-N-(11-(2,3-bis((*tert*-butyldimethylsilyloxy)propoxy)undecyl)-3-phenylpropanamide**

To a solution of 2.09 g (2.83 mmol, 1.00 equiv) of protected amine **35** in 20.0 mL of THF was added 0.816 g (8.49 mmol, 3.00 equiv) of *t*BuONa. After total solubilisation was added 51.0 μ L (2.83 mmol, 1.00 equiv) of water. The resulting mixture was heated at reflux for 4h. It was then quenched with addition of a saturated solution of NaHCO₃ in water and diluted with EtOAc. The organic layer was washed three times with water and once with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified on silica gel column (Pet/EtOAc 7:3) to give 1.09 g (61%) of a white solid.

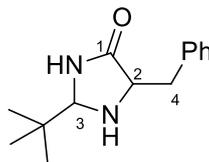
R_f 0.32 (Pet/EtOAc 7:3)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37 – 7.16 (m, 5H, H_{ar}), 7.12 (br s, 2H, NH₂), 5.26 (br s, 1H, CH₂NH), 4.22 (dd, *J* = 8.4, 3.5 Hz, 1H, H₁₅), 3.86 – 3.76 (m, 1H, H₂), 3.58 (dd, *J* = 10.2, 5.6 Hz, 1H, H₁), 3.52 (dd, *J* = 10.2, 5.6 Hz, 1H, H₁), 3.48 – 3.30 (m, 6H, H₃, H₄ and H₁₄), 3.27 (dd, *J* = 13.9, 3.7 Hz, 1H, H₁₆), 2.84 (dd, *J* = 13.9, 8.8 Hz, 1H, H₁₆), 1.56 – 1.43 (m, 4H, H₅ and H₁₃), 1.25 (s, 14H, H₆₋₁₂), 0.89 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.07 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.04 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 173.1 (C=O), 135.4 (C_(qr)), 129.4 (2C, C_{ar}), 129.1 (2C, C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 72.9 (2C, C₂ and C₃), 71.8 (C₄), 65.4 (C₁), 58.3 (C₁₅), 38.9 (C₁₄), 38.2 (C₁₆), 29.9 (CH₂), 29.8 (CH₂), 29.7 (2C, CH₂), 29.6 (CH₂), 29.3 (CH₂), 28.1 (CH₂), 26.8 (CH₂), 26.3 (CH₂), 26.1 (3C, SiC(CH₃)₃), 26.0 (3C, SiC(CH₃)₃), 18.5 (SiC(CH₃)₃), 18.4 (SiC(CH₃)₃), -4.5 (2C, Si(CH₃)₂), -5.2 (2C, Si(CH₃)₂).

IR (ATR): 3290, 2963, 2854, 1652, 1528, 1361, 1103, 833, 770 cm⁻¹

HRMS (DCI-CH₄) Cald for C₃₅H₆₉N₂O₄Si₂ 633.4715 [M+H]⁺, Found 633.4721

43**5-benzyl-2-(tert-butyl)imidazolidin-4-one****C₁₄H₂₀N₂O****M=232.32 g/mol**

To a solution of 2.50 g (15.2 mmol, 1.00 equiv) of phenylalaninamide in 76.0 mL of THF was added, after total dissolution, 3.31 mL (30.4 mmol, 2.00 equiv) of pivaldehyde. Then, was added 0.247 g (1.52 mmol, 0.10 equiv) of FeCl₃. The resulting mixture was heated at 65°C for 18h. It was then filtered on celite and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified on silica gel column (Pet/EtOAc 1:1) to give 3.03 g (86%) of product with a *ratio syn:anti* of 1:1.

