



**SYNTHÈSE D'HÉTÉROCYCLES
PEPTIDOMIMÉTIQUES PAR RÉACTION
MULTICOMPOSANTE SUR SUPPORT SOLIDE
POUR LE DÉVELOPPEMENT D'INHIBITEURS
D'INTERACTION PROTÉINE-PROTÉINE**

Mémoire

Marie-Pier Thibeault

Maîtrise en sciences pharmaceutiques
Maître ès sciences (M. Sc.)

Québec, Canada

© Marie-Pier Thibeault, 2013

RÉSUMÉ

Les structures hétérocycliques pipérazines et azépines se retrouvent chez une grande variété de classes de médicaments. Avec leur capacité à mimer des structures secondaires de protéines, ces hétérocycles représentent des prototypes moléculaires de choix pour le développement d'inhibiteurs d'interactions protéine-protéine d'intérêt thérapeutique. Comme ces interactions jouent un rôle important dans un grand nombre de processus biologiques, elles représentent des cibles stratégiques pour le développement d'agents thérapeutiques innovateurs. L'objectif du projet consistait à développer une nouvelle méthode de synthèse rapide et efficace pour des hétérocycles peptidomimétiques pipérazinones et azépinones.

La stratégie de synthèse était d'utiliser une réaction multicomposante de type Ugi sur support solide via une approche bifonctionnelle. Cette méthode permet de générer rapidement en une seule étape des molécules peptidomimétiques hétérocycliques à 6 et 7 membres et de générer des chimiothèques à haute diversité moléculaire. De cette manière, la diversité conformationnelle, en plus de la diversité fonctionnelle, peut être explorée, augmentant significativement la diversité moléculaire et la chance de trouver un inhibiteur sélectif. Les résultats obtenus démontrent que le support solide isonitrile peut être produit rapidement et en grande quantité. Les précurseurs bifonctionnels sont aussi synthétisés efficacement et permettent d'ajouter facilement une grande variété de groupements fonctionnels. De plus, nous avons démontré que la réaction de Ugi sur support solide avec des précurseurs bifonctionnels céto-acides commerciaux permet de générer différents hétérocycles.

ABSTRACT

Cetopiperazines and diazepines are very important privileged structures in medicinal chemistry and are found in a wide variety of bioactive compounds and drugs. With their ability to mimic different protein secondary structures, they constitute an excellent source of peptidomimetic scaffolds for the discovery and development of protein-protein interaction modulators. Since protein-protein interactions play an important role in many biological processes, they represent very attracting targets for the development of new therapeutic agents. The main objective of the project was to develop a new straightforward and efficient method for the synthesis of piperazinones and azepinones peptidomimetic heterocycles.

The strategy was to use the Ugi multicomponent reaction on solid support via a bifunctional approach. This method allows in a single step the generation of peptidomimetic heterocycles of 6 and 7 members and the preparation of libraries with a high degree of molecular diversity. By this approach, conformational diversity in addition to the functional diversity can be explored, significantly increasing the molecular diversity and the probability to find a selective inhibitor. The obtained results show that the isonitrile solid support can be rapidly produced in large quantities. We have also demonstrated that bifunctional compounds can be efficiently synthesized and that the Ugi reaction on solid support with commercial bifunctional keto-acid compounds can generate different heterocycles.

REMERCIEMENTS

Au terme de mon mémoire, je tiens à adresser mes remerciements à tous ceux qui ont contribué à l'aboutissement de ce travail.

Je tiens d'abord à remercier mon directeur de recherche, Éric Biron, de m'avoir accueilli au sein de son laboratoire. Il m'a permis de réaliser des études de deuxième cycle extrêmement intéressantes et enrichissantes. Je tiens à le remercier spécialement pour la confiance qu'il m'a accordée pour ce projet, pour les nombreux conseils et idées toujours renouvelés et pour sa bonne humeur contagieuse.

Je tiens également à remercier mes collègues de travail Anick, François, Simon et Xinxia. Merci pour tous les bons moments partagés, au laboratoire ou à l'extérieur. Nous avons beaucoup partagé en deux ans et j'en garderai que de bons souvenirs. Clin d'œil tout spécial pour ma complice Amélie, sans qui tout aurait été nettement différent. Ta joie de vivre, ton hyperactivité et ton côté maladroit m'ont fait vivre d'excellents moments. Je vous souhaite à tous beaucoup de bonheur autant du point de vue professionnel que personnel.

Finalement, j'aimerais remercier du fond du cœur mes meilleures amies, Sarah et Claudia, ma famille, ma belle-famille et mon parrain Richard et ma marraine Louise pour leur soutien inconditionnel sur le plan académique et personnel. Sans vous, je ne serais pas où je suis présentement. Une mention spéciale pour ma mère. Merci d'être tout simplement toi et d'être présente aux bons moments. Et le dernier et non le moindre, merci à mon copain Kenny qui a été présent du début à la fin. Merci de ton soutien, de ta compréhension et de ta patience.

*À ma mère, ceci est le fruit de mes efforts
et par le fait même un peu du tien.*

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	III
ABSTRACT	V
REMERCIEMENTS	VII
TABLE DES MATIÈRES	XI
ABRÉVIATIONS	XVII
CHAPITRE 1 : INTRODUCTION	1
1.1 Les interactions protéine-protéine.....	3
1.1.1 Les zones de haute affinité, les « <i>hot spots</i> »	5
1.1.2 Développement d'agents thérapeutiques	6
1.1.3 Peptidomimétisme	8
1.1.4 Structures privilégiées.....	10
1.2 Réactions multicomposantes (MCR)	13
1.2.1 Réaction de Ugi	15
1.2.2 Conditions de réaction de la U-4CR	16
1.2.3 Avantages de la U-4CR	17
1.2.4 Désavantage de la U-4CR.....	18
1.2.5 U-4CR sur support solide	21
1.2.6 U-4CR avec des composés bifonctionnels.....	24
CHAPITRE 2 : HYPOTHÈSE DE TRAVAIL ET OBJECTIFS	27
2.1 Hypothèse de travail.....	29
2.2 Objectifs	31
CHAPITRE 3 : PRÉPARATION DU SUPPORT SOLIDE ISONITRILE	33
3.1 Stratégie de synthèse du support solide isonitrile	35
3.2 Choix et préparation des supports solides de départ	35
3.2.1 Synthèse de la résine 2-oxyéthanamine DHP (22d)	37
3.3 Synthèse de la résine isonitrile.....	39
3.3.1 Formation de la fonction formamide	39
3.3.2 Formation de la fonction isonitrile.....	41
3.4 Dosage du taux de substitution de la résine isonitrile	44
3.4.1 Stratégie de détermination du taux de substitution	44
3.5 Discussion et conclusion	51
CHAPITRE 4 : PRÉPARATION DES COMPOSÉS BIFONCTIONNELS	53
4.1 Préambule.....	55
4.2 Composés bifonctionnels A	55
4.2.1 Stratégie de synthèse.....	55
4.2.2 Préparation des composés bifonctionnels A	57
4.2.3 Préparation des composés bifonctionnels B	63
4.3 Discussion et conclusion	67
CHAPITRE 5 : OPTIMISATION DE LA U-4CR SUR SUPPORT SOLIDE	69
5.1 U-4CR sur support solide par une approche bifonctionnelle	71

5.1.1	Les micro-ondes	71
5.2	U-4CR sur support solide avec un acide aminé protégé Fmoc.....	72
5.3	U-4CR sur support solide avec un composé bifonctionnel A	78
5.3.1	Hypothèses	80
5.3.2	Support solide.....	80
5.3.3	Tests en solution.....	81
5.4	U-4CR sur support solide avec un composé bifonctionnel commercial	81
5.5	Discussion et conclusion	83
CHAPITRE 6 : DISCUSSION GÉNÉRALE ET CONCLUSION		85
6.1	Discussion générale	87
6.2	Conclusion.....	90
CHAPITRE 7 : PARTIE EXPÉRIMENTALE		91
7.1	Remarques générales	93
7.2	Préparation du support solide isonitrile.....	94
7.2.1	Synthèse de la résine DHP (25).....	94
7.2.2	Synthèse de la Fmoc-éthanolamine (26)	95
7.2.3	Couplage de la Fmoc-éthanolamine à la résine DHP (22d)	96
7.2.4	Détermination du taux de substitution	96
7.2.5	Clivage du groupement Fmoc	97
7.2.6	Formylation sur l'amine (28a-d)	97
7.2.7	Test du chloranile	98
7.2.8	Déshydratation du formamide (29a-d)	98
7.2.9	Détermination du taux de substitution de la résine isonitrile avec un dérivé pyridinium activé.....	99
7.3	Synthèse des composés bifonctionnels A.....	99
7.3.1	Protection de l'amine d'un ester d'acide aminé avec le groupement protecteur <i>o</i> NBS (32a-d)	99
7.3.2	<i>N</i> -Alkylation d'un ester d'acide aminé protégé <i>N-o</i> NBS (33a-e).....	101
7.3.3	Clivage de l'ester <i>tert</i> -butylique des dérivés <i>N</i> -alkylés et protégés <i>N-o</i> NBS (34b-e)	105
7.4	Synthèse du composé bifonctionnel B.....	108
7.5	U-4CR sur support solide	109
7.5.1	U-4CR à température ambiante avec un acide aminé (37a-d)	109
7.5.2	U-4CR avec micro-ondes avec un acide aminé (37a-d).....	111
7.5.3	U-4CR avec micro-ondes avec un composé bifonctionnel (38 et 39).....	111
7.5.4	Méthodes de relargage	112
RÉFÉRENCES		115

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 :	Résultats de l'optimisation de la réaction de déshydratation du formamide.....	43
Tableau 2 :	Optimisation de la méthode de détermination du taux de substitution de la résine isonitrile avec la nicotinamide à température ambiante.	49
Tableau 3 :	Optimisation par irradiation aux micro-ondes de la méthode de détermination du taux de substitution de la résine isonitrile avec la nicotinamide.	50
Tableau 4 :	Résultats de la protection de la fonction amine avec différents acides aminés.	59
Tableau 5 :	Résultats de la <i>N</i> -alkylation des dérivés protégés 32a-d	61
Tableau 6 :	Résultats de la déprotection de la fonction acide et rendement global ^a	63
Tableau 7 :	Effet de différents paramètres sur la U-4CR avec la Fmoc-Pro-OH sur la résine isonitrile Rink Amide MBHA (29c).	74
Tableau 8 :	Effet de différents paramètres sur la U-4CR sous irradiation micro-ondes pendant 5 minutes avec la Fmoc-Pro-OH sur la résine isonitrile Rink Amide MBHA (29c).	76
Tableau 9 :	U-4CR sous irradiation micro-ondes pendant 5 minutes avec différents acides aminés sur la résine isonitrile Rink Amide (29b).	77
Tableau 10 :	Test de solubilité du composé bifonctionnel 34b^a	79
Tableau 11 :	Effet de différents paramètres sur la U-4CR avec le composé bifonctionnel commercial sur la résine isonitrile Rink Amide (29b).	82

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Schématisation de certaines interactions protéine-protéine impliquées lors de l'apoptose.	3
Figure 2. Surface d'interaction entre deux protéines.	4
Figure 3. Exemple de petites zones de haute affinité (« <i>hot spots</i> ») sur la protéine MDM2.	5
Figure 4. Exemple d'une chimiothèque pour le développement d'inhibiteur d'IPP par la stratégie de la cartographie épitopique.	6
Figure 5. Comparaison A) de la structure et B) de la fixation de la morphine et de la Met-encéphaline sur un récepteur opioïde. (A = site de liaison d'un phénol; B = site d'interaction ionique, C = site hydrophobe).	9
Figure 6. Exemples de prototypes moléculaires peptidomimétiques.	10
Figure 7. Exemples de benzodiazépines utilisées dans différentes classes de médicaments.	11
Figure 8. Exemples de synthèse de diazépines (A) et de pipérazinones (B).	12
Figure 9. Schématisation d'une synthèse linéaire traditionnelle (A) versus une synthèse multicomposante MCR (B).	13
Figure 10. Exemples de réaction multicomposante.	14
Figure 11. Schématisation du mécanisme de la U-4CR.	15
Figure 12. Amines chirales pour la U-4CR.	19
Figure 13. Exemple de l'utilisation de la 2,3,4,6-tétra-O-pivaloyl-D-galactopyranosylamine dans une U-4CR pour générer un composé chiral20	20
Figure 14. Exemple de UDC.	21
Figure 15. Exemple de la première U-4CR réalisée sur support solide décrite dans la littérature.	22
Figure 16. Exemple d'une U-4CR sur un support solide fonctionnalisé avec une amine. ...	23
Figure 17. Exemple de U-3CR/4 avec un acide β -aminé.	24
Figure 18. Composés bifonctionnels pour la U-4CR.	25
Figure 19. Hétérocycles formés à partir des différents composés bifonctionnels.	26
Figure 20. Approche proposée dans le présent projet de recherche pour la synthèse d'hétérocycles sur support solide avec la U-4CR et schématisation de la grande diversité de cycles accessibles par simple modification des monomères.	30
Figure 21. Stratégie et étapes pour la synthèse d'un support solide isonitrile.	35
Figure 22. Différentes résines utilisées pour la préparation du support solide isonitrile.	36
Figure 23. Synthèse de la résine 2-oxyéthanamine DHP (22d).	38

Figure 24. Deux stratégies de synthèse d'une résine isonitrile.	39
Figure 25. Spectres FT-IR A) de la résine aminométhyle polystyrène de départ (22a) et B) de la résine méthylène formamide (28a).	40
Figure 26. Spectres FT-IR A) de la résine méthylène formamide (28a) et B) de la résine méthylène isonitrile (29a).	42
Figure 27. Stratégie pour la détermination du taux de substitution avec un anhydride symétrique.	45
Figure 28. Formation d'un dérivé nicotinonitrile par U-4CR. ⁸³	46
Figure 29. Stratégie pour la détermination du taux de substitution avec un dérivé Fmoc-pyridinium.	47
Figure 30. Structure des deux types de composés bifonctionnels préparés et utilisés.	55
Figure 31. Résumé de la stratégie de synthèse des composés bifonctionnels.	56
Figure 32. Possibilités de synthèse de différents dérivés hétérocycliques de différentes tailles, 1,4-pipérazin-2-ones, 1,4-diazépinones et 1,5-diazocinones à partir des composés bifonctionnels A.	57
Figure 33. Protection de la fonction amine d'acides aminés avec le groupement <i>o</i> NBS....	58
Figure 34. <i>N</i> -Alkylation des dérivés 32a-d	60
Figure 35. Différentes méthodes d'hydrolyse de l'ester méthylique.	62
Figure 36. Déprotection en milieu acide des composés protégés <i>tert</i> -butyles (33b-e).	62
Figure 37. Stratégie de synthèse pour les monomères bifonctionnels B.	64
Figure 38. Synthèse de l'alcool benzylique avec une valine en position ortho (35) par couplage catalytique.	65
Figure 39. Synthèse du composé 36 par oxydation de Swern.	66
Figure 40. Première partie du mécanisme de l'oxydation de Swern : formation du chlorure de diméthylechlorosulfonium (37).	66
Figure 41. Deuxième partie du mécanisme de Swern : obtention du produit final.	67
Figure 42. Synthèse de composés bis-amides (37a-d) par U-4CR avec un acide aminé.	72
Figure 43. Synthèse d'une pipérazinone (38) à partir de la U-4CR et d'un composé bifonctionnel A.	78
Figure 44. Synthèse d'une 1,4-benzoxazépine-3-one (39) par U-4CR sur support solide avec un composé bifonctionnel.	81

ABRÉVIATIONS

Produits chimiques et solvants

ACN	acétonitrile
BOC	tert-butyloxycarbonyle
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
DIC	diisopropylcarbodiimide
DCE	dichloroéthane
DCM	dichlorométhane
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropyléthylamine
DMA	diméthylacétamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
DMF	diméthylformamide
Fmoc	9-fluorenylméthoxyloxycarbonyl
NMP	<i>N</i> -méthyle-2-pyrrolidone
<i>o</i>NBS	<i>o</i> -nitrobenzène sulfonyle
Pip	pipéridine
PPTS	toluène-4- sulfonate de pyridinium
TFA	acide trifluoroacétique
TFE	2,2,2,-trifluoroéthanol
TIS	triisopropylsilane
THF	tétrahydrofurane
TMOF	triméthylorthoformate
Tol	toluène

Unités

°C	degré Celsius
cm⁻¹	réciproque du centimètre
g	gramme
h	heure
Hz	hertz
M	molaire
mg	milligramme
MHz	mégahertz
min	minute
mL	millilitre
μL	microlitre
mmol	millimole
mol	mole
m/z	masse sur charge
W	watt
s	seconde
nm	nanomètre
ppm	parties par million
cm	centimètre
μm	micromètre
mm	millimètre
Å	angström
équiv.	équivalents
m/v	masse sur volume

v/v volume sur volume

cat catalytique

Méthodes d'analyse

APCI «*Atmospheric pressure chemical ionization*»

APT «*Attached proton test*»

ESI «*electrospray ionization*»

FT-IR spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier

HPLC chromatographie liquide à haute performance

RMN résonance magnétique nucléaire

CCM chromatographie sur couche mince

UV ultraviolet

MS spectromètre de masse

LCMS chromatographie liquide couplée à un spectromètre de masse

MO micro-ondes

Résonance Magnétique Nucléaire

δ déplacement chimique

d doublet

dd doublet de doublet

s singulet

br s singulet large

m multiplet

q quadruplet

t triplet
J constante de couplage

Autres

λ longueur d'onde
 ν fréquence
TA température ambiante

Chapitre 1 :

Introduction

1.1 Les interactions protéine-protéine

La compréhension des gènes impliqués dans les maladies s'est remarquablement accrue au cours des dernières décennies, ce qui a permis l'identification d'un nombre important de protéines impliquées dans de multiples processus biologiques (Figure 1) reliés aux maladies, dont le cancer.¹ Afin de réaliser pleinement leurs rôles biologiques, une majorité de protéines doit interagir physiquement avec d'autres molécules, qui sont, la plupart du temps, des protéines. Comme la majorité des fonctions cellulaires est assurée par des protéines, les interactions protéine-protéine (IPP) jouent un rôle crucial dans les processus cellulaires.

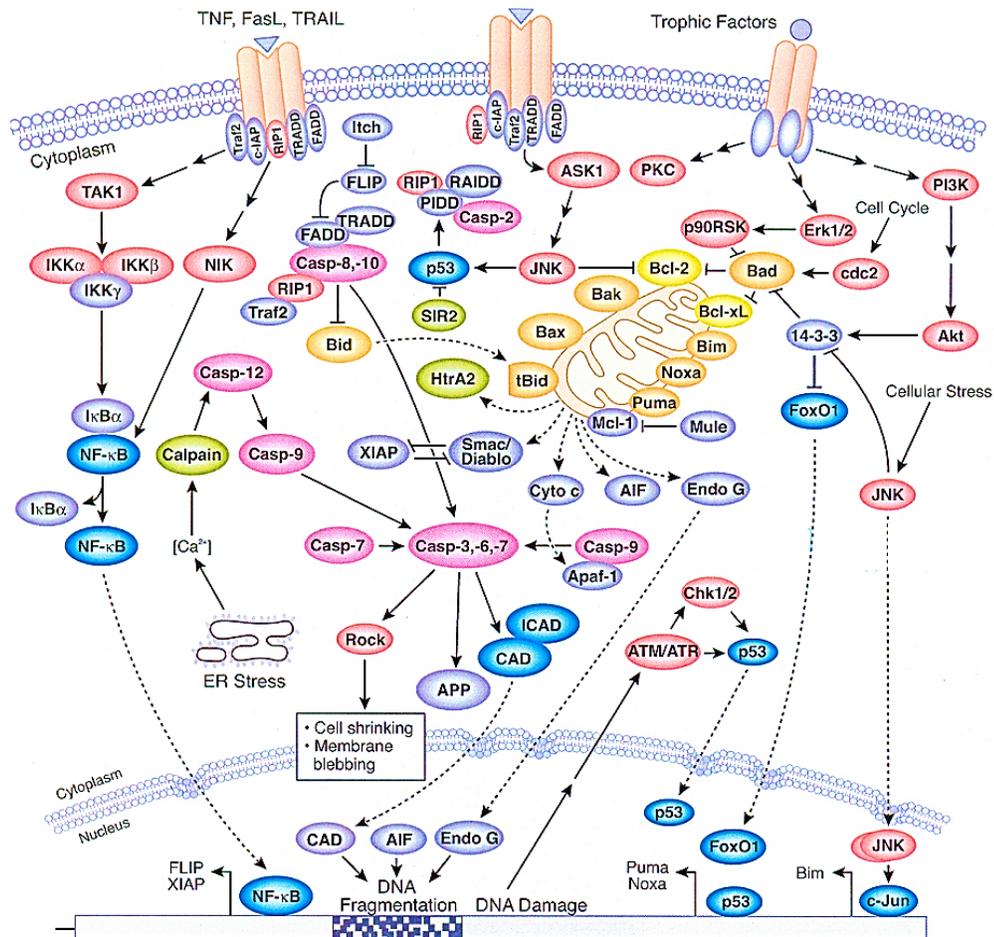


Figure 1. Schématisation de certaines interactions protéine-protéine impliquées lors de l'apoptose.

En s'appuyant sur le principe qu'une IPP inappropriée peut mener au développement de certaines maladies chez l'homme, incluant le cancer, ces interactions constituent un point stratégique d'intervention pour la conception de nouveaux agents thérapeutiques.² Il y a d'ailleurs un intérêt croissant dans l'industrie pharmaceutique pour les IPP comme cibles thérapeutiques.³ En effet, à titre d'exemple, la compagnie *Forma Therapeutics*, qui s'engage principalement à cibler les interactions protéine-protéine, a signé dans la dernière année des contrats avec d'autres compagnies pharmaceutiques pour un cumulatif de 2,5 milliards de dollars américains.⁴ Malgré tous les investissements des dernières années et la demande croissante de l'industrie pharmaceutique pour des inhibiteurs d'IPP, le développement de ces molécules est, entre autres, grandement ralenti par la nature plane et grande (1 500-3 000 Å²) de la surface d'interaction et par la localisation intracellulaire de plusieurs IPP (Figure 2).^{5,6}

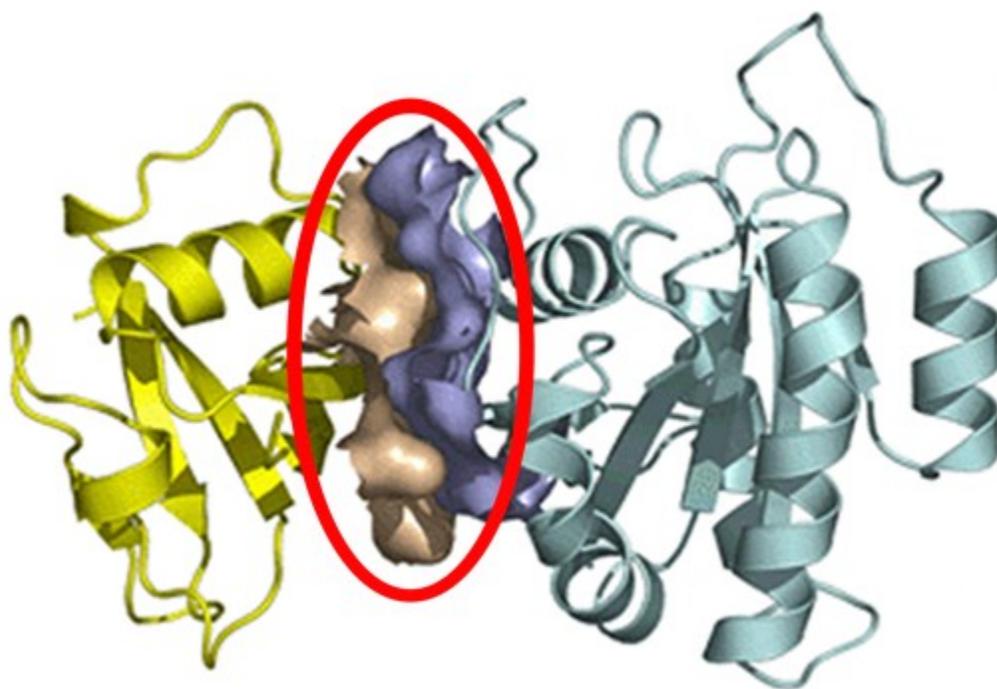


Figure 2. Surface d'interaction entre deux protéines.

1.1.1 Les zones de haute affinité, les « *hot spots* »

Il a été récemment démontré qu'il n'était pas nécessaire de bloquer entièrement toute la surface d'interaction pour inhiber une IPP. En fait, il a été proposé qu'il suffirait d'occuper une ou des petites cavités de haute affinité pour empêcher l'interaction entre les protéines. Ces petites zones clés, appelées « *hot spots* », contribuent fortement à l'interaction et sont habituellement de dimensions plus raisonnables (300-1000 Å²) pour le développement d'agents thérapeutiques.^{7,8} Le design de petites molécules comme inhibiteurs d'IPP et leur utilisation comme agents thérapeutiques est d'actualité dans plusieurs domaines et certaines de ces molécules sont présentement en phase clinique. Par exemple, les « *Nutlins* », une famille d'inhibiteurs qui bloque la formation du complexe protéique p53-MDM2 sont présentement évalués comme antinéoplasiques dans différentes études cliniques (Figure 3).⁹ Ces molécules miment une courte séquence hélicoïdale de la protéine p53, un suppresseur tumoral, et interagissent fortement avec la protéine MDM2 en occupant un « *hot spot* » essentiel à l'interaction entre les deux protéines. En empêchant la protéine MDM2 d'interagir avec p53, les « *Nutlins* » bloquent l'effet inhibiteur de MDM2 sur p53 et permettent à la protéine p53 d'effectuer son rôle de suppresseur tumoral.

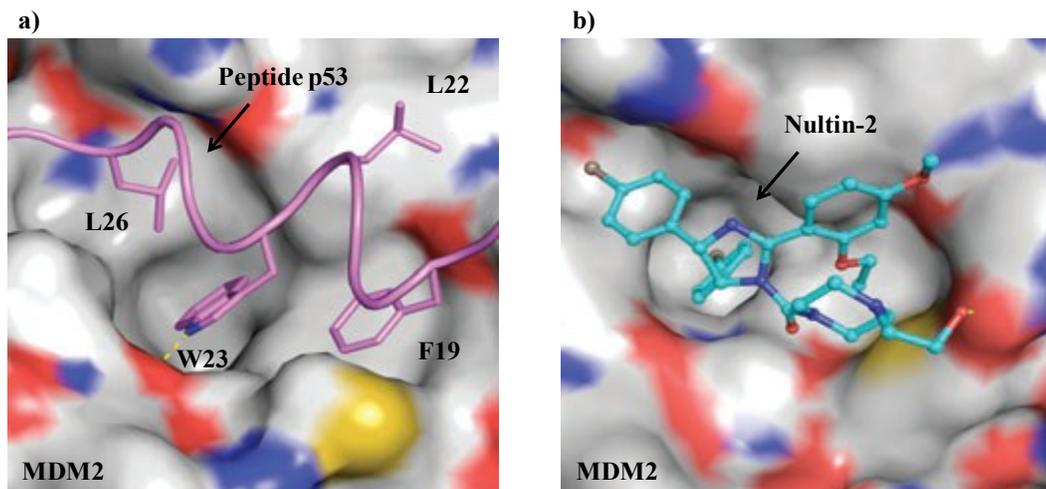


Figure 3. Exemple d'une petite zone de haute affinité (« *hot spots* ») sur la protéine MDM2.

À gauche, on retrouve l'interaction entre le MDM2 et le peptide p53 provenant d'une hélice α de la protéine p53. À droite, la « *Nutlin-2* », par sa conformation, interagit avec un hot spot sur MDM2 et empêche l'interaction avec la protéine p53.

1.1.2 Développement d'agents thérapeutiques

Les deux stratégies les plus couramment utilisées pour le développement d'agents thérapeutiques sont mal adaptées pour le développement d'inhibiteurs d'IPP. D'abord, l'étude de la relation structure-activité du ligand endogène n'est pas une approche appropriée puisque le ligand, qui correspond à une protéine, est beaucoup trop gros. Ensuite, l'utilisation des produits naturels comme composés de départ n'est pas adéquate puisqu'il y a trop peu de produits naturels connus pour inhiber les IPP.

Deux autres stratégies sont donc majoritairement utilisées pour découvrir des inhibiteurs d'IPP : la cartographie épitopique (« *epitope mapping* » ou « *PepScan* ») d'une région de la protéine partenaire et le criblage de chimiothèques combinatoires. La première stratégie consiste en la synthèse de chimiothèques de peptides constitués de différentes sections superposées de la séquence de la protéine partenaire. La chimiothèque permet de couvrir toute la séquence de la protéine, afin d'identifier quelle région est impliquée et nécessaire à l'interaction (Figure 4).

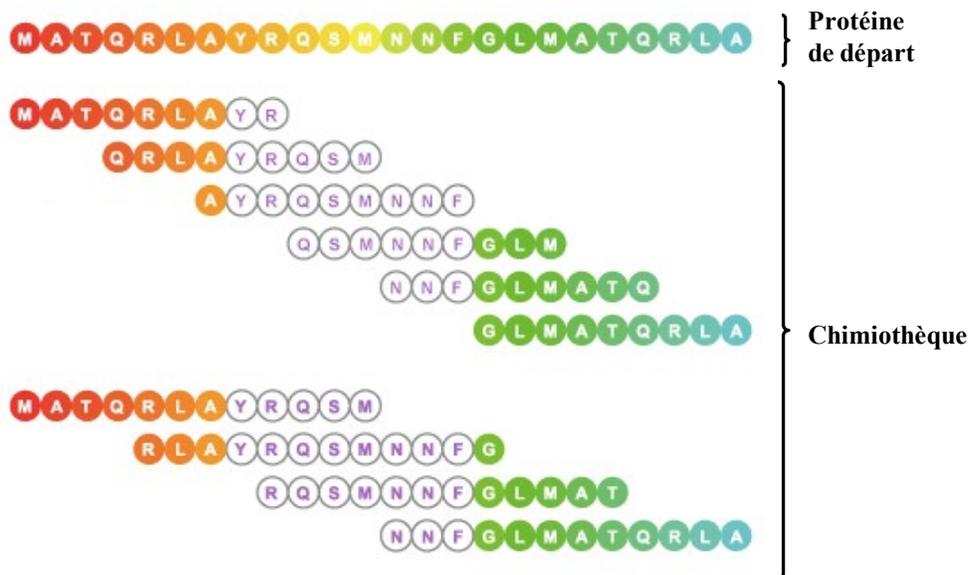


Figure 4. Exemple d'une chimiothèque pour le développement d'inhibiteur d'IPP par la stratégie de la cartographie épitopique.

Cela permet ainsi de connaître les séquences peptidiques capables d'inhiber l'interaction protéine-protéine ciblée. Il y a toutefois quelques désavantages associés aux peptides comme agents thérapeutiques, qui seront abordés à la section suivante. Par contre, ces ligands peptidiques constituent un excellent point de départ dans le processus d'optimisation en chimie médicinale par une approche de design rationnel à partir du ligand (« *ligand-based drug design* ») pour le développement d'un médicament.

La deuxième stratégie consiste à cribler une chimiothèque combinatoire sur la protéine d'intérêt pour identifier directement des molécules possédant une certaine affinité pour la cible. Les collections de molécules criblées sont, la plupart du temps, composées de familles de molécules possédant des propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques intéressantes du point de vue pharmaceutique. Cette stratégie a l'avantage de générer des composés nécessitant moins d'optimisation que les ligands peptidiques issus de la cartographie épitopique ce qui accélère considérablement le développement d'un inhibiteur d'IPP efficace.

Par contre, bien souvent les chimiothèques criblées possèdent d'importantes limitations pour la découverte d'inhibiteurs d'IPP. Certaines chimiothèques démontrent une faible diversité moléculaire, car un seul type de prototypes moléculaires (« *scaffolds* ») a été utilisé et décoré de manière aléatoire. D'un autre côté, certaines chimiothèques possèdent une grande diversité de molécules, mais avec des structures inappropriées pour cibler des protéines. Par conséquent, le design et la synthèse de la chimiothèque à cribler sont extrêmement importants dans cette stratégie. L'objectif lors du design d'une chimiothèque ciblant les IPP est de générer en un nombre minimal d'étapes une chimiothèque possédant une diversité moléculaire maximale (diversité fonctionnelle et structurale) avec des prototypes moléculaires adaptés pour la liaison aux protéines.

1.1.3 Peptidomimétisme

Une approche très prometteuse dans le développement d'inhibiteurs d'IPP consiste en la conception de molécules capables de mimer des structures secondaires de protéines.^{10,11} En effet, en se basant sur la nature du domaine d'interaction protéique, les structures secondaires de protéines jouent un rôle primordial dans la reconnaissance moléculaire et l'interaction entre les protéines. Avec une grande capacité à mimer des structures secondaires de protéines, les peptides représentent donc un prototype moléculaire de choix pour moduler les IPP.^{12,13} Comme agents thérapeutiques, ils démontrent une forte activité biologique et une importante sélectivité. Ils possèdent également une faible toxicité, s'accumulent peu dans les tissus et présentent peu d'interaction médicament-médicament.¹⁴ De surcroît, avec un nombre important d'acides aminés disponibles, ils offrent une immense diversité fonctionnelle ainsi qu'une grande diversité structurale étant donné les différentes structures secondaires qu'ils peuvent adopter.

Par contre, les peptides linéaires sont généralement vulnérables face aux protéases ce qui leur confère une faible stabilité protéolytique et donc une faible demi-vie. Ils présentent également une faible biodisponibilité orale dû à leur hydrophilicité, leur poids moléculaire élevé et leur susceptibilité à l'inactivation enzymatique dans le tractus gastro-intestinal.¹⁵ Effectivement, les peptides se heurtent généralement à la membrane cellulaire, étant incapables de la traverser pour accéder à la cellule. Puisque la majorité des IPP se produisent à l'intérieur des cellules, il y a un besoin manifeste de molécules pouvant mimer les structures secondaires de protéines tout en étant capable de pénétrer à l'intérieur des cellules.

Le peptidomimétisme permet de contourner ce problème jusqu'à un certain niveau. Une molécule peptidomimétique est une molécule dont la structure de base est non peptidique, mais dont les motifs structuraux reproduisent les caractéristiques spatiales (hélice α , feuillet β , tournants, épingle à cheveux, etc.) et fonctionnelles des structures peptidiques.^{16,17,18,19} Ces molécules permettent donc de conserver les caractéristiques avantageuses reliées aux peptides tout en éliminant certains désavantages. Effectivement, elles ne sont pas reconnues ni dégradées par les protéases, ce qui augmente

significativement leur stabilité et leur biodisponibilité. Par exemple, la morphine, un alcaloïde opiacé, représente un exemple classique d'un composé peptidomimétique. La morphine reproduit l'effet biologique des endorphines, encéphalines et dynorphines sur les récepteurs opioïdes (Figure 5).²⁰

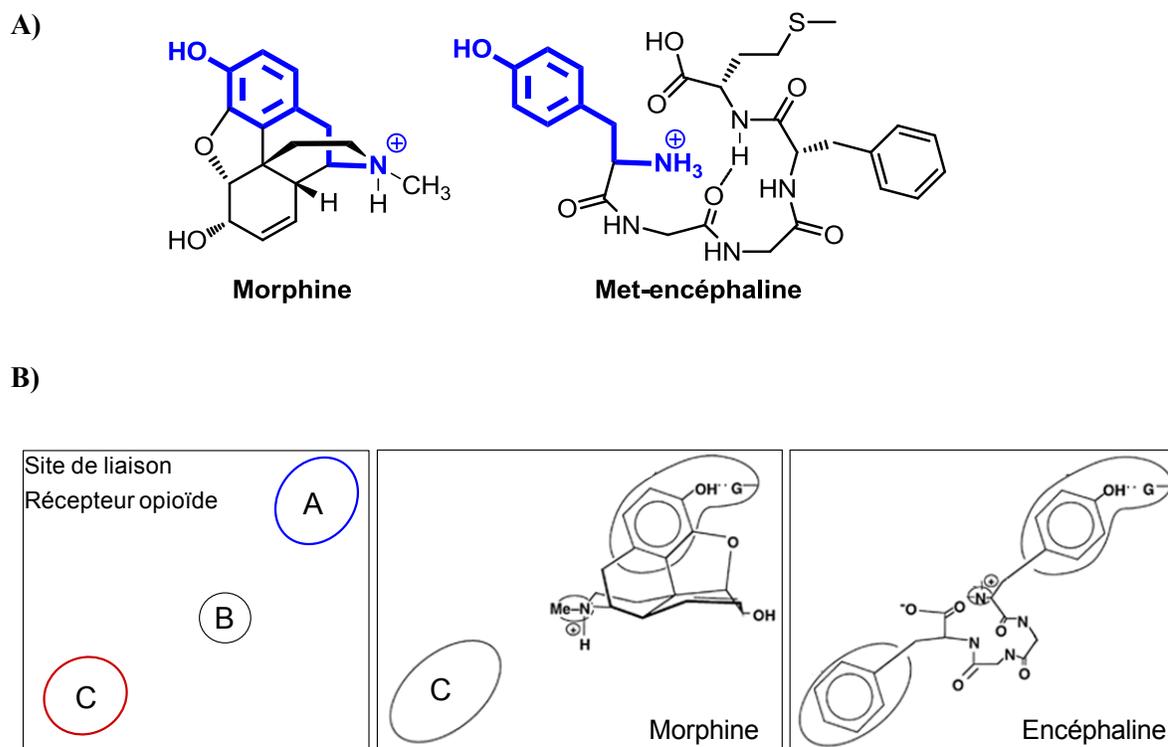


Figure 5. Comparaison A) de la structure et B) de la fixation de la morphine et de la Met-encéphaline sur un récepteur opioïde. (A = site de liaison d'un phénol; B = site d'interaction ionique, C = site hydrophobe).

Un nombre important de molécules peptidomimétiques possèdent des applications pharmaceutiques. On les retrouve d'ailleurs dans plusieurs classes de médicaments. De plus, la capacité de plusieurs prototypes moléculaires à mimer des structures secondaires de protéines a été démontrée (Figure 6). Par exemple, les biphényles et les pyridones ont la capacité de mimer respectivement les hélices α et les feuilletts β tandis que les diazépines peuvent mimer les coudes β (« β -turn »).

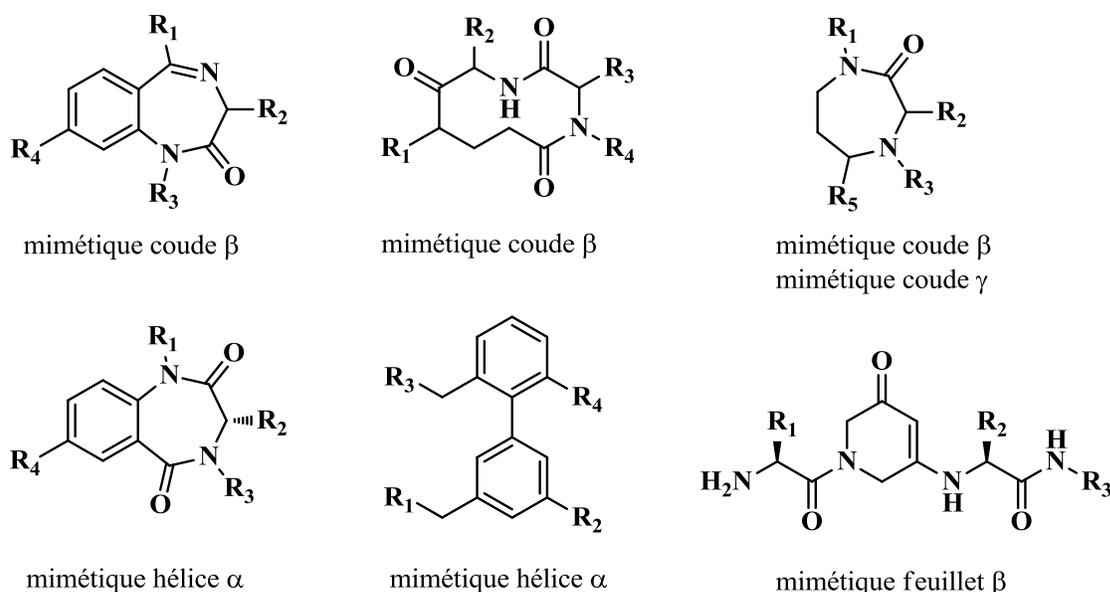


Figure 6. Exemples de prototypes moléculaires peptidomimétiques.

1.1.4 Structures privilégiées

Le terme structure privilégiée a été introduit par Evans en 1988 par rapport à l'hétérocycle 1,4-benzodiazépine-2-one et défini comme « *une seule structure moléculaire pouvant générer des ligands pour divers récepteurs* ». ²¹ À la suite de cette hypothèse, il a été noté que certaines chimiothèques avaient des taux de succès significativement plus élevés que les résultats typiques de criblage à haut débit. ²² Pouvant adopter plusieurs conformations différentes, une structure privilégiée permet de générer une grande variété de structures secondaires par simple principe de design.

La combinaison de structures privilégiées peptidomimétiques comme prototype moléculaire avec l'approche de la chimie combinatoire permet une identification plus rapide de nouveaux composés tête de séries (« *lead compounds* ») couvrant un maximum de diversité fonctionnelle et conformationnelle dans une chimiothèque. Le meilleur exemple de structure privilégiée est certainement les benzodiazépines. ²³ Après avoir développé une voie synthétique pour la synthèse combinatoire d'une série de 1,4-benzodiazépin-2-ones, Bunin et *al.* ont synthétisé une chimiothèque de 192 composés

de ce type.²⁴ La découverte de ligands actifs à la suite du criblage de ces molécules sur le récepteur cholecystokinine A a incité les chercheurs à synthétiser une plus grande chimiothèque, soit de 1680 composés 1,4-benzodiazépin-2-ones. Ces derniers ont été criblés sur différentes cibles telles que des récepteurs et des enzymes et c'est ainsi que des inhibiteurs de la pp60^{S-tyc} tyrosine kinase et des ligands qui bloquent une interaction ADN-anticorps auto-immunitaire impliquée dans le lupus érythémateux disséminé ont été identifiés.²⁵ Les benzodiazépines, selon la position des groupements fonctionnels sur le cycle et leur chiralité, peuvent mimer des structures en hélices α et différents tournants.^{26,27,28} Dans le domaine pharmaceutique, on les retrouve déjà dans un grand nombre d'applications médicales et de médicaments (Figure 7).

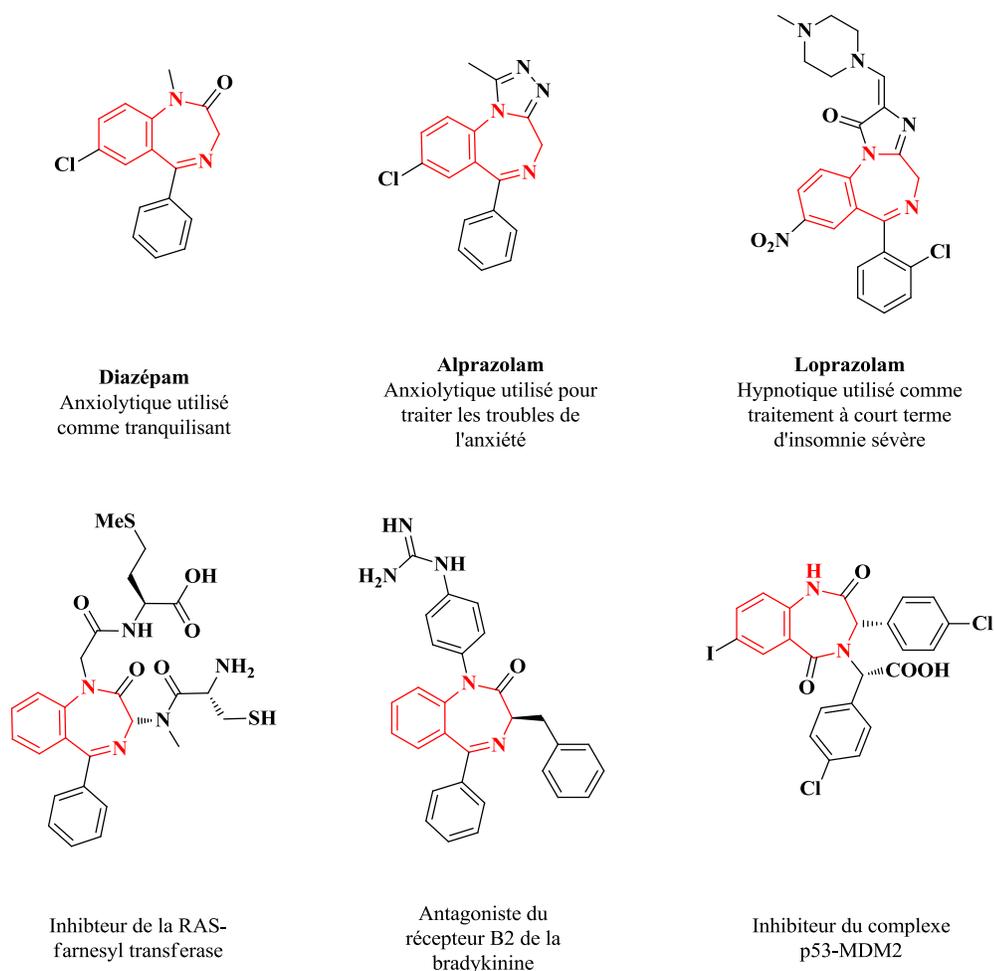


Figure 7. Exemples de benzodiazépines utilisées dans différentes classes de médicaments.

En plus des benzodiazépines, on retrouve plusieurs structures privilégiées différentes possédant des applications pharmaceutiques comme les biphényles, les pyridones, les purines trisubstituées, ainsi que les dicétopipérazines.^{22,23}

Parmi les quelques structures privilégiées connues et accessibles synthétiquement, nous nous sommes intéressés particulièrement aux hétérocycles diazépines et pipérazinones. En général, la synthèse de ces molécules nécessite plusieurs étapes et aucune stratégie de synthèse n'est suffisamment générale pour accéder à ces molécules en utilisant la même voie synthétique (Figure 8).^{29,30} Par conséquent, une grande variété de méthodes de synthèse différentes est habituellement utilisée pour accéder aux molécules d'une même famille. Ainsi, les multiples composés se retrouvent donc fréquemment dans des chimiothèques différentes. De plus, comme la synthèse de ces molécules est effectuée en plusieurs étapes, de nombreuses purifications sont nécessaires et diminuent, par le fait même, les rendements globaux, qui se situent entre moyens et bons.^{31,32}

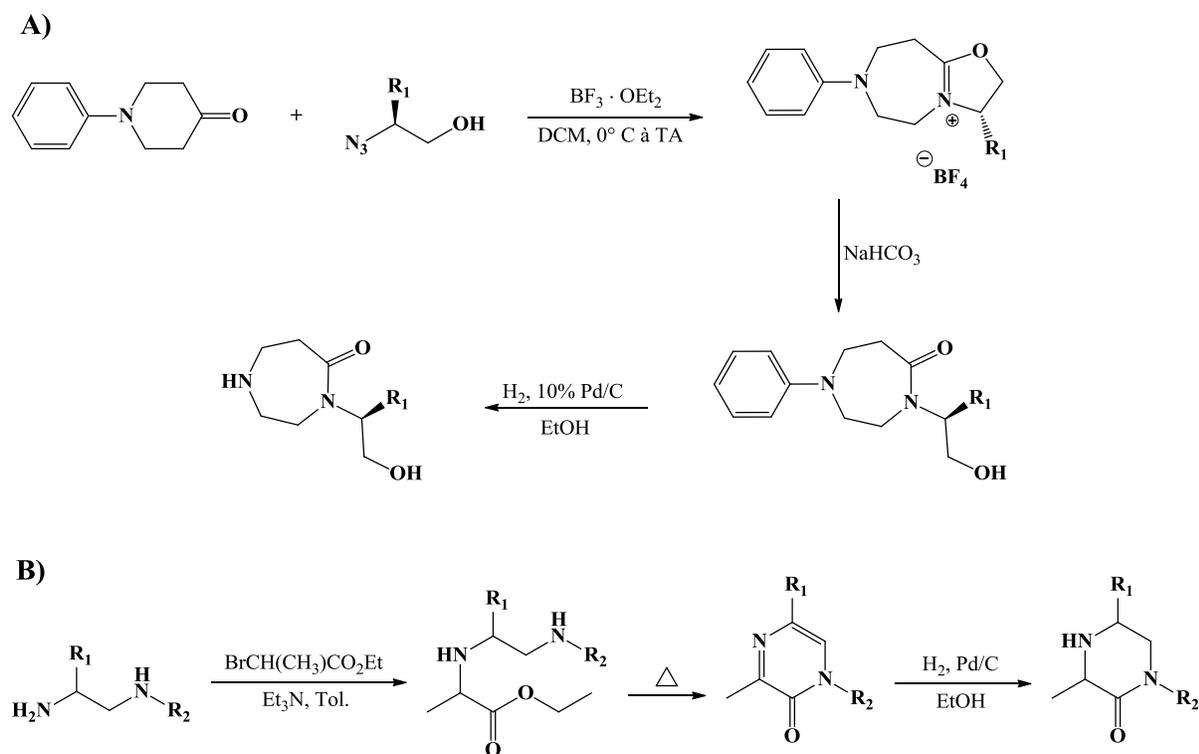
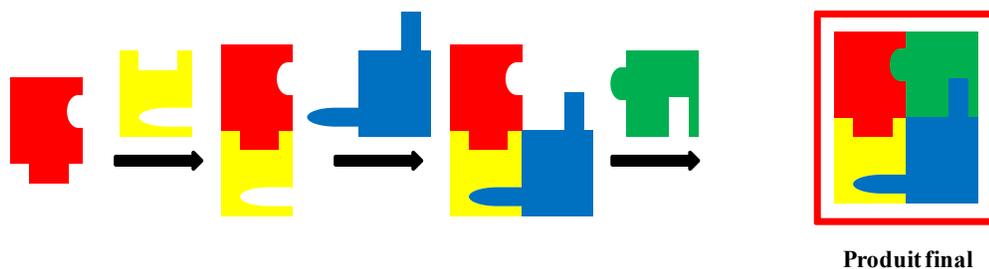


Figure 8. Exemples de synthèse de diazépines (A) et de pipérazinones (B).

1.2 Réactions multicomposantes (MCR)

De façon générale, la synthèse d'un composé est réalisée au moyen de plusieurs étapes successives, c'est-à-dire une étape à la fois et une après l'autre, ce qui en fait une séquence linéaire de transformations chimiques indépendantes. Une réaction multicomposante (MCR), quant à elle, est un processus permettant de combiner un minimum de trois composés de départ en une seule étape de synthèse pour conduire à une molécule finale complexe (Figure 9).³³ Dans ce type de réaction, les composés de départ réagissent ensemble de façon séquentielle, ce qui permet d'obtenir un composé final qui incorpore la majorité des atomes initiaux. Ce type de réaction est très efficace puisqu'il permet d'atteindre, en un minimum d'étapes réactionnelles, une diversité et une complexité moléculaire sans avoir à isoler les intermédiaires (Figure 9). Cette approche de synthèse connaît actuellement un fort développement étant donné qu'elle nécessite moins d'étapes, ce qui permet d'économiser temps et argent et de la considérer parfois en chimie verte.

A) Synthèse linéaire traditionnelle



B) Synthèse par réaction multicomposante

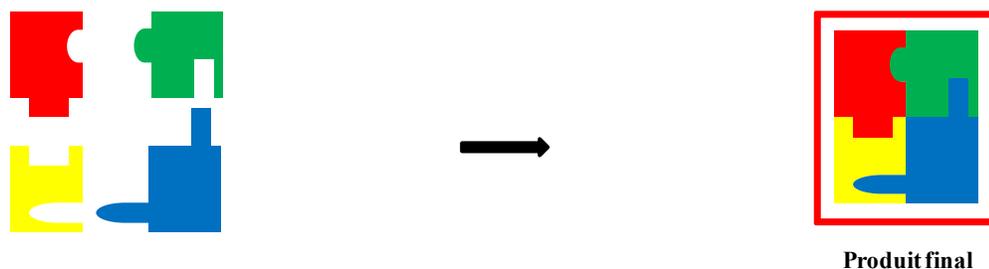
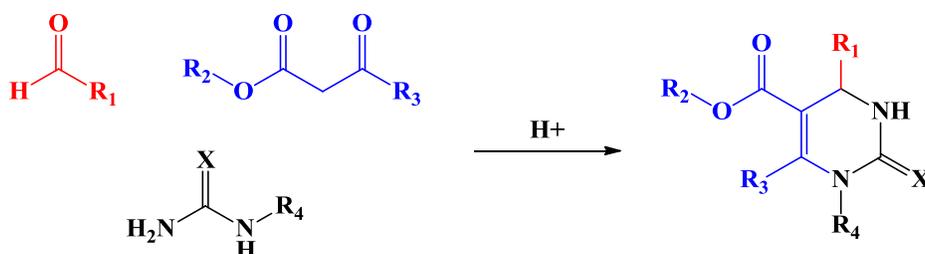


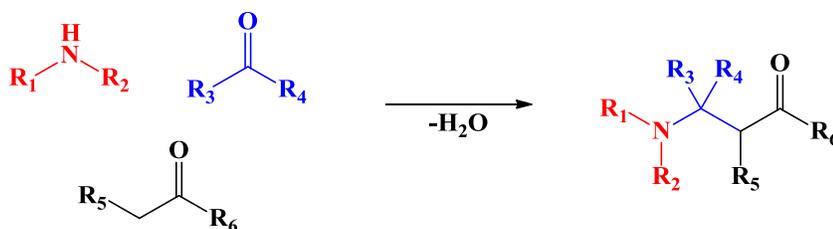
Figure 9. Schématisation d'une synthèse linéaire traditionnelle (A) versus une synthèse multicomposante MCR (B).

Plusieurs MCR, très utilisées aujourd'hui dans un nombre important de synthèses, ont été mises au point à la fin du 19^e siècle et au début du 20^e siècle comme les réactions de Biginelli,³⁴ de Mannich,³⁵ de Passerini, de Ugi, etc. (Figure 10). Mais ce n'est qu'à la fin du dernier siècle que ces réactions ont connu un regain d'intérêt avec l'avènement de la chimie combinatoire et la nécessité de développer de nouvelles technologies chimiques répondant aux exigences de réduction des coûts de production et de protection de l'environnement. Les MCR paraissent être un outil parfaitement adapté à la synthèse rapide de chimiothèques. Pour cela, les composés de départ doivent être facilement accessibles et chacun d'eux doit permettre d'introduire une diversité chimique.

A) Réaction de Biginelli



B) Réaction de Mannich



C) Réaction de Passerini

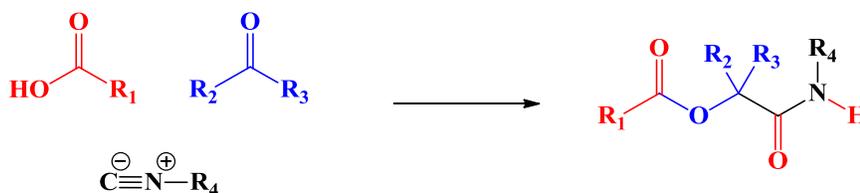


Figure 10. Exemples de réaction multicomposante.

1.2.1 Réaction de Ugi

Ivar Karl Ugi était un chimiste allemand d'origine estonienne qui a fait une contribution majeure dans une variété de domaines scientifiques, y compris la chimie organique. Il a publié plus de 300 articles scientifiques et plusieurs livres dont de nombreux traitant des MCR et de la réactivité des isonitriles.³⁶ En 1959, il a décrit pour la première fois une MCR impliquant quatre réactifs de départ différents et menant à la formation d'un composé bis-amide. Plus tard, cette réaction a été nommée la réaction de Ugi (U-4CR). Un grand nombre de variantes de la réaction ont également été mises au point par Ugi dans les années 60.

La U-4CR est une MCR qui implique quatre composés de départ incluant une amine, un composé carbonyle (aldéhyde ou cétone), un acide carboxylique et un isonitrile permettant de générer un composé bis-amide.³⁷ La figure 11 décrit le mécanisme communément admis pour cette réaction.³⁸

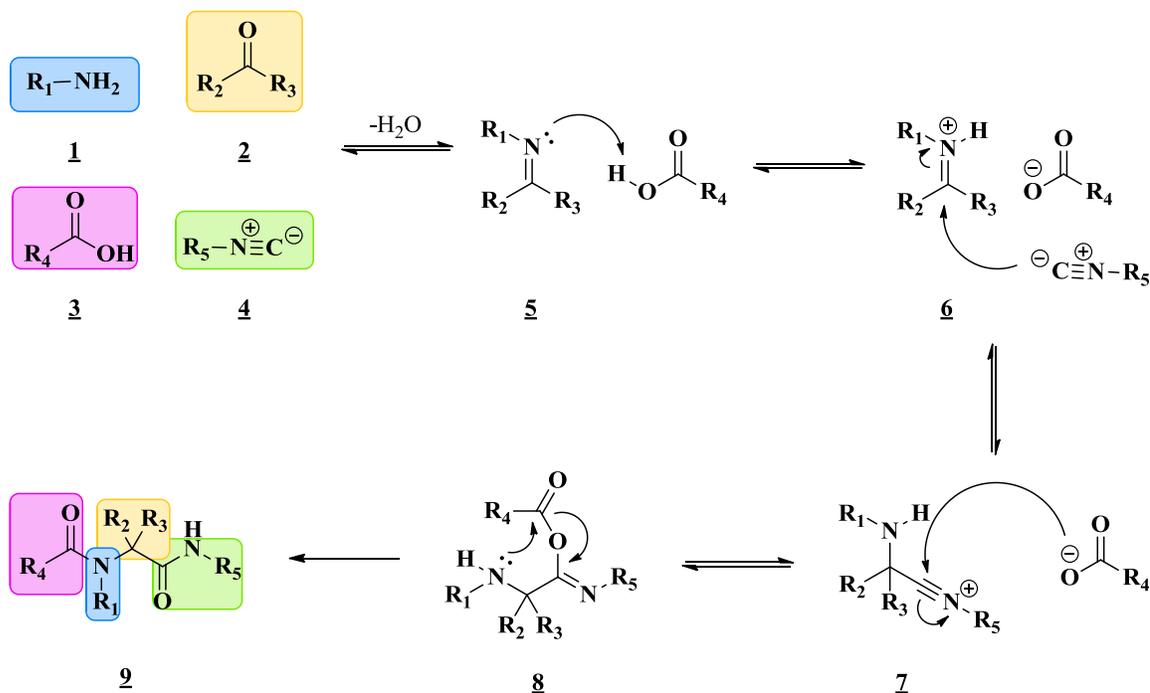


Figure 11. Schématisation du mécanisme de la U-4CR.

D'abord, l'amine (**1**) et le composé carbonylé (**2**) (aldéhyde ou cétone) se condensent pour former une imine (**5**). L'imine est ensuite activée par la déprotonation de l'acide carboxylique (**3**) pour former un ion iminium (**6**). Cet ion subit une attaque nucléophile sur son carbone électrophile par le carbone de l'isonitrile (**4**) pour aboutir à un dérivé intermédiaire nitrilium (**7**). Ce dérivé est ensuite piégé par l'acide carboxylique pour produire le composé intermédiaire **8**. Finalement, un réarrangement irréversible de Mumm a lieu dans lequel l'amine secondaire attaque l'ester activé pour former un lien amide et permet l'obtention du produit bis-amide final (**9**).

