



(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2003/09/23
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2004/04/08
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2005/03/24
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2003/002795
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2004/029004
(30) Priorité/Priority: 2002/09/26 (02/11910) FR

(51) Cl.Int.⁷/Int.Cl.⁷ C07B 37/04, C07C 211/63, C07C 215/44,
C07C 219/12, C07B 37/12, C07C 213/02, C07B 37/02,
C07C 219/10, C07C 213/08, C07C 209/08, C07C 67/03

(71) Demandeurs/Applicants:
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE, FR;
UNIVERSITE DE RENNES 1, FR

(72) Inventeurs/Inventors:
VAULTIER, MICHEL, FR;
GMOUH, SAID, MA

(74) Agent: GOUDREAU GAGE DUBUC

(54) Titre : COMPOSITIONS CONTENANT DES LIQUIDES IONIQUES ET LEURS UTILISATIONS, NOTAMMENT EN
SYNTHESE ORGANIQUE

(54) Title: COMPOSITIONS CONTAINING IONIC LIQUIDS AND USES THEREOF, ESPECIALLY IN ORGANIC
SYNTHESIS

(57) **Abrégé/Abstract:**

L'invention a pour objet l'utilisation d'un liquide ionique, comme matrice liquide pour la synthèse organique en phase homogène sur support soluble, ledit liquide ionique se présentant sous forme liquide ou solide à température ambiante, de formule $A_1^+X_1^-$, A_1^+ représentant un cation, fonctionnel ou non, ou un mélange de cations dans lequel soit aucun des cations n'est fonctionnel soit l'un au moins des cations est fonctionnel, et X_1^- un anion, fonctionnel ou non, ou un mélange d'anions dans lequel soit aucun des anions n'est fonctionnel soit l'un au moins des anions est fonctionnel.



(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international(43) Date de la publication internationale
8 avril 2004 (08.04.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/029004 A1(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07B 37/04, 37/12, 37/02, C07C 213/08, 219/10,
219/12, 209/08, 211/63, 213/02, 215/44, 67/03(74) Mandataires : **GROSSET-FOURNIER, Chantal,**
Catherine etc.; Grosset-Fournier & Demachy Sarl, 54, rue
Saint-Lazare, F-75009 Paris (FR).(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2003/002795(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.(22) Date de dépôt international :
23 septembre 2003 (23.09.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).(30) Données relatives à la priorité :
02/11910 26 septembre 2002 (26.09.2002) FR(71) Déposants (*pour tous les États désignés sauf US*) :
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE [FR/FR]; 3, rue Michel-Ange, F-75794 Paris
Cedex 16 (FR). **UNIVERSITE DE RENNES 1** [FR/FR];
2, rue du Thabor, F-35065 Rennes (FR).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) :
VAULTIER, Michel [FR/FR]; 15, rue Descarrières,
F-35410 Châteaugiron (FR). **GMOUH, Said** [MA/MA];
4, rue 60 Dressia 1, 20250 Casablanca (MA).

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: COMPOSITIONS CONTAINING IONIC LIQUIDS AND USES THEREOF, ESPECIALLY IN ORGANIC SYNTHESIS

(54) Titre : COMPOSITIONS CONTENANT DES LIQUIDES IONIQUES ET LEURS UTILISATIONS, NOTAMMENT EN SYNTHÈSE ORGANIQUE

(57) Abstract: The invention relates to the use of an ionic liquid as a matrix liquid for organic synthesis in a homogeneous phase on a soluble medium, said ionic liquid being present in the form of a liquid or solid at room temperature, having formula $A_1^+X_1^-$, A_1^+ representing a functional or non-functional cation or a mixture of cations wherein none of said cations are functional or at least one of the cations is functional, and X_1^- a functional or non-functional anion or a mixture of anions wherein none of the anions are functional or at least one of the anions is functional.(57) Abrégé : L'invention a pour objet l'utilisation d'un liquide ionique, comme matrice liquide pour la synthèse organique en phase homogène sur support soluble, ledit liquide ionique se présentant sous forme liquide ou solide à température ambiante, de formule $A_1^+X_1^-$, A_1^+ représentant un cation, fonctionnel ou non, ou un mélange de cations dans lequel soit aucun des cations n'est fonctionnel soit l'un au moins des cations est fonctionnel, et X_1^- un anion, fonctionnel ou non, ou un mélange d'anions dans lequel soit aucun des anions n'est fonctionnel soit l'un au moins des anions est fonctionnel.

WO 2004/029004 A1

COMPOSITIONS CONTENANT DES LIQUIDES IONIQUES ET LEURS UTILISATIONS, NOTAMMENT EN SYNTHÈSE ORGANIQUE

5 La présente invention concerne des compositions contenant des liquides ioniques, ainsi que leurs utilisations, notamment en synthèse organique.

10 La synthèse sur support solide est devenue une méthode très efficace et très utilisée pour la fabrication de banques combinatoires de produits (Wilson et al., 1997 ; Charken et al., 1996 ; Sammelson et al., 2001 ; Gravet et al., 1997 ; Went Worth et al., 1999). Grâce au développement des tests à haut débit pour l'évaluation biologique et la découverte de nouveaux produits biologiquement actifs, les banques combinatoires sont devenues très importantes en chimie pharmaceutique et en agrochimie. L'utilisation de résines de Merrifield convenablement fonctionnalisées a permis la mise au point d'une multitude de méthodologies de synthèse sur support solide (Thompson et al., 1996 ; 15 Dörwald, 2000). Ces méthodologies sur support solide ont de nombreux avantages comme la purification aisée par simple lavage, la possibilité d'utiliser diverses techniques comme la synthèse parallèle ou celle de séparation-mélange ("split and mix") permettant de produire une grande quantité de produits en même temps. Cependant, de nombreux problèmes sont associés à ces méthodes, tels que le prix des 20 résines fonctionnalisées et leur faible charge spécifique très souvent inférieure à 1 mmole/gr de résine et n'atteignant que très rarement 2 mmoles/gr de résine. Une autre difficulté est due au fait que les réactions se font en phase hétérogène, ce qui demande une mise au point particulière dans chaque cas, les conditions de réactions étant généralement différentes de celles utilisées en solution. De plus, les moyens d'analyse 25 performants pour suivre les réactions sont peu nombreux. D'autres difficultés peuvent surgir en particulier lors du décrochage des produits recherchés et il est difficile d'utiliser des réactions à haute température, conditions qui détruisent les supports solides de même d'ailleurs qu'une agitation magnétique ou mécanique mal adaptée.

30 L'utilisation de polymères solubles (Sammelson et al., 2001 ; Gravet et al., 1997) s'avère une alternative intéressante. En effet, la substitution des résines insolubles par un polymère soluble tel que le poly(éthylène glycol) ou PEG, permet de retrouver les procédures expérimentales familières à la chimie en solution, tout en conservant une purification simple. En outre, il est possible d'utiliser les différentes méthodes d'analyse pour la caractérisation du produit obtenu, sans décrochage préalable du support.

Cependant, divers problèmes sont associés à cette méthodologie comme la grande masse des polymères comprise entre 2000 et 20 000 daltons. La conséquence directe est une faible charge spécifique puisqu'une solution décimolaire contient déjà 500 grammes de polymère par litre pour un PEG de masse 5000 qui conduirait au plus à une

5 décimole de produit attendu pour un litre de solution. De telles concentrations ne sont que rarement utilisées car elles entraînent des problèmes de viscosité du milieu. Un autre problème est la purification des produits et le recyclage des PEG.

Ainsi, il existe un réel besoin de nouveaux supports pour la synthèse organique supportée.

10 Depuis quelques années, les liquides ioniques (Welton et al., 1999 ; Wasserscheid et al., 2000) sont de plus en plus utilisés en synthèse organique et en catalyse car ils présentent un certain nombre de propriétés physico-chimiques intéressantes et importantes telles que leur grande stabilité thermique, leurs faibles volatilités et leurs tensions de vapeur très faibles, leur faible inflammabilité, leur fort pouvoir de

15 solubilisation aussi bien des sels que des molécules organiques neutres et des polymères et enfin la possibilité d'un recyclage aisé.

La présente invention a pour but de fournir une nouvelle utilisation des liquides ioniques en tant que nouvelles matrices pour la synthèse organique en phase homogène sur support(s) soluble(s).

20 La présente invention a pour but de fournir de nouvelles matrices pour la synthèse organique sur support(s) soluble(s), facilement recyclables, liquides dans une vaste gamme de températures, présentant une tension de vapeur très faible et possédant un très fort pouvoir de solubilisation.

25 La présente invention a pour but de fournir de nouvelles matrices pour la synthèse organique sur support(s) soluble(s), le(s)dit(s) support(s) soluble(s) étant dissous dans lesdites matrices.

La présente invention a pour but de fournir de nouvelles matrices pour la synthèse organique sur support(s) soluble(s) en remplacement des résines mais sans avoir les inconvénients liés aux réactions en phase hétérogène sur support solide.

30 La présente invention a pour but de fournir une nouvelle utilisation des liquides ioniques, en conférant à ces liquides ioniques des propriétés de type résine.

La présente invention concerne l'utilisation d'un liquide ionique, comme matrice liquide pour la synthèse organique en phase homogène sur support soluble, sans solvant organique volatil, ledit liquide ionique se présentant sous forme liquide ou solide à

température ambiante, de formule $A_1^+X_1^-$, A_1^+ représentant un cation, fonctionnel ou non, ou un mélange de cations dans lequel soit aucun des cations n'est fonctionnel soit l'un au moins des cations est fonctionnel, et X_1^- un anion, fonctionnel ou non, ou un mélange d'anions dans lequel soit aucun des anions n'est fonctionnel soit l'un au moins des anions est fonctionnel.

L'expression "liquide ionique" désigne un sel ou un mélange de sels dont le point de fusion est compris entre -100°C et 250°C .

L'expression "matrice liquide" désigne un liquide ionique capable de solubiliser une ou plusieurs espèces chimiques telles que les sels minéraux ou organiques, les molécules organiques, les polymères d'origine naturelle ou synthétique. L'expression "matrice liquide" désigne donc un solvant constitué d'un liquide ionique. Ces nouveaux solvants sont non volatils et ont une très faible tension de vapeur. Ils sont également polaires et ont la capacité de dissoudre des sels d'onium fonctionnels pouvant alors servir de supports solubles.

L'expression "support soluble" désigne un sel dissous dans la matrice liquide ionique portant une ou plusieurs fonctions permettant l'accrochage de molécules et leur fonctionnalisation ultérieure ainsi que le décrochage en fin de séquence réactionnelle.

L'expression "synthèse organique en phase homogène sur support soluble" désigne la ou les transformation(s) de la ou des fonctions chimiques portée(s) par le support soluble sans modifier la matrice liquide, suivie d'une réaction de clivage libérant la ou les molécules recherchées.

L'expression "cation fonctionnel" désigne un groupe moléculaire qui possède au moins une fonction chimique, une partie de ce groupe portant une charge positive.

L'expression "anion fonctionnel" désigne un groupe moléculaire qui possède au moins une fonction chimique, une partie de ce groupe portant une charge négative.

L'expression "cation non fonctionnel" désigne un groupe moléculaire qui ne possède pas de fonction chimique, une partie de ce groupe portant une charge positive.

L'expression "anion non fonctionnel" désigne un groupe moléculaire qui ne possède pas de fonction chimique, une partie de ce groupe portant une charge négative.

Lorsque la matrice $A_1^+X_1^-$ ne comporte aucun ion fonctionnel, elle sert de milieu réactionnel inerte vis-à-vis des réactifs mais est capable de les dissoudre.

Lorsque la matrice $A_1^+X_1^-$ comporte au moins un ion fonctionnel, elle peut servir pour une part de milieu réactionnel et pour une autre part de support soluble.

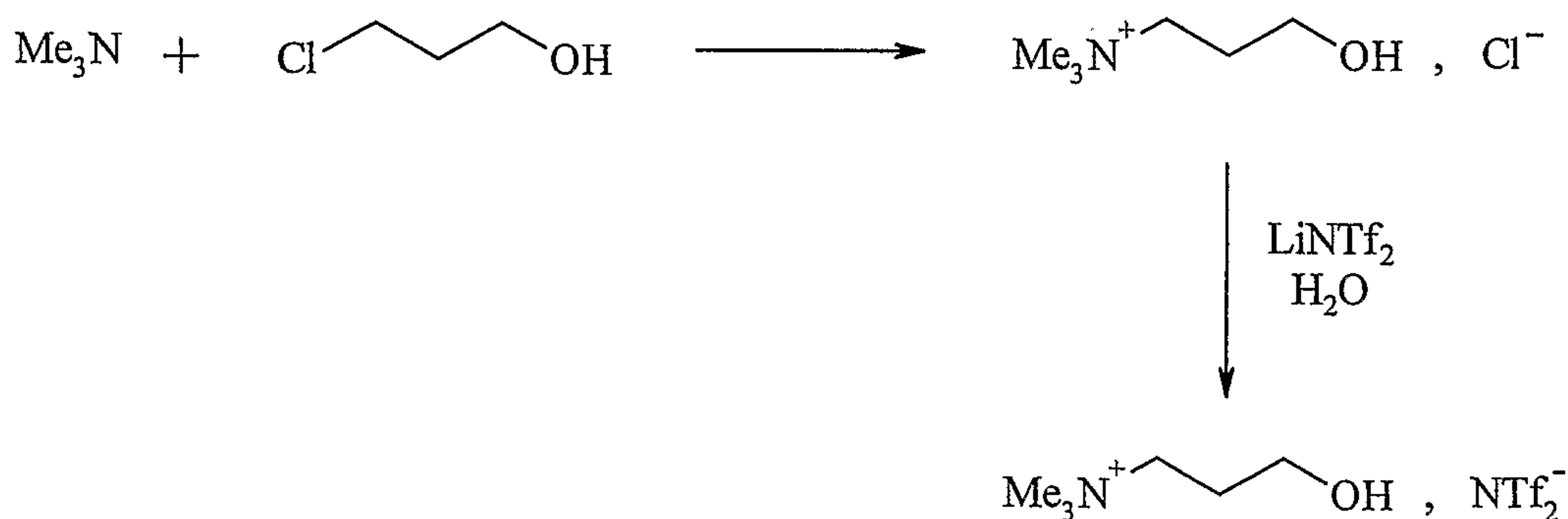
La matrice $A_1^+X_1^-$ peut contenir plusieurs cations et/ou anions non fonctionnels pour les raisons qui suivent :

D'une part, le mélange de cations peut provenir de l'industrie. En effet, de nombreux détergents à base de cations ammonium ou phosphonium sont des mélanges de sels produits en tant que tels par synthèse. Ils correspondent à des coupes . Des milliers de tonnes sont produits ainsi à bas prix. L'intérêt d'utiliser de tels mélanges dans le cadre de la présente invention est donc économique.

Le fait d'avoir des mélanges n'est pas gênant, si tous les constituants du mélange sont inertes chimiquement dans les conditions d'utilisation. Par exemple, un mélange de sels de tétralkyl ammonium ou de phosphonium non fonctionnels peut être utilisé.

D'autre part, le point de fusion d'un mélange est inférieur au point de fusion du constituant du mélange qui fond à la température la plus basse. Il peut donc être très important d'avoir recours à un mélange pour disposer d'un liquide ionique à température de fusion raisonnable.

Certains sels fonctionnalisés, en particulier ceux avec de gros anions tels que NTf_2^- , PF_6^- , BF_4^- ou CF_3SO_3^- , peuvent être liquides à température ambiante ou fondre à basse température, par exemple $\text{Me}_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, NTf_2^- est liquide à température ambiante. Ce liquide ionique est préparé par alkylation de Me_3N selon la réaction suivante :



Tf représentant CF_3SO_2 .

La présente invention concerne l'utilisation telle que définie ci-dessus, caractérisée en ce que A_1^+ représente un cation non fonctionnel ou un mélange de cations non fonctionnels et X_1^- un anion non fonctionnel ou un mélange d'anions non fonctionnels.

La présente invention concerne également l'utilisation telle que définie ci-dessus, caractérisée en ce que :

A_1^+ représente un cation fonctionnel ou un mélange de cations dont l'un au moins est fonctionnel,

5 et/ou X_1^- représente un anion fonctionnel ou un mélange d'anions dont l'un au moins est fonctionnel,

lesdits cations fonctionnels et anions fonctionnels correspondant à une entité ionique, à savoir respectivement cationique ou anionique, liée à au moins une fonction F_i , F_i variant de F_0 à F_n , n étant un nombre entier variant de 1 à 10.

10 L'expression "entité ionique" désigne la partie du cation ou de l'anion, qui porte la charge, respectivement positive ou négative.

La fonction F_i est notamment choisie parmi les fonctions suivantes :

hydroxyle, carboxylique, amide, sulfone, amine primaire, amine secondaire, aldéhyde, cétone, éthényle, éthyne, diényle, éther, époxyde, phosphine (primaire, 15 secondaire ou tertiaire), azoture, imine, cétène, cumulène, hétérocumulène, thiol, thioéther, sulfoxyde, groupements phosphorés, hétérocycles, acide sulfonique, silane, stannane ou aryle fonctionnel, et toute fonction résultant d'une transformation chimique, thermique, photochimique ou par irradiation micro-onde des fonctions précédentes.

20 La présente invention concerne l'utilisation d'un liquide ionique tel que défini ci-dessus, pour la préparation d'une composition stable contenant en solution :

– au moins ledit liquide ionique de formule $A_1^+X_1^-$, jouant le rôle de matrice liquide et,

– au moins un sel fonctionnalisé (sel à tâche dédiée), notamment sel d'onium

25 fonctionnalisé, de formule $A_2^+X_2^-$, comme support de réaction,

le sel fonctionnalisé, notamment le sel d'onium fonctionnalisé, étant dissous dans la matrice liquide, pour former une phase homogène,

A_1^+ représentant un cation non fonctionnel ou un mélange de cations dans lequel aucun des cations n'est fonctionnel, et X_1^- représentant un anion non fonctionnel ou un 30 mélange d'anions dans lequel aucun des anions n'est fonctionnel,

A_2^+ représentant un cation, fonctionnel ou non, ou un mélange de cations dans lequel aucun des cations n'est fonctionnel ou dans lequel l'un au moins des cations est

fonctionnel, et X_2^- représentant un anion, fonctionnel ou non, ou un mélange d'anions dans lequel aucun des anions n'est fonctionnel ou dans lequel l'un au moins des anions est fonctionnel,

sous réserve que A_2^+ et/ou X_2^- représente(nt) ou comporte(nt) respectivement un cation fonctionnel et un anion fonctionnel,

lesdits cations fonctionnels et anions fonctionnels correspondant à une entité ionique Y^- , à savoir respectivement cationique Y^+ ou anionique Y^- , liée éventuellement par l'intermédiaire d'un bras L , notamment un groupe alkyle comprenant de 1 à 20 atomes de carbone, à au moins une fonction F_i , F_i variant de F_0 à F_n , n étant un nombre entier variant de 1 à 10, le cation fonctionnel pouvant être représenté sous la forme Y^+-L-F_i , et l'anion fonctionnel sous la forme $Y^--(L)_k-F_i$, k étant égal à 0 ou 1, et l'anion fonctionnel pouvant représenter, lorsque k est égal à 0, un anion simple, correspondant à Y^--F_i , notamment choisi parmi : OH^- , F^- , CN^- , RO^- ou RS^- , R représentant un groupement alkyle comprenant de 1 à 20 atomes de carbone ou un groupement aryle comprenant de 6 à 30 atomes de carbone.

L'expression "composition stable" désigne le mélange homogène composé de la matrice liquide $A_1^+X_1^-$ et du ou des sel(s) fonctionnalisé(s) $A_2^+X_2^-$. Cette composition est dite stable dans la mesure où elle ne subit pas de transformations spontanées au cours du temps.

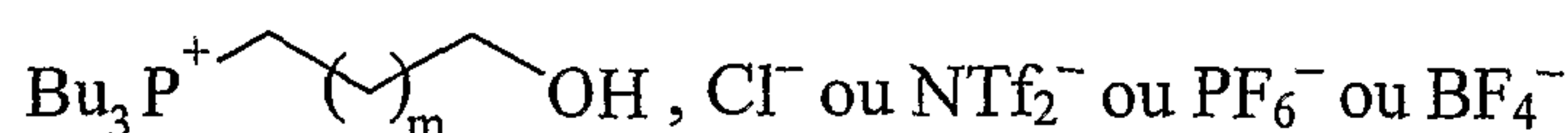
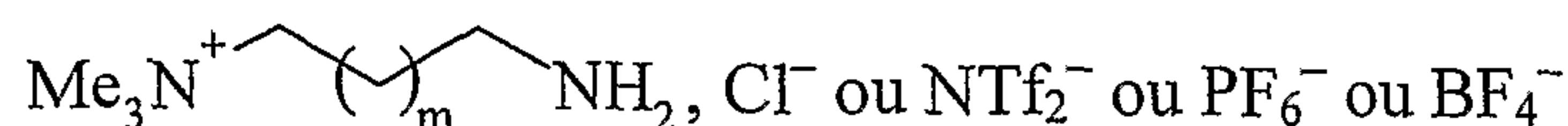
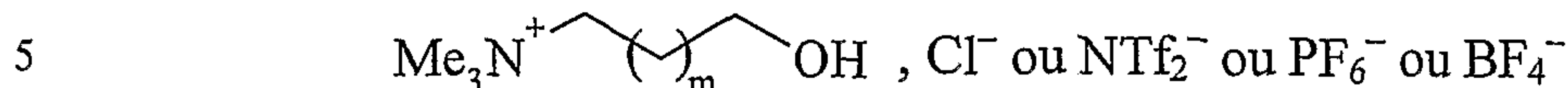
On peut vérifier que cette composition est stable par analyse spectroscopique à l'aide de la RMN, de l'IR, de l'UV visible, de la spectrométrie de masse ou de méthodes de chromatographie.

L'expression "sel fonctionnalisé (sel à tâche dédiée)" désigne une entité de type $A_2^+X_2^-$ dans laquelle le cation et/ou l'anion porte une fonction F_i telle que définie précédemment. Cette fonction confère audit sel fonctionnalisé et à la composition stable, dont il fait partie, des propriétés chimiques et/ou physico-chimiques.

L'expression "sel d'onium fonctionnalisé" désigne les sels d'ammonium, de phosphonium, de sulfonium, ainsi que tous les sels résultant de la quaternarisation d'une amine, d'une phosphine, d'un thioéther ou d'un hétérocycle contenant l'un ou plusieurs de ces hétéroatomes, et portant au moins une fonction F_i . Cette expression désigne aussi un sel d'onium dont le cation tel que défini ci-dessus n'est pas fonctionnalisé mais dont

l'anion porte une fonction F_i . Cette expression peut également désigner un sel dont l'anion et le cation portent une fonction F_i .

Un sel d'onium fonctionnalisé préféré est notamment choisi parmi les suivants :



m étant un nombre entier compris de 0 à 20.

Un sel d'onium non fonctionnalisé préféré est notamment choisi parmi les suivants : cations imidazolium, pyridinium $\text{Me}_3\text{N}^+ \text{---} \text{Bu}$ ou $\text{Bu}_3\text{P}^+ \text{---} \text{Me}$, anions NTf_2^- , PF_6^- ou BF_4^- .

15 L'expression "support de réaction" désigne tout sel de type A_2^+X_2^- fonctionnalisé par une fonction F_i transformable et clivable de façon à libérer la molécule recherchée en fin de séquence réactionnelle. Cette expression désigne notamment tout sel de type A_2^+X_2^- fonctionnalisé par une fonction F_n (dernière fonction dans l'enchaînement réactionnel) clivable de façon à libérer la molécule recherchée en fin de séquence
20 réactionnelle

Dans le terme " Y^- ", le tiret "-" représente la liaison éventuelle entre l'entité ionique et le bras L.

Dans le terme " Y^+ ", le tiret "-" représente la liaison éventuelle entre l'entité cationique et le bras L.

25 Dans le terme " Y^- ", le tiret "-" représente la liaison éventuelle entre l'entité anionique et le bras L.

Le terme "bras L" désigne une chaîne alkyle ou aralkyle pouvant contenir un ou plusieurs hétéroatomes tels que l'azote, le phosphore, le soufre, l'oxygène, le silicium, l'étain, contenant entre 1 et 30 atomes de carbone, et ledit bras est notamment choisi
30 parmi une chaîne alkyle contenant de 2 à 10 atomes de carbone et de 1 à 6 atomes d'oxygène ou d'azote.

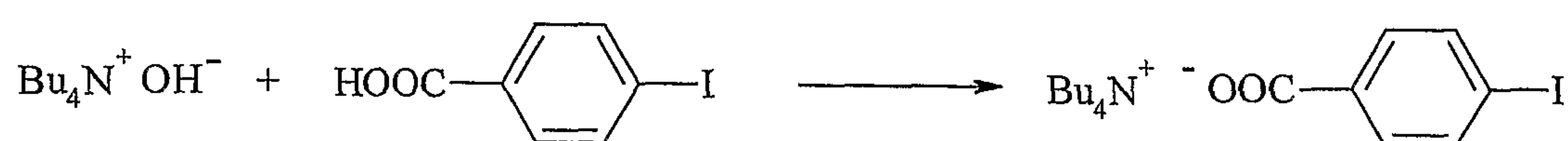
Dans ce mode de réalisation de l'invention, la matrice ionique est non fonctionnelle et il est nécessaire que le sel d'onium A_2^+X_2^- soit fonctionnalisé, soit par

l'intermédiaire du cation A_2^+ , soit par l'intermédiaire de l'anion X_2^- , soit par l'intermédiaire du cation A_2^+ et de l'anion X_2^- .

La fonctionnalisation du cation seul implique que l'anion est simplement "spectateur" lors des modifications fonctionnelles et n'est là que pour assurer la neutralité électrique. Le fait de n'avoir une fonction que sur le cation avec un anion inerte entraîne une simplification de la maîtrise des réactions.

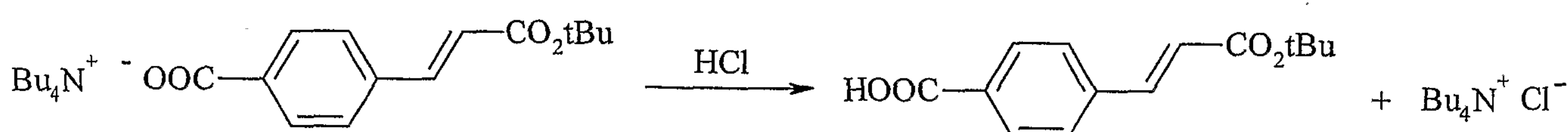
De même, si le cation est inerte chimiquement, il est possible de modifier l'anion sans se soucier du cation. L'utilisation d'un anion fonctionnel présente des intérêts supplémentaires :

– une simplicité de synthèse du sel fonctionnalisé par simple neutralisation ou métathèse d'anion, par exemple :



on peut utiliser la solution de carboxylate d'ammonium ainsi obtenue directement dans un couplage de Heck ou de Suzuki ;

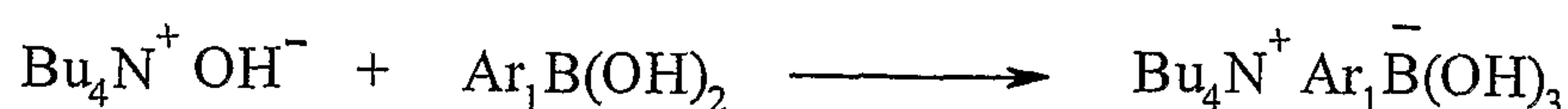
– en terme de clivage, il suffit de laver par une solution de HCl, notamment pour libérer, dans le cas de l'exemple susmentionné, un acide carboxylique :



composé obtenu après un couplage de Heck

cet exemple concerne un acide de Bronsted ;

– l'anion peut également réagir par neutralisation d'un acide de Lewis par exemple :



l'anion ainsi obtenu peut alors servir d'intermédiaire dans une réaction, notamment le couplage de Suzuki, selon la réaction suivante :



on peut noter que ce couplage est "décrochant" dans la mesure où il n'y a pas besoin d'une réaction de clivage pour récupérer le produit final.

L'utilisation d'un sel fonctionnalisé mettant en jeu à la fois l'anion et le cation est intéressante dans des séquences plus compliquées. Il est possible de modifier le cation ou l'anion sélectivement et de provoquer la réaction de l'anion avec le cation dans une transformation ultime via les fonctions que portent le cation et l'anion. Il est également possible de partir d'un sel fonctionnalisé dont seul le cation est fonctionnalisé. On modifie la fonction F_0 pour obtenir la fonction F_i et, par métathèse, on introduit un anion fonctionnel dont la fonction pourra réagir avec la fonction F_i portée par le cation fonctionnalisé.

La présente invention concerne l'utilisation telle que définie ci-dessus, pour la préparation d'une composition stable contenant en solution :

- au moins une première partie dudit liquide ionique de formule A_1^+X_1^- , dont le cation et/ou l'anion correspond(ent) à une entité ionique liée à une ou des fonctions initiales F_0 , jouant le rôle de matrice liquide, et

- au moins une deuxième partie dudit liquide ionique de formule A_1^+X_1^- , dans laquelle ladite ou lesdites fonctions initiales F_0 sont transformées en de premières nouvelles fonctions, conférant à ladite deuxième partie dudit liquide ionique le rôle de sel fonctionnalisé et de support de réaction,

le sel fonctionnalisé et la matrice liquide formant une phase homogène,

les susdites premières nouvelles fonctions de la deuxième partie dudit liquide ionique étant susceptibles d'être transformées ultérieurement en d'autres fonctions, sans qu'il y ait affectation de la ou des fonctions initiales F_0 de la première partie dudit liquide ionique.

L'expression "sans qu'il y ait affectation de la ou des fonctions initiales F_0 de la première partie dudit liquide ionique" signifie que les premières nouvelles fonctions de la deuxième partie dudit liquide ionique sont transformées ultérieurement en d'autres fonctions, par des transformations chimiosélectives.

Ce mode de réalisation particulier de l'invention correspond au cas où le liquide ionique $A_1^+X_1^-$ joue à la fois le rôle de matrice liquide et de sel fonctionnalisé.

Le cas où le liquide ionique $A_1^+X_1^-$ joue à la fois le rôle de matrice liquide et de sel fonctionnalisé est intéressant dans la mesure où on part d'un seul produit initial. De plus, après réaction, lors du clivage par transestérification ou transamidation, par exemple, le sel de départ est régénéré et donc recyclé. Par ailleurs, la fonction F_0 du sel de départ peut conférer au milieu des propriétés particulières d'activation de réaction, par exemple par liaison hydrogène ou par toute autre activation dépendant de la fonction F_0 .

La présente invention concerne l'utilisation d'un liquide ionique tel que défini ci-dessus, caractérisé en ce que le cation A_2^+ et/ou l'anion X_2^- du ou des sels fonctionnalisés, correspondant à une entité ionique Y^- liée à au moins une fonction F_i , sont immobilisés dans la matrice liquide et ne peuvent pas être extraits de la matrice liquide par des moyens conventionnels d'extraction, notamment par solvant, et dans laquelle la(les) fonction(s) F_i du ou des sels fonctionnalisés peuvent être transformée(s) à l'issue d'au moins une réaction résultant de l'addition d'au moins un réactif dans la susdite composition.

Le terme "immobilisés" signifie que le sel fonctionnalisé ne peut être extrait de la matrice par des moyens conventionnels tels que l'extraction ou la distillation.

L'expression "ne peuvent pas être extraits de la matrice liquide par des moyens conventionnels d'extraction" désigne le fait que le mélange formé par la matrice liquide et le sel fonctionnalisé peut être lavé à l'aide de solvants classiques ou chauffé sous vide sans perte dudit sel fonctionnalisé. Cela permet notamment l'utilisation d'excès de réactifs qui peuvent être éliminés lorsque la réaction est terminée comme dans le cas des résines.

La présente invention repose sur l'aspect inattendu selon lequel le mélange d'un sel fonctionnalisé dans une matrice liquide $A_1^+X_1^-$ aboutit à l'immobilisation dudit sel fonctionnalisé dans ladite matrice liquide.

La présente invention concerne l'utilisation d'un liquide ionique tel que défini ci-dessus, caractérisé en ce que plusieurs sels fonctionnalisés sont immobilisés.

Il est possible de conférer à une solution de plusieurs sels dans une matrice liquide ionique plusieurs propriétés que l'on pourra utiliser en cascade ou en multicomposant.