43 anti**R_f 0.28 (Pet/EtOAc 1:1)**

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35 – 7.20 (m, 5H, H_{ar}), 4.02 (s, 1H, H₃), 3.82 – 3.77 (m, 1H, H₂), 3.09 (dd, *J* = 14.1, 4.4 Hz, 1H, H₄), 2.93 (dd, *J* = 14.1, 7.2 Hz, 1H, H₄), 2.00 (br s, 2H, NH), 0.85 (s, 9H, C(CH₃)₃).

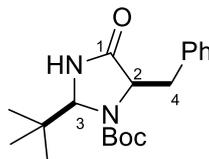
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177.8 (C₁), 137.3 (C_{(q)ar}), 129.6 (2C, C_{ar}), 128.8 (2C, C_{ar}), 126.9 (C_{ar}), 77.8 (C₃), 60.1 (C₂), 38.2 (C₄), 36.2 (C(CH₃)₃), 24.4 (3C, C(CH₃)₃).

43 syn**R_f 0.15 (Pet/EtOAc 1:1)**

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36 – 7.17 (m, 5H, H_{ar}), 4.24 (s, 1H, H₃), 3.83 – 3.76 (m, 1H, H₂), 3.12 (dd, *J* = 13.7, 4.0 Hz, 1H, H₄), 2.90 (dd, *J* = 13.7, 7.7 Hz, 1H, H₄), 1.82 (s, 1H, NH), 0.84 (s, 1H, NH), 0.78 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177.5 (C₁), 138.0 (C_{(q)ar}), 129.7 (2C, C_{ar}), 128.7 (2C, C_{ar}), 126.8 (C_{ar}), 77.3 (C₃), 60.4 (C₂), 37.9 (C₄), 34.1 (C(CH₃)₃), 24.4 (3C, C(CH₃)₃).

IR (ATR): 3193, 2962, 2857, 1697, 1436, 1368, 772, 745 cm⁻¹HRMS (DCI-CH₄) Cald for C₁₄H₂₁N₂O 233.1654 [M+H]⁺, Found 233.1644

42***tert*-butyl 5-benzyl-2-(*tert*-butyl)-4-oxoimidazolidine-1-carboxylate**

To a solution of 0.500 g (2.15 mmol, 1.00 equiv) of imidazolidinone **43** *syn* in 4.00 mL of DCM was added 0.470 g (2.15 mmol, 1.00 equiv) of Boc₂O under nitrogen atmosphere. The resulting mixture was then stirred overnight at room temperature. Then, solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified on silica gel column (Pet/EtOAc 6:4) to give 0.650 g (91%) of a white solid.

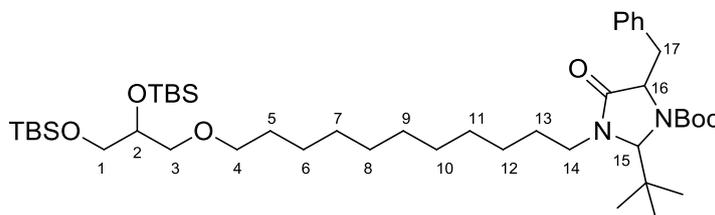
R_f 0.36 (Pet/EtOAc 6:4)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (s, 1H, NH), 7.37 – 7.18 (m, 5H, H_{ar}), 5.02 (s, 1H, H₃), 4.34 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H, H₂), 3.17 (dd, *J* = 13.8, 6.7 Hz, 1H, H₄), 3.03 (dd, *J* = 13.8, 6.7 Hz, 1H, H₄), 1.28 (s, 9H, OC(CH₃)₃), 0.98 (s, 9H, CHC(CH₃)₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 173.9 (C₁), 156.1 (NCOO), 138.2 (C_{(q)ar}), 129.8 (2C, C_{ar}), 128.4 (2C, C_{ar}), 126.6 (C_{ar}), 81.3 (OC(CH₃)₃), 77.6 (C₃), 61.7 (C₂), 39.6 (C₄), 36.7 (CHC(CH₃)₃), 28.1 (3C, OC(CH₃)₃), 25.8 (3C, CHC(CH₃)₃).