1.2.2 Conditions de réaction de la U-4CR

En accord avec le mécanisme présenté impliquant des intermédiaires ioniques, la U-4CR est généralement réalisée dans le méthanol (MeOH) puisqu'il présente des conditions de polarité et de solubilisation des réactifs adéquates. Effectivement, les solvants protiques polaires sont des solvants appropriés pour réaliser une U-4CR, donc les alcools comme l'éthanol (EtOH) et le 2,2,2-trifluoroéthanol (TFE) sont également des choix judicieux. Cependant, la solubilité d'un des réactifs de départ dans le MeOH peut poser un problème pour effectuer efficacement une U-4CR. Pour contourner ce problème, d'autres solvants et mélanges de solvants ont également été utilisés tels que CHCl₃/MeOH,³⁹ DCM/MeOH,⁴⁰ THF/MeOH,⁴¹ le DMSO et DMSO/EtOH. Par contre, selon une publication de Cristau et *al.*, l'utilisation du DMF ne permet pas d'obtenir des résultats concluants.⁴² Par ailleurs, une accélération de la U-4CR lors de l'utilisation de l'eau a été observée.⁴³ De plus, en présence d'acide de Lewis ou de Brønsted, la U-4CR peut se produire dans des solvants apolaires comme le toluène.⁴²

Pour des raisons cinétiques, la réaction est généralement réalisée dans des conditions de hautes concentrations des produits de départ (0,5-2 M).⁴⁴ De prime abord, l'ordre de l'incorporation des différents réactifs de départ n'a pas vraiment d'importance. Par contre, en raison de la faible stabilité des isonitriles en milieu acide, l'ajout de l'isonitrile et de l'acide en l'absence du composé amine devrait être évité. De plus, il est bien reconnu que la préformation de l'imine (**5**) avec le composé carbonyle et l'amine avant d'ajouter les autres

réactifs permet souvent d'obtenir de meilleurs résultats. C'est pourquoi ces deux composés sont généralement ajoutés en premier. Cependant, le temps de formation reste variable dépendamment de la variété des composés. Ainsi, certains chercheurs indiquent un temps de formation de l'imine de 30 minutes alors que d'autres mentionnent des temps allant jusqu'à cinq heures.

1.2.3 Avantages de la U-4CR

La U-4CR présente les avantages des MCR en permettant de synthétiser un produit final en une seule étape. Cette réaction crée plusieurs liaisons séquentiellement, dans le même milieu réactionnel, et ce, sans purification nécessaire des intermédiaires. Ces derniers n'étant pas isolés, les étapes de purification habituelles, qui consomment énormément de solvants organiques, sont restreintes, ce qui diminue le coût de production et par le fait même, un gain de temps est également apporté.

De plus, la réaction comprend quatre réactifs de départ simples qui sont en général disponibles commercialement, et ce, en grande quantité. Ce faisant, la variété et la quantité des composés disponibles permettent d'obtenir une grande variété de molécules fonctionnellement et structuralement différentes et de générer rapidement une grande diversité moléculaire.

Par ailleurs, la U-4CR répond à un concept d'économie d'atomes puisqu'elle permet de maximiser l'incorporation des diverses fonctionnalités dans le produit final. Effectivement, cette réaction offre la possibilité d'atteindre en une seule étape des prototypes moléculaires très complexes qui incorporent les différents composés de départ.

Par surcroît, le protocole expérimental simple de la U-4CR s'adapte parfaitement à une synthèse automatisée, ce qui se révèle fort utile lors de la préparation d'une chimiothèque pour les criblages pharmacologiques à haut débit nécessaires à la recherche de nouveaux agents thérapeutiques.

1.2.4 Désavantage de la U-4CR

La U-4CR est une méthode de synthèse très intéressante puisqu'elle permet de générer rapidement des composés complexes. Par contre, la réaction comporte également des désavantages qui sont non négligeables.

L'isonitrile

D'abord, un des composés de départ, l'isonitrile, est beaucoup plus restreint au niveau commercial que les autres composés, ce qui limite la diversité. En fait, on en retrouve tout au plus 20 différents, puisque ces composés ont longtemps été mis à l'écart.⁴⁵ Une des raisons de cette mise à l'écart est leur odeur extrêmement désagréable très caractéristique.⁴⁶

Le temps de réaction

Même s'il y a quelques U-4CR connues pour réagir rapidement,⁴⁷ cette réaction est reconnue pour nécessiter de long temps de réaction. Sur support solide, les temps de réaction varient entre 24 et 72 heures.^{48,49}

La stéréochimie

Lors de la U-4CR, un centre asymétrique est créé, ce qui induit un composé final chiral. Différentes stratégies ont été explorées afin de réaliser une U-4CR diastéréosélective, mais les succès sont limités. Les stratégies exploitées sont d'utiliser un composé chiral parmi les quatre réactifs de départ. Il a été démontré que l'utilisation d'un isonitrile ou d'un acide carboxylique chiral ne permet pas d'obtenir une stéréosélectivité lors de la U-4CR.^{50,51} De plus, de très faibles stéréosélectivités ont été obtenues avec différents aldéhydes qui possédaient un centre asymétrique en position α .

Toutefois, l'amine chirale est le seul composé capable d'induire une diastéréosélectivité appréciable lors de la U-4CR.⁵² Des alpha-ferrocénylamines chirales ont été utilisées avec un certain succès, mais les dérivés les plus utiles ont été les glucosylamines. Par exemple, l'utilisation de la 2,3,4,6-tétra-*O*-pivaloyl- β -D-galactopyranosylamine (**10**, Figure 12) dans la U-4CR pour former des dérivés *N*-formylé d'acides α -D-aminés à partir d'acides α -D-aminés permet d'obtenir un excès énantiomérique de plus de 90 %.^{53,54}

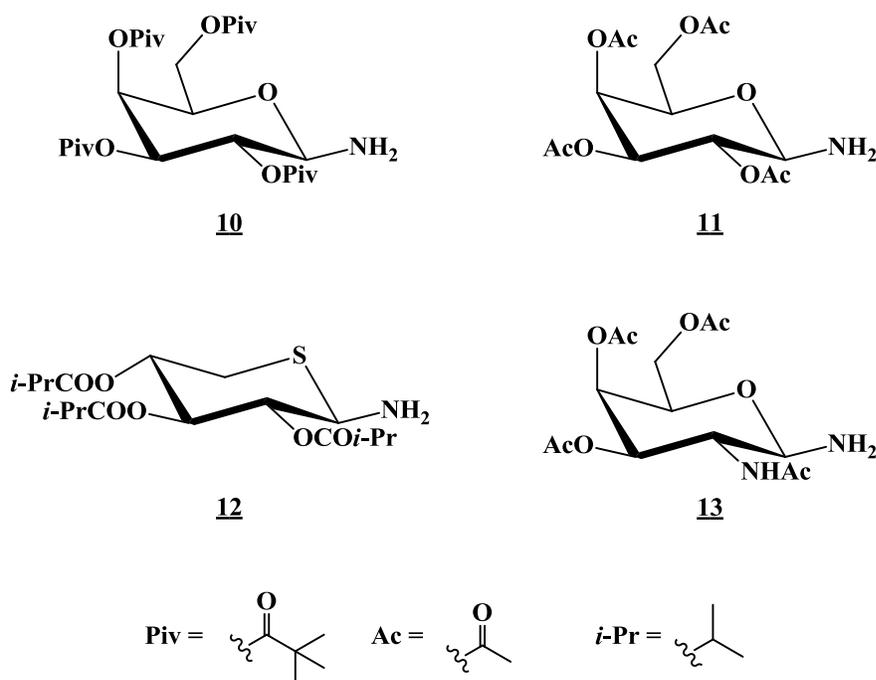


Figure 12. Amines chirales énantiopures pour la U-4CR.

De surcroît, la 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyle- β -D-galactopyranosylamine⁵⁵ (**11**) et la 2-acétamido-3,4,6-tri-*O*-acétyle- β -D-glucopyranosylamine⁵⁶ (**12**) utilisées comme amine chirale dans la U-4CR permettent d'obtenir des produits de Ugi avec un excès diastéréoisomérique de 99 %. Finalement, l'utilisation du 1-amino-5-désoxy-5-thio-2,3,4-*O*-isobutanoyl- β -D-xylopyranose (**13**) a été rapportée comme étant un composé chirale efficace pour obtenir un produit de Ugi de configuration *R* avec un rendement de 92 % et un excès diastéréoisomérique de 92 %.⁵⁷

L'utilisation de la 2,3,4,6-tétra-O-pivaloyl-D-galactopyranosylamine (**10**) dans la U-4CR est illustrée à la figure 13. La réaction entre le glucosylamine, l'acide formique et différents aldéhydes et isonitriles dans le THF à -20°C en présence de chlorure de zinc (ZnCl₂) a conduit à des produits finaux (**14**) avec d'excellents rendements et de bonnes diastéréosélectivités. Le composé de Ugi formé est ensuite hydrolysé avec formation d'un acide aminé de configuration *R* (**15**). Le 2,3,4,6-tétra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranose (**16**) peut aussi être reconverti en 2,3,4,6-tétra-O-pivaloyl-D-galactopyranosylamine (**10**).

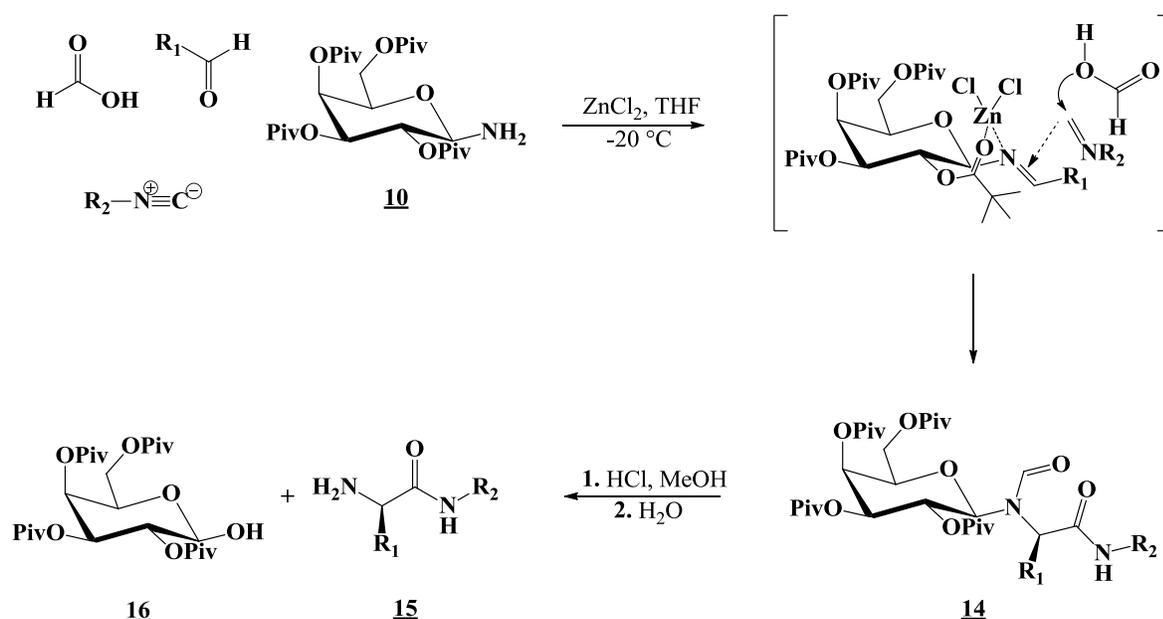


Figure 13. Exemple de l'utilisation de la 2,3,4,6-tétra-O-pivaloyl-D-galactopyranosylamine dans une U-4CR pour générer un composé chiral énantiomériquement enrichi.

La synthèse d'hétérocycles

La réaction pose également un problème pour ce qui est de la synthèse d'hétérocycles puisque la réaction traditionnelle génère des produits finaux linéaires. Plusieurs stratégies de cyclisation post-Ugi sont actuellement utilisées comme la Ugi/déprotection/cyclisation⁵⁸ (UDC), la Ugi/Heck,⁵⁹ la Ugi/Diels-Alder,⁶⁰ etc. Par contre, toutes ces stratégies post-Ugi nécessitent, évidemment, des étapes de synthèse supplémentaires ce qui implique d'autres

étapes de purification et un moins bon rendement global au final. De plus, les stratégies de cyclisation connues nécessitent toujours une contrainte supplémentaire dans le choix des composés de départ, ce qui limite la variété des produits finaux. Par surcroît, les méthodes de cyclisation post-Ugi requièrent généralement des conditions rigoureuses ce que les chimistes tentent généralement d'éviter.⁶¹ Par exemple, la UDC nécessite un composé de départ avec un groupement BOC (Figure 14). De plus, après la formation du composé bis-amide (**17**), un clivage du groupement BOC est nécessaire pour former une pipérazinedione (**18**), ce qui engendre une étape supplémentaire.

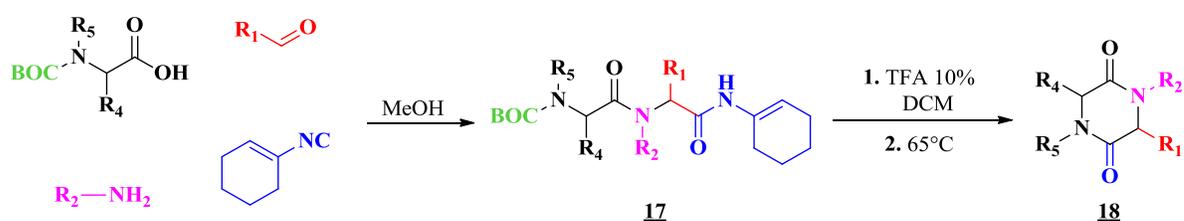


Figure 14. Exemple de UDC.

1.2.5 U-4CR sur support solide

Depuis l'introduction du support solide par Merrifield en 1963 pour effectuer des synthèses peptidiques,⁶² la synthèse sur support solide a connu des progrès considérables, entre autres, avec l'introduction de la chimie combinatoire. Un support solide est une bille poreuse de polymère insoluble dans le solvant et inerte dans les conditions de la synthèse. De plus, ces polymères ont la particularité de gonfler dans certains solvants organiques ou aqueux permettant une diffusion des réactifs à l'intérieur des billes. La synthèse sur support solide, consiste à immobiliser un des réactifs sur le polymère insoluble par liaison covalente puis de faire réagir un autre réactif avec celui qui est attaché à la résine. Le produit résultant de la réaction demeure fixé au support solide. Il est ensuite possible de faire plusieurs réactions consécutives pour obtenir le produit final désiré.

Cette méthode de synthèse permet donc de simplifier grandement les étapes de purification puisqu'il est possible d'éliminer les réactifs excédentaires par simple filtration. Ces lavages permettent d'augmenter significativement les rendements d'une réaction, car un excès de réactifs peut être utilisé pour saturer les groupements fonctionnalisés sur le support solide.

Comme la U-4CR nécessite quatre réactifs de départ, il est théoriquement possible d'exploiter les avantages de la synthèse sur support solide pour obtenir les produits désirés. Pour ce faire, le support solide doit porter un groupement fonctionnel impliqué dans la U-4CR sur lequel viennent réagir les autres réactifs de la U-4CR. La première U-4CR sur support solide rapportée impliquait une fonction isonitrile sur la résine de Wang (Figure 15).⁶³ Le support solide isonitrile (**19**) a été généré à partir d'une fonction amine d'un acide aminé attaché à la résine de Wang, dont le point d'ancrage est une fonction ester. En synthétisant la fonction isonitrile sur un support solide, il est possible d'augmenter considérablement la diversité des composés isonitriles et surtout d'éliminer complètement le problème d'émanation d'odeurs désagréables associées aux isonitriles.

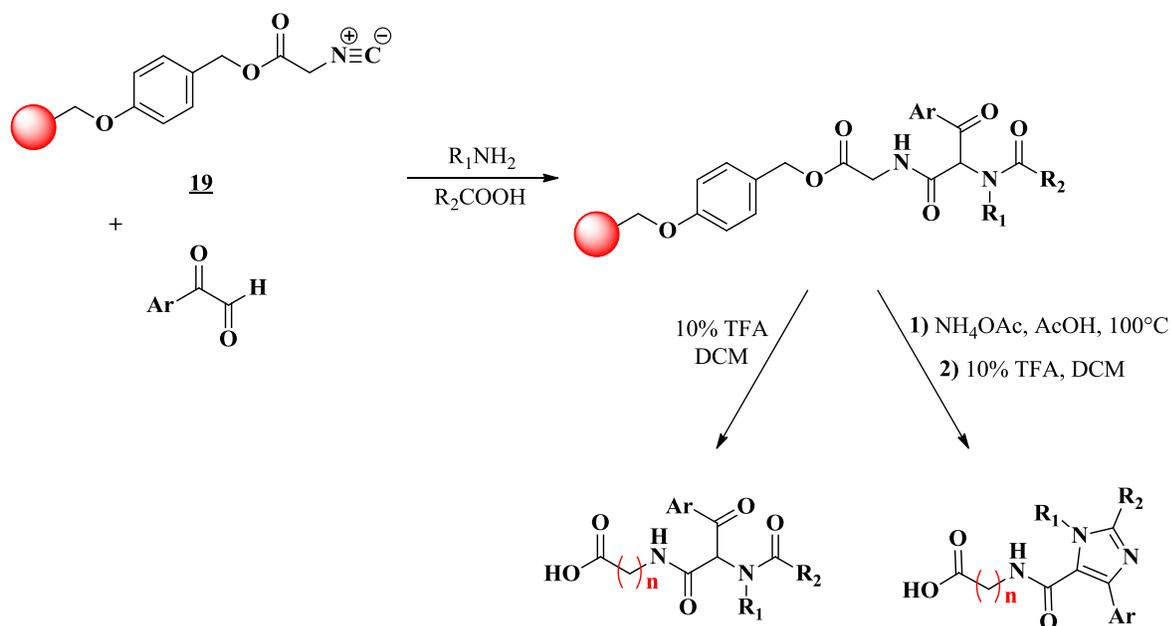


Figure 15. Exemple de la première U-4CR réalisée sur support solide décrite dans la littérature.⁶³

Plusieurs U-4CR ont également été réalisées avec une fonction amine comme point d'ancrage (Figure 16). Un des avantages d'utiliser une résine avec une fonction amine est qu'il est possible d'effectuer facilement une synthèse peptidique avec plusieurs acides aminés avant d'effectuer la U-4CR. Il y a donc une possibilité presque infinie de variations de composés. De plus, il existe plusieurs types de résine qui possèdent un point d'ancrage amine, ce qui permet un vaste choix selon les différentes conditions de relargage ou selon les réactions envisagées susceptibles d'être incompatibles. À titre d'exemple, la figure 16 illustre des travaux d'une réaction de Ugi sur un support solide portant une fonction amine.⁶⁴ Un composé bis-amide (**20**) est généré après le clivage de la résine.

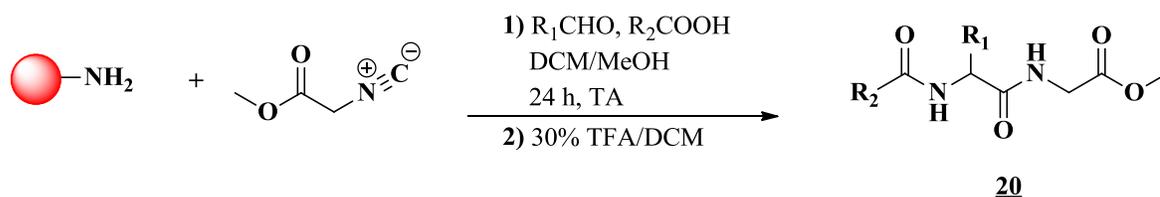


Figure 16. Exemple d'une U-4CR sur un support solide fonctionnalisé avec une amine.

Bien que les réactions sur support solide soient avantageuses pour ce qui est des rendements et de la facilité de purification, il n'en reste pas moins que cette stratégie de synthèse présente également des inconvénients. D'abord, le support solide apporte certaines restrictions au niveau des solvants puisqu'il est important d'utiliser un solvant qui solubilise les réactifs de départ tout en permettant le gonflement de la résine. Les solvants habituellement utilisés pour obtenir un gonflement approprié sur un support solide polystyrène sont le DMF, le NMP, le THF et le DCM. D'autres solvants comme le MeOH peuvent conduire à un rétrécissement et une contraction de la matrice solide et empêcher la bonne pénétration des réactifs à l'intérieur des billes.⁶⁵ De plus, la synthèse sur support solide connaît une contrainte de température. Par exemple, dans le cas d'une résine polystyrène réticulée à 1 % avec du divinylbenzène, la température de transition vitreuse se situe autour de 100°C. La température de transition vitreuse est la température à laquelle les

caractéristiques physico-chimiques de la résine changent. Il est donc impossible d'atteindre des températures au-delà de 100°C, sous peine de dénaturer le support solide. Finalement, les méthodes de contrôles pendant la synthèse sont limitées. La résonance magnétique nucléaire et la chromatographie liquide habituellement utilisées pour la caractérisation et le calcul de rendement ne sont pas possibles lors d'une synthèse sur support solide. En fait, il n'est possible d'analyser les composés qu'une fois le produit relâché de la résine. Par contre, cela implique des étapes supplémentaires. La spectroscopie infrarouge permet de faire une analyse qualitative, mais ce n'est pas la méthode d'analyse la plus précise qui soit.

1.2.6 U-4CR avec des composés bifonctionnels

Une stratégie pour obtenir des composés hétérocycliques via la U-4CR en outrepassant les désavantages de la cyclisation post-Ugi consiste à utiliser des composés de départ bifonctionnels. Cette méthode permet de produire des composés hétérocycliques en une seule étape en faisant réagir trois composants à quatre centres (**U-3CR/4**) (Figure 17). Par exemple, plusieurs groupes de recherche ont rapporté l'utilisation d'acides β -aminés dans une U-3CR/4 pour préparer des β -lactames (**21**, Figure 17).

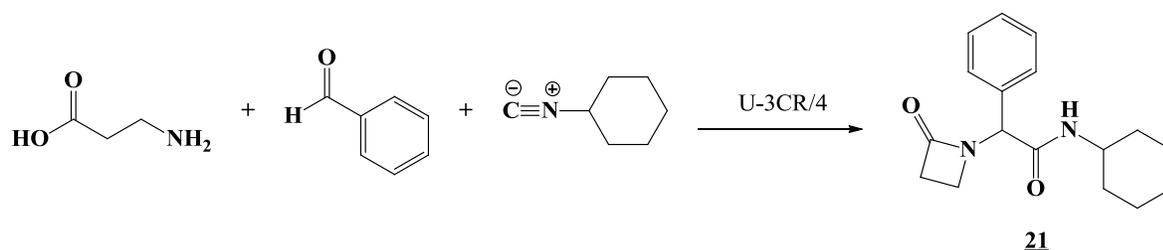


Figure 17. Exemple de U-3CR/4 avec un acide β -aminé.

Le concept de l'approche bifonctionnelle consiste en la conception d'une molécule intégrant deux des quatre fonctions nécessaires à la U-4CR.⁶⁶ Théoriquement, six combinaisons de composés bifonctionnels sont possibles pour générer six structures

différentes (Figure 18). Par contre, on ne retrouve dans la littérature que trois familles de composés bifonctionnels qui ont été exploitées dans des réactions U-3CR/4 pour générer des composés hétérocycliques: les amino-cétones⁶⁷ (A), les céto-acides^{68,69,70} (B) et les aminoacides^{71,72,73} (D).

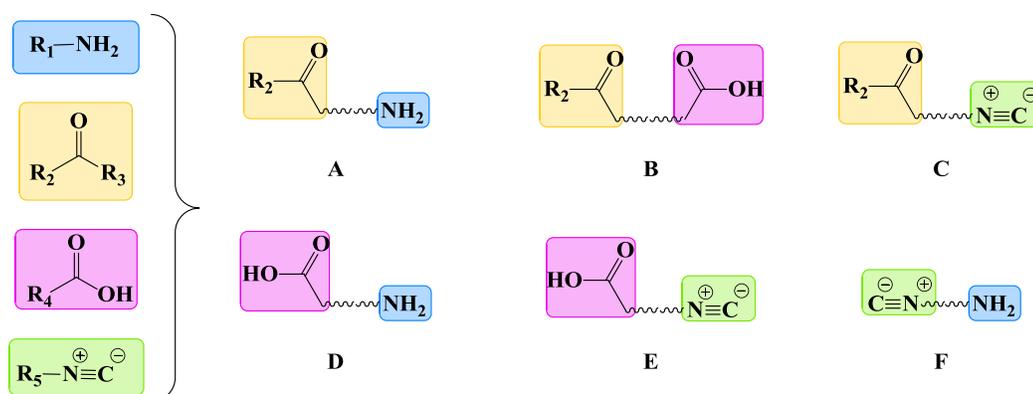


Figure 18. Composés bifonctionnels pour la U-4CR.

Selon le réactif bifonctionnel utilisé dans la U-4CR, des composés hétérocycliques de structures complètement différentes peuvent être générés (Figure 19).

Étant donné le potentiel peptidomimétique des composés hétérocycliques et l'importante versatilité de la U-4CR, l'exploitation de cette réaction pour produire des chimiothèques à haute diversité moléculaire représente un sujet de recherche fort intéressant. L'utilisation judicieuse de la U-4CR, qui est capable de créer plusieurs liaisons en une seule étape, peut réduire de façon significative les étapes nécessaires pour la préparation de produits cibles et permettre de générer rapidement des chimiothèques possédant une haute diversité structurale et fonctionnelle. Par ailleurs, l'utilisation de produits de départ bifonctionnels pourrait permettre l'accessibilité à des prototypes moléculaires privilégiés diversifiés pour optimiser et accélérer le processus de découverte et développement d'agents thérapeutiques.

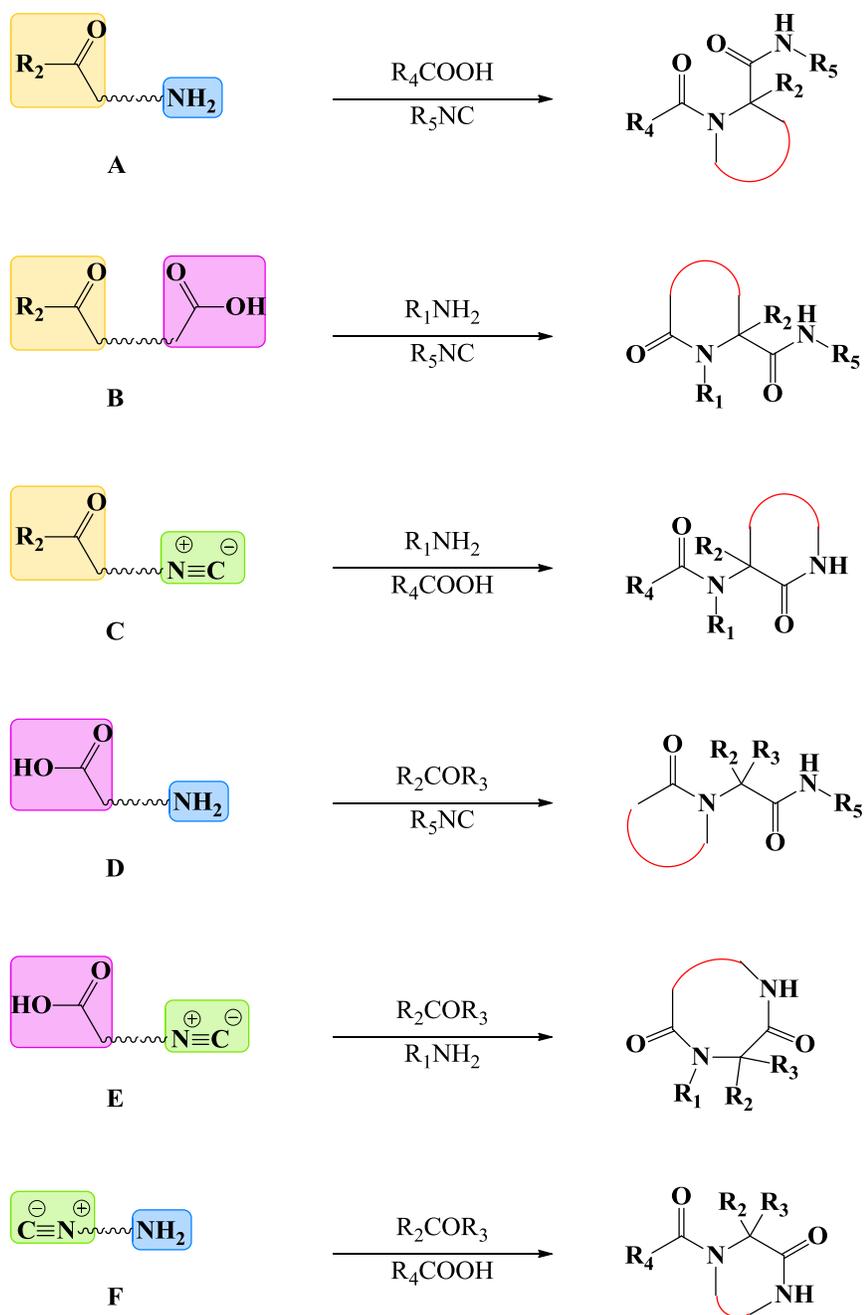


Figure 19. Hétérocycles formés à partir des différents composés bifonctionnels.

Chapitre 2 :
Hypothèse de travail et objectifs

2.1 Hypothèse de travail

C'est dans l'optique de générer et de cribler des chimiothèques à haute diversité moléculaire pour l'identification d'inhibiteurs d'IPP d'intérêt thérapeutique que le projet a été mis sur pied. En se basant sur la nature de la surface d'interaction des IPP, la capacité à mimer des structures secondaires de protéines impliquées dans la reconnaissance moléculaire est essentielle pour le développement d'inhibiteurs des IPP. Avec la possibilité d'inhiber l'interaction en bloquant un « *hot spot* » avec de petites molécules, nous nous sommes intéressés à l'utilisation d'hétérocycles peptidomimétiques, dans des chimiothèques, pour l'identification d'inhibiteurs d'IPP à la suite de criblages à haut débit. Pour la préparation de chimiothèques à base de structures privilégiées peptidomimétiques, nous avons choisi les MCR. Cette approche permet la synthèse de plusieurs prototypes moléculaires à l'intérieur d'une chimiothèque en une seule et même étape. De cette façon, la diversité structurale, en plus de la diversité fonctionnelle, peut être explorée, augmentant significativement la diversité moléculaire ainsi que la chance de trouver un inhibiteur sélectif.

La U-4CR est une MCR qui connaît actuellement un fort succès. Son potentiel pour la préparation de chimiothèques à haute diversité moléculaires est extrêmement intéressant. Cependant elle comporte certains désavantages importants. D'abord, la variété et la disponibilité commerciale restreinte des dérivés isonitriles et leur odeur nauséabonde sont des obstacles importants à prendre en considération. Pour contourner les problèmes liés aux composés isonitriles, la stratégie proposée consiste à générer et à utiliser des dérivés isonitriles sur support solide. Cette approche permet d'éliminer les odeurs, de simplifier la purification et d'augmenter significativement la diversité disponible des isonitriles.

Par ailleurs, comme la voie classique conduit à des produits linéaires, il est nécessaire d'utiliser une stratégie de cyclisation. Par contre, les stratégies de cyclisation post-Ugi requièrent des étapes supplémentaires, des composés chimiques moins disponibles, des conditions rigoureuses et elles génèrent parfois des produits secondaires de réarrangement. La stratégie suggérée pour obtenir des composés hétérocycliques via la U-4CR en outrepassant les désavantages de la cyclisation post-Ugi consiste à utiliser des composés

bifonctionnels. Il serait alors possible de produire une grande variété de composés hétérocycliques en une seule étape sur support solide.

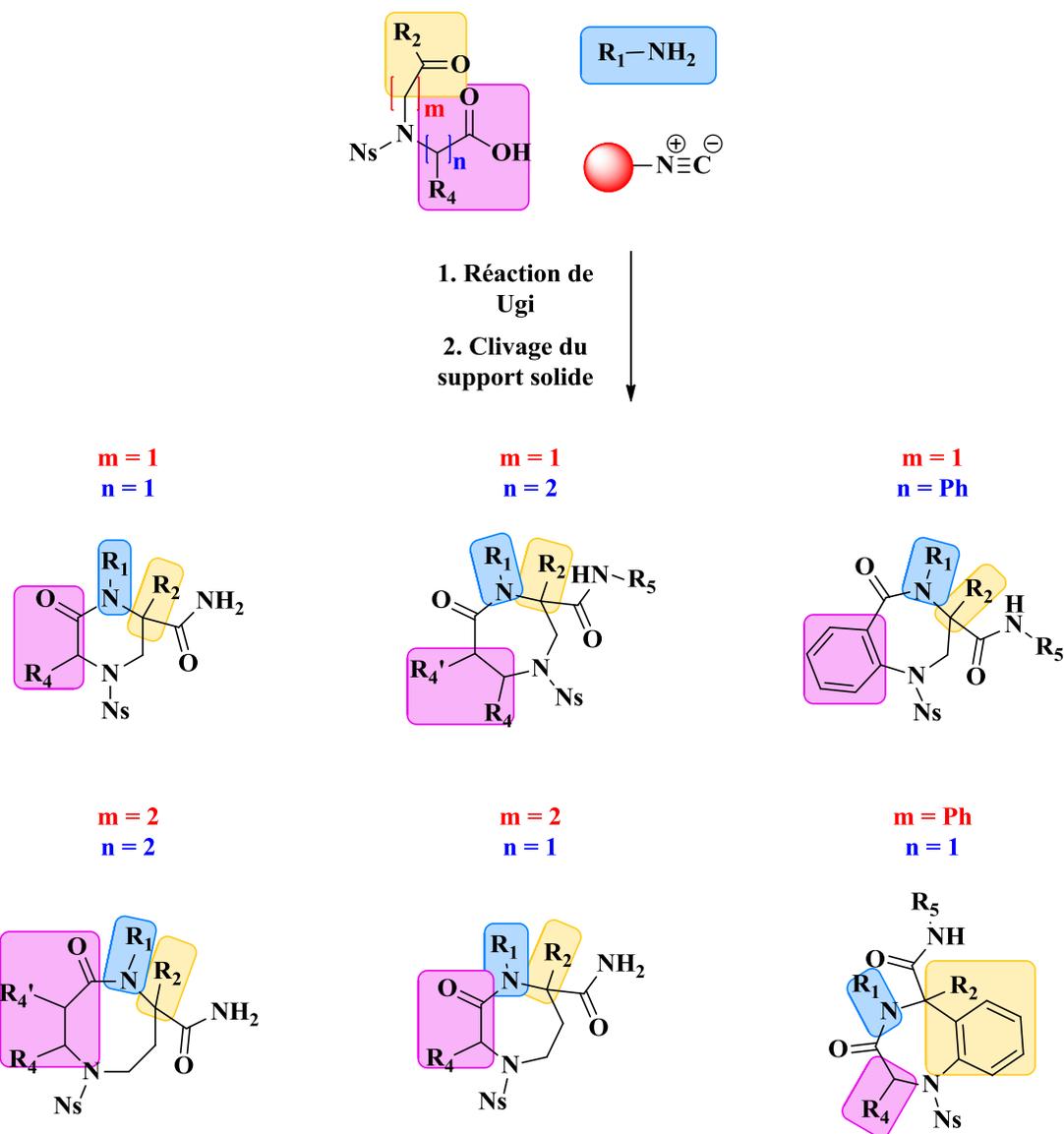


Figure 20. Approche proposée dans le présent projet de recherche pour la synthèse d'hétérocycles sur support solide avec la U-4CR et schématisation de la grande diversité de cycles accessibles par simple modification des monomères.

Dans le cadre du présent projet de recherche, le précurseur bifonctionnel sélectionné combine la fonction acide carboxylique et la fonction carbonyle. La préparation polyvalente de ce précurseur bifonctionnel et la disponibilité d'une grande variété de réactifs de départ permettront de générer une vaste gamme d'hétérocycles de différentes tailles. De plus, la présence d'un groupement protecteur sur l'azote de l'acide aminé offre l'opportunité d'ajouter, post-Ugi et sur support solide, un groupement de diversité supplémentaire.

L'approche proposée pour préparer des chimiothèques à haute diversité moléculaire est d'utiliser la U-4CR sur support solide avec un précurseur bifonctionnel pour la synthèse d'une grande variété de composés hétérocycliques de différentes tailles (Figure 20).

2.2 Objectifs

L'objectif principal du projet de recherche présenté dans ce mémoire était de développer une nouvelle méthode de synthèse sur support solide pour la préparation d'hétérocycles peptidomimétiques par MCR de type Ugi via une approche bifonctionnelle (Figure 19).

Afin de mener à terme le projet de recherche, des objectifs spécifiques ont été ciblés :

1. Préparer un support solide portant une fonction isonitrile;
2. Synthétiser des composés bifonctionnels céto-acides;
3. Optimiser la U-4CR sur support solide;
4. Générer des hétérocycles sur le support solide isonitrile avec des composés bifonctionnels dans les conditions optimisées pour la U-4CR;
5. Préparer une chimiothèque à haute diversité moléculaire.

Chapitre 3 :
Préparation du support solide isonitrile

3.1 Stratégie de synthèse du support solide isonitrile

Les isonitriles possèdent une odeur particulière très nauséabonde qui limite et complique leur utilisation dans un laboratoire. De plus, la diversité disponible commercialement est très limitée. Pour contourner ces problèmes, nous nous sommes intéressés à leur préparation et utilisation sur support solide. Cette approche permet d'éliminer le problème d'odeur et, du même coup, d'augmenter significativement la diversité accessible pour l'isonitrile. En effet, comme ils sont formés à partir d'une amine, il suffit d'attacher une molécule portant une fonction amine au support solide pour générer le groupement isonitrile. Les possibilités deviennent donc presque infinies.

La stratégie utilisée consiste à synthétiser la fonction isonitrile en deux étapes à partir d'un support solide ayant une fonction amine (Figure 21). La première étape est une formylation de l'amine afin d'obtenir une fonction formamide. Par la suite, cette fonction est déshydratée par une α -élimination pour obtenir la fonction isonitrile recherchée. Quelques groupes de recherche ont déjà réalisé ce type de résine, et parmi les différentes méthodes, deux voies de synthèses ont été retenues : la synthèse proposée par West et *al.*⁷⁴ et celle de Mitsuya et *al.*⁷⁵

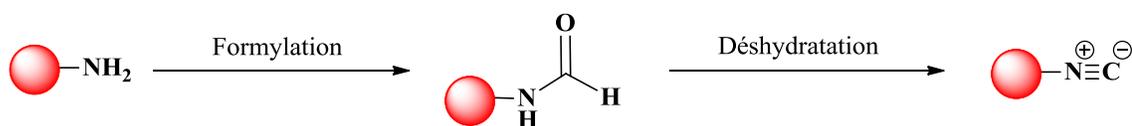


Figure 21. Stratégie et étapes pour la synthèse d'un support solide isonitrile.

3.2 Choix et préparation des supports solides de départ

Dans un premier temps, il est nécessaire de choisir une résine dont l'ancrage porte une amine primaire ou permet d'attacher une molécule qui possède une fonction amine. Il est également important de faire un choix en fonction des réactions qui seront réalisées avec la

résine, soient la formylation et la déshydratation afin que la résine « résiste » aux différentes conditions. Finalement, il faut tenir compte du type de clivage de la résine, puisque certaines résines vont nécessiter des conditions de relargage plus rigoureuses que d'autres.

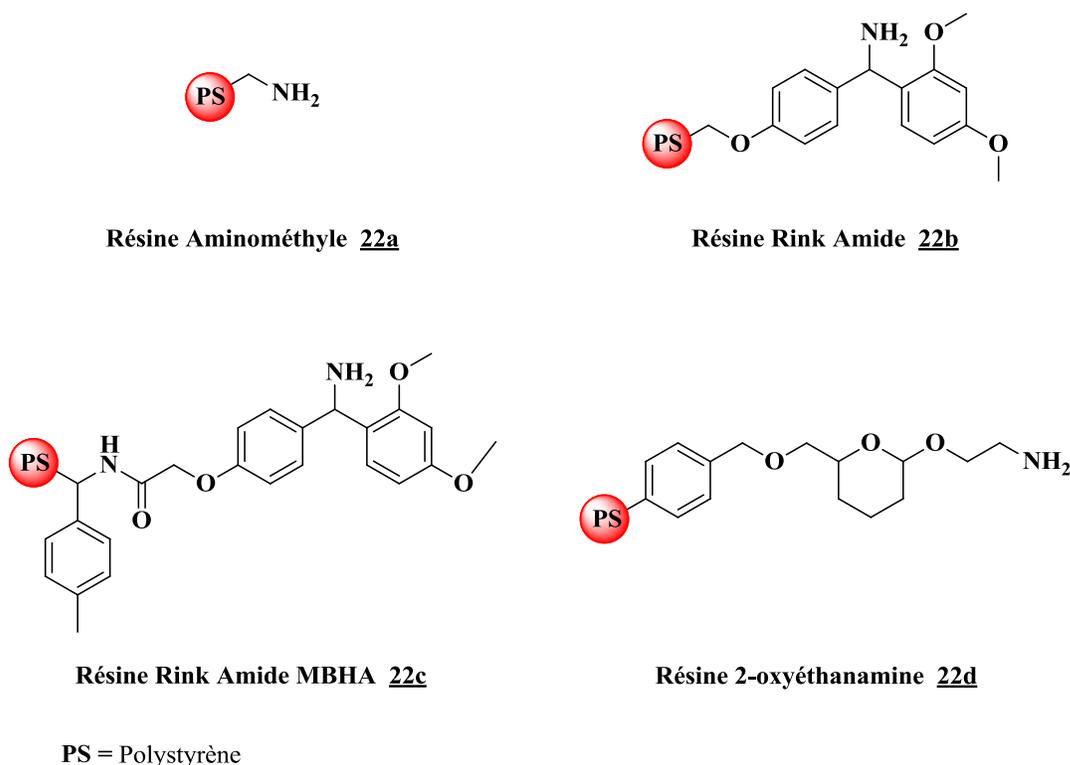


Figure 22. Différentes résines utilisées pour la préparation du support solide isonitrile.

Parmi les très nombreuses résines disponibles, nous avons opté pour trois résines différentes qui répondent aux exigences mentionnées plus tôt pour tester la formation de l'isonitrile et pour réaliser la U-4CR sur support solide : les résines Rink Amide, DHP (3,4-dihydropyran-2-yl-méthoxyméthyl polystyrène) et aminométhyle. Dans un premier temps, puisque le type de résine que l'on retrouve dans les publications de références sont des résines de type Rink Amide, nous les avons testées en premier. L'ancrage Rink est un dérivé 2,4-diméthoxybenzhydrylamine qui est attaché à la matrice polymérique par un lien éther en position 4' (Figure 22). Dans le premier type, l'ancrage Rink Amide est

directement lié à la résine, on parle ici de la résine Rink Amide (**22b**).⁷⁶ Dans le deuxième type, l'ancrage Rink Amide est attaché à une résine fonctionnalisée par une amine, via un lien amide, on parle ici de la Rink Amide MBHA (**22c**).^{77,78,79} La résine Rink Amide est connue pour être plus sensible aux acides, donc elle permet des conditions de relargage relativement douces (10-20% TFA), tandis que la résine MBHA nécessite des conditions plus robustes (95 % TFA). L'amine des résines Rink Amide est protégée par le groupement protecteur 9-fluorényl méthoxycarbone (Fmoc) et doit donc être préalablement déprotégée en utilisant une solution 20 % pipéridine dans le DMF pour générer l'amine primaire libre.

Nous avons également choisi la résine aminométhyle (**22a**) à des fins d'analyses qualitatives. Cette résine présente un groupement amine directement lié au polystyrène et l'absence de groupements fonctionnels supplémentaires rend la caractérisation beaucoup plus commode tout en facilitant l'observation des modifications chimiques. Par contre, cette résine nécessite des conditions de relargage beaucoup trop ardues (HF) pour effectuer la synthèse de notre chimiothèque.

La résine 2-oxyéthanamine DHP (**22d**) était également une résine intéressante à tester. En effet, la résine DHP (**25**) résiste aux conditions de réactions qui seront utilisées pour la fonctionnalisation en isonitrile et pour la U-4CR. Par contre, comme la résine DHP (**25**) de départ ne porte pas de fonction amine, elle doit donc être transformée pour y intégrer une fonction amine qui pourra ensuite être modifiée en fonction isonitrile.

3.2.1 Synthèse de la résine 2-oxyéthanamine DHP (**22d**)

La résine DHP (**25**) a été utilisée afin d'obtenir de meilleurs résultats lors du relargage et puisqu'elle ne possède pas de fonction amine primaire, une modification chimique a été effectuée sur le point d'ancrage afin d'obtenir une fonction amine qui pourra ensuite être convertie en fonction isonitrile en passant par la fonction formamide. Afin d'arriver à la résine DHP isonitrile, plusieurs nouvelles étapes ont été nécessaires (Figure 23).

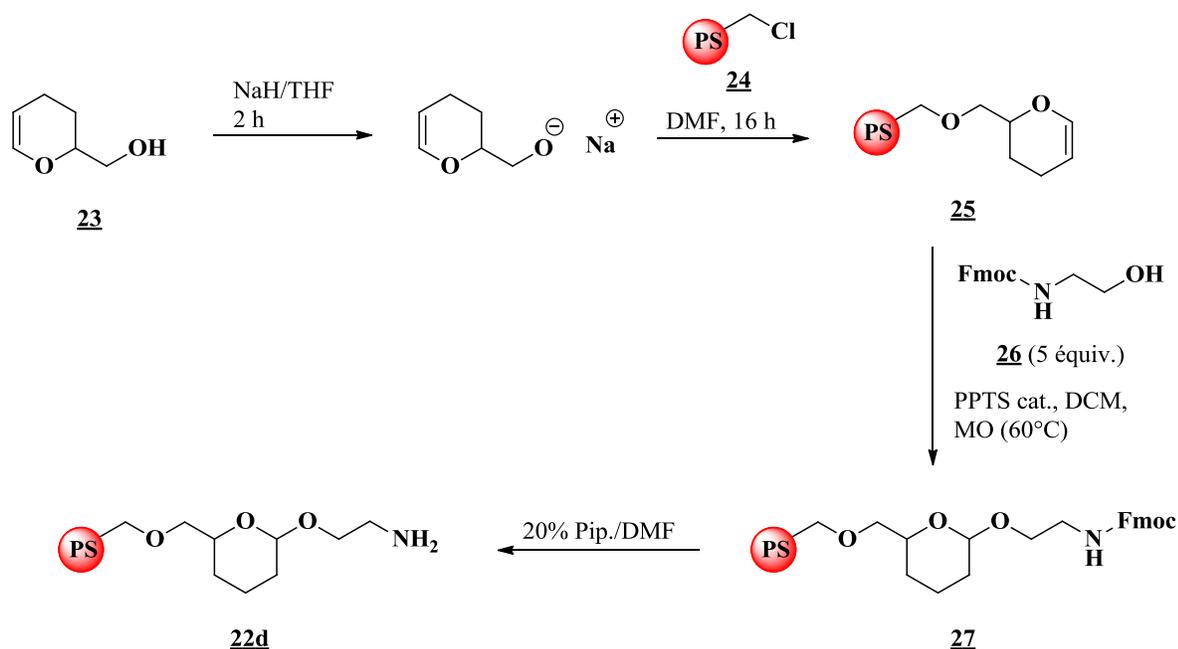


Figure 23. Synthèse de la résine 2-oxyéthanamine DHP (**22d**).

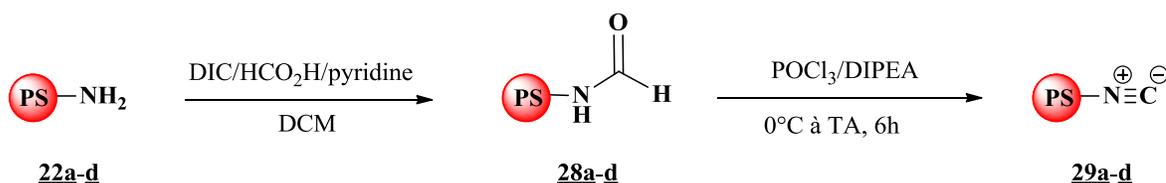
Comme la disponibilité commerciale de la résine DHP (**25**) de départ est très limitée, nous avons dû la préparer en laboratoire. Pour ce faire, la résine DHP (**25**) a été préparée à partir de la résine de Merrifield (**24**) (chlorométhyl-polystyrène) par réaction avec l'alkoxyde sodique du 3,4-dihydro-2H-pyran-2-yl méthanol (**23**).⁸⁰ Une fois la résine DHP (**25**) obtenue, l'étape suivante était d'attacher un dérivé éthanamine sur l'ancrage. Le composé *N*-Fmoc-éthanamine (**26**) a été synthétisé en parallèle en mélangeant l'éthanolamine avec le *N*-(9-fluorénylméthoxycarbonyloxy)succinimide (Fmoc-OSu) en présence de NaHCO₃ dans une solution de 1,4-dioxane aqueux. Par la suite, le composé *N*-Fmoc-éthanamine (**26**) a été couplé à la résine DHP (**25**) en présence d'une quantité catalytique de toluène-4-sulfonate de pyridinium (PPTS) dans le DCM à l'aide d'irradiation aux micro-ondes. Le taux de substitution de la résine a finalement été déterminé en utilisant la méthode de dosage des Fmoc par spectrophotométrie UV. Des taux de substitution variant entre 0,415 et 0,450 mmol/g ont été obtenus. Finalement, le groupement Fmoc a été clivé en utilisant une solution 20 % pipéridine dans le DMF pour générer la résine 2-oxyéthanamine DHP portant une amine primaire libre (**22d**). Cette amine supportée a ensuite servi de point de

départ pour la formation de la fonction isonitrile selon les protocoles présentés ultérieurement.

3.3 Synthèse de la résine isonitrile

La préparation de la résine isonitrile a été réalisée sur la résine Rink Amide (phénoxy (**22b**) et MBHA (**22c**)), sur la résine aminométhyle polystyrène (**22a**) et sur la résine 2-oxyéthanamine DHP (**22d**). À partir de l'amine primaire sur la résine, la formation de la fonction isonitrile a été effectuée en deux étapes : 1) la formation d'un formamide et 2) la déshydratation de l'amide.

Méthode de West et al.



Méthode de Mitsuya et al.

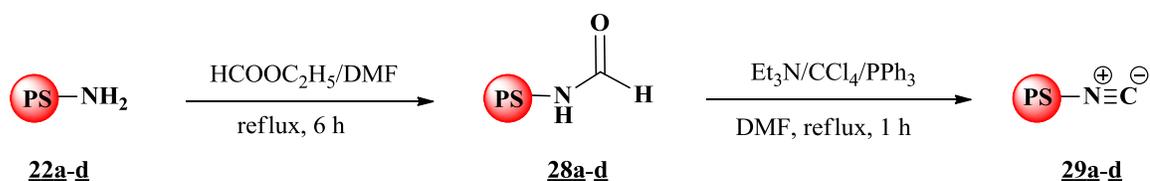


Figure 24. Deux stratégies de synthèse d'une résine isonitrile.

3.3.1 Formation de la fonction formamide

La formation de l'intermédiaire formamide (**28a-d**) peut s'effectuer par un grand nombre de méthodes synthétiques. Cependant, parmi toutes les différentes méthodes, deux protocoles ont été fréquemment utilisés pour produire des dérivés isonitriles. Le premier,

décrit par West et *al.*, fait intervenir l'acide formique et le diisopropylcarbodiimide (DIC). Le deuxième, décrit par Mitsuya et *al.*, fait réagir la résine directement avec du formiate d'éthyle (Figure 24).

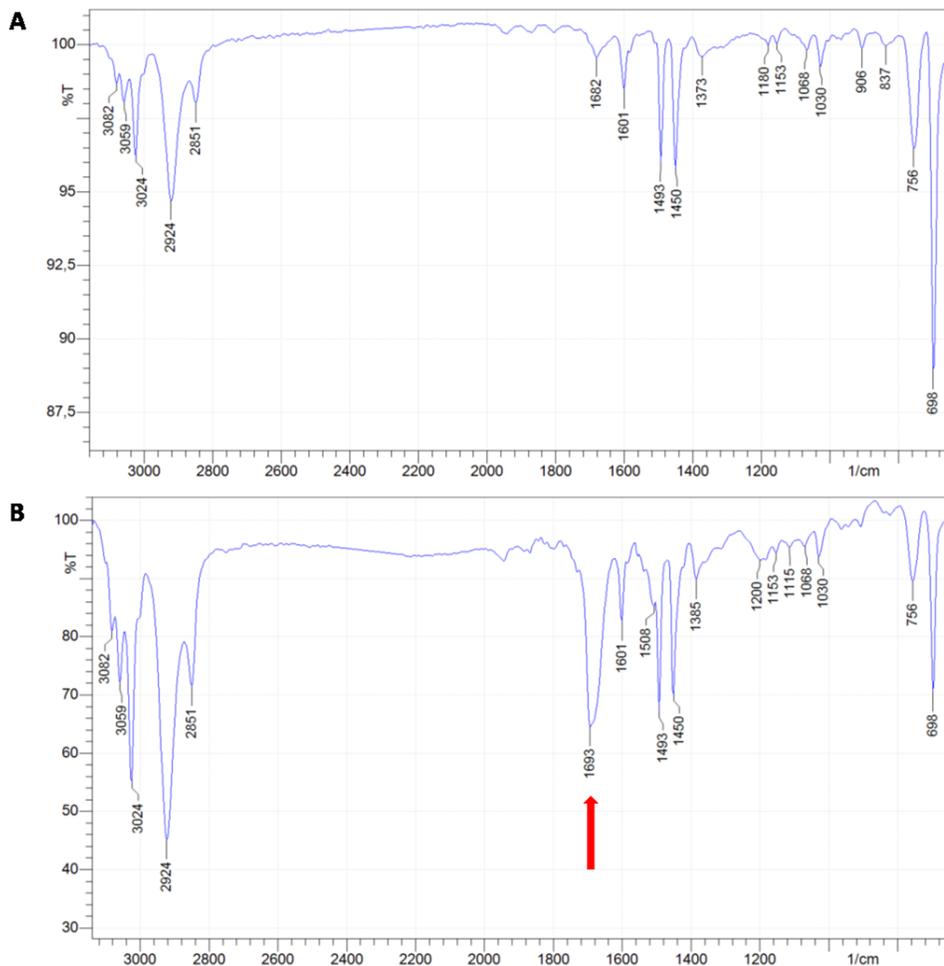


Figure 25. Spectres FT-IR A) de la résine aminométhyle polystyrène de départ (**22a**) et B) de la résine méthylène formamide (**28a**).

Les deux voies de synthèse ont été testées et comparées. Afin de déterminer la complétion de la réaction, le test colorimétrique du chloranile a été utilisé pour permettre la détection des amines libres.⁸¹ Une coloration bleue indique la présence d'amines (réaction incomplète), alors que l'absence de coloration indique la disparition d'amines libres

(formation complète du formamide). Dans les deux cas, le test du chloranile a révélé l'absence d'amines libres après la réaction ce qui implique la formation de formamide sur tous les sites accessibles sur le support solide. De plus, l'analyse par spectroscopie infrarouge (FT-IR) a permis de constater la formation de la fonction formamide (Figure 25). La comparaison du spectre FT-IR de la résine formamide (**28a-d**) avec le spectre FT-IR de la résine amine de départ (**22a-d**) a permis d'observer l'apparition d'une bande d'absorption forte, caractéristique de la liaison carbonyle (C=O) du formamide, à 1693 cm^{-1} . Bien que les deux voies de synthèses aient été concluantes, nous nous en sommes tenu à la méthode faisant intervenir le formiate d'éthyle puisque le réactif de départ est disponible commercialement et très peu coûteux.

3.3.2 Formation de la fonction isonitrile

Il est possible de préparer les fonctions isonitriles par déshydratation des formamides monosubstitués. Il a été démontré que de nombreux agents d'acylation (phosgène, disphosgène, triphénylphosphine/tétrachlorure de carbone, oxychlorure de phosphore, chlorure de thionyle, etc.) éliminent l'eau des *N*-formamides en présence d'une base (triéthylamine, pyridine, *tert*-butoxyde de potassium, etc.).

Ici aussi les approches décrites par West et *al.* et par Mitsuya et *al.* ont été choisies pour effectuer la déshydratation de la résine formylée. La première approche fait intervenir le trichlorure de phosphoryle et le diisopropyléthylamine (DIPEA) alors que la deuxième est réalisée avec la triphénylphosphine en présence de tétrachlorure de carbone et de triéthylamine pour obtenir une résine isonitrile (Figure 24). Les résultats obtenus en utilisant la première approche n'ont pas été concluants et peu de fonctions isonitriles ont été générées. Par contre, l'approche décrite par Mitsuya et *al.* a permis de convertir une quantité satisfaisante de formamide en isonitrile.

Encore une fois, l'analyse par spectroscopie FT-IR a été utilisée pour déterminer la formation de la fonction isonitrile (**29a-d**). La triple liaison de l'isonitrile ($\text{N}\equiv\text{C}$) est caractérisée par une bande d'absorption moyenne vers 2250 cm^{-1} . En comparant le spectre

FT-IR de la résine isonitrile (**29a-d**) avec le spectre FT-IR de la résine formamide (**28a-d**), nous avons constaté l'apparition d'une bande d'absorption à 2137 cm^{-1} plus ou moins faible ainsi que la disparition, parfois totale, parfois partielle, de la bande d'absorption à 1693 cm^{-1} , indiquant la disparition du groupement formamide (Figure 26).

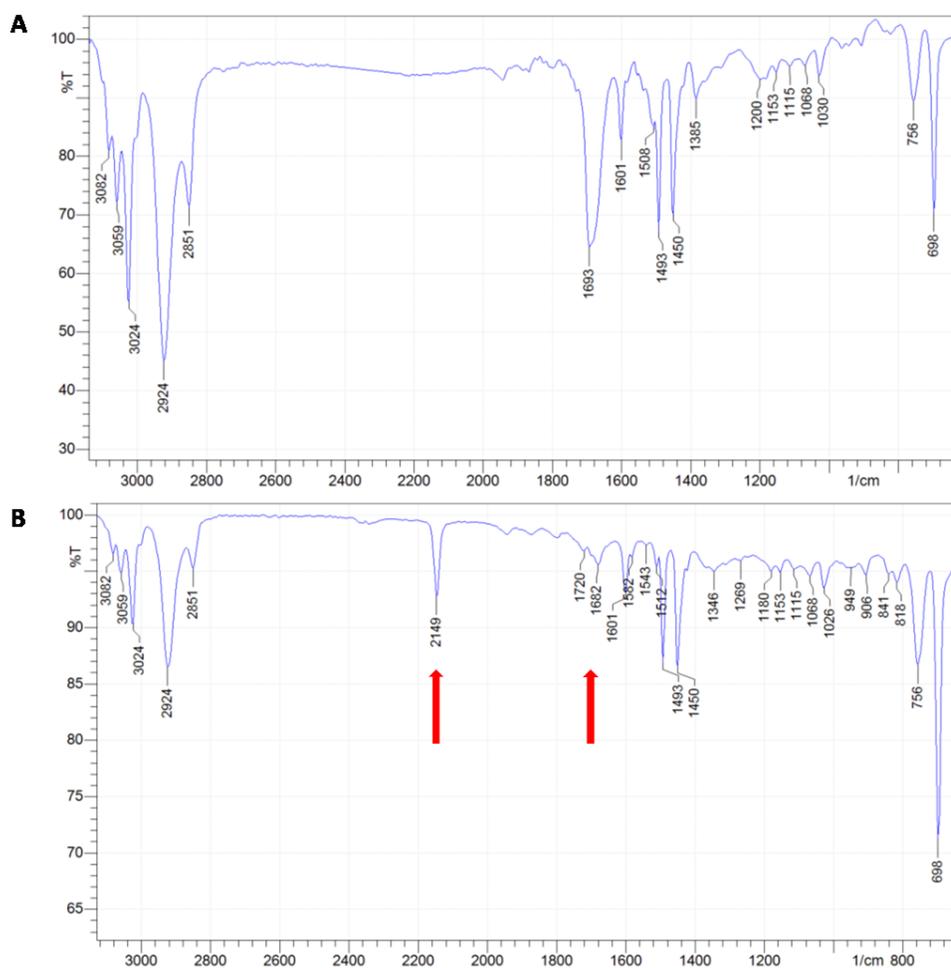


Figure 26. Spectres FT-IR A) de la résine méthylène formamide (**28a**) et B) de la résine méthylène isonitrile (**29a**).