La présente invention concerne l'utilisation telle que définie ci-dessus, caractérisée en ce que le cation A_2^+ est fonctionnel.

Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne l'utilisation telle que définie ci-dessus, caractérisée en ce que le cation A_2^+ est fonctionnel et l'anion X_2^- est non fonctionnel.

La présente invention concerne l'utilisation telle que définie ci-dessus, caractérisée en ce que l'anion X_2^- est fonctionnel.

Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention concerne l'utilisation telle que définie ci-dessus, caractérisée en ce que le cation X_2^- est fonctionnel et l'anion A_2^+ est non fonctionnel.

La présente invention concerne l'utilisation telle que définie ci-dessus, caractérisée en ce que A_2^+ et X_2^- sont fonctionnels.

La présente invention concerne l'utilisation telle que définie ci-dessus, caractérisée en ce que :

— soit le liquide ionique de formule $A_1^+X_1^-$ est solide à température ambiante et est liquéfiable dans une gamme de températures allant d'environ 25°C à environ 250°C, notamment d'environ 30°C à environ 150°C, et le sel fonctionnalisé $A_2^+X_2^-$ est solide à température ambiante et est soluble dans le liquide ionique $A_1^+X_1^-$ liquéfié, pour former une phase homogène,

— soit le liquide ionique de formule $A_1^+X_1^-$ est solide à température ambiante et est liquéfiable dans une gamme de températures allant d'environ 25°C à environ 250°C, notamment d'environ 30°C à environ 150°C, et le sel fonctionnalisé $A_2^+X_2^-$ est liquide à température ambiante, et est miscible avec le liquide ionique $A_1^+X_1^-$ liquéfié pour former une phase homogène,

— soit le liquide ionique $A_1^+X_1^-$ est liquide à température ambiante et le sel fonctionnalisé $A_2^+X_2^-$ est liquide à température ambiante et miscible avec le liquide ionique $A_1^+X_1^-$, pour former une phase homogène,

— soit le liquide ionique $A_1^+X_1^-$ est liquide à température ambiante et le sel fonctionnalisé $A_2^+X_2^-$ est solide à température ambiante et est soluble ou partiellement soluble dans le liquide ionique $A_1^+X_1^-$ dans une gamme de températures allant

d'environ 25°C à environ 250°C, notamment d'environ 30°C à environ 150°C, pour former une phase homogène.

Lorsque le liquide ionique de formule $A_1^+X_1^-$ et le sel fonctionnalisé $A_2^+X_2^-$ sont solides à température ambiante, on obtient, après les transformations de la fonction initiale F_0 en des fonctions F_i et le clivage, un mélange formé d'un solide et de la molécule recherchée d'où il est possible d'extraire cette molécule, par simple ajout d'un solvant solubilisant la molécule et non les sels fonctionnalisés, et par simple filtration. Ce mode de réalisation permet donc d'ajouter quelques avantages propres à la technique sur supports solides, tout en conservant les avantages des réactions sur supports solubles.

Lorsque le liquide ionique de formule $A_1^+X_1^-$ est solide à température ambiante et le sel fonctionnalisé $A_2^+X_2^-$ est liquide à température ambiante, on se trouve dans le cas où on ajoute un sel fonctionnalisé liquide à une matrice solide à température ambiante. Une phase homogène est obtenue à la fusion du mélange qui peut soit rester liquide, soit donner un solide, soit donner un mélange hétérogène solide/liquide.

Le cas où le liquide ionique $A_1^+X_1^-$ et le sel fonctionnalisé $A_2^+X_2^-$ sont liquides à température ambiante correspond au cas standard permettant de faire des réactions à température ambiante ou sub-ambiante.

Lorsque le liquide ionique $A_1^+X_1^-$ est liquide à température ambiante et le sel fonctionnalisé $A_2^+X_2^-$ est solide à température ambiante, on peut rencontrer plusieurs cas distincts, et notamment :

- soit le solide $A_2^+X_2^-$ est soluble dans $A_1^+X_1^-$ et on travaille en solution comme dans le cas précédent ; ce cas est très fréquent en raison par exemple de l'utilisation de chlorures, de bromures ou d'iodures solides à température ambiante, peu coûteux et faciles à purifier par recristallisation ;

- soit le solide $A_2^+X_2^-$ est soluble dans $A_1^+X_1^-$ à une température supérieure à la température ambiante, ce qui oblige à travailler à cette température afin d'obtenir une phase homogène et d'éviter une réprécipitation ; sinon, une fois que le sel fonctionnalisé est dissous, on récupère une solution à température ambiante sans réprécipitation ;

- soit il est nécessaire de dissoudre le sel fonctionnalisé $A_2^+X_2^-$ dans un solvant traditionnel, de mélanger la solution à $A_1^+X_1^-$ liquide, puis d'éliminer le solvant sous vide pour obtenir une solution de $A_2^+X_2^-$.

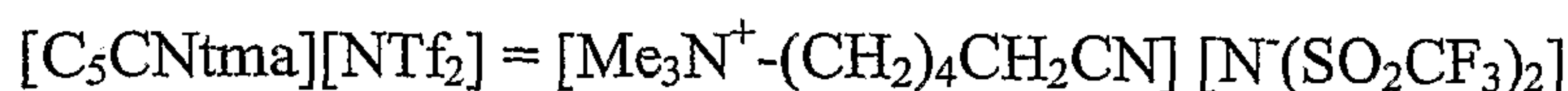
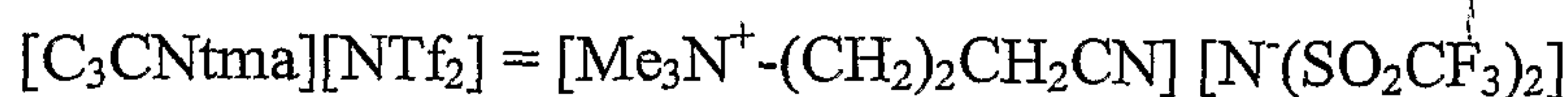
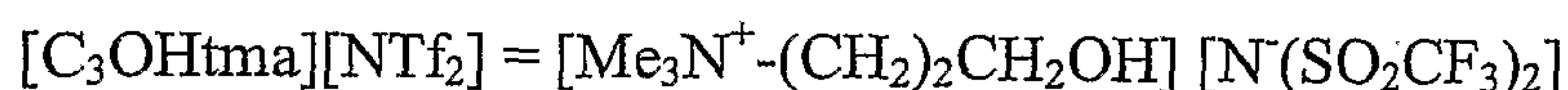
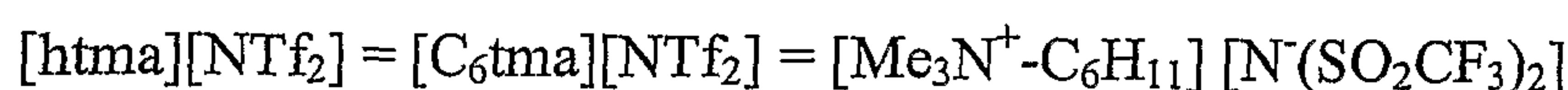
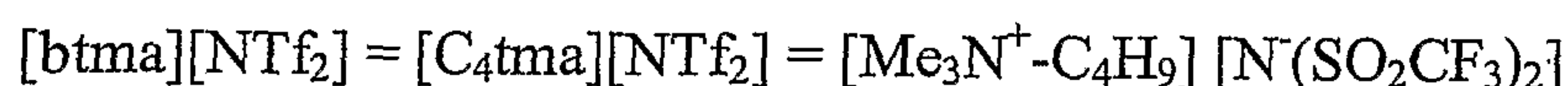
La présente invention concerne l'utilisation telle que définie ci-dessus, caractérisée en ce que :

- soit le liquide ionique de formule $A_1^+X_1^-$ est liquide à température ambiante,
- soit le liquide ionique de formule $A_1^+X_1^-$ est solide à température ambiante et est liquéfiable dans une gamme de températures allant d'environ 25°C à environ 250°C, notamment d'environ 30°C à environ 150°C.

La présente invention concerne également l'utilisation telle que définie ci-dessus, caractérisée en ce que le liquide ionique de formule $A_1^+X_1^-$, jouant le rôle de matrice liquide, présente une viscosité inférieure ou égale à environ 1500 cp (15 N.s/m²), notamment inférieure à environ 500 cp (5 N.s/m²) et de préférence inférieure à environ 200 cp (2 N.s/m²).

Ainsi, le tableau ci-dessous correspond aux viscosités à 23°C des liquides ioniques préférés de l'invention.

Liquide Ionique	Viscosité en (cP) à 23°C
[btma][NTf ₂]	58
[htma][NTf ₂]	64
[C ₃ OHtma][NTf ₂]	94,3
[C ₃ CNtma][NTf ₂]	62
[C ₅ CNtma][NTf ₂]	69



Méthode et appareil de mesures de viscosité dynamique :

Les mesures de viscosité dynamique ont été réalisées à 23°C sur un microviscosimètre de type Rheolyst AR 1000 (TA instruments) muni d'un cône plat en acier de diamètre $P = 40$ mm et d'angle $t = 1$ degré 1 minute. La procédure est appliquée de 0,06 à 200s⁻¹ pendant 3 minutes avec 20 points par décade. L'appareil est piloté par ordinateur avec le logiciel Rheology Advantage Instrument Control AR.

La présente invention concerne une composition stable contenant en solution :

– au moins ledit liquide ionique de formule $A_1^+X_1^-$, jouant le rôle de matrice liquide et,

– au moins un sel fonctionnalisé (sel à tâche dédiée), notamment sel d'onium fonctionnalisé, de formule $A_2^+X_2^-$, comme support de réaction,

le sel fonctionnalisé, notamment le sel d'onium fonctionnalisé, étant dissous dans la matrice liquide, pour former une phase homogène,

A_1^+ représentant un cation non fonctionnel ou un mélange de cations dans lequel aucun des cations n'est fonctionnel, et X_1^- représentant un anion non fonctionnel ou un mélange d'anions dans lequel aucun des anions n'est fonctionnel,

A_2^+ représentant un cation, fonctionnel ou non, ou un mélange de cations dans lequel aucun des cations n'est fonctionnel ou dans lequel l'un au moins des cations est fonctionnel, et X_2^- représentant un anion, fonctionnel ou non, ou un mélange d'anions dans lequel aucun des anions n'est fonctionnel ou dans lequel l'un au moins des anions est fonctionnel,

sous réserve que A_2^+ et/ou X_2^- représente(nt) ou comporte(nt) respectivement un cation fonctionnel et un anion fonctionnel,

lesdits cations fonctionnels et anions fonctionnels correspondant à une entité ionique Y^- , à savoir respectivement cationique Y^+- ou anionique Y^-- , liée éventuellement par l'intermédiaire d'un bras L, notamment un groupe alkyle comprenant de 1 à 20 atomes de carbone, à au moins une fonction F_i , F_i variant de F_0 à F_n , n étant un nombre entier variant de 1 à 10, le cation fonctionnel pouvant être représenté sous la forme Y^+-L-F_i , et l'anion fonctionnel sous la forme $Y^--(L)_k-F_i$, k étant égal à 0 ou 1, et l'anion fonctionnel pouvant représenter, lorsque k est égal à 0, un anion simple, correspondant à Y^--F_i , notamment choisi parmi : OH^- , F^- , CN^- , RO^- ou RS^- , R représentant un groupement alkyle comprenant de 1 à 20 atomes de carbone ou un groupement aryle comprenant de 6 à 30 atomes de carbone.

La présente invention concerne une composition stable contenant en solution :

– au moins une première partie dudit liquide ionique de formule $A_1^+X_1^-$, dont le cation et/ou l'anion correspond(ent) à une entité ionique liée à une ou des fonctions initiales F_0 , jouant le rôle de matrice liquide, et

– au moins une deuxième partie dudit liquide ionique de formule $A_1^+X_1^-$, dans laquelle ladite ou lesdites fonctions initiales F_0 sont transformées en de premières nouvelles fonctions, conférant à ladite deuxième partie dudit liquide ionique le rôle de sel fonctionnalisé et de support de réaction,

le sel fonctionnalisé et la matrice liquide formant une phase homogène, les susdites premières nouvelles fonctions de la deuxième partie dudit liquide ionique étant susceptibles d'être transformées ultérieurement en d'autres fonctions, sans qu'il y ait affectation de la ou des fonctions initiales F_0 de la première partie dudit liquide ionique.

Selon un mode de réalisation avantageux de la présente invention, une composition de l'invention est caractérisée en ce que le cation A_2^+ et/ou l'anion X_2^- du ou des sels fonctionnalisés, correspondant à une entité ionique Y^- liée à au moins une fonction F_i , sont immobilisés dans la matrice liquide et ne peuvent pas être extraits de la matrice liquide par des moyens conventionnels d'extraction, notamment par solvant.

Une composition avantageuse de la présente invention est caractérisée en ce que la matrice liquide est non réactive vis-à-vis du sel fonctionnalisé.

La propriété de non-réactivité de la matrice vis-à-vis du sel est vérifiée par exemple à l'aide des techniques spectroscopiques habituelles telles que la RMN ^1H , ^{13}C , la spectrométrie de masse, ou par analyse HPLC.

Une autre composition avantageuse de la présente invention est caractérisée en ce que A_2^+ est un cation fonctionnel.

Une autre composition avantageuse de la présente invention est caractérisée en ce que les anions X_1^- et X_2^- sont identiques.

Ce cas particulier concerne notamment le cas des gros anions tels que NTf_2^- , BF_4^- , PF_6^- , $CF_3SO_3^-$ couramment utilisés pour la préparation de liquides ioniques. Ce mode de réalisation particulier favorise également la solubilité d'un sel dans l'autre.

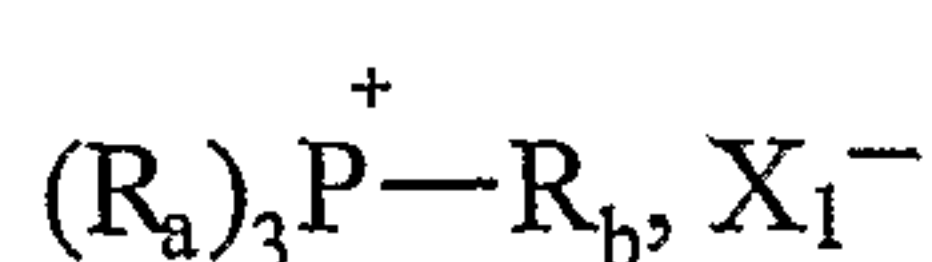
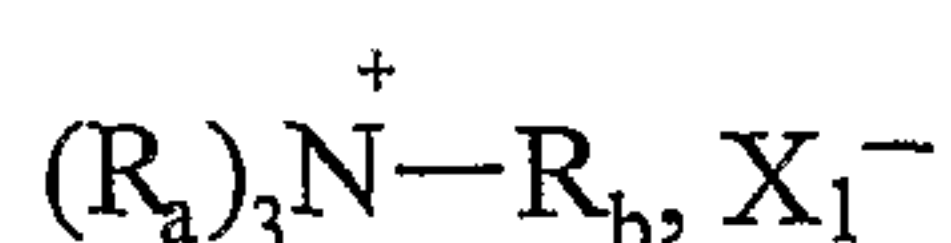
Une autre composition avantageuse de la présente invention est caractérisée en ce que les anions X_1^- et X_2^- sont différents. Ce cas particulier concerne le cas général où un sel fonctionnalisé, par exemple un halogénure (Cl^- , Br^- , I^- , F^-) est dissous dans une matrice liquide ionique. Ce mode de réalisation particulier présente l'avantage particulier de permettre la dissolution de sels peu coûteux.

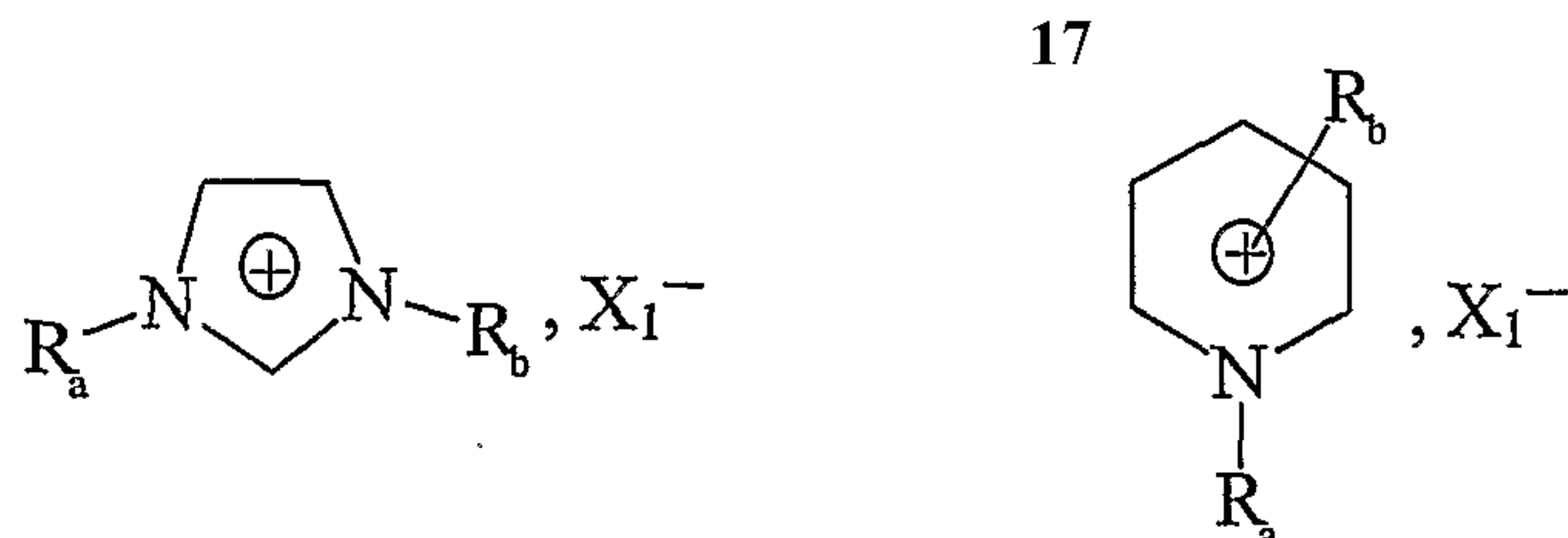
Selon un mode de réalisation avantageux, une composition selon la présente invention est caractérisée en ce que :

- les anions X_1^- et X_2^- sont choisis parmi les deux familles suivantes :
 - * les anions non complexes, choisis notamment parmi les anions BF_4^- , PF_6^- , $CF_3SO_3^-$, CH_3COO^- , $CF_3CO_2^-$, $N(SO_2CF_3)_2$ (ou NTf_2^-), les halogénures, les anions BR_4^- , RCO_2^- ou RSO_3^- , R étant un groupe alkyle comprenant de 1 à 20 atomes de carbone ou un groupe aryle comprenant de 6 à 30 atomes de carbone, ledit groupe R pouvant également représenter un groupe perfluoré ou partiellement fluoré, ou les anions $R'SO_4^-$, R' étant un atome d'hydrogène, un groupe méthyle ou un groupe éthyle ;
 - * les anions complexes, résultant de la combinaison d'un acide de Lewis et d'un halogénure, de préférence Cl^- ou F^- , de formule générale MX_j , j étant un nombre entier compris entre 1 et 7, et M représentant un métal, notamment choisi parmi l'aluminium, l'étain, le zinc, le bismuth, le manganèse, le fer, le cuivre, le molybdène, l'antimoine, le gallium ou l'indium ;
- les cations A_1^+ et A_2^+ sont choisis parmi les cations onium, tels que les cations pyridinium, imidazolium, ammonium, phosphonium ou sulfonium, substitués ou non, et de préférence ammonium ou phosphonium.

Une composition avantageuse de la présente invention est caractérisée en ce que le cation fonctionnel A_2^+ correspond à une entité cationique Y^+ , liée, éventuellement par l'intermédiaire d'un bras L, notamment un groupe alkyle comprenant de 1 à 20 atomes de carbone, à une fonction F_0 , ladite fonction F_0 étant choisie parmi les fonctions classiques de la chimie organique, telles que les fonctions hydroxyle, carboxylique, amide, sulfone, amine primaire, amine secondaire, aldéhyde, cétone, éthényle, éthyne, diényle, éther, époxyde, phosphine (primaire, secondaire ou tertiaire), azoture, imine, cétène, cumulène, hétérocumulène, thiol, thioéther, sulfoxyde, groupements phosphorés, hétérocycles, acide sulfonique, silane, stannane ou aryle fonctionnel.

Selon un mode de réalisation avantageux, une composition de l'invention est caractérisée en ce que le liquide ionique est choisi parmi les suivants :



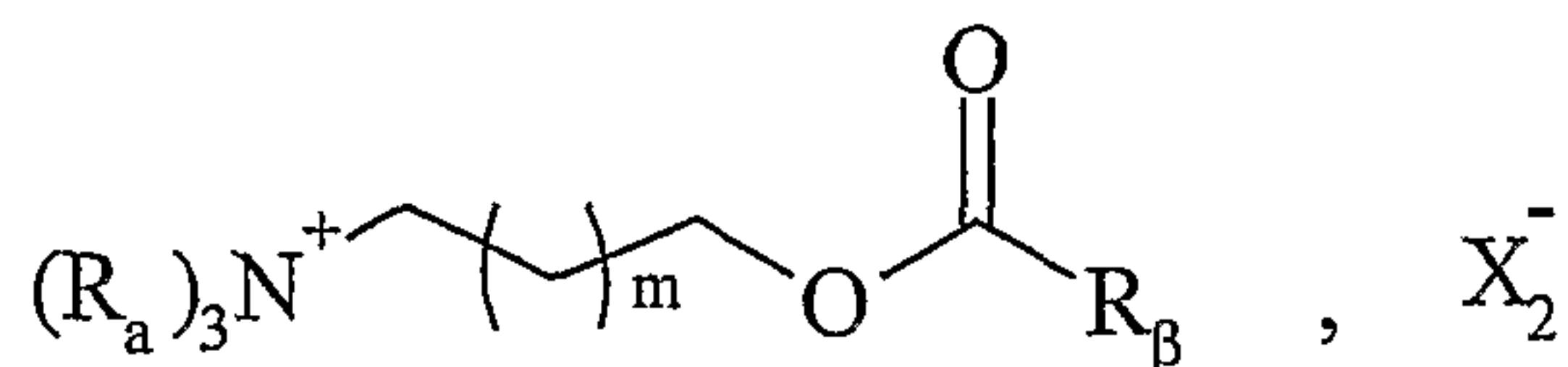
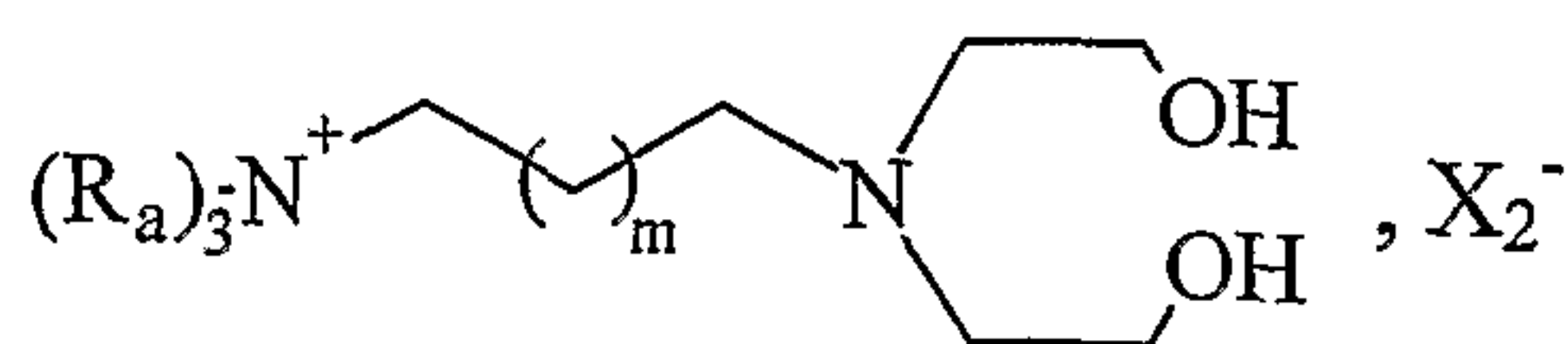
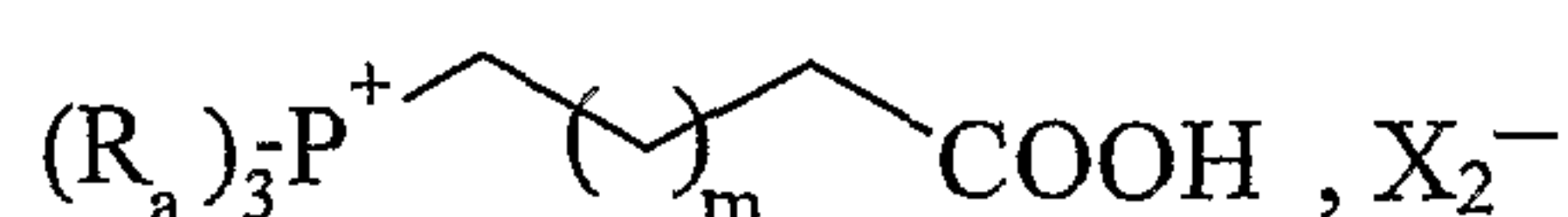
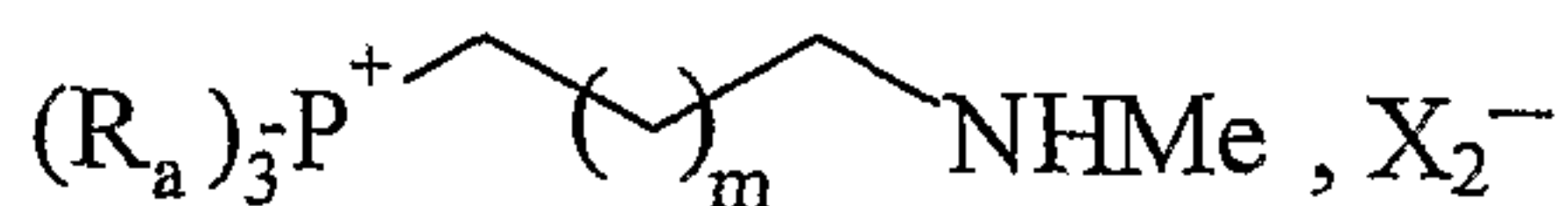
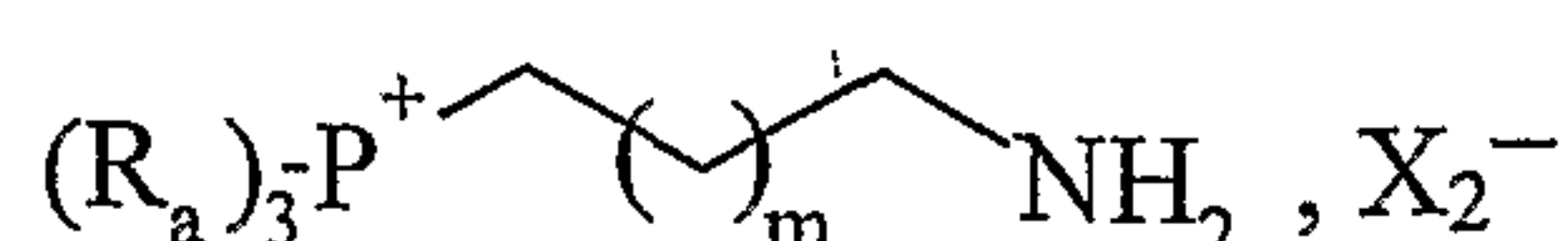
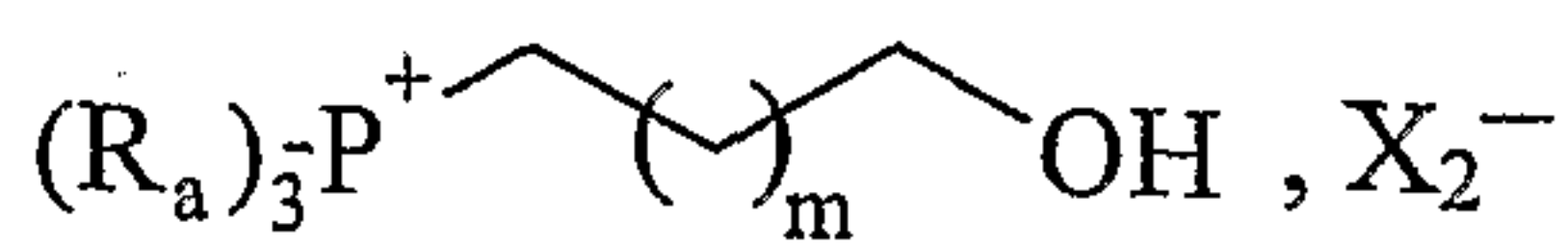
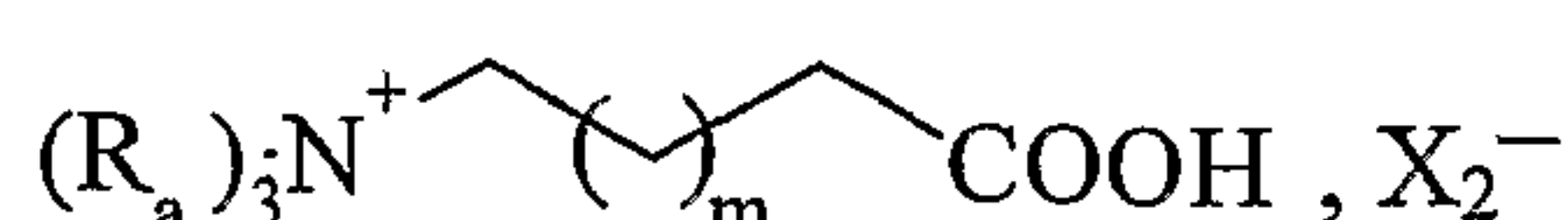
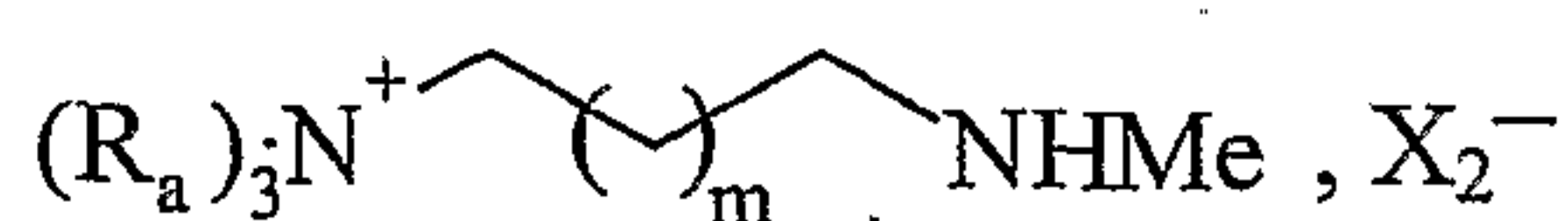
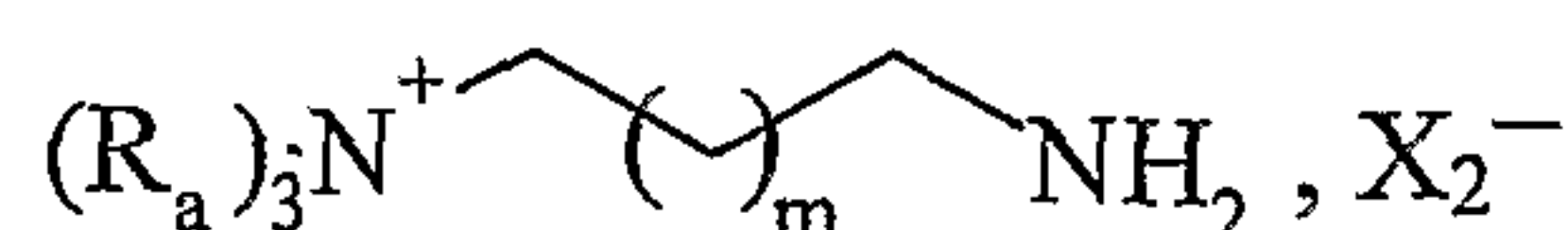
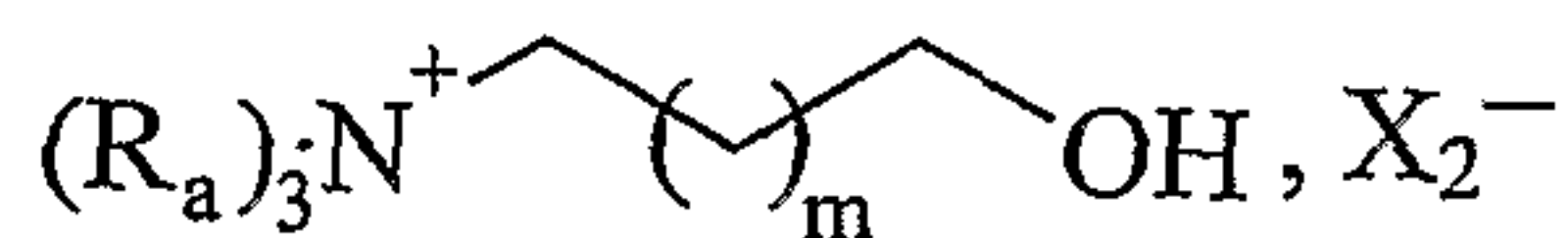


R_a et R_b représentant des groupes alkyle linéaires ou ramifiés, comprenant de 1 à 20 atomes de carbone, notamment un groupe éthyle, propyle, butyle, pentyle, hexyle, heptyle ou octyle, ou des groupes alkyle fonctionnels comprenant de 1 à 20 atomes de carbone, ou des groupes aryle fonctionnels ou non comprenant de 6 à 30 atomes de carbone,



X_1^- étant notamment choisi parmi : NTf_2^- , PF_6^- , BF_4^- ou CF_3SO_3^- .