IR (ATR): 3181, 3065, 2966, 2924, 1701, 1366, 1354, 1299, 1172, 1163, 1077, 749 cm⁻¹

HRMS (DCI-CH₄) Cald for C₁₉H₂₉N₂O₃ 333.2178 [M+H]⁺, Found 333.2182

41***tert*-butyl 5-benzyl-3-(11-(2,3-bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)propoxy)undecyl)-2(*tert*-butyl)-4-oxoimidazolidine-1-carboxylate**

To a solution of 2.39 g (7.18 mmol, 1.00 equiv) of amide **42** in 14.0 mL of anhydrous DMF was added 0.287 g (7.18 mmol, 1.00 equiv) of NaH (60% dispersed in oil) under nitrogen atmosphere. After total solubilisation was added 4.50 g (7.90 mmol, 1.10 equiv) of mesylated alcohol **40**. The resulting mixture was heated at 60°C for 8h. It was then quenched with addition of water and diluted with EtOAc. The organic layer was washed three times with water and once with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified on silica gel column (Pet/EtOAc 9:1) to give 1.23 g (22%) of pure product.

R_f 0.11 (Pet/EtOAc 9:1)

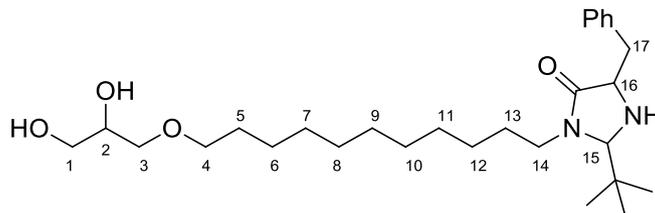
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37 – 7.18 (m, 5H, H_{ar}), 5.12 (s, 1H, H₁₅), 4.37 – 4.28 (m, 1H, H₁₆), 3.98 – 3.84 (m, 1H, H₁₄), 3.85 – 3.76 (m, 1H, H₂), 3.58 (dd, *J* = 10.2, 5.6 Hz, 1H, H₁), 3.52 (dd, *J* = 10.2, 5.6 Hz, 1H, H₁), 3.48 – 3.29 (m, 4H, H₃ and H₄), 3.20 (dd, *J* = 13.8, 6.1 Hz, 1H, H₁₇), 3.09 – 2.93 (m, 2H, H₁₇ and H₁₄), 1.61 – 1.48 (m, 4H, H₅ and H₁₃), 1.38 – 1.17 (m, 23H, H₆₋₁₂ and OC(CH₃)₃), 1.06 (s, 9H, CHC(CH₃)₃), 0.89 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.07 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.04 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 171.6 (NCOCH), 156.2 (NCOO), 138.5 (C_{(q)ar}), 129.8 (2C, C_{ar}), 128.5 (2C, C_{ar}), 126.6 (C_{ar}), 81.2 (OC(CH₃)₃), 79.3 (C₁₅), 72.9 (2C, C₂ and C₃), 71.7 (C₄), 65.4 (C₁), 62.0 (C₁₆), 42.9 (C₁₄), 39.9 (C₁₇), 37.6 (CHC(CH₃)₃), 29.9 (CH₂), 29.7 (2C, CH₂), 29.6 (2C, CH₂), 29.3 (CH₂), 28.1 (3C, OC(CH₃)₃), 27.1 (3C, CHC(CH₃)₃), 26.9 (CH₂), 26.7 (CH₂), 26.3 (CH₂), 26.1 (3C, SiC(CH₃)₃), 26.0 (3C, SiC(CH₃)₃), 18.5 (SiC(CH₃)₃), 18.4 (SiC(CH₃)₃), -4.5 (2C, Si(CH₃)₂), -5.2 (2C, Si(CH₃)₂).