Par ailleurs, nous avons tenté d'optimiser la seconde méthode en variant les temps de réaction. La méthode de synthèse initiale indiquait un temps de réaction d'une heure à reflux. Nous avons donc réalisé la réaction pendant deux heures, et des échantillons ont été

prélevés à différents temps : 30, 60, 90, et 120 minutes. Les différents échantillons ont d'abord été soumis à une caractérisation par spectroscopie FT-IR afin d'observer la variation de la bande d'absorption de la triple liaison de l'isonitrile ($N\equiv C$) et la diminution de la bande d'absorption de la liaison du formamide ($C=O$). Les variations de la bande d'absorption de l'isonitrile sont difficiles à observer pour les temps de 30 et 60 minutes. Par contre, la disparition de la bande du formamide est évidente. Par ailleurs, la variation de la bande isonitrile est notoire entre 60 et 120 minutes. Ensuite, les échantillons ont été soumis à une réaction supplémentaire (l'utilisation d'un dérivé pyridinium activé, expliquée à la section 3.4.1) qui permet de connaître le taux de substitution de la résine et ainsi permettre une comparaison des différents rendements. Les résultats du dosage du taux de substitution sont les meilleurs à 60 minutes, tandis qu'après 60 minutes, les résultats diminuent (Tableau 1).

Tableau 1 : Résultats de l'optimisation de la réaction de déshydratation du formamide.

Temps (min)	Taux de substitution		Rendement (%)
	Théorique (mmol/g)	Expérimental (mmol/g)	
30	0,59	0,30	51
60	0,59	0,34	58
90	0,59	0,28	48
120	0,59	0,22	37
2 × 60	0,59	0,39	67
3 × 60	0,59	0,44	74
4 × 60	0,59	0,33	55

Nous avons supposé que la dégradation de la fonction isonitrile pouvait être due à une transformation des réactifs de départ qui réagissaient ensuite avec la fonction isonitrile. Nous avons donc tenté de réaliser la réaction pendant une heure, puis de laver la résine afin d'effectuer à nouveau la réaction, avec des réactifs de départ neufs. La réaction a donc été

réalisée deux, trois et quatre fois. D'après les résultats présentés dans le tableau 1, après trois réactions de déshydratation, le taux de substitution est plus élevé indiquant que la déshydratation est mieux complétée. Par contre, à la quatrième fois, les résultats ont été beaucoup moins bons.

3.4 Dosage du taux de substitution de la résine isonitrile

Une fois les différents types de résines modifiées afin d'obtenir une fonction isonitrile, il est important de déterminer le taux de substitution final afin de pouvoir calculer le plus précisément possible les rendements après les réactions sur support solide. Actuellement, aucune méthode précise de détermination du taux de substitution d'une résine isonitrile n'est connue. Dans la littérature, les quelques publications illustrant la synthèse de résines isonitriles et leur utilisation pour des réactions chimiques sur ce support solide n'indiquent pas de méthode de détermination du taux de substitution. Plusieurs groupes, incluant le nôtre, ont tenté d'utiliser l'analyse élémentaire, mais les résultats sont extrêmement variables et reflètent rarement ce qui se trouve réellement sur la résine. Afin de calculer le rendement d'une réaction sur le support solide, les chercheurs utilisent le taux de substitution théorique de la résine commerciale, ce qui ne permet pas d'obtenir un rendement juste et qui est souvent beaucoup plus bas que ce qui est réellement obtenu. Il est donc intéressant de se tourner vers une nouvelle méthode de dosage du taux de substitution pour des résines présentant une fonction isonitrile.

3.4.1 Stratégie de détermination du taux de substitution

La stratégie envisagée pour déterminer le taux de substitution des résines isonitriles est d'arriver à incorporer un groupement Fmoc sur la fonction isonitrile pour ensuite doser ce groupement par spectrophotométrie UV. Évidemment la réaction choisie pour additionner un groupement Fmoc doit absolument être une réaction avec un taux de réussite très élevé puisqu'autrement, le dosage du Fmoc ne sera pas représentatif du taux de substitution de la

fonction isonitrile. Il est également souhaitable d'opter pour des méthodes de synthèse dont les temps de réaction ne sont pas trop longs afin d'avoir une méthode efficace de dosage. Deux réactions différentes ont été explorées pour la détermination du taux de substitution des résines isonitriles : A) l'utilisation d'anhydride symétrique et B) l'utilisation d'un dérivé pyridinium activé.

Anhydride symétrique

D'abord, une méthode en deux étapes faisant intervenir un anhydride symétrique (Figure 27) a été envisagée. En faisant réagir deux équivalents de l'acide aminé glycine (basé sur le taux de substitution théorique de la résine de départ) dont la fonction amine est protégée par le groupement protecteur Fmoc avec un équivalent de *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC), un anhydride symétrique (**30**) est obtenu. Ce dernier est ensuite mis en contact avec un équivalent de résine isonitrile afin d'obtenir un support solide qui contient un groupement Fmoc qui pourra être dosé.

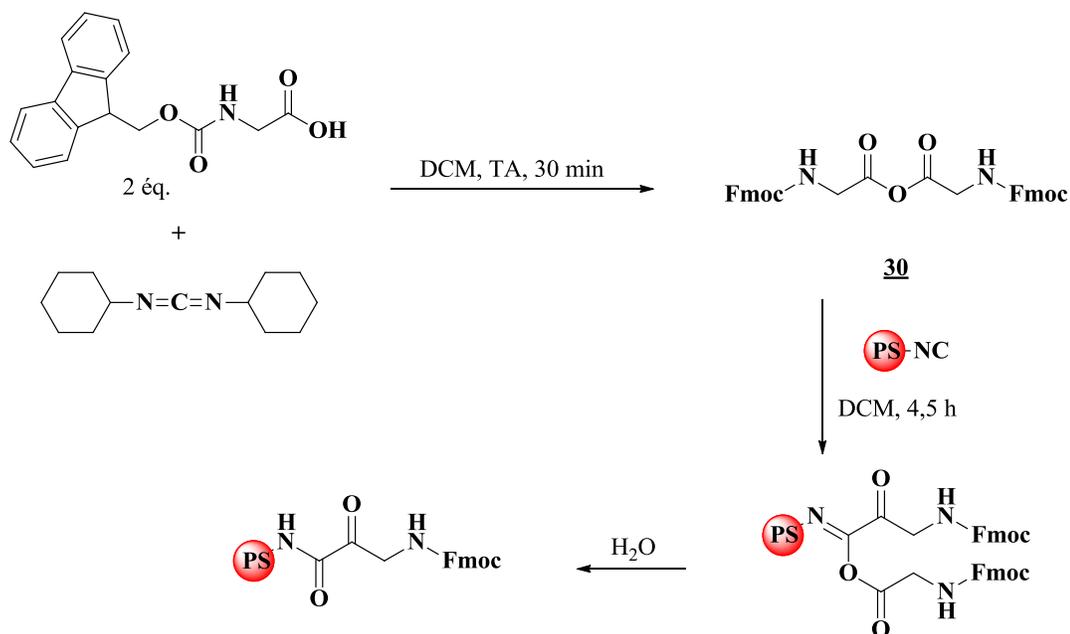


Figure 27. Stratégie pour la détermination du taux de substitution avec un anhydride symétrique.

Cependant, les divers essais effectués afin de déterminer le taux de substitution de la résine n'ont pas été fructueux. En fait, la majorité des résultats obtenus indiquaient un taux de substitution nul puisqu'aucune absorbance n'était observée. Une autre stratégie a donc dû être pensée.

Dérivé pyridinium activé

Une réaction publiée par Williams et *al.*,⁸² décrit la formation de dérivés nicotinonitriles à partir de cyclohexylisonitrile et d'un sel pyridinium formé, en faisant réagir la nicotinamide avec un chloroformiate dans le DCM (Figure 28).

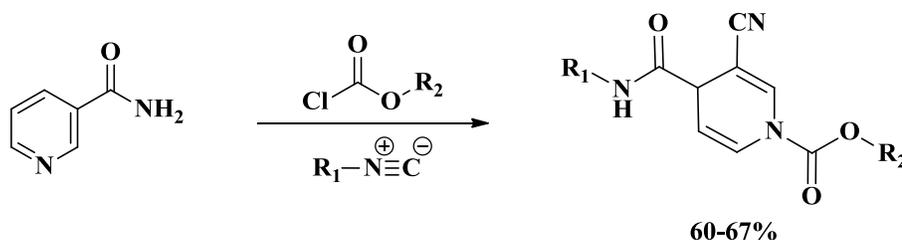


Figure 28. Formation d'un dérivé nicotinonitrile par U-4CR.⁸³

La compatibilité avec le Fmoc-Cl a été démontrée par Williams et *al.* et a permis de former le dérivé Fmoc-nicotinonitrile avec un rendement de 62 %.⁸² Pour réaliser cette réaction, le Fmoc-Cl est d'abord ajouté au dérivé pyridine pour former le sel pyridinium puis ce dernier est additionné au dérivé isonitrile dans le DCM pour générer le dérivé nicotinonitrile portant un groupement Fmoc (**31**, Figure 29).

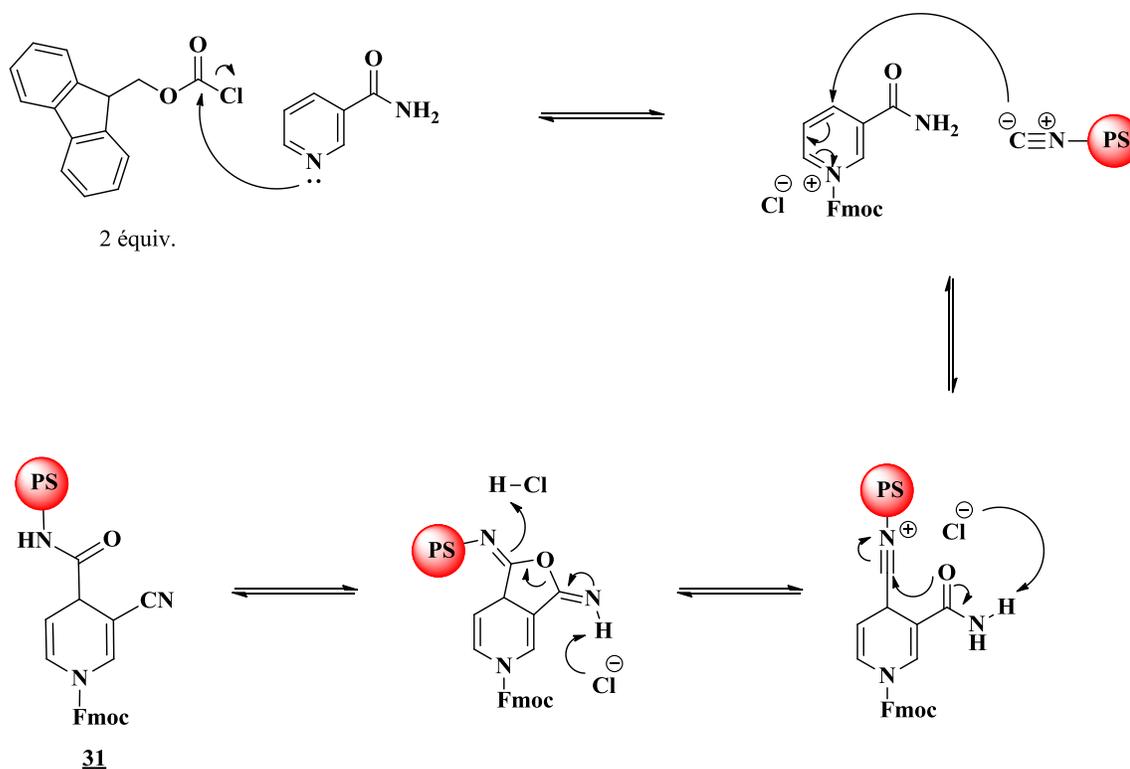


Figure 29. Stratégie pour la détermination du taux de substitution avec un dérivé Fmoc-pyridinium.

Cette réaction semblait être une bonne alternative pour déterminer le taux de substitution des résines isonitriles préparées. En effet comme l'isonitrile est attaché au support solide, il était possible d'utiliser le sel pyridinium en excès pour optimiser la réaction et saturer au maximum les sites réactifs (Figure 29). Par ailleurs, les procédures expérimentales décrites par Williams et *al.* indiquaient l'utilisation de deux équivalents de Fmoc-Cl pour un équivalent de l'isonitrile et de la nicotinamide et le temps de réaction est dépendant de la consommation de l'amide de départ. Il a donc été nécessaire d'optimiser la réaction selon nos conditions sur le support solide. Tous les résultats de l'optimisation sont rapportés dans le tableau 2.

La réaction a d'abord été réalisée dans différents solvants afin d'assurer une bonne solubilité des produits de départ et un bon gonflement du support solide. Ainsi, le DCM, le DCM/MeOH (1:1) et le DMF ont été choisis. Les composés ont donc réagi ensemble

pendant 24 heures à température ambiante afin de permettre une comparaison du taux de substitution. Le mélange DCM/MeOH a été exclu puisqu'il a rapporté un taux de substitution nul qui est expliqué par la réaction du méthanol avec le Fmoc-Cl. Par ailleurs, le DCM a montré un taux de substitution meilleur que le DMF. Le DCM a donc été retenu comme choix de solvant. Par contre, la nicotinamide se révèle être insoluble dans le DCM, il est donc important de solubiliser d'abord le Fmoc-Cl et d'ajouter ensuite la nicotinamide qui pourra réagir avec le Fmoc-Cl.

Ensuite, le nombre d'équivalents optimal a dû être déterminé. Bien entendu, le ratio entre la nicotinamide et le Fmoc-Cl est conservé, soit 1:2. Bien que nous avons choisi de réaliser la réaction avec un excès des deux réactifs de départ, il est nécessaire de déterminer l'excès minimum nécessaire à une bonne réaction afin d'éviter le gaspillage de produit. Ainsi, la réaction a été étudiée avec différents équivalents de nicotinamide et de Fmoc-Cl : 4:8, 5:10 et 10:20. Les résultats montrent un taux de substitution nettement plus faible pour les premiers équivalents. Par contre, il n'y a pas de différence entre les équivalents 5:10 et 10:20. Il a donc été choisi de conserver des équivalents de 5:10 afin de maximiser la réaction sans pour autant dépenser inutilement des réactifs.

Une fois les paramètres du solvant et des équivalents résolus, il était important de déterminer le temps nécessaire à la complétion de la réaction. Comme la réaction se déroule sur support solide, il est impossible de faire un suivi de la réaction sur CCM. Il faut donc tester différents temps de réaction, puis comparer les taux de substitution. D'abord, des temps de réaction arbitraires de 2 et 24 heures ont été expérimentés afin de déterminer s'il est question d'heures ou de jours. Les résultats après 24 heures sont nettement plus convaincants. À la suite de cette constatation, des temps de 48 et 72 heures ont été tentés. Comme les résultats furent pratiquement similaires, le temps de 48 heures a été préféré puisqu'il est beaucoup moins long. Par ailleurs, il a été supposé que la répétition de la réaction plusieurs fois pourrait avoir un impact sur le rendement. Il a donc été question de répéter la réaction deux et trois fois sur la même résine.

Tableau 2 : Optimisation de la méthode de détermination du taux de substitution de la résine isonitrile avec la nicotinamide à température ambiante.

Solvant	Équiv. ^a (N : F) ^b	Temps (h)	Taux de substitution		Rendement (%)
			Théorique (mmol/g)	Expérimental (mmol/g)	
DCM	4 : 8	24	0,65	0,15	24
DCM/MeOH	4 : 8	24	0,65	0	0
DMF	4 : 8	24	0,65	0,09	14
DCM	4 : 8	24	0,60	0,17	28
DCM	5 : 10	24	0,60	0,23	38
DCM	10 : 20	24	0,60	0,23	39
DCM	5 : 10	2	0,60	0,16	26
DCM	5 : 10	24	0,60	0,22	37
DCM	5 : 10	48	0,60	0,34	56
DCM	5 : 10	72	0,60	0,31	52
DCM	5 : 10	2 × 24	0,60	0,28	47
DCM	5 : 10	3 × 24	0,60	0,34	57
DCM	5 : 10	2 × 48	0,60	0,31	52
DCM	5 : 10	3 × 48	0,60	0,37	62

^a Équivalents basés sur le taux de substitution théorique de la résine de départ.

^b N = Nicotinamide, F = Fmoc-Cl.

Finalement, même si les résultats étaient très intéressants lorsque l'on a réalisé la réaction trois fois de suite sur un délai de 24 ou 48 heures, ces temps de réaction sont beaucoup trop longs pour l'acquisition du taux de substitution. Il a donc été pensé que l'utilisation des micro-ondes pourrait s'avérer être un outil pratique afin d'augmenter la rapidité de la réaction. Ainsi, des tests d'optimisation avec les micro-ondes ont également été effectués dans le même solvant, soit le DCM et avec les mêmes équivalents, soit 5:10. Les résultats sont résumés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Optimisation par irradiation aux micro-ondes de la méthode de détermination du taux de substitution de la résine isonitrile avec la nicotinamide.

Paramètres du micro-ondes			Taux de substitution		Rendement
Temps (min)	Puissance (W)	T (°C)	Théorique (mmol/g)	Expérimental (mmol/g)	
5	30	---	0,59	0,14	24
5	40	---	0,59	0,15	25
5	50	---	0,59	0,15	26
5	60	---	0,59	0,10	17
10	40	---	0,59	0,15	26
15	40	---	0,59	0,19	32
30	40	---	0,59	0,18	31
2 × 5	40	---	0,59	0,25	42
3 × 5	40	---	0,59	0,24	41
5	---	60	0,59	0,18	31

D'abord, différentes puissances d'irradiation micro-ondes ont été effectuées pendant 5 minutes. Les résultats montrent qu'une puissance de 40 et 50 W donne les meilleurs résultats. Ensuite, différents temps de réaction ont été expérimentés afin de déterminer si une exposition plus longue aux micro-ondes pourrait être avantageuse. Ainsi, des temps de réaction de 10, 15 et 30 minutes ont d'abord été testés avec une puissance de 40 W. Après 15 minutes, les résultats étaient légèrement meilleurs, mais une exposition de 30 minutes ne donnait pas de meilleurs résultats. En se basant sur l'optimisation réalisée sans les micro-ondes, la réaction a également été effectuée à répétition. La réalisation d'une réaction à deux reprises pendant 5 minutes à une puissance de 40 W double pratiquement la valeur du taux de substitution. Par contre, une triple exposition ne permet pas d'améliorer les résultats. Finalement, la réaction a été tentée en utilisant seulement la température plutôt que la puissance. Ainsi, une température de 60°C a été expérimentée sur une période de 5 minutes. La température de 60°C a été choisie puisque les micro-ondes ne permettent pas

d'atteindre des températures plus basses, et qu'une température trop haute pourrait dénaturer le support solide.

3.5 Discussion et conclusion

La synthèse de la résine isonitrile à partir de différentes résines a été réalisée avec succès et les spectres FT-IR prouvent la formation de la fonction isonitrile. Différentes méthodes de synthèse ont été tentées et la méthode de formation de la fonction formamide avec le formiate d'éthyle a été préférée pour sa facilité de mise en œuvre et les coûts minimes du réactif. Pour la préparation de la fonction isonitrile, la méthode faisant intervenir la triphénylphosphine en présence de triéthylamine et de tétrachlorure de carbone s'est révélée être la seule méthode testée efficace. L'optimisation du temps de réaction de cette méthode a révélé qu'effectuer la réaction à trois reprises avec de nouveaux réactifs de départ à chaque fois permet de meilleurs résultats de déshydratation.

Par ailleurs, le calcul du rendement de la déshydratation du formamide a été tenté grâce à une réaction supplémentaire. Deux types de réactions ont été tentés, soit l'utilisation d'un anhydride symétrique et l'utilisation d'un dérivé pyridinium activé. La première méthode ne fut pas fructueuse, par contre, la deuxième a permis l'obtention de résultats intéressants. Le protocole expérimental a été optimisé et les résultats sont encourageants. Par contre, il reste encore plusieurs tests à effectuer afin de maximiser la réaction.

Effectivement, dans un premier temps, il serait intéressant d'utiliser un solvant plus polaire afin qu'il « réponde » mieux aux micro-ondes. Bien que le DMF n'ait pas donné de résultats concluants lors de la réaction à température ambiante, il serait intéressant de le tester lors de l'irradiation sous micro-ondes, tout comme le DMSO serait également un excellent solvant à tester pour cette réaction. Avec ces solvants, la température de chauffage pourrait être augmentée et permettrait peut-être de meilleurs résultats.

De plus, bien que la réaction rapportée par William et *al.* indique des équivalents dans un ratio de 2:1 pour le Fmoc-Cl et la nicotinamide respectivement, il serait intéressant

d'effectuer la réaction dans un ratio 1:1. Selon le mécanisme proposé, les deux réactifs réagiraient dans un ratio de 1:1, ce qui implique que lors de l'utilisation d'un ratio 2:1, il reste du composé Fmoc-Cl. Le Fmoc-Cl est susceptible de réagir avec l'isonitrile de la résine, ce qui implique qu'il est possible que deux réactions se produisent lors de la synthèse pour la détermination du taux de substitution.

Par ailleurs, d'après les meilleurs résultats obtenus jusqu'à présent, il est à considérer qu'il est plausible que la réaction se produise seulement à 50-60 %. Effectivement, lors du dosage des différentes résines, la résine aminométhyle a démontré de meilleurs résultats en termes de pourcentage de rendement, sans atteindre 100 %. Comme la résine aminométhyle est beaucoup moins encombrée que les autres résines, il est à supposer que la réaction avec le dérivé pyridinium ne se complète peut-être pas à 100 % lorsqu'il est question de résines encombrées.

Chapitre 4 :
Préparation des composés bifonctionnels

4.1 Préambule

Le projet a été mis sur pied avec l'optique d'utiliser les acides aminés comme produits de départ lors de la synthèse de composés bifonctionnels. La série de composés bifonctionnels A reflète les premiers composés qui ont été envisagés comme monomères dans la U-4CR. Par contre, après une kyrielle de U-4CR infructueuses à partir de ces composés, il a fallu envisager un autre type de composés bifonctionnels. C'est pourquoi on retrouve un deuxième type de monomères : les composés bifonctionnels B (Figure 30).

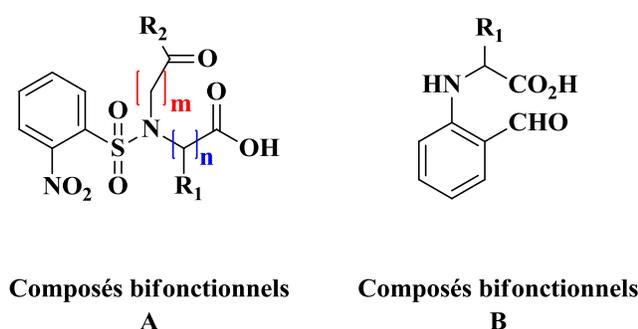


Figure 30. Structure des deux types de composés bifonctionnels préparés et utilisés.

4.2 Composés bifonctionnels A

4.2.1 Stratégie de synthèse

Dans le cadre du projet, nous avons opté pour des composés bifonctionnels dont la fonction acide carboxylique est combinée à la fonction carbonyle. L'approche consiste à partir d'un acide aminé dont la fonction acide est protégée et de lui faire subir une sulfonation, puis une *N*-alkylation avec un composé α -halogéné, pour finalement hydrolyser le groupement protecteur de la fonction acide (Figure 31). La stratégie a été élaborée ainsi puisqu'elle offre plusieurs avantages.

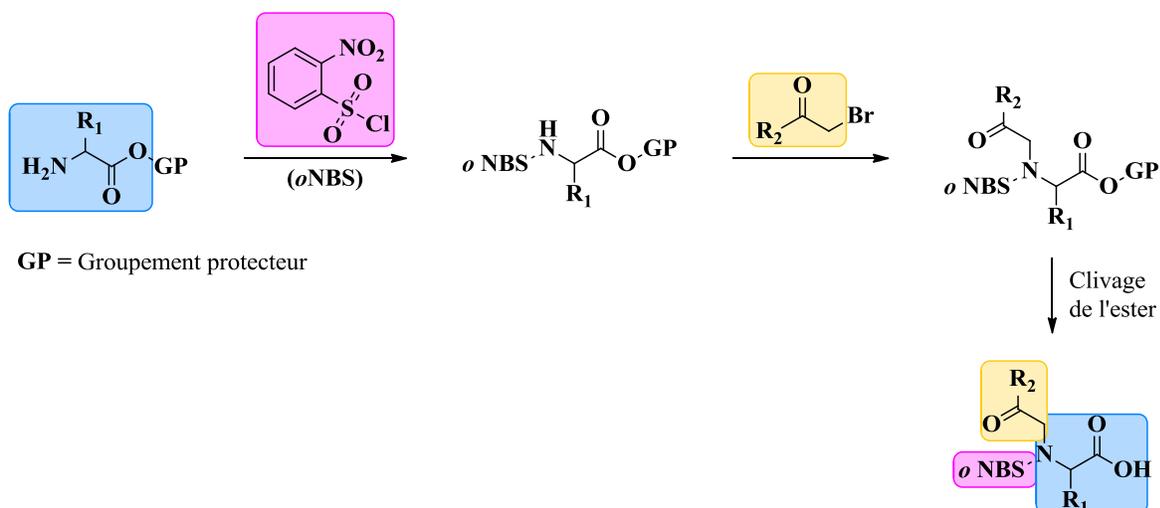


Figure 31. Résumé de la stratégie de synthèse des composés bifonctionnels.

D'abord, comme le composé de départ est un acide aminé, une grande diversité de groupements fonctionnels est facilement accessible et la disponibilité commerciale est immense. Par conséquent, une grande diversité chimique peut être rapidement exploitée. En partant d'acides α -aminés et de composés α -halogénocarbonyles, les composés finaux obtenus après la U-4CR auront une structure pipérazinone (Figure 32). Par ailleurs, en modifiant la structure du composé bifonctionnel, par une variation de la longueur de la chaîne de l'acide aminé (acide β -aminé, acide γ -aminé) ou du composé carbonylé, il est possible d'obtenir des composés diazépines et diazocinones (Figure 32).

De plus, la présence d'un groupement protecteur *o*-nitrobenzène sulfonyle (*o*NBS) sur l'atome d'azote offre l'opportunité d'ajouter un groupement supplémentaire de diversité après la U-4CR. En effet, le groupement protecteur peut être facilement enlevé afin de libérer l'atome d'azote qui pourra alors être alkylé ou acylé.

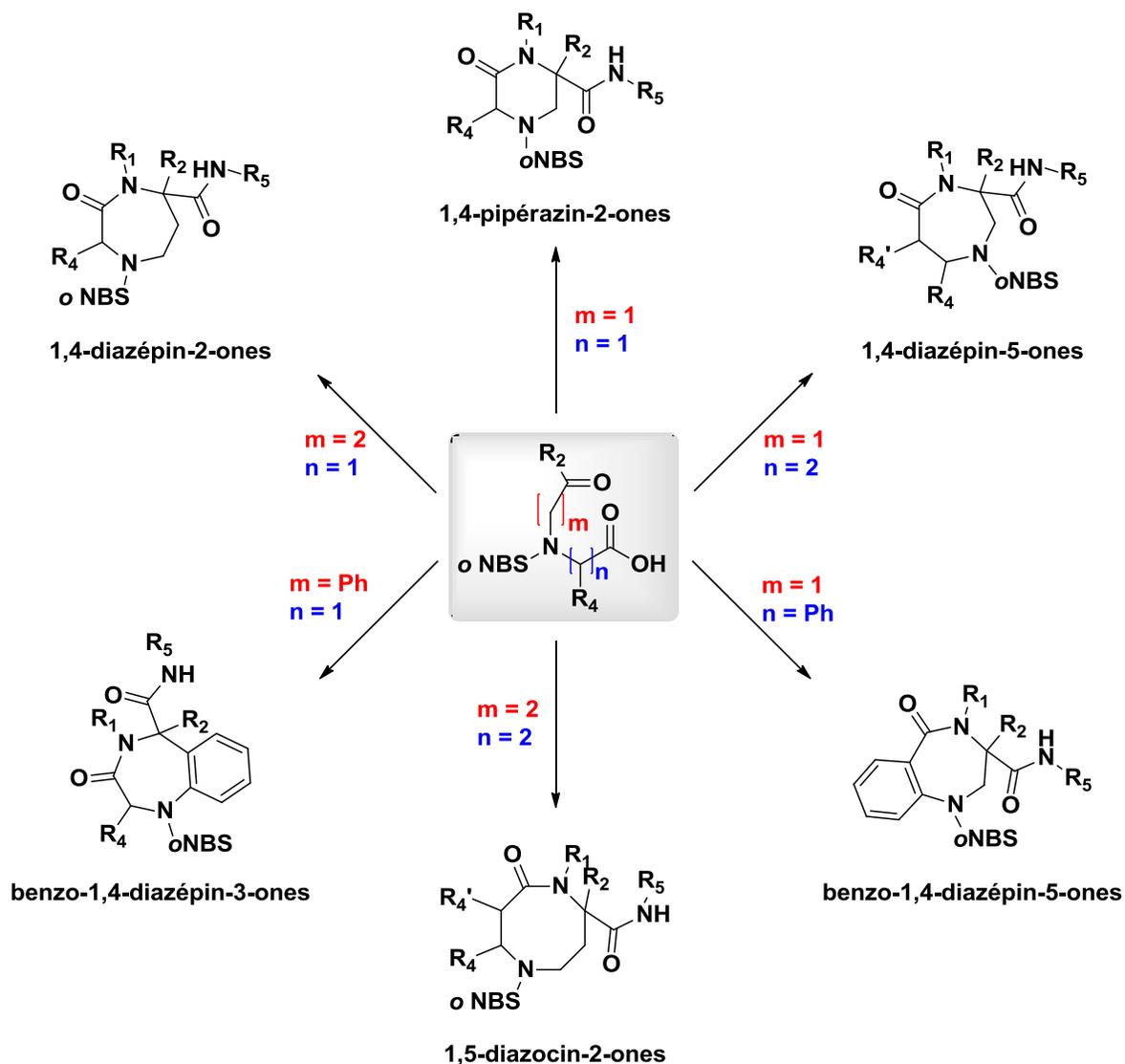


Figure 32. Possibilités de synthèse de différents dérivés hétérocycliques de différentes tailles, 1,4-pipérazin-2-ones, 1,4-diazépinones et 1,5-diazocinones à partir des composés bifonctionnels A.

4.2.2 Préparation des composés bifonctionnels A

Comme la synthèse de ce type de composés est réalisée en trois étapes, ces étapes seront abordées individuellement.

1^{ère} étape : Protection de la fonction amine

La première étape pour la synthèse des composés bifonctionnels est de protéger la fonction amine d'un amino-ester avec un groupement protecteur. Cette étape est nécessaire afin de réaliser l'étape suivante, la *N*-alkylation. En fait, il est important de protéger l'amine de départ afin de la rendre monofonctionnelle puisque sinon, la réaction d'alkylation de l'atome d'azote sera plus difficile à contrôler et engendrera un produit secondaire où une double alkylation serait produite.

Parmi les différents groupements protecteurs connus, le groupement protecteur *o*NBS a été choisi. Le groupement *o*NBS, décrit pour la première fois par Fukuyama et *al.*,⁸³ a été utilisé couramment pour la *N*-alkylation sélective.^{84,85} Ce groupement a été choisi puisqu'il joue deux rôles importants : celui de protéger la fonction amine pour la rendre monofonctionnelle et celui d'activer la fonction amine.⁸⁶ Effectivement, la nature électroattractrice du groupement *o*NBS augmente significativement l'acidité du proton N-H, ce qui accroît la réactivité de l'azote pour la réalisation d'une *N*-alkylation et facilite ainsi cette étape en permettant l'utilisation de conditions plus douces. Par ailleurs, le groupement protecteur est également utilisé puisqu'il peut être retiré dans des conditions assez douces (10 équiv. mercaptoéthanol/5 équiv. DBU/DMF)⁸⁷, mais qu'il demeure stable dans des conditions acides fortes et basiques fortes. Il constitue donc un excellent groupement protecteur pour les amines primaires ou secondaires puisqu'il est très stable dans une grande variété de conditions de réactions de synthèse.

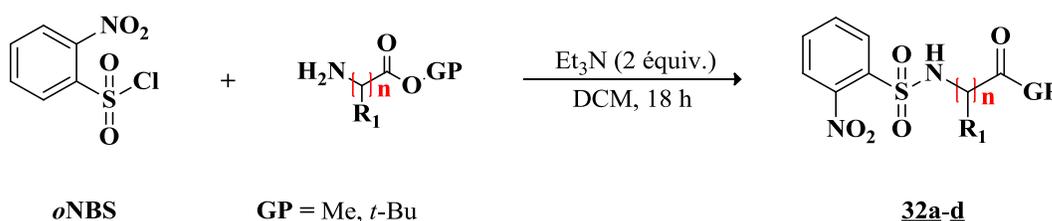


Figure 33. Protection de la fonction amine d'amino-esters avec le groupement *o*NBS.

De plus, il est nécessaire de choisir des acides aminés de départ dont la fonction acide est protégée afin d'éviter que cette dernière réagisse pendant les différentes réactions. Parmi les différents groupements protecteurs existants pour protéger la fonction acide d'un acide aminé, nous avons tenté d'utiliser des esters méthyliques et *tert*-butyliques d'acides aminés. Les esters méthyliques d'acides aminés sont facilement disponibles commercialement, peu dispendieux et peuvent être synthétisés facilement en laboratoire. Par contre, ils sont plus difficiles à déprotéger. Les esters *tert*-butyliques d'acides aminés sont plus faciles à déprotéger, mais sont plus dispendieux étant donné qu'ils sont plus difficiles à synthétiser.

Pour débiter notre étude avec un acide aminé le plus simple possible, nous avons commencé par utiliser l'ester méthylique de la glycine et l'ester *tert*-butylique de la glycine. Comme il sera expliqué plus tard dans le document, la synthèse utilisant des acides aminés protégés avec un groupement *tert*-butyle a été préférée en raison des succès obtenus lors de son clivage. Les esters de glycines *N*-protégées (**32a** et **32b**) ont été préparés à partir des esters d'acides aminés en présence du chlorure de *o*NBS et d'une base dans le DCM (Figure 33).⁸⁸ Cette réaction a également été appliquée pour préparer l'ester *tert*-butylique de la *o*NBS-*L*-phénylalanine (**32c**) afin d'ajouter un facteur d'encombrement stérique et d'augmenter la diversité. De plus, la réaction a aussi été réalisée pour préparer l'ester *tert*-butylique de la *o*NBS- β -alanine (**32d**) dans le but d'augmenter la longueur de la chaîne et d'ainsi permettre l'obtention d'un cycle plus grand lors de la U-4CR. Le rendement et la pureté de la réaction avec les différents acides aminés sont rapportés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Résultats de la protection de la fonction amine avec différents acides aminés.

Composés	GP	n	R ₁	Pureté ^a (%)	Rendement ^b (%)
32a	méthyle	1	H	>99	45
32b	<i>tert</i> -butyle	1	H	>99	78
32c	<i>tert</i> -butyle	1	CH ₂ Ph	>99	88
32d	<i>tert</i> -butyle	2	H	>99	92

^a Pureté déterminée par HPLC à 254 et 220 nm.

^b Rendement déterminé par calcul de masse des produits purs.

Les différents produits synthétisés ont été caractérisés par spectroscopie RMN ^1H et ^{13}C , par HPLC et par spectroscopie IR.

2^e étape : *N*-Alkylation

Une fois le groupement *o*NBS combiné aux différents acides aminés afin de protéger la fonction amine, une *N*-alkylation a été réalisée afin d'ajouter la fonction carbonyle aux composés. Les composés de départ choisis pour alkyler l'amine des dérivés esters d'acides aminés *N*-protégés (**32a-d**) sont des halogénocétones. Les halogénocétones permettent d'ajouter la fonction cétone recherchée et ils possèdent un bon groupe partant pour la substitution, ce qui fait d'eux de très bons électrophiles. Dans le cadre du projet, il était souhaité d'utiliser des α -halogénocétones et des β -halogénocétones afin de varier la grandeur de cycle lors de la U-4CR. En laboratoire, nous avons utilisé le 2-bromoacétophénone et le 2-bromo-4'-méthylacétophénone, deux α -halogénocétones, comme réactifs de départ.

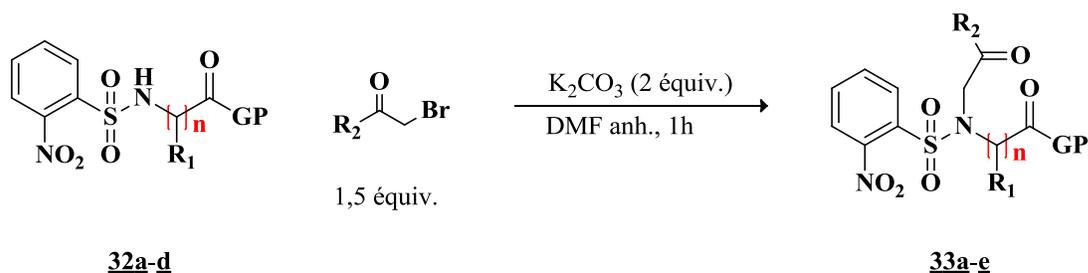


Figure 34. *N*-Alkylation des dérivés **32a-d**.

La réaction a été réalisée en milieu basique à température ambiante, avec un excès de la base K_2CO_3 dans le DMF, en présence de 1,5 équivalent du composé halogénocétone pour faciliter la purification.⁸⁹ Le composé halogéné étant peu polaire alors que le composé final est assez polaire, la séparation par chromatographie sur colonne de silice est facilitée. Le

rendement et la pureté pour la *N*-alkylation des composés **32a-d** sont rapportés dans le tableau 5. Les différents produits synthétisés ont été caractérisés de la même façon que les composés **32a-d**.

Tableau 5 : Résultats de la *N*-alkylation des dérivés protégés **32a-d**.

Composés	Composé départ	R ₂	Pureté ^a	Rendement ^c
			(%)	(%)
33a	<i>o</i> NBS-Gly-OMe (32a)	CH ₂ COC ₆ H ₆	>99	57
33b	<i>o</i> NBS-Gly-OtBu (32b)	CH ₂ COC ₆ H ₆	>99	59
33c	<i>o</i> NBS-Phe-OtBu (32c)	CH ₂ COC ₆ H ₆	>99	98
33d	<i>o</i> NBS-β-Ala-OtBu (32d)	CH ₂ COC ₆ H ₆	>99	92
33e	<i>o</i> NBS-Gly-OtBu (32b)	CH ₂ COC ₆ H ₆ OCH ₃	>99	99

^a Pureté déterminée par HPLC à 254 et 220 nm.

^c Rendement déterminé par calcul de masse des produits purs.

3^e étape : Déprotection de la fonction acide

Finalement, après avoir effectué la *N*-alkylation, la déprotection de la fonction acide est nécessaire pour l'obtention de composés bifonctionnels céto-acides. Selon les deux types de groupements protecteurs utilisés, les méthodes de déprotection seront différentes. D'abord, pour le composé **33a**, protégé par le groupement méthyle, une saponification est nécessaire, soit une hydrolyse en milieu basique. Il existe de nombreuses méthodes d'hydrolyse basique d'un ester. Parmi les différentes approches connues, nous avons d'abord tenté l'hydrolyse avec l'hydroxyde de sodium (Figure 35), mais les résultats ne furent guère concluants. Il semblait y avoir une dégradation de la molécule. Nous avons donc tenté d'autres protocoles utilisant soit l'hydroxyde de potassium, l'hydroxyde de lithium⁹⁰ ou encore l'iodure de lithium.⁹¹ Malheureusement, aucun des protocoles n'a permis d'obtenir le composé final pur.

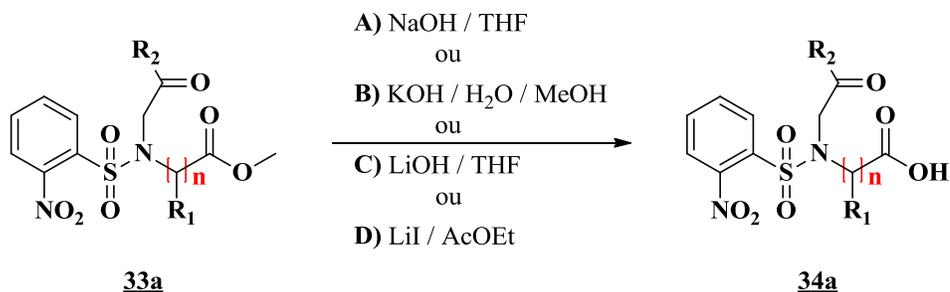


Figure 35. Différentes méthodes d'hydrolyse de l'ester méthylique.

Pour les composés **33b-e**, où la fonction acide est protégée par le groupement *tert*-butyle, un clivage en milieu acide doit être effectué. Le groupement est généralement enlevé dans des conditions acides fortes avec une solution de TFA ou de HCl. En laboratoire, nous avons réussi avec succès le clivage du groupement *tert*-butyle grâce à l'utilisation de 20 équivalents de TFA dans le DCM (Figure 36). Ainsi, les dérivés d'acides aminés *N*-*o*NBS-*N*-oxoalkyle (**34b-e**) ont été obtenus à partir des dérivés d'esters *tert*-butyliques d'acides aminés *N*-*o*NBS-*N*-oxoalkyle (**33b-e**).

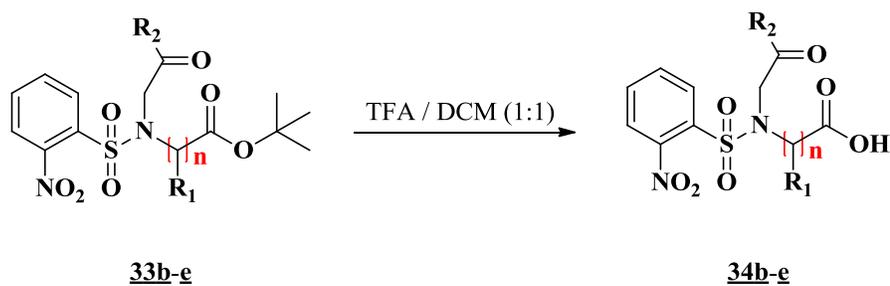


Figure 36. Déprotection en milieu acide des composés protégés *tert*-butyles (**33b-e**).

Les résultats de la déprotection de l'acide carboxylique des différents dérivés esters *tert*-butyliques sont rapportés dans le tableau 6. Le rendement de cette réaction est quantitatif. Par ailleurs, les rendements globaux de chacun des composés sont également indiqués dans le tableau 6.

Tableau 6 : Résultats de la déprotection de la fonction acide et rendement global^a.

Composés	Composé départ	Pureté ^b	Rendement ^c	Rendement global
		(%)	(%)	(%)
34b	<i>o</i> NBS- <i>N</i> (CH ₂ COPh)-Gly-OtBu (33b)	>99	91	42
34c	<i>o</i> NBS- <i>N</i> (CH ₂ COPh)-Phe-OtBu (33c)	>99	>99	86
34d	<i>o</i> NBS- <i>N</i> (CH ₂ COPh)-β-Ala-OtBu (33d)	>99	>99	85
34e	<i>o</i> NBS- <i>N</i> (CH ₂ COC ₆ H ₄ OCH ₃)-Gly-OtBu (33e)	>99	95	74

^a À partir de **32a-d**.

^b Pureté déterminée par HPLC à 254 et 220 nm.

^c Rendement déterminé par calcul de masse des produits purs.

Les différents produits synthétisés ont été caractérisés de la même façon que les composés **32a-d**, en plus d'une caractérisation par spectrométrie de masse.

Les rendements globaux sont très satisfaisants, mis à part pour le composé **34b** dont la valeur est très basse comparativement aux autres composés. Par contre, ce faible résultat s'explique par le faible rendement de la deuxième étape de la synthèse de ce composé. Effectivement, la *N*-alkylation du composé **32b** est beaucoup plus faible que les autres et ce résultat est dû principalement à la chromatographie sur colonne de silice qui a été moins bien réussie.

4.2.3 Préparation des composés bifonctionnels B

Comme il sera expliqué plus tard dans le chapitre 5, nous n'avons pas obtenu les résultats escomptés avec les composés bifonctionnels A. Nous avons donc dû tenter une nouvelle approche de composés bifonctionnels. C'est pourquoi nous retrouvons la classe de composés bifonctionnels B.

Pour cette classe de composés, l'approche suggérée est d'utiliser un acide aminé non protégé afin de faire un couplage catalytique avec un dérivé halogénoaryle. Le dérivé halogénoaryle contient également une fonction alcool qui pourra être transformée en fonction aldéhyde afin d'avoir un composé céto-acide (Figure 37).

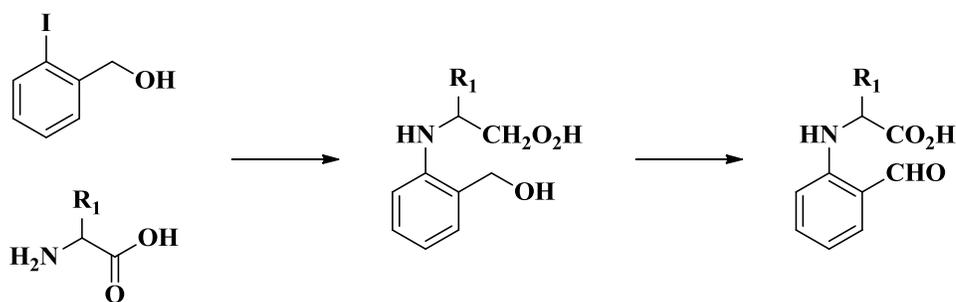


Figure 37. Stratégie de synthèse pour les monomères bifonctionnels B.

Bien que ce type de composés n'offre pas tous les avantages des monomères bifonctionnels A, il reste pas que les composés de départ sont facilement accessibles. La fonction alcool de l'halogénoaryle peut être positionnée en ortho, méta ou para, permettant ainsi d'augmenter la grandeur de cycle du composé final après la U-4CR. De plus, les acides aminés étant l'autre composé de départ, il est facile de faire exploser la diversité moléculaire et il est également possible d'augmenter la grandeur de cycle en utilisant des β -acides aminés. La synthèse de ce type de composés est réalisée en deux étapes qui sont décrites ci-dessous.

1^{ère} étape : Couplage catalytique de l'acide aminé

La première étape de synthèse pour les composés bifonctionnels B consiste en un couplage catalytique de l'acide aminé avec l'halogénoaryle. Dans notre cas, l'halogénoaryle de départ est l'alcool 2-iodobenzyle et l'acide aminé utilisé est la L-valine. La valine a été choisie afin de conserver les mêmes paramètres de la réaction rapportée par Tao et *al.*⁹² La

réaction a été réalisée en mettant la valine en présence de l'alcool 2-iodobenzyle et de carbonate de potassium avec une quantité catalytique d'iodure de cuivre (I) dans un tube de Schlenk afin d'être bien scellée et d'éviter tout contact avec l'air. Dans notre cas, nous avons utilisé un vial allant aux micro-ondes qui permet d'être complètement scellé. En faisant réagir les différents réactifs dans le DMA pendant 48 heures à 90°C, nous avons obtenu le produit de substitution désiré (**35**) à 55 %.

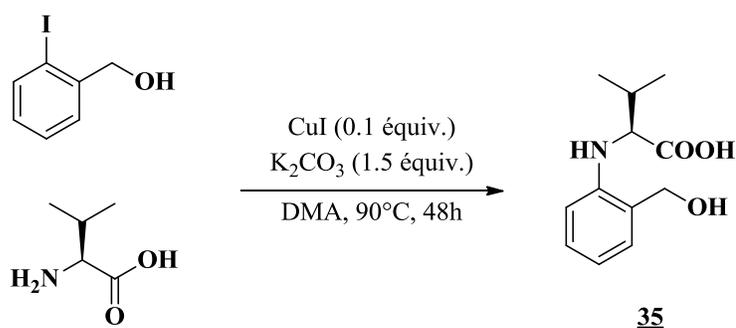


Figure 38. Synthèse de l'alcool benzylique avec une valine en position ortho (**35**) par couplage catalytique.

2^e étape : Oxydation de Swern

Une fois le composé **35** formé, il était nécessaire de transformer la fonction alcool en fonction aldéhyde afin d'obtenir le composé bifonctionnel céto-acide. Ainsi, une oxydation est nécessaire. Parmi les différents procédés d'oxydation, l'oxydation douce est nécessaire afin d'éviter l'oxydation supplémentaire en acide carboxylique. L'oxydation de Swern se présente comme la meilleure option puisqu'elle conduit à un aldéhyde à partir d'un alcool primaire et elle ne nécessite pas l'utilisation du chrome ou d'un autre métal toxique (Figure 39). Par ailleurs, la température de la réaction doit être maintenue très basse pour éviter toute explosion possible.

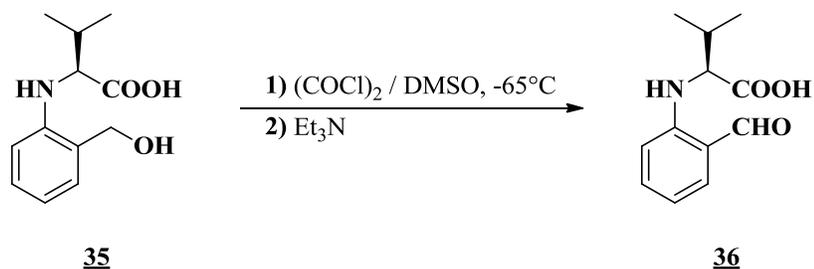


Figure 39. Synthèse du composé **36** par oxydation de Swern.

L'oxydation se produit d'abord en faisant réagir le chlorure d'oxalyle et le DMSO à -78°C afin de produire le chlorure de diméthylchlorosulfonium (**37**). L'alcool est ensuite ajouté afin de former un intermédiaire ionique alkoxy-sulfonium (**38**). Puis, l'ajout de triéthylamine permet d'obtenir l'aldéhyde désiré.

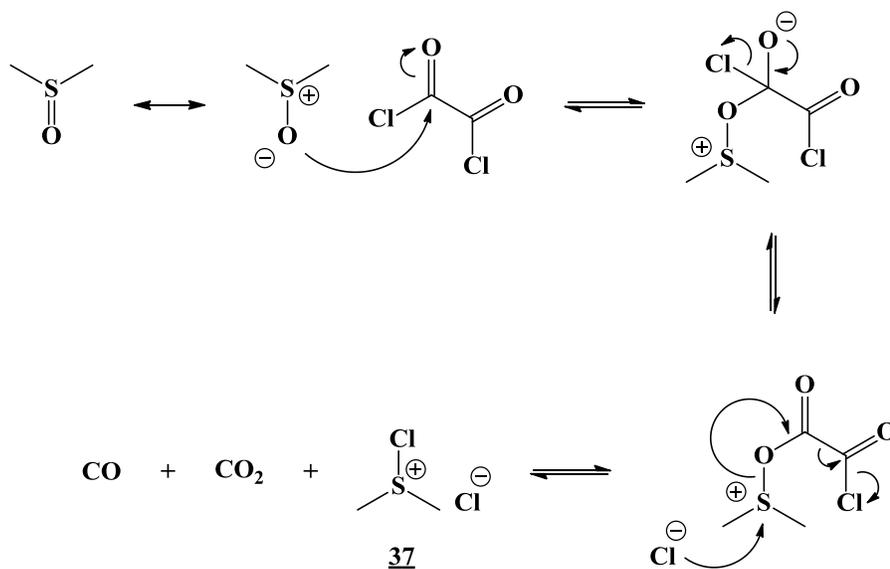


Figure 40. Première partie du mécanisme de l'oxydation de Swern : formation du chlorure de diméthylchlorosulfonium (**37**).

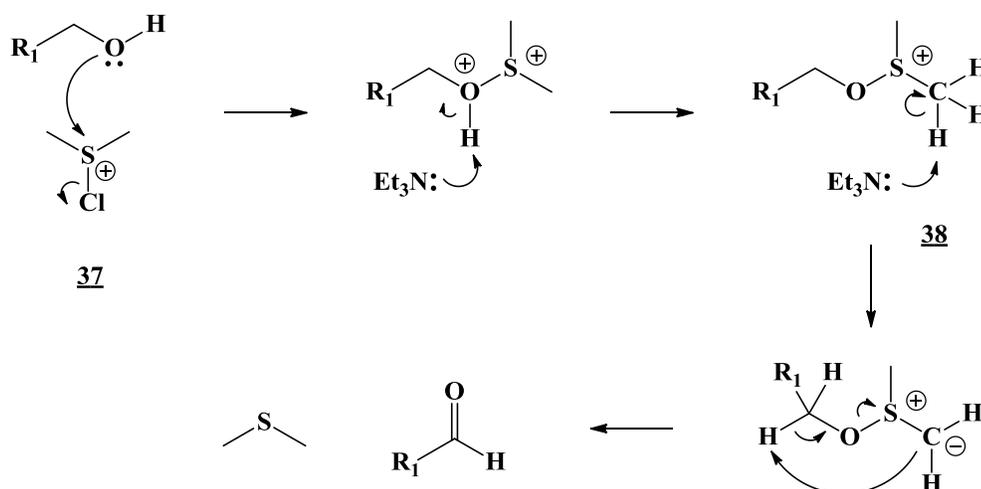


Figure 41. Deuxième partie du mécanisme de Swern : obtention du produit final.

Le produit bifonctionnel **36** a pu être synthétisé dans un rendement de 34 %, en comparaison avec un rendement de 97 % selon la référence bibliographique. Le faible rendement peut s'expliquer par une réaction incomplète, puisque du produit de départ est encore présent. De plus, le composé n'est pas pur selon le spectre RMN ^1H , dont la présence de quadruplet indique la présence d'une impureté. La réaction a seulement été réalisée deux fois et les résultats n'ont pas été très concluants. Malgré tout, la réaction est très prometteuse, mais une optimisation est souhaitable.

4.3 Discussion et conclusion

La synthèse de composés bifonctionnels A a été réalisée avec succès et la réaction s'applique pour différents composés. Effectivement, la réaction a été réalisée avec différents esters *tert*-butyliques d'acides aminés de départ afin de diversifier la chimiothèque et de s'assurer de la versatilité des réactions. Bien que les esters *tert*-butyliques d'acides aminés soient des produits de départ plus dispendieux que des esters méthyliques d'acides aminés, la réaction d'hydrolyse de l'ester s'est avérée plus efficace dans le cas des esters *tert*-butyliques. Effectivement, l'hydrolyse de l'ester méthylique s'est

avérée non concluante puisque le composé final était loin d'être pur. Une dégradation de la molécule lors de la réaction semble être en cause. En fait, il est à considérer que le proton en alpha de la cétone est un proton très susceptible de réagir avec les différentes bases fortes utilisées. Ainsi, il est à supposer que différentes réactions secondaires se produisent, empêchant une hydrolyse facile de l'ester méthylique.

Par ailleurs, la synthèse d'un autre type de composés bifonctionnels a dû être envisagée. C'est pourquoi la synthèse en deux étapes des composés bifonctionnels B a été effectuée. La première étape a été bien réussie, mais la deuxième étape est plus laborieuse. Effectivement, nous n'avons pas été en mesure d'optimiser la réaction et il aurait été intéressant d'utiliser différents équivalents pour réaliser la réaction et même d'autres types de réactions d'oxydation. Par ailleurs, il aurait également été intéressant, une fois la synthèse optimisée, de réaliser la réaction sur différents acides aminés et avec l'alcool 3-iodobenzyle afin d'augmenter la diversité des composés bifonctionnels.

Chapitre 5 :

Optimisation de la U-4CR sur support solide

5.1 U-4CR sur support solide par une approche bifonctionnelle

Bien que la U-4CR a déjà été réalisée sur support solide en utilisant des composés bifonctionnels, il était important d'optimiser la réaction avec les supports solides que nous avons préparés et par le fait même de mettre à l'épreuve les composés bifonctionnels synthétisés. Comme les composés bifonctionnels préparés sont assez différents des composés décrits dans la littérature, la réaction risquait de nécessiter quelques ajustements par rapport aux conditions de réaction rapportées par plusieurs groupes de recherche, comme un changement de solvant, de température ou encore de temps de réaction.

Présentement, la U-4CR sur support solide se déroule généralement dans un mélange MeOH/DCM ou encore MeOH/DCM/TMOF et dure de trois à quatre jours. Les rendements avoisinent 60 % et la pureté est généralement au-dessus de 95 %. Pour notre part, nous souhaitons optimiser la réaction en testant différents solvants et l'effet du temps et de la température. D'un autre côté, nous souhaitons également évaluer l'utilisation des micro-ondes sur les rendements et le temps de réaction.

5.1.1 Les micro-ondes

Depuis quelques années, les micro-ondes sont de plus en plus utilisées dans les laboratoires de recherche pour accélérer les réactions et augmenter leur rendement. Il a été démontré que l'utilisation des micro-ondes pour certaines réactions organiques permet de réduire significativement les temps de réaction de plusieurs jours ou heures à quelques minutes voire quelques secondes. Elles permettent même, dans certains cas, de réaliser des étapes de synthèse fortement défavorisées et impossibles par des approches conventionnelles.^{93,94} On retrouve maintenant l'utilisation des micro-ondes dans pratiquement tous les types de chimie autant en solution que sur support solide, de la chimie des sucres à la synthèse peptidique en passant par la synthèse hétérocyclique.

Bien que les fours à micro-ondes domestiques aient été largement utilisés depuis les années 1970, ce n'est qu'en 1986 que les premières traces d'utilisation de l'irradiation micro-ondes

à des fins de transformations chimiques sont observées, soit dans les travaux de Gedye et son équipe.⁹⁵ Depuis, l'utilisation des micro-ondes comme source d'énergie est devenue très populaire et fort utile en chimie. En effet, plus de 4000 articles ont été publiés depuis.⁹⁶ La majorité de ces publications décrit une importante accélération du temps de réaction pour un grand éventail de réactions organiques. De plus, les rendements et la pureté sont souvent augmentés, car la formation de produits secondaires indésirables habituellement obtenue avec les méthodes de chauffage conventionnelles est significativement réduite. Le chauffage par micro-ondes provient de la capacité de certains liquides et solides à transformer l'énergie électromagnétique absorbée en chaleur.

5.2 U-4CR sur support solide avec un acide aminé protégé Fmoc

Avant de réaliser la U-4CR sur support solide avec les composés bifonctionnels synthétisés, la compatibilité des supports solides isonitriles préparés avec la U-4CR a dû être évaluée. Ainsi, la réaction a été effectuée dans des conditions habituelles pour la U-4CR en utilisant quatre composés de départ plutôt que trois composés dont un composé bifonctionnel. Pour ce faire, la 4-méthylbenzylamine a été choisie comme amine primaire, le propanal comme aldéhyde et différents acides aminés protégés avec un groupement Fmoc comme acide carboxylique. Ces composés de départ mis en présence d'une résine isonitrile devaient permettre de générer un composé final bis-amide (**37a-d**).

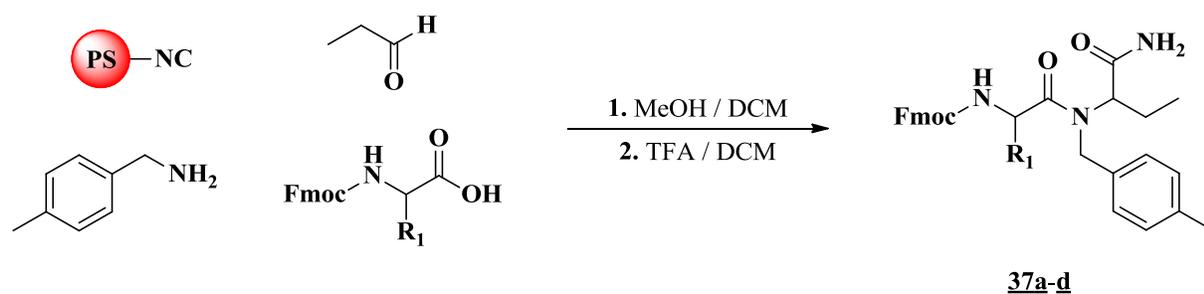


Figure 42. Synthèse de composés bis-amides (**37a-d**) par U-4CR avec un acide aminé.

La réaction a d'abord été effectuée avec la Fmoc-Pro-OH sur la résine méthylisonitrile (**29a**). Cette résine nécessite des conditions de clivage rigoureuses, mais il était intéressant d'évaluer dans un premier temps le niveau de succès de la U-4CR en déterminant le taux de substitution par dosage du groupement Fmoc par spectrophotométrie UV. La réaction a donc été effectuée selon les protocoles décrits dans la littérature, soit dans un mélange de solvant DCM/MeOH/TMOF (1:1:1) à température ambiante pendant trois jours et avec une concentration élevée des réactifs de départ, soit 1 M (5 équiv. par rapport à la résine). Après la réaction, la résine a été soumise au dosage du groupement Fmoc et un taux de substitution de 0,46 mmol/g a été déterminé. Ce résultat était très encourageant et représentait un rendement de 62 % par rapport au taux de substitution théorique de 0,74 mmol/g de la résine de départ.