Une composition avantageuse de l'invention est caractérisée en ce que le sel fonctionnalisé est choisi parmi les suivants :



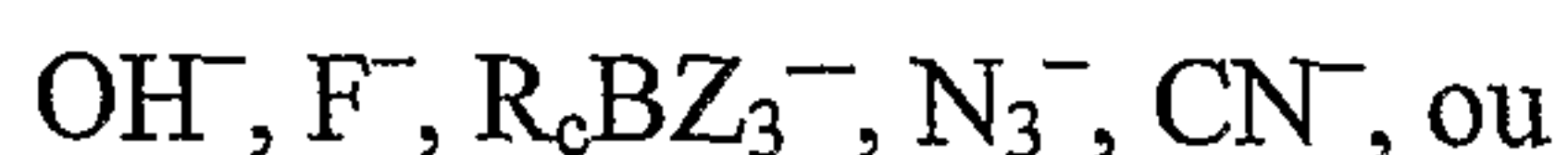
X_2^- étant choisi parmi : NTf_2^- , PF_6^- , BF_4^- , Cl^- , Br^- , I^- , CF_3SO_3^- , MeSO_4^- , EtSO_4^- , MeSO_3^- , $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3^-$, $\text{pMeC}_6\text{H}_4\text{SO}_3^-$,

m étant un nombre entier compris de 0 à 20,

R_β représentant un groupe vinyle, substitué ou non, aryle fonctionnel comprenant de 1 à 20 atomes de carbone, ou alkyle fonctionnel comprenant de 6 à 30 atomes de carbone,

et R_a représentant un groupe alkyle ramifié ou non comprenant de 1 à 20 atomes de carbone, notamment un groupe éthyle, propyle, butyle, pentyle, hexyle, heptyle ou octyle.

Selon un mode de réalisation avantageux, une composition de l'invention est caractérisée en ce que X_2^- est un anion fonctionnel, correspondant en particulier à un anion dont le pK_A de l'acide conjugué est inférieur à 30, et est notamment choisi parmi les anions suivants :

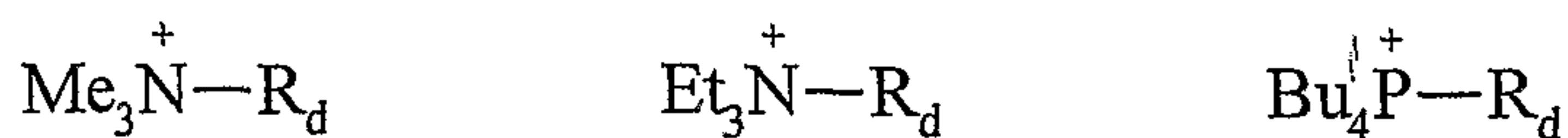


Z représentant un groupement -F, -OH, -OR, R représentant un groupe alkyle comprenant de 1 à 20 atomes de carbone,

V et W représentant, indépendamment l'un de l'autre, un groupement électroattracteur, notamment un groupement cyano, alcoxycarbonyle comprenant de 2 à 20 atomes de carbone, acyle comprenant de 2 à 20 atomes de carbone, benzoyle, alkyle sulfonyle comprenant de 1 à 20 atomes de carbone, aryle sulfonyle comprenant de 6 à 30 atomes de carbone, dialcoxyphosphonyle comprenant de 2 à 20 atomes de carbone,

R_c représentant un groupement alkyle, ramifié ou non, cyclique ou non, comprenant de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupement aryle comprenant de 6 à 30 atomes de carbone,

et en ce que le cation A_2^+ est choisi parmi les cations ammonium et phosphonium, notamment parmi les cations suivants :



R_d étant un groupe alkyle comprenant de 1 à 20 atomes de carbone.

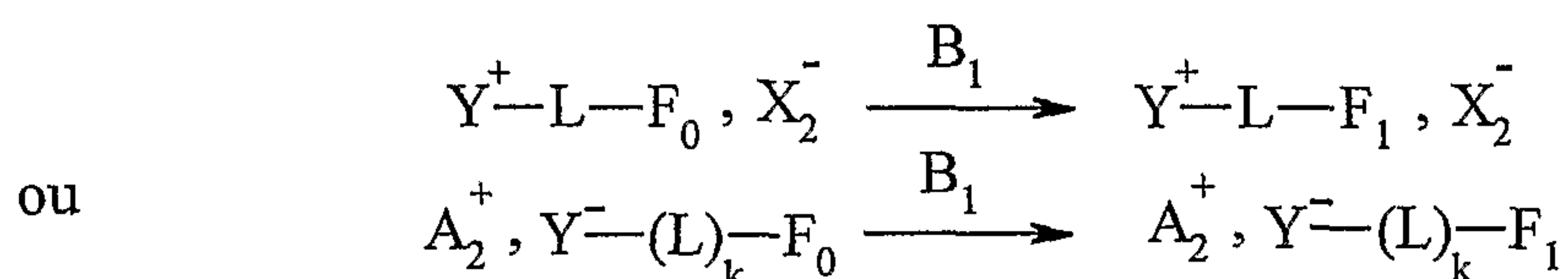
La présente invention concerne également l'utilisation d'une composition telle que définie ci-dessus, pour la synthèse organique, en continu, en discontinu, combinatoire, ou parallèle, et/ou pour la préparation de banques de produits.

La présente invention concerne également l'utilisation d'une composition telle que définie ci-dessus, pour la mise en œuvre d'un procédé de préparation d'une molécule G d'une fonction initiale F_0 , liée, éventuellement par l'intermédiaire d'un bras L, notamment un groupe alkyle comprenant de 1 à 20 atomes de carbone, à une entité ionique Y^{+-} , faisant partie du cation A_2^+ du sel fonctionnalisé $A_2^+X_2^-$, et/ou Y^{+-} ,

faisant partie de l'anion X_2^- du sel fonctionnalisé $A_2^+X_2^-$, le cation étant sous la forme Y^+-L-F_0 et/ou l'anion étant sous la forme $Y^--(L)_k-F_0$, k étant égal à 0 ou 1, lequel procédé comprend les étapes :

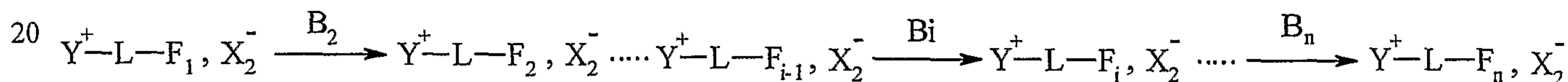
- 5 – d'une première addition d'un réactif B_1 dans la composition susmentionnée et la réaction entre ladite fonction F_0 , et le réactif B_1 , conduisant à une fonction F_1 , liée à l'entité ionique Y^+- , faisant partie du cation A_2^+ du sel fonctionnalisé $A_2^+X_2^-$, et/ou à l'entité ionique Y^-- , faisant partie de l'anion X_2^- du sel fonctionnalisé $A_2^+X_2^-$, selon l'un des schémas réactionnels suivants :

10

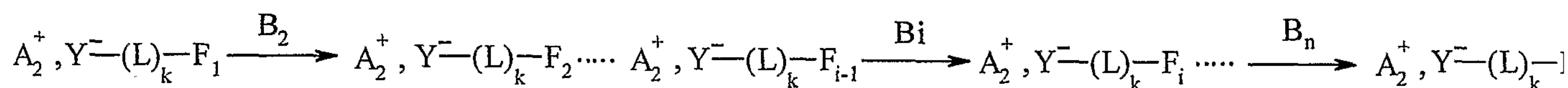


15

- de $n-1$ additions successives de réactifs B_i , $1 < i \leq n$, n variant de 2 à 10, à la composition susmentionnée, permettant, à chaque addition, la réaction entre le réactif B_i et une fonction F_{i-1} , conduisant à l'obtention d'une fonction F_i , la $(n-1)^{\text{ième}}$ addition du réactif B_n sur la fonction F_{n-1} conduisant à l'obtention de la fonction F_n , les $n-1$ additions pouvant être représentées selon l'un des schémas réactionnels suivants :



ou



25

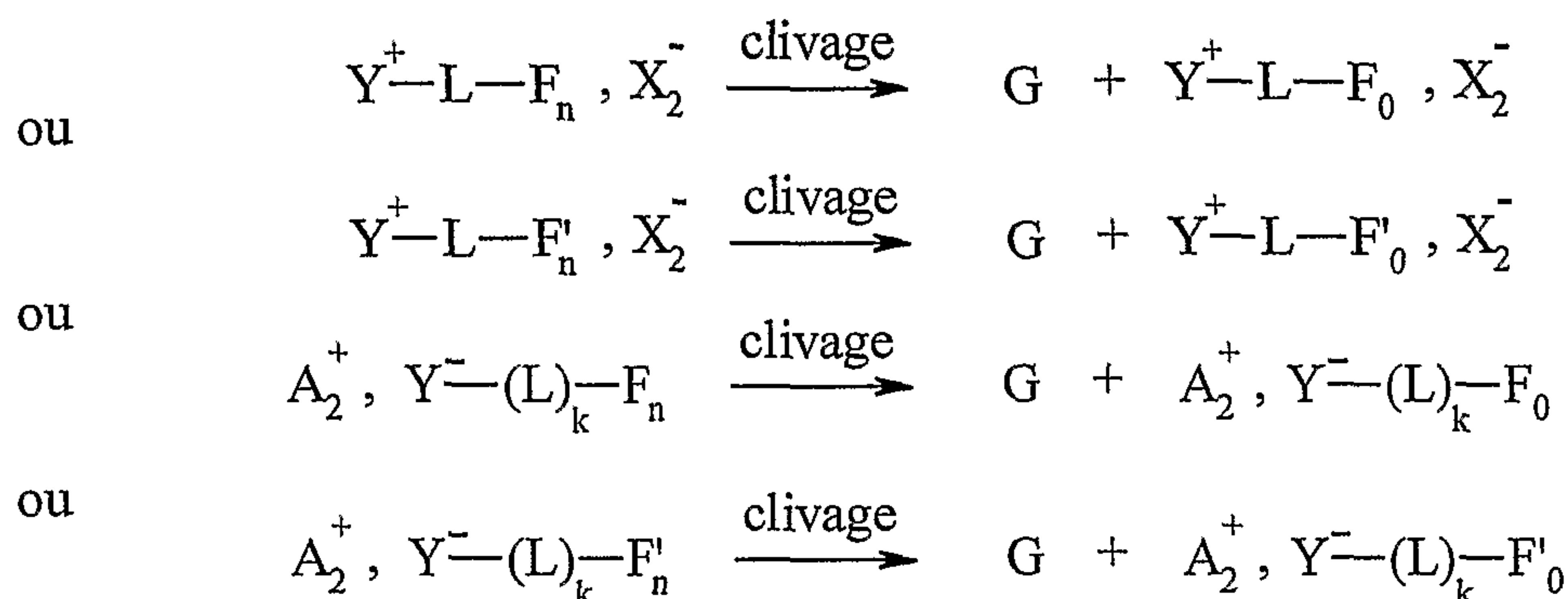
- de clivage de la fonction F_n , liée à l'entité ionique Y^+- ou Y^-- respectivement du cation A_2^+ et/ou de l'anion X_2^- , permettant de récupérer

d'une part le sel fonctionnalisé $A_2^+X_2^-$ sous la forme Y^+-L-F_0, X_2^- ou $A_2^+, Y^--(L)_k-F_0$, en solution dans la matrice liquide ionique $A_1^+X_1^-$, ou sous la forme $Y^+-L-F'_0, X_2^-$ ou $A_2^+, Y^--(L)_k-F'_0$, dans lesquelles F'_0 représente une fonction différente de F_0 ,

30

et d'autre part la molécule G ,

selon l'un des schémas réactionnels suivants :



10 L'utilisation des liquides ioniques dans un tel enchaînement de réactions présente les avantages suivants :

– les réactions sont effectuées en solution, et donc toutes les techniques d'analyse, incluant la RMN ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P , ^{11}B , ^{15}N etc..., la HPLC, l'IRTF, l'UV, visible, fluorescence, les techniques électrochimiques, l'électrophorèse, la spectrométrie de masse etc..., peuvent être utilisées dans les conditions normales sans complications particulières ;

– les réactions sont effectuées aux concentrations habituelles de 0,5 à 1 mole par litre (voir plus), ce qui représente un énorme avantage en terme de charge spécifique ;

– le recyclage de la solution de sel fonctionnalisé est facile ;

– les solutions sont facilement transférables à l'aide des techniques de seringues et (ou) de pompage ;

– la synthèse des liquides ioniques et des sels fonctionnalisés est très simple et certains sont disponibles dans le commerce ;

– une immense variété de liquides ioniques et de sels fonctionnalisés est facilement accessible ;

25 – les solutions se prêtent aisément aux techniques de partition et donc aux techniques de synthèse parallèle ou combinatoire, ce qui permet d'accéder à des bibliothèques de produits ;

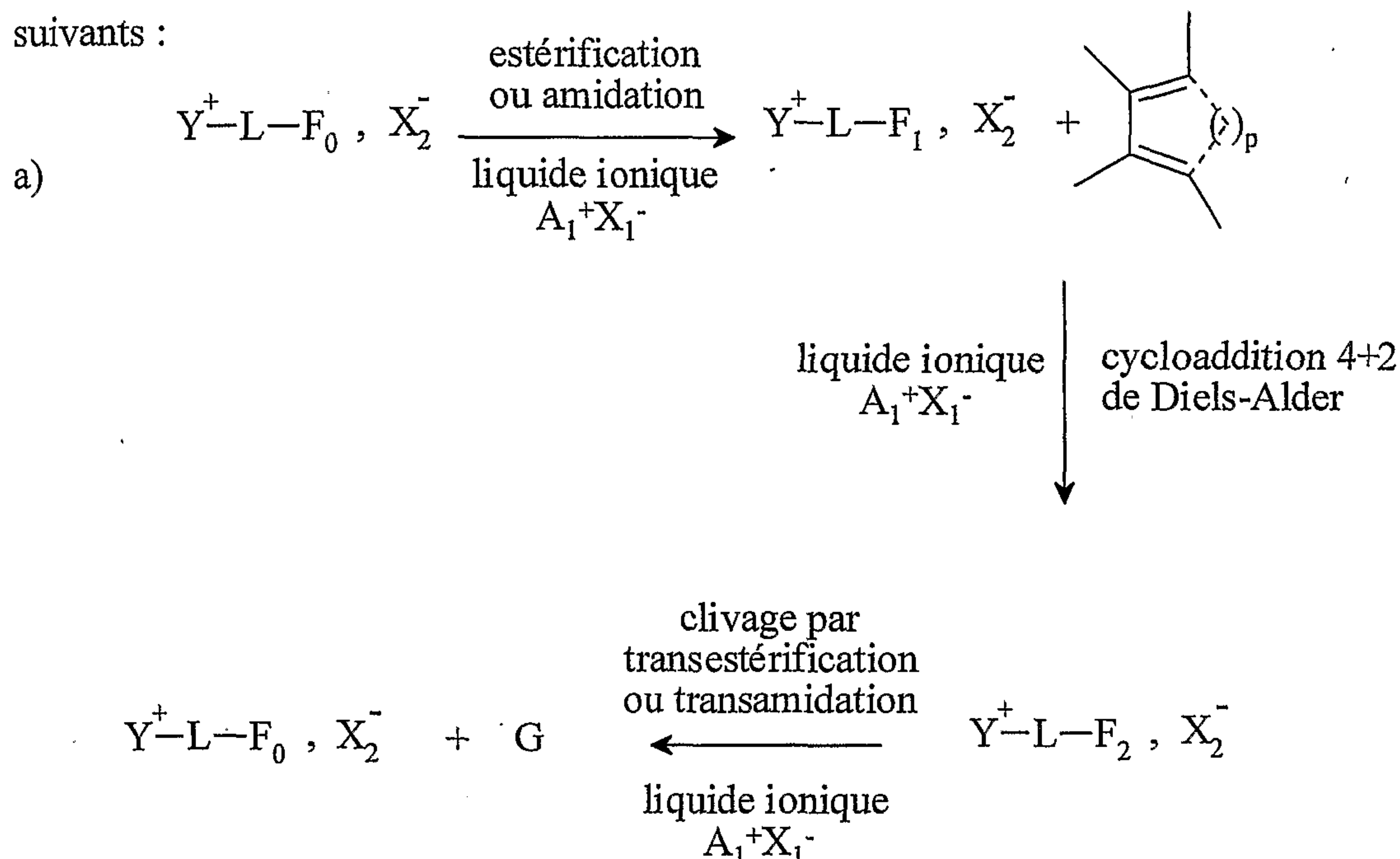
– des réactivités et des sélectivités nouvelles ont été observées dans ces milieux ;

– la montée en échelle (scale up) ne pose pas de problèmes différents de ceux observés lors du travaux dans les solvants usuels ;

30 – un parallèle est facilement établi entre cette nouvelle technologie et les techniques de synthèse sur support solide et synthèse sur polymères solubles. On en déduit immédiatement et évidemment que les sels fonctionnalisés à l'identique des

résines de Wang, Rink, silylalkyle, carbonate, carboxyliques, formyle, hydroxy, amino, oxime etc... peuvent être utilisés de façon beaucoup plus aisée et avantageuse.

La présente invention concerne l'utilisation telle que définie ci-dessus, pour la mise en œuvre de la réaction de Diels-Alder, selon l'un des schémas réactionnels suivants :



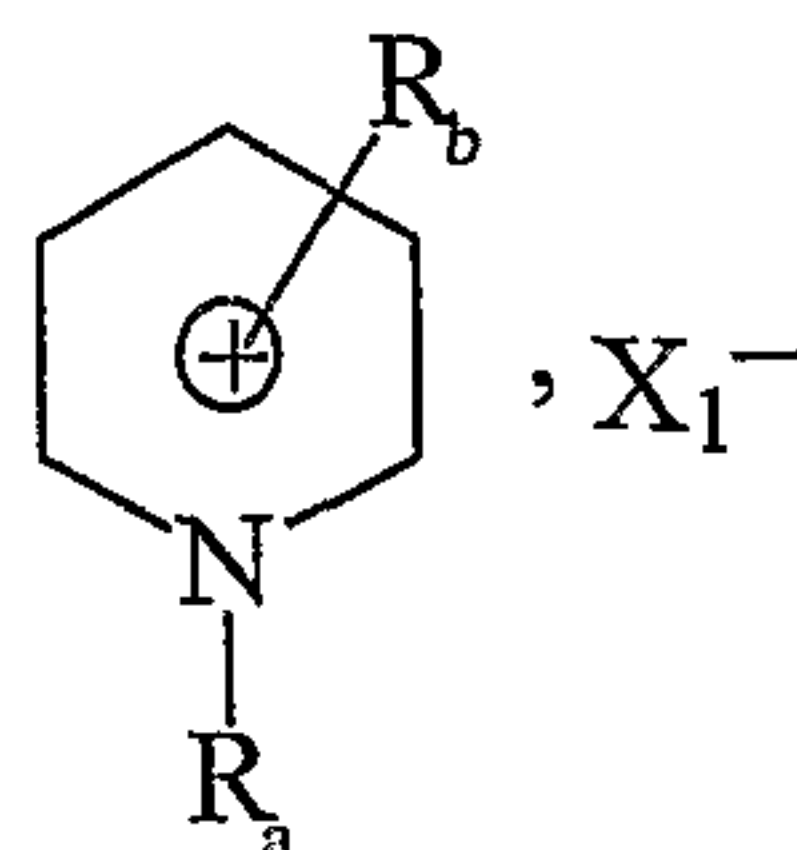
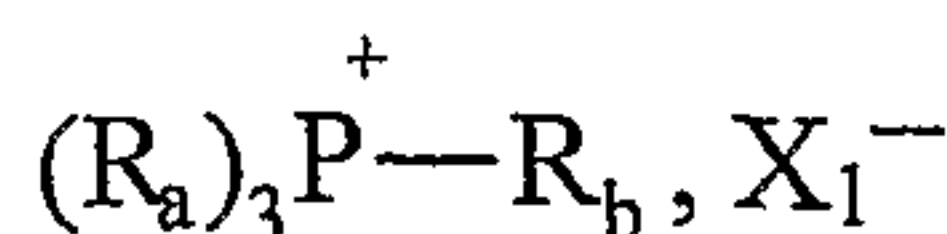
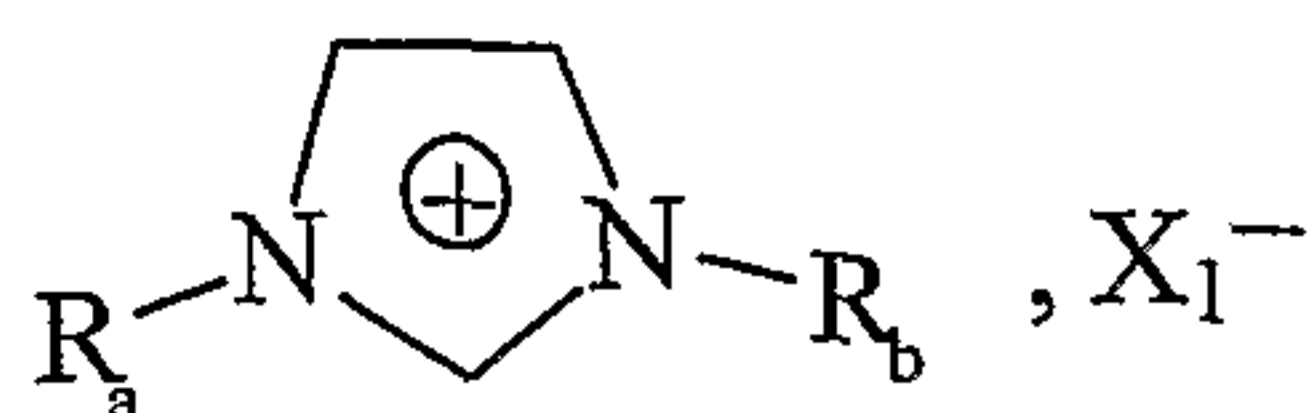
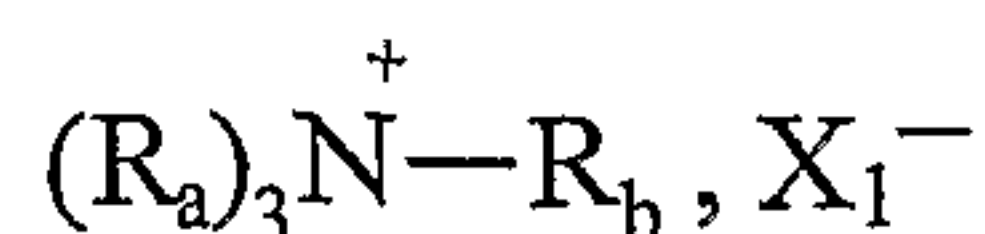
p étant un nombre entier variant de 0 à 2,

Y^+ représentant un cation onium tel que défini ci-dessus, et étant de préférence un cation triméthylalkylammonium, triéthylalkylammonium ou tributylalkylphosphonium,

L représentant un bras, notamment un groupe alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aralkyle éventuellement fonctionnel, comprenant de 6 à 30 atomes de carbone, et étant de préférence un groupe alkyle linéaire de préférence un groupe alkyle linéaire de type $(CH_2)_r$, r variant de 1 à 20, et de préférence de 3 à 6,

X_2^- étant tel que défini ci-dessus, et étant notamment NTf_2^- , BF_4^- , PF_6^- , Cl^- , Br^- , CH_3COO^- , $CF_3CO_2^-$, $CF_3SO_3^-$, BR_4^- , R étant tel que défini ci-dessus,

le liquide ionique $A_1^+X_1^-$ étant notamment de la forme :



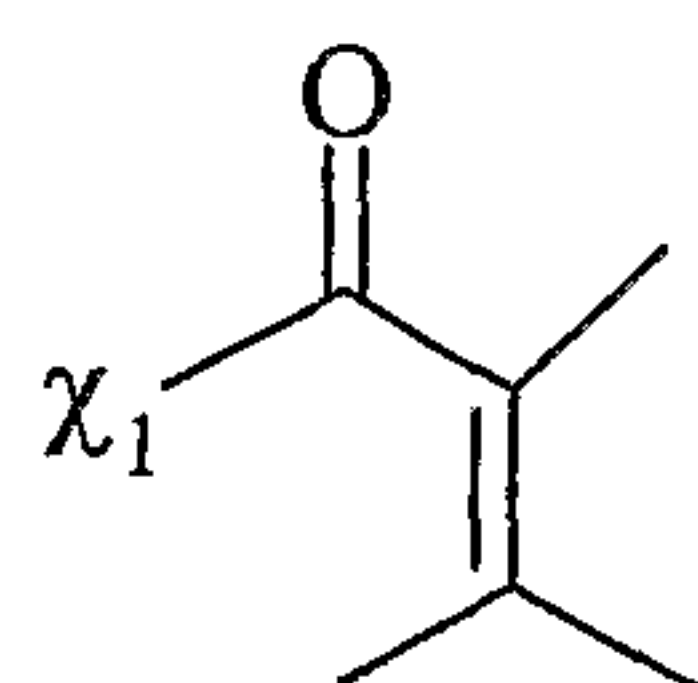
R_a et R_b étant tels que définis ci-dessus, et représentant de préférence des groupes alkyle comprenant de 1 à 20 atomes de carbone,

X_1^- étant choisi parmi : BF_4^- , PF_6^- , NTf_2^- , Cl^- , Br^- , CH_3COO^- , $CF_3CO_2^-$, $CF_3SO_3^-$, BR_4^- , R étant tel que défini ci-dessus,

les fonctions F_0 , F_1 et F_2 étant telles que définies ci-dessous :

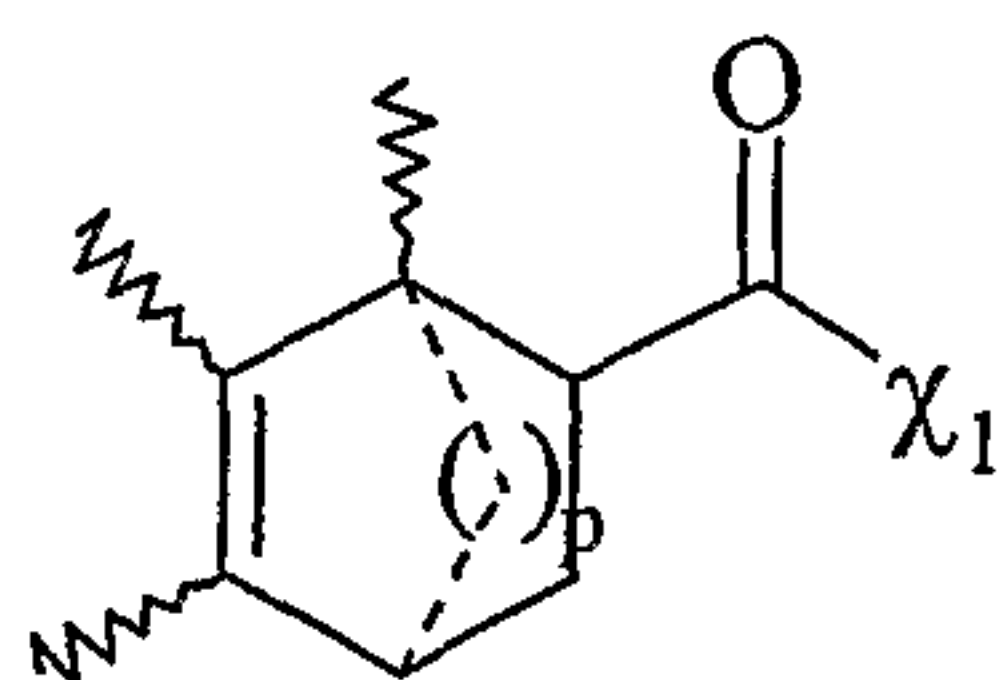
– F_0 correspond à un groupe $-\chi_1H$, dans lequel χ_1 représente un atome d'oxygène ou un groupe $-NR_f$, R_f correspondant à un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle comprenant de 6 à 30 atomes de carbone,

– F_1 répond à la formule suivante :



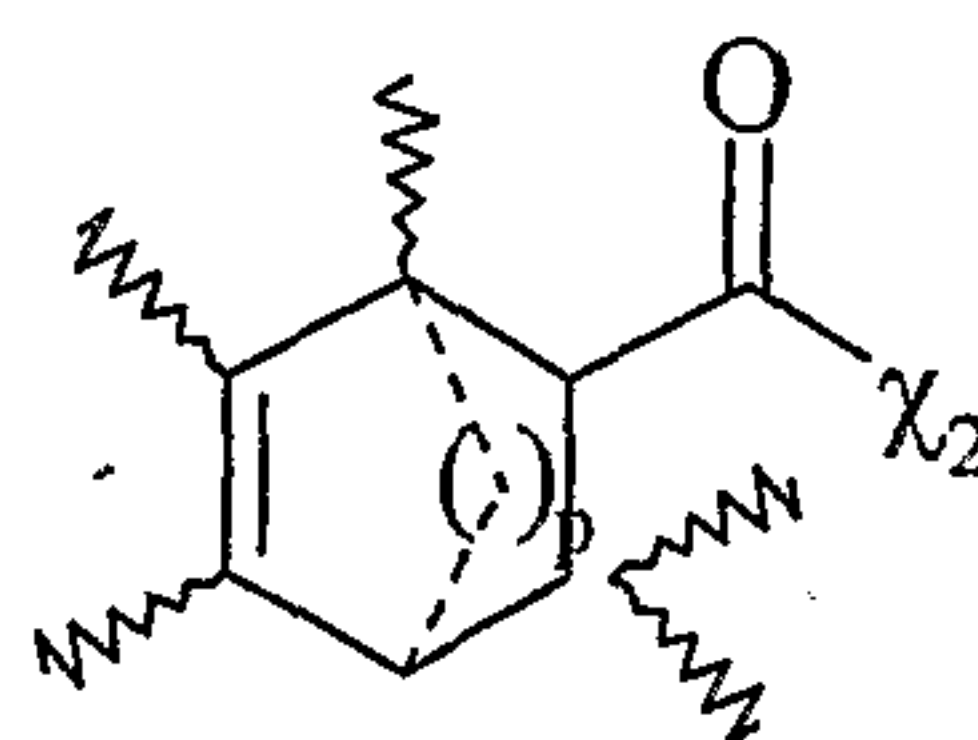
χ_1 étant tel que défini ci-dessus,

– F_2 répond à la formule suivante :