IR (ATR): 3030, 2926, 2854, 1704, 1364, 1250, 1161, 1105, 832, 811, 775 cm⁻¹

HRMS (DCI-CH₄) Cald for C₄₅H₈₅N₂O₆Si₂ 805.5946 [M+H]⁺, Found 805.5959

28

5-benzyl-2-(*tert*-butyl)-3-(11-(2,3-dihydroxypropoxy)undecyl)imidazolidin-4-one

To a solution of 0.117 g (0.145 mmol, 1.00 equiv) of **41** in 0.420 mL of DCM was added 0.142 mL (1.88 mmol, 13.0 equiv) of TFA. The resulting mixture was then stirred overnight at room temperature. Solvent was removed *in vacuo*. This crude product was diluted with 2.00 mL of THF and 0.288 g (0.580 mmol, 4.00 equiv) of TBAF was added. The resulting mixture was then stirred for 5h at room temperature. It was filtered on silica pad and evaporated *in vacuo*. The crude was purified on silica gel column (Pet/EtOAc 7:3 then 100% EtOAc) to give 0.008 g (8%) of a yellow oil.

R_f0 (Pet/EtOAc 7:3)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.27 – 7.10 (m, 5H, H_{ar}), 4.18 (s, 1H, H₁₅), 3.84 – 3.76 (m, 1H, H₂), 3.75 – 3.62 (m, 3H, H₁, H₁₄, H₁₆), 3.58 (dd, *J* = 11.4, 5.3 Hz, 1H, H₁), 3.50 – 3.35 (m, 4H, H₃ and H₄), 3.08 (dd, *J* = 13.8, 4.0 Hz, 1H, H₁₇), 3.02 – 2.97 (m, 1H, H₁₄), 2.87 (dd, *J* = 13.8, 7.5 Hz, 1H, H₁₇), 2.54 (br s, 2H, OH), 1.60 – 1.46 (m, 4H, H₅ and H₁₃), 1.41 (br s, 1H, NH), 1.25 – 1.14 (m, 14H, H₆₋₁₂), 0.77 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 175.4 (C=O), 137.2 (C_{(q)ar}), 129.8 (2C, C_{ar}), 128.8 (2C, C_{ar}), 126.8 (C_{ar}), 79.7 (C₁₅), 72.7 (C₃), 71.9 (C₄), 70.6 (C₂), 64.5 (C₁), 59.3 (C₁₆), 42.7 (C₁₄), 38.3 (C₁₇), 35.5 (C(CH₃)₃), 29.7 (CH₂), 29.6 (2C, CH₂), 29.5 (2C, CH₂), 29.4 (CH₂), 27.1 (CH₂), 27.0 (CH₂), 26.2 (CH₂), 25.6 (3C, C(CH₃)₃).