Par la suite, nous avons entrepris d'utiliser un autre type de résine qui permet la libération du produit final désiré et sa caractérisation. Nous avons donc utilisé la résine isonitrile Rink Amide MBHA (**29c**) dont le clivage se fait habituellement à l'aide d'une solution de TFA (TFA/H₂O/TIS (95 : 2,5 : 2,5)). La réaction décrite précédemment a été répétée sur la résine isonitrile Rink Amide MBHA (**29c**) en utilisant les mêmes conditions. Après la réaction, le dosage du Fmoc a démontré un taux de substitution de 0,20 mmol/g, correspondant à un rendement de 31 % par rapport au taux de substitution théorique de 0,65 mmol/g de la résine de départ. La résine a ensuite été clivée afin de permettre la caractérisation du produit final. Malheureusement, les analyses par HPLC ont démontré un produit impur avec le pic le plus intense présent à seulement 32 %. De plus, les analyses par spectrométrie de masse n'ont pas permis d'identifier le produit final dans le mélange.

Pour augmenter la pureté et en se basant sur l'importance de l'imine dans le mécanisme de la réaction, l'expérience a été retentée, mais en laissant suffisamment de temps pour la formation de l'imine avant la U-4CR. Ainsi, l'amine et l'aldéhyde ont été prémélangés pendant 30 minutes avant la réaction et les mêmes conditions ont ensuite été appliquées pour la U-4CR. Les résultats de l'analyse par HPLC ont démontré que le produit était encore très impur. Par contre, dans ce cas-ci, deux pics plus importants se distinguaient des autres, un pic à 14 minutes et un autre à 19 minutes. L'isolation de ces deux pics a permis leur analyse par spectrométrie de masse. Les spectres de masse ont révélé que le produit

final désiré se trouvait à un temps de rétention d'environ 14 minutes et que le pic à 19 minutes était une impureté possédant une masse correspondante de 350 g/mol. Dans le but de faire disparaître le pic à 19 minutes et d'augmenter l'intensité du pic à 14 minutes, différents paramètres de la réaction ont été modifiés pour en déterminer l'impact sur la réaction. Ainsi, les effets du temps de réaction, du système de solvants et du nombre d'équivalents de réactifs ont d'abord été expérimentés (Tableau 7).

Tableau 7 : Effet de différents paramètres sur la U-4CR avec la Fmoc-Pro-OH sur la résine isonitrile Rink Amide MBHA (**29c**).

Solvant	Équiv. ^a	Temps (jours)	Rendement ^b (%)	Pic HPLC	
				14 min (%)	19 min (%)
THF/MeOH (1 :1)	5	3	42	14.4	73
DCM/MeOH/TMOF (1:1:1)	5	3	31	24.5	61
DCM/MeOH (1 :1)	5	3	38	28.9	65
DCM/MeOH (1 :1)	5	3	38	28.9	65
DCM/MeOH (1 :1)	5	4	41	37.4	63
DCM/MeOH (1 :1)	10	4	43	37.0	63
DCM/MeOH (1 :1)	15	4	49	32.2	68
DCM/MeOH (1 :1)	20	4	47	27.1	73

^a Nombre d'équivalents de réactifs versus le taux de substitution théorique de la résine.

^b Calculé par dosage du Fmoc après la réaction et comparé au taux de substitution théorique de 0,65 mmol/g de la résine de départ.

Malheureusement les résultats obtenus ont démontré que le pic à 19 minutes est toujours présent, et ce, en proportion importante. Malgré tout, les différents paramètres explorés ont permis d'identifier que les conditions utilisant le mélange DCM/MeOH sur une période de quatre jours donnaient les meilleurs rendements. Pour ce qui est de la quantité des réactifs

dans la réaction, des équivalents de 5 et 10 de l'amine, de l'aldéhyde et de l'acide ont donné les meilleurs résultats en termes de rendements et d'intensité du pic à 14 minutes.

Comme le temps nécessaire pour effectuer la réaction est très long, l'optimisation de la réaction était fortement ralentie. Dans le but d'accélérer le processus d'optimisation des conditions et d'augmenter la pureté des produits, l'effet des micro-ondes sur la vitesse et l'efficacité de la réaction a été exploré. Une première expérience exploratoire a d'abord été tentée en se basant sur les paramètres rapportés dans les travaux de Nielsen et *al.*⁹⁷ qui décrivent l'utilisation des micro-ondes pour une U-4CR sur support solide. La réaction a été effectuée sur la résine isonitrile Rink Amide MBHA (**29c**) dans un mélange de DCM/MeOH (1 : 1) avec 10 équivalents d'amine, d'aldéhyde et d'acide en utilisant une puissance de 60 W pendant 5 minutes aux micro-ondes. Les résultats obtenus ont démontré que les micro-ondes ont permis de diminuer le temps nécessaire pour effectuer la réaction. En effet, la réaction passe de quatre jours à cinq minutes. Aussi, un taux de substitution de 0.33 mmol/g a été obtenu, soit un rendement de 51 % par rapport au taux de substitution théorique de 0,65 mmol/g de la résine de départ. Par ailleurs, après le clivage de la résine, les analyses par HPLC ont permis d'observer la présence du pic à 14 minutes à 63 % et l'absence du pic à 19 minutes. À la suite de ces résultats, l'effet de différents paramètres comme le nombre d'équivalents de réactifs, la puissance des micro-ondes et le temps de préformation de l'imine sur le rendement et la pureté du produit a été étudié (Tableau 8).

Les résultats obtenus démontrent que l'utilisation de 10 équivalents de réactifs avec une préformation de l'imine de 30 minutes et une puissance de 60 W représentent les meilleures conditions jusqu'à présent. Par contre, la présence importante d'impuretés suggère que le type de résine utilisé pourrait être en cause. Effectivement, la résine Rink Amide MBHA (**29c**) qui a été utilisée depuis le début nécessite des conditions de clivage impliquant 95 % de TFA. Afin d'utiliser des conditions de clivage plus douces, notre attention s'est tournée vers la résine Rink Amide (**29b**), qui implique des conditions de clivage avec une solution 20% TFA dans le DCM. L'utilisation de conditions plus douces pourrait permettre d'éviter la lixiviation (« *leaching* ») de la résine, c'est-à-dire le clivage de l'ancrage sur la résine. La U-4CR a donc été effectuée sur la résine isonitrile Rink Amide (**29b**) en utilisant les mêmes réactifs (benzylamine, propanal, Fmoc-Xaa-OH) dans les conditions déterminées

précédemment (10 équiv., 30 minutes de préformation de l'imine, 5 minutes aux micro-ondes à 60 W) (Tableau 9). Dans ce cas-ci, différents acides aminés ont été testés. D'un autre côté, certaines publications font mention de l'utilisation de la puissance des micro-ondes en même temps que l'utilisation d'une limite de température. Ce paramètre de contrôle de la puissance et de la température a donc été également ajouté à l'expérience.

Tableau 8 : Effet de différents paramètres sur la U-4CR sous irradiation micro-ondes pendant 5 minutes avec la Fmoc-Pro-OH sur la résine isonitrile Rink Amide MBHA (**29c**).

Équiv. ^a	Temps de préformation de l'imine (min)	Puissance (W)	Rendement ^b (%)	Pic HPLC à 14 min (%)
5	30	60	25	37
10	30	60	51	63
15	30	60	18	49
20	30	60	---	---
10	60	60	40	40
10	300	60	51	51
10	1440	60	45	45
10	30	70	47	38
10	30	80	39	40
10	30	90	---	---

^a Nombre d'équivalents de réactifs versus le taux de substitution théorique de la résine.

^b Calculé par dosage du Fmoc après la réaction et comparé au taux de substitution théorique de 0,65 mmol/g de la résine de départ.

Tableau 9 : U-4CR sous irradiation micro-ondes pendant 5 minutes avec différents acides aminés sur la résine isonitrile Rink Amide (**29b**).

Composé	Acide aminé	Puissance (W)	Température (°C)	Pic HPLC à 14 min
				(%)
37a	Fmoc-Gly-OH	60	---	29
37b	Fmoc-β-Ala-OH	60	---	19
37c	Fmoc-Pro-OH	60	---	0
37d	Fmoc-Phe-OH	60	---	52
37a	Fmoc-Gly-OH	60	60	83
37b	Fmoc-β-Ala-OH	60	60	42
37c	Fmoc-Pro-OH	60	60	72
37d	Fmoc-Phe-OH	60	60	33

Les résultats obtenus suggèrent que les conditions plus douces de clivage permettent l'obtention de produits légèrement plus purs. Bien que les résultats obtenus pour la réaction sans contrôle de température démontrent l'obtention du produit désiré en faible quantité et avec des puretés très modestes, les chromatogrammes HPLC étaient beaucoup plus propres. Ces résultats suggèrent que l'utilisation de conditions de clivage plus douces permet de diminuer la lixiviation de la résine. Par ailleurs, les résultats avec le contrôle de la température sont enhardissants et démontrent également que le contrôle de la température permet d'éviter d'atteindre des températures trop élevées et d'ainsi dégrader la résine. Bien que l'optimisation n'a pas été entièrement complétée pour la U-4CR sur support solide avec des acides aminés protégés Fmoc, la compatibilité des résines isonitriles préparées avec la U-4CR a été démontrée. Pour poursuivre l'étude, les composés bifonctionnels synthétisés ont été testés.

5.3 U-4CR sur support solide avec un composé bifonctionnel A

En se basant sur les différentes conditions testées lors de la U-4CR sur support solide avec des acides aminés, la réaction pour tester les composés bifonctionnels A a été effectuée sur la résine isonitrile Rink Amide MBHA (**29c**) dans un mélange DCM/MeOH (1:1) avec une préformation de l'imine de 30 minutes et sous irradiation micro-ondes pendant 5 minutes à 60 W. La réaction a d'abord été testée en utilisant le composé bifonctionnel **34b**, afin de former la pipérazinone **38** (Figure 43).

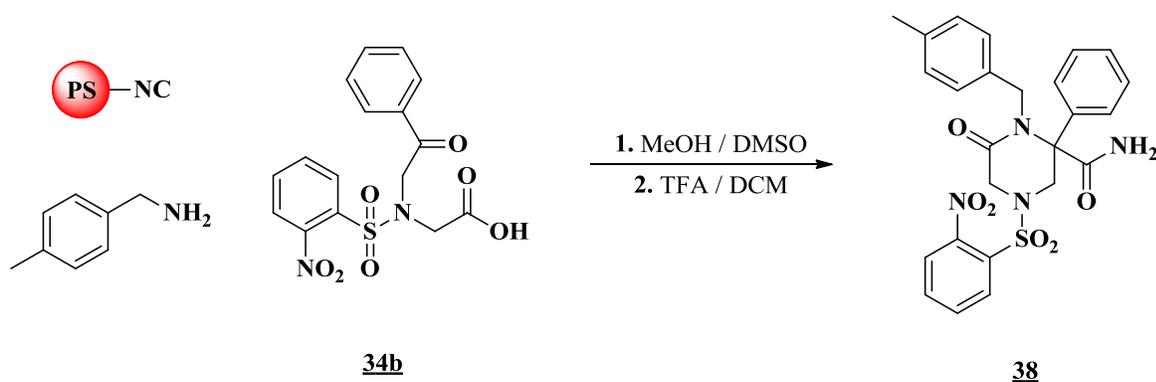


Figure 43. Synthèse d'une pipérazinone (**38**) à partir de la U-4CR et d'un composé bifonctionnel de type A.

Malheureusement, dès la première étape, un problème de solubilité a été rencontré. En effet, le composé bifonctionnel était insoluble dans le solvant DCM/MeOH, rendant la réaction impossible. Des tests de solubilité ont donc été nécessaires pour trouver un système de solvants qui permettrait de solubiliser le composé bifonctionnel et qui est également compatible avec la U-4CR. Les différents solvants testés et le résultat de la solubilité du composé **34b** sont indiqués dans le tableau 10.

Tableau 10 : Test de solubilité du composé bifonctionnel **34b**^a

Solvant	Solubilité
CHCl ₃	Non
DCE	Non
DCM	Non
Dioxane	Non
DMSO	Oui
Eau	Non
EtOH	Non
<i>i</i> PrOH	Non
MeOH	Non
TFE	Non
THF	Semi

^a 100mg dans 0,2 mL (1,3M)

Les résultats obtenus ont démontré que très peu de solvants sont capables de solubiliser le composé bifonctionnel **34b**. Comme il est important que la U-4CR se déroule dans des conditions suffisamment concentrées, les solvants qui ne permettent qu'une solubilité partielle ne sont pas adéquats. Ainsi, d'après les résultats obtenus, seulement le DMSO pourrait être utilisé pour la U-4CR avec les composés bifonctionnels A.

Le mélange DCM/MeOH a donc été remplacé par le DMSO pour effectuer la réaction. Lors du premier test, il y a eu une surchauffe importante après une minute d'irradiation micro-ondes et la température atteinte excédait celle tolérée par le DMSO (280°C). La puissance utilisée pour la réaction a donc dû être réduite à 30 W. Malheureusement après clivage de la résine et malgré une pureté excellente, les analyses par spectrométrie de masse et RMN ¹H n'ont pas permis d'identifier le produit désiré. Par la suite, différentes conditions de réaction dont la puissance, le temps de réaction et un mélange DMSO/MeOH ont été testées afin de parvenir à synthétiser le produit désiré. Malheureusement, les différentes tentatives n'ont pas eu de succès. Le produit désiré n'a pas été observé lors des analyses par

spectrométrie de masse et RMN ^1H . Par contre, le produit continuellement obtenu dans tous les essais correspond à l'ancrage de la résine qui semble se décrocher de celle-ci.

5.3.1 Hypothèses

Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer les résultats obtenus. D'abord et avant tout, bien que nous ne sommes pas en mesure d'obtenir le produit final, la question de la présence de l'ancrage est importante. Nous avons donc pensé qu'il serait intéressant d'expérimenter d'autres supports solides pour éviter le clivage de l'ancrage Rink. Pour ce qui est du fait que le produit désiré ne semble pas se former lors de la réaction sur support solide, il est possible que le groupement protecteur *o*NBS ne soit pas approprié pour la U-4CR. Ce groupement étant très électroattracteur, le proton en alpha du carbonyle devient très acide ce qui pourrait induire un carbocation et des réactions secondaires. Il est également possible que l'imine ne soit pas formée dès le début, ce qui pourrait empêcher la formation du composé final.

5.3.2 Support solide

Lorsque la réaction a été effectuée sur la résine isonitrile Rink Amide (**29b**) dans le DMSO avec une puissance de 30 W et une température contrôlée à 60°C, un produit impur a été obtenu. Par contre, l'analyse par spectroscopie RMN ^1H nous révèle la présence de notre composé bifonctionnel de départ. Ce fait important sera étudié plus tard dans le document.

Dans un second temps, la résine isonitrile DHP (**29d**) a été testée dans la réaction en utilisant les mêmes conditions que décrites précédemment. Aucun « *leaching* » n'a été observé après le clivage et la pureté du produit obtenu était excellente. Cependant, le produit obtenu après le clivage correspond au composé bifonctionnel de départ. Selon nos hypothèses précédentes, il est fort possible que la formation d'imine n'ait pas lieu, ce qui ne permet pas la formation du produit final. Il est également possible que la formation d'un carbocation soit en jeu. L'effet de différents paramètres, comme le temps de préformation

de l'imine, le temps de réaction et l'ajout de TMOF a été évalué. Malheureusement, le produit final obtenu était toujours le composé bifonctionnel de départ.

5.3.3 Tests en solution

Pour évaluer l'impact du support solide dans la U-4CR, la réaction avec le composé bifonctionnel céto-acide a été effectuée en solution. Pour ce faire, la réaction a été réalisée avec le tosylméthylisonitrile, la benzylamine et le composé bifonctionnel **34b** dans un mélange de solvant DMSO/MeOH (1 : 1) avec une concentration des réactifs de départ de 1 M et à température pièce durant quatre jours. Malheureusement, même en chauffant à 60°C aucun produit désiré n'a été obtenu.

5.4 U-4CR sur support solide avec un composé bifonctionnel commercial

Afin de confirmer que la U-4CR est réalisable sur support solide avec des composés bifonctionnels, la réaction a été effectuée sur les résines isonitriles synthétisées avec un composé bifonctionnel commercial. Pour ce faire, le composé bifonctionnel céto-acide acide 2-formylphénoxyacétique a été utilisé dans la U-4CR avec la 4-méthylbenzylamine sur la résine isonitrile Rink Amide (**29b**) afin d'obtenir une 1,4-benzoxazépine-3-one (**39**) (Figure 44).

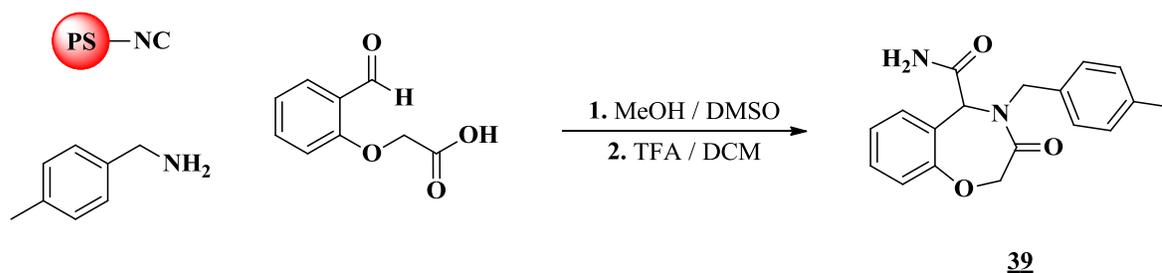


Figure 44. Synthèse d'une 1,4-benzoxazépine-3-one (**39**) par U-4CR sur support solide avec un composé bifonctionnel.

Tableau 11 : Effet de différents paramètres sur la U-4CR avec le composé bifonctionnel commercial sur la résine isonitrile Rink Amide (**29b**).

Équiv. ^a	Temps (min)	Puissance (W)	Pureté ^b (%)	Rendement ^c (%)
2	5	30	---	---
5	5	30	63	52
10	5	30	68	53
10	5	5	67	20
10	5	10	70	38
10	5	15	68	53
10	2	30	79	45
10	4	30	66	44
10	6	30	56	32
10	8	30	70	26
10	10	30	63	44
10	5	15	79	38
10	5	20	29	42
10	5	25	69	39
10	5	35	73	35
10	4 jours à T.P.		85	29

^a Équivalents basés sur le taux de substitution théorique de la résine de départ.

^b Pureté déterminée par HPLC à 254 nm.

^c Rendement brut déterminé par la pesée du produit obtenu.

La réaction a été effectuée sur la résine isonitrile Rink Amide (**29b**) dans un mélange DCM/MeOH (1 : 1) avec 10 équivalents de réactifs à l'aide des micro-ondes afin d'accélérer le temps de réaction et 30 minutes de préformation de l'imine. Les résultats de cette première synthèse ont démontré que le produit désiré a été obtenu. Le chromatogramme HPLC a révélé la présence de deux composés dont l'un correspond au

produit désiré tel que confirmé par les analyses par spectrométrie de masse et RMN ^1H . À la suite de ces résultats encourageants qui démontrent que la U-4CR sur support solide avec un composé bifonctionnel est viable, l'effet de différentes conditions de réaction a été évalué afin d'augmenter la pureté du produit final et le rendement. Ainsi, l'effet du temps de réaction, la puissance des micro-ondes, la quantité de réactifs et les temps de clivage a été testé. Les résultats des différents tests sont présentés dans le tableau 11.

Les résultats obtenus ont démontré que la U-4CR peut être réalisée sur la résine isonitrile Rink Amide (**29b**) avec un composé bifonctionnel. Dans les conditions testées, le produit final a été obtenu avec des rendements modérés variant entre 20 et 73 % et des puretés de 16 à 88 %. Malheureusement, les résultats obtenus n'ont pas permis d'identifier des paramètres optimaux précis pour effectuer la réaction. En se basant sur le ratio entre le rendement et la pureté, il semble que l'utilisation de 10 équivalents de réactifs pendant 5 minutes à 30 W a donné les meilleurs résultats.

Pour compléter l'étude, des tests préliminaires devront également être tentés avec la résine isonitrile DHP (**29d**). Comme le projet avec la résine DHP est survenu vers la fin de la deuxième année de maîtrise, les tests sont loin d'être terminés. Il serait donc intéressant de refaire la réaction sur la résine isonitrile DHP (**29d**).

5.5 Discussion et conclusion

Nous avons tenté d'optimiser la U-4CR sur support solide en variant de nombreux paramètres. D'abord, la U-4CR a été réalisée avec quatre réactifs de départ, comprenant un acide aminé dont la fonction amine était protégée par un groupement Fmoc. Dans un premier temps, la réaction a été réalisée selon les protocoles habituels, soit à température ambiante avec une résine isonitrile Rink MBHA (**29c**). Puisque la réaction est très longue, nous avons ensuite utilisé les micro-ondes afin d'accélérer les temps de réaction. L'utilisation de cet appareil a permis de diminuer de façon considérable les temps de réaction. Effectivement, nous sommes passés d'une réaction de quatre jours à une réaction de cinq minutes. Par contre, la pureté des composés et les rendements sont faibles et

aléatoires. Nous avons également tenté la réaction avec un support solide qui requiert des conditions de relargage plus douces, soit la résine Rink Amide (**29c**). Encore une fois, les produits finaux obtenus ne sont pas purs.

La U-4CR a également été réalisée avec les composés bifonctionnels A préalablement synthétisés. Comme ces composés se sont révélés insolubles dans la majorité des solvants usuels, nous avons utilisé un mélange DMSO/MeOH comme solvant de réaction. La synthèse a été réalisée avec la résine isonitrile Rink Amide (**29b**), mais un problème de « *leaching* » nous a incités à utiliser un autre support solide. La réaction a donc été réalisée avec une résine isonitrile DHP (**29d**). Bien que le problème de « *leaching* » ait été ainsi résolu, le produit final ne semblait pas se former. Nous avons plutôt obtenu notre composé bifonctionnel initial comme produit final. Nous avons donc tenté de synthétiser le composé en solution afin de nous assurer de la compatibilité de notre composé avec la U-4CR. La synthèse a une fois de plus échoué, validant l'hypothèse de l'incompatibilité du précurseur, probablement dû au groupement *o*NBS très électroattracteur.

Dans l'optique de réaliser un hétérocycle avec la U-4CR sur support solide, nous avons utilisé un composé bifonctionnel commercial. Un composé 1,4-benzoxazépine-3-one a (**39**) été obtenu à partir de la résine Rink Amide (**29b**). Par contre, la pureté n'était pas optimale dû au « *leaching* » de la résine.

L'optimisation de la U-4CR n'est pas encore au point puisque des problèmes de pureté ont fait obstacle au rendement. Puisque les impuretés proviennent, en règle générale, de l'ancrage des résines Rink, il serait intéressant de tenter une optimisation avec la résine isonitrile DHP (**29d**) ou encore, il serait intéressant d'utiliser la résine de Wang comme résine de départ. Il est question de cette résine puisqu'elle est décrite comme support solide isonitrile dans quelques publications. De plus, une méthode de synthèse plus douce de la fonction isonitrile est une voie à exploiter. Finalement, même si la U-4CR avec nos composés bifonctionnels A nous a tenu en échec, il serait intéressant de tenter de former l'imine en solution et de l'isoler afin de vérifier si la formation de l'imine est la raison de l'échec de la formation du produit final désiré.

Chapitre 6 :
Discussion générale et conclusion

6.1 Discussion générale

Les IPP jouent un rôle important pour un grand nombre de processus biologiques et représentent donc des cibles de choix pour le développement d'agents thérapeutiques. Avec leur capacité à mimer des structures secondaires de protéines, les structures hétérocycliques pipérazines et azépines représentent des prototypes moléculaires stratégiques pour le développement d'inhibiteurs d'IPP. Dans le but de développer une chimiothèque contenant des composés peptidomimétiques à base de structures privilégiées hétérocycliques de différentes tailles, nous avons exploré la possibilité d'utiliser une approche synthétique par réaction multicomposante U-4CR sur support solide avec des composés bifonctionnels pour préparer ces molécules.

Notre stratégie pour réaliser la réaction sur support solide était de fixer le groupement isonitrile sur le support solide afin d'éliminer leur mauvaise odeur caractéristique et d'augmenter la diversité accessible avec ce réactif. Pour ce faire, le groupement amine de différents supports solides a été transformé, après deux étapes, en fonction isonitrile. De plus, nous sommes parvenus à caractériser les différentes étapes de résines à l'aide de la spectroscopie IR. Nous avons également tenté de développer une méthode qui permettrait de déterminer le taux de substitution des résines isonitriles afin de permettre des calculs de rendement des réactions subséquentes plus représentatifs. Une méthode utilisant un dérivé pyridinium a été développée, mais la réaction n'est pas encore optimale. Des expériences d'optimisation sont encore en cours et différents paramètres sont encore à déterminer.

Dans un deuxième temps, nous sommes parvenus à synthétiser différents composés bifonctionnels céto-acides à partir d'acides aminés. D'abord, nous avons synthétisé en trois étapes différents dérivés d'acide aminé *N*-*o*-nitrobenzènesulfonyl-*N*-oxoalkyle, de la série des composés bifonctionnels A. Nous avons également tenté de synthétiser un autre type de composé bifonctionnel céto-acide, de la série des composés bifonctionnels B. Pour ce type de composés, la synthèse est réalisée en deux étapes et la première étape a été effectuée avec succès. Par contre, la deuxième étape n'est pas au point, car les rendements sont loin d'être satisfaisants. Cette deuxième étape de synthèse reste à optimiser. Une fois la

deuxième étape optimisée, il sera possible de réaliser la synthèse avec différents acides aminés et différents halogénoaryles afin d'augmenter la diversité des monomères.

D'un autre côté, différents paramètres ont été explorés pour optimiser la U-4CR sur support solide. D'abord, la U-4CR a été effectuée avec quatre réactifs de départ sur support solide afin de démontrer la viabilité du procédé. Ainsi, en plus de la benzylamine comme amine et du propanal comme aldéhyde, un acide aminé protégé Fmoc a été choisi comme acide carboxylique pour réaliser la U-4CR sur la résine isonitrile Rink MBHA (**29c**) à température ambiante pendant différents temps de réaction. Comme la pureté des produits était assez faible et les temps de réaction très longs, nous nous sommes tournés vers les micro-ondes pour accélérer la réaction et augmenter les rendements et la pureté des produits finaux. La réaction a donc été retestée sous irradiation micro-ondes et bien que la réaction soit plus rapide en passant de quatre jours à cinq minutes, la pureté des composés et les rendements sont demeurés assez faibles. Une des causes possibles de cette faible pureté est les conditions très acides utilisées lors du clivage qui pourraient mener à des réactions secondaires et au clivage de l'ancrage Rink du support solide. Nous avons donc entrepris la réaction avec une résine isonitrile Rink Amide (**29b**) qui nécessite des conditions de clivages plus douces. Les résultats obtenus ont démontré que même si les produits possèdent une pureté encore relativement faible, les pourcentages de pureté sont plus élevés. Afin d'éviter de retrouver de l'ancrage Rink dans la solution de clivage, il serait intéressant d'effectuer la réaction avec le support solide isonitrile DHP (**29d**) dont la lixiviation est faible et les conditions de clivage sont très douces. Cette partie nécessite encore beaucoup d'optimisation, mais les résultats obtenus ont démontré que la U-4CR pouvait être effectuée sur les supports solides dérivés avec une fonction isonitrile que nous avons préparés.

Par la suite, la U-4CR a été effectuée avec les composés bifonctionnels A synthétisés préalablement dans l'optique de répondre à notre troisième objectif. Cependant, nous avons fait face à de nombreuses embûches. D'abord, les composés bifonctionnels A se sont révélés insolubles dans un grand nombre de solvants et nous avons dû repenser à notre système de solvant. Le DMSO étant le seul solvant qui solubilisait suffisamment les composés bifonctionnels A, nous avons entrepris de réaliser la réaction avec le DMSO et

avec un mélange DMSO/MeOH. Ensuite, lors de la synthèse sur support solide avec la résine isonitrile Rink Amide (**29b**), nous avons rencontré des problèmes de « *leaching* » et de formation de produit. Pour éviter ce problème, la réaction a été tentée sur la résine isonitrile DHP (**29d**). Aucun problème de « *leaching* » n'a été observé avec cette résine, mais le produit final désiré ne semblait pas se former. Au lieu d'obtenir le produit souhaité, nous avons obtenu, après clivage de la résine, le composé bifonctionnel de départ. À ce stade, plusieurs hypothèses ont dû être validées dont l'absence de l'imine et l'effet électro-attracteur trop intense du groupement *o*NBS. Pour vérifier cette dernière hypothèse, la réaction a été effectuée en solution avec un composé isonitrile commercial. Cette expérience en solution nous a démontré que la réaction ne semblait tout simplement pas avoir lieu, probablement dû à l'incompatibilité du groupement *o*NBS avec la U-4CR. Ainsi, nous ne sommes pas parvenus à optimiser la U-4CR avec les composés bifonctionnels A préalablement synthétisés, mais quelques pistes restent à exploiter. Entre autres, il serait important de s'assurer que l'imine se forme avant la réaction sur support solide. Pour ce faire, l'imine pourrait être isolée et caractérisée afin de s'assurer d'avoir un composé pur et l'ajout de l'isonitrile permettrait peut-être la formation du composé final souhaité.

Finalement, nous avons tout de même voulu prouver que la U-4CR sur support solide avec des composés bifonctionnels était viable. Pour ce faire, un composé bifonctionnel commercial a été utilisé et la réaction a été effectuée sur la résine isonitrile Rink Amide (**29b**). Malgré une pureté relativement modérée, le composé final désiré a été obtenu. L'impureté la plus importante dans le produit brut était l'ancrage Rink qui s'était détaché de la résine. Les prochaines étapes pour cette section seront de tenter d'optimiser la réaction avec la résine isonitrile DHP (**29d**) afin d'obtenir un composé pur sans ancrage. De plus, selon quelques articles, la résine de Wang peut également être utilisée comme support solide portant une fonction isonitrile. Il serait donc intéressant de synthétiser un support solide isonitrile Wang et de tenter d'optimiser la réaction avec ce composé. Finalement, il serait également intéressant de tenter une nouvelle méthode de synthèse de la fonction isonitrile puisqu'il est à considérer que les conditions utilisées dans le projet font intervenir une température assez élevée qui pourrait affaiblir notre support solide.

6.2 Conclusion

Comme le projet était nouveau au sein du laboratoire, tous les travaux effectués lors de mon projet de maîtrise étaient exploratoires. Par conséquent, ma contribution est perceptible principalement dans la mise au point de nouvelles méthodes de synthèse et dans l'établissement de balises. Dans la première partie du projet, une méthode de synthèse et de caractérisation de support solide isonitrile a été mise au point. La préparation de ce type de support solide permet d'explorer la U-4CR sur support solide. De plus, l'exploration des méthodes de dosage du support solide créé a permis d'établir des limites et est un guide pour approfondir l'optimisation.

Dans la deuxième partie du projet, une nouvelle approche de synthèse de composés bifonctionnels a été élaborée. Cette méthode a permis la synthèse de quatre composés et la méthode développée s'est avérée rapide et très efficace. Ces types de composés pourront être utilisés dans différentes synthèses. Par ailleurs, une autre approche pour un autre type de composés bifonctionnels a également été explorée, mais la synthèse n'est pas encore au point.

L'optimisation sur support solide de la U-4CR s'est avérée une tâche laborieuse et bien qu'elle ne soit toujours pas au point, de nombreuses balises ont été établies et permettent de rétrécir le champ de recherche. De plus, elles permettent de se diriger vers de nouvelles voies dans l'optique de parvenir à nos fins. Nous avons démontré l'impact important de l'irradiation avec des micro-ondes sur la diminution du temps nécessaire pour effectuer la réaction et sur les rendements.

Pour conclure, beaucoup de travaux préliminaires et d'optimisation ont été réalisés dans le cadre du projet. Par ailleurs, des méthodes de synthèse et des techniques d'analyse ont été utilisées et mises au point. Les premiers objectifs ont été atteints et la synthèse d'une chimiothèque ne saurait tarder. Les nombreux composés préparés et les approches développées pourront être rapidement exploités et mis à profit pour la suite du projet.

Chapitre 7 :

Partie expérimentale

7.1 Remarques générales

Les acides aminés, la résine Merrifield et l'acide trifluoacétique (TFA) ont été fournis par la compagnie Matrix Innovation Inc. (Québec, QC, Canada). Les produits chimiques et solvants ont été achetés de la compagnie Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI, États-Unis) ou VWR International (Mont-Royal, Qc, Canada) et ont été utilisés tels que reçus. Les réactions sur support solide ont été réalisées dans des seringues munies de frittes provenant de la compagnie Roland Vetter Laborbedarf OHG (Ammerbuch, Germany).

La progression des réactions a été observée par CCM sur des plaques d'aluminium avec gel de silice 60 Å greffé F254 (EMD Chemicals Inc., Darmstadt, Allemagne). Les composés ont été détectés à l'aide d'une exposition à la lumière ultraviolette. Les chromatographies sur colonne ont été réalisées avec un gel de silice F60, ayant des pores de 60 Å (40-63 µm) fournit par Silicycle (Québec, QC, Canada) comme adsorbant et une pression positive d'azote. Les analyses par chromatographie à haute performance (HPLC) ont été réalisées avec un appareil LC-20A Prominence de Shimadzu (Columbia, MD, USA) à l'aide d'une colonne à phase inverse Altima™ HP (C-18 analytique 4,6 × 250 mm, 5 µm, 110 Å, 1 mL/min). Les éluants utilisés sont de l'eau nanofiltrée contenant 0,1 % de TFA et de l'ACN grade HPLC contenant 0,1% de TFA. Les analyses HPLC ont été réalisées avec un gradient linéaire binaire de 10% ACN dans l'eau à 100% ACN en 20 minutes. Les chromatogrammes ont été générés avec un détecteur UV-visible aux longueurs d'ondes de 220 et 254 nm, simultanément.

Les spectres de résonance magnétique du proton (RMN ¹H) et du carbone (RMN ¹³C) ont été enregistrés avec un spectromètre de résonance magnétique nucléaire Bruker Avance à 400 MHz (Billerica, MA, USA). Les déplacements chimiques (δ) sont rapportés en partie par million (ppm). Le standard interne est le pic résiduel du solvant. Les spectres de masse (MS) ont été réalisés dans le MeOH et enregistrés sur un appareil LCMS-2020 simple quad de Shimadzu et possédant une sonde interchangeable d'ionisation par électrobuliseur (ESI ou « *electrospray ionisation* ») ou d'ionisation chimique à pression atmosphérique (APCI). Toutes les analyses ont été faites avec la méthode APCI ou ESI en mode positif.

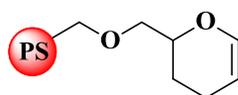
Les analyses d'absorbance UV ont été effectuées avec un spectrophotomètre UV/Visible Genesys 10S de Thermo Scientific (Madison, WI, USA). Les spectres FT-IR ont été enregistrés sur un spectromètre IR MB3000 d'ABB avec la méthode de transformée de Fourier. Les bandes d'absorption sont en transmittance et sont rapportées en cm^{-1} . Toutes les réactions effectuées sous radiations micro-ondes ont été réalisées avec un appareil à micro-ondes Initiator de Biotage.

7.2 Préparation du support solide isonitrile

Puisque la matrice polymérique des différents supports solides utilisés est le polystyrène et que la caractérisation de ces derniers se fait entièrement par la spectroscopie FT-IR, nous avons d'abord caractérisé le spectre FT-IR de référence du polystyrène. De cette façon, il est possible d'attribuer les bandes correspondantes à la matrice polymérique dans les différents spectres FT-IR et de bien identifier les bandes caractéristiques aux différentes résines synthétisées.

FT-IR (ATR, ZnSe) : ν 3083, 3060, 3026, 3002, 2924 et 2850 ($\text{Csp}_2\text{-H}$ aromatique), 1601 1493 et 1453 ($\text{C}=\text{C}$ aromatique), 1069 et 1028 ($\text{C}-\text{C}$), 766 et 697 (CH aromatique monosubstitué).

7.2.1 Synthèse de la résine DHP (25)

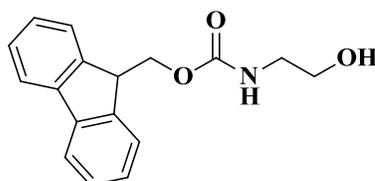


L'alcool 2-hydroxyméthyl-3,4-dihydro-2H-pyrane (1,52 mL) a été ajouté dans un ballon de 250 mL préalablement purgé à l'argon. Ensuite 25 mL de THF et 1,04 g de NaH 60% dans l'huile minérale ont été ajoutés et le mélange a été agité 2 h à température ambiante. Le THF a été évaporé sous vide à l'aide d'un évaporateur rotatif et 50 mL de DMF contenant 5 g de résine Merrifield (1,3 mmol/g) ont été ajoutés au solide. Par la suite, le mélange a été agité pendant 16 h à température ambiante. Finalement, la résine a été filtrée et lavée avec

une solution DMF/H₂O (1 : 1) (5 × 30 s), du DMF (5 × 30 s) et du DCM (5 × 30 s) pour être séchée sous vide dans un dessiccateur.

FT-IR (ATR, ZnSe) : ν 1651 (C=C), 1242 (C-O éther), 737 (HC=CH (Z)).

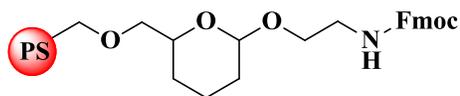
7.2.2 Synthèse de la Fmoc-éthanolamine (**26**)



Dans un ballon de 250 mL, l'éthanolamine (1,29 mL, 21,35 mmol) a été ajoutée à 45 mL d'une solution aqueuse de 20% dioxane. Dans un autre ballon de 100 mL, le Fmoc-OSu (6 g, 17,79 mmol) a été dissous dans 32 mL d'une solution aqueuse de 20% dioxane. La solution de Fmoc-OSu a ensuite été ajoutée à la solution contenant l'éthanolamine sur une période de 5 minutes et le mélange réactionnel a été agité 16 h à température ambiante. Une fois la réaction terminée, les solvants ont été évaporés sous vide à l'aide d'un évaporateur rotatif. Le produit a été redissous dans l'AcOEt et la phase organique a été lavée avec une solution 5% d'acide citrique (m/v) (3 × 50 mL), une solution 10% NaHCO₃ (m/v) (3 × 50 mL) puis avec solution saturée de NaCl (3 × 50 mL). La phase organique a été séchée sur MgSO₄ et le solvant évaporé sous vide à l'aide d'un évaporateur rotatif. Le produit a ensuite été séché sous vide.

Rendement : 97% ; **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.77 (d, 2H, J = 7.5Hz), 7.60 (d, 2H, J = 7.4Hz), 7.37 (m, 4H), 5.13 (singulet large, 1H), 4.44 (d, 2H, J = 6.7Hz), 4.22 (t, 1H, J = 6.7Hz), 3.73 (d, 2H, J = 4.7Hz), 3.37 (d, 2H, J = 4.9Hz), 2.00 (t, 1H, J = 4.9Hz) ; **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ 156.7, 144.4, 141.2, 128.0, 127.5, 125.6, 120.5, 65.8, 60.4, 47.2, 43.5 ; **FT-IR** (ATR, ZnSe) : ν 3472 (large, OH), 3356 et 1535 (NH), 1670 (C=O), 1450 et 1412 (C=C aromatique), 1273 et 1250 (C-O), 737 (CH aromatique *o*-disubstitué) ; **HPLC**: t_R = 18.65 min. ; **MS** (APCI) m/z : C₁₇H₁₇NO₃ Calculée 283.12; Obtenue 284.20 [M+H]⁺

7.2.3 Couplage de la Fmoc-éthanolamine à la résine DHP (22d)



La résine DHP 25 (1 g) a été gonflée avec du DCM et transférée dans un vial de 20 mL allant aux micro-ondes. Ensuite la Fmoc-éthanolamine 26 (1,8 g) et un sel de pyridium *p*-toluènesulfonate (163 mg) ont été ajoutés au mélange. Le vial a ensuite été scellé et chauffé dans l'appareil micro-ondes à 60°C avec un « *cooling* » pendant 1,5 h. Une fois la réaction aux micro-ondes terminée, la résine a été filtrée et lavée avec du DCM (5 × 30 s), du MeOH (5 × 30 s) et encore avec du DCM (5 × 30 s) pour finalement être séchée sous vide dans un dessiccateur.

FT-IR (ATR, ZnSe) : ν 1724 (C=O amide), 1242 et 1122 (C-O éther).

7.2.4 Détermination du taux de substitution

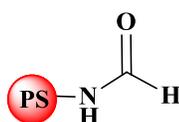
Environ 25 mg de la résine ont été transférés dans une fiole jaugée de 25 mL et 5 mL d'une solution de 2% 8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène (DBU) dans le DMF (v/v) ont été ajoutés. La suspension a été agitée pendant 30 minutes et diluée avec du MeOH jusqu'à la marque de 25 mL sur la fiole jaugée. Ensuite, 2 mL de cette solution ont été transférés dans une fiole jaugée de 10 mL et dilués avec du MeOH jusqu'à la marque de 10 mL. Une solution référence a été préparée de la même manière, mais sans résine. Pour quantifier le groupement Fmoc, 3 mL de solution ont été transférés dans une cuvette de 1 cm. L'absorbance à 304 nm de la solution a été mesurée sur un spectrophotomètre UV et comparée à la solution référence. Le taux de substitution a été calculé en insérant l'absorbance à 304 nm et la quantité de résine testée dans l'équation ci-dessous où A est l'absorbance et mg est la quantité de résine pesée pour effectuer le test :

$$\text{Taux de substitution (mmol/g)} = \left(A \times \frac{25}{\text{mg}} \right) \times 1.3117$$

7.2.5 Clivage du groupement Fmoc

La déprotection des amines protégées avec un groupement Fmoc a été effectuée en mélangeant le support solide avec une solution de 20% pipéridine dans le DMF (2 × 10 min.). Après la filtration, la résine a été lavée avec du DMF (5 × 30 s).

7.2.6 Formylation sur l'amine (28a-d)



Dans un ballon de 100 mL, la résine avec une fonction amine (1g) a été gonflé avec 10 mL de DMF suivi de l'addition du formiate d'éthyle (12,5 mL). Le mélange a été chauffé à reflux pendant 6 h. La complétion de la réaction a été vérifiée à l'aide du test du chloranile et une fois la réaction complétée, la suspension a été refroidie et la résine filtrée. La résine a été lavée avec du DMF (5 × 30 s), du DCM (5 × 30 s), du MeOH (5 × 30 s) et ensuite du DCM (5 × 30 s) pour être finalement séchée sous vide.

Polystyrène méthylamine *N*-formyle (28a)

FT-IR (ATR, ZnSe) : ν 1693 (C=O amide)

Rink Amide *N*-formyle (28b)

FT-IR (ATR, ZnSe) : ν 1690 (C=O amide)

Rink Amide MBHA *N*-formyle (28c)

FT-IR (ATR, ZnSe) : ν 1686 (C=O amide)

DHP-oxyéthylamine *N*-formyle (28d)

FT-IR (ATR, ZnSe) : ν 1686 (C=O amide)

7.2.7 Test du chloranile

La présence d'amines libres sur la résine a été détectée avec le test du *p*-chloranile. Pour ce faire, 2 à 3 gouttes d'une solution 2% acétaldehyde/DMF (v/v) et 2 à 3 gouttes d'une solution 2% 2,3,5,6-tétrachloro-1,4-benzoquinone/DMF (m/v) ont été additionnées à une petite quantité de billes (10 à 30) provenant de la résine testée. Le mélange a été agité 5 minutes à température ambiante et la coloration des billes a été évaluée. La présence d'amines libres est caractérisée par une coloration verte ou bleue tandis qu'une coloration jaune et ambrée indique l'absence d'amines libres.

7.2.8 Déshydratation du formamide (29a-d)



Dans un ballon de 100 mL, la résine *N*-formylée (1g) a été gonflé dans 10 mL de DCM suivi de l'addition de triéthylamine (452 μL), de CCl_4 (314 μL) et de triphénylphosphine (852 mg). Ensuite la suspension a été chauffée à reflux pendant 1 h et une fois la réaction complète, le mélange a été refroidi et la résine filtrée. La résine a été lavée avec du DMF (5 \times 30 s), du DCM (5 \times 30 s), du MeOH (5 \times 30 s) et finalement du DCM (5 \times 30 s) pour être séchée sous vide.

Polystyrène méthyl isonitrile (29a)

FT-IR (ATR, ZnSe) : ν 2149 ($\text{C}\equiv\text{N}$)

Rink Amide isonitrile (29b)

FT-IR (ATR, ZnSe) : ν 2137 ($\text{C}\equiv\text{N}$)

Rink Amide MBHA isonitrile (29c)

FT-IR (ATR, ZnSe) : ν 2137 ($\text{C}\equiv\text{N}$)

DHP-oxyéthylisonitrile (29d)

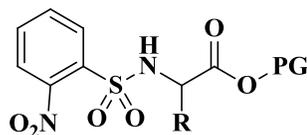
FT-IR (ATR, ZnSe) : ν 2149 ($\text{C}\equiv\text{N}$)

7.2.9 Détermination du taux de substitution de la résine isonitrile avec un dérivé pyridinium activé

Environ 50 mg de résine isonitrile ont été gonflés dans 1 mL de DCM. La résine a ensuite été transférée dans un vial à micro-onde de 2 mL. Parallèlement, dans un eppendorf de 2 mL, 10 équivalents de Fmoc-Cl ont été solubilisés dans 1 mL de DCM et 5 équivalents de nicotinamide ont été additionnés à la solution. Après dissolution complète, le mélange a été transféré dans le vial à micro-onde contenant la résine. Le vial à micro-onde a été scellé et irradié aux micro-ondes pendant 5 minutes à 40 W. Finalement la résine a été filtrée et lavée et ensuite transférée dans une seringue de 2 mL et à été lavée avec du DCM (5 × 30 s), du MeOH (5 × 30 s) et finalement du DCM (5 × 30 s) pour être séchée sous vide.

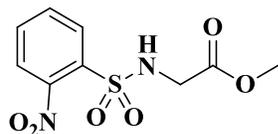
7.3 Synthèse des composés bifonctionnels A

7.3.1 Protection de l'amine d'un ester d'acide aminé avec le groupement protecteur *o*NBS (32a-d)



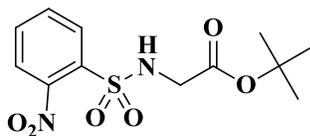
Dans un ballon de 100 mL, l'ester d'acide aminé (1 équiv.) a été dissous dans 25 mL de DCM et suite à l'addition de triéthylamine (2 équiv.), le mélange a été amené à 0°C à l'aide d'un bain de glace. Par la suite, le chlorure de *o*-nitrobenzène sulfonyle (1 équiv.) a été ajouté lentement à la solution et le mélange agité 18 h à température ambiante. La réaction a été suivie par CCM avec un éluant 40% AcOEt/Hexanes et révélée par UV. Une fois la réaction complétée, le mélange a été lavé avec une solution 10% NaHCO₃ (3 × 25 mL) et avec de l'eau (3 × 25 mL) et la phase organique séchée sur MgSO₄. Après filtration, le solvant a été évaporé sous vide à l'aide d'un évaporateur rotatif et le solide a été séché sous vide.

Ester méthylique de la *N*-(*o*-nitrobenzène sulfonyl)glycine (32a)



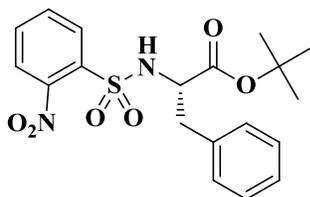
Rendement : 45% ; **CCM** : $R_f = 0.76$ (40% AcOEt/Hexanes, révélateur UV) ; **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.10 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 6.04 (singulet large, 1H), 4.03 (s, 2H,), 3.62 (s, 3H) ; **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) : δ 169.9, 147.7, 134.4, 133.8, 133.1, 130.1, 124.8, 52.3, 44.3 ; **FT-IR** (ATR, ZnSe) : ν 3325 (NH), 1755 (C=O), 1531, 1358 et 1331 (N=O), 1157 (C-O) ; **HPLC**: $t_R = 16,30$ min.

Ester *tert*-butylique de la *N*-(*o*-nitrobenzène sulfonyl)-glycine (32b)



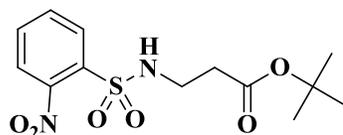
Rendement : 78% ; **CCM** : $R_f = 0.73$ (40% AcOEt/Hexanes, révélateur UV) ; **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.09 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.73 (m, 2H), 6.02 (singulet large, 1H), 3.90 (d, 2H, $J = 4.7$ Hz), 1.32 (s, 9H) ; **RMN ^{13}C** (APT, 100 MHz, CDCl_3) : δ 167.4, 147.8, 133.8, 133.7, 132.9, 130.6, 125.6, 82.9, 45.6, 28.0, 27.8 ; **FT-IR** (ATR, ZnSe) : ν 3340 (NH), 1724 (C=O), 1543, 1358 et 1342 (N=O), 1149 (C-O) ; **HPLC**: $t_R = 19,83$ min.

Ester *tert*-butylique de la *N*-(*o*-nitrobenzène sulfonyl)-L-phénylalanine (32c)



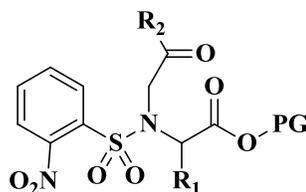
Rendement : 88% ; **CCM** : $R_f = 0.70$ (40% AcOEt/Hexanes, révélateur UV) ; **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.00 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.21 (m, 5H), 6.05 (d, 1H, $J = 4.9$ Hz), 4.35 (d, 1H, $J = 5.9$ Hz), 3.09 (d, 2H, $J = 6.4$ Hz), 1.18 (s, 9H) ; **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) : δ 169.3, 147.6, 135.1, 134.3, 133.5, 132.9, 130.4, 129.5, 128.5, 127.3, 125.5, 82.8, 58.2, 39.5, 27.6 ; **FT-IR** (ATR, ZnSe) : ν 3302 (NH), 1732 (C=O), 1539 et 1342 (N=O), 1149 (C-O) ; **HPLC**: $t_R = 22,31$ min.

Ester *tert*-butylique de la *N*-(*o*-nitrobenzène sulfonyl)- β -alanine (**32d**)



Rendement : 92% ; **CCM** : $R_f = 0.58$ (40% AcOEt/Hexanes, révélateur UV) ; **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.14 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 5.97 (t, 1H, $J = 6.0$ Hz), 3.33 (q, 2H, $J = 6.0$ Hz), 2.50 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 1.43 (s, 9H) ; **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) : δ 170.8, 148.0, 133.7, 133.7, 132.9, 130.9, 125.4, 81.7, 39.5, 35.1, 28.0 ; **FT-IR** (ATR, ZnSe) : ν 3348 (NH), 1720 (C=O), 1531, 1362 et 1342 (N=O), 1142 (C-O) ; **HPLC**: $t_R = 20,29$ min.

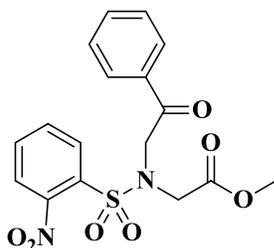
7.3.2 *N*-Alkylation d'un ester d'acide aminé protégé *N*-*o*NBS (**33a-e**)



Dans un ballon de 250 mL, l'ester d'un acide aminé protégé *N*-*o*NBS (**32a-d**) (1 équiv.) a été dissous dans 150 mL de DMF anhydre et la base de K_2CO_3 (2 équiv.) a ensuite été

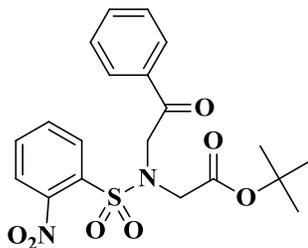
ajoutée. Le mélange a été agité 15 minutes sous argon suivi de l'addition du composé halogénocétone (1,5 équiv.). Le mélange a été agité pendant 1 h à température ambiante et une fois la réaction complétée, le DMF a été évaporé sous vide à l'aide d'un évaporateur rotatif. Le produit a ensuite été dissous dans 50 mL de CHCl₃ et la phase organique a été lavée avec une solution 10% NaHCO₃ (3 × 50 mL), une solution saturée de NaCl (3 × 50 mL) et de l'eau (3 × 50 mL) pour être finalement séchée au MgSO₄. Après filtration, le solvant a été évaporé sous vide à l'aide d'un évaporateur rotatif et l'huile brune obtenue a été séchée sous vide. Par la suite, l'huile a été purifiée par chromatographie sur colonne de silice en utilisant un gradient de 10% AcOEt/Hexanes à 100% AcOEt. Le gradient a été augmenté seulement après la sortie du premier produit (halogénocétone). Les fractions contenant le deuxième produit ont été évaporées sous vide à l'aide d'un évaporateur rotatif et une poudre jaunâtre a été obtenue.

Ester méthylique de la *N*-(*o*-nitrobenzène sulfonyl)-*N*-(2-oxo-2-phényléthyl)glycine (33a)



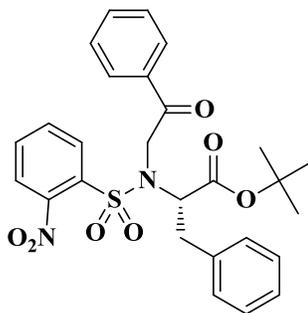
Rendement : 57% ; **CCM** : $R_f = 0.37$ (40% AcOEt/Hexanes, révélateur UV) ; **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.11 (m, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.67 (m, 4H), 7.50 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.70 (s, 3H) ; **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) : δ 193.7, 169.5, 147.7, 134.9, 134.9, 134.2, 132.8, 132.6, 130.9, 129.2, 128.4, 124.4, 54.6, 52.3, 49.3 ; **FT-IR** (ATR, ZnSe) : ν 1751 (C=O ester), 1693 (C=O cétone), 1539, 1350 et 1331 (N=O), 1165 (C-O) ; **HPLC**: $t_R = 20,05$ min.

Ester *tert*-butylique de la *N*-(*o*-nitrobenzène sulfonyl)-*N*-(2-oxo-2-phényléthyl)glycine (33b)



Rendement : 59% ; **CCM** : $R_f = 0.56$ (40% AcOEt/Hexanes, révélateur UV) ; **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.12 (m, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.66 (m, 4H), 7.49 (t, 2H, $J = 7.7\text{Hz}$), 5.11 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 1.39 (s, 9H) ; **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) : δ 193.3, 167.7, 147.8, 134.5, 134.0, 133.6, 133.6, 132.0, 130.7, 128.9, 127.9, 124.4, 82.5, 53.6, 49.4, 27.9 ; **FT-IR** (ATR, ZnSe) : ν 1732 (C=O ester), 1701 (C=O cétone), 1543, 1377 et 1350 (N=O), 1165 (C-O) ; **HPLC**: $t_R = 22,25$ min.

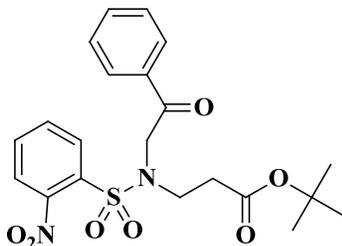
Ester *tert*-butylique de la *N*-(*o*-nitrobenzène sulfonyl)-*N*-(2-oxo-2-phényléthyl)-*L*-phénylalanine (33c)



Rendement : 98% ; **CCM** : $R_f = 0.65$ (40% AcOEt/Hexanes, révélateur UV) ; **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.26 (m, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.66 (m, 4H), 7.50 (t, 2H, $J = 7.7\text{Hz}$), 7.21 (m, 5H), 5.18 (d, 2H, $J = 2.3\text{Hz}$), 4.67 (dd, 1H, $J = 4.7, 6.2$ Hz), 3.19 (dd, 1H, $J = 6.1, 8.4\text{Hz}$), 2.95 (dd, 1H, $J = 11.0, 11.0\text{Hz}$), 1.12 (s, 9H) ; **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) : δ 193.8, 168.7, 148.0, 135.8, 134.7, 133.8, 133.7, 133.6, 131.8, 131.8, 129.5, 128.8, 128.4, 128.0, 127.0, 124.1, 82.3, 61.3, 51.0, 37.3, 27.5 ; **FT-IR** (ATR, ZnSe) : ν

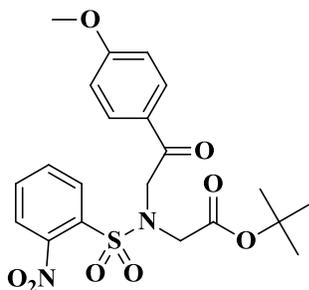
1720 (C=O ester), 1697 (C=O cétone), 1539, 1366 et 1346 (N=O), 1142 (C-O) ; **HPLC**: t_R = 23,82 min.

Ester *tert*-butylique de la *N*-(*o*-nitrobenzène sulfonyl)-*N*-(2-oxo-2-phényléthyl)- β -alanine (33d**)**



Rendement : 92% ; **CCM** : R_f = 0,53 (40% AcOEt/Hexanes, révélateur UV) ; **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.15 (m, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.71 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.48 (t, 2H, J = 7.7Hz), 5.03 (s, 2H), 3.69 (t, 2H, J = 6.7Hz), 2.65 (t, 2H, J = 6.7Hz), 1.39 (s, 9H) ; **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) : δ 193.7, 170.88, 147.9, 134.6, 133.8, 133.6, 133.2, 131.8, 130.9, 128.8, 127.9, 124.1, 81.2, 54.7, 45.0, 35.4, 28.0 ; **FT-IR** (ATR, ZnSe) : ν 1717 (C=O ester), 1701 (C=O cétone), 1539, 1369 et 1350 (N=O), 1153 (C-O) ; **HPLC**: t_R = 22,13 min.

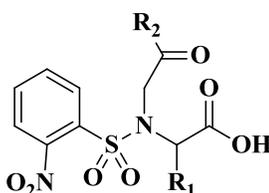
Ester *tert*-butylique de la *N*-(*o*-nitrobenzène sulfonyl)-*N*-(2-(4-méthoxyphényl)-2-oxoéthyl)glycine (33e**)**



Rendement : 99% ; **CCM** : R_f = 0.49 (40% AcOEt/Hexanes, révélateur UV) ; **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.11 (m, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.66 (m, 3H), 6.95 (m, 2H), 5.05 (s,

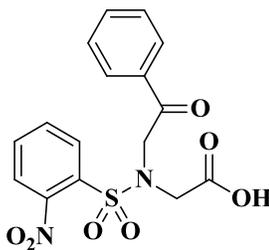
2H), 4.24 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 1.39 (s, 9H) ; **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 191.6, 167.8, 164.1, 147.8, 133.6, 133.6, 131.9, 130.6, 130.2, 127.5, 124.3, 114.1, 82.5, 55.6, 53.2, 49.5, 27.9 ; **FT-IR** (ATR, ZnSe) : ν 1732 (C=O ester), 1678 (C=O cétone), 1539, 1373 et 1342 (N=O), 1169 et 1149 (C-O) ; **HPLC**: $t_R = 21,15$ min.

7.3.3 Clivage de l'ester *tert*-butylique des dérivés *N*-alkylés et protégés *N*-*o*NBS (34b-e)



Dans un ballon de 100 mL, l'ester de l'acide aminé *N*-alkylé et protégé *N*-*o*NBS (1 équiv.) a été dissous dans 30 mL de DCM et la solution refroidie à 0°C. Ensuite, le TFA (20 equiv.) a été ajouté lentement à la solution et le mélange a été agité pendant 1 h à température ambiante. Une fois la réaction complétée, le solvant a été évaporé sous vide à l'aide d'un évaporateur rotatif. L'huile obtenue a été dissoute dans l'éther et le solvant a été évaporé sous vide. Après plusieurs cycles de dissolution dans l'éther/évaporation, le produit a été séché sous vide.