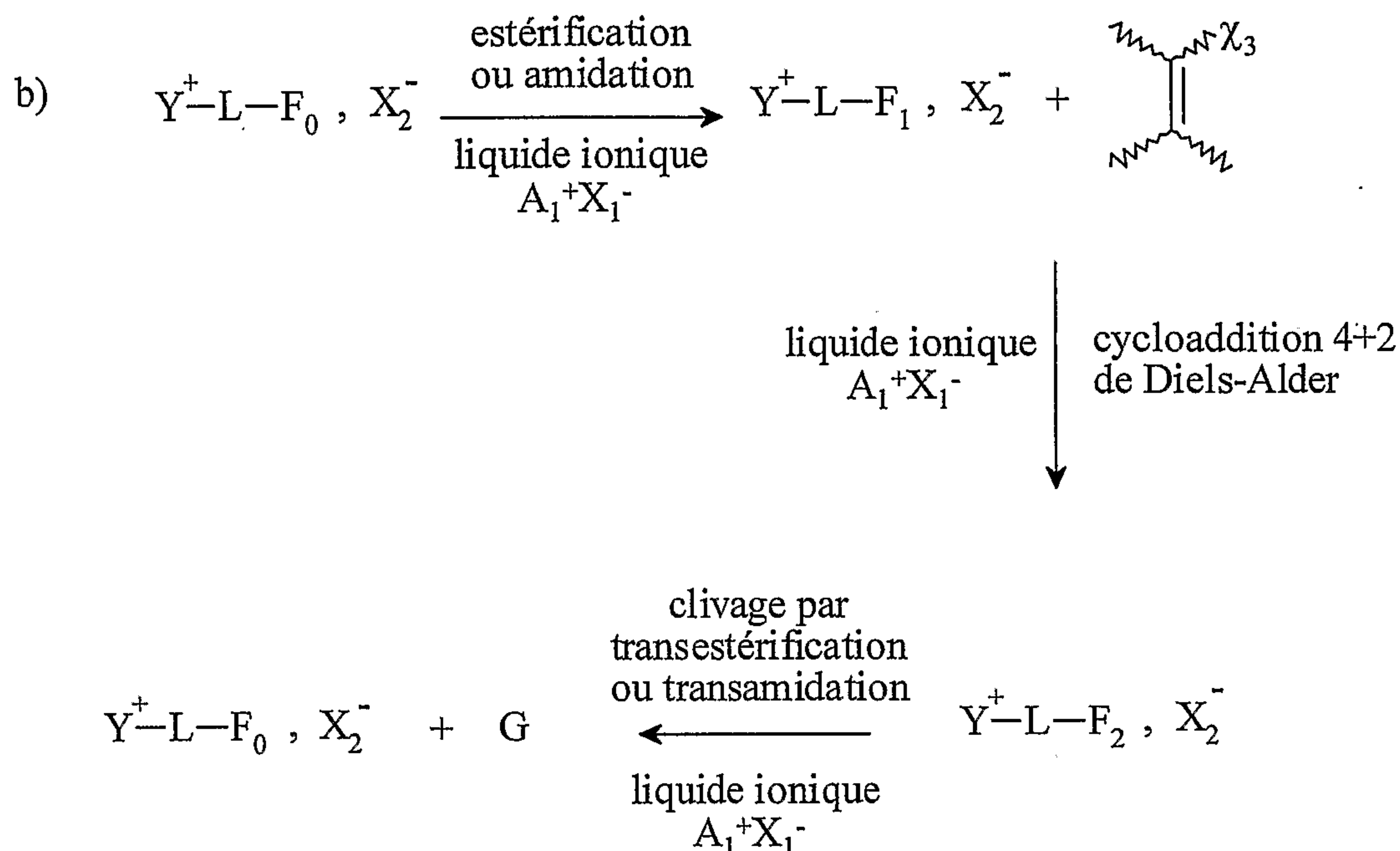


χ_1 étant tel que défini ci-dessus,

G répondant à la formule suivante :



dans laquelle χ_2 représente soit un groupe OR_g , R_g représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle comprenant de 1 à 20 atomes de carbone, soit un groupe $-NR_hR_u$, R_h et R_u représentant indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe alkyle comprenant de 1 à 20 atomes de carbone ou un groupe aryle comprenant de 6 à 30 atomes de carbone,

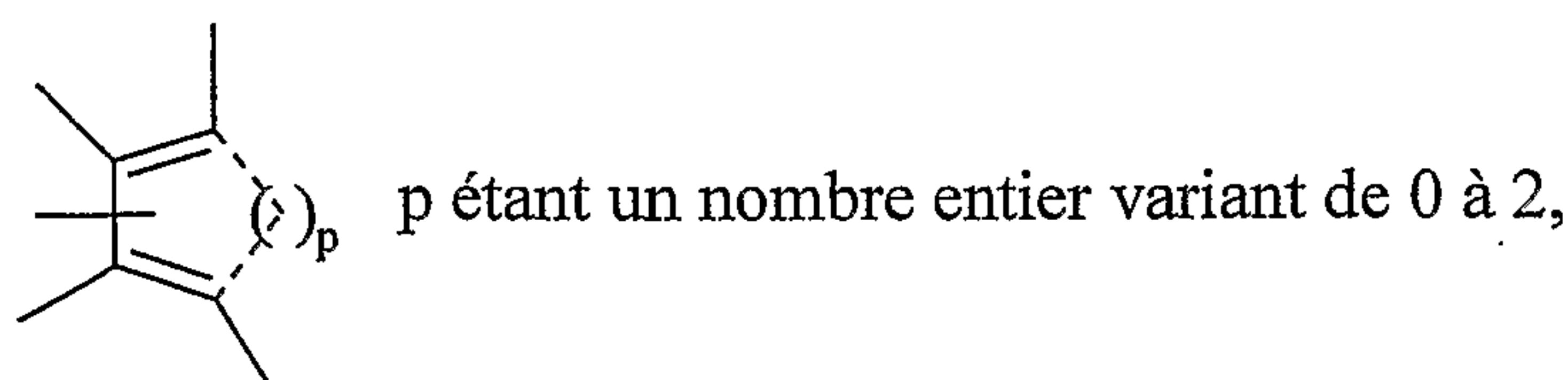


Y^+-, L, X_2^- et le liquide ionique $A_1^+X_1^-$ étant tels que définis précédemment,

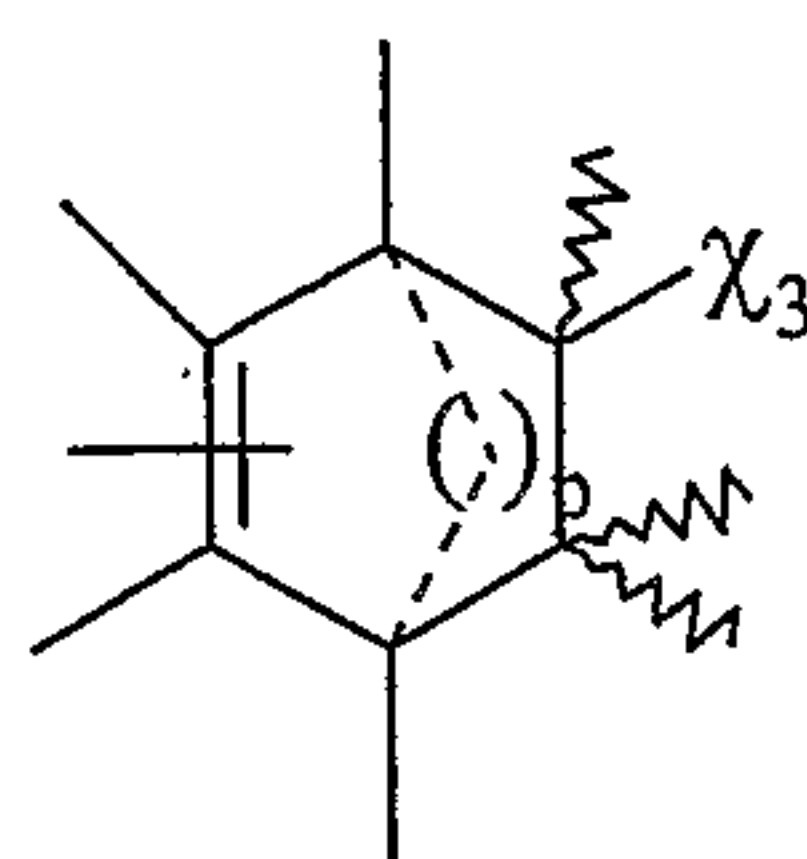
les fonctions F_0, F_1 et F_2 étant telles que définies ci-dessous :

– F_0 représente toute fonction permettant d'agrafer un diène-1,3, et est notamment choisi parmi les fonctions carbonyles, amines, alcoxy, silanes, stannanes et boranes, comprenant de 1 à 20 atomes de carbone,

– F_1 répond à la formule suivante :

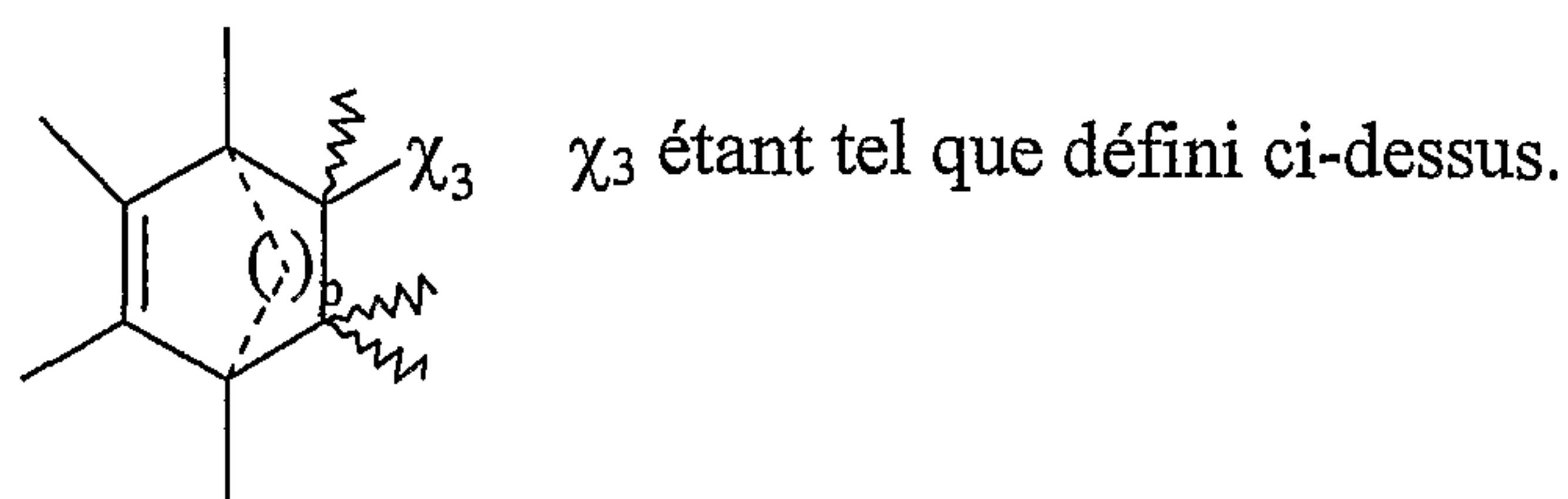


– F_2 répond à la formule suivante :

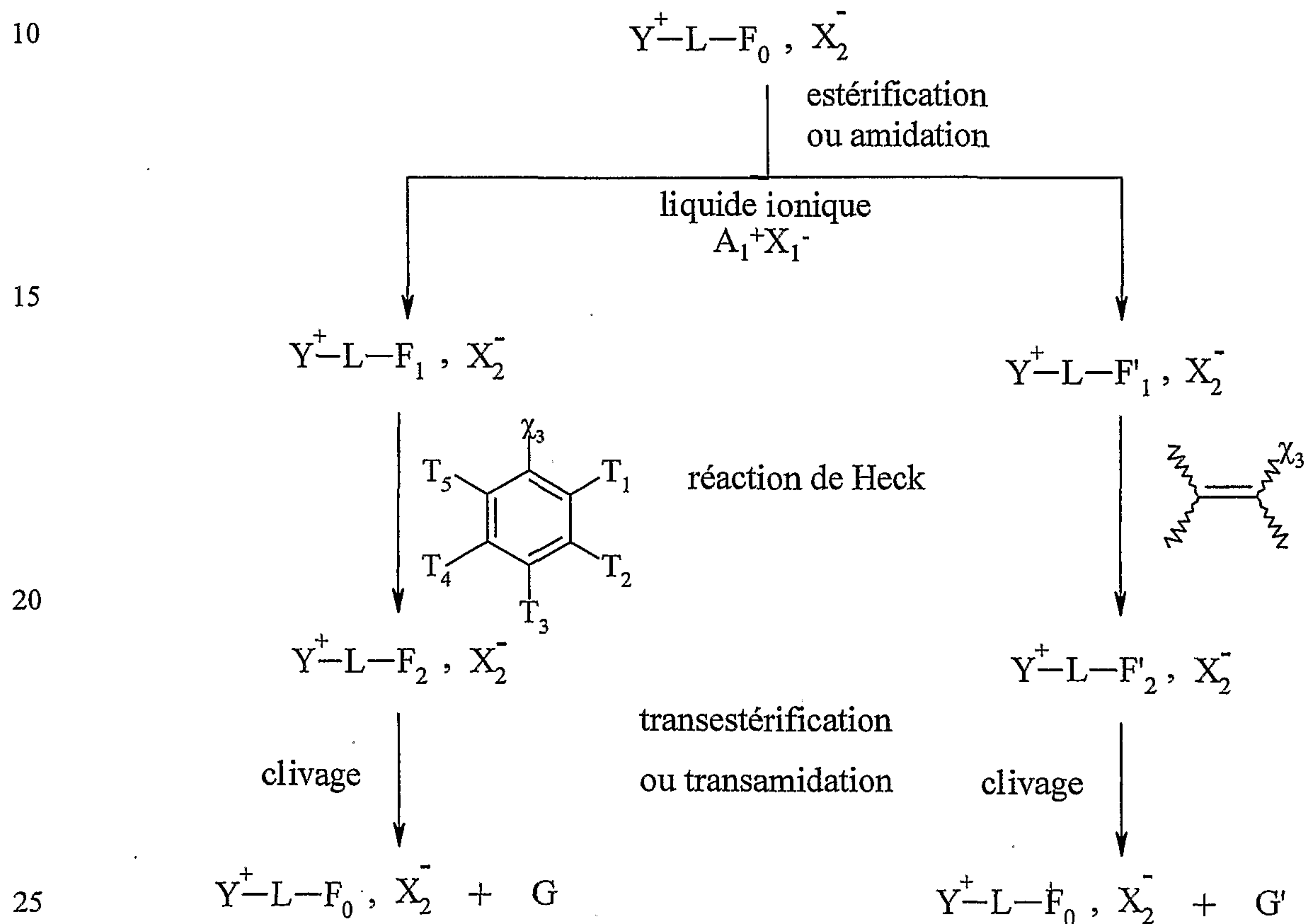


X_3 représentant un groupement électroattracteur, notamment choisi parmi les groupes cyano, alkoxycarbonyl, comprenant de 1 à 20 atomes de carbone, acyle comprenant de 2 à 20 atomes de carbone, benzoyl, sulfonyl, dialkoxyposphonyl comprenant de 1 à 10 atomes de carbone,

G répondant à la formule suivante :



La présente invention concerne également l'utilisation telle que définie ci-dessus, pour la mise en œuvre de la réaction de Heck, selon le schéma réactionnel suivant :

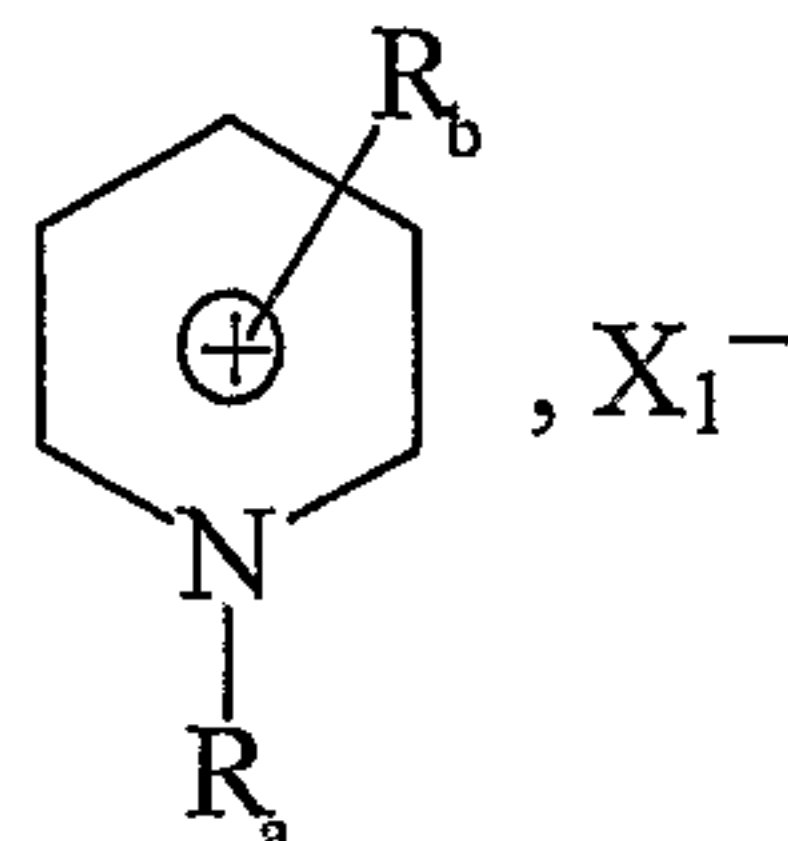
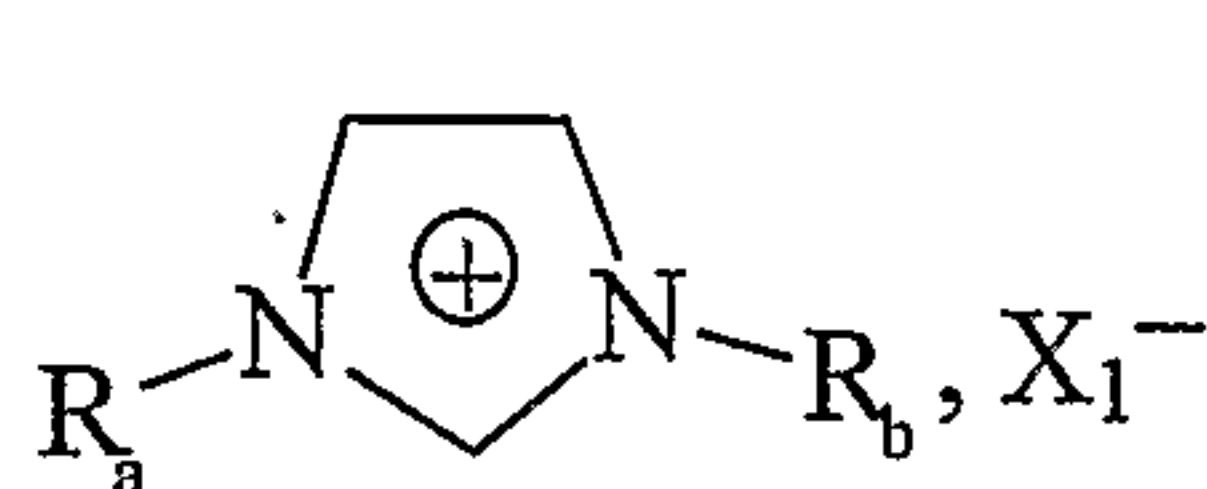
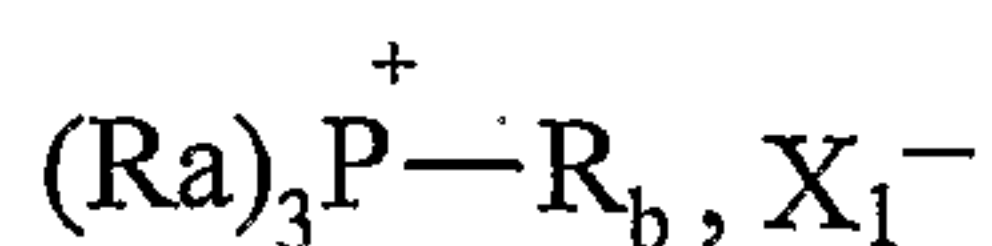
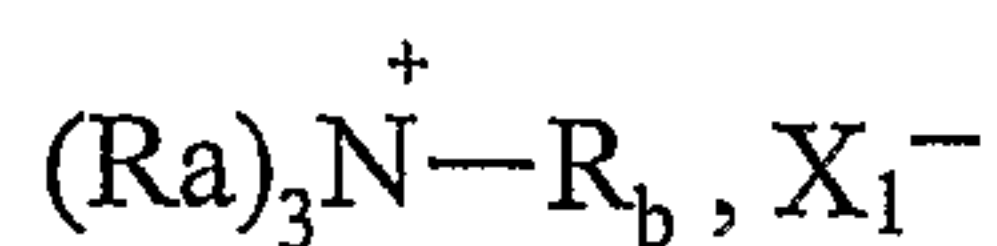


Y^+ — représentant un cation onium tel que défini ci-dessus, et étant de préférence un cation triméthylalkylammonium, triéthylalkylammonium ou tributylalkylphosphonium,

L représentant un bras, notamment un groupe alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aralkyle éventuellement fonctionnel comprenant de 1 à 20 atomes de carbone, et étant de préférence un groupe alkyle linéaire de préférence un groupe alkyle linéaire de type $(CH_2)_r$, r variant de 1 à 20, et de préférence de 3 à 6,

X_2^- étant tel que défini ci-dessus, et étant notamment BF_4^- , PF_6^- , NTf_2^- , $CF_3SO_3^-$, Cl^- , Br^- , ou I^- ,

le liquide ionique $A_1^+X_1^-$ étant notamment de la forme :



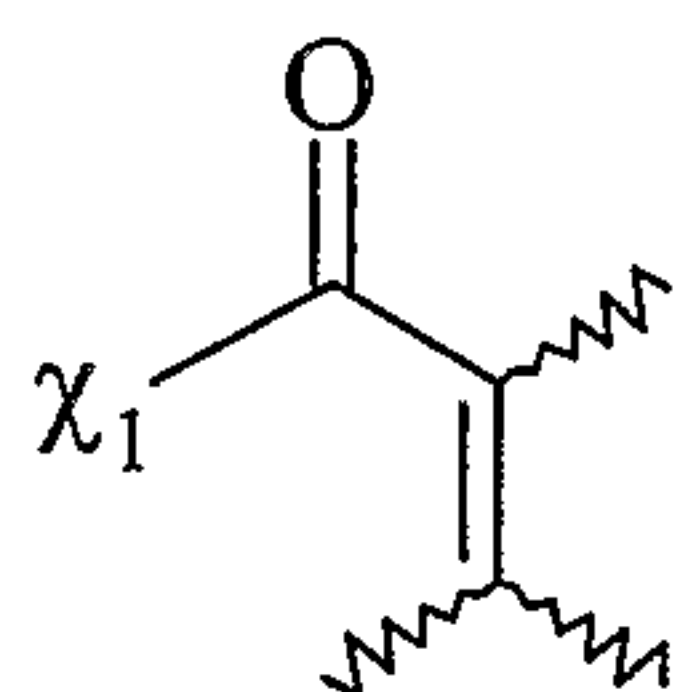
R_a et R_b étant tels que définis ci-dessus, et représentant de préférence des groupes alkyle comprenant de 1 à 20 atomes de carbone,

X_1^- étant choisi parmi : BF_4^- , PF_6^- , NTf_2^- , Cl^- , Br^- , CH_3COO^- , $CF_3CO_2^-$, $CF_3SO_3^-$, BR_4^- , R étant tel que défini ci-dessus,

les fonctions F_0 , F_1 , F'_1 , F_2 et F'_2 étant telles que définies ci-dessous :

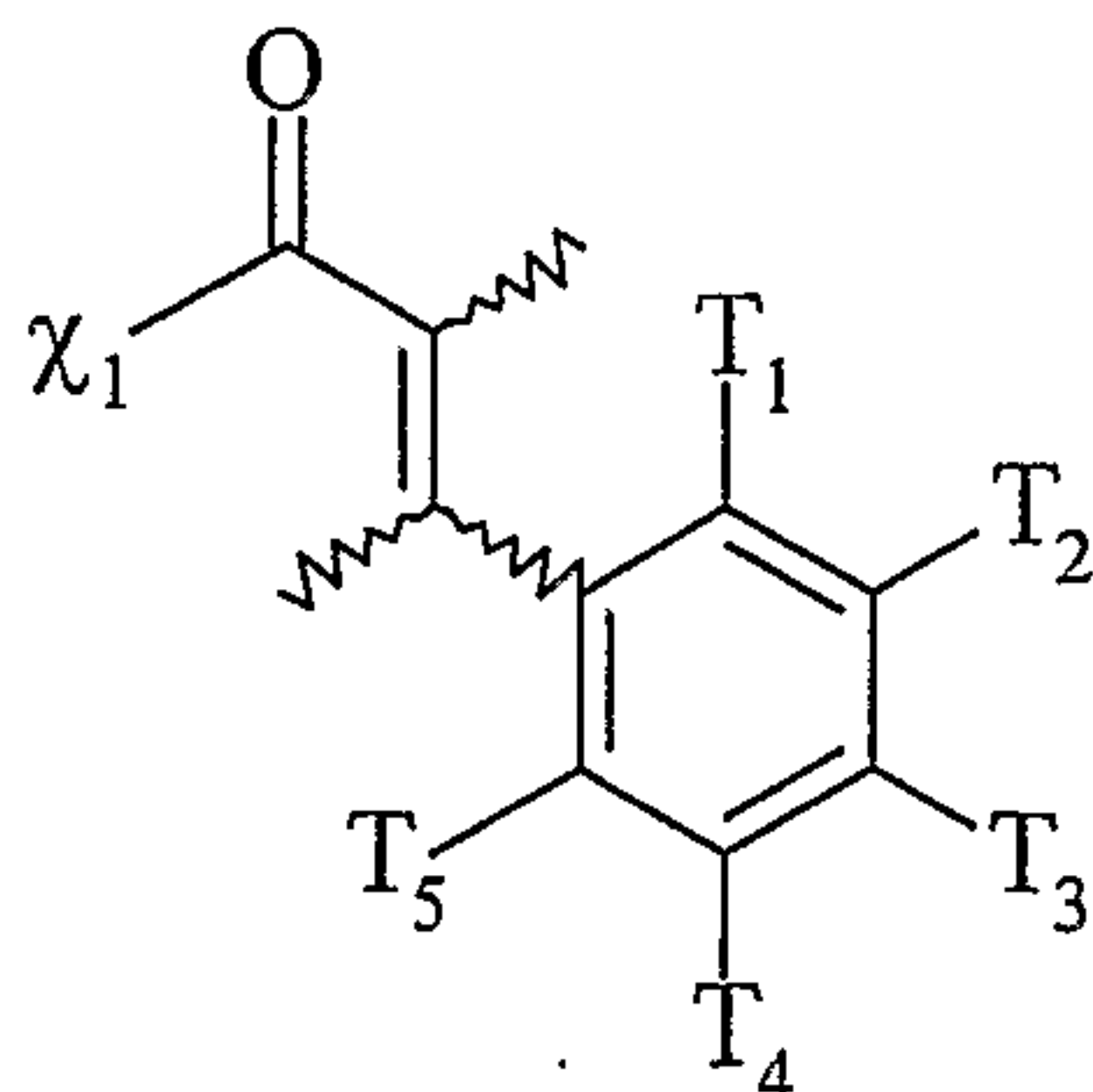
— F_0 correspond à un groupe $-\chi_1H$, dans lequel χ_1 représente un atome d'oxygène ou un groupe $-NR_f$, R_f correspondant à un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle comprenant de 6 à 30 atomes de carbone,

— F_1 répond à la formule suivante :



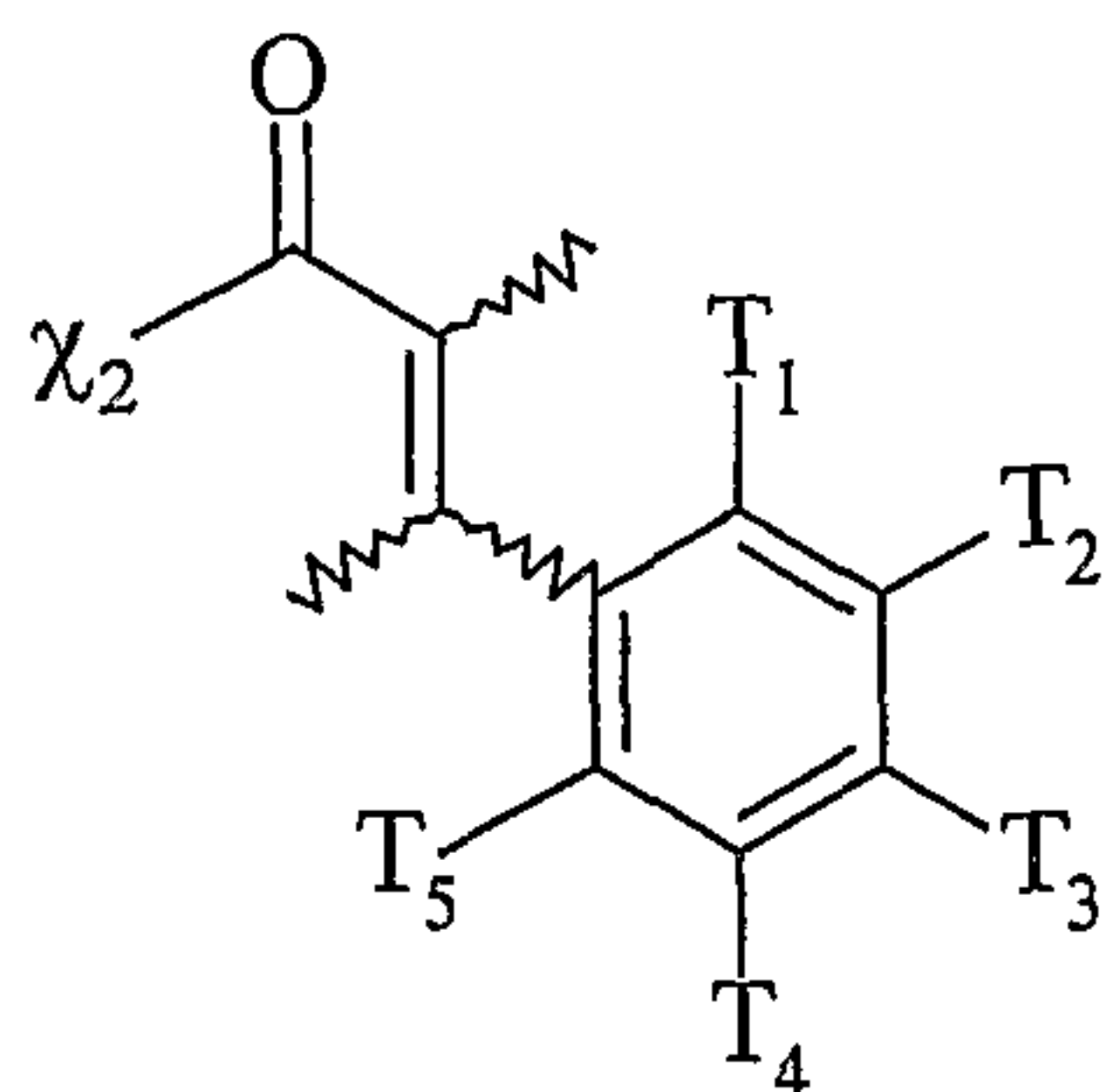
χ_1 étant tel que défini ci-dessus,

— F_2 répond à la formule suivante :