IR (ATR): 3361, 3010, 2923, 2852, 1670, 1454, 1398, 1109, 1040, 720 cm⁻¹

HRMS (DCI-CH₄) Cald for C₂₈H₄₉N₂O₄ 477.3692 [M+H]⁺, Found 477.3686

Résumé

Le développement de la chimie verte autour de ses douze principes a bouleversé la façon de travailler des chimistes. L'utilisation de l'eau en tant que solvant s'est alors présentée tout naturellement du fait de son absence de toxicité, son coût réduit et sa disponibilité. Cependant, il n'est pas toujours possible de réaliser des réactions organiques catalysées dans l'eau. En effet, la plupart des catalyseurs métalliques s'oxydent et deviennent inactifs en sa présence. Dans ce contexte, l'organocatalyse a suscité un grand intérêt en synthèse chimique car les catalyseurs présentent une faible toxicité et une résistance à l'eau et à l'oxydation. Ainsi les imidazolidinones développées par D. MacMillan sont des organocatalyseurs qui se synthétisent facilement et qui, *via* la formation d'un ion iminium, permettent de réaliser de la catalyse asymétrique en contrôlant la stéréosélectivité de la réaction. Par ailleurs, l'utilisation de tensioactifs est primordiale pour mener des réactions organiques dans l'eau. En effet ces derniers permettent de solubiliser les composés organiques dans l'eau grâce à la formation de micelles au cœur desquelles se déroule la réaction organique. Dans le but de n'utiliser qu'une seule molécule, des travaux ont été réalisés pour greffer à un organocatalyseur une longue chaîne carbonée, lui donnant ainsi des propriétés tensioactives. Notre étude a donc consisté en la synthèse d'un nouvel organocatalyseur tensioactif sur lequel est greffé une imidazolidinone en bout de chaîne hydrophobe. Les synthons biosourcés de cette molécule ainsi que les conditions de réactions ont été choisis de façon à respecter un maximum les principes de la chimie verte. Les deux premières voies de synthèse mises en oeuvre ne permettant pas d'aboutir à la molécule désirée, les synthons de départ ont été changés permettant finalement d'obtenir la molécule cible en 10 étapes grâce à une troisième voie. Par la suite, plus de la moitié des étapes ont été revues afin de les améliorer du point de vue de la chimie verte. L'optimisation principale de ces étapes, qui est aussi une des innovations de la thèse, a été de réduire l'utilisation de composés toxiques pour l'Homme et/ou pour l'environnement *via* notamment le remplacement de certains solvants classés cancérigènes mutagènes, reprotoxiques (CMR) par un nouveau solvant : le 4-méthyltétrahydropyran. Pour chaque étape, les indicateurs de chimie verte ont été calculés pour justifier s'il s'agissait bien d'une amélioration. Enfin, une fois la molécule cible obtenue, sa solubilité dans l'eau a été étudiée et le caractère tensioactif démontré par vérification de son activité sur la tension superficielle à l'interface eau-air. La détermination de la taille des agrégats formés dans l'eau ainsi que la modélisation moléculaire ont complété l'état de connaissance du type de milieu organisé réalisé avec cette nouvelle molécule.

Abstract

The development of green chemistry around its twelve principles has changed the way chemists work. The use of water as solvent is evident as it is not toxic, cheap and widely available. However, it is not easy to carry out catalysed organic reactions in water. Indeed, most metal-based catalysts oxidize and become inactive in its presence. Organocatalysis has therefore aroused great interest because of the low toxicity of the employed catalysts as well as their resistance to water and oxidation. In this context, the imidazolidinones developed by D. MacMillan are organocatalysts that can be easily prepared and they can be performed, through iminium ion activation, asymmetric catalysis by controlling the stereoselectivity of the reaction. Moreover, to achieve a maximum of organic reactions in water, the use of surfactants is essential. They allow the solubilisation of organic reactions in water through the formation of micelles in the core of which the reaction will occur. In order to use only one molecule, work has been done to graft to an organocatalyst to a long carbon chain, giving it surfactant properties. In this context, our study aims to synthesize a new surfactant organocatalyst on which is grafted an imidazolidinone at the end of the hydrophobic chain. The biosourced synthons of this molecule as well as the reaction conditions were chosen so as to respect as much as possible the principles of green chemistry. As the two first synthetic routes did not lead to the desired molecule, the starting synthons were changed, finally allowing the target molecule to be obtained in 10 steps. More than half of the steps have then been reviewed to improve their green aspect. The main improvement of these steps, and one of this thesis' innovations, was to reduce the use of compounds toxic for Human and/or environment *via*, in particular, the replacement of some solvents classified carcinogenic, mutagenic, reprotoxic (CMR) with a new one: 4-methyltetrahydropyran. For each step, the green metrics were calculated to justify if it was an improvement. Finally, once the targeted molecule obtained, its solubility in water was studied. Its surfactant character was then characterized in order to verify its activity on the surface tension at the water-air interface. The determination of the size of the aggregates formed in water as well as the molecular modeling completed the state of knowledge of the type of self-organized structures realized by this new molecule.