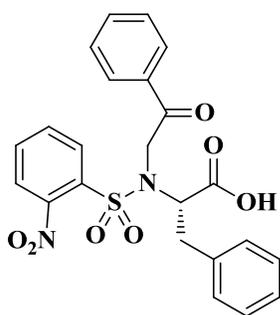
N-(*o*-nitrobenzène sulfonyle)-*N*-(2-oxo-2-phényléthyl)glycine (34b)



Rendement : 91% ; **CCM** : $R_f = 0.32$ (50% AcOEt/Hexanes, révélateur UV) ; **RMN** ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.24 (m, 1H), 7.91 (m, 5H), 7.66 (t, 1H, $J = 7.4\text{Hz}$), 7.54 (m,

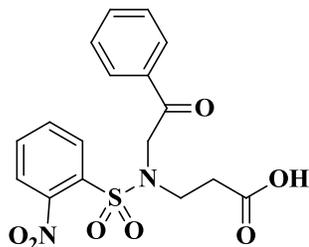
2H), 5.06 (s, 2H), 4.17 (s, 2H) ; **RMN** ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) : δ 193.8, 170.4, 147.7, 135.0, 134.8, 134.3, 134.1, 132.7, 130.9, 129.2, 128.4, 124.3, 54.6, 49.3 ; **FT-IR** (ATR, ZnSe) : ν 3248 (large, OH), 1747 (C=O cétone), 1693 (C=O acide carboxylique), 1543, 1373 et 1335 (N=O), 1146 (C-O) ; **HPLC**: t_R = 18,80 min. ; **MS** (APCI) m/z : $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$ Calculée 378.05; Obtenue 379,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$

***N*-(*o*-nitrobenzène sulfonyl)-*N*-(2-oxo-2-phényléthyl)-*L*-phénylalanine (**34c**)**



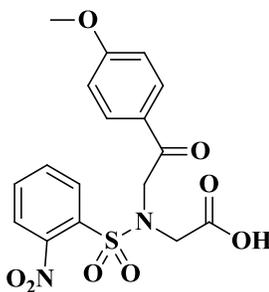
Rendement : 99% ; **CCM** : R_f = 0.50 (50% AcOEt/Hexanes, révélateur UV) ; **RMN** ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) : δ 12.93 (singulet large, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.92 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.71 (t, 1H, J = 7.4Hz), 7.58 (t, 2H, J = 7.7Hz), 7.19 (m, 5H), 5.19 (dd, 2H, J = 19.2, 46.2Hz), 4.62 (dd, 1H, J = 6.0, 2.9Hz), 3.11 (m, 1H), 2.90 (m, 1H) ; **RMN** ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) : δ 194.1, 170.9, 147.9, 136.9, 135.1, 135.0, 134.2, 132.7, 132.4, 131.2, 129.6, 129.3, 128.7, 128.4, 127.1, 124.4, 61.1, 51.8, 36.3 ; **FT-IR** (ATR, ZnSe) : ν 3032 (large, OH), 1744 (C=O cétone), 1705 (C=O acide carboxylique), 1539 et 1354 (N=O), 1161 (C-O) ; **HPLC**: t_R = 20,59 min. ; **MS** (APCI) m/z : $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$ Calculée 468.10; Obtenue 469.15 $[\text{M}+\text{H}]^+$

***N*-(*o*-nitrobenzène sulfonyl)-*N*-(2-oxo-2-phényléthyl)-β-alanine (**34d**)**



Rendement : 99%; **CCM** : $R_f = 0.43$ (50% AcOEt/Hexanes, révélateur UV) ; **RMN ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 12.32 (singulet large, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.90 (m, 5H), 7.68 (t, 1H, $J = 7.4\text{Hz}$), 7.55 (t, 2H, $J = 7.7\text{Hz}$), 5.07 (s, 2H), 3.55 (t, 2H, $J = 7.3\text{Hz}$), 2.58 (t, 2H, $J = 7.3\text{Hz}$) ; **RMN ^{13}C** (100 MHz, DMSO- d_6) : δ 194.3, 173.0, 147.9, 135.0, 134.9, 134.2, 132.9, 132.5, 130.5, 129.3, 128.3, 124.6, 55.0, 45.1, 34.0 ; **FT-IR** (ATR, ZnSe) : ν 3321 (large, OH), 1736 (C=O cétone), 1678 (C=O acide carboxylique), 1539, 1373 et 1356 (N=O), 1157 (C-O) ; **HPLC**: $t_R = 18,56$ min ; **MS** (APCI) m/z : $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$ Calculée 392.07; Obtenue 415.00 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

***N*-(*o*-nitrobenzène sulfonyl)-*N*-(2-(4-méthoxyphényl)-2-oxoéthyl)glycine (**34e**)**

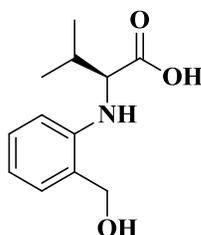


Rendement : 95% ; **CCM** : $R_f = 0.35$ (50% AcOEt/Hexanes, révélateur UV) ; **RMN ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 12.80 (singulet large, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.86 (m, 5H), 7.04 (d, 2H, $J = 8.9\text{Hz}$), 5.00 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.84 (s, 3H) ; **RMN ^{13}C** (100 MHz, DMSO- d_6) : δ 192.1, 170.4, 164.0, 147.7, 134.7, 132.8, 132.7, 130.9, 130.7, 127.9, 124.3, 114.4, 56.0, 54.1, 49.4 ; **FT-IR** (ATR, ZnSe) : ν 3036 (large, OH), 1774 (C=O cétone), 1513 (C=O

acide carboxylique), 1543 et 1366 (N=O), 1165 (C-O) ; **HPLC**: $t_R = 18,86$ min ; **MS** (APCI) m/z : $C_{17}H_{16}N_2O_7S$ Calculée 408.06; Obtenue 409.10 $[M+H]^+$

7.4 Synthèse du composé bifonctionnel B

Couplage catalytique de l'acide aminé (35)

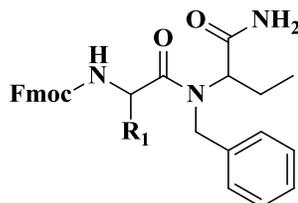


Dans un vial à micro-onde de 20 mL, la valine (252 mg, 2,1 mmol) a été ajoutée avec l'alcool 2-iodobenzyle (500 mg, 2,1 mmol), le K_2CO_3 (443 mg, 3.2 mmol) et l'iodure de cuivre (41 mg, 0,21 mmol). Le vial a ensuite été purgé à l'argon et 4 mL de DMA anhydre ont été ajoutés. Une fois scellé, le vial a été chauffé à $90^\circ C$ dans un bain d'huile pendant 48 h. Par la suite, la solution a été refroidie à température ambiante et transférée dans un mélange de 20 mL d'AcOEt et 10 mL d'eau. Le ballon a ensuite été plongé dans un bain de glace pour permettre l'addition de HCl concentré jusqu'à l'obtention d'un pH~3. Après avoir transféré le mélange dans une ampoule à décanter, la phase aqueuse a été extraite avec de l'AcOEt (5×10 mL). Les solutions d'extraction ont été combinées et lavées avec une solution saturée de NaCl (3×50 mL) et la phase organique a été séchée sur $MgSO_4$. Après filtration, le solvant a été évaporé sous vide à l'aide d'un évaporateur rotatif. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un gradient de 1% MeOH/DCM à 10% MeOH/DCM pour terminer avec une solution 10% MeOH/DCM contenant 1% AcOH. Les fractions recueillies contenant le produit ont été combinées et le solvant a été évaporé sous vide à l'aide d'un évaporateur rotatif pour donner une huile (395 mg).

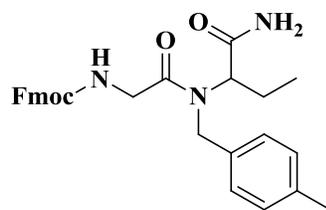
Rendement : 55% ; **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.20 (m, 1H), 7.08 (d, 1H, *J* = 6.2Hz), 6.73 (t, 1H, *J* = 7.3Hz), 6.61 (d, 1H, *J* = 8.1Hz), 4.72 (d, 2H, *J* = 2.2Hz), 3.88 (d, 1H, *J* = 5.3Hz), 2.27 (m, 1H), 1.09 (d, 6H, *J* = 6.8Hz) ; **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) : δ 178.3, 146.5, 129.7, 129.4, 125.0, 117.8, 111.4, 64.5, 62.2, 31.2, 19.3, 18.3 ; **HPLC**: *t_R* = 18,12 min ; **MS** (APCI) *m/z* : C₁₂H₁₇NO₃ Calculée 223.12; Obtenue 224.25 [M+H]⁺

7.5 U-4CR sur support solide

7.5.1 U-4CR à température ambiante avec un acide aminé (37a-d)

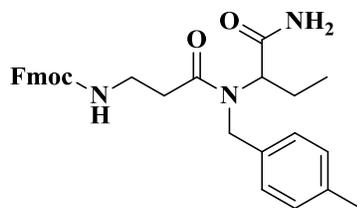


Dans une seringue de 2 mL avec un filtre, 100 mg de résine isonitrile (29a-d) ont été ajoutés, puis la résine a été gonflée dans le DCM, suivi d'un mélange DCM/MeOH (1:1). En parallèle, l'amine et l'aldéhyde (5 équiv. par rapport au taux de substitution initial de la résine) ont été ajoutés dans un eppendorf de 2 mL et dissous dans 0,4 mL du solvant DCM/MeOH (1:1). La solution a été agitée pendant 30 minutes à température ambiante afin de former l'imine, puis l'acide carboxylique (5 équiv.) a été ajouté. Après filtration de la résine, le mélange réactionnel contenant l'iminium a été ajouté et la seringue agitée pendant trois jours. Par la suite, la résine a été filtrée et lavée avec du DCM (5 x 30 s), du MeOH (5 x 30 s) et finalement du DCM (5 x 30 s) pour être séchée sous vide.



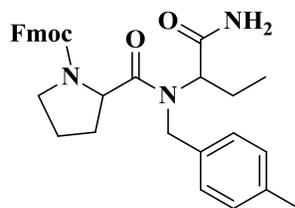
37a

HPLC: $t_R = 21,71$ min. ; **MS (ESI)** m/z : $C_{29}H_{31}N_3O_4$ Calculée 485.23; Obtenue 508.30
 $[M+Na]^+$



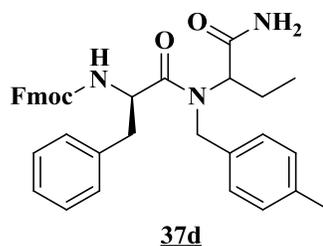
37b

HPLC: $t_R = 22,33$ min. ; **MS (ESI)** m/z : $C_{30}H_{33}N_3O_4$ Calculée 499.25; Obtenue 522.35
 $[M+Na]^+$



37c

HPLC: $t_R = 23,21$ min. ; **MS (ESI)** m/z : $C_{32}H_{35}N_3O_4$ Calculée 525.26; Obtenue 549.35
 $[M+Na]^+$



HPLC: $t_R = 23,81$ et $24,28$ min. ; **MS (ESI)** m/z : $C_{36}H_{37}N_3O_4$ Calculée 575.28; Obtenue 598.35 $[M+Na]^+$

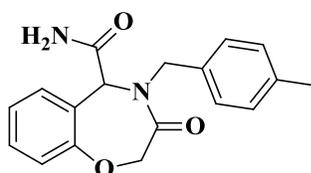
7.5.2 U-4CR avec micro-ondes avec un acide aminé (**37a-d**)

Dans une seringue de 2 mL avec un filtre, 100 mg de résine isonitrile (**29a-d**) ont été ajoutés, puis la résine a été gonflée dans le DCM, suivi d'un mélange DCM/MeOH (1:1). En parallèle, l'amine et l'aldéhyde (5 équiv. par rapport au taux de substitution initial de la résine) ont été ajoutés dans un eppendorf de 2 mL et dissous dans 0,4 mL du solvant DCM/MeOH (1:1). La solution a été agitée pendant 30 minutes à température ambiante afin de former l'imine, puis l'acide carboxylique (5 équiv.) a été ajouté. Après filtration, la résine a été transférée dans un vial de 2 mL allant aux micro-ondes. La solution contenant l'iminium a également été transféré dans le vial et le mélange a été irradié aux micro-ondes pendant 5 minutes à 60 W avec un « *cooling* ». Par la suite, la résine a été filtrée et lavée avec du DCM (5 x 30 s), du MeOH (5 x 30 s) et finalement du DCM (5 x 30 s) pour être séchée sous vide.

7.5.3 U-4CR avec micro-ondes avec un composé bifonctionnel (**38** et **39**)

Dans une seringue de 2 mL avec un filtre, 100 mg de résine isonitrile (**29a-d**) ont été ajoutés, puis la résine a été gonflée dans le DMSO, suivi d'un mélange DMSO/MeOH (1:1). En parallèle, le composé bifonctionnel (5 équiv. par rapport au taux de substitution

initial de la résine) a été ajouté dans un eppendorf de 2 mL et dissous dans 0,2 mL. Par la suite, l'amine (5 équiv.) a été ajoutée avec 0,2 mL de MeOH. La solution a été agitée pendant 30 minutes à température ambiante afin de former l'imine. Après filtration, la résine a été transférée dans un vial de 2 mL allant aux micro-ondes. La solution contenant l'iminium a également été transférée dans le vial et le mélange a été irradié aux micro-ondes pendant 5 minutes à 30 W avec un « cooling ». Par la suite, la résine a été filtrée et lavée avec du DMSO (5 x 30 s), du MeOH (5 x 30 s) et du DCM (5 x 30 s) pour être finalement séchée sous vide.



39

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.29 (m, 2H), 7.09 (m, 8H), 5.17 (d, 1H, *J* = 15.0Hz), 4.90 (s, 1H), 4.86 (d, 1H, *J* = 15.8Hz), 4.31 (d, 1H, *J* = 15.8Hz), 4.05 (d, 1H, *J* = 15.0Hz), 2.25 (s, 3H); **HPLC**: *t_R* = 17,17 min. ; **MS** (ESI) *m/z*: C₁₈H₁₈N₂O₃ Calculée 310.13; Obtenue 311,20 [M+H]⁺

7.5.4 Méthodes de relargage

a) Résine Rink MBHA

Le relargage des composés finaux accrochés sur la résine Rink MBHA a été effectué en mélangeant le support solide avec une solution de TFA/H₂O/TIS (95 :2,5 :2,5) pendant 1 h. La solution a ensuite été récupérée dans un tube à centrifugation de 15 mL, puis le solvant a été évaporé sous vide à l'aide d'un évaporateur rotatif. Le produit final a ensuite été précipité dans l'éther (10 mL) et le précipité centrifugé pour éliminer le surnageant. Le processus a été répété deux autres fois.

b) Résine Rink Amide

Le relargage des composés finaux accrochés sur la résine Rink Amide a été effectué en mélangeant le support solide avec une solution de 20% TFA dans le DCM pendant 15 minutes. La solution a ensuite été récupérée dans un tube à centrifugation de 15 mL, puis le solvant a été évaporé sous vide à l'aide d'un évaporateur rotatif. Le produit final a ensuite été précipité dans l'éther (10 mL) et le précipité centrifugé pour éliminer le surnageant. Le processus a été répété deux autres fois.

c) Résine DHP

Le relargage des composés finaux accrochés sur la résine DHP a été effectué en mélangeant le support solide avec une solution de 5% TFA dans le DCM pendant 30 minutes. La solution a ensuite été récupérée dans un tube à centrifugation de 15 mL, puis le solvant a été évaporé sous vide à l'aide d'un évaporateur rotatif. Le produit final a ensuite été précipité dans l'éther (10 mL) et le précipité centrifugé pour éliminer le surnageant. Le processus a été répété deux autres fois.

RÉFÉRENCES

1. Vogelstein, B.; Kinzler, K.W., Cancer genes and the pathways they control. *Nat. Med.*, **2004**, *10* (8), 789-799.
2. Pawson, T.; Warner, N., Oncogenic re-wiring of cellular signaling pathways. *Oncogene*, **2007**, *26* (9), 1268-1275.
3. Sundberg, E.J., Dissecting protein-protein interactions. *Gen. Eng. Biotech. News*, **2009**, *29* (6), 34-35.
4. Mullard, A., Protein-protein interaction inhibitors get into the groove. *Nat. Rev. Drug Disc.*, **2012**, *11* (3), 173-175.
5. Jones, S.; Thornton, J.M., Principles of protein-protein interactions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1996**, *93* (1), 13-20.
6. Conte, L.L.; Chothia, C.; Janin, J., The atomic structure of protein-protein recognition sites. *J. Mol. Biol.*, **1999**, *285* (5), 2177-2198.
7. Cheng, A.C.; Coleman, R.G.; Smyth, K.T.; Cao, Q.; Soulard, P.; Caffrey, D.R.; Salzberg, A.C.; Huang, E.S., Structure-based maximal affinity model predicts small-molecule druggability. *Nat. Biotechnol.* **2007**, *25* (1), 71-75.
8. Smith, R.D.; Hu, L.; Falkner, J.A.; Benson, M.L.; Nerothin, J.P.; Carlson, H.A., Exploring protein-ligand recognition with binding MOAD. *J. Mol. Graph. Model.*, **2006**, *24* (6), 414-425.
9. Shangary, S.; Wang, S., Small-molecule inhibitors of the MDM2-p53 protein-protein interaction to reactivate p53 function : a novel approach for cancer therapy. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **2009**, *49*, 223-241.
10. White, A.W; Westwell, A.D.; Brahemi, G., Protein-protein interactions as targets for small-molecule therapeutics in cancer. *Expert Rev. Mol. Med.*, **2008**, *10*, e8.
11. Wells, J.A.; McClendon, C.L., Reaching for high-hanging fruit in drug discovery at protein-protein interfaces. *Nature*, **2007**, *450* (7172), 1001-1008.
12. Pérez de Vega, M.J.; Martín-Martínez, M.; González-Muñiz, R., Modulation of protein-protein interactions by stabilizing/mimicking protein secondary structure elements. *Curr. Top. Med. Chem.*, **2007**, *7* (1), 33-62.
13. Sillerud, L.O.; Larson, R.S., Design and structure of peptide and peptidomimetic antagonists of protein-protein interaction. *Curr. Prot. Pept. Sci.*, **2005**, *6* (2), 151-169.
14. Ayoub, M.; Scheidegger, M., Peptide drugs overcoming the challenges, a growing business. *Chim. Oggi*, **2006**, *24* (4), 46-48.

15. Salamat-Miller, N.; Johnston, T.P., Current strategies used to enhance the paracellular transport of therapeutic polypeptides across the intestinal epithelium. *Int. J. Pharm.*, **2005**, *294* (1-2), 201-216.
16. Gentilucci, L.; Tolomelli, A.; Squassabia, F., Peptides and peptidomimetics in medicine, surgery and biotechnology. *Curr. Med. Chem.*, **2006**, *13* (20), 2449-2466.
17. Perdih, A.; Kikelj, D., The application of Freidinger lactams and their analogs in the design of conformationally constrained peptidomimetics. *Curr. Med. Chem.*, **2006**, *13* (13), 1525-1556.
18. Freidinger, R.M., Design and synthesis of novel bioactive peptides and peptidomimetics. *J. Med. Chem.*, **2003**, *46* (26), 5553-5566.
19. Aubé, J., Synthetic routes to lactam peptidomimetics. In *Adv. Amino Acid Mimetics Peptidomimetics*, JAI Press, Inc.: Greenwich, CT, **1997**, *1*, 193-232.
20. Ondetti, M.A.; Rubin, B.; Cushman, D.W., Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme : new class of orally active antihypertensive agents. *Science*, **1977**, *196* (4288), 441-444.
21. Evans, B.E.; Rittle, K.E.; Bock, M.G.; DiPardo, R.M.; Freidinger, R.M.; Whitter, W.L.; Lundell, G.F.; Veber, D.F.; Anderson, P.S.; Chang, R.S.L.; Lotti, V.J.; Cerino, D.J.; Chen, T.B.; Kling, P.J.; Kunkel, K.A.; Springer, J.P.; Hirshfield, J., Methods for drug discovery : development of potent, selective, orally effective cholecystokinin antagonists. *J. Med. Chem.*, **1988**, *31* (12), 2235-2246.
22. Costantino, L.; Barlocco, D., Privileged structures as leads in medicinal chemistry. *Curr. Med. Chem.*, **2006**, *13* (1), 65-85.
23. Horton, D.A.; Bourne, G.T.; Smythe, M.L., The combinatorial synthesis of bicyclic privileged structures or privileged substructures. *Chem. Rev.*, **2003**, *103* (3), 893-930.
24. Bunin, B.A.; Plunkett, M.J.; Ellman, J.A., The combinatorial synthesis and chemical and biological evaluation of a 1,4-benzodiazepine library. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1994**, *91* (11), 4708-4712.
25. Thompson, L.A.; Ellman, J.A., Synthesis and applications of small molecule libraries. *Chem. Rev.*, **1996**, *96* (1), 555-600.
26. Weitz, I.S.; Pelligrini, M.; Mierke, D.F.; Chorev, M., Synthesis of a trisubstituted 1,4-diazepin-3-one-based dipeptidomimetic as a novel molecular scaffold. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62* (8), 2527-2534.
27. Ramanathan, S.K.; Keeler, J.; Lee, H.L.; Reddy, D.S.; Lushington, G.; Aubé, J., Modular synthesis of cyclic peptidomimetics inspired by gamma-turns. *Org. Lett.*, **2005**, *7* (6), 1059-1062.

28. Iden, H.S.; Lubell, W.D., 1,4-Diazepinone and pyrrolodiazepinone syntheses via homoallylic ketones from cascade addition of vinyl Grignard reagent to alpha-aminoacyl-beta-amino esters. *Org. Lett.*, **2006**, *8* (16), 3425-3428.
29. Fenster E.; Rayabarapu, D.K.; Zhang, M.; Mukherjee, S.; Hill, D.; Neuenswander, B.; Schoenen, F.; Hanson, P.R.; Aubé, J., Three-component synthesis of 1,4-diazepin-5-ones and the construction of γ -turn-like peptidomimetic libraries. *J. Comb. Chem.*, **2008**, *10* (2), 230-234.
30. Christopher, J.D.; Douglas, C.B., Syntheses and transformations of piperazinone rings. A review. *Org. Prep. Proced. Int.*, **2002**, *34* (4), 367-404.
31. Gil, C.; Bräse, S., Solid-phase synthesis of biologically active benzoannulated nitrogen heterocycles: an update. *J. Comb. Chem.*, **2009**, *11* (2), 175-197.
32. Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K., The recent impact of solid-phase synthesis on medicinally relevant benzoannulated nitrogen heterocycles. *Bioorg. Med. Chem.*, **2002**, *10* (8), 2415-2437.
33. Ugi, I.; Dömling, A.; Hörl, W., Multicomponent reactions in organic chemistry. *Endeavour*, **1994**, *18* (3), 115-122.
34. Kappe, C.O., 100 years of the Biginelli dihydropyrimidine synthesis. *Tetrahedron*, **1993**, *49* (32), 6937-6963.
35. Cummings, T.F.; Shelton, J.R., Mannich reaction mechanisms. *J. Org. Chem.*, **1960**, *25*, 419-423..
36. Doemling, A., Ivar Ugi : An exceptional scientist and human being. In memorial Ivar Ugi. *Heterocycles*, **2007**, *73* (1), 1-11.
37. Dömling, A., Recent developments in isocyanide based multicomponent reactions in applied chemistry. *Chem Rev.* **2006**, *106* (1), 17-89.
38. Dömling, A.; Ugi, I., Multicomponent reactions with isocyanides. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39* (18), 3168-3210.
39. Cheng, J.F.; Chen, M.; Arrhenius, T.; Nazdan, A.A., A convenient solution and solid-phase synthesis of Δ^5 -2-oxopiperazines via N-acyliminium ions cyclization. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43* (36), 6293-6295.
40. Xu, P.; Lin, W.; Zou, X., Synthesis of a peptidomimetic HCMV protease inhibitor library. *Synthesis*, **2002**, (8), 1017-1026.
41. Lee, D.; Sello, J.K.; Schreiber, S.L., Pairwise use of complexity-generating reactions in diversity-oriented organic synthesis. *Org. Lett.*, **2000**, *2* (5), 709-712.

42. Cristau, P.; Vors, J.P.; Zhu, J.A., A rapid access to biaryl ether containing macrocycles by pairwise use of Ugi 4CR and intramolecular S(N)Ar-based cycloetherification. *Org. Lett.*, **2001**, 3 (25), 4079-4082.
43. Pirrung, M.C.; Das Sarma, K., Multicomponent reactions are accelerated in water. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126 (2), 444-445.
44. Marcaccini, S.; Torroba, T., The use of the Ugi four-component condensation. *Nat. Prot.*, **2007**, 2 (3), 632-639.
45. Kusebauch, U.; Beck, B.; Messer, K.; Herdtweck, E.; Dömling, A., Massive parallel catalyst screening: toward asymmetric MCRs. *Org. Lett.*, **2003**, 5 (22), 4021-4024.
46. Pirrung, M.C.; Ghorai, S., Versatile, fragrant, convertible isonitriles. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128 (36), 11772-11773.
47. Ugi, I.; Lohberger, S.; Karl, R., The Passerini and Ugi reactions. In *Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, strategy and efficiency in modern organic chemistry*, Trost, B.M.; Heathcock, C.H., Ed. Pergamin, Oxford, 1991, p.1083-1109.
48. Kim, S.W.; Bauer, S.M.; Armstrong, R.W., Construction of combinatorial chemical libraries using a rapid and efficient solid phase synthesis based on a multicomponent condensation reaction. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39 (39), 6993-6996.
49. Short, K.M.; Ching, B.W.; Mjalli, A.M.M., Exploitation of the Ugi 4CC reaction: preparation of small molecule combinatorial libraries via solid phase. *Tetrahedron*, **1997**, 53 (19), 6653-6679.
50. Ziegler, T.; Kaisers, H.J.; Schlömer, R.; Koch, C., Passerini and Ugi reactions of benzyl and acetyl protected isocyanoglucoses. *Tetrahedron*, **1999**, 55 (28), 8397-8408.
51. Yamada, T.; Motoyama, N.; Taniguchi, T.; Kazuta, Y.; Miyazawa, T.; Kuwata, S.; Matsumoto, K.; Sigiura, M., Synthesis of peptides containing α,α' -iminodicarboxylic acids. *Chem. Lett.*, **1987**, (4), 723-726.
52. Banfi, L.; Basso, A.; Guanti, G; Riva, R., Asymmetric isocyanide-based MCRs in multicomponent reactions, edition Zhu, J. & Bienayme, H., Wiley-VCH, Weinheim Germany, **2005**, 1-32.
53. Kunz, H.; Pfrengle, W., Asymmetric synthesis on carbohydrate templates stereoselective Ugi synthesis of alpha amino acid derivatices. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110 (2), 651-652.
54. Kunz, H.; Pfrengle, W.; Rück, K.; Sager, W., Stereoselective synthesis of L-amino acids via Strecker and Ugi reactions on carbohydrate templates. *Synthesis*, **1991**, (11), 1039-1042.

55. Gobel, M.; Ugi, I., O-alkyl-d-glucopyranosylamines and their derivatives. *Synthesis*, **1991**, (12), 1095-1098.
56. Lenhoff, S.; Goebel, M.; Karl, R.M.; Klösel, R.; Ugi, I., Stereoselective syntheses of peptide derivatives with 2-acetamido-3,4,6-tri-O-acetyl-1-amino-2-deoxy- β -D-glucopyranose by four component condensation. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, *34* (10), 1104-1107.
57. Ross, G.F.; Herdtweck, E.; Ugi, I., Stereoselective U-4CRs with 1-amino-5-desoxy-5-thio-2,3,4-O-isobutanoyl-b-d-xylopyranose an effective and selectively removable chiral auxiliary. *Tetrahedron*, **2002**, *58* (30), 6127-6133.
58. Tempest P. et al. Two-step solution-phase synthesis of novel benzimidazoles utilizing a UDC (Ugi/de-Boc/cyclize) strategy. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42* (30), 4959-4962.
59. Gracias, V.; Moore, J.D.; Djuric, S.W., Sequential Ugi/Heck cyclization strategies for the facile construction of highly functionalized N-heterocyclic scaffolds. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45* (2), 417-420.
60. Paulvannan, K., Preparation of tricyclic nitrogen heterocycles via tandem four-component condensation/intramolecular Diels-Alder reaction. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40* (10), 1851-1854.
61. Akritopoulou-Zanza, I.; Djuric, S.W., Recent advances in the development and applications of post-ugi transformations. *Heterocycles*, **2007**, *73* (1), 125-147.
62. Merrifield, B., Solid phase peptide synthesis. I. The synthesis of a tetrapeptide. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85* (14), 2149-2154.
63. Zhang, C.; Moran, E.J.; Woiwode, T.F.; Short, K.M.; Mjalli, A.M.M., Synthesis of tetrasubstituted imidazoles via α -(N-acyl-N-alkylamino)- β -ketoamides on Wang resin. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37* (6), 751-754.
64. Tempest, P.A.; Brown, S.D.; Armstrong, R.W., Solid-phase, parallel syntheses by Ugi multicomponent condensation. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35* (6), 640-642.
65. Baldino, C.M., Perspective Articles on the Utility and Application of Solution-Phase Combinatorial Chemistry. *J. Comb. Chem.*, **2000**, *2* (2), 89-103.
66. Zhang, J.; Jacobson, A.; Rusche, J.R.; Herlihy, W., Unique structures generated by Ugi 3CC reactions using bifunctional starting materials containing aldehyde and carboxylic acid. *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (3), 1074-1076.
67. Maison, W.; Lützen, A.; Kosten, M.; Schlemminger, I.; Westerhoff, O.; Saak, W.; Martens, J., Multicomponent synthesis of tripeptides containing pipercolic acid derivatives: selective induction of cis- and trans-imide bonds into peptide backbones. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2000**, *12*, 1867-1871.

68. Short, K.M; Mjalli, A.M.M., A solid-phase combinatorial method for the synthesis of novel 5- and 6-membered ring lactams. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38 (3), 359-362.
69. Harriman, G.C.B., Synthesis of small and medium sized 2,2-disubstituted lactams via the "intramolecular" three component Ugi reaction. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38 (32), 5591-5594
70. Hanusch-Compa, C.; Ugi, I., Multi-component reactions 13: synthesis of γ -lactams as part of a multi-ring system via Ugi-4-center-3-component reaction. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39 (18), 2725-2728.
71. Dömling, A.; Starnecker, M.; Ugi, I., The β -lactam-nucleoside chimera *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34 (20), 2238-2239.
72. Pitlik, J.; Townsend, C.A., Solution-phase synthesis of a combinatorial monocyclic β -lactam library: potential protease inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7 (24), 3129-3134.
73. Kim, Y.B.; Choi, E.H.; Keum, G.; Kang, S.B.; Lee, D.H.; Koh, H.Y.; Kim, Y., An efficient synthesis of morpholin-2-one derivatives using glycoaldehyde dimer by the Ugi multicomponent reaction. *Org. Lett.* **2001**, 3 (26), 4149-4152.
74. Chen, J.J.; Golebiowski, A.; McClenaghan, J.; Klopfenstein, S.R.; West, L., Universal rink-isonitrile resin: application for the traceless synthesis of 3-acylamino imidazo[1,2- α]pyridines. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42 (12), 2269-2271.
75. Habashita, H.; Kokubo, M.; Hamano, S.; Hamanaka, N.; Toda, M.; Shibayama, S.; Tada, H.; Sagawa, K.; Fukushima, D.; Maeda, K.; Mitsuya, H., Design, synthesis, and biological evaluation of the combinatorial library with a new spirodiketopiperazine scaffold. Discovery of novel potent and selective low-molecular-weight CCR5 antagonists. *J. Med. Chem.*, **2006**, 49 (14), 4140-4152.
76. Rink, H., Solid-phase synthesis of protected peptide fragments using a trialkoxy-diphenyl-methyl ester resin. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28 (33), 3787-3790.
77. Bernatowicz, M.S.; Daniels, S.B.; Köster, H., A comparison of acid labile linkage agents for the synthesis of peptide C-terminal amides. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30 (35), 4645-4648.
78. Story, S.C.; Aldrich, J.V., Preparation of protected peptide amides using the Fmoc chemical protocol. Comparison of resins for solid phase synthesis. *Int. J. Peptide Protein Res.*, **1992**, 39 (1), 87-92.
79. Albericio, F.; Kneib-Cordonier, N.; Biancalana, S.; Gera, L.; Masada, R.I.; Hudson, D.; Barany, G., Preparation and application of the 5-(4-(9-fluorenylmethyloxycarbonyl)aminomethyl-3,5-dimethoxyphenoxy)-valeric acid (PAL) handle for the solid phase synthesis of C-terminal peptide amides under mild conditions. *J. Org. Chem.*, **1990**, 55 (12), 3730-3743.

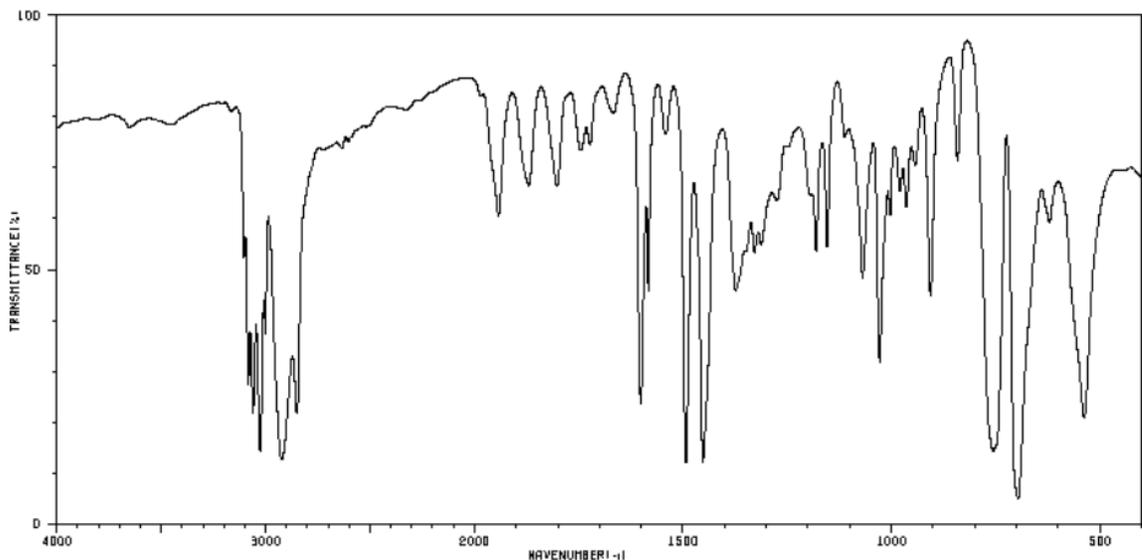
80. Yu, X.; Wang, S.; Chen, F., Solid-phase synthesis of solanesol. *J. Comb. Chem.*, **2008**, *10* (4), 605-610.
81. Vojtkovsky, T., Detection of secondary amines on solid phase. *Pept. Res.*, **1995**, *8* (4), 236-237.
82. Williams, N.A.O.; Masdeu, C.; Díaz, J.L.; Lavilla, R., Isocyanide addition to pyridinium salts. Efficient entry into substituted nicotinonitrile derivatives. *Org. Lett.*, **2006**, *8* (25), 5789-5792.
83. Fukuyama, T.; Jow, C.K.; Cheung, M., 2- and 4-nitrobenzenesulfonamides: exceptionally versatile means for preparation of secondary amines and protection of amines. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36* (36), 6373-6374.
84. Miller, S.C.; Scanlan, T.S., Site-selective N-methylation of peptides on solid support. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119* (9), 2301-2302.
85. Bowman, W.R.; Coghlan, D.R., A facile method for the N-alkylation of α -amino esters. *Tetrahedron*, **1997**, *53* (46), 15787-15798.
86. Kan, T.; Fukuyama, T., New strategies: a highly versatile synthetic method for amines. *Chem. Comm.*, **2004**, (4), 353-359.
87. Biron, E.; Chatterjee, J.; Kessler, H., Optimized selective N-methylation of peptides on solid support. *J. Peptide Sci.*, **2006**, *12* (3), 213-219.
88. Albanese, D.; Landini, D.; Lupi, V.; Penso, M., N-monoalkylation of α -amino acid esters under solid-liquid PTC conditions. *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, (8), 1443-1449.
89. Reichwein, J.F.; Versluis, C.; Liskamp, R.M.J., Synthesis of cyclic dipeptides by ring closing metathesis. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65* (19), 6187-6195.
90. Vallee, E.; Loemba, F.; Etheve-Quellejeu, M.; Valéry, J.M., Novel observation concerning the nitrobenzenesulfonamide protecting group. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47* (13), 2191-2195.
91. Biron, E.; Kessler, H., Convenient synthesis of N-methylamine acids compatible with Fmoc solid-phase peptide synthesis. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70* (13), 5183-5189.
92. Ma, D.; Zhang, Y.; Yao, J.; Wu, S.; Tao, F., Accelerating Effect Induced by the Structure of R-Amino Acid in the Copper-Catalyzed Coupling Reaction of Aryl Halides with R-Amino Acids. Synthesis of Benzolactam-V8, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (48), 12459-12467.
93. Kappe, C. O.; Stadler, A., *Microwaves in organic and medicinal chemistry*. John Wiley & Sons, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., Weinheim, **2005**, 422 pages.

94. Tapas, A. R.; Magar, D. D.; Kawtikwar, P. S.; Sakarkar, D. M.; Kakde, R. B., Microwaves in drug discovery and development: A Review. *Int. J. Pharmatech Res.*, **2009**, *1* (4), 1039-1050.
95. Gedye, R. N.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J., The use of microwave ovens for rapid organic synthesis. *Tet. Lett.*, **1986**, *27* (3), 279-282.
96. Kappe, C. O.; Dallinger, D., Controlled microwave heating in modern organic synthesis: highlights from the 2004-2008 literature. *Mol. Divers.*, **2009**, *13* (2), 71-193.
97. Hoel, A.M.L.; Nielsen, J., Microwave-assisted solid-phase Ugi four-component condensations. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40* (20), 3941-3944.

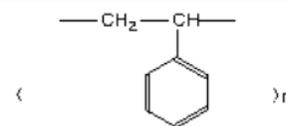
Annexes

Spectre de référence du polystyrène

Spectre infrarouge KBr

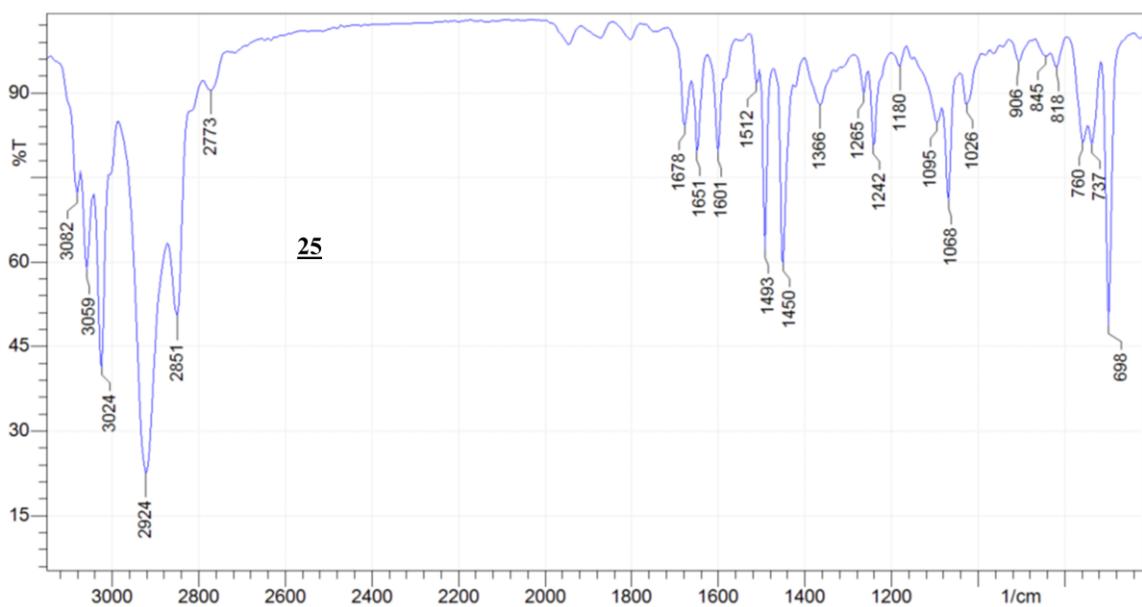


3103	50	2634	70	1493	11	1181	52	943	58
3083	26	1942	58	1453	11	1155	52	906	43
3060	21	1870	64	1374	43	1069	45	841	56
3025	13	1802	64	1329	62	1028	30	766	13
3002	36	1745	70	1313	52	1003	58	697	4
2924	12	1601	29	1275	80	980	62	622	57
2850	21	1583	49	1195	62	964	60	638	20



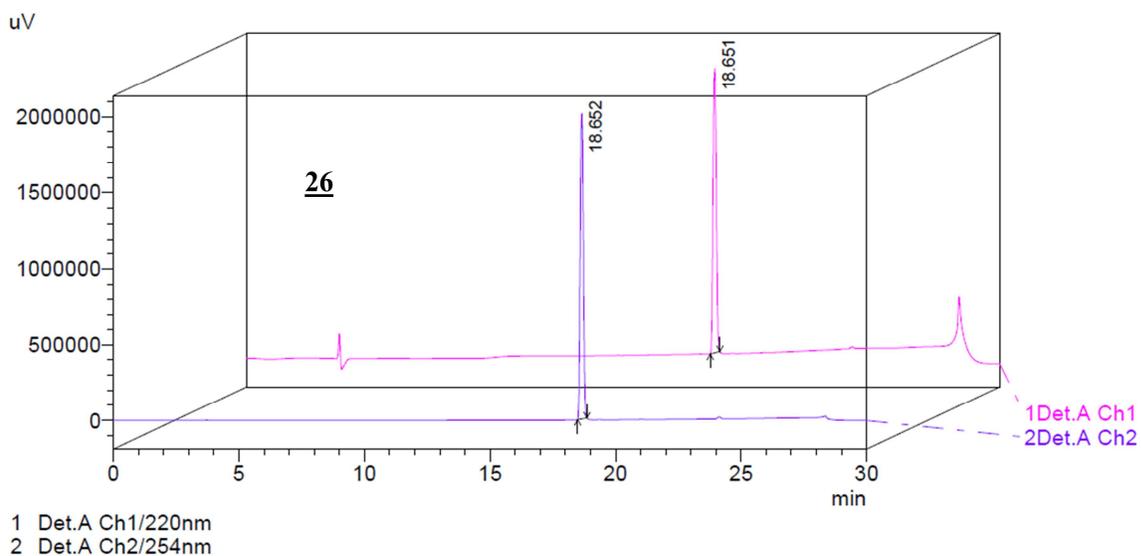
Caractérisation 25

FT-IT (ATR-ZnSe)

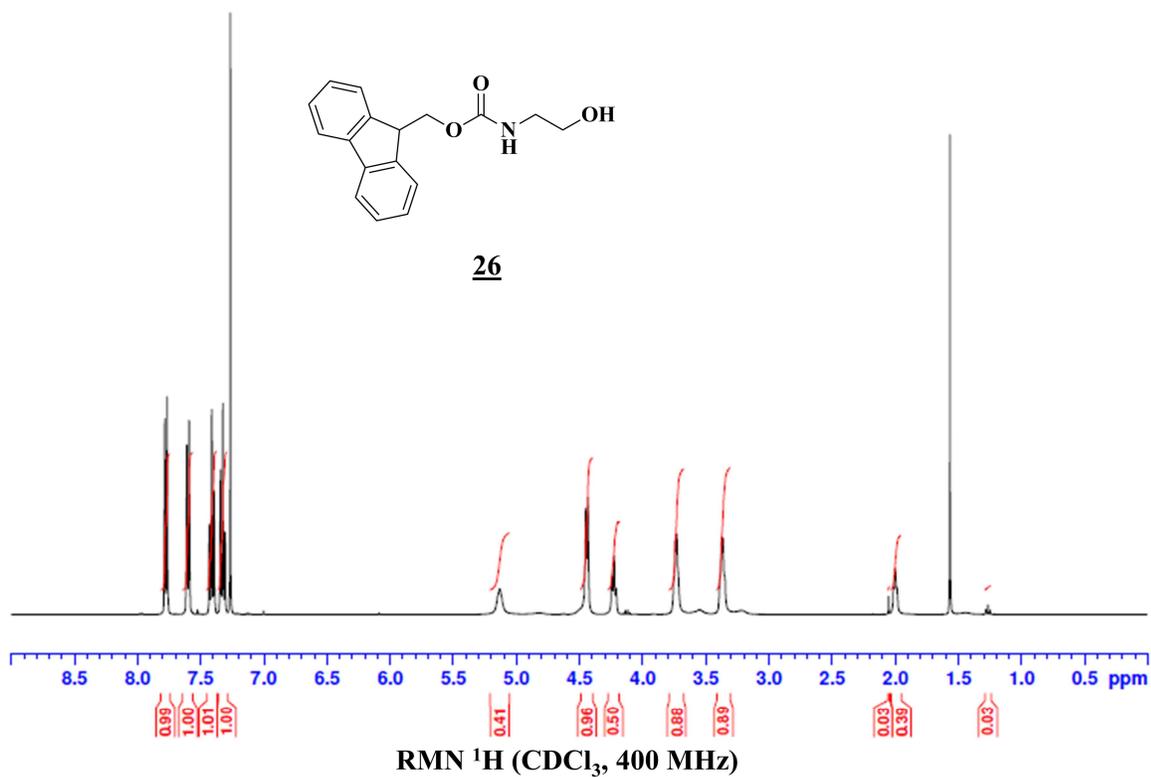


Caractérisation 26

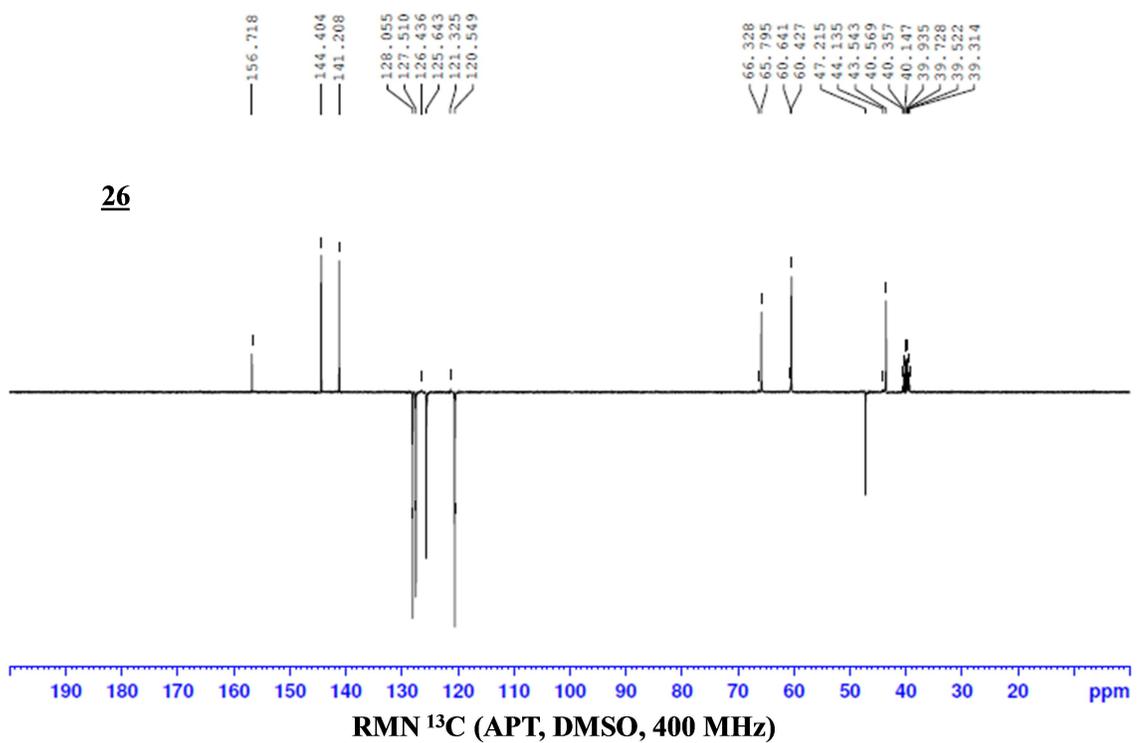
Chromatogramme HPLC



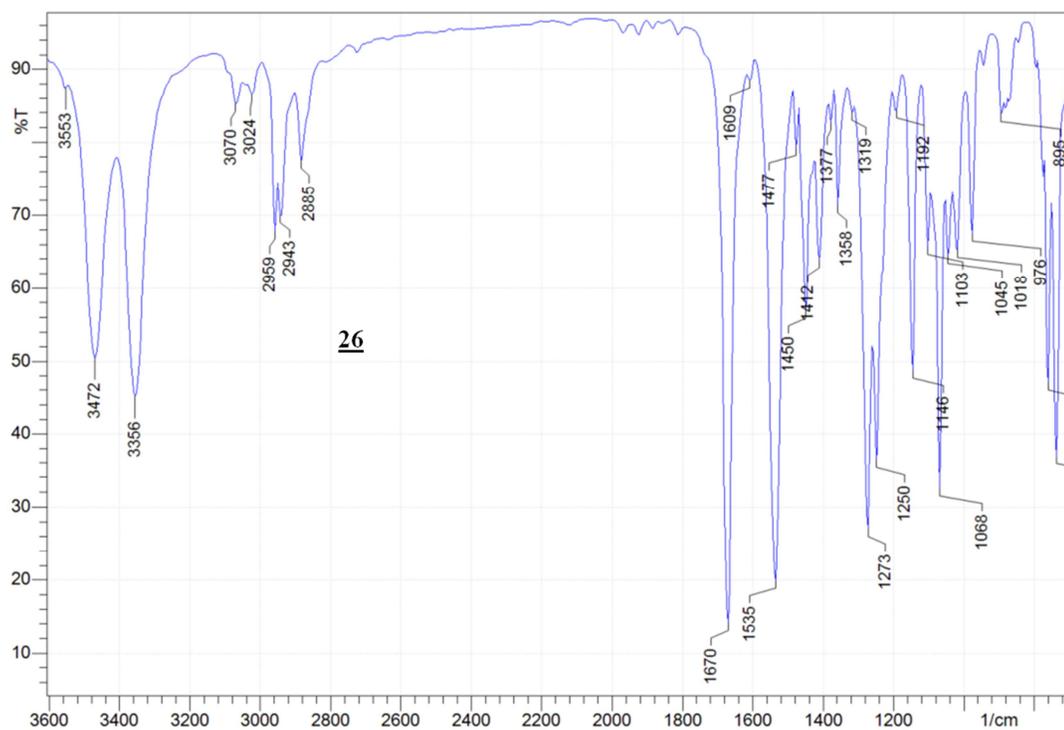
Spectre RMN ^1H



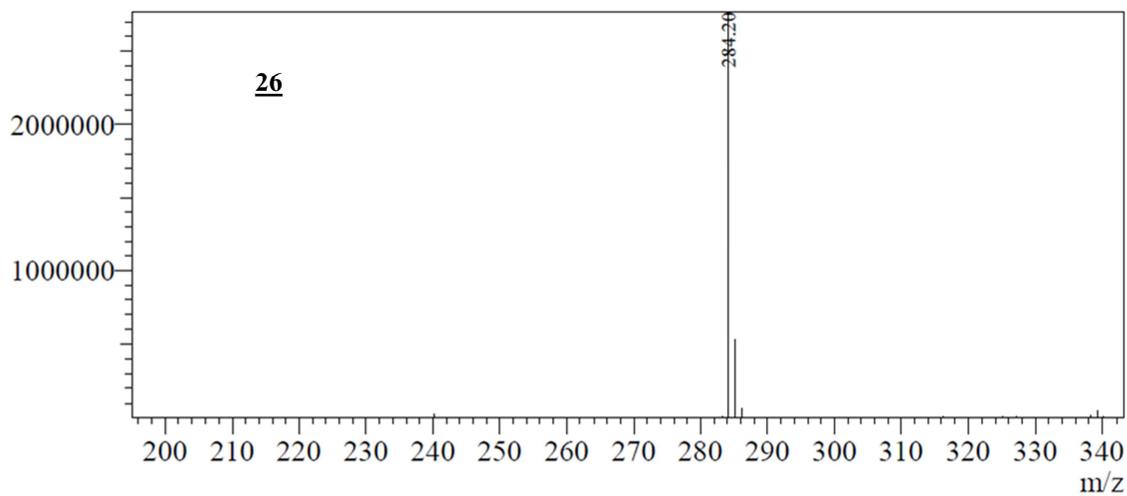
Spectre RMN ¹³C



FT-IT (ATR-ZnSe)

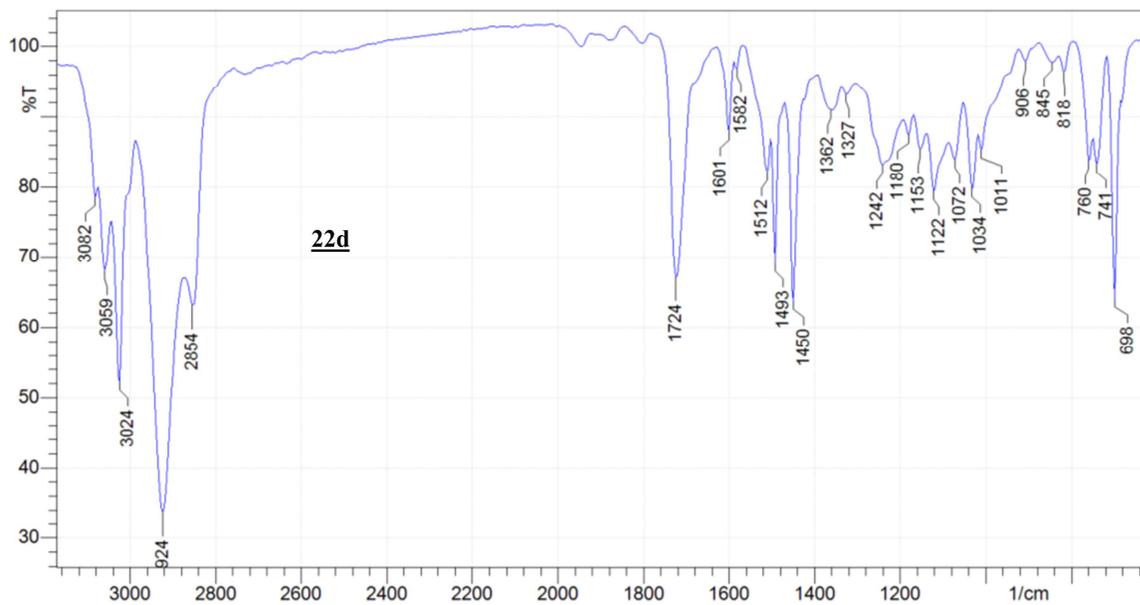


Spectre de masse



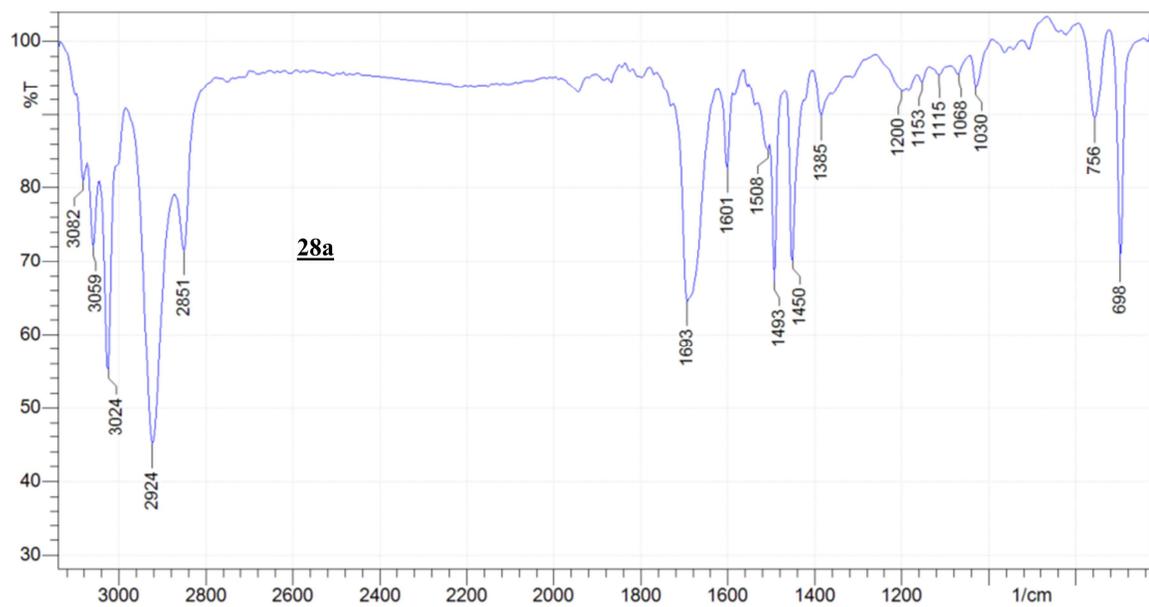
Caractérisation **22d**

FT-IT (ATR-ZnSe)



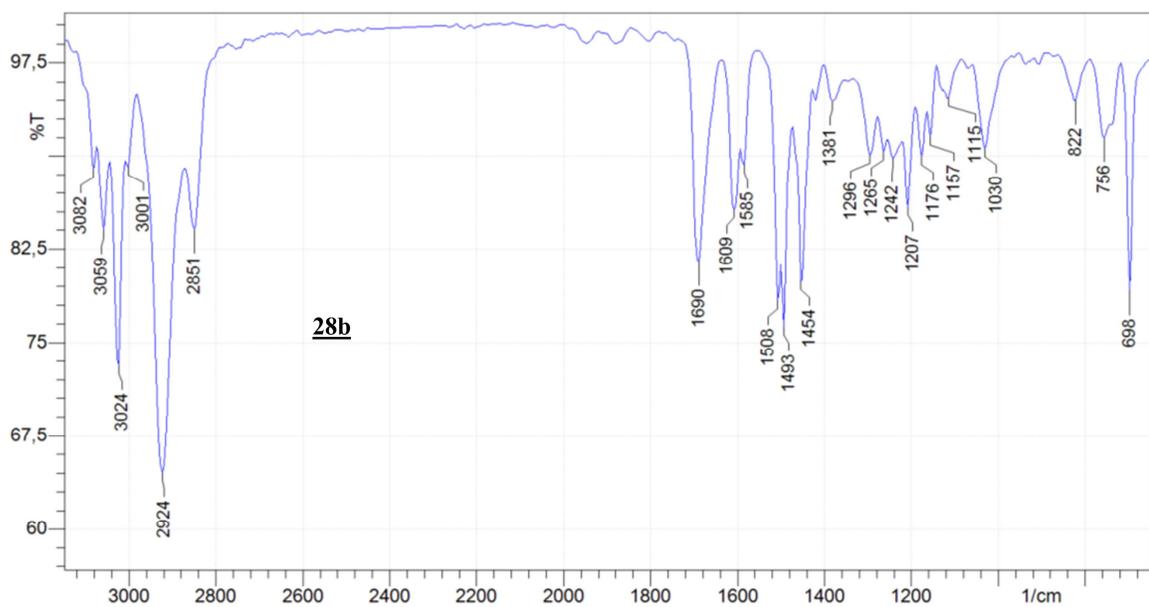
Caractérisation 28a

FT-IT (ATR-ZnSe)