χ_1 étant tel que défini ci-dessus,

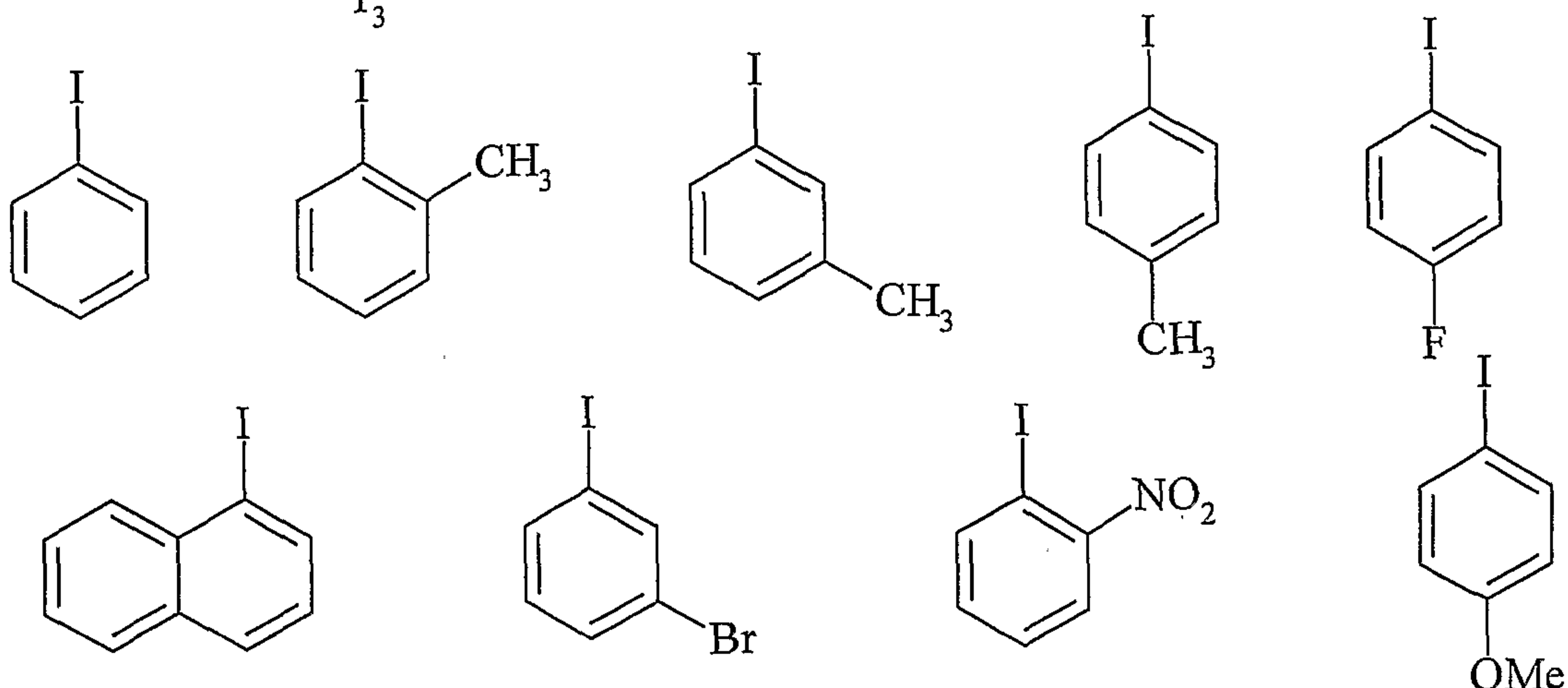
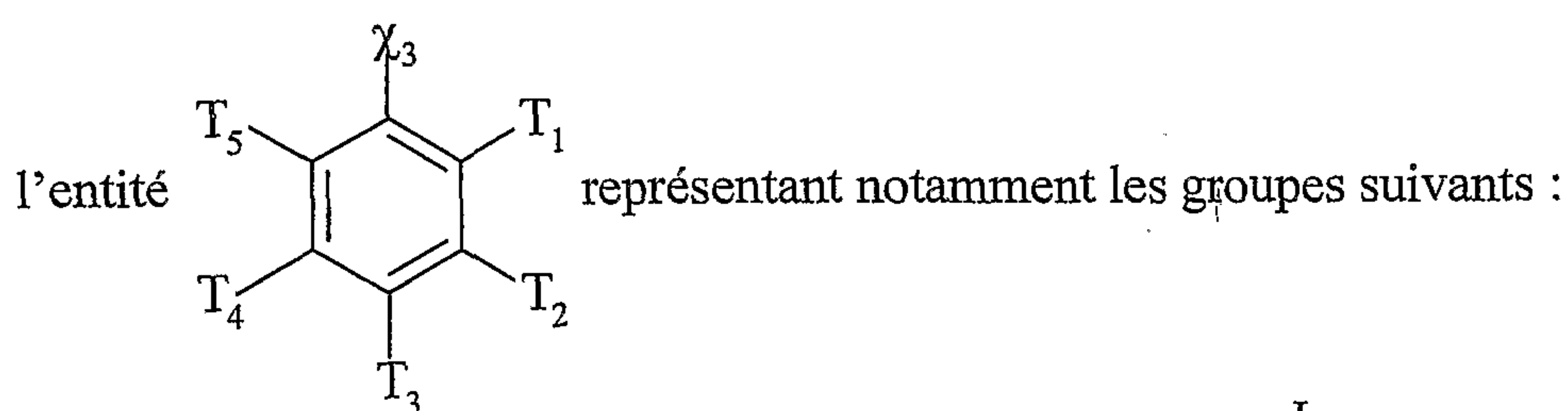
G répondant à la formule suivante :



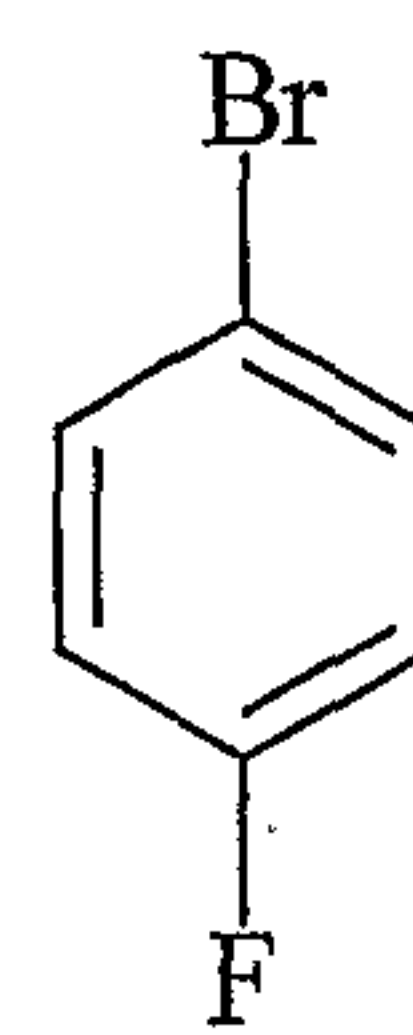
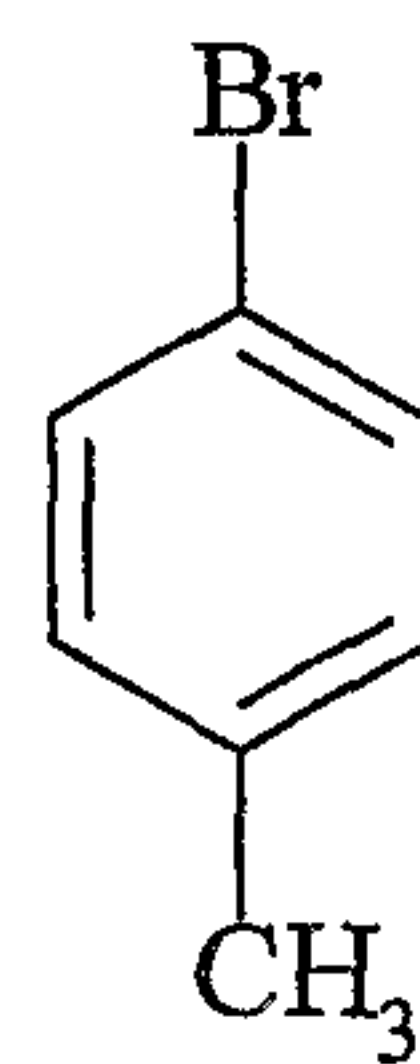
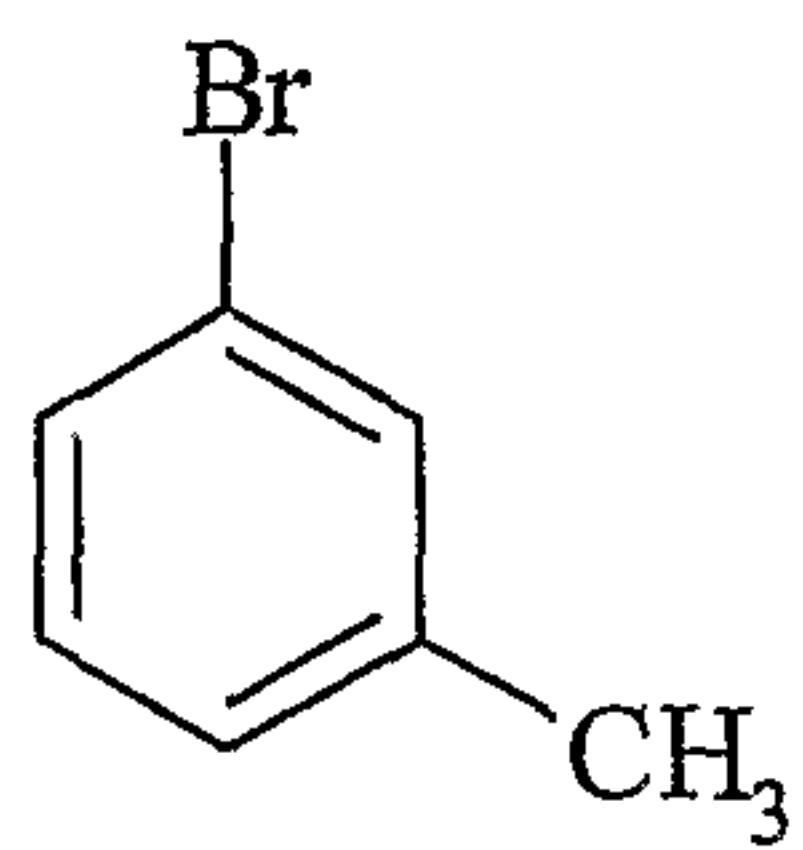
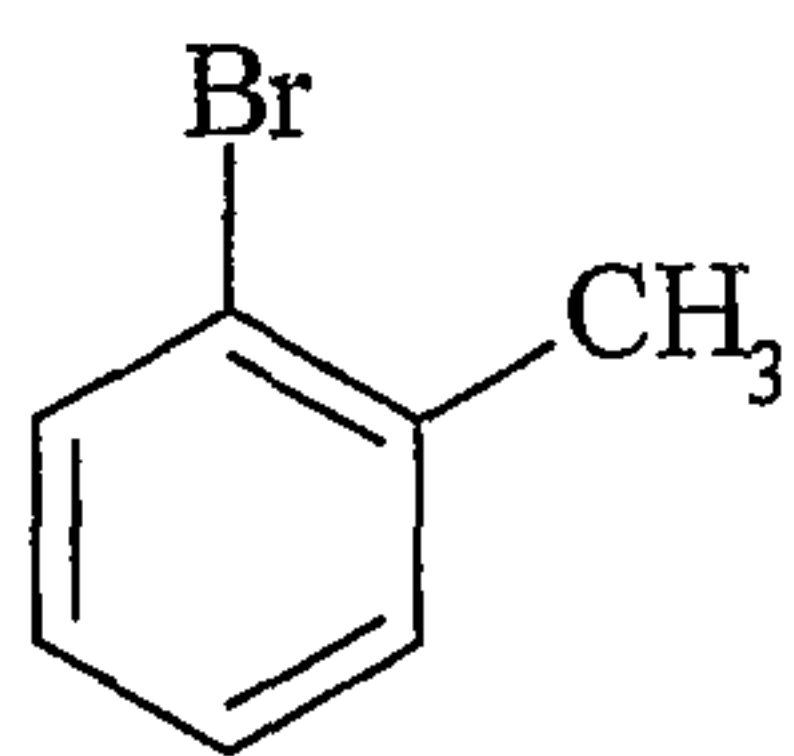
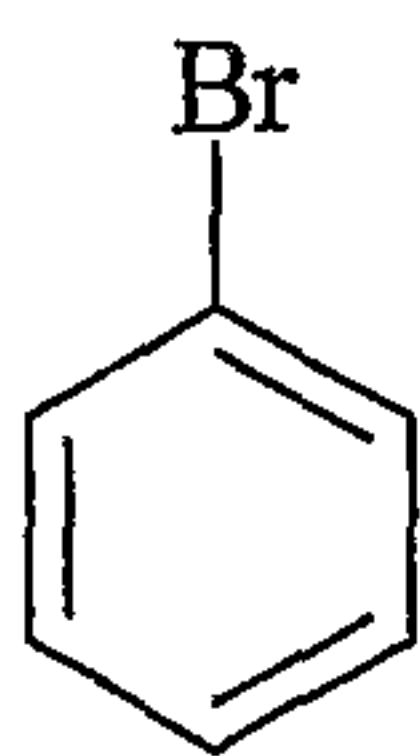
dans laquelle χ_2 représente soit un groupe $-\text{OR}_g$, R_g représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle comprenant de 1 à 20 atomes de carbone, soit un groupe $-\text{NR}_h\text{R}_u$, R_h et R_u représentant indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe alkyle comprenant de 1 à 20 atomes de carbone ou un groupe aryle comprenant de 6 à 30 atomes de carbone,

χ_3 représentant un groupement partant, notamment choisi parmi les halogénures I, Cl et Br, les groupes mésylate, tosylate, triflate, sulfonate, sulfate ou phosphate,

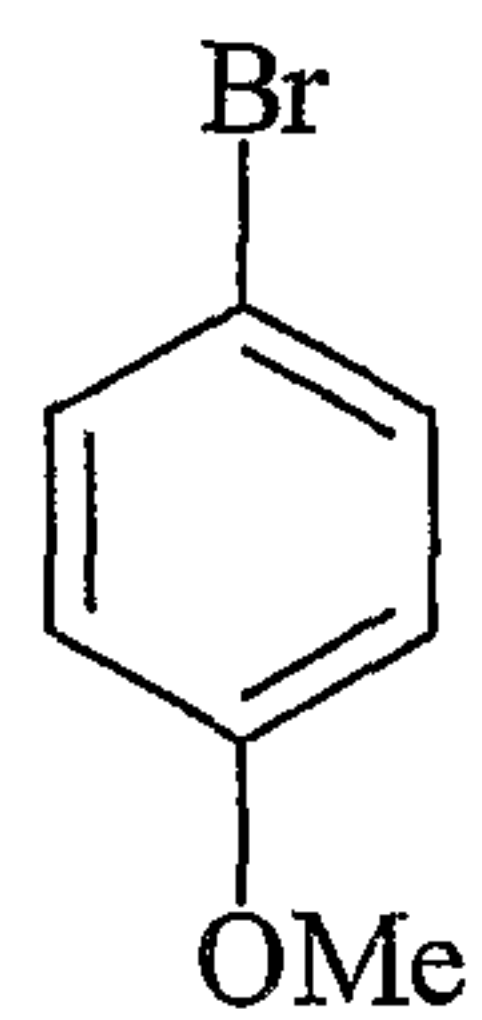
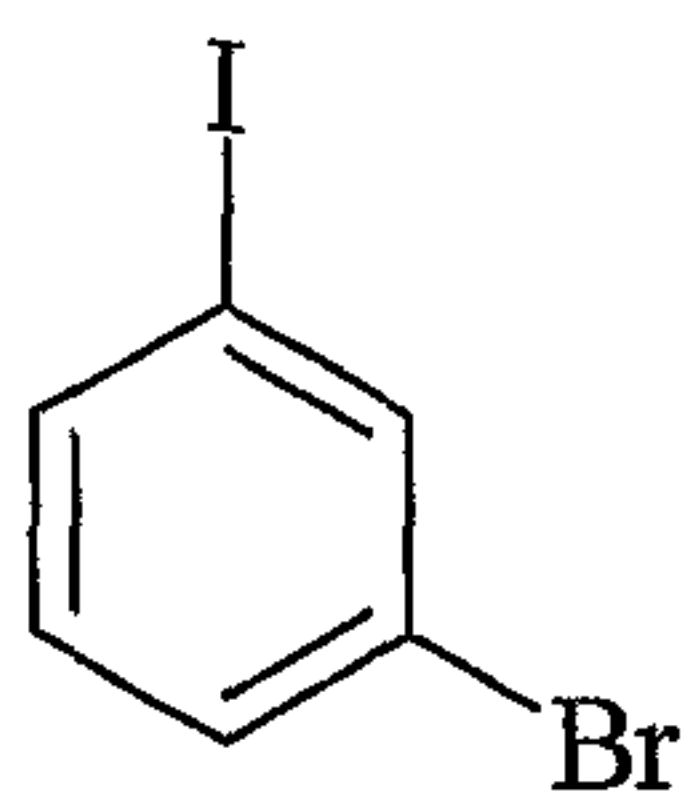
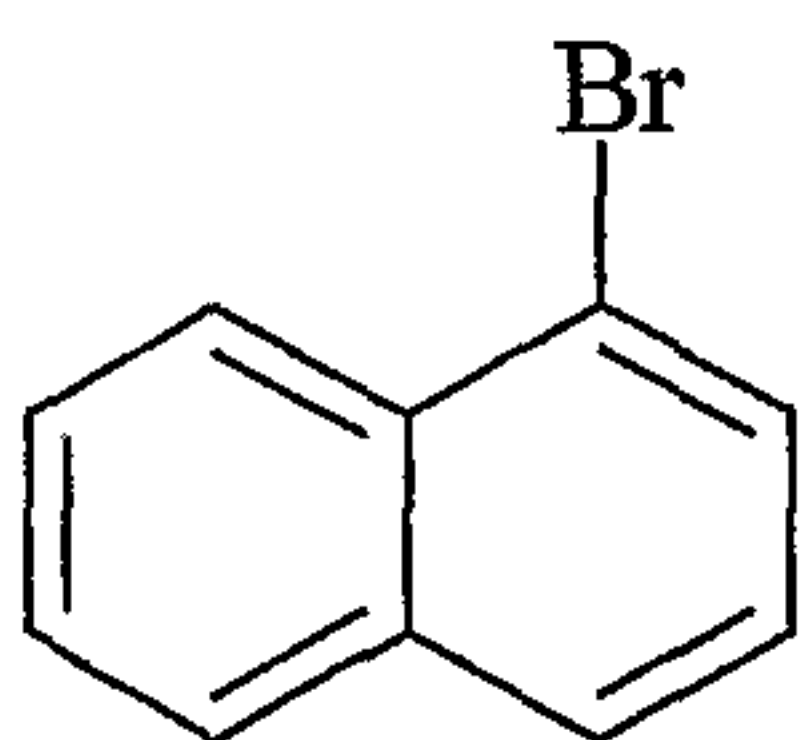
T_1 , T_2 , T_3 , T_4 et T_5 représentant indépendamment les uns des autres un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 20 atomes de carbone ou un groupe aryle comprenant de 6 à 30 atomes de carbone, ou un groupe fonctionnel notamment choisi parmi NO_2 , CN , COOR , OR , COR , NHCOR , NRR'' , SO_2R , I, Br, R et R'' représentant indépendamment l'un de l'autre un groupe alkyle comprenant de 1 à 20 atomes de carbone ou un groupe aryle comprenant de 6 à 30 atomes de carbone,



5

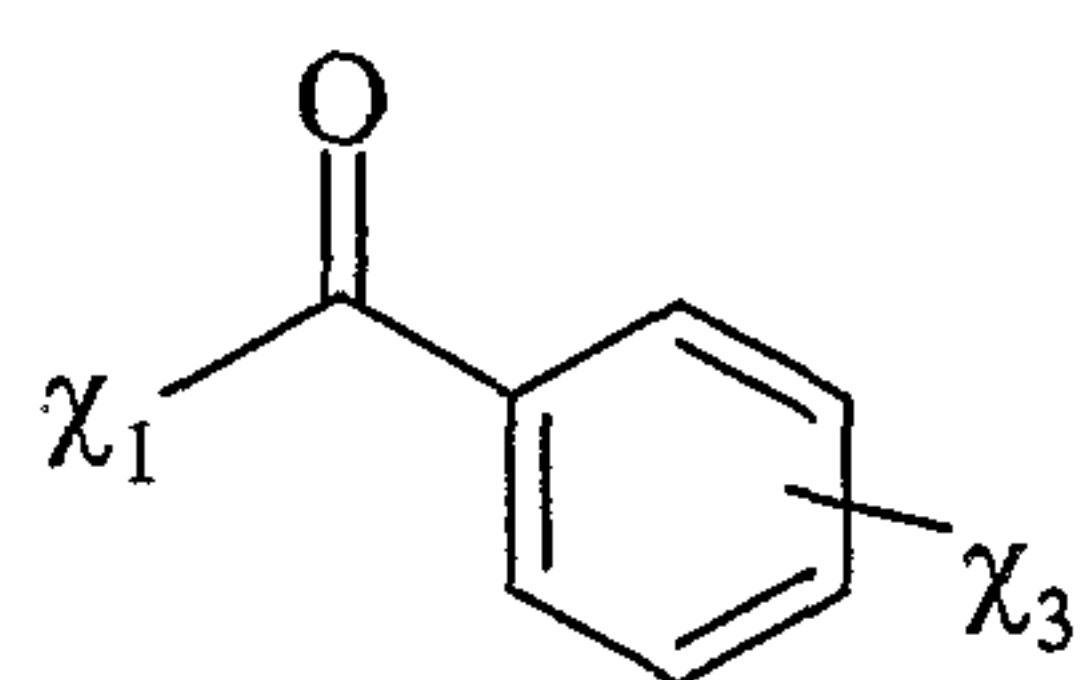


10



– F'₁ répond à la formule suivante :

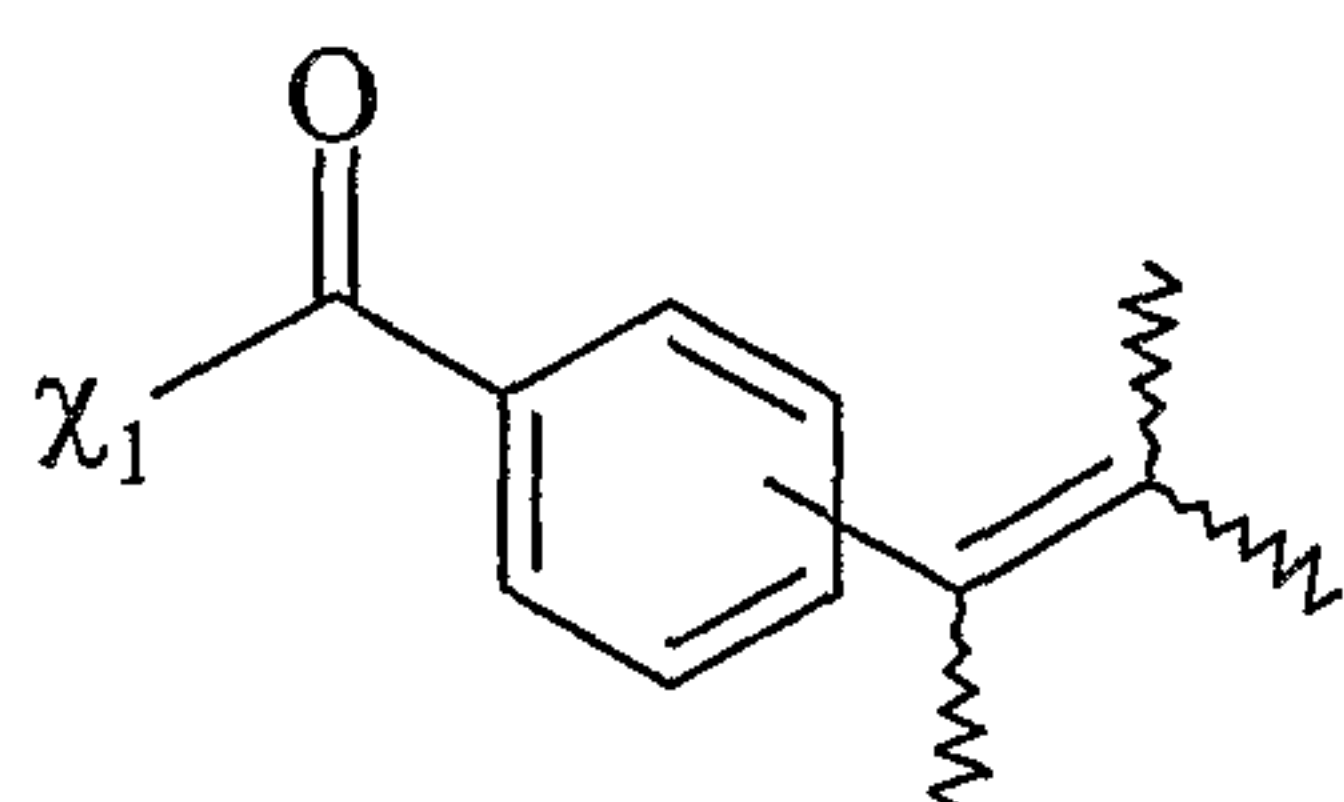
15



χ_1 et χ_3 étant tels que définis ci-dessus,

– F'₂ répond à la formule suivante :

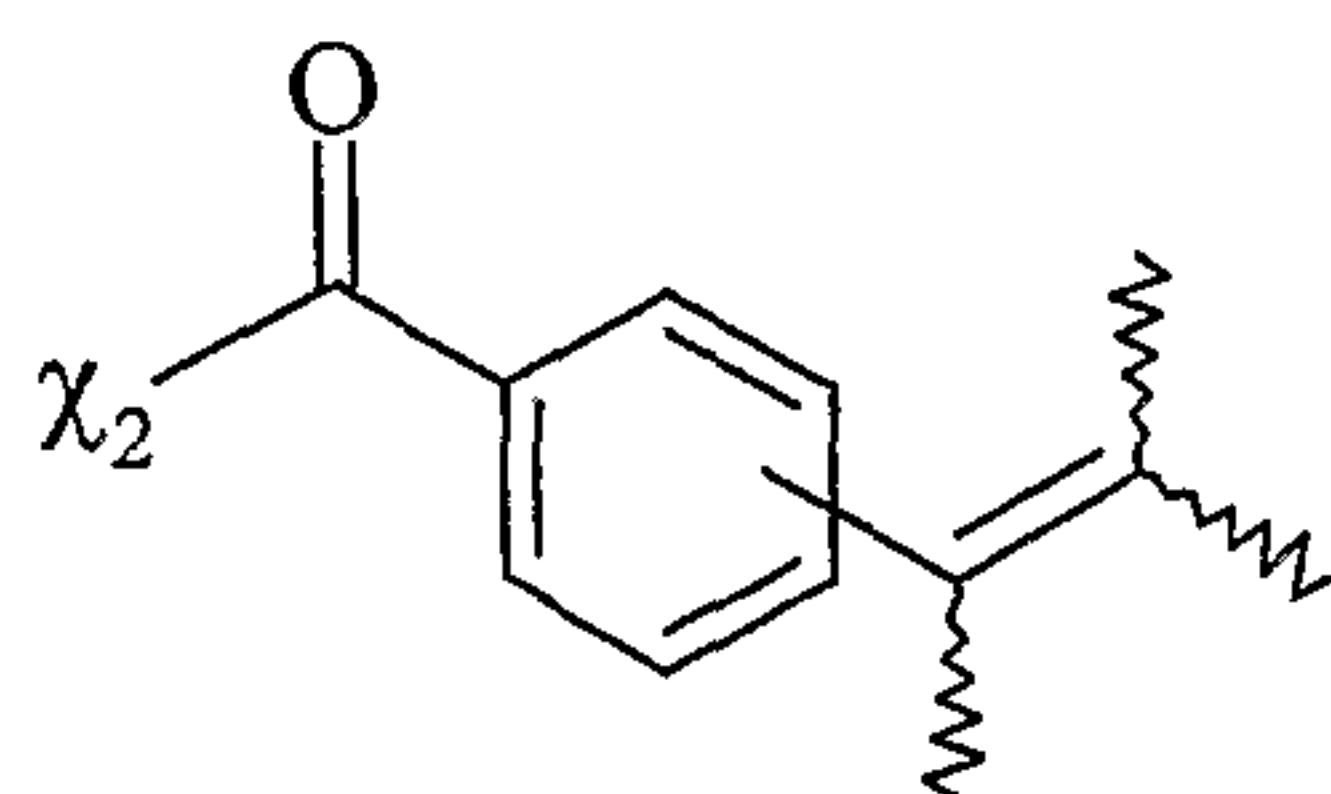
20



χ_1 étant tel que défini ci-dessus,

G' répondant à la formule suivante :

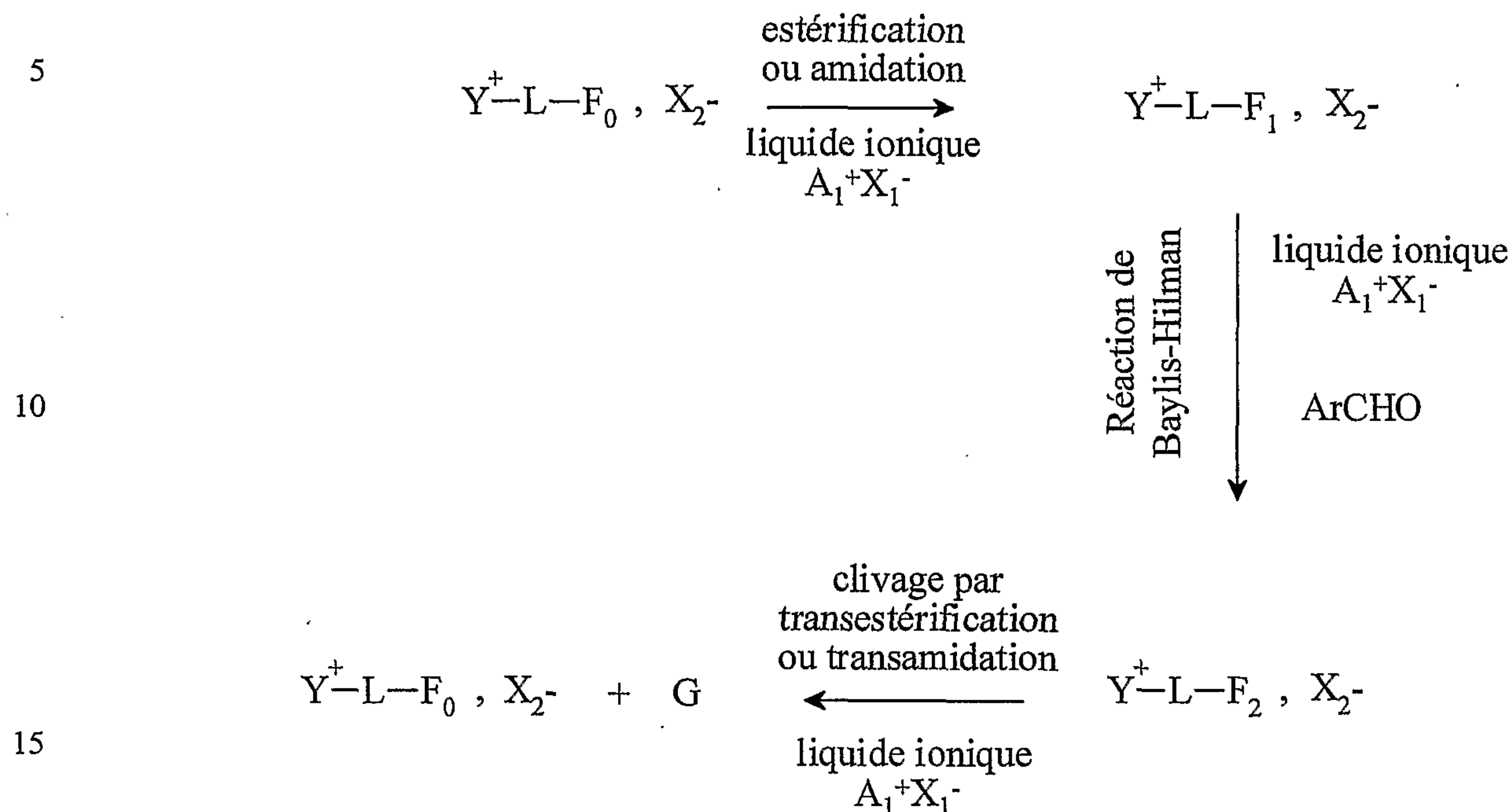
25



χ_2 étant tel que défini ci-dessus.

30

La présente invention concerne l'utilisation telle que définie ci-dessus, pour la mise en œuvre de la réaction de Baylis-Hilman, selon le schéma réactionnel suivant :



Y^+ représentant un cation onium tel que défini ci-dessus, et étant de préférence un cation triméthylalkylammonium, triéthylalkylammonium ou tributylalkylphosphonium,

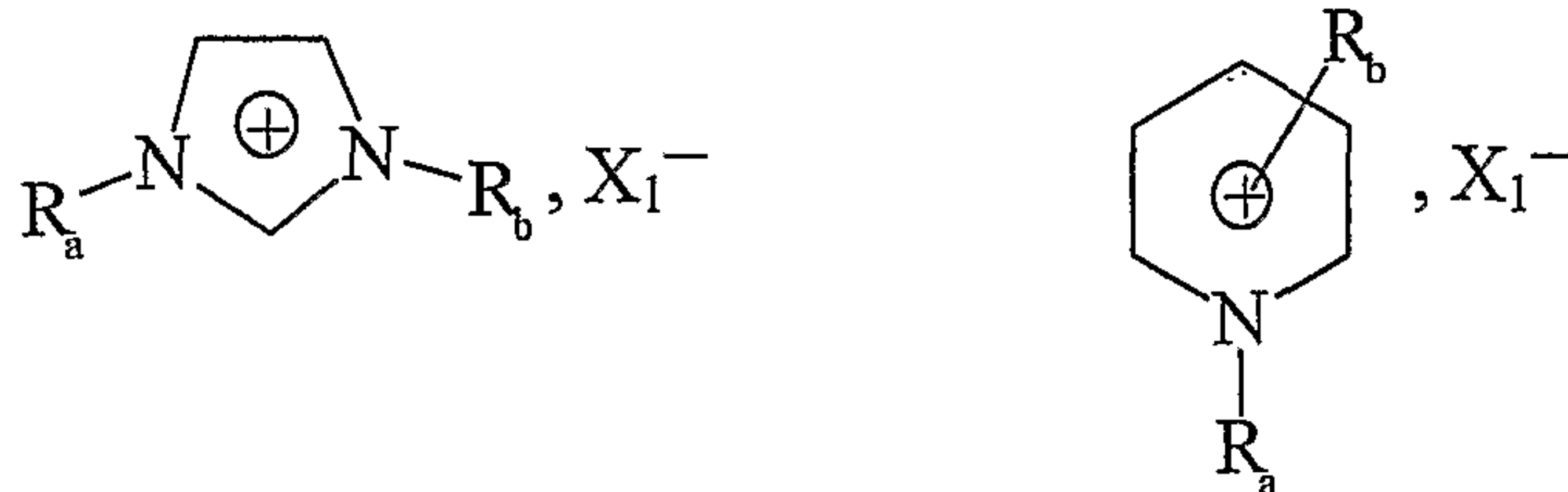
L représentant un bras, notamment un groupe alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aralkyle éventuellement fonctionnel, comprenant de 6 à 30 atomes de carbone, et étant de préférence un groupe alkyle linéaire de préférence un groupe alkyle linéaire de type $(CH_2)_r$, r variant de 1 à 20, et de préférence de 3 à 6,

X_2^- étant tel que défini ci-dessus, et étant notamment BF_4^- , PF_6^- , NTf_2^- , $CF_3SO_3^-$, Cl^- , Br^- , I^- , $CH_3CO_2^-$ ou $CF_3CO_2^-$,

le liquide ionique $A_1^+X_1^-$ étant notamment de la forme :



30

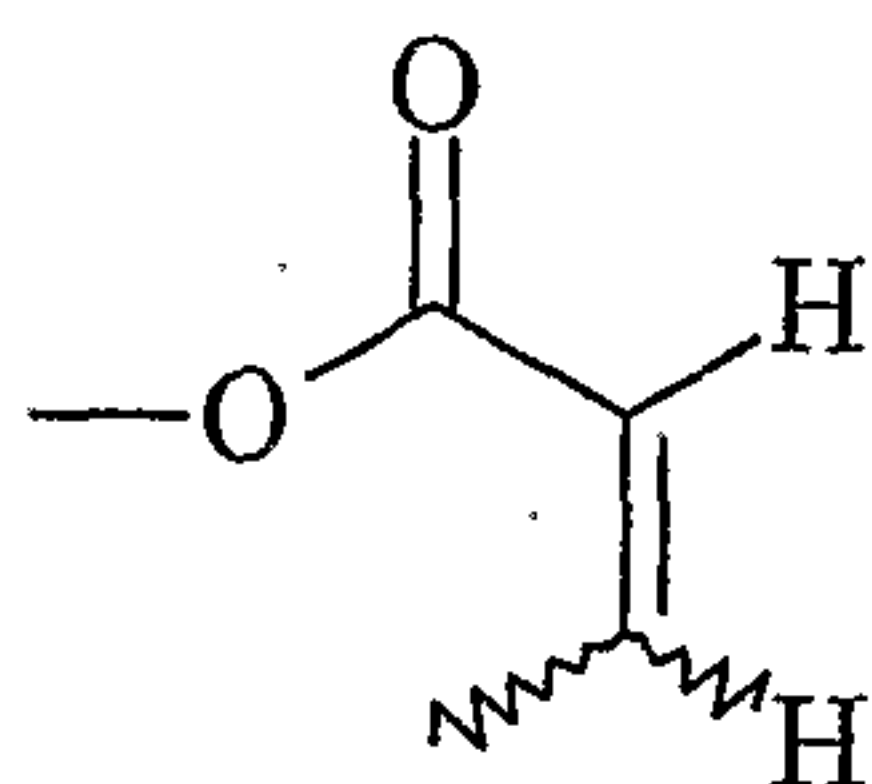


R_a et R_b étant tels que définis ci-dessus, et représentant de préférence des groupes alkyle comprenant de 1 à 20 atomes de carbone,

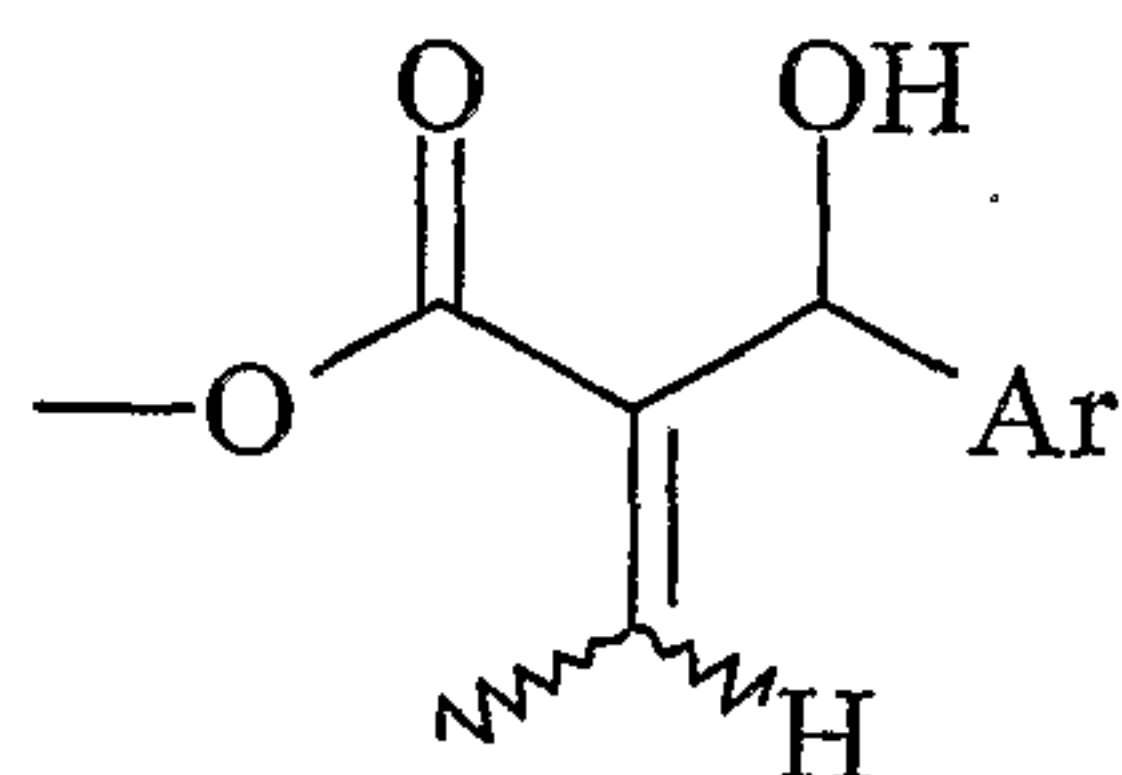
X_1^- étant choisi parmi : BF_4^- , PF_6^- , NTf_2^- , Cl^- , Br^- , CH_3COO^- , $CF_3CO_2^-$, $CF_3SO_3^-$, BR_4^- , R étant tel que défini ci-dessus,

les fonctions F_0 , F_1 et F_2 étant telles que définies ci-dessous :

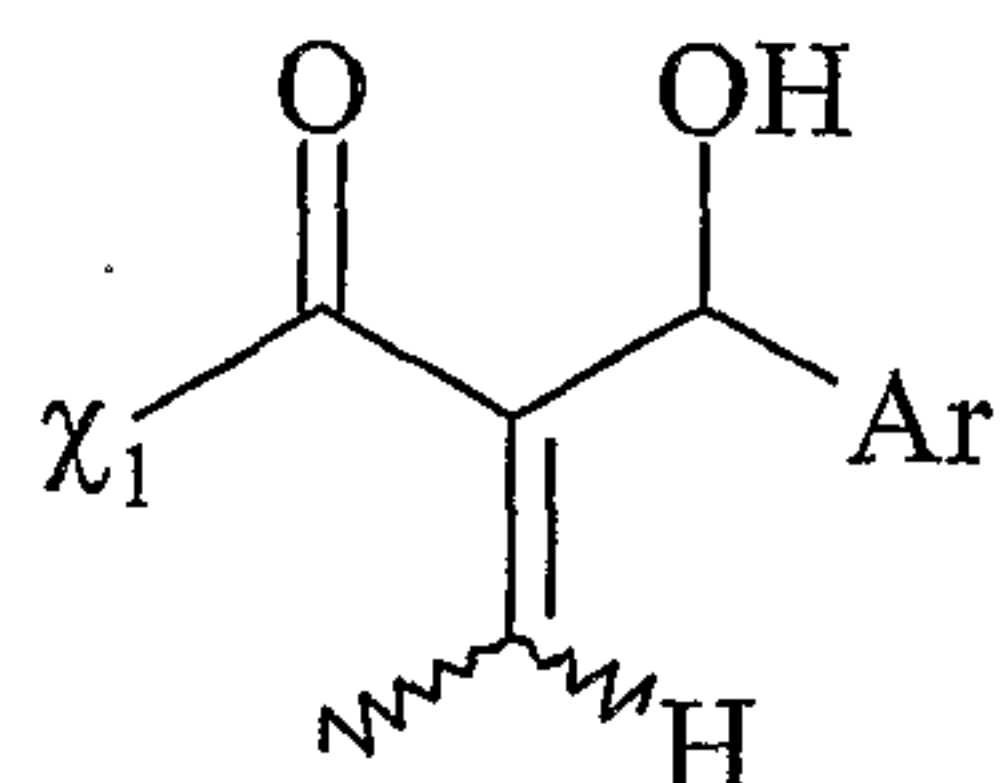
- F_0 représente un groupe -OH,
- F_1 répond à la formule suivante :



- F_2 répond à la formule suivante :



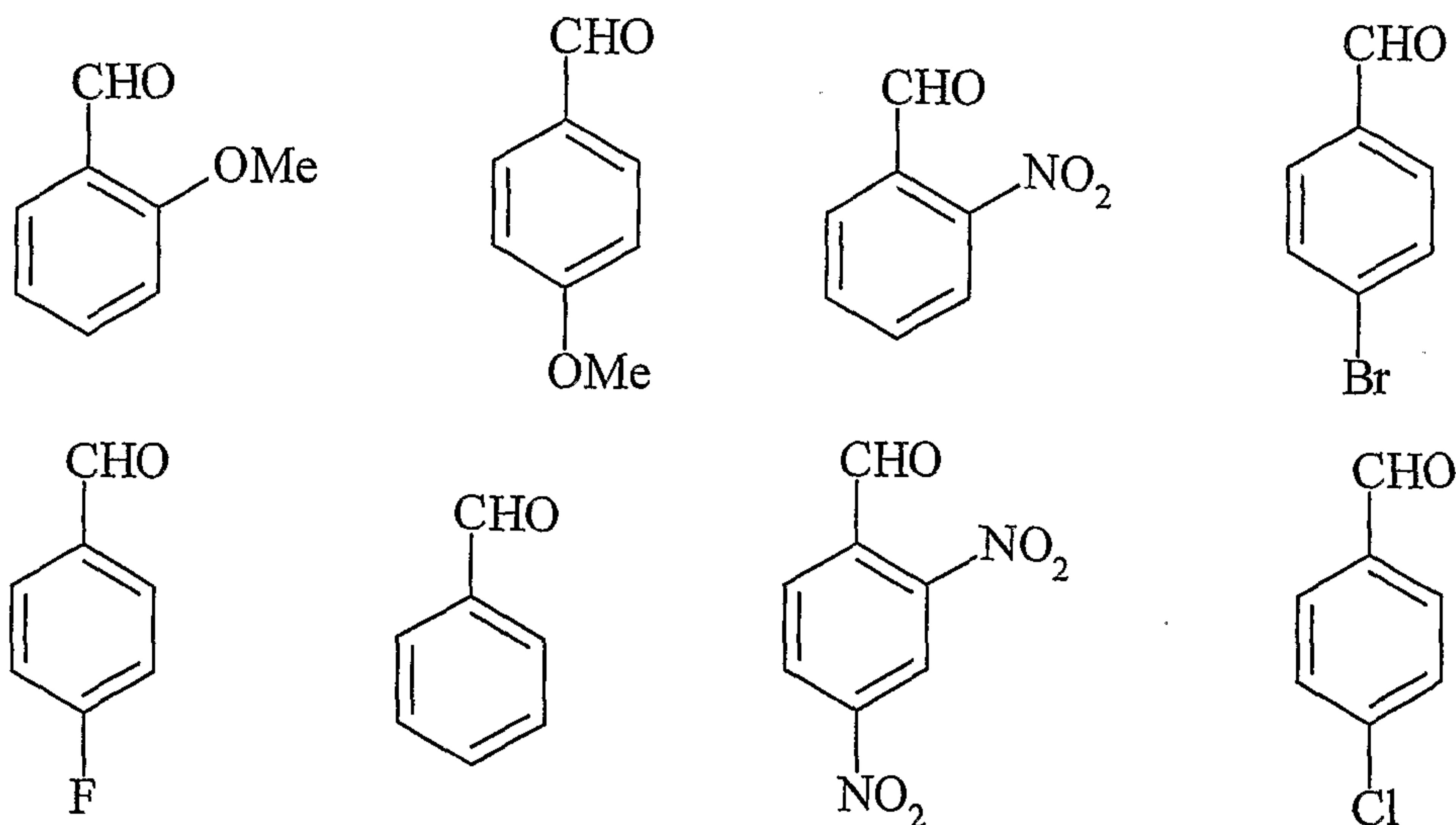
G répondant à la formule suivante :



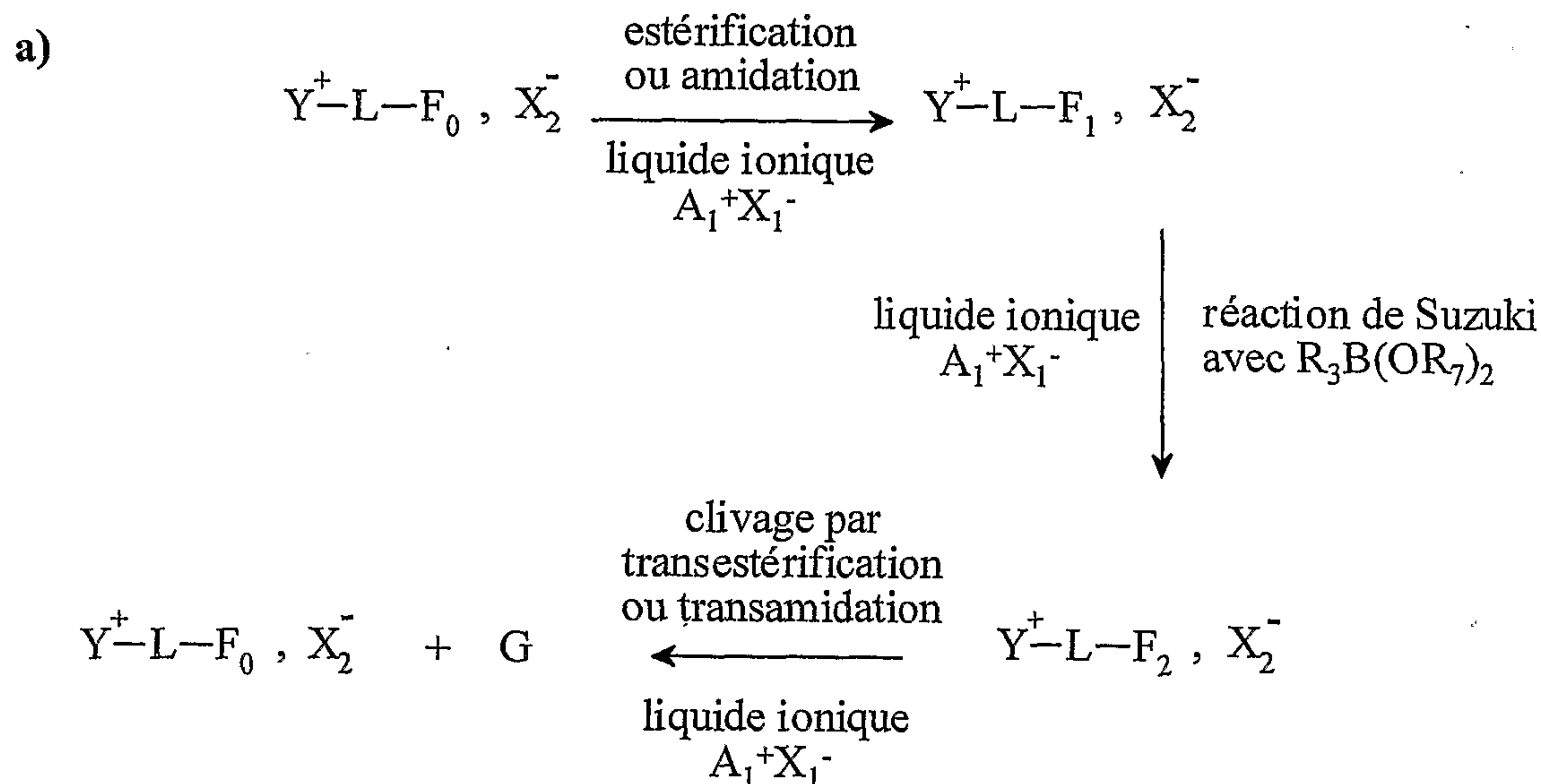
χ_1 représentant un groupe -OH, ou un groupe -OR_g, R_g représentant un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 20 atomes de carbone,

Ar représentant un groupe aromatique ou hétéroaromatique, substitué ou non,

ArCHO étant notamment choisi parmi :



La présente invention concerne l'utilisation telle que définie ci-dessus, pour la mise en œuvre du couplage de Suzuki, selon l'un des schémas réactionnels suivants :



R_3 étant choisi parmi les groupes aryle, hétéroaryle, éthényle, diényle, allyle, éthylnyle, substitués ou non, comprenant de 2 à 30 atomes de carbone,

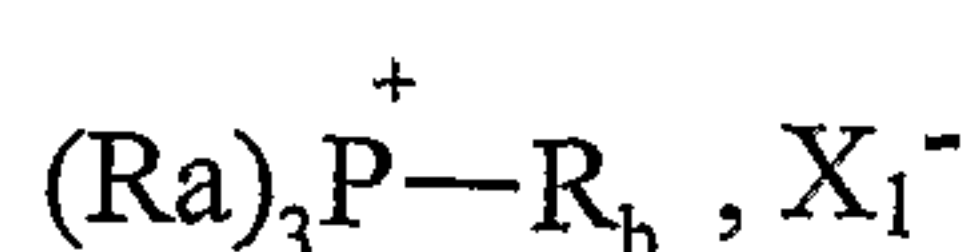
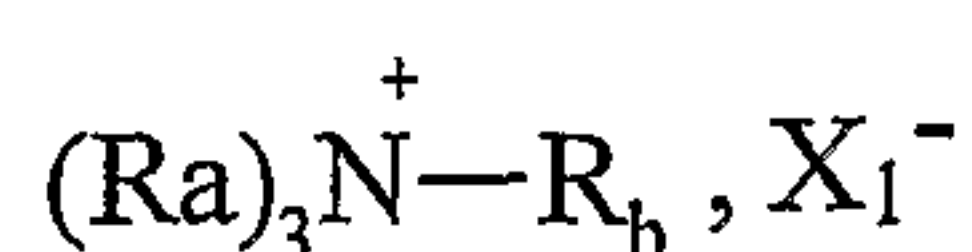
R_7 représentant un groupe alkyle, ramifié ou linéaire ou un groupe cycloalkyle comprenant de 1 à 12 atomes de carbone,

Y^+ représentant un cation onium tel que défini ci-dessus, et étant de préférence un cation triméthylalkylammonium, triéthylalkylammonium ou tributylalkylphosphonium,

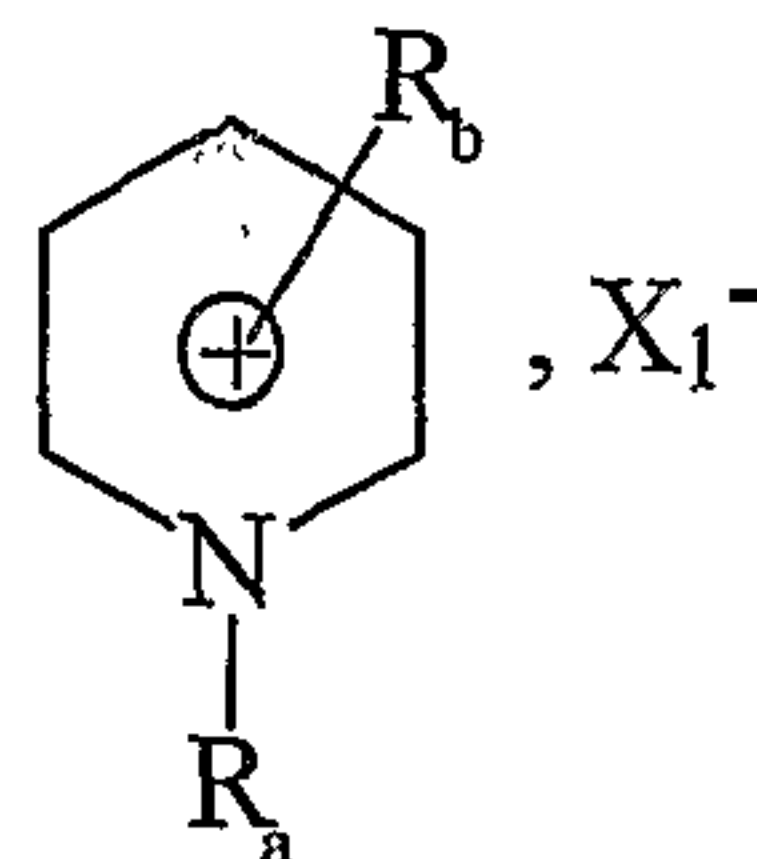
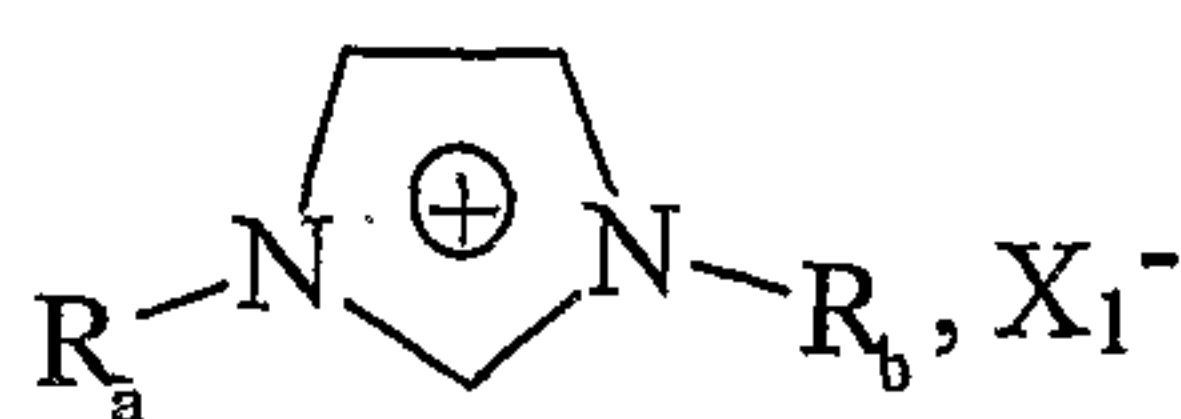
L représentant un bras, notamment un groupe alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aralkyle éventuellement fonctionnel comprenant de 6 à 30 atomes de carbone, et étant de préférence un groupe alkyle linéaire de préférence un groupe alkyle linéaire de type $(\text{CH}_2)_r$, r variant de 2 à 20, et de préférence de 3 à 6,

X_2^- étant tel que défini ci-dessus, et étant notamment NTf_2^- , BF_4^- , PF_6^- , Cl^- , Br^- , CH_3COO^- , CF_3CO_2^- , CF_3SO_3^- , BR_4^- , R étant tel que défini ci-dessus,

le liquide ionique A_1^+X_1^- étant notamment de la forme :



31



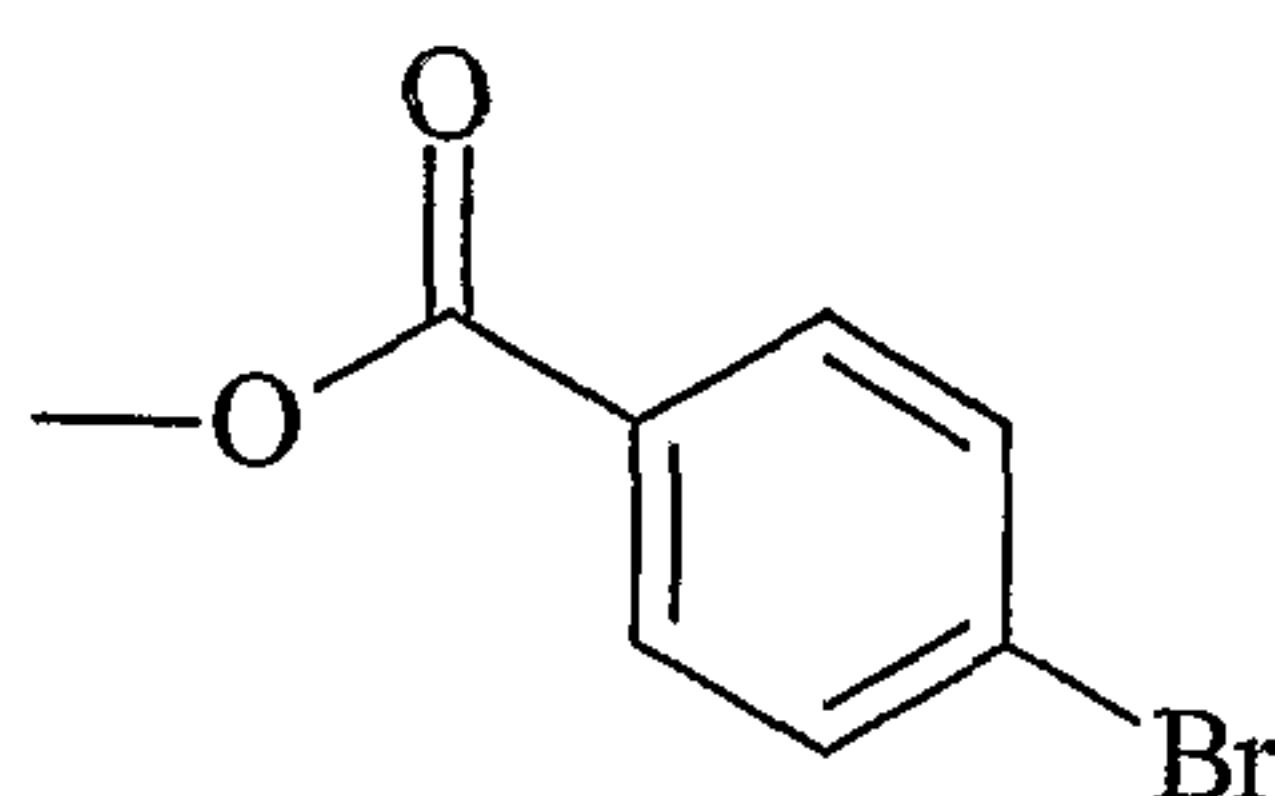
5 R_a et R_b étant tels que définis ci-dessus, et représentant de préférence des groupes alkyle comprenant de 1 à 20 atomes de carbone,

X_1^- étant choisi parmi : BF_4^- , PF_6^- , NTf_2^- , Cl^- , Br^- , CH_3COO^- , $CF_3CO_2^-$, $CF_3SO_3^-$, BR_4^- , R étant tel que défini ci-dessus,

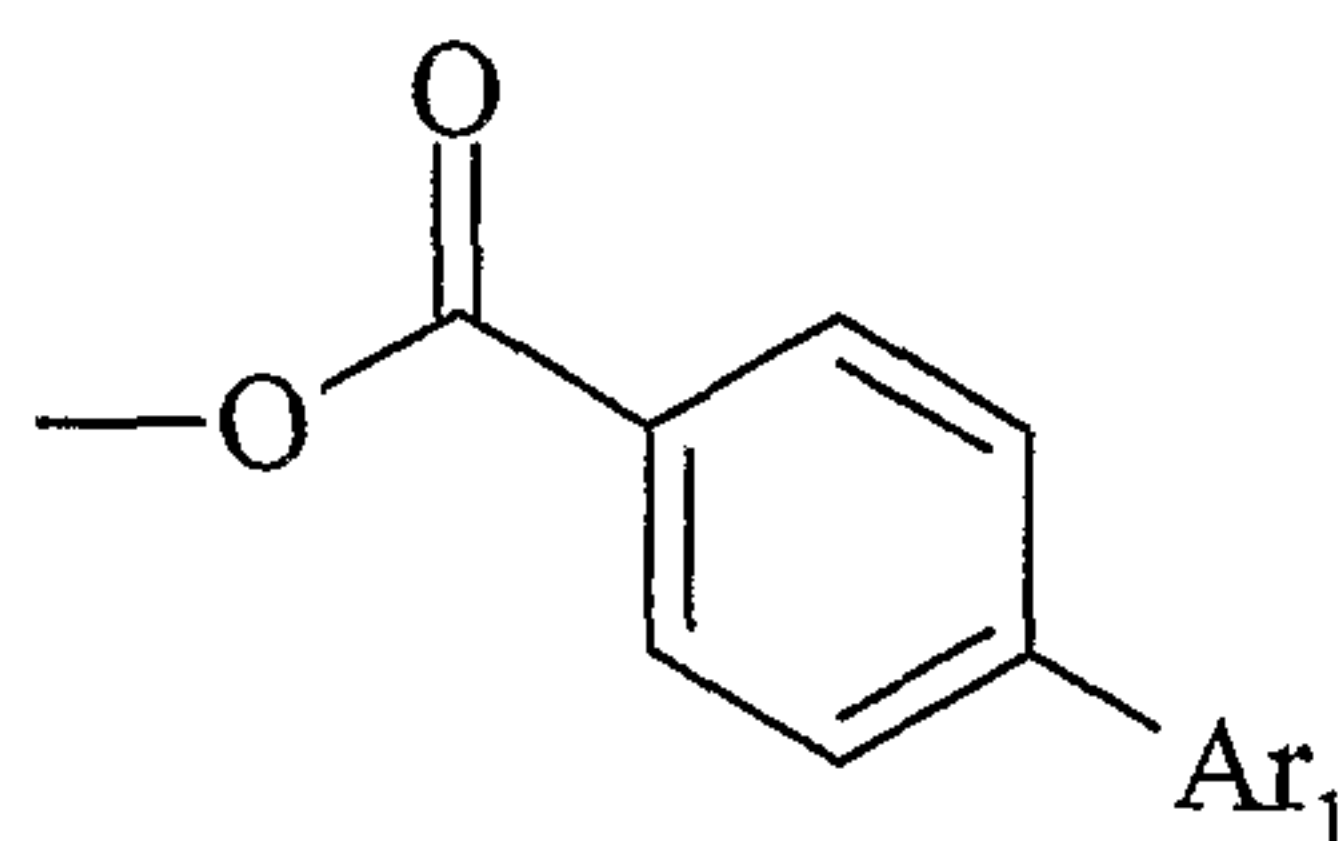
10 les fonctions F_0 , F_1 et F_2 étant telles que définies ci-dessous :