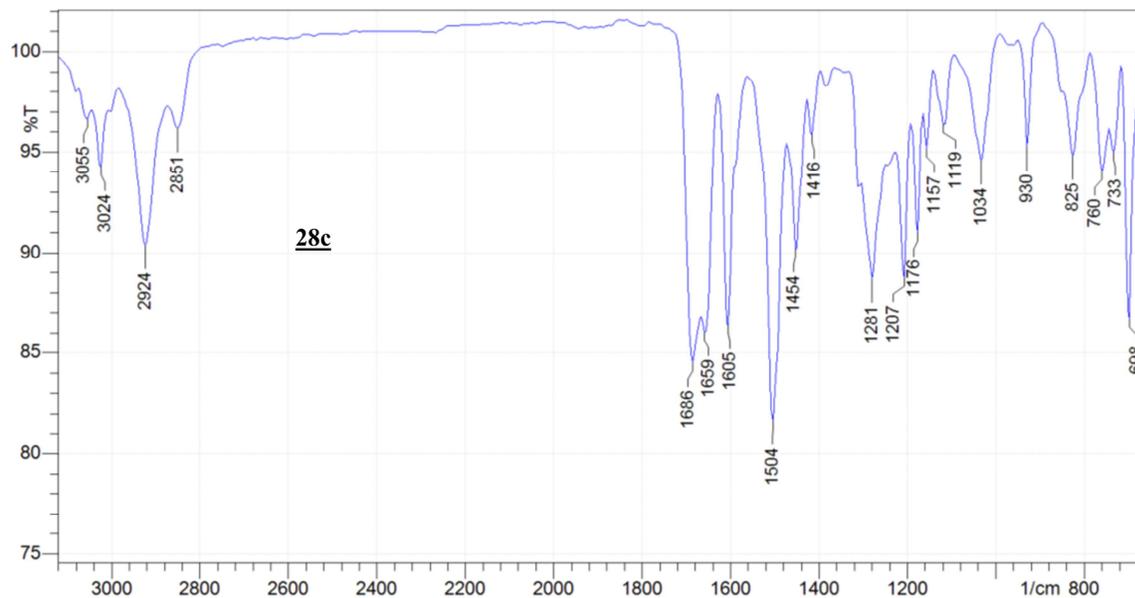
Caractérisation 28b

FT-IT (ATR-ZnSe)



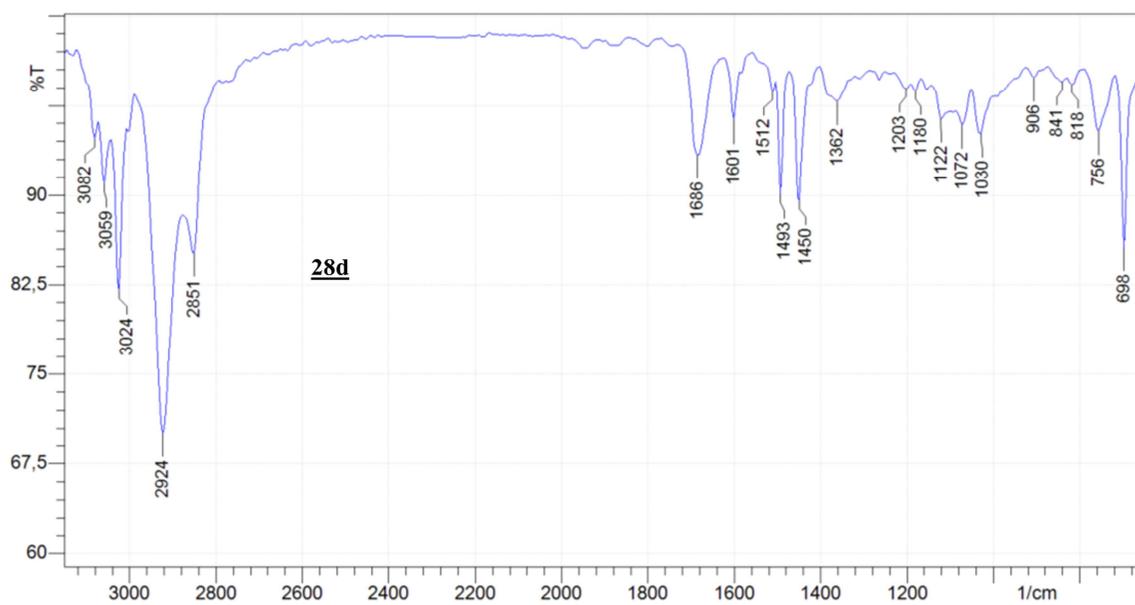
Caractérisation 28c

FT-IT (ATR-ZnSe)



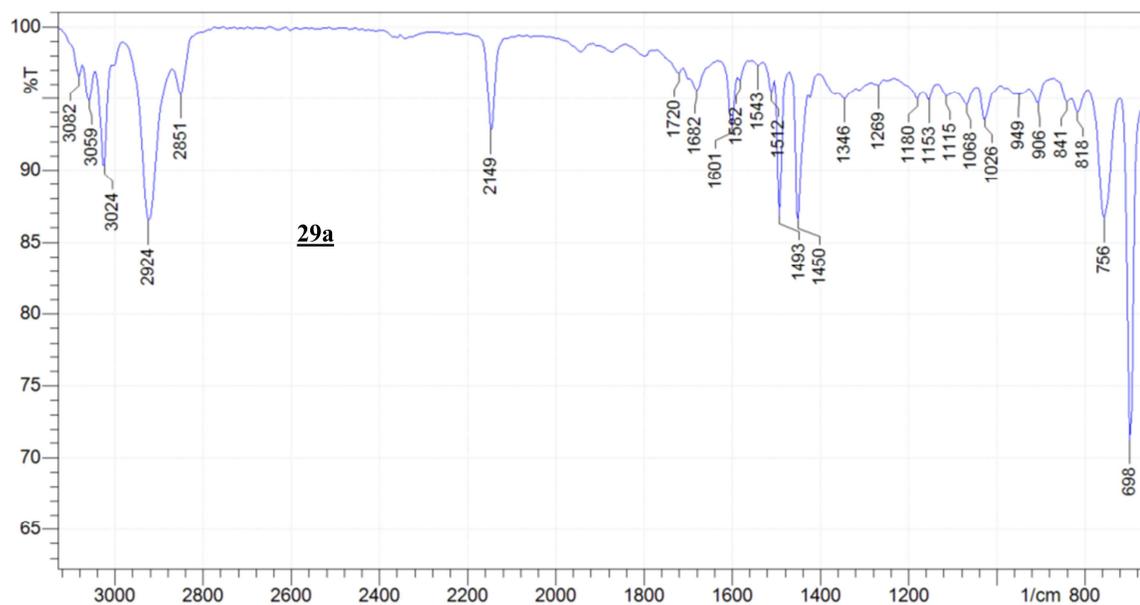
Caractérisation 28d

FT-IT (ATR-ZnSe)



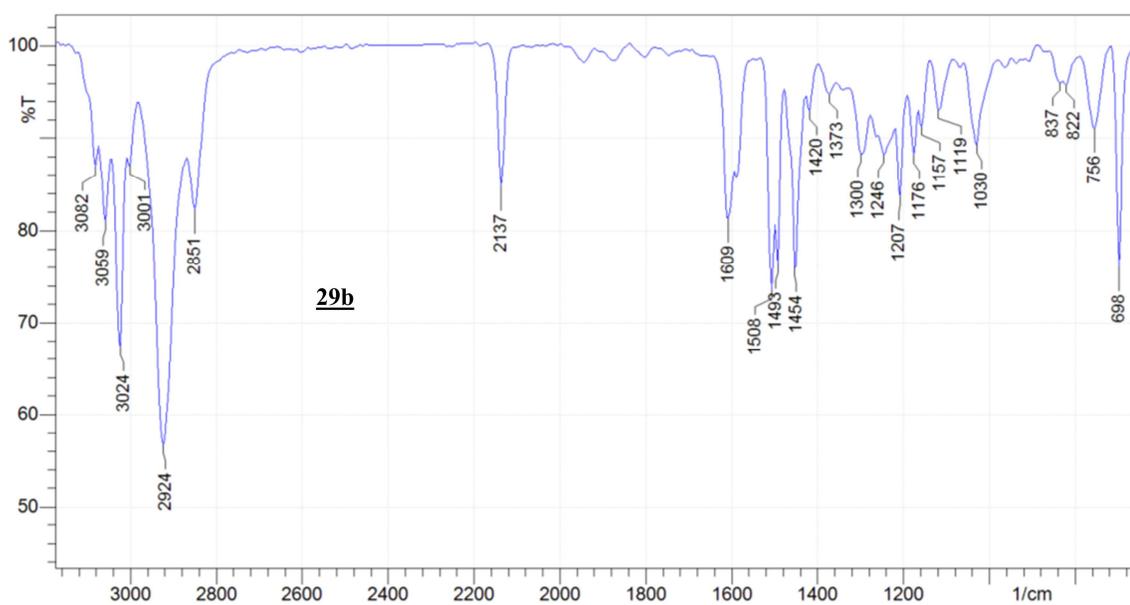
Caractérisation 29a

FT-IT (ATR-ZnSe)



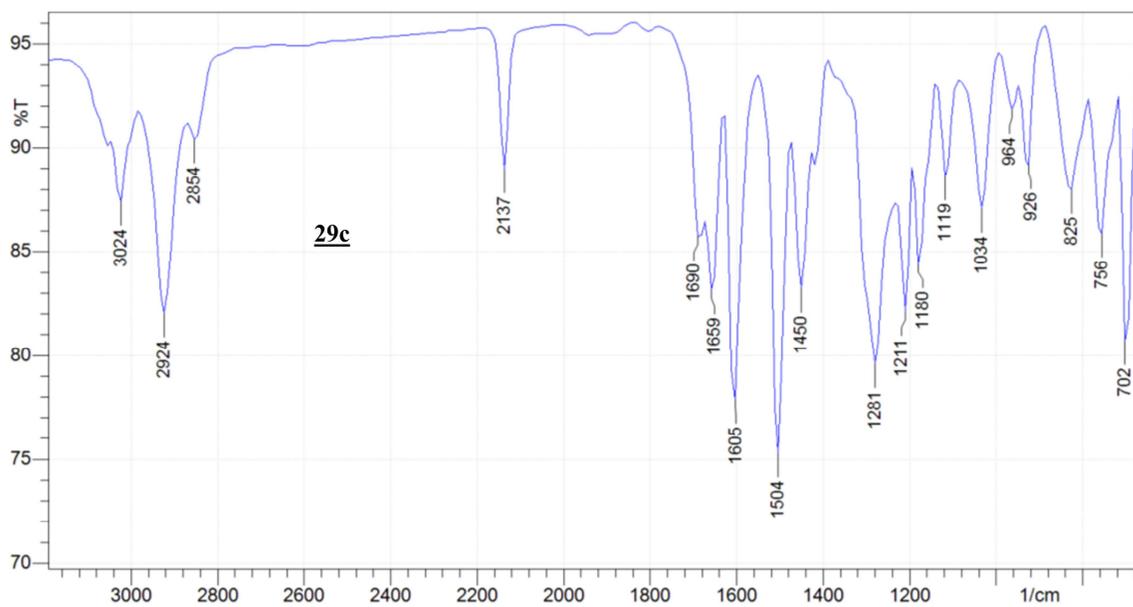
Caractérisation 29b

FT-IT (ATR-ZnSe)



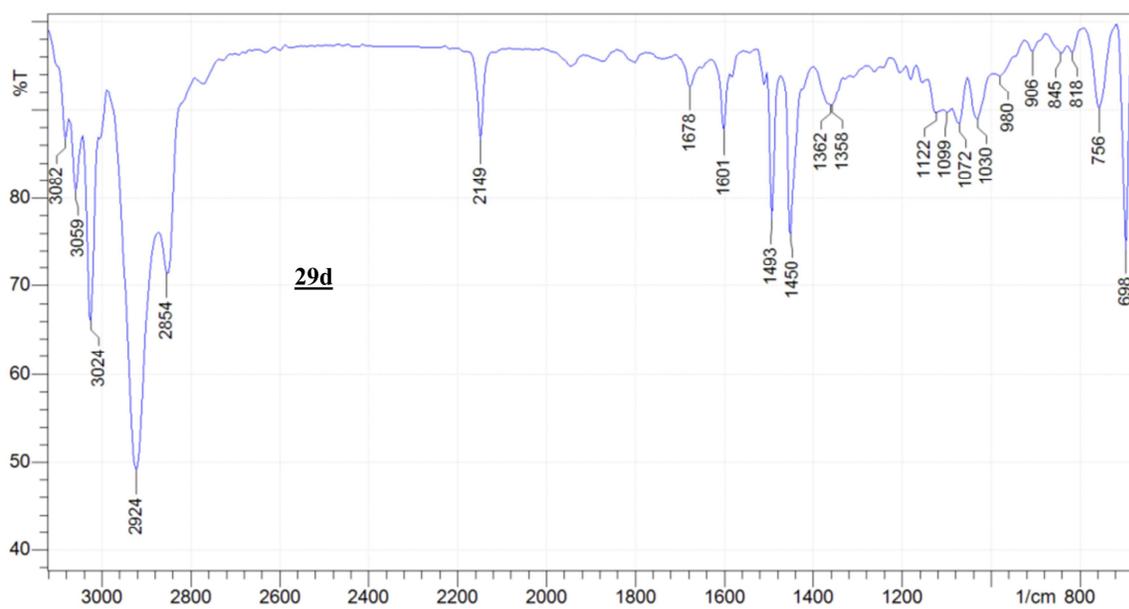
Caractérisation 29c

FT-IT (ATR-ZnSe)



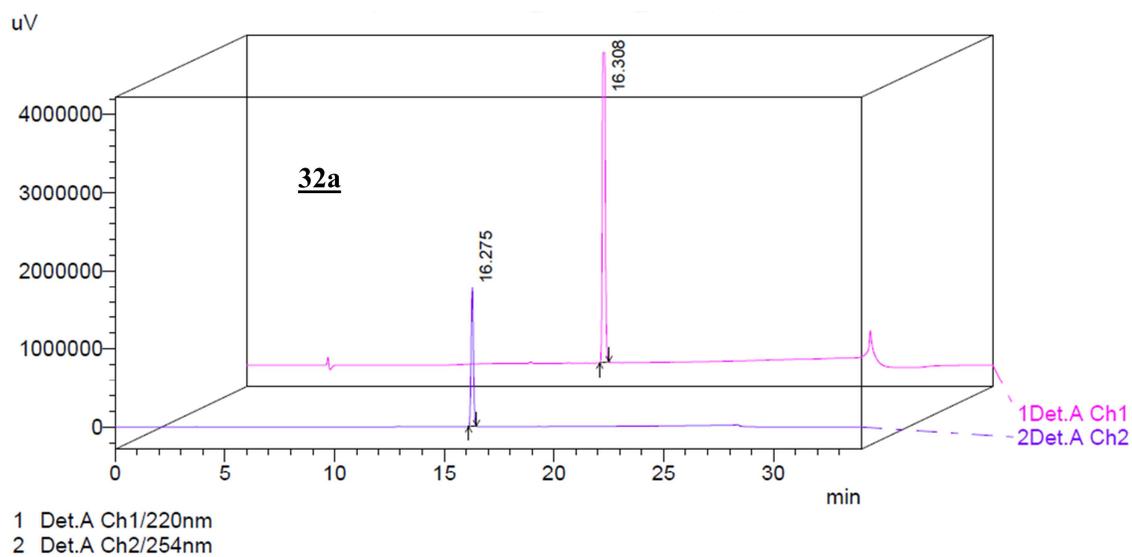
Caractérisation 29d

FT-IT (ATR-ZnSe)

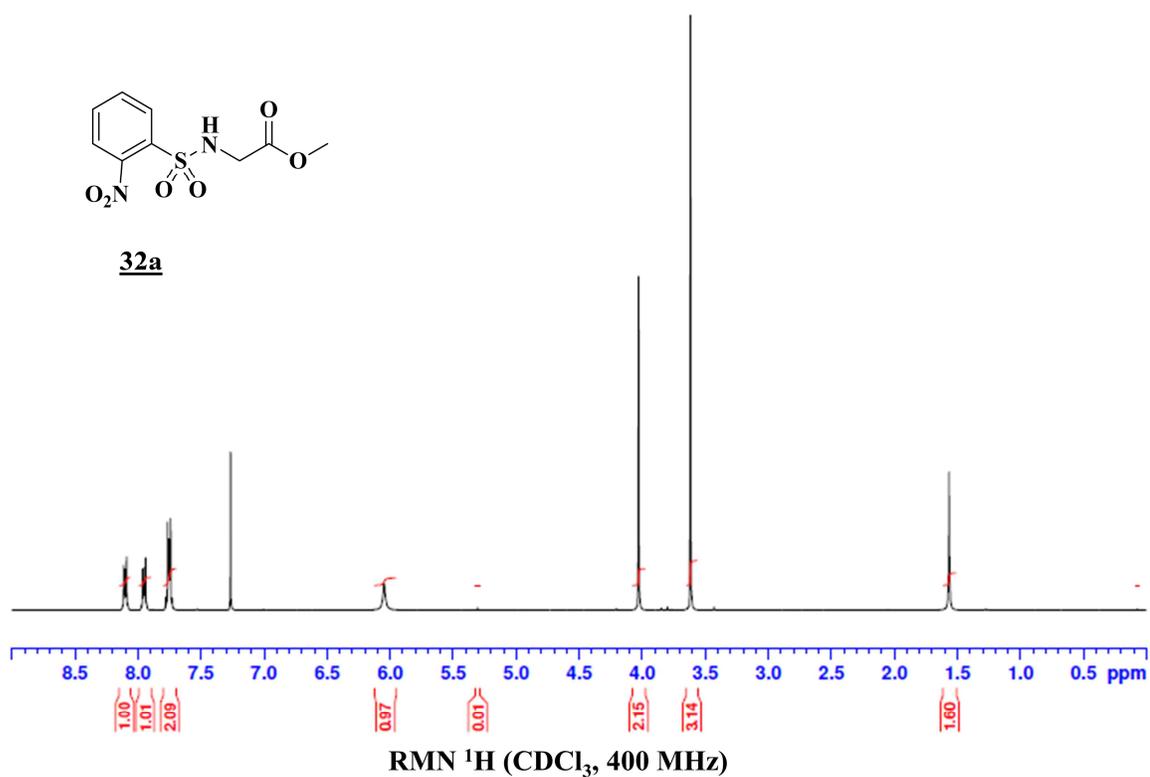


Caractérisation 32a

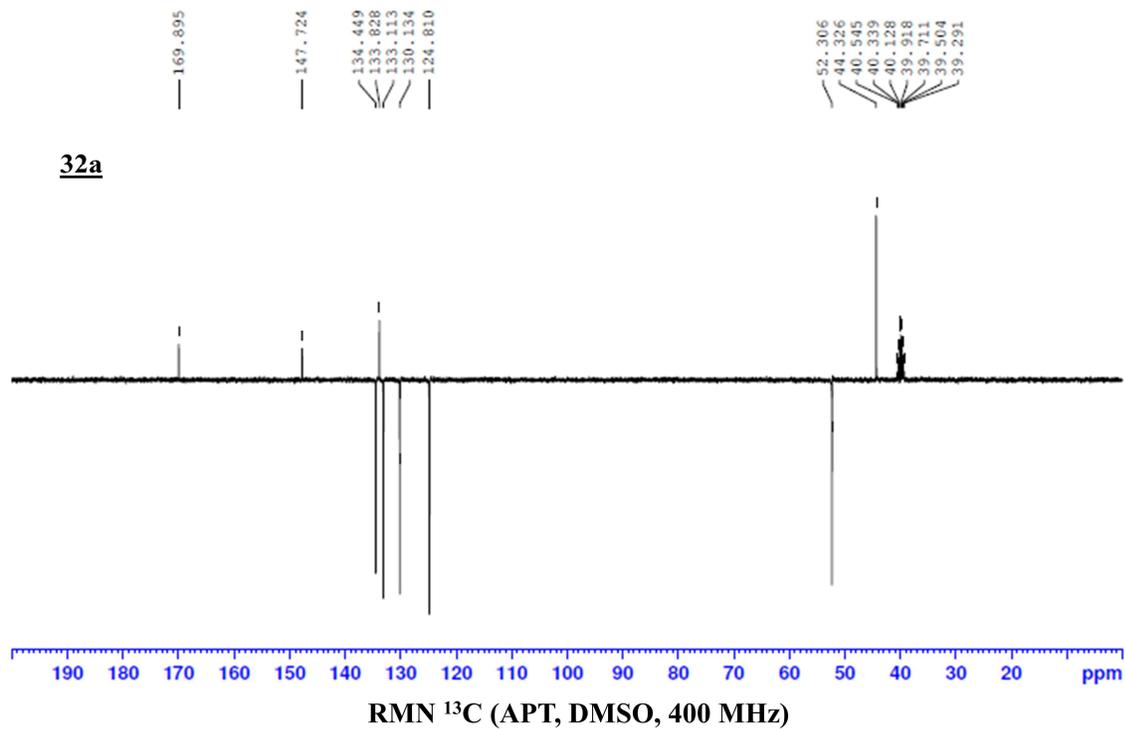
Chromatogramme HPLC



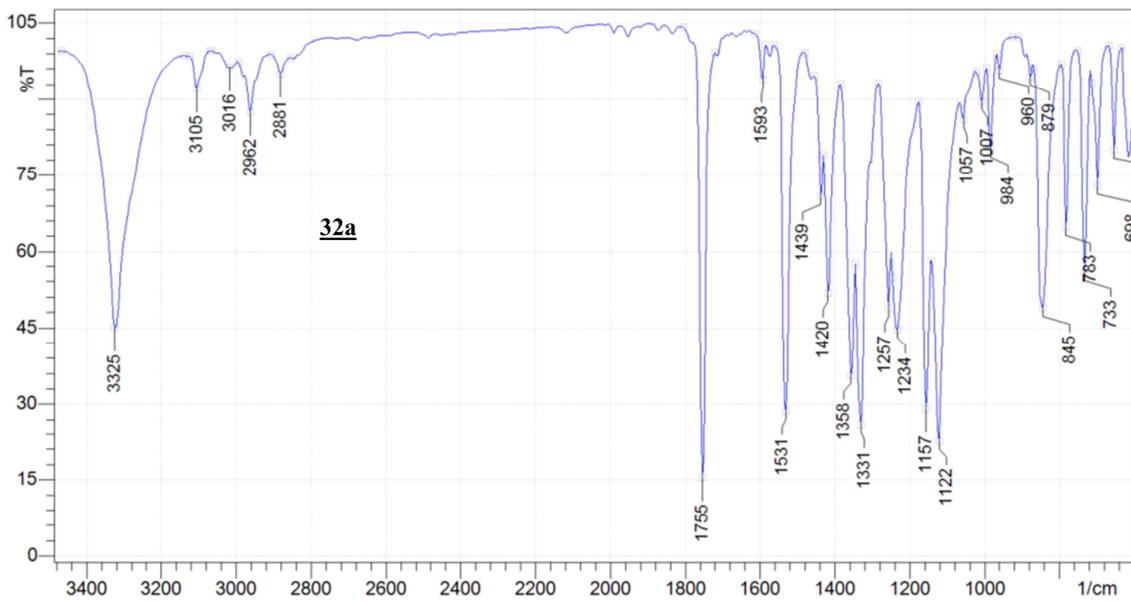
Spectre RMN ^1H



Spectre RMN ^{13}C

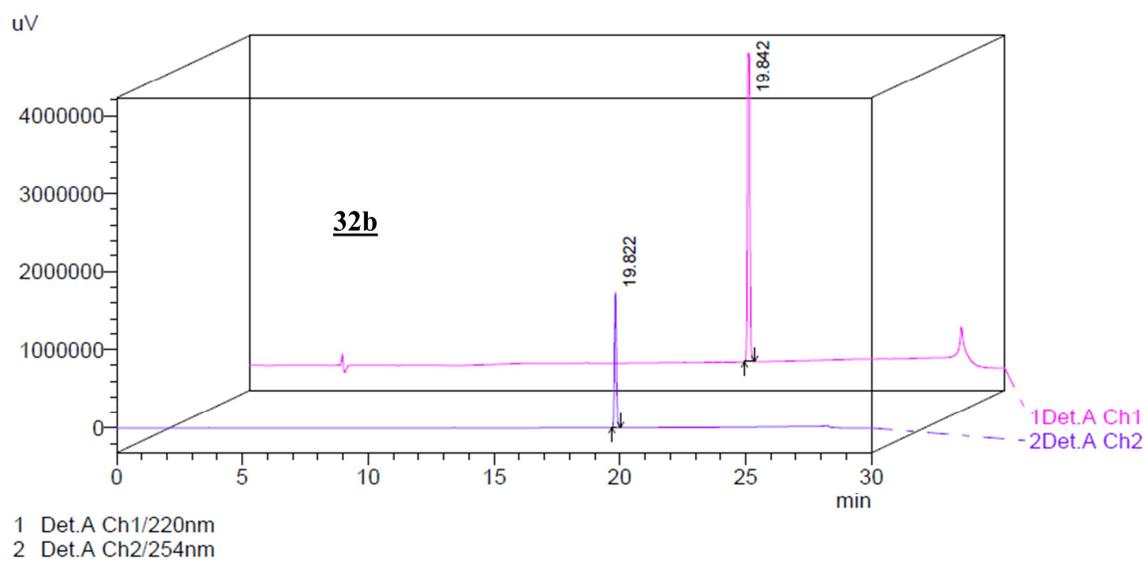


FT-IT (ATR-ZnSe)

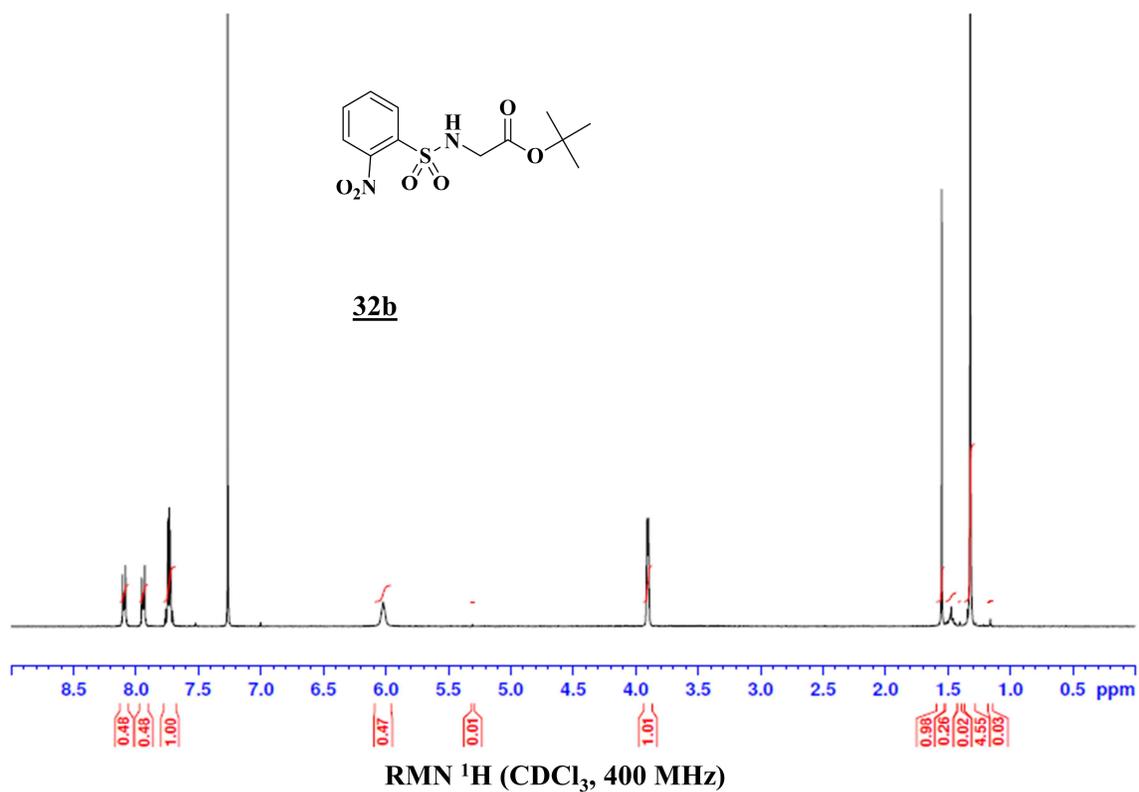


Caractérisation **32b**

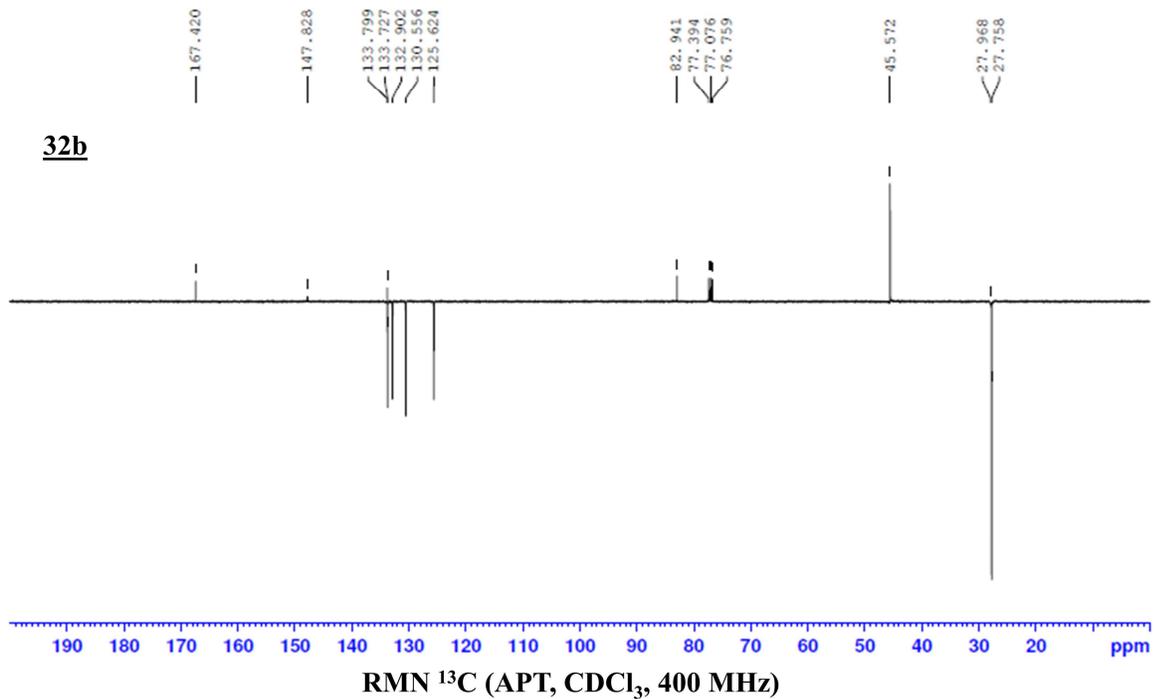
Chromatogramme HPLC



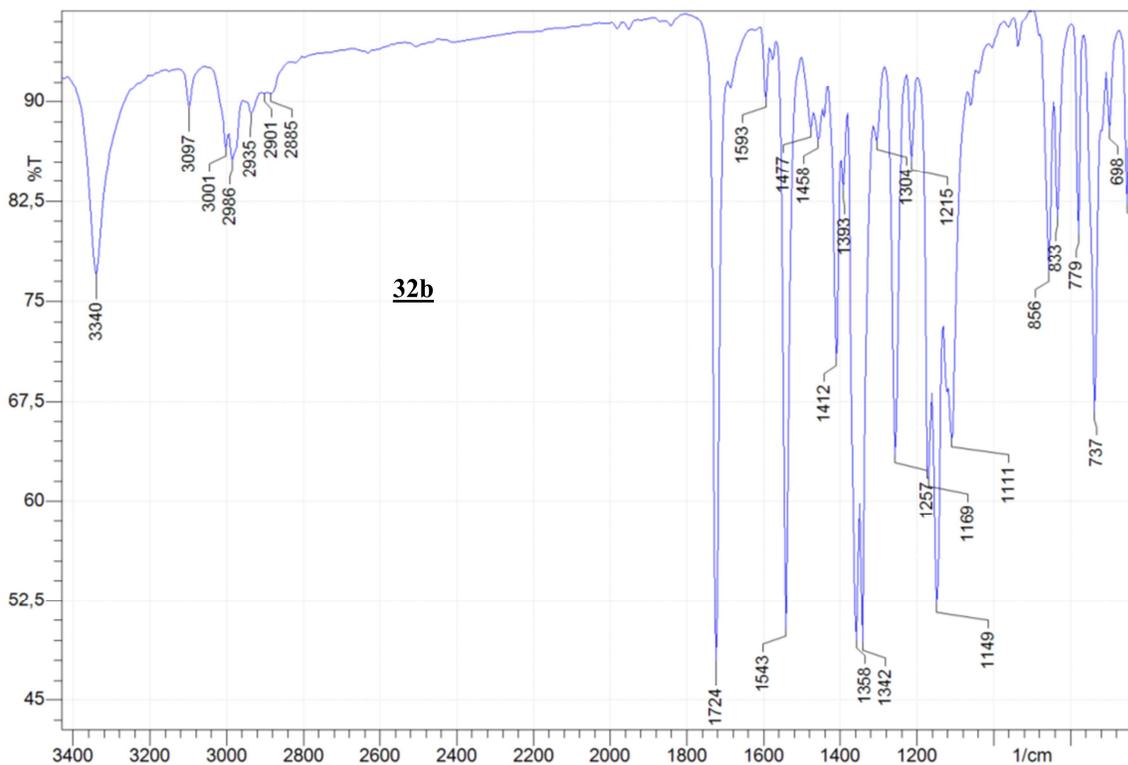
Spectre RMN ^1H



Spectre RMN ^{13}C

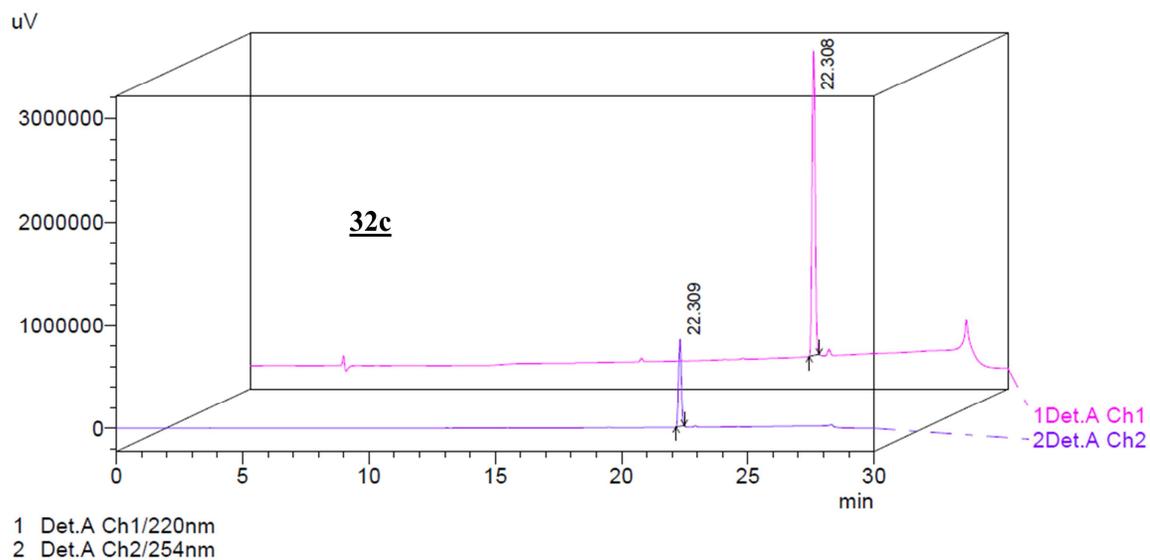


FT-IT (ATR-ZnSe)

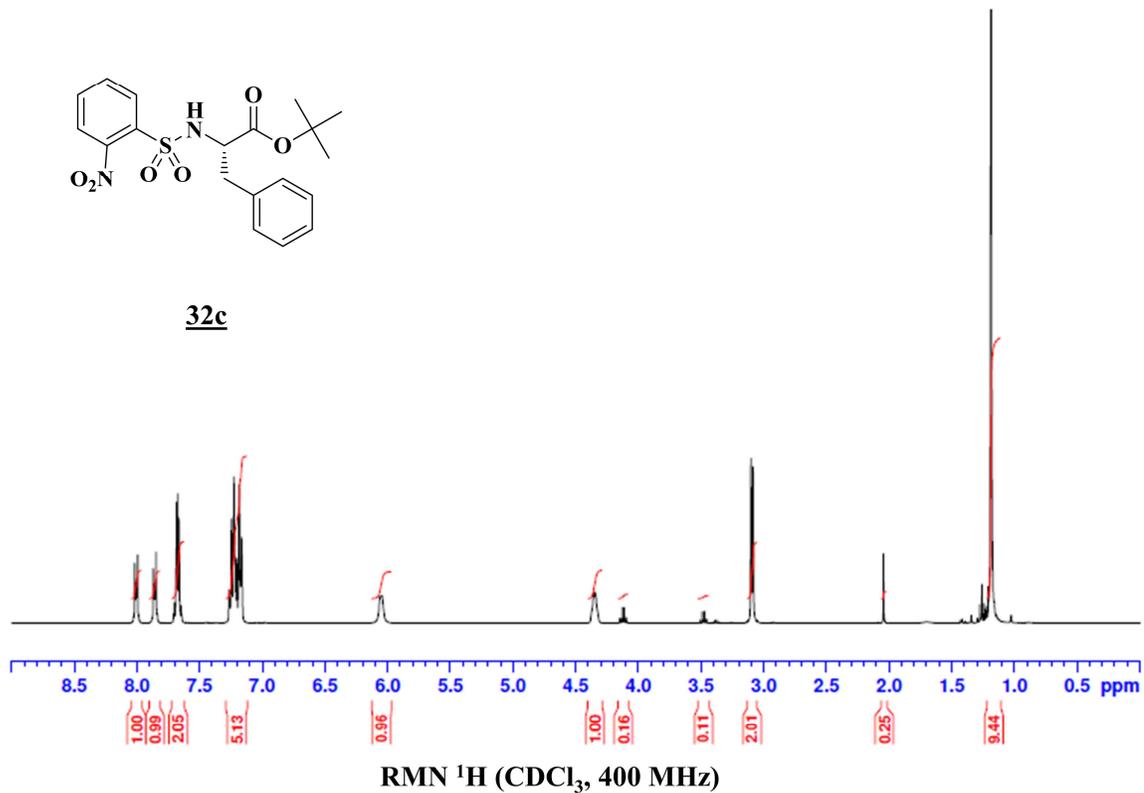


Caractérisation 32c

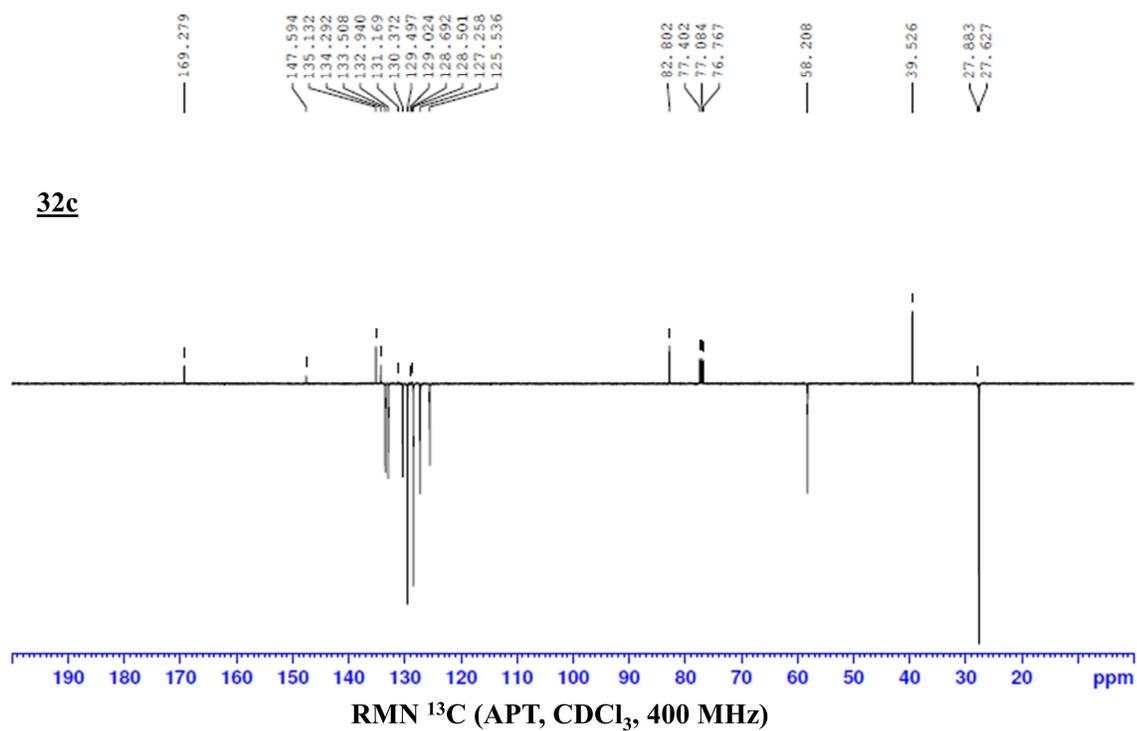
Chromatogramme HPLC



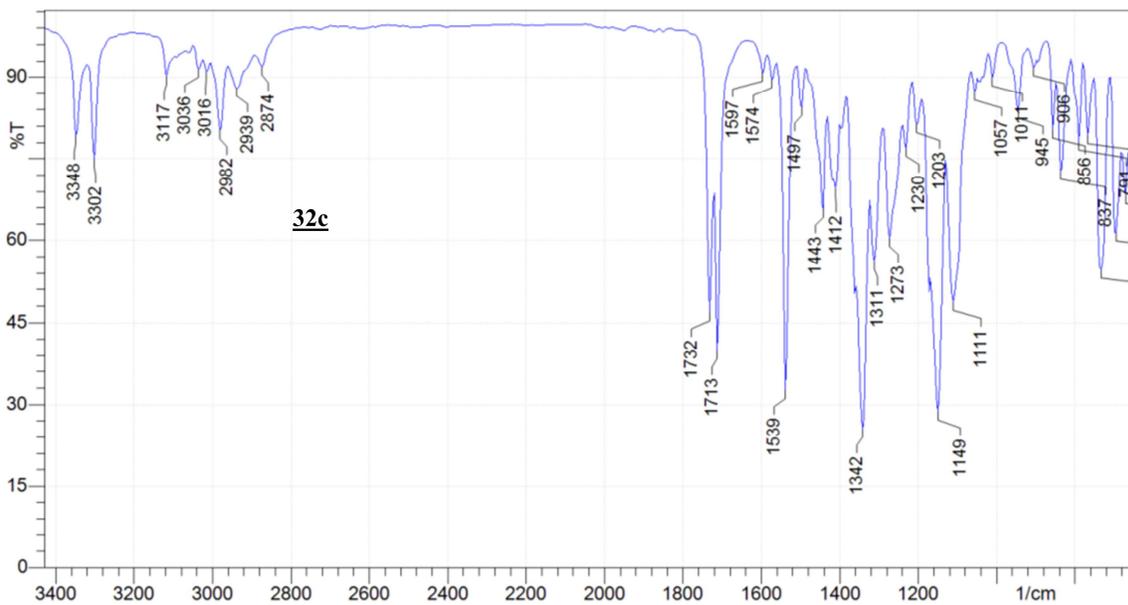
Spectre RMN ^1H



Spectre RMN ^{13}C

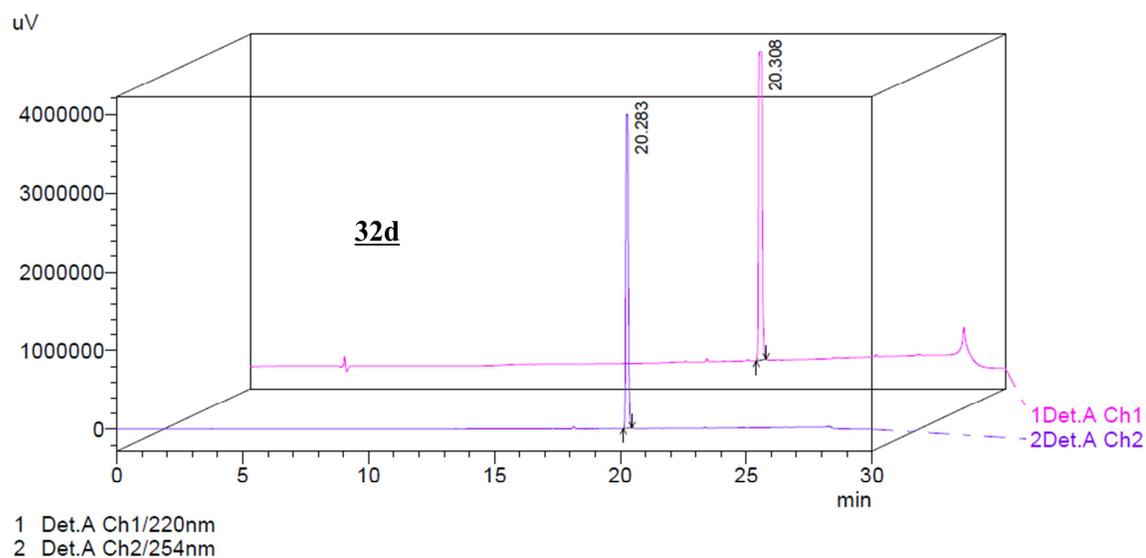


FT-IT (ATR-ZnSe)

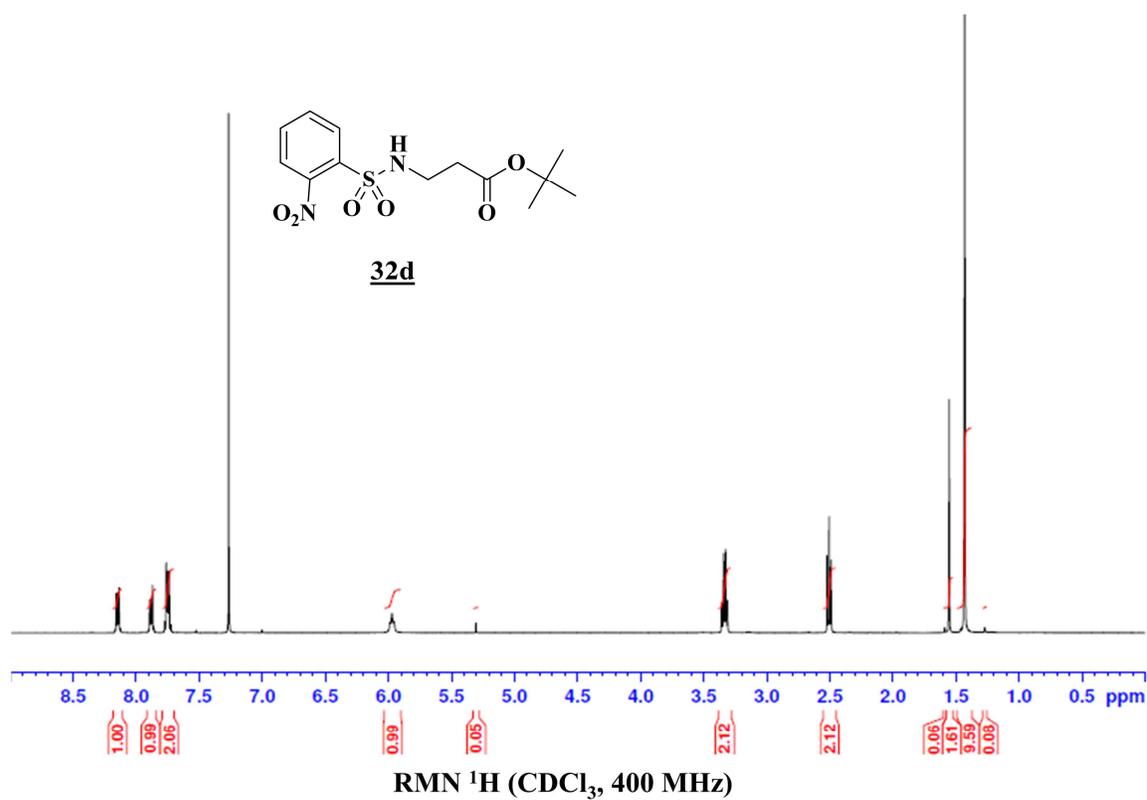


Caractérisation **32d**

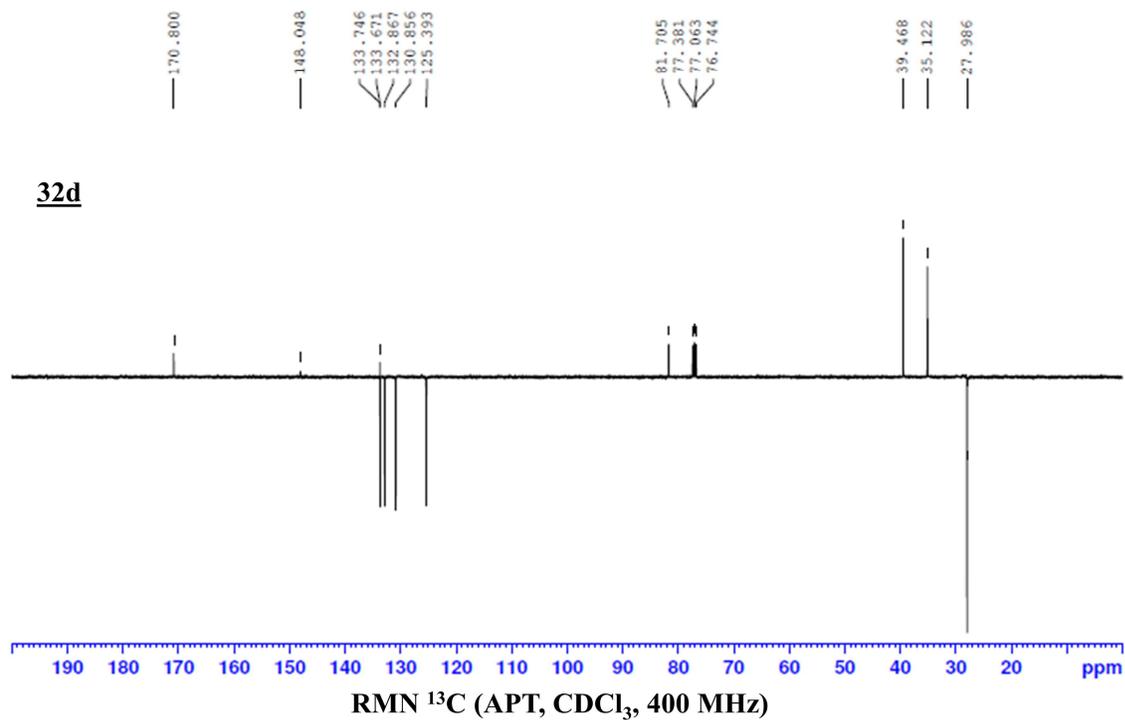
Chromatogramme HPLC



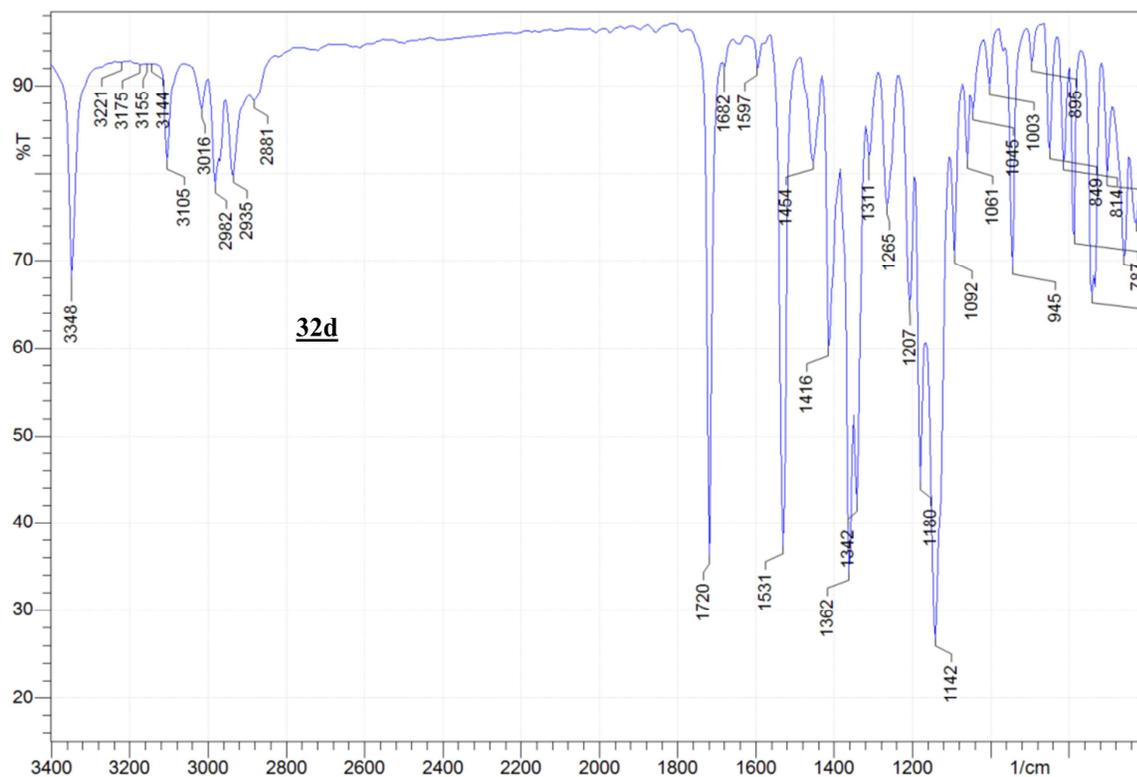
Spectre RMN ^1H



Spectre RMN ^{13}C

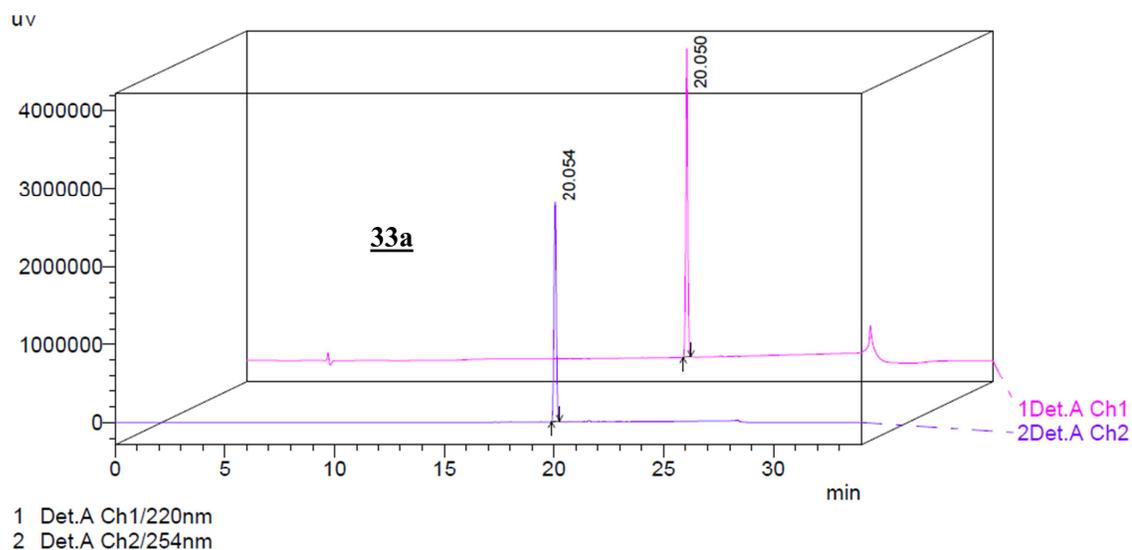


FT-IT (ATR-ZnSe)

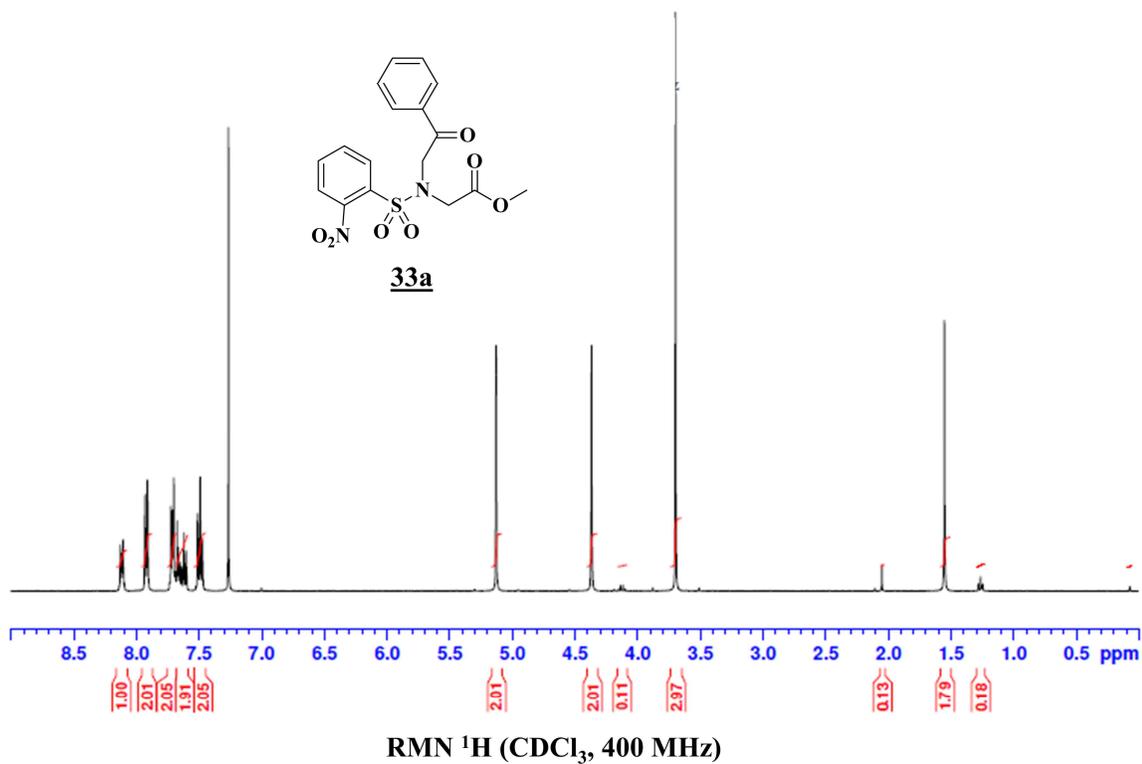


Caractérisation **33a**

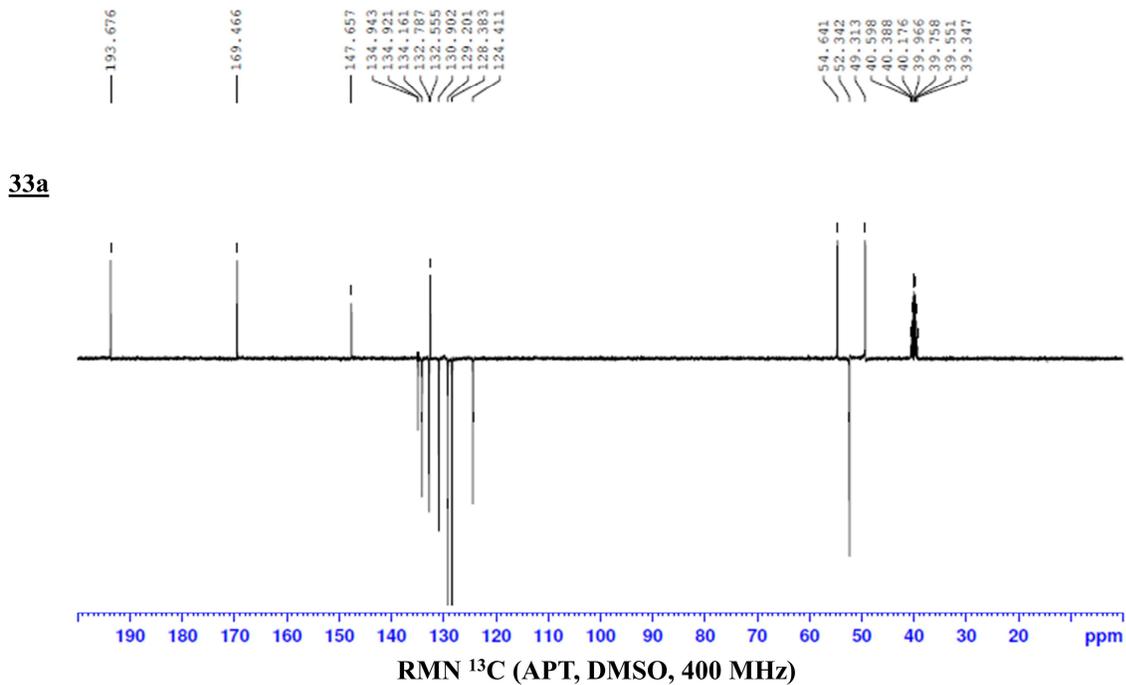
Chromatogramme HPLC



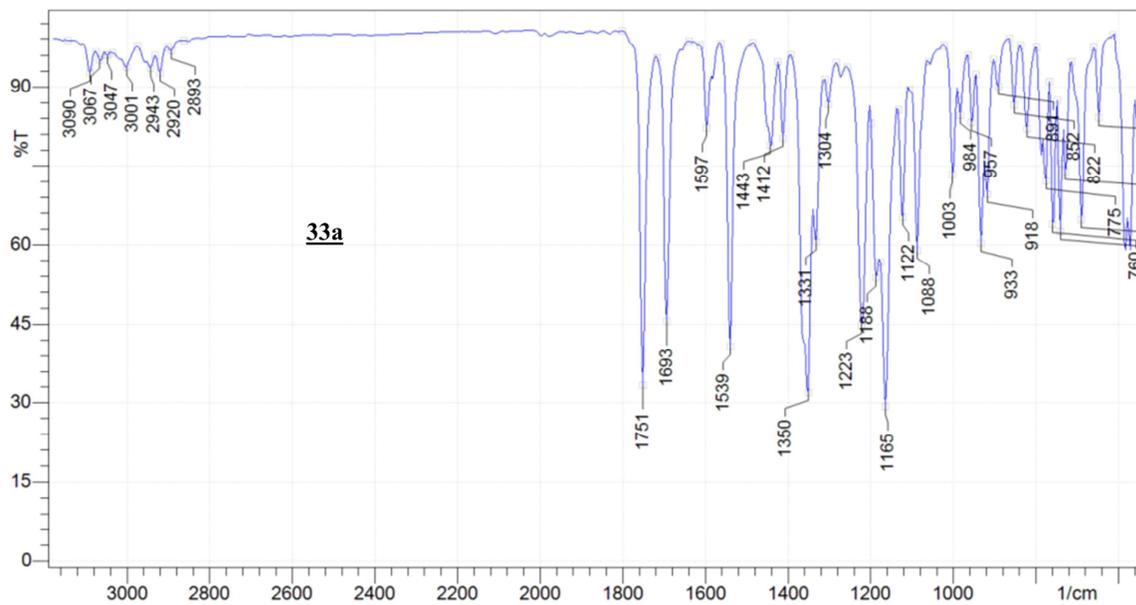
Spectre RMN ^1H



Spectre RMN ¹³C

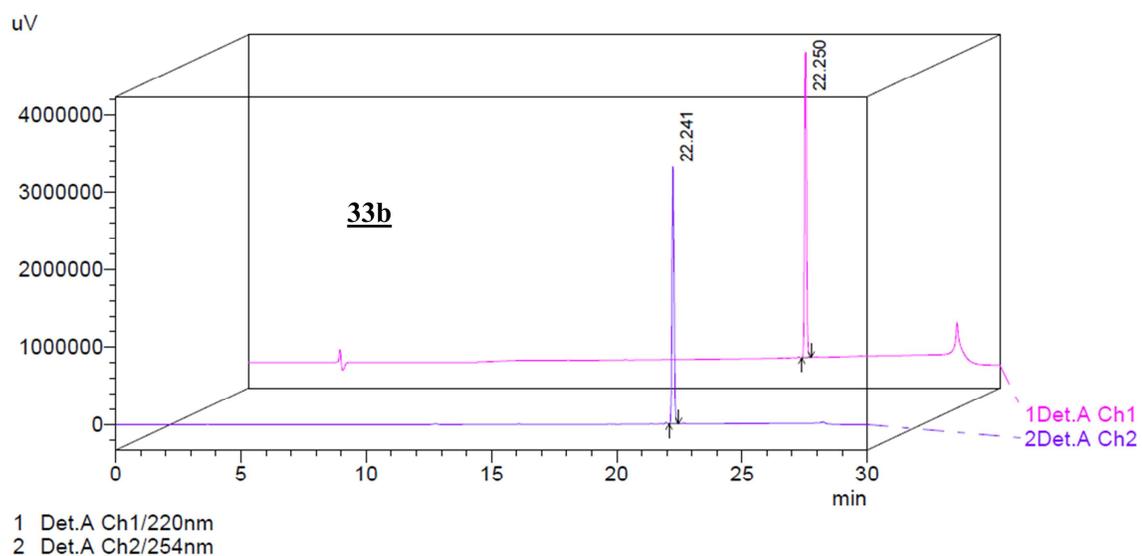


FT-IT (ATR-ZnSe)