– F_0 est de la forme $-\chi_1H$, χ_1 représentant un atome d'oxygène ou un groupe $-NR_f$, R_f correspondant à un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle comprenant de 6 à 30 atomes de carbone,

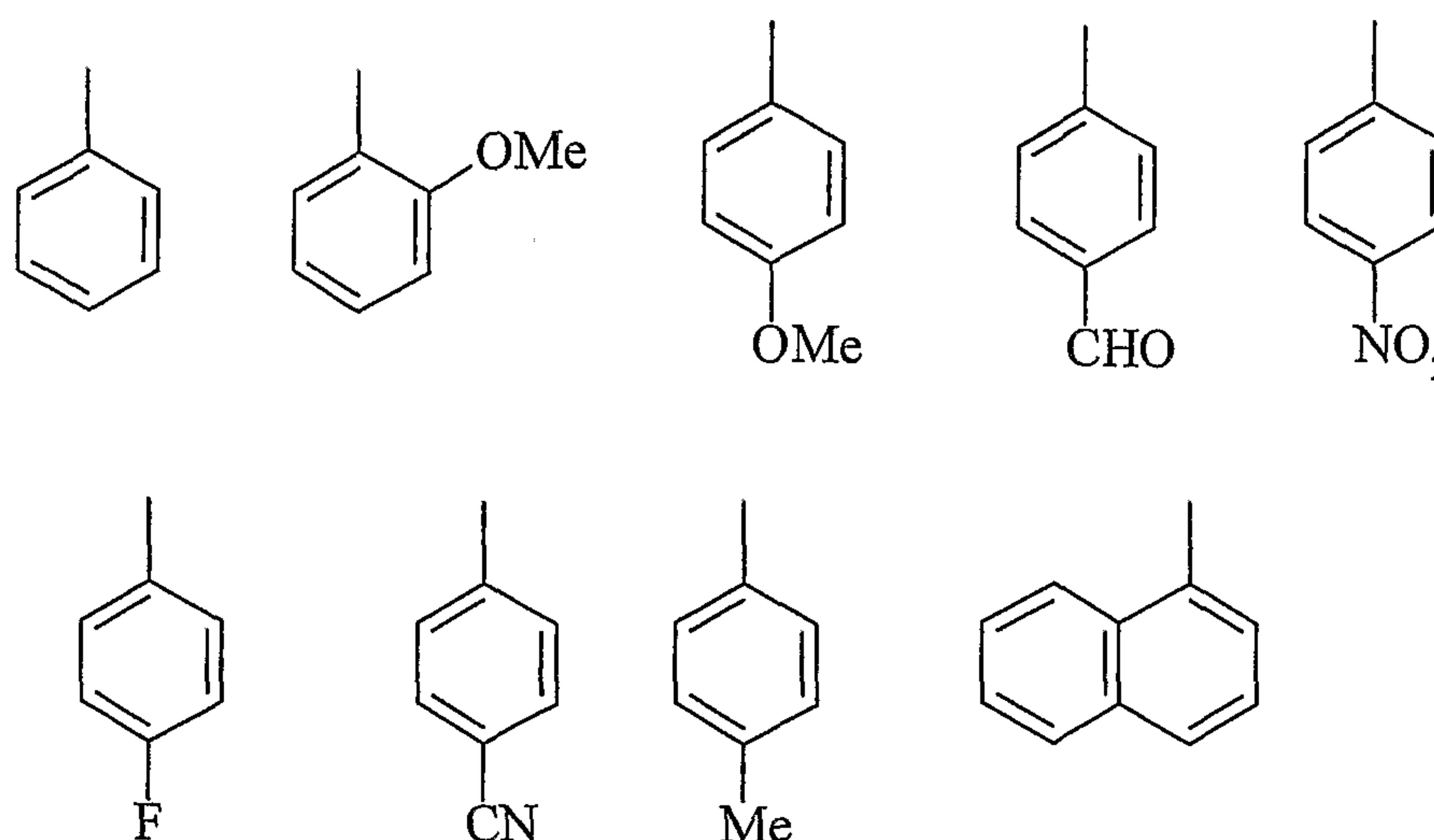
15 – F_1 est de la forme $-R_e-\chi$, R_e représentant un groupe aromatique ou hétéroaromatique comprenant de 6 à 30 atomes de carbone, χ représentant un groupe partant choisi de préférence parmi Cl , Br , I , OTf , $O-CO_2R^5$ ou OSO_3-R^5 , R^5 représentant un groupe alkyle comprenant de 1 à 10 atomes de carbone ou un groupe aralkyle comprenant de 6 à 30 atomes de carbone, F_1 répondant de préférence à la formule suivante :



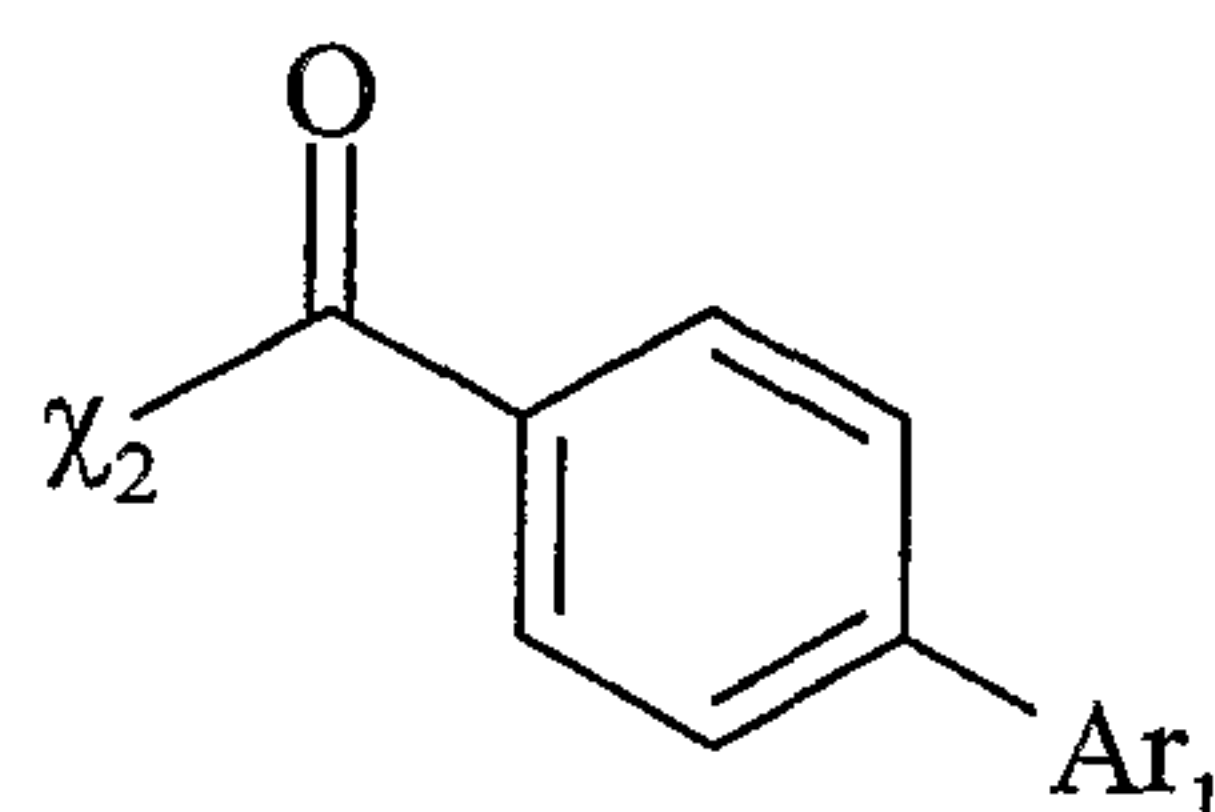
20 – F_2 est de la forme $-R_e-R_2$, R_e étant tel que défini ci-dessus et R_2 étant choisi parmi les groupes aryle, hétéroaryle, éthényle, diényle, allyle, éthynyle, substitués ou non, comprenant de 2 à 30 atomes de carbone, F_2 répondant de préférence à la formule suivante :



Ar₁ représentant un groupe aromatique choisi de préférence parmi :

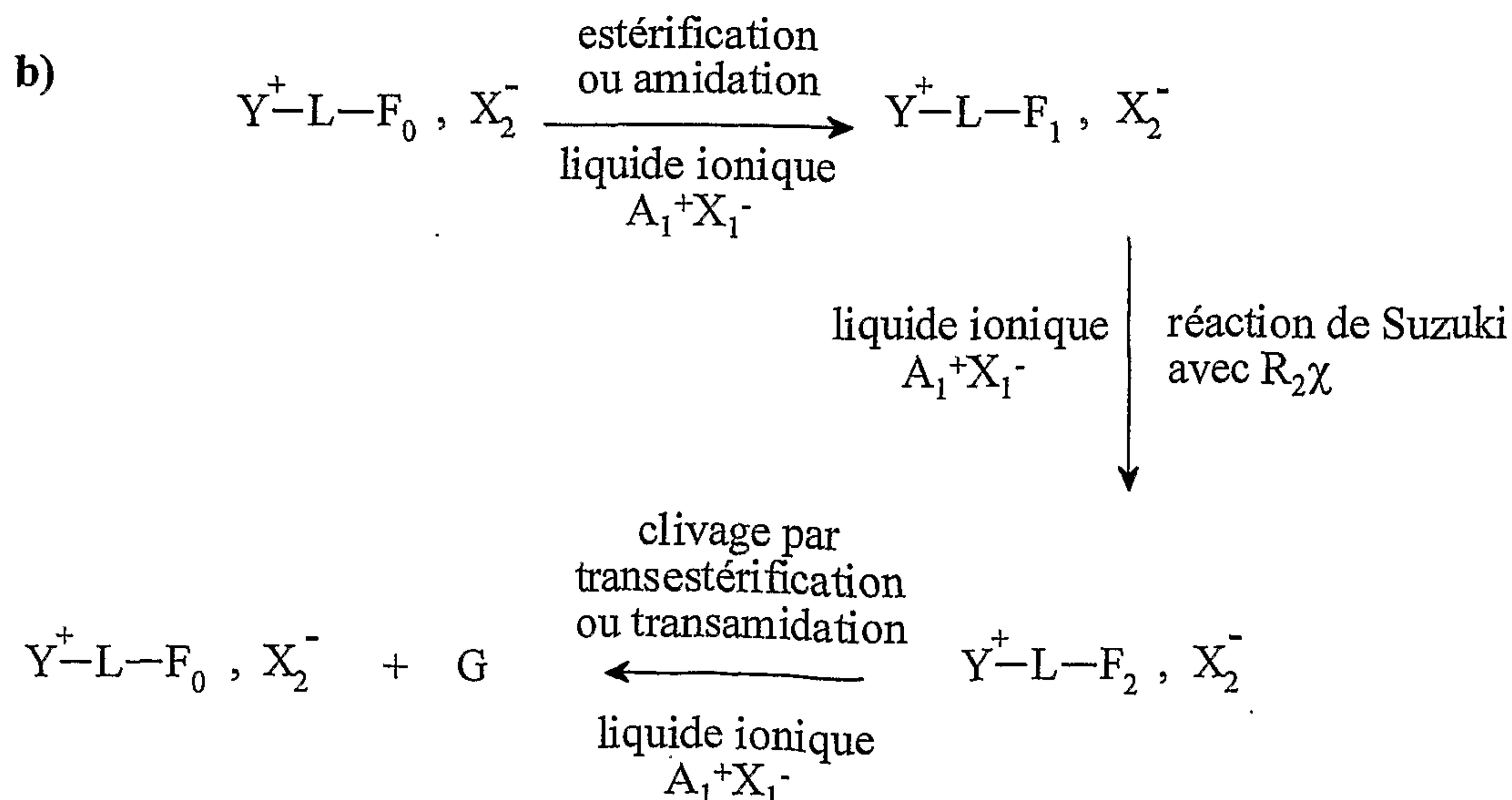


la molécule G étant de la forme R₂-R₃, R₂ et R₃ étant tels que définis ci-dessus, et répond notamment à la formule suivante :

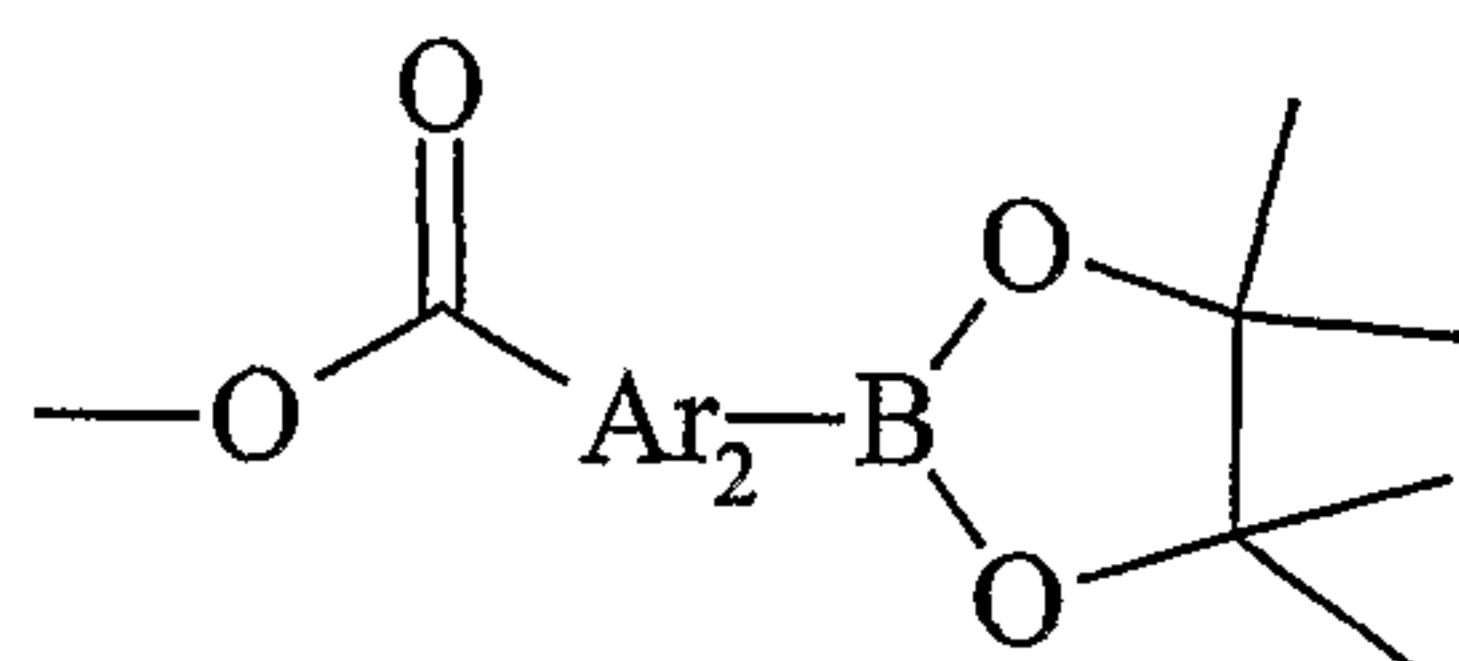


dans laquelle χ_2 représente soit un groupe -OR_g, R_g représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle comprenant de 1 à 20 atomes de carbone, soit un groupe -NR_hR_u, R_h et R_u représentant indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe alkyle comprenant de 1 à 20 atomes de carbone ou un groupe aryle comprenant de 6 à 30 atomes de carbone,

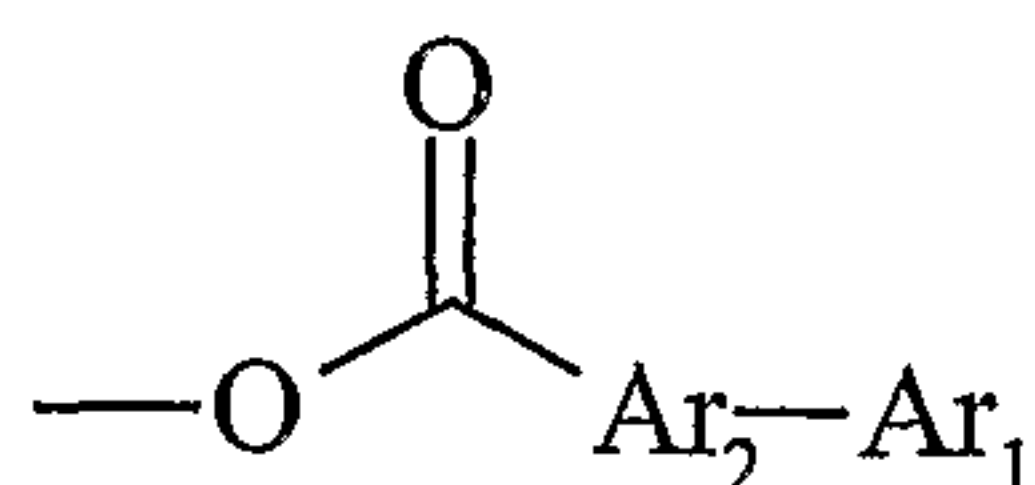
Ar₁ est tel que défini ci-dessus,



correspondant à un groupe aryle comprenant de 6 à 30 atomes de carbone, hétéroaryle comprenant de 4 à 20 atomes de carbone, éthényle comprenant de 2 à 20 atomes de carbone, diényle comprenant de 3 à 20 atomes de carbone, allyle comprenant de 3 à 20 atomes de carbone, éthyne comprenant de 2 à 20 atomes de carbone, substitués ou non, F₁ répondant de préférence à la formule suivante :



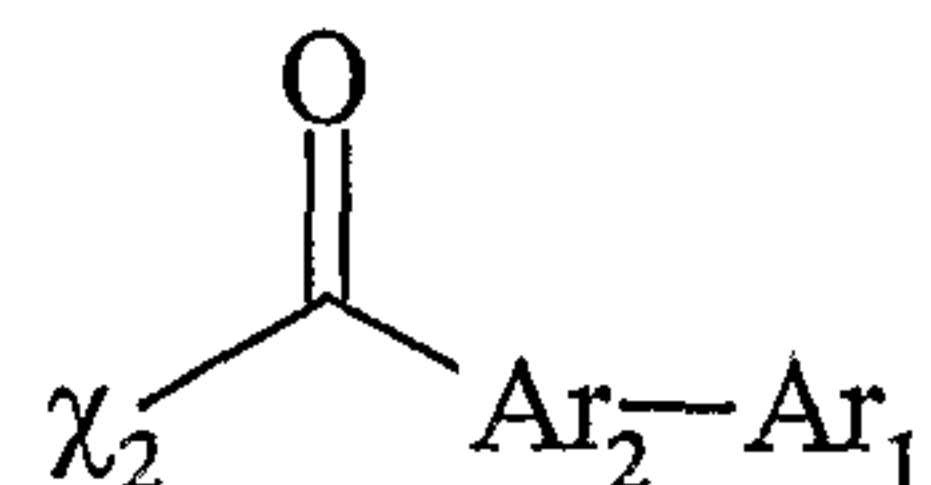
– F_2 est de la forme $-R_q - R_e$, R_q et R_e étant tels que définis ci-dessus, F_2 répondant de préférence à la formule suivante :



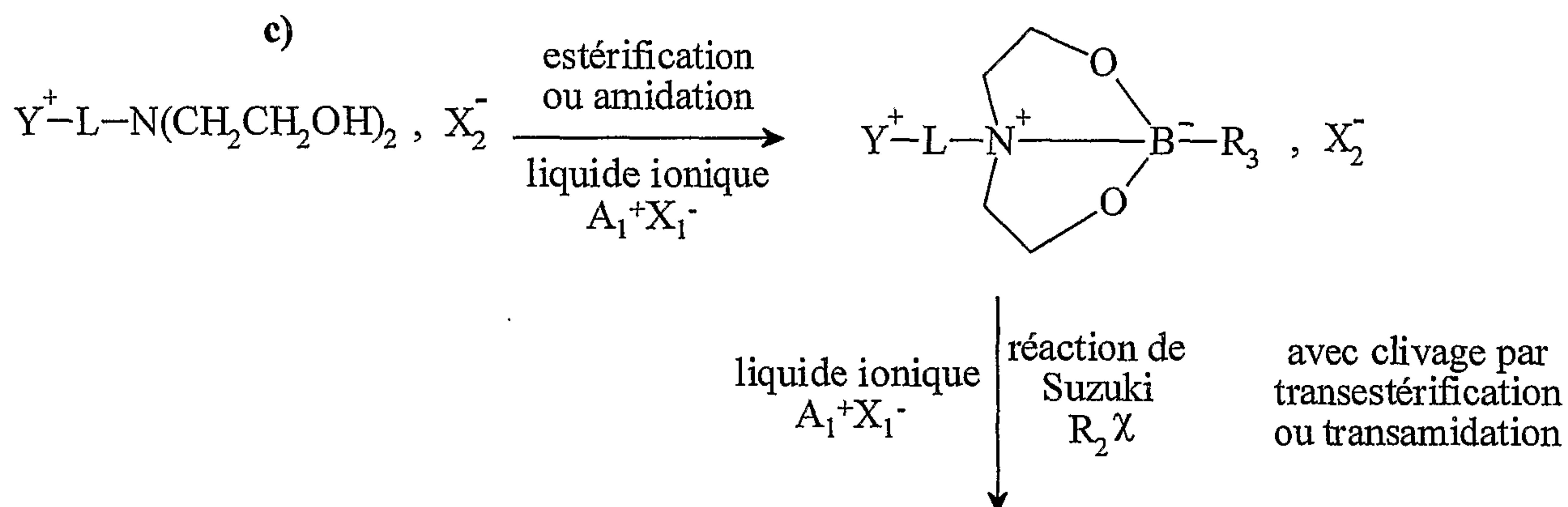
Chemical structures of 10 aromatic compounds are shown:

- Toluene (Cc1ccccc1)
- Anisole (COc1ccccc1)
- 1,4-Dimethoxybenzene (COc1ccc(OC)cc1)
- Benzaldehyde (O=Cc1ccccc1)
- Nitrobenzene ([O-][N+](=O)c1ccccc1)
- Fluorobenzene (Fc1ccccc1)
- Benzonitrile (N#Cc1ccccc1)
- Toluene (Cc1ccccc1)
- Naphthalene (c1ccc2ccccc2c1)
- Toluene (Cc1ccccc1)

la molécule G étant de la forme R_2-R_3 , R_2 et R_3 étant tels que définis ci-dessus, et répondant notamment à la formule suivante :

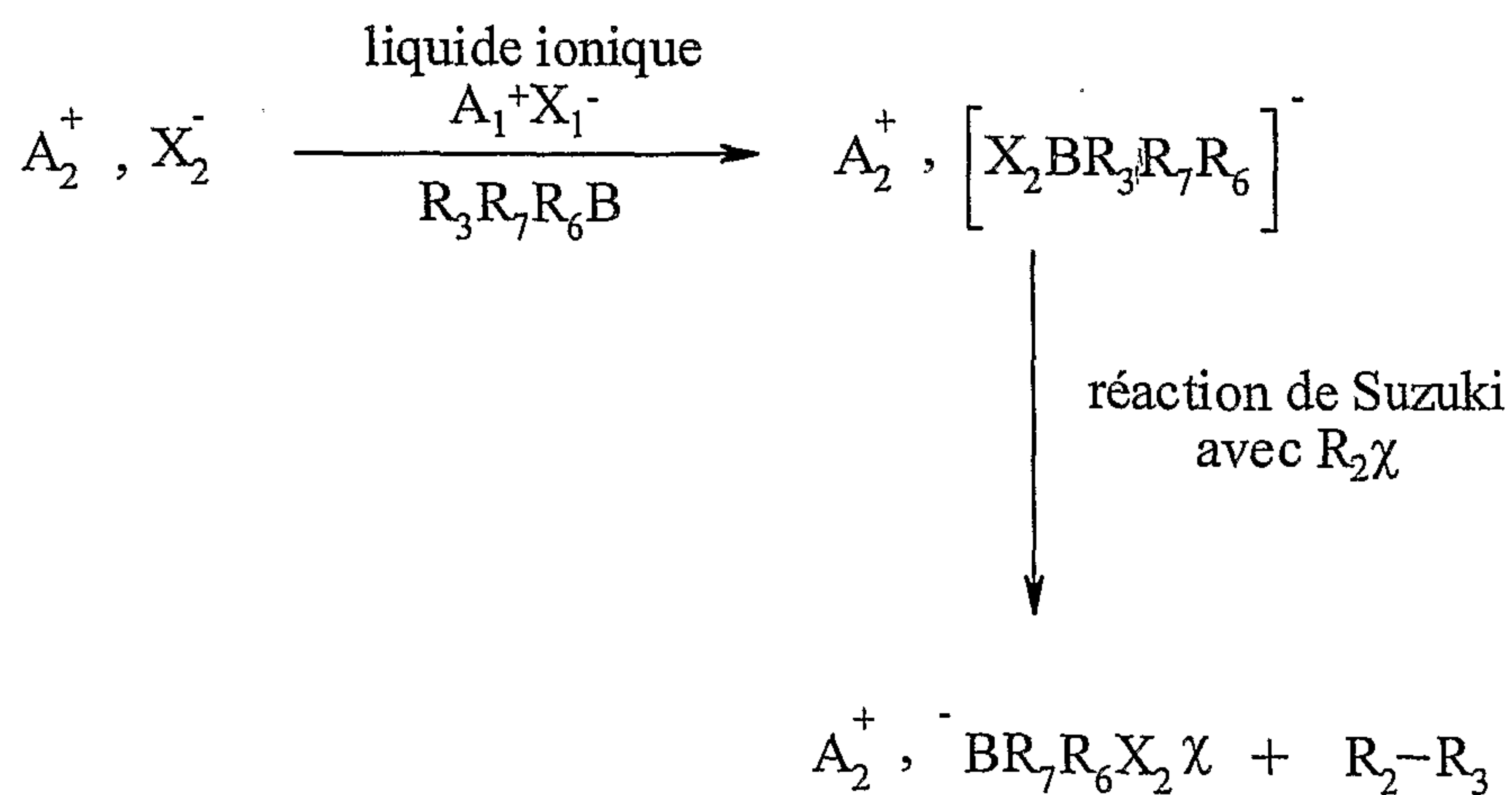


dans laquelle χ_2 , Ar_1 et Ar_2 sont tels que définis ci-dessus,



Y^+ , L , X_2^- , $\text{A}_1^+ \text{X}_1^-$, R_2 et R_3 étant tels que définis ci-dessus, R_3 étant de préférence un groupe phényle,

d)



A_2^+ étant un cation ammonium $(R_a)_3N^+R_b$ ou phosphonium $(R_a)_3P^+R_b$, de préférence tétrabutylammonium et tétraméthylammonium, R_a et R_b étant tels que définis ci-dessus,

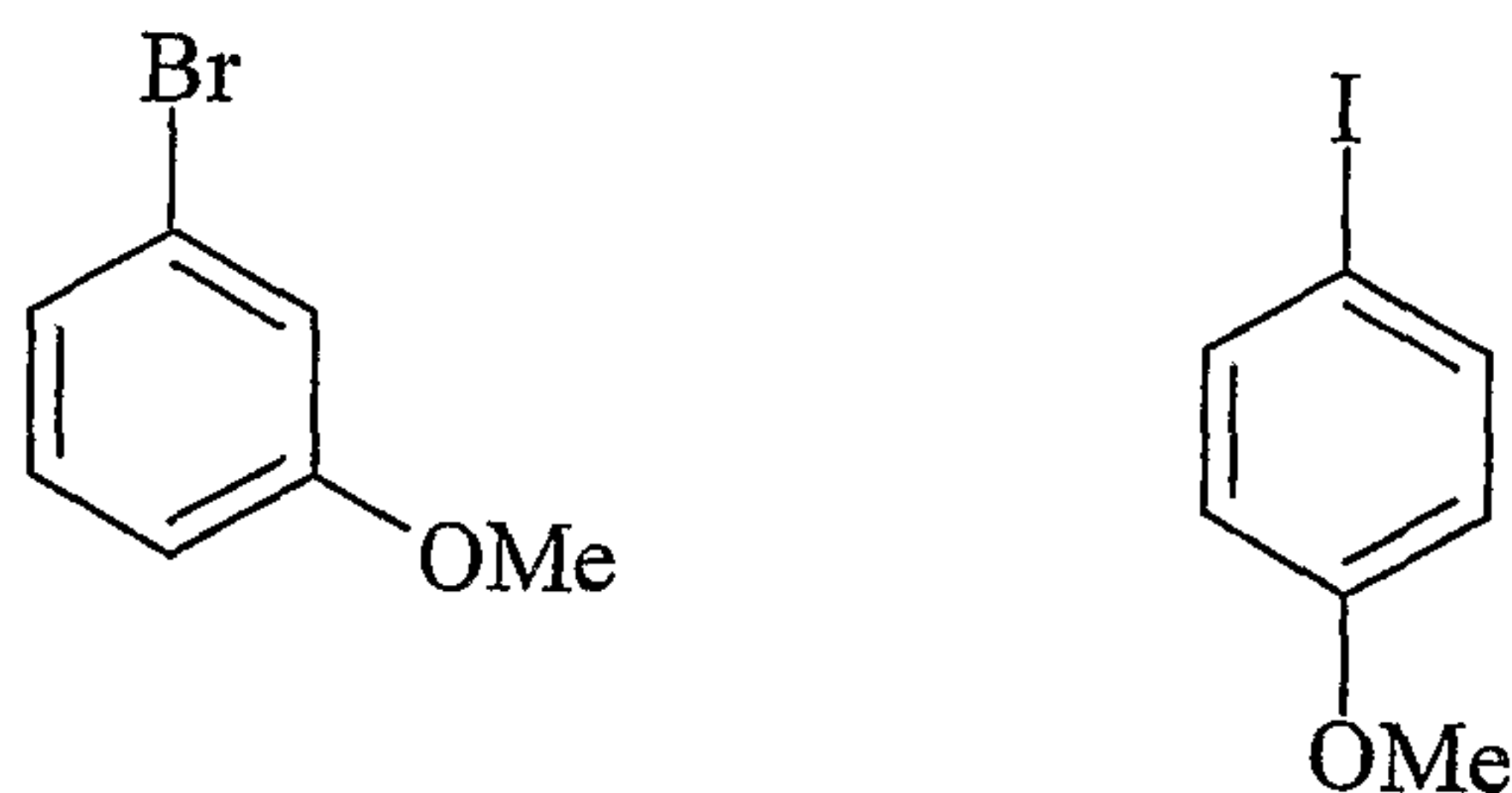
X_2^- étant notamment choisi parmi OH^- , F^- , CN^- , R_sO^- , R_sS^- , de préférence OH^- ou F^- , R_s représentant un groupe alkyle comprenant de 1 à 20 atomes de carbone ou un groupe aryle comprenant de 6 à 30 atomes de carbone,