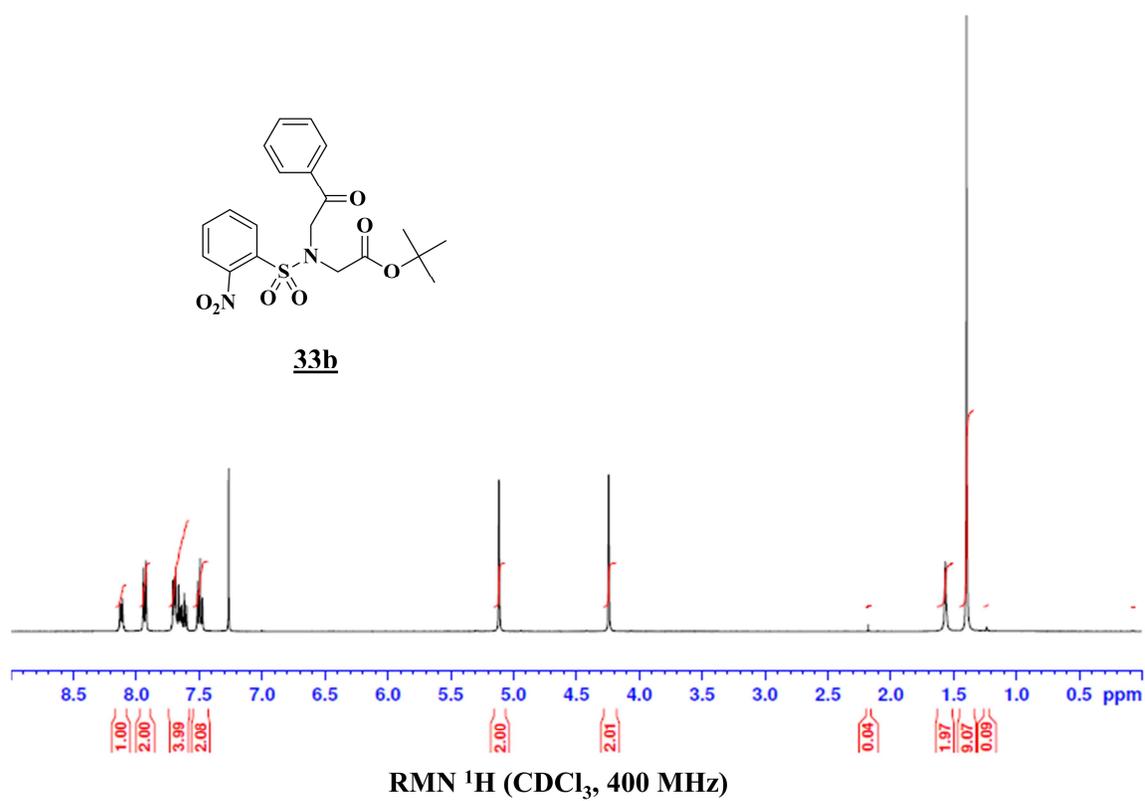


Caractérisation **33b**

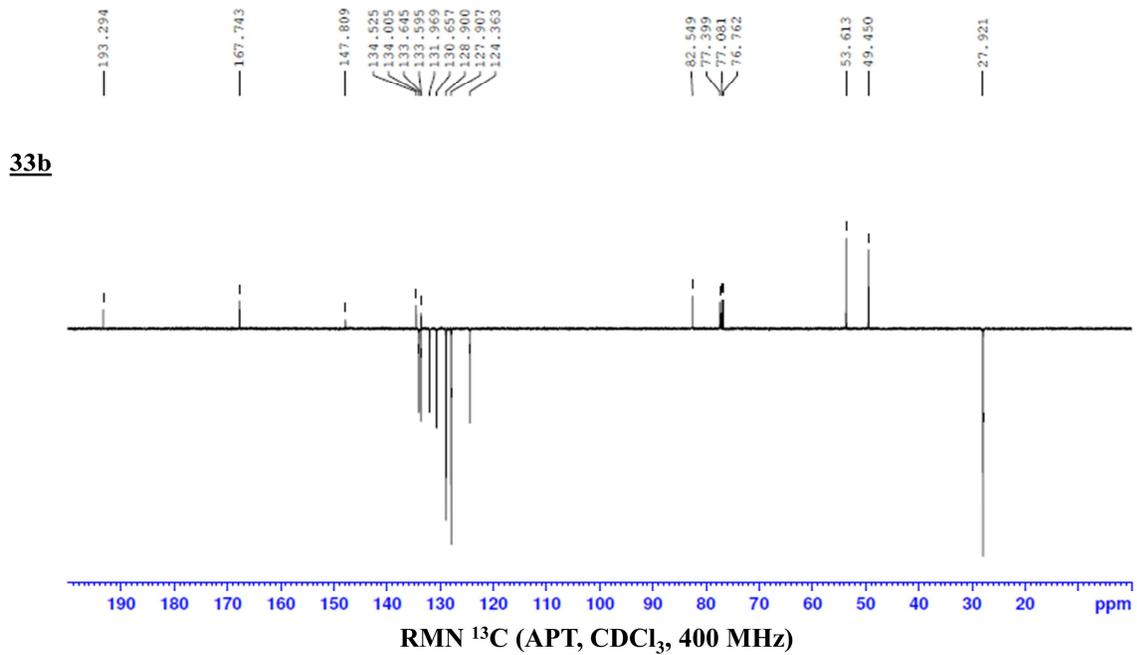
Chromatogramme HPLC



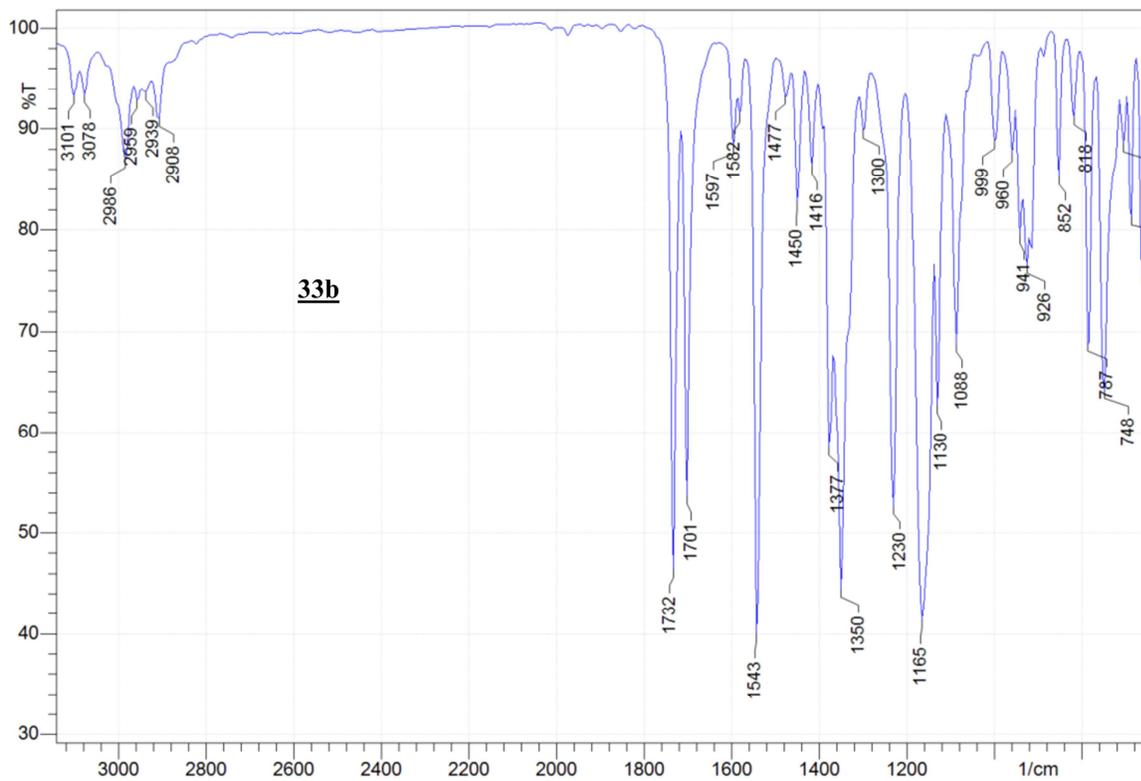
Spectre RMN ^1H



Spectre RMN ^{13}C

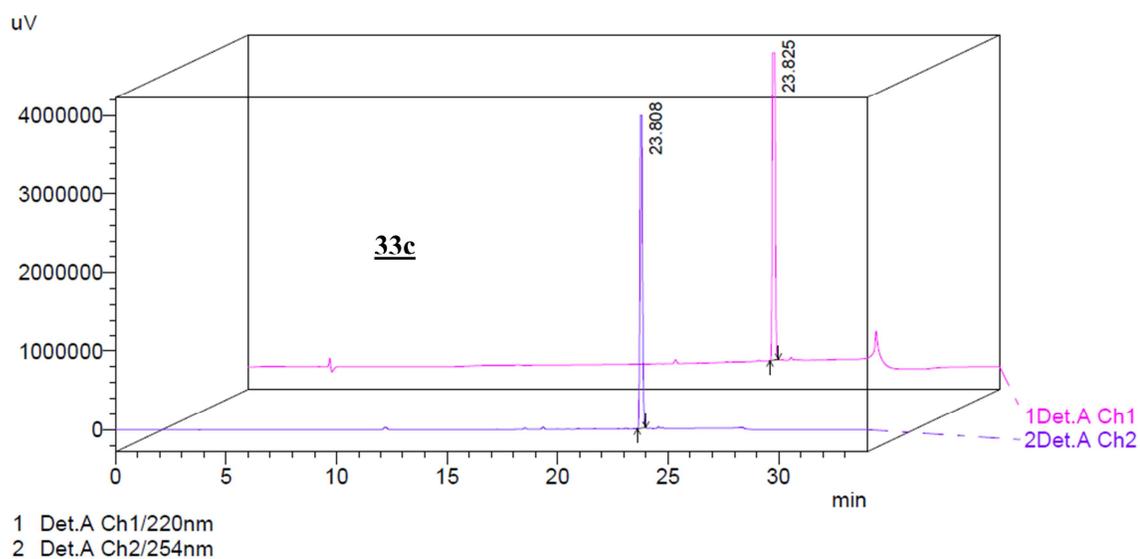


FT-IT (ATR-ZnSe)

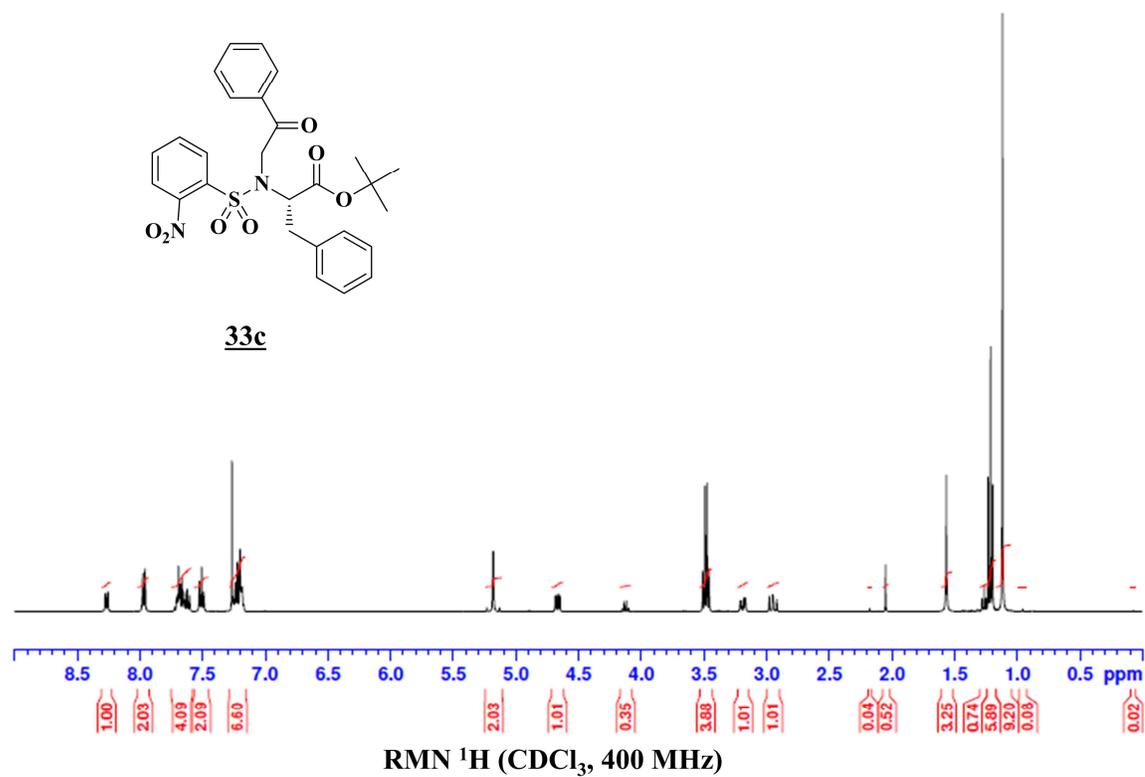


Caractérisation **33c**

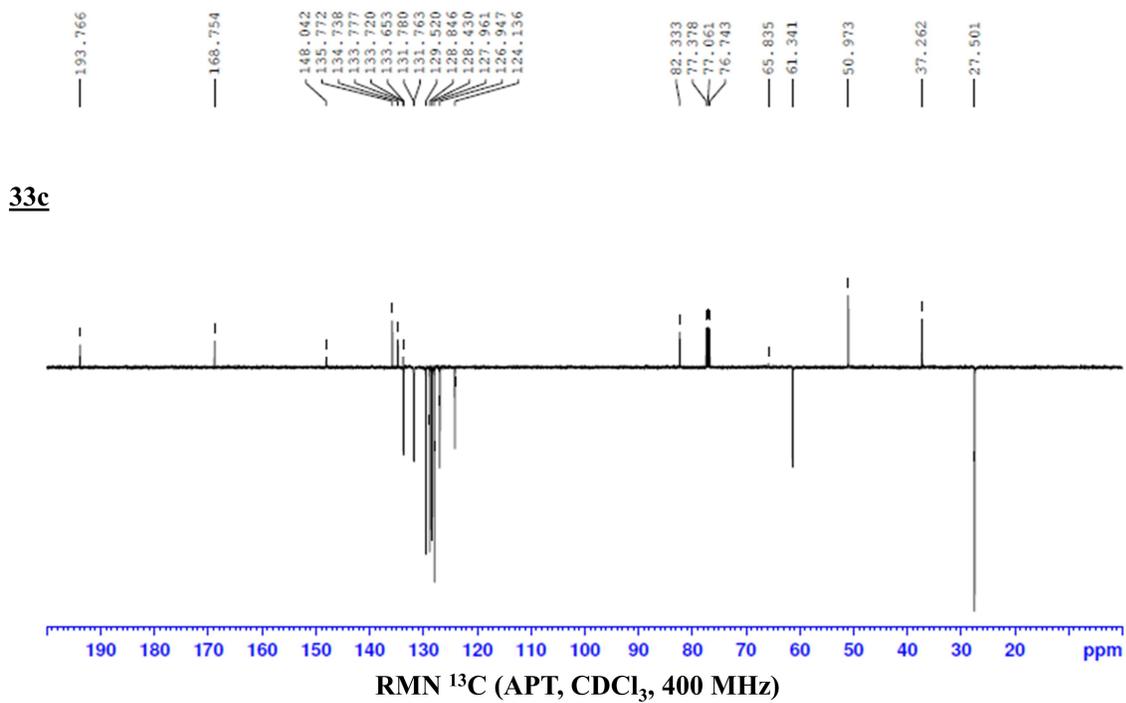
Chromatogramme HPLC



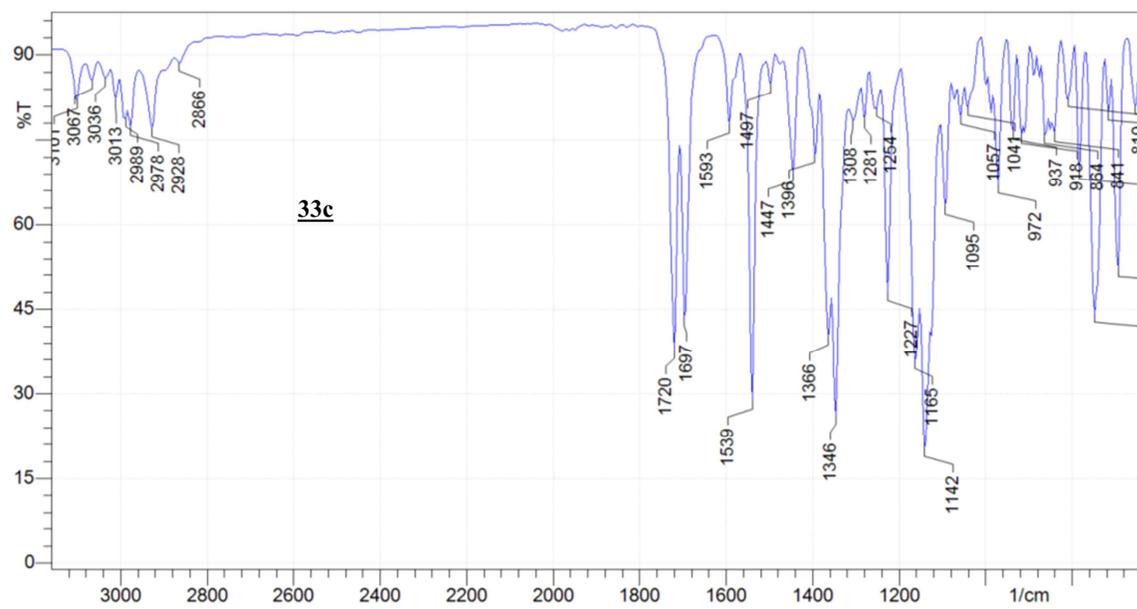
Spectre RMN ^1H



Spectre RMN ^{13}C

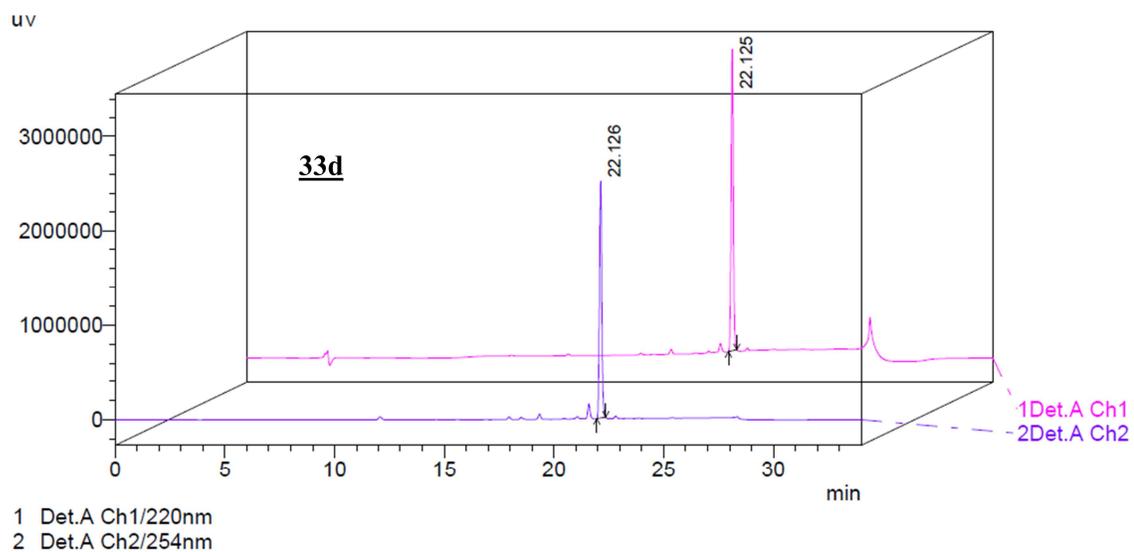


FT-IT (ATR-ZnSe)

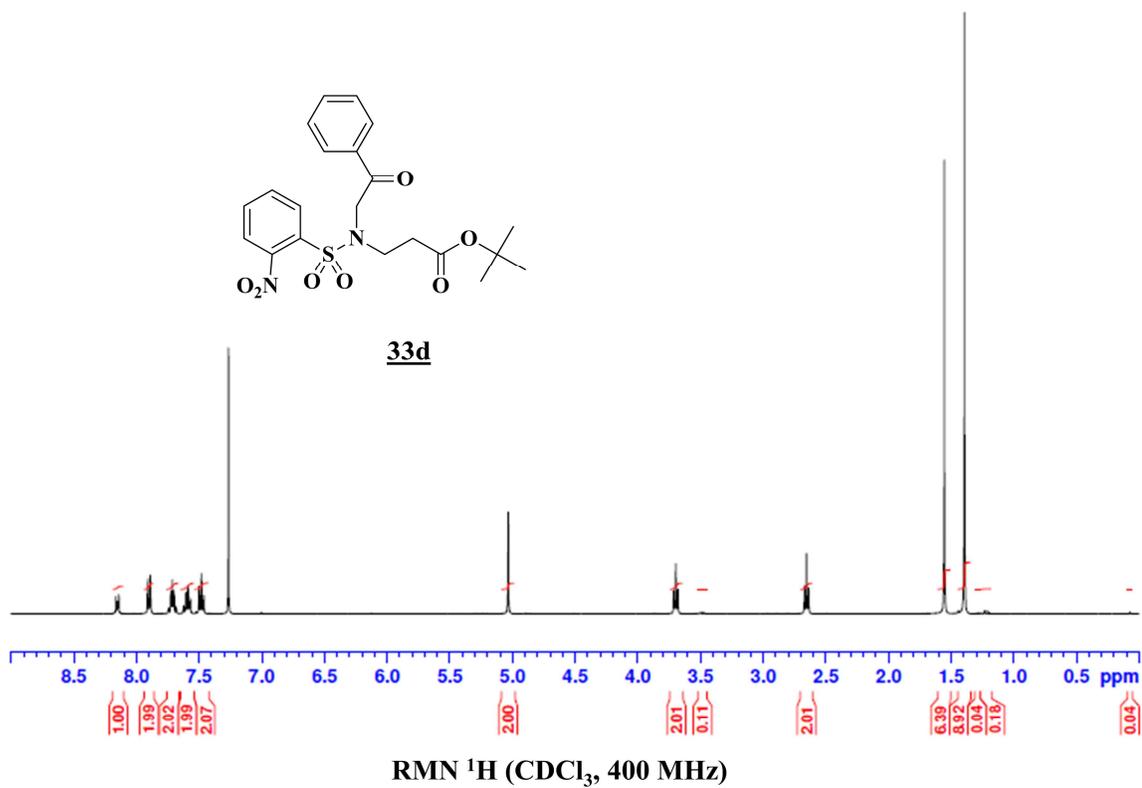


Caractérisation **33d**

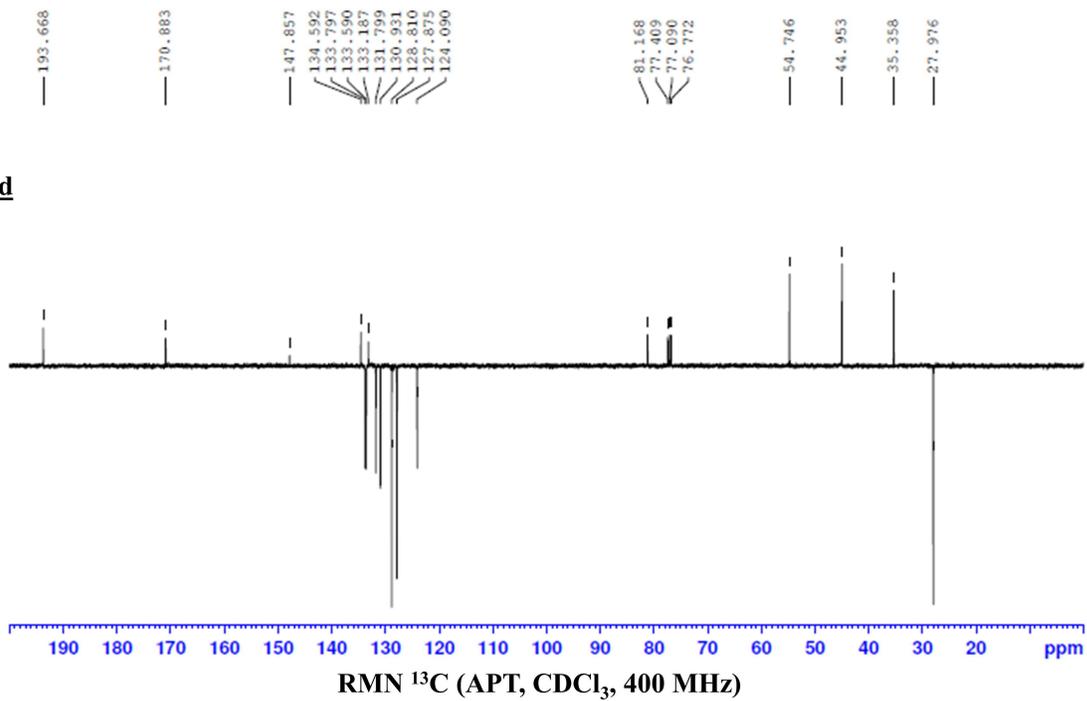
Chromatogramme HPLC



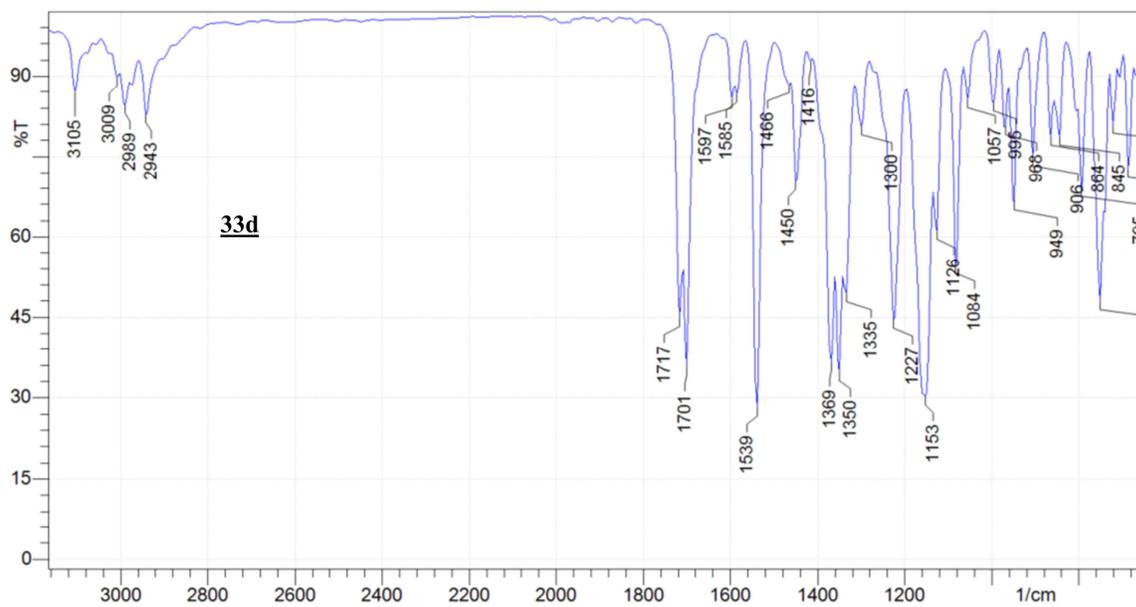
Spectre RMN ^1H



Spectre RMN ¹³C

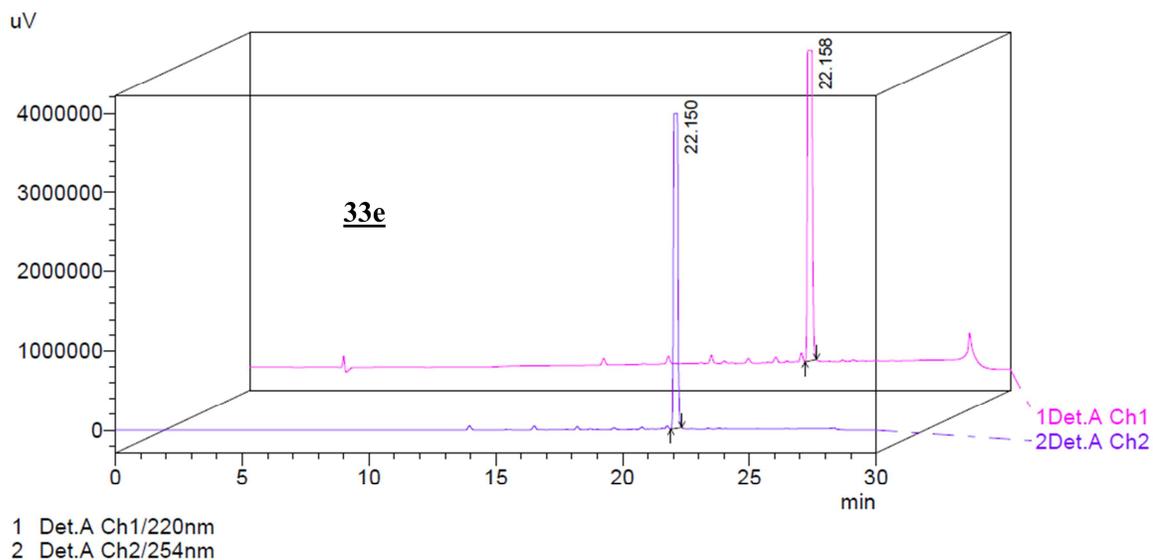


FT-IT (ATR-ZnSe)

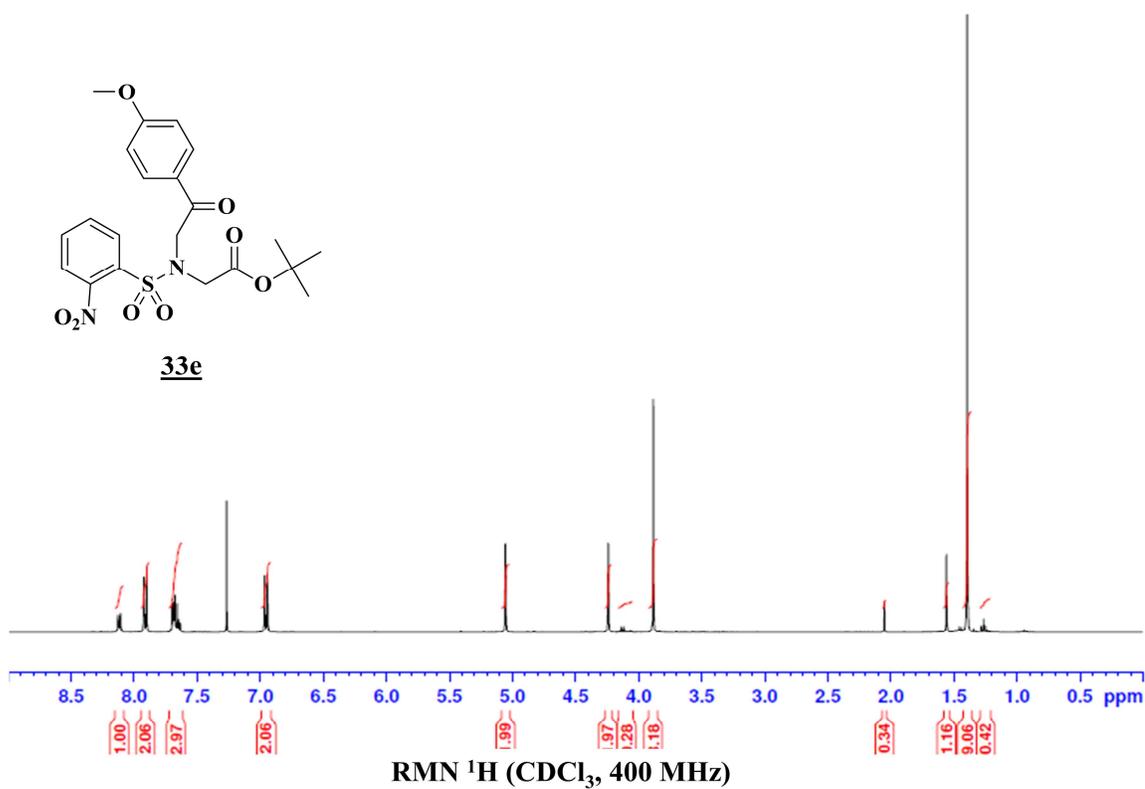


Caractérisation 33e

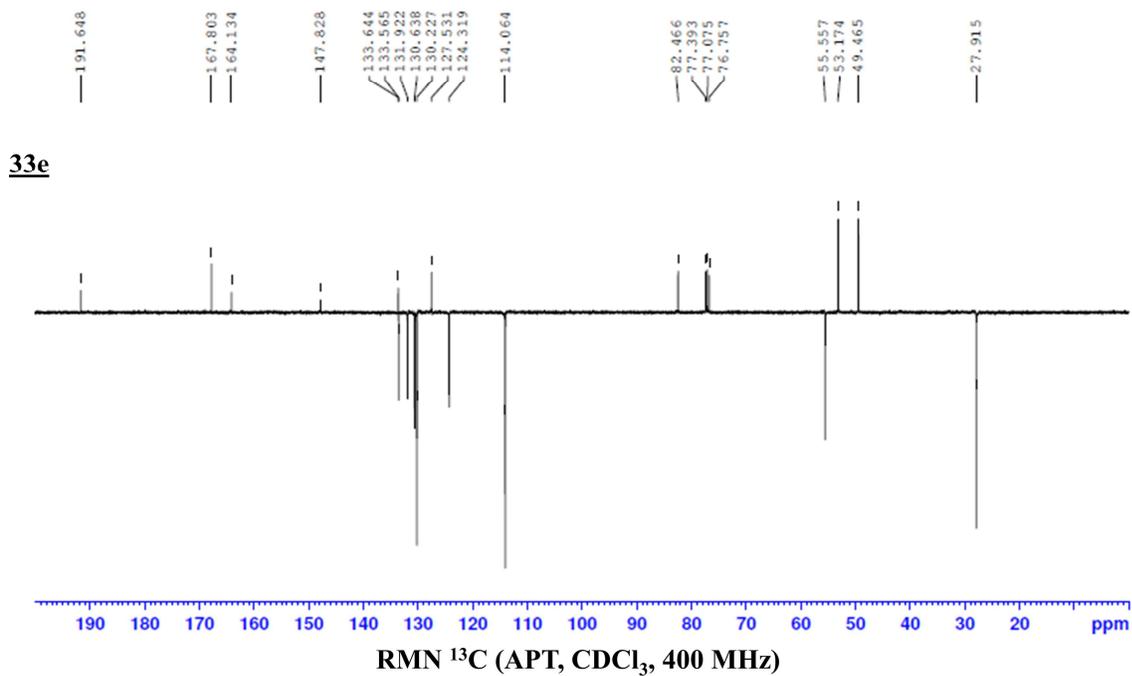
Chromatogramme HPLC



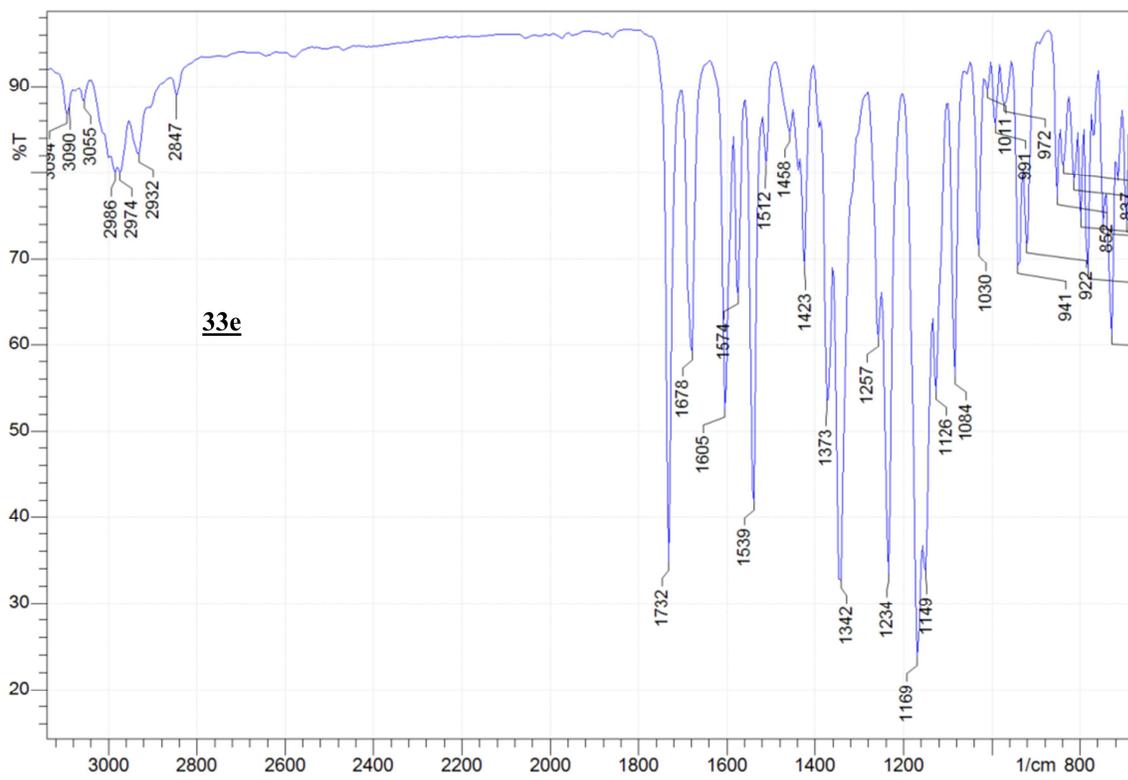
Spectre RMN ^1H



Spectre RMN ^{13}C

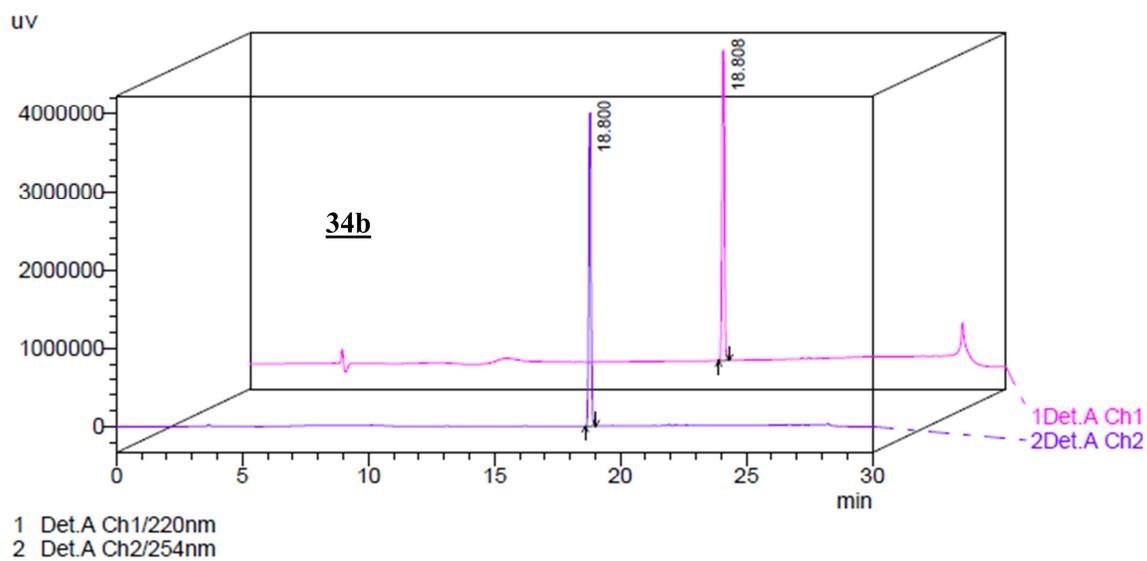


FT-IT (ATR-ZnSe)

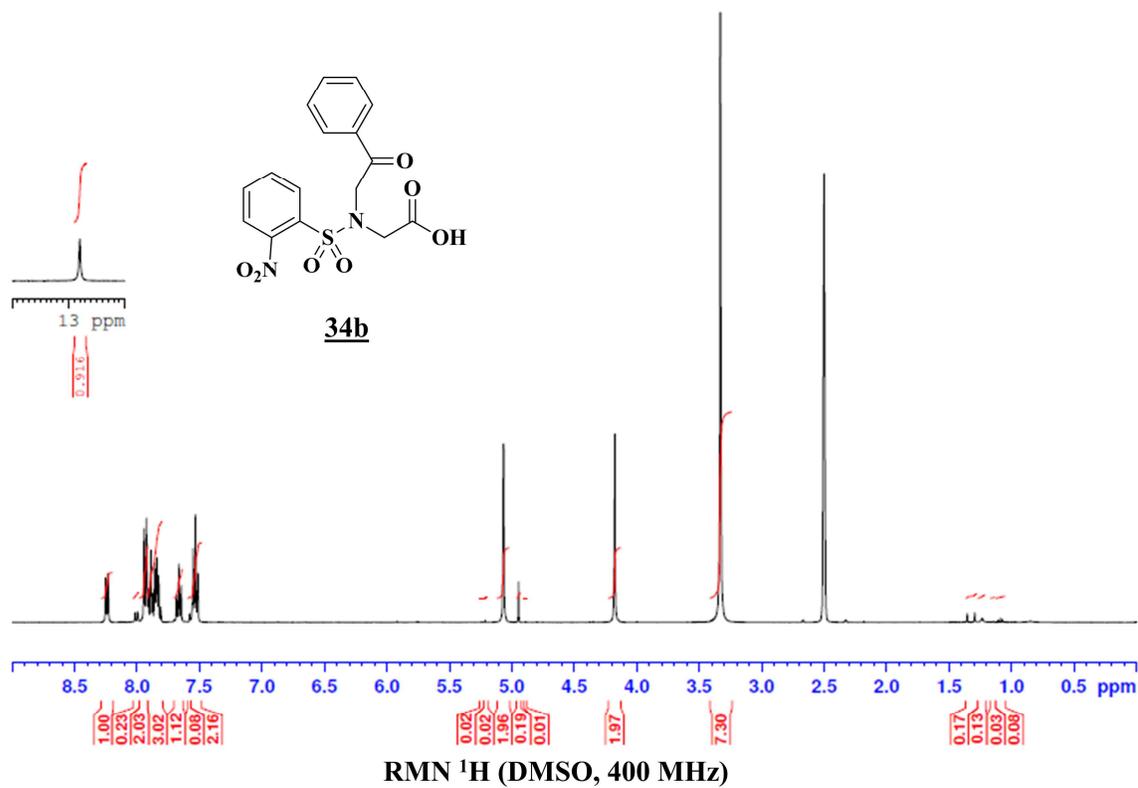


Caractérisation **34b**

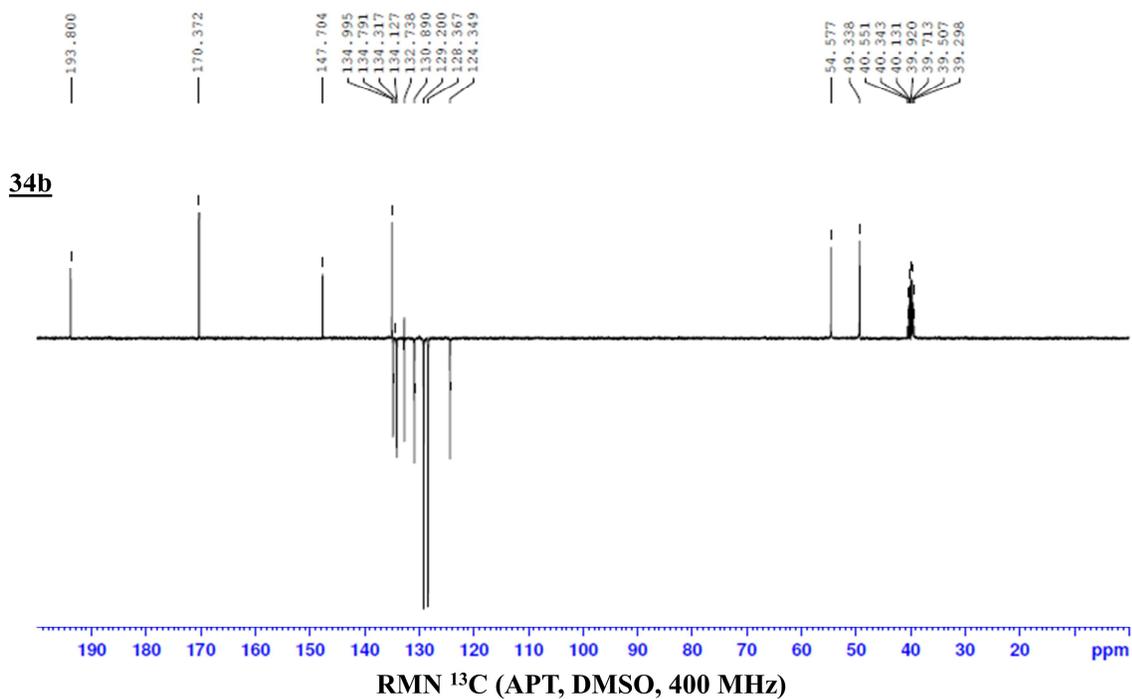
Chromatogramme HPLC



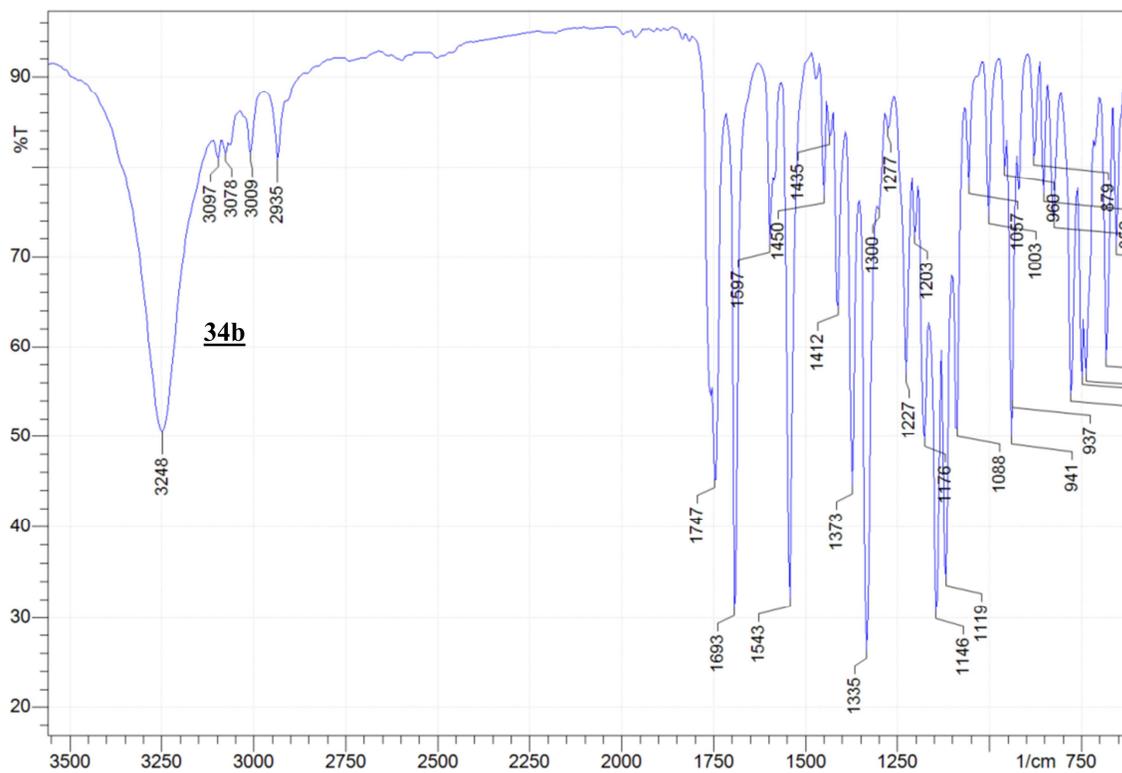
Spectre RMN ^1H



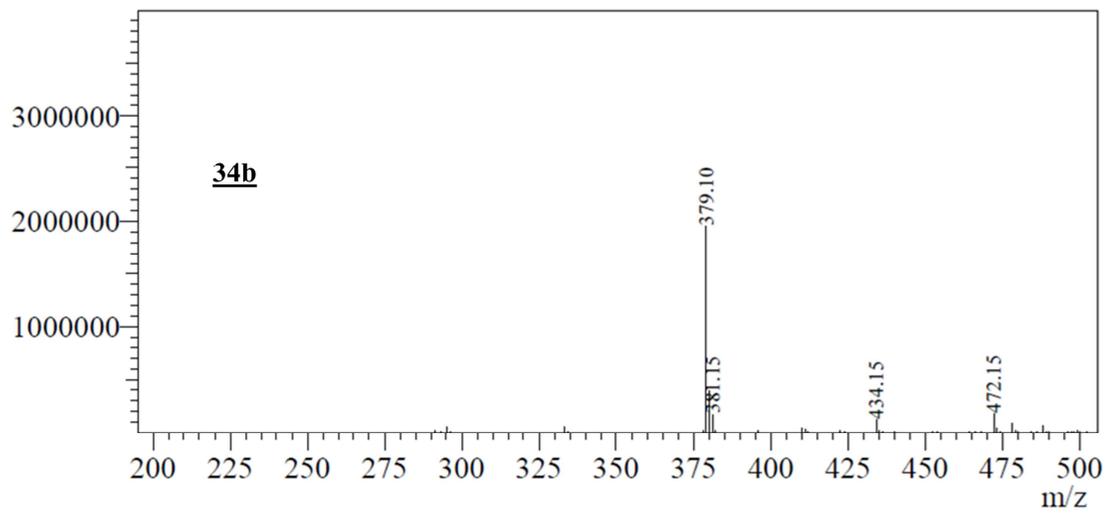
Spectre RMN ¹³C



FT-IT (ATR-ZnSe)

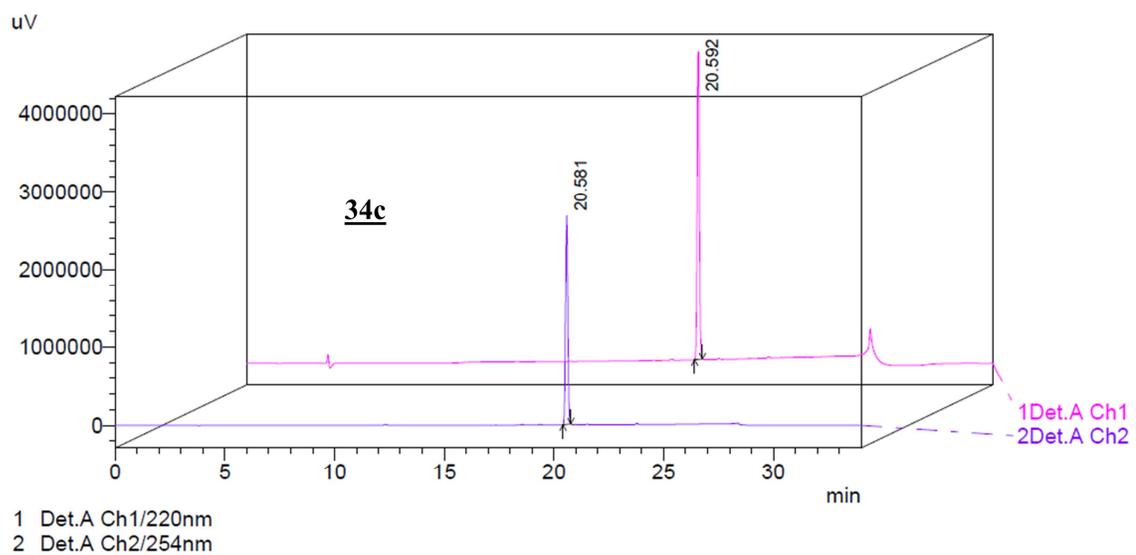


Spectre de masse

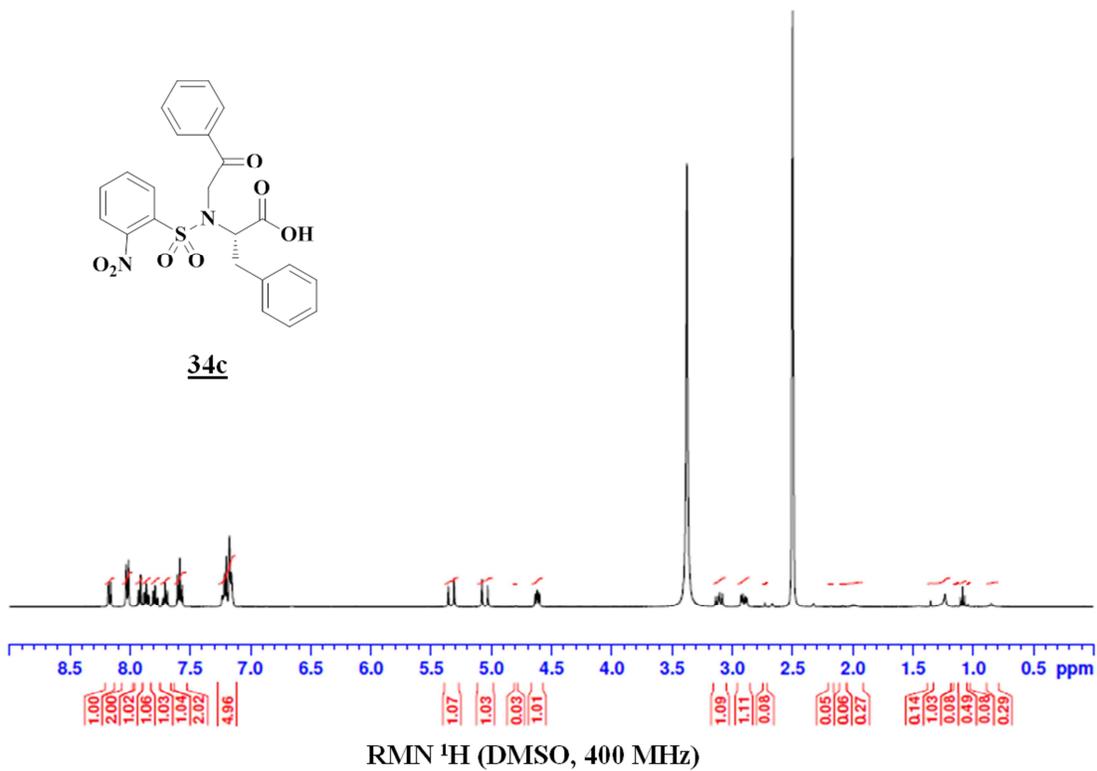


Caractérisation **34c**

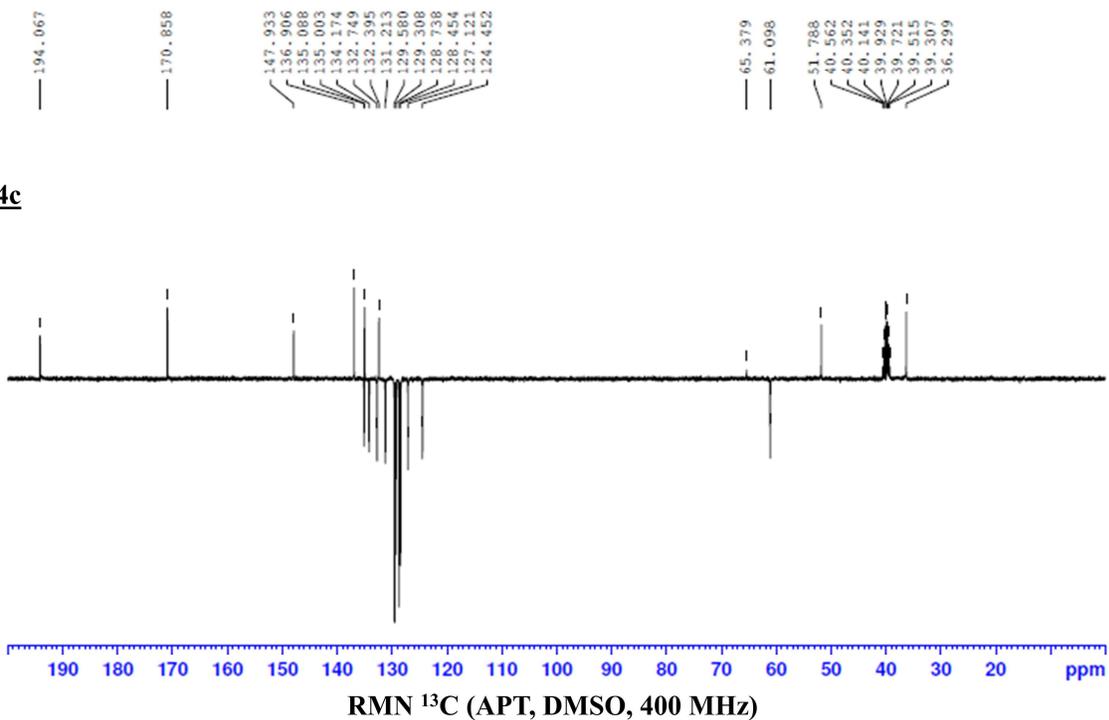
Chromatogramme HPLC



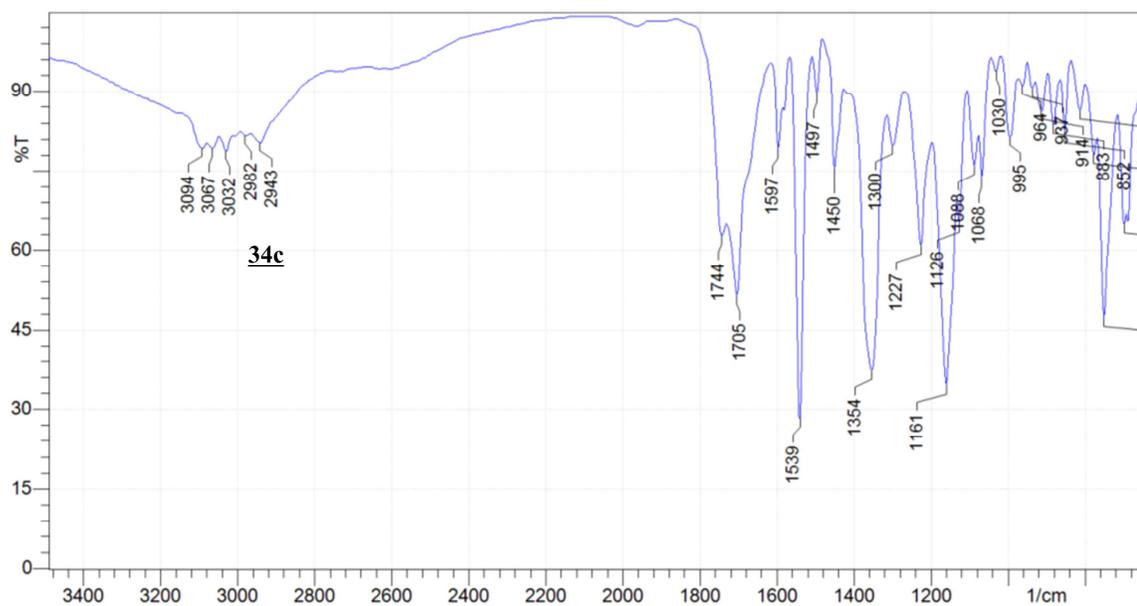
Spectre RMN ^1H



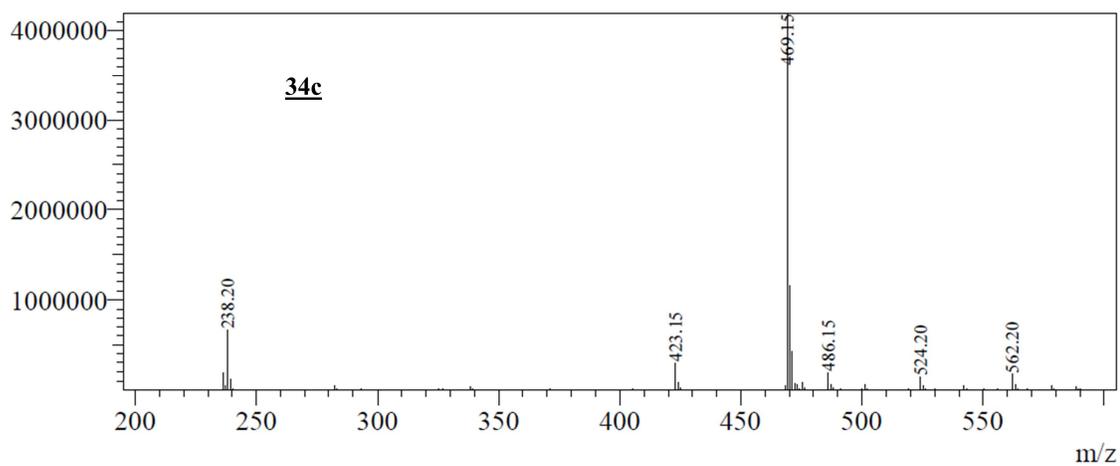
Spectre RMN ^{13}C



FT-IT (ATR-ZnSe)

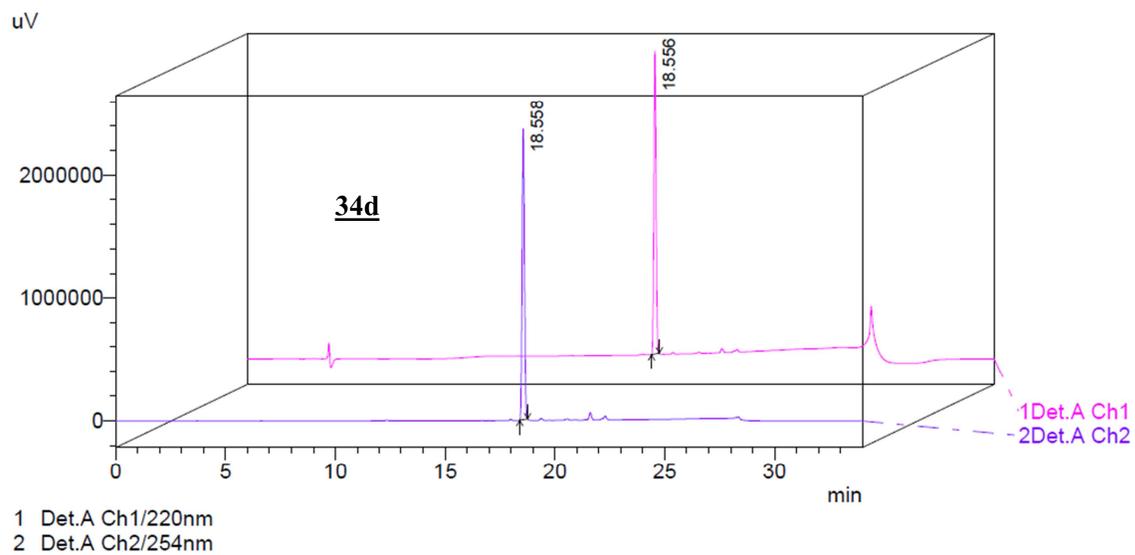


Spectre de masse

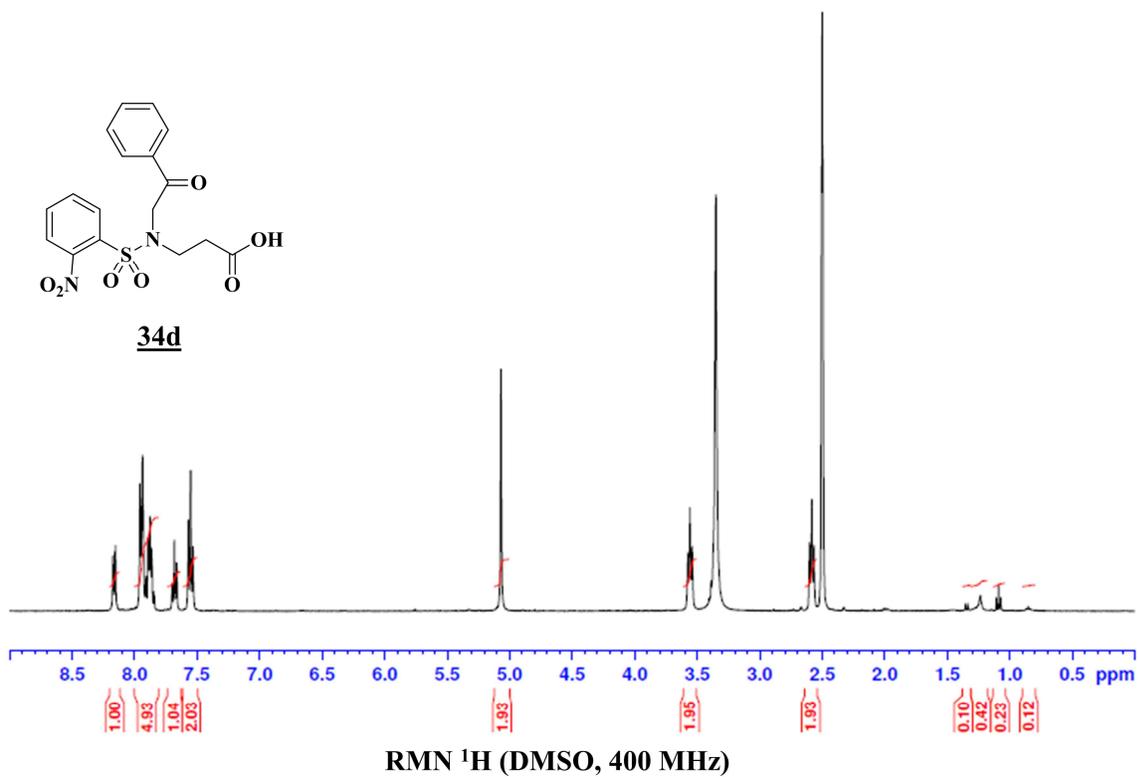


Caractérisation 34d

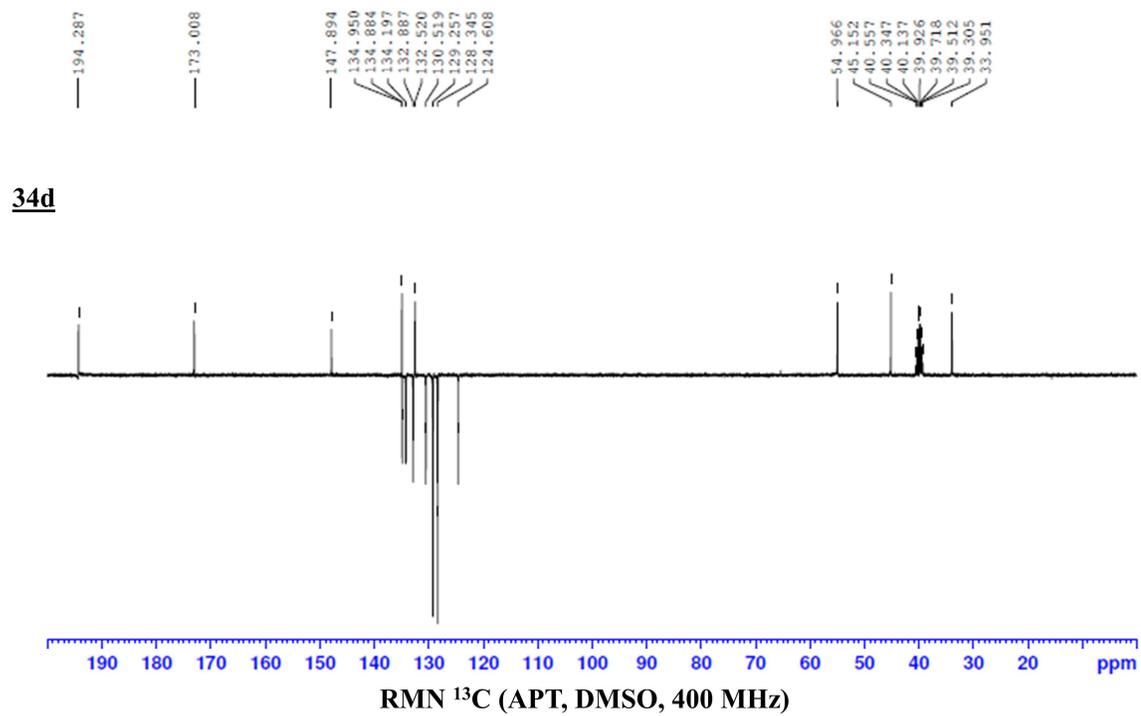
Chromatogramme HPLC



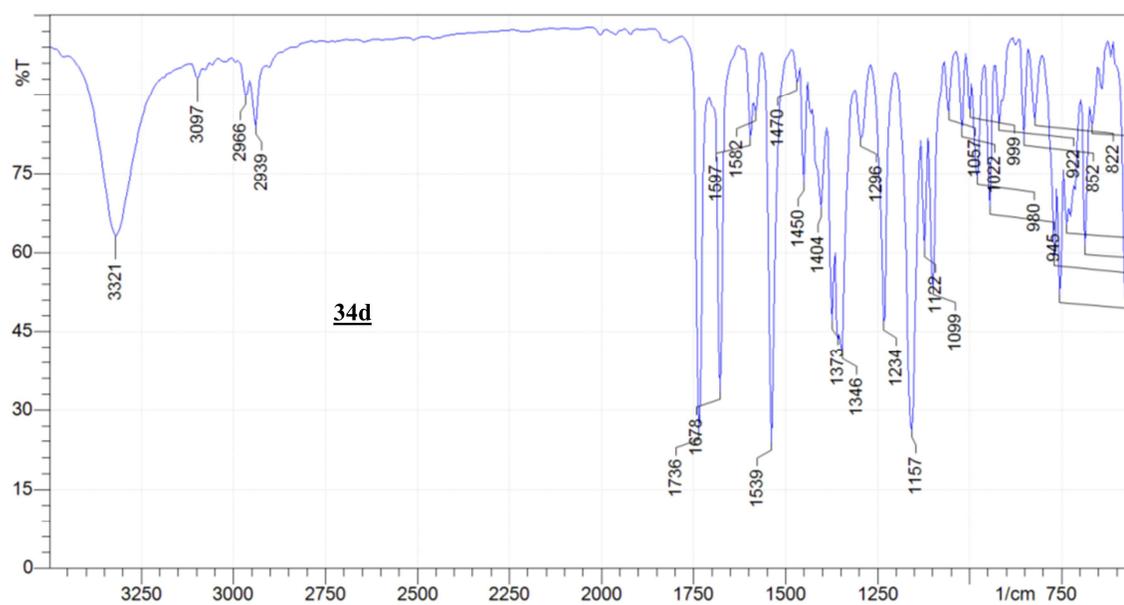
Spectre RMN ^1H



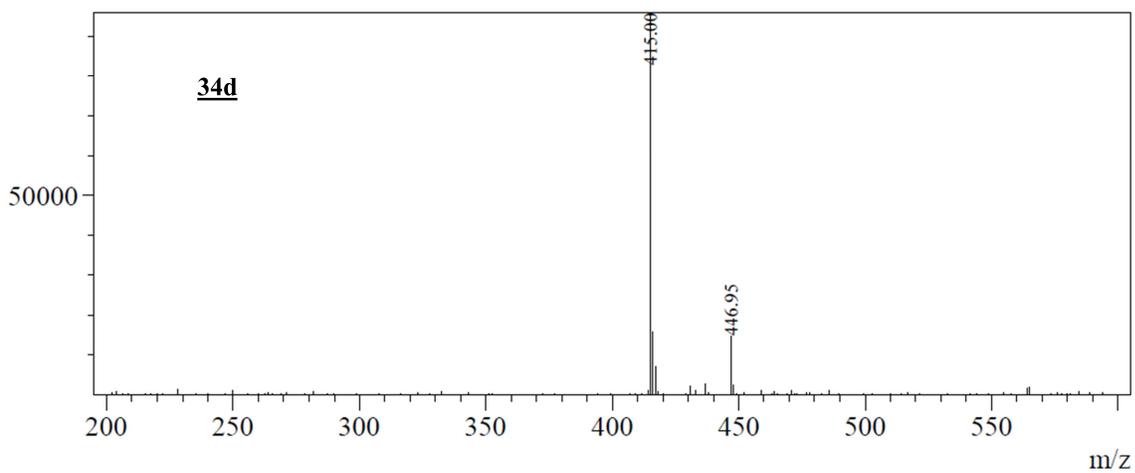
Spectre RMN ^{13}C



FT-IT (ATR-ZnSe)

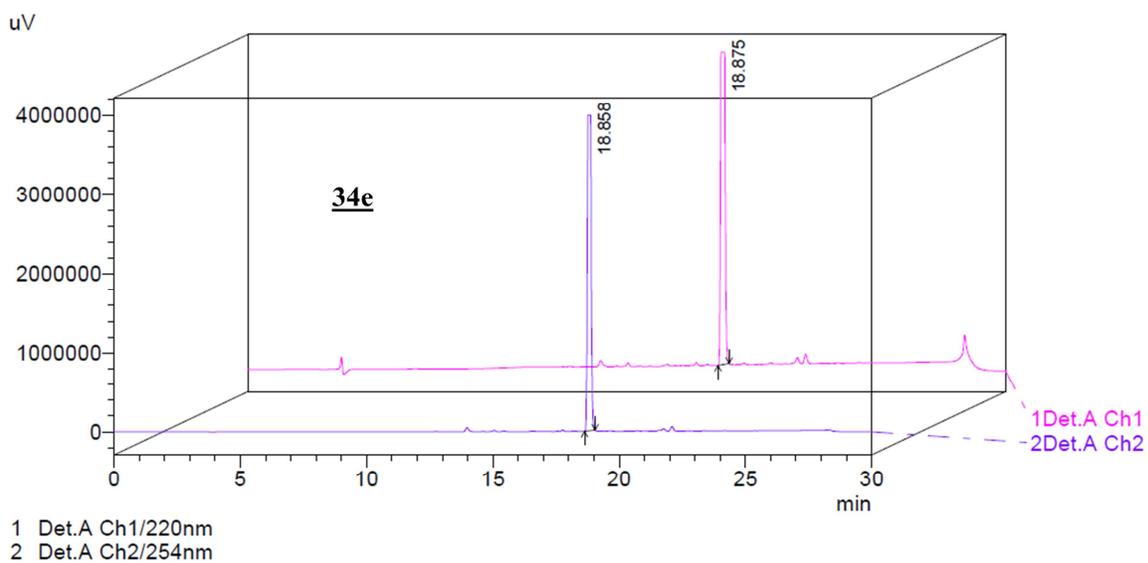


Spectre de masse

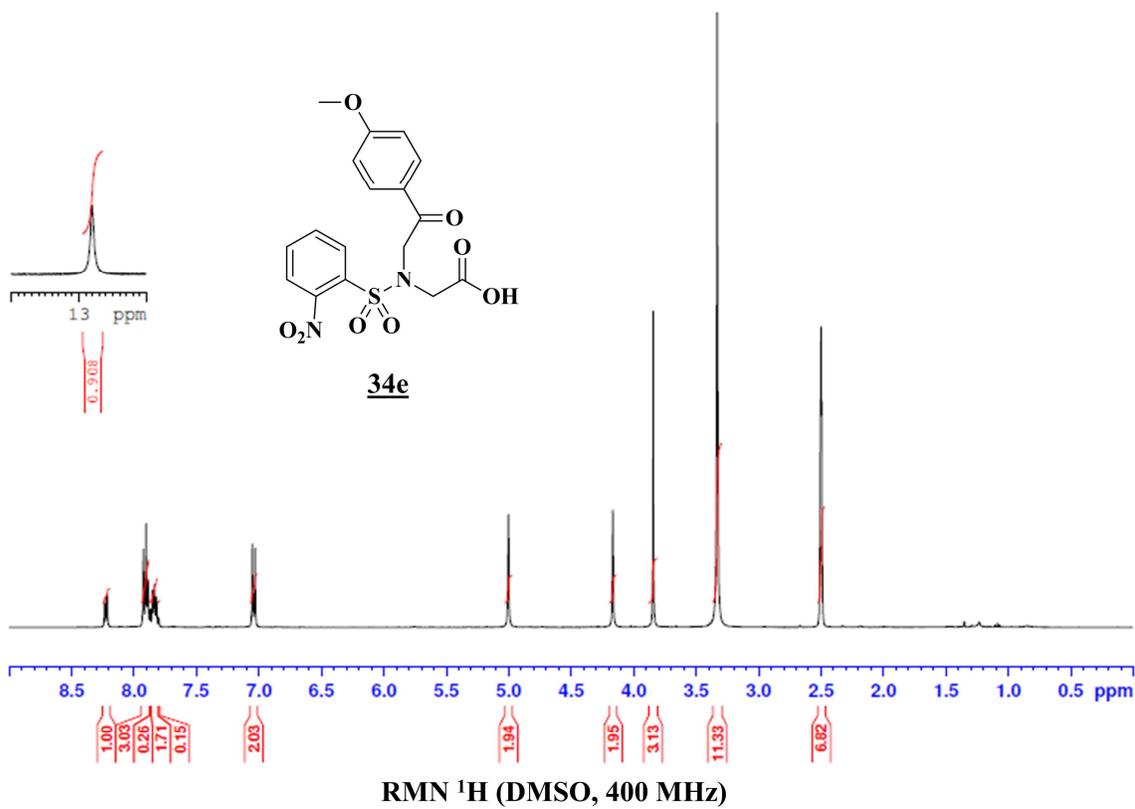


Caractérisation **34e**

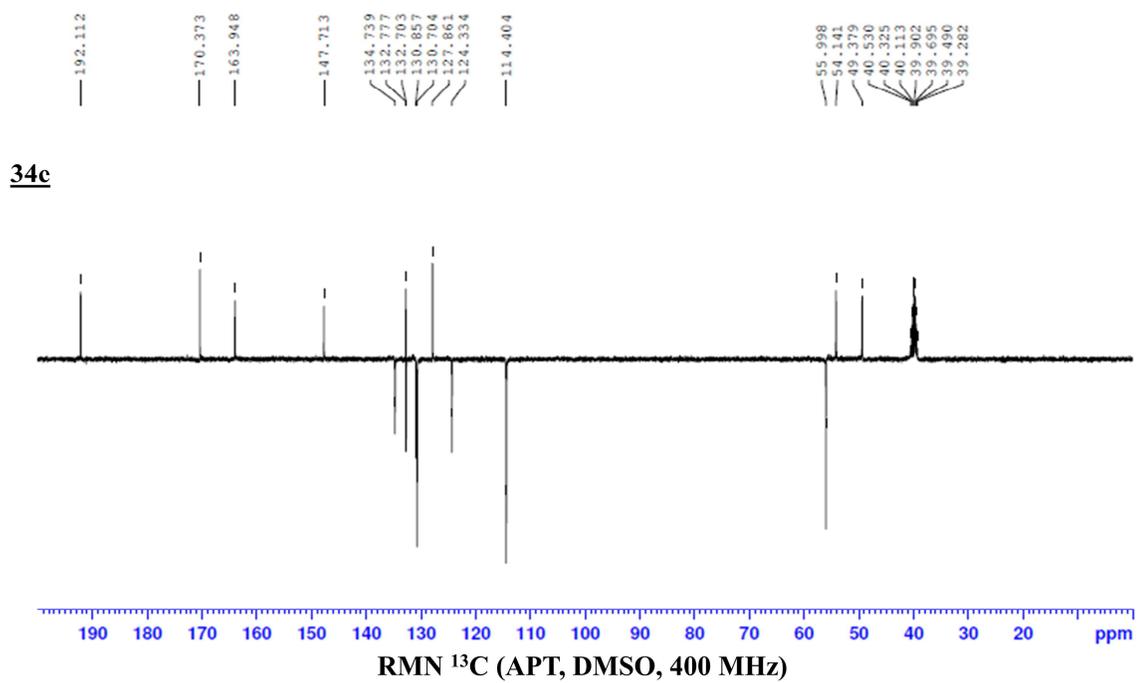
Chromatogramme HPLC



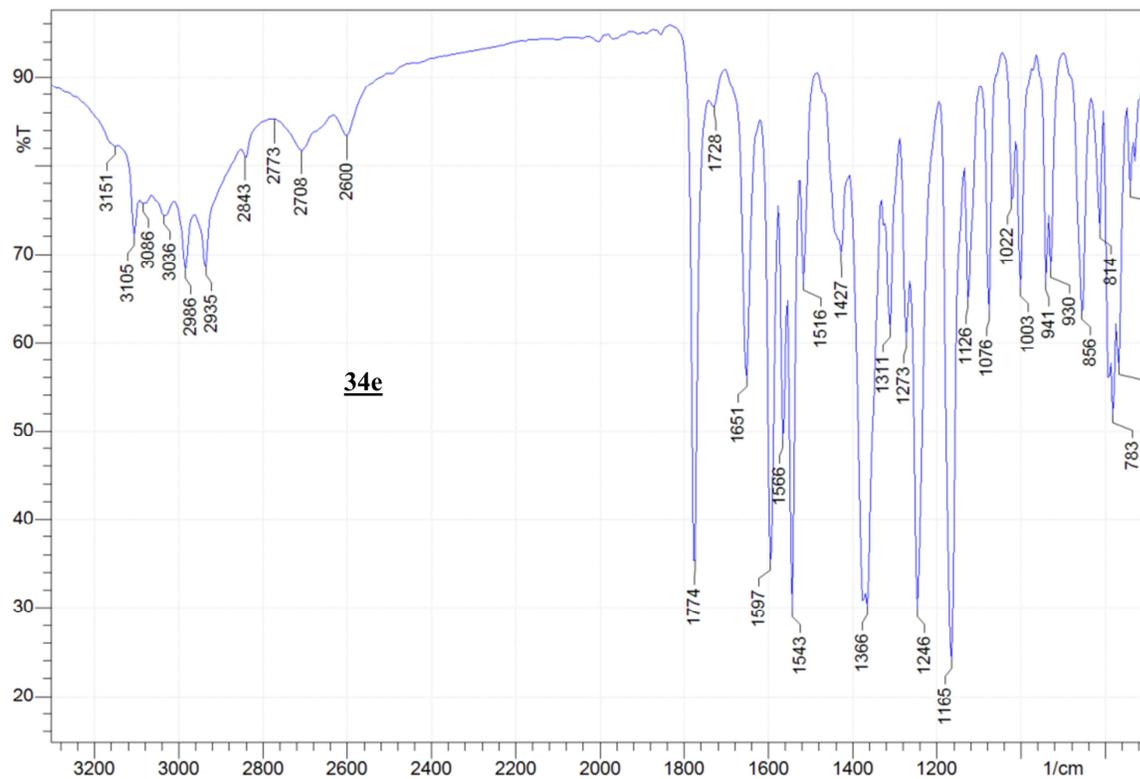
Spectre RMN ^1H



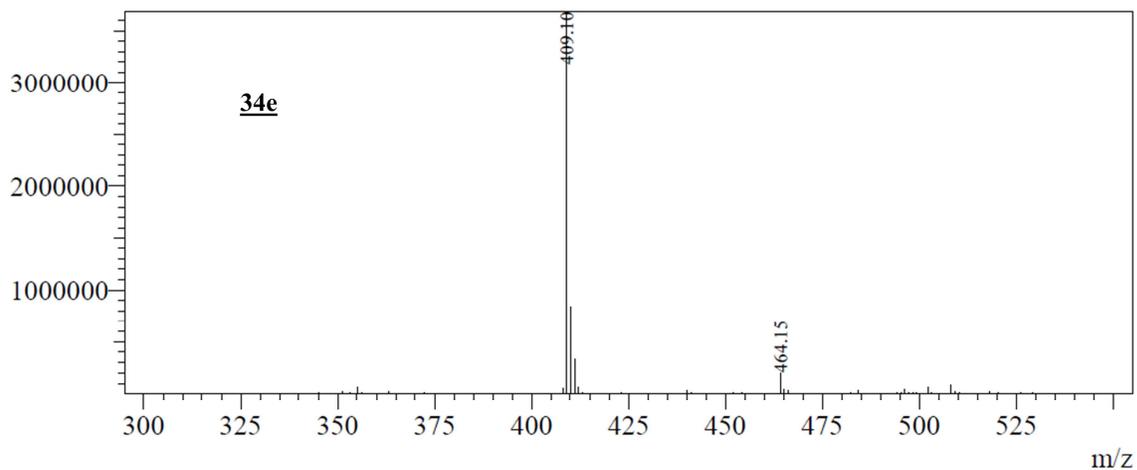
Spectre RMN ^{13}C



FT-IT (ATR-ZnSe)

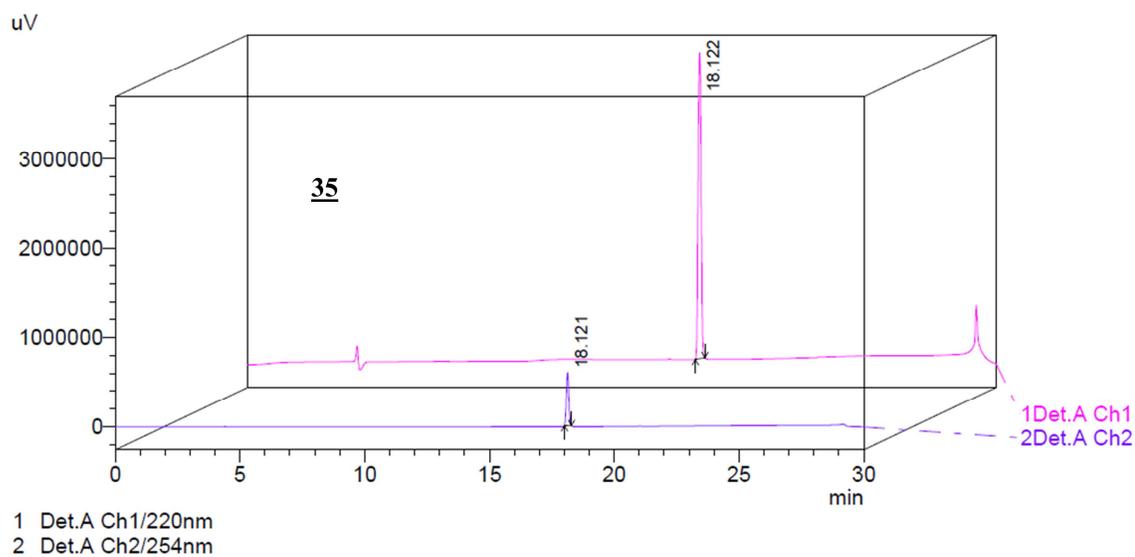


Spectre de masse

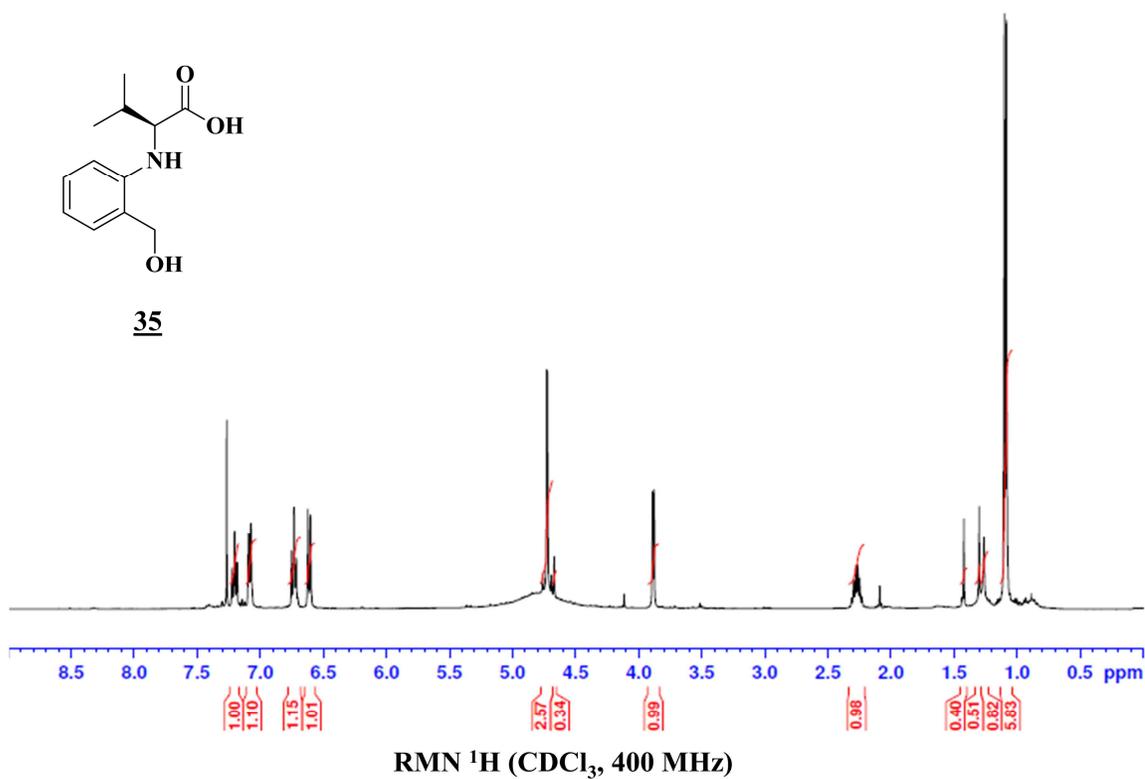


Caractérisation 35

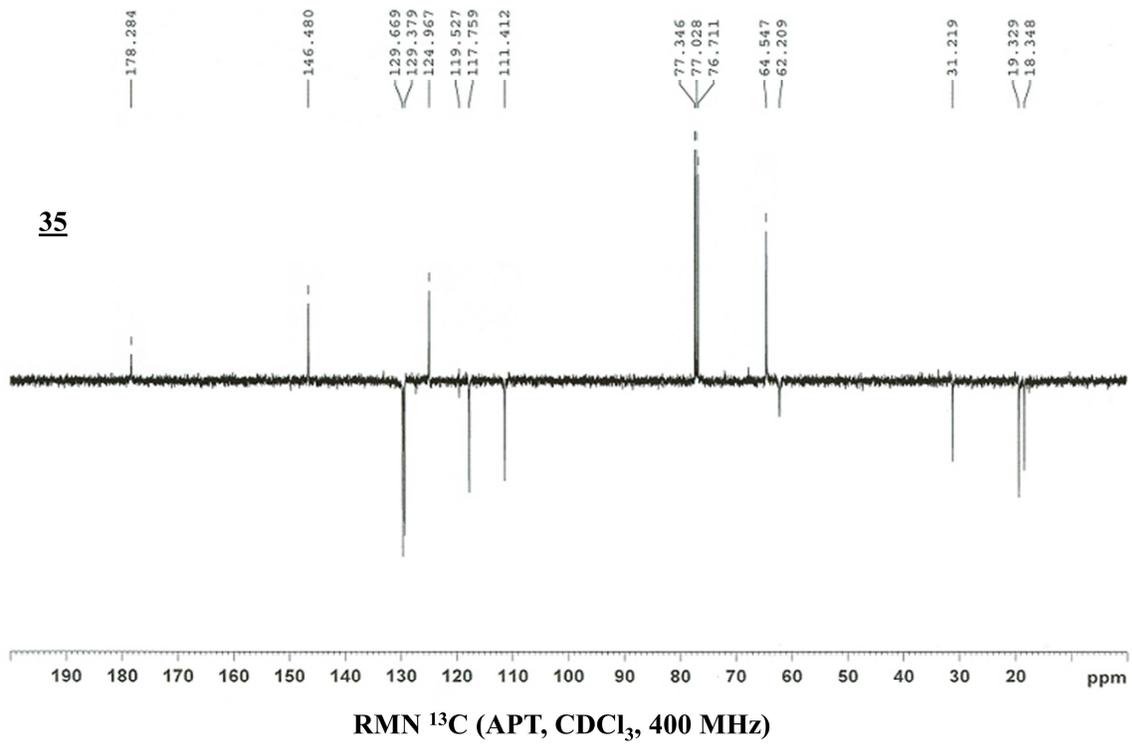
Chromatogramme HPLC



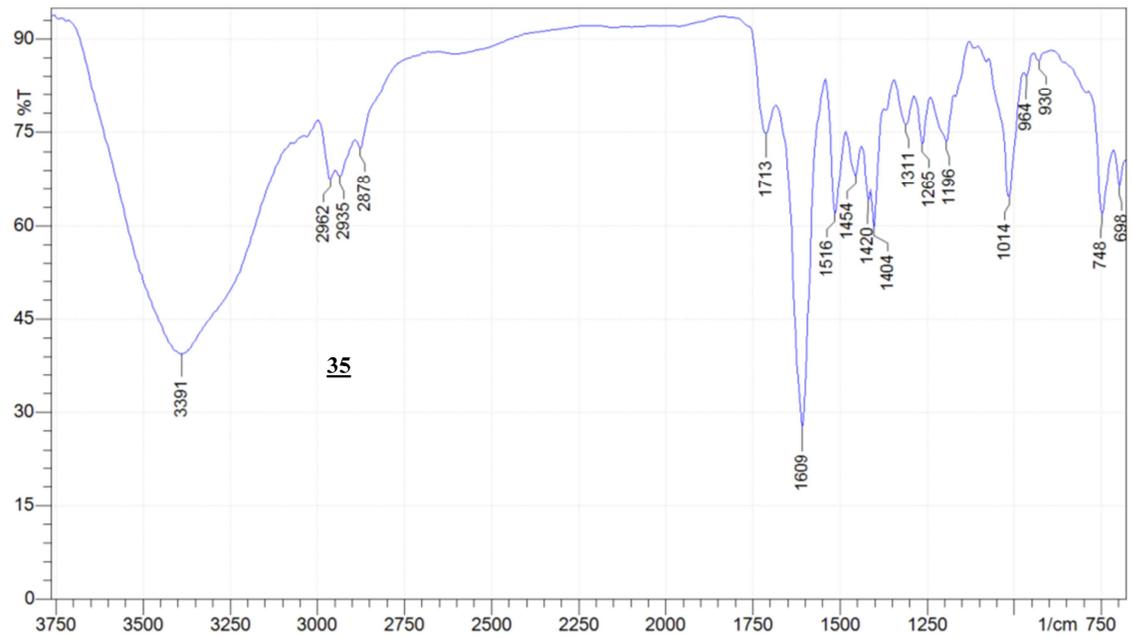
Spectre RMN ^1H



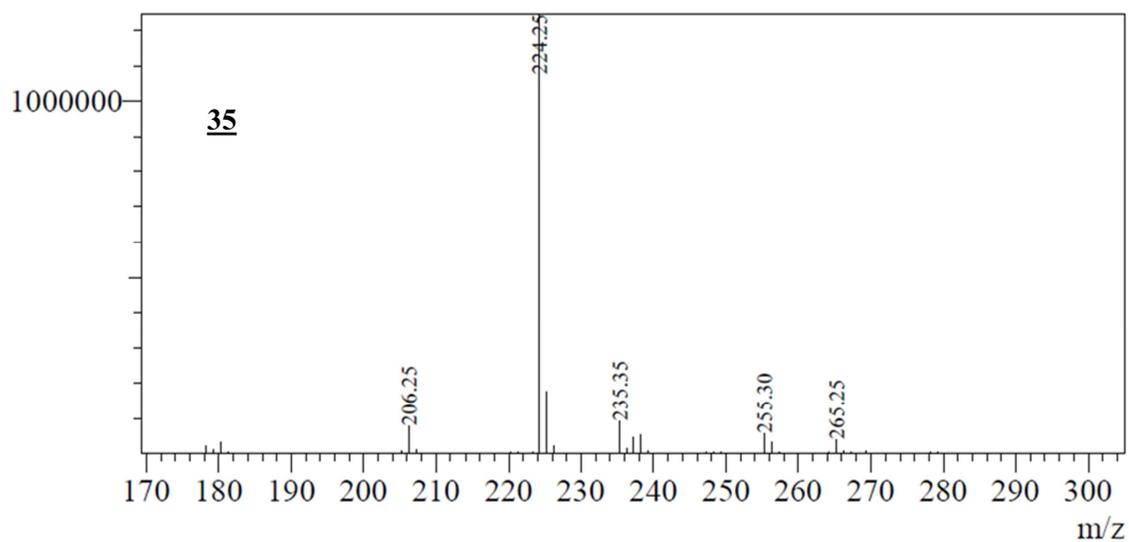
Spectre RMN ¹³C



Spectre infrarouge ATR

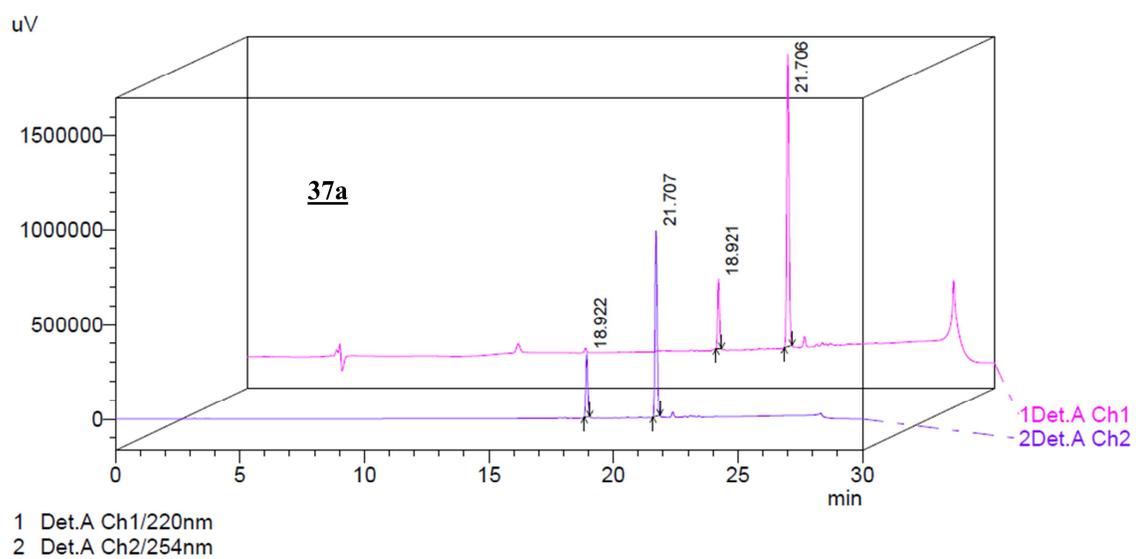


Spectre de masse

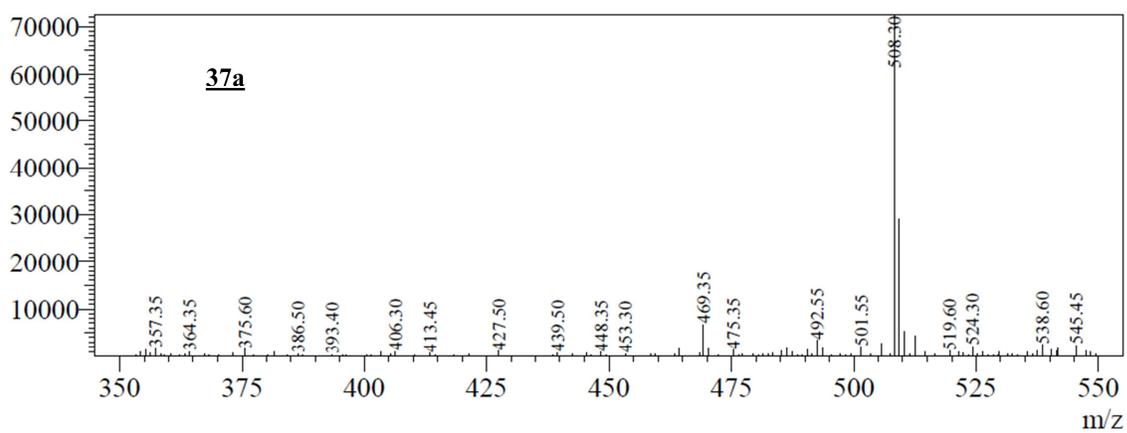


Caractérisation **37a**

Chromatogramme HPLC

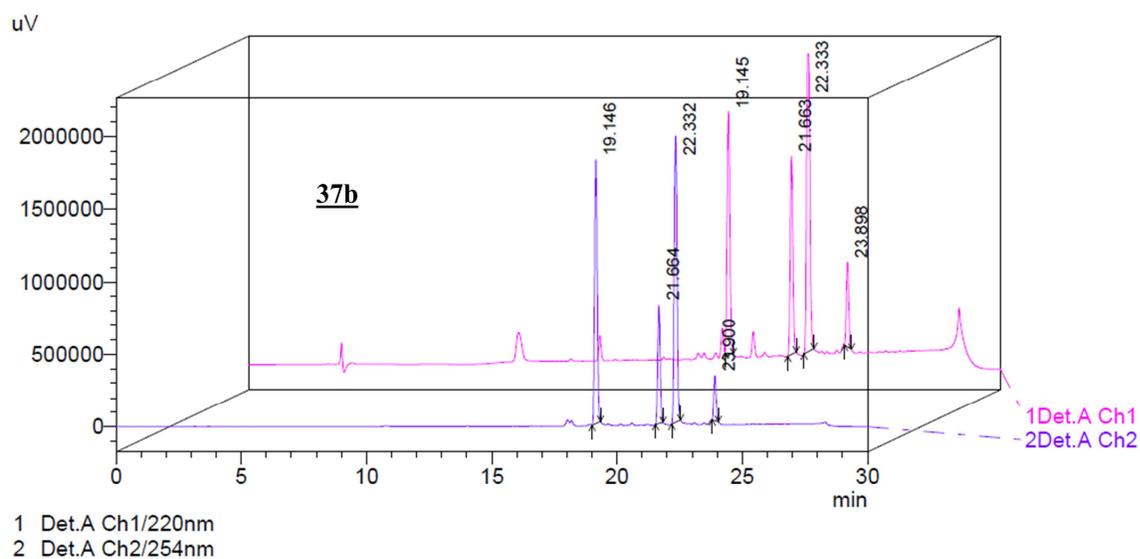


Spectre de masse

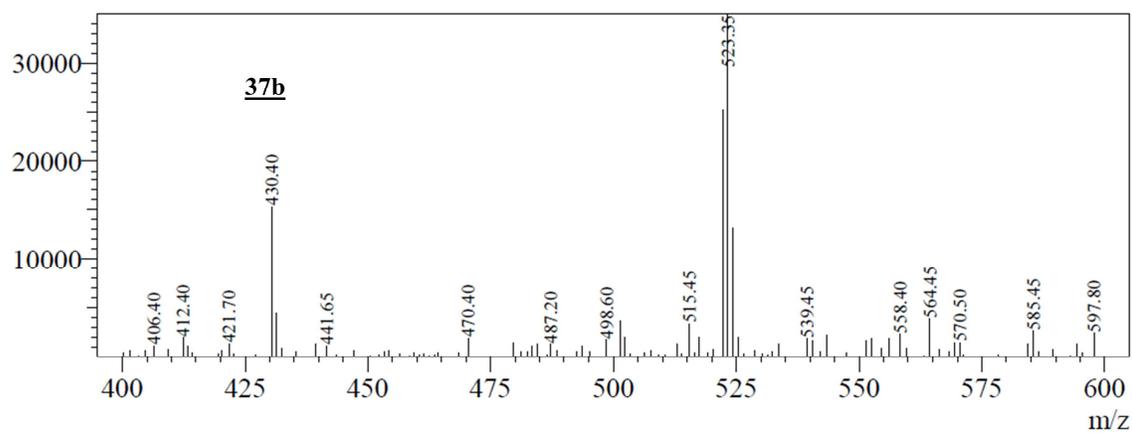


Caractérisation **37b**

Chromatogramme HPLC

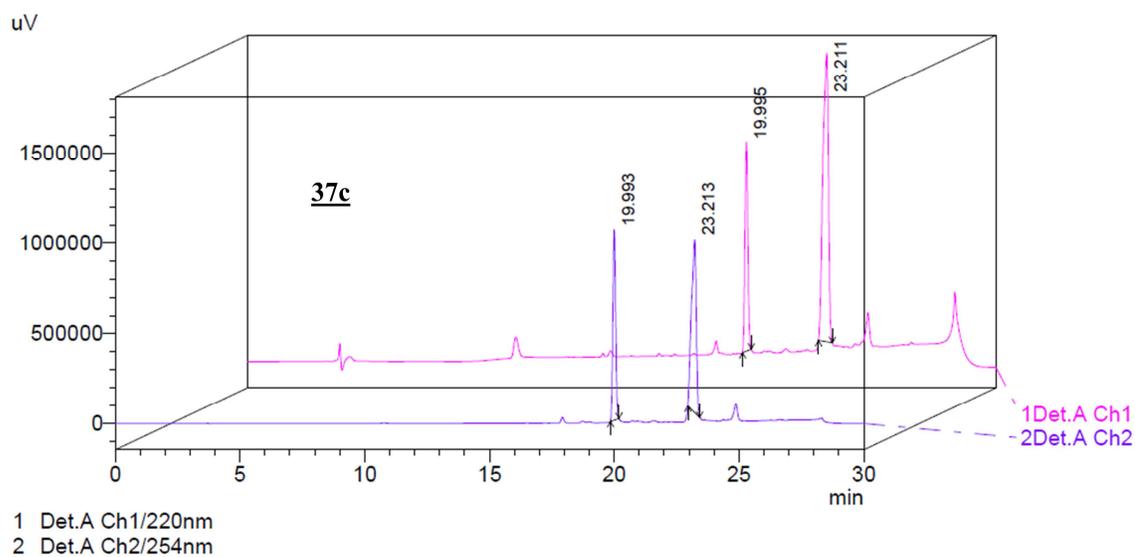


Spectre de masse

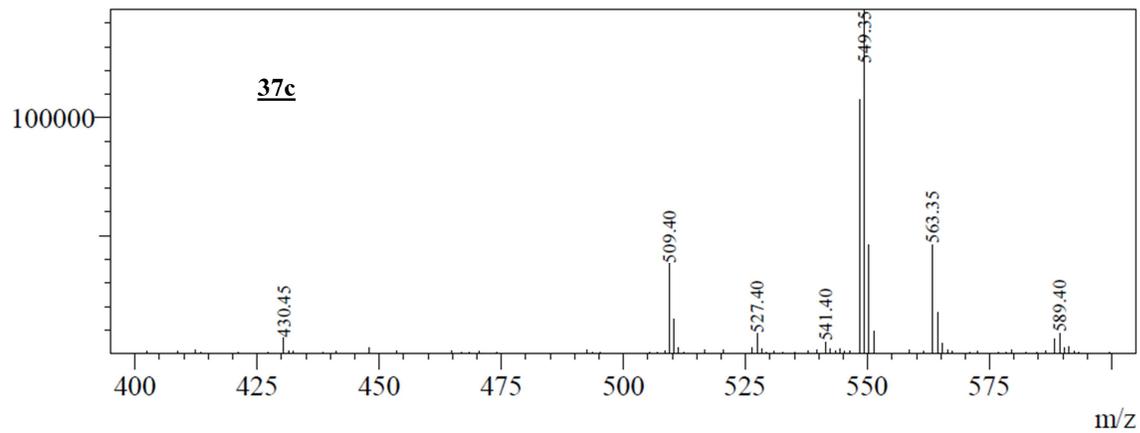


Caractérisation **37c**

Chromatogramme HPLC

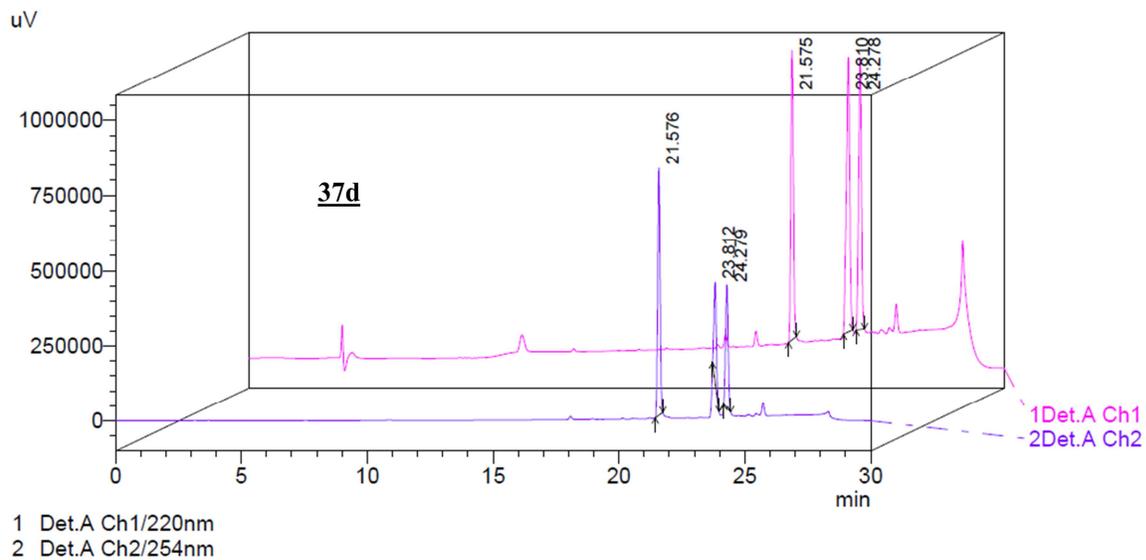


Spectre de masse

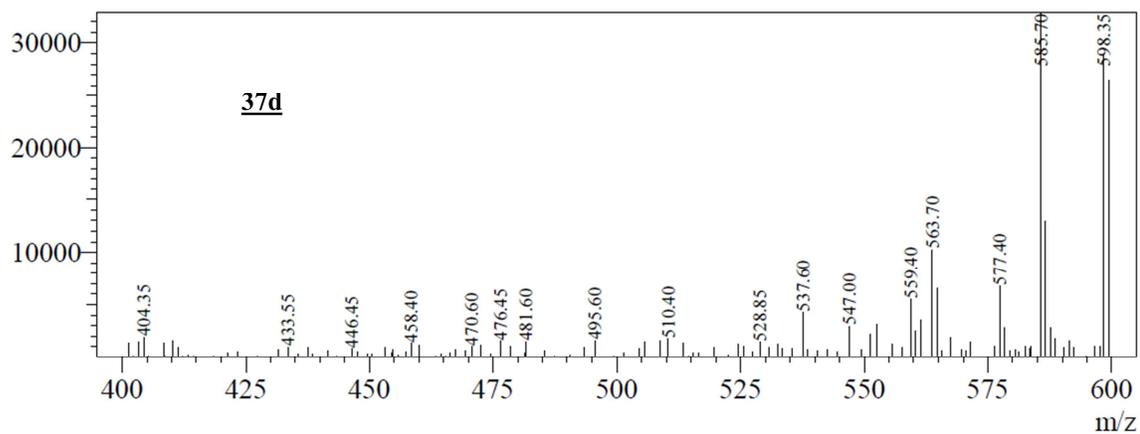


Caractérisation **37d**

Chromatogramme HPLC

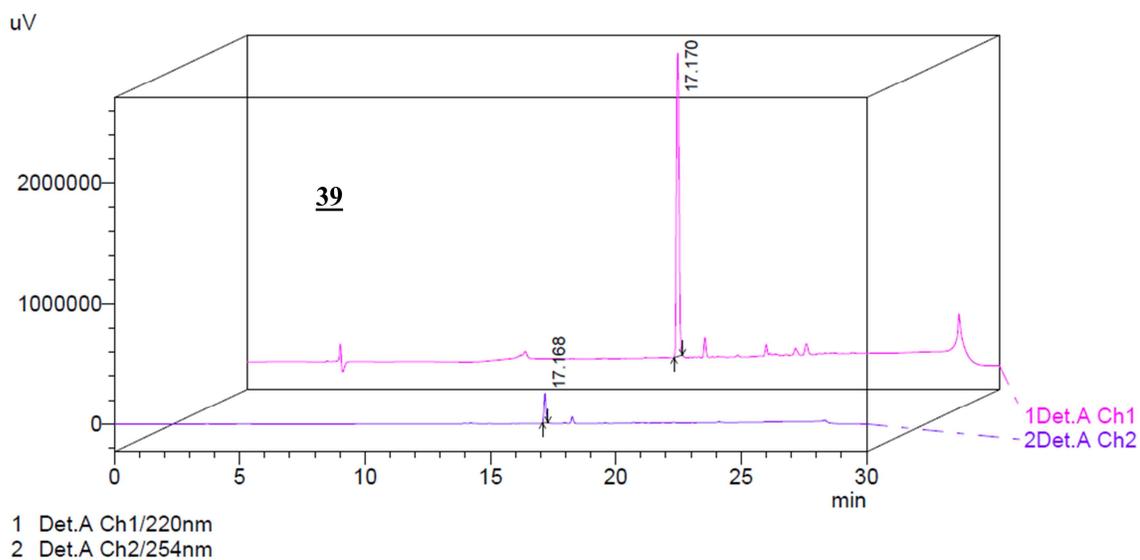


Spectre de masse

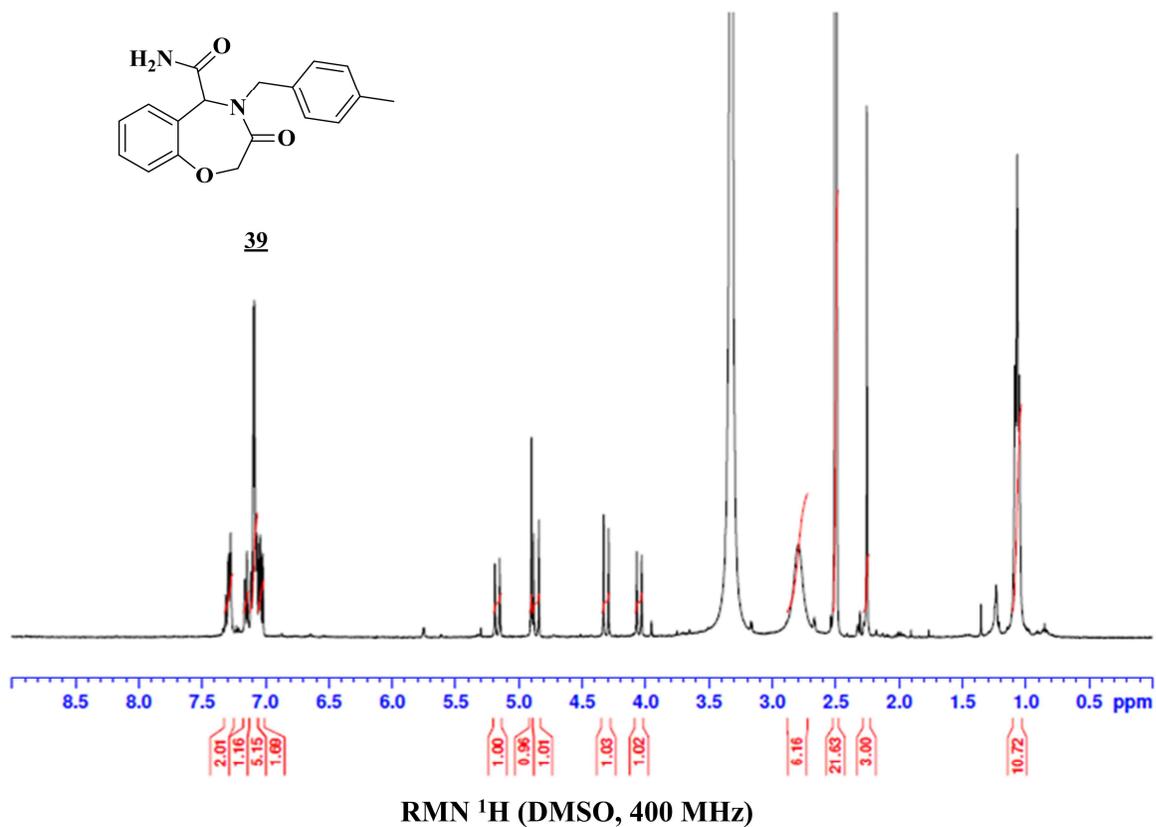


Caractérisation **39**

Chromatogramme HPLC



Spectre RMN ^1H



Spectre de masse