R_3 et R_4 étant tels que définis ci-dessus,

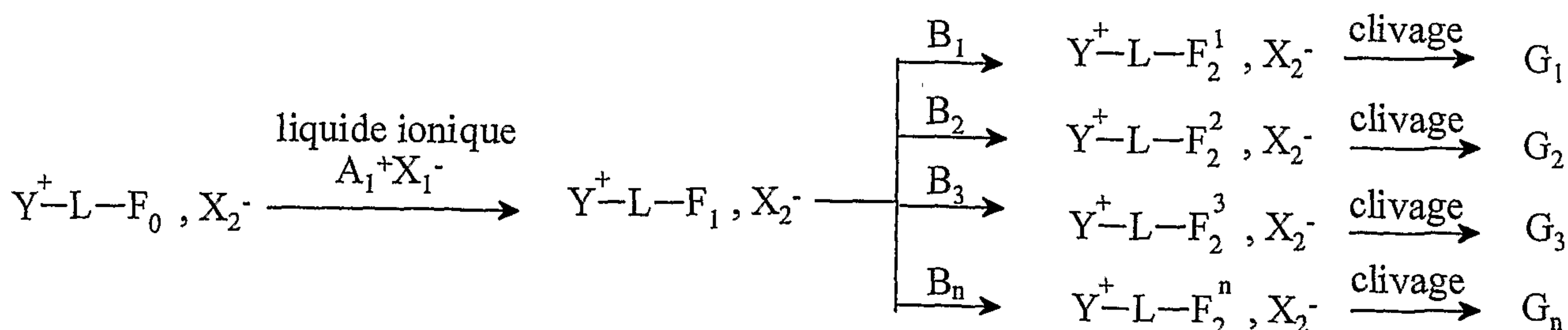
R_6 et R_7 représentant indépendamment l'un de l'autre un groupe alkyle comprenant de 1 à 20 atomes de carbone ou un groupe aryle comprenant de 6 à 30 atomes de carbone,

la molécule borée de formule $R_3R_7R_6B$ étant un trialkyle ou aryle borane, le groupe alkyle comprenant de 1 à 20 atomes de carbone et le groupe aryle comprenant de 6 à 30 atomes de carbone, un acide ou ester borinique, de préférence un acide ou ester borinique choisi comme étant l'acide phényl boronique,

R_2 et χ sont tels que définis précédemment, $R_2\chi$ correspondant de préférence à un halogénure d'aryle choisi parmi :



La présente invention concerne également l'utilisation telle que définie ci-dessus, pour la synthèse de banques de molécules selon la technique de synthèse parallèle, selon le schéma suivant :



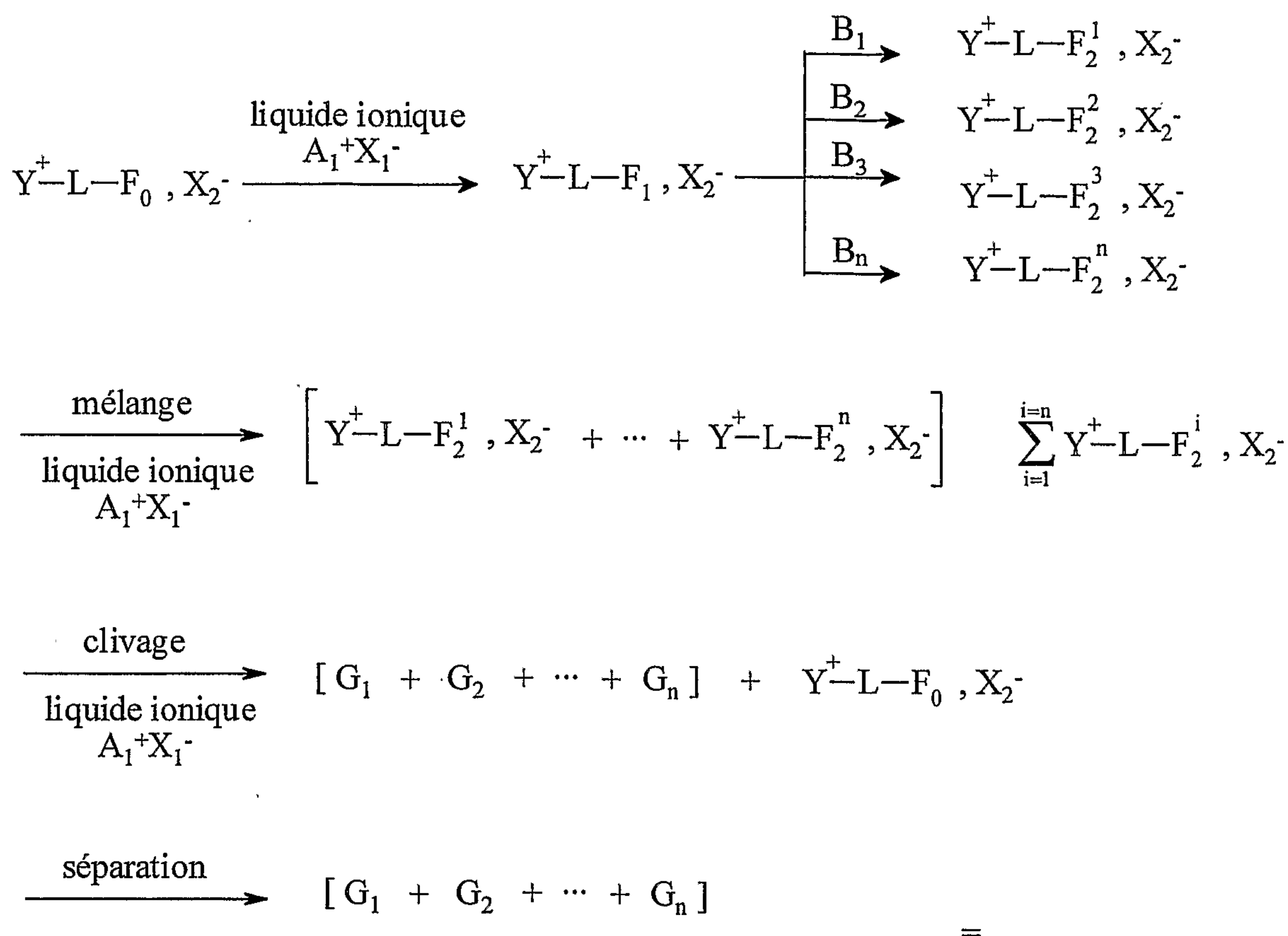
caractérisée en ce que le sel fonctionnalisé Y^+-L-F_1 , X_2^- dans le liquide ionique A_1^+ , X_1^- est séparé en n parties sensiblement égales, n variant de 2 à 1024, et en ce que chacune de ces parties est ensuite transformée selon une réaction de synthèse organique, de préférence une réaction de couplage de Heck ou de Suzuki, à l'aide chacune d'un réactif différent B_i pour donner n solutions contenant chacune un composé défini $Y^+-L-F_2^i$, X_2^- , F_2^i représentant une fonction choisie parmi les fonctions telles que définies ci-dessus, i variant de 1 à n, chaque solution étant traitée pour libérer les molécules G_i , i variant de 1 à n, qui sont chacune isolées et purifiées, constituant une banque de molécules.

La technique de synthèse parallèle consiste à préparer en parallèle et simultanément des banques de produits uniques parfaitement identifiés à raison d'un produit par réacteur ou par puits, après une séquence de réactions effectuées avec des réactifs propres à chaque produit préparé.

L'expression "sensiblement égales" désigne une partition en volumes égaux, aux erreurs d'expérience près.

L'expression "banque de molécules" désigne un ensemble de produits tous identifiés, non mélangés, chacun d'entre eux étant disposé dans un contenant qui lui est propre. Ce type de banque de molécules résulte de la synthèse parallèle. Cette expression peut également désigner un mélange de produits identifiés par les techniques d'analyse à la disposition des chimistes et résultant de la réaction d'un mélange de réactifs avec un seul produit ou d'un mélange de produits avec un seul réactif selon la technique séparation/mélange.

La présente invention concerne également l'utilisation telle que définie ci-dessus, pour la mise en œuvre de la synthèse de banques de molécules par la technique de séparation-mélange selon le schéma suivant :



caractérisée en ce que :

– n fractions de la solution $\text{Y}^+-\text{L}-\text{F}_1, \text{X}_2^-$, obtenue à partir du sel fonctionnalisé de départ $\text{Y}^+-\text{L}-\text{F}_0, \text{X}_2^-$, dans le liquide ionique A_1^+X_1^- sont transformées en parallèle selon une réaction de la chimie organique, de préférence une réaction de couplage de Heck ou de Suzuki, chacune à l'aide d'un réactif différent B_i pour donner n solutions contenant chacune un composé défini $\text{Y}^+-\text{L}-\text{F}_2^i, \text{X}_2^-$, i variant de 1 à n, n variant de 2 à 1024, de préférence de 2 à 96, F_2^i représentant une fonction choisie parmi les fonctions telles que définies ci-dessus,

– les n solutions obtenues à l'étape précédente sont mélangées pour donner une solution dans le liquide ionique A_1^+X_1^- contenant les n produits $\text{Y}^+-\text{L}-\text{F}_2^i, \text{X}_2^-$, i variant de 1 à n, notée $\sum_{i=1}^{i=n} \text{Y}^+-\text{L}-\text{F}_2^i, \text{X}_2^-$, et cette solution est soumise à une étape de clivage, de préférence une transestérification ou une

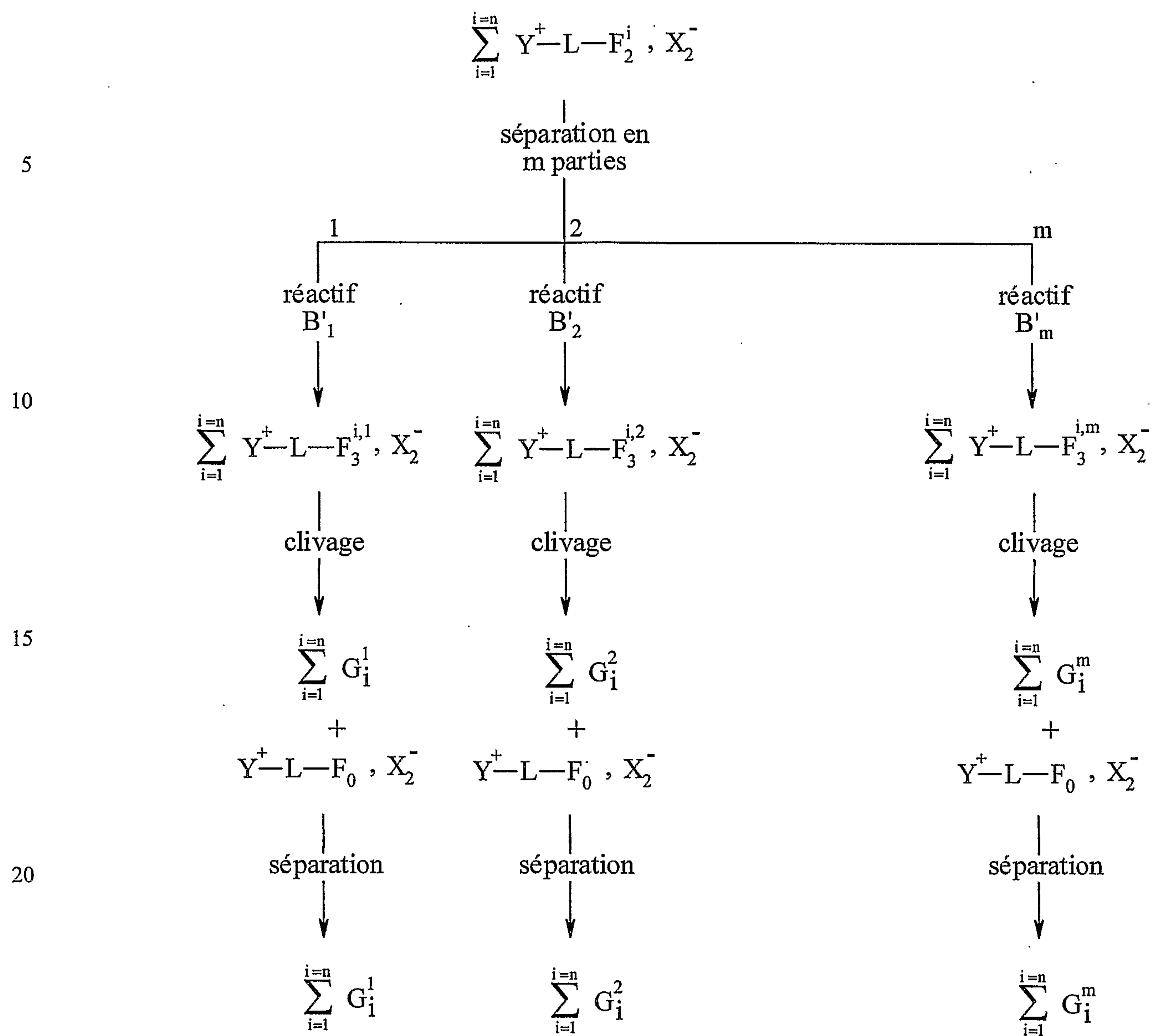
transamidation, afin d'obtenir en solution dans le liquide ionique $A_1^+X_1^-$, un mélange des n molécules G_i , i variant de 1 à n, et du sel fonctionnalisé de départ Y^+-L-F_0, X_2^- ,

– le mélange tel qu'obtenu à l'étape précédente est séparé du liquide ionique $A_1^+X_1^-$ et du sel fonctionnalisé de départ Y^+-L-F_0, X_2^- , par les méthodes usuelles de séparation, de préférence par distillation sous vide, par extraction par un solvant classique tel que l'heptane ou le toluène suivie d'une évaporation de solvant, par chromatographie sur colonne, plaques ou sous pression, afin d'obtenir une banque contenant n molécules G_i ,

cet enchaînement d'étapes mentionné ci-dessus pouvant être répété j fois, j étant compris de 2 à 10, afin d'obtenir j banques différentes de n produits.

La technique de séparation-mélange (ou "split and mix")(O'Brecht et al., 1998) consiste à faire réagir n fractions d'une solution d'un produit, chacune avec un réactif différent conduisant à n nouveaux produits qui sont mélangés après identification. Ce nouveau mélange est séparé en m fractions qui sont alors mises à réagir en parallèle chacune avec un réactif différent conduisant à m mélanges de n nouveaux produits, soit $m \times n$ produits. Ces opérations sont répétées autant de fois que nécessaire.

Selon un mode de réalisation avantageux, la solution dans le liquide ionique $A_1^+X_1^-$ contenant les n produits $Y^+-L-F_2^i, X_2^-$, i variant de 1 à n, telle qu'obtenue après l'étape de mélange, et notée $\sum_{i=1}^n Y^+-L-F_2^i, X_2^-$ est séparée en m parties, m variant de 2 à 1024. Chacune desdites parties est ensuite traitée respectivement par un réactif B'_j , j variant de 2 à m, selon le schéma suivant :



25

Ainsi, on obtient m nouvelles banques G_i^j de n nouveaux produits.

DESCRIPTION DES FIGURES

La Figure 1 représente des spectres de RMN du proton enregistrés à 200 MHz dans l'acétone D6, correspondant au suivi de la réaction de couplage de Heck entre l'acrylate supporté **6** et le 1-iodonaphtalène.

La Figure 2 représente un chromatogramme correspondant au mélange des neuf esters méthyliques **13a** à **13i** dont les spectres de masse sont décrits dans le tableau II.

La Figure 3 représente un chromatogramme correspondant au mélange des neuf esters éthyliques **14a** à **14i** dont les spectres de masse sont décrits dans le tableau III.

La Figure 4 représente un chromatogramme correspondant au mélange des neuf esters propyliques **15a** à **15i** dont les spectres de masse sont décrits dans le tableau IV.

La Figure 5 représente un chromatogramme correspondant au mélange des neuf esters butyliques **16a** à **16i** dont les spectres de masse sont décrits dans le tableau V.

La Figure 6 représente des spectres de RMN du proton enregistrés à 200 MHz dans l'acétone D6, correspondant au suivi de la réaction de couplage de Heck entre l'iodure d'aryle supporté **7** et l'acrylate de tertibutyle.

Le spectre supérieur correspond au spectre de **7b** en solution 0,85 M dans $\text{Me}_3\text{N}-(\text{CH}_2)_2\text{Me}, \text{NTf}_2^-$. Le spectre inférieur est celui du mélange réactionnel une fois le couplage de Heck terminé.

La Figure 7 représente un chromatogramme correspondant au mélange des esters propyliques biaryliques **23a** à **23i** dont les spectres de masse sont décrits dans le tableau XI.

La figure 8 représente un chromatogramme correspondant au mélange des esters méthyliques biaryliques du tableau XII.

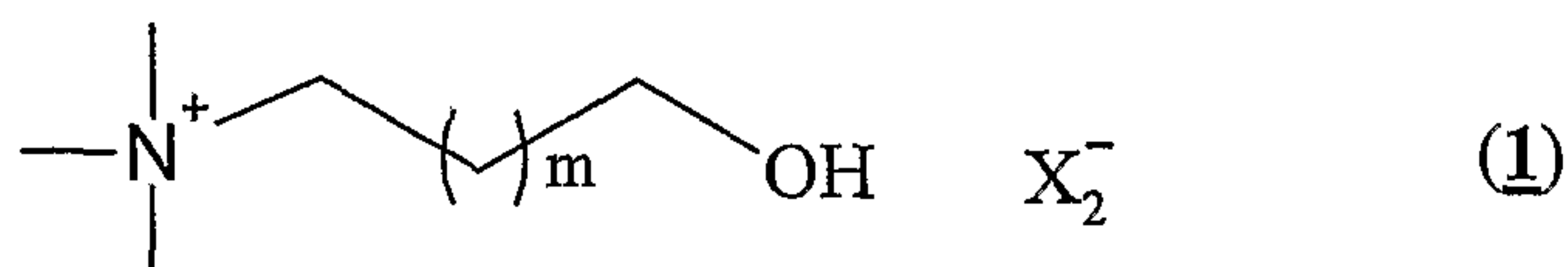
La figure 9 représente un chromatogramme correspondant au mélange des esters éthyliques biaryliques du tableau XIII.

La figure 10 représente des spectres de RMN du proton enregistrés à 200 MHz dans l'acétone D6, correspondant au suivi de la réaction de Grieco avec l'aniline supportée 1 et de 4-nitrobenzaldéhyde.

5 La figure 11 représente des spectres de RMN du proton enregistrés à 200 MHz dans l'acétone D6, correspondant au suivi du couplage de Sonogashira avec R = phényle.

10 La figure 12 représente un chromatogramme correspondant au mélange des esters méthyliques dont les spectres de masse sont décrits dans le tableau XX.

La figure 13 représente un chromatogramme correspondant au mélange des esters éthyliques dont les spectres de masse sont décrits dans le tableau XXI.

PARTIE EXPÉRIMENTALE – PRÉPARATION DES COMPOSÉS**I) SYNTHÈSE DES SELS FONCTIONNALISÉS :****1/ Alcools 1 :**

<u>1a</u>	$m = 1 ; \text{X}_2 = \text{Cl}$
<u>1b</u>	$m = 3 ; \text{X}_2 = \text{Cl}$
<u>1c</u>	$m = 1 ; \text{X}_2 = \text{PF}_6$
<u>1d</u>	$m = 1 ; \text{X}_2 = \text{NTf}_2$
<u>1e</u>	$m = 3 ; \text{X}_2 = \text{NTf}_2$
<u>1f</u>	$m = 1 ; \text{X}_2 = \text{BF}_4$

*** 1a :**

Dans un ballon de 250 ml on met 25 g (0,1 mol) de 3-chloropropanol, 30 ml d'une solution de triméthyle amine à 45% dans l'eau (0,2 mol) et 100 ml d'acétonitrile pour homogénéiser le milieu. Le mélange est ensuite porté à reflux pendant 36 heures. Le mélange eau/acétonitrile est évaporé sous vide et le solide blanc obtenu est lavé par 2 fois 30 ml d'éther.

Solide blanc

Rdt = 82%

Pf = 158-160°C

RMN ¹H (200 MHz, D₂O) : 1,80 - 2,05 (m, 2H) ; 3,00 (s, 9H) ; 3,20 - 3,41 (m, 2H) ; 3,60 (t, 2H, J = 7,1 Hz)

RMN ¹³C (50 MHz, D₂O) : 25,68 ; 53,31 (t, J_{C-N} = 4,1 Hz) ; 58,52 ; 64,52.

*** 1b :**

Dans un ballon de 250 ml on met 5g (36 mmol) de 6-chlorohexanol, 10 ml d'une solution de triméthyle amine à 45% dans l'eau (0,1 mol) et 100 ml d'acétonitrile pour homogénéiser le milieu. Le mélange est ensuite porté à reflux pendant 36 heures. Le mélange eau/acétonitrile est évaporé sous vide et le solide blanc obtenu est lavé par 2 fois 30 ml d'éther.

Solide blanc **Rdt** = 62% **Pf** = 178-180°C

RMN ¹H (200 MHz, MeOH) : 1,30 - 1,65 (m, 6H) ; 1,80 - 1,95 (m, 2H) ; 3,18 (s, 9H) ; 3,4 - 3,6 (m, 2H) ; 3,55 (t, 2H, J = 6,1 Hz).

RMN ¹³C (50 MHz, MeOH) : 22,93 ; 25,48 ; 26,15 ; 32,35 ; 52,60 (t ; J = 4,1 Hz) ; 61,67 ; 66,76.

* **1c** :

Un mélange d'une solution de 10 g (65,3 mol) de chlorure de N,N',N''-triméthyle-3-hydroxypropylammonium dans 15ml d'eau et 13,23 ml (0,15 mol) de l'acide hexafluorophosphorique en solution 60% dans l'eau est agité à température ambiante pendant 2 heures. Le milieu devient hétérogène immédiatement et le précipité formé est filtré et lavé à l'éther. Le solide blanc obtenu est séché sous vide.

Solide blanc **Rdt** = 67% **Pf** = 124-126°C

RMN ¹H (200 MHz, CD₃CN) : 1,70 (m, 2H) ; 2,82 (s, 9H) ; 3,15(m, 2H) ; 3,40 (t, 2H, J = 6,1 Hz).

RMN ¹³C (50 MHz, CD₃CN) : 25,44, ; 52,59 (t, J = 4,2 Hz) ; 57,67 ; 64,26 (t, J = 3,8 Hz).

* **1d** :

Dans un bécher, on prépare une solution de 10g du sel d'ammonium (**1a**)(65,3 mmol) dans 10 mL d'eau. Dans un autre bécher, on dissout de la même manière 20 g de bis-trifluorométhanesulfonamidure de lithium (71,9 mmol). Les deux solutions sont mélangées et agitées pendant 2 heures à température ambiante pour que l'échange soit total. Les deux phases obtenues sont séparées dans une ampoule à décanter, et la phase aqueuse est extraite 2 fois par 15 ml de chlorure de méthylène. Enfin le solvant est évaporé et le produit est séché sous vide.

Huile visqueuse incolore **Rdt** = 86%

RMN ¹H (200 MHz, Acétone D₆) : 2,00 - 2,21 (m, 2H) ; 3,25 (s, 9H) ; 3,50 - 3,80 (m, 4H).

RMN ¹³C (50 MHz, Acétone D₆) : 29,14 ; 54,27(t ; J_{C-N} = 4,1 Hz) ; 60,05 ; 66,09 ; 121,05 (q, J = 321,2 Hz).

* **1e** :

Un mélange d'une solution de 10 g (51,2 mmol) de chlorure de N,N',N''-triméthyle-4-hydroxybutylammonium dans 15 ml d'eau et 18,7 g (6,66 mmol) de lithium de trifluorométhane sulfonamidure est agité à température ambiante. Le milieu devient hétérogène immédiatement, et les deux phases sont séparées dans une ampoule à décanter. L'huile incolore obtenue est ensuite lavée deux fois par 3 ml d'eau et séchée à 50°C sous vide poussé.

Huile incolore **Rdt** = 93%.

RMN ¹H (200 MHz, Acétone, D6) : 1,41 - 1,60 (m, 6H) ; 1,88 - 2,01 (m, 2H) ; 3,30 (s, 9H) ; 3,50 - 3,65 (m, 4H) ; 3,55 (t, 2H, J = 6,1 Hz).

RMN ¹³C (50 MHz, Acétone, D6) : 23,02 ; 25,60 ; 26,22 ; 53,01 (t, J = 4,1 Hz) ; 61,73 ; 66,99 ; 121,05 (q, J = 324,2 Hz).

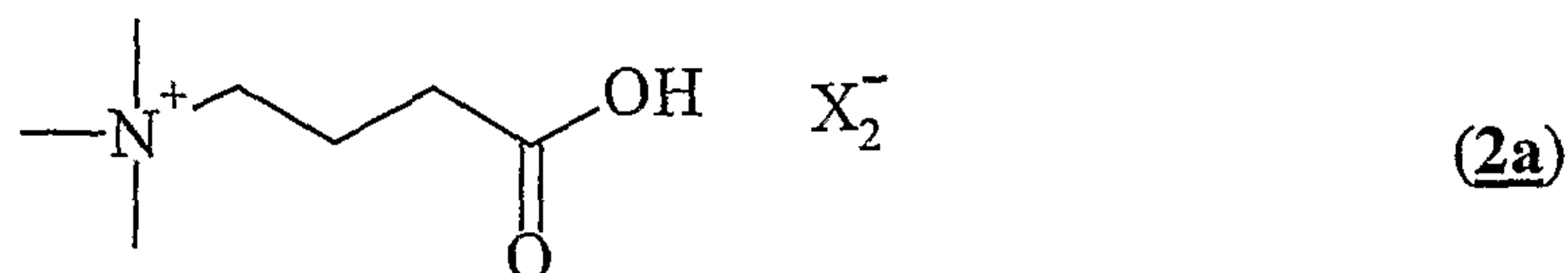
* **1f** :

Un mélange d'une solution de 10 g (65 mmol) de chlorure de N,N',N''-triméthyle-3-hydroxypropylammonium dans 15 ml d'eau et 9,1 ml (0,15 mol) de l'acide tétrafluoroborique à 50% dans l'eau est agité à température ambiante. Le milieu reste homogène. Après 12 heures, l'eau est évaporée à sec, le solide blanc obtenu est lavé par 2 fois 15 ml d'éther anhydre.

Solide blanc **Rdt** = 92% **Pf** = 110-112°C

RMN ¹H (200 MHz, Acétone D6) : 2,10 - 2,241 (m, 2H) ; 3,05 (s, 9H) ; 3,24 - 3,45 (m, 4H) ; 3,61 (t, J=7,1 Hz, 2H).

RMN ¹³C (50MHz, Acétone D6) : 27,52 ; 53,35 (t, J_{C-N} = 4,1 Hz) ; 58,25,05 ? ? ; 64,58.

2/ Acide carboxylique 2 :**2a**X₂ = Br**2b**X₂ = NTf₂

* **2a** :

Un mélange de 30 ml d'une solution aqueuse 6,65 molaire (0,2 mol) et de 14,3 ml (0,1 mol) de bromobutyrate d'éthyle est porté à reflux pendant 24 heures. On évapore ensuite le solvant à sec et on lave le solide blanc obtenu par 3 fois 25 ml d'éther.

Le solide ainsi obtenu est dissous dans 15 ml d'une solution d'acide bromhydrique (6 N), puis porté à reflux pendant 12 heures. On évapore ensuite à sec et le solide obtenu est lavé à l'éther et séché ensuite sous vide.

Solide blanc **Rdt** = 75% **Pf** = 188-190°C

RMN ¹H (200 MHz, CD₃OD) : 1,95 - 2,21 (m, 2H) ; 2,49 (t, 2H, J = 7,0 Hz) ; 3,25 (s, 9H) ; 3,45 - 3,55 (m, 2H).

RMN ¹³C (50 MHz, CD₃OD) : 18,58 ; 30,04 ; 52,86 (t, J = 4,1 Hz) ; 65,84 (t, J = 4,1 Hz) ; 174,40.

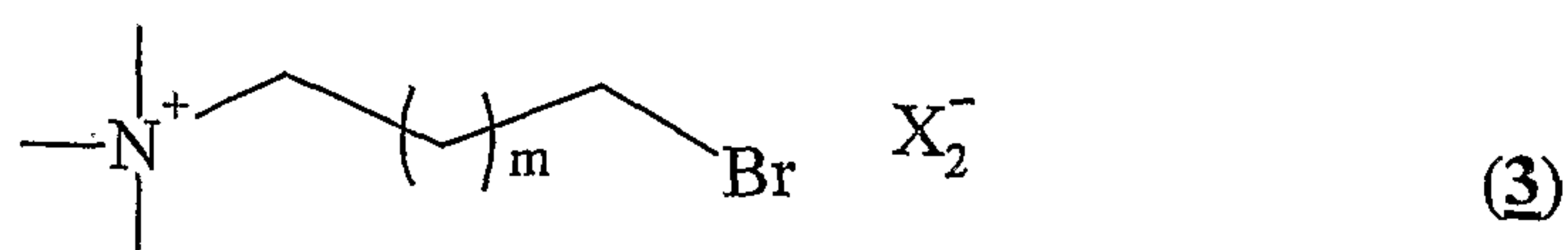
* **2b** :

On dissout, dans un bécher, 4 g de l'acide de N,N',N''-triméthyl-3-butanoïque (**2a**)(17,7 mmol) dans 10 mL d'eau. Dans un autre bécher, on dissout de la même manière 5,6 g de LiNTf₂ (19,5 mmoles) et on mélange les 2 solutions. Le milieu devient trouble et on observe l'apparition de 2 phases. On laisse agiter pendant 2 heures à température ambiante pour que l'échange soit total. Le contenu du bécher est transvasé dans une ampoule à décanter et laissé décanter jusqu'à avoir 2 phases bien séparées. Le liquide ionique (phase inférieure) est extrait et la phase aqueuse est lavée deux fois par 20 ml de chlorure de méthylène. Enfin, le ballon est placé sous vide pour sécher le produit après évaporation du solvant.

Huile visqueuse incolore **Rdt** = 88%

RMN ¹H (200 MHz, Acétone D₆) : 2,15 - 2,30 (m, 2H) ; 2,5 (t, J = 6,7 Hz, 2H) ; 3,40 (s, 9H) ; 3,55 - 3,70 (m, 2H)

RMN ¹³C (50 MHz, Acétone D₆) : 19,52 ; 23,73 ; 54,09 (t, J_{C-N} = 4,0 Hz) ; 67,02 (t, J_{C-N} = 3,0 Hz) ; 118,4 (q_{C-F}, J = 324,0 Hz) ; 172,89.

3/ Halogénure 3 :

<u>3a</u>	$m = 1 ; \text{X}_2 = \text{Br}$
<u>3b</u>	$m = 3 ; \text{X}_2 = \text{Br}$
<u>3c</u>	$m = 1 ; \text{X}_2 = \text{NTf}_2$
<u>3d</u>	$m = 1 ; \text{X}_2 = \text{PF}_6$
<u>3e</u>	$m = 3 ; \text{X}_2 = \text{PF}_6$
<u>3f</u>	$m = 3 ; \text{X}_2 = \text{BF}_4$

1) $\text{X}_2 = \text{Br}$:

Dans un monocol de 100 mL, surmonté d'un réfrigérant, on introduit 41 ml (0,6 mol) d'une solution aqueuse de triméthylamine à 45%. On agite et le bain d'huile est chauffé à une température de 40°C. A la sortie du réfrigérant, les vapeurs de triméthylamine passent par un piège à pastilles de KOH pour retenir les traces d'eau présentes dans les vapeurs et vont barboter dans un bicol contenant 0,2 mole du dibromoalcane dissous dans 100 mL de THF anhydre sous agitation.

Filtrer le contenu du ballon et laver le solide avec de l'éther. Le solide blanc ainsi obtenu est séché sous vide.

*** 3a :**

Solide blanc Rdt = 99% Pf = 212-215°C.

RMN ^1H (200 MHz, CD_3OD) : 2,31 - 2,59 (m, 2H) ; 3,32 (s, 9H) ; 3,52 - 3,69 (m, 4H)

RMN ^{13}C (50 MHz, CD_3OD) : 26,42 ; 28,96 ; 53,11 (t, $J_{\text{C-N}} = 4,0$ Hz) ; 65,50 (t, $J = 3,6$ Hz).

*** 3b :**

Solide blanc Rdt = 96% Pf = 139-140°C.

RMN ^1H (200 MHz, D_2O) : 1,50 - 1,75 (m, 2H) ; 1,85 - 2,15 (m, 4H) ; 3,25 (s, 9H) ; 3,4 - 3,55 (m, 2H) ; 3,65 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H)

$RMN^{13}C$ (50 MHz, D_2O) : 21,91 ; 24,51 ; 31,72 ; 34,61 ; 53,22 (t, $J_{C-N} = 4,0$ Hz) ; 66,80

2) $X_2 = NTf_2$:

On dissout dans un bécher 5,5 g de $LiNTf_2$ (19 mmoles) dans 10 mL d'eau. De la même manière, on dissout dans un autre bécher environ 17,3 mmoles de bromure correspondant dans l'eau. Les deux solutions sont mélangées et laissées agiter durant deux heures.

Le contenu du bécher est transvasé dans une ampoule à décanter. La phase aqueuse est extraite avec 2 fois 15 mL de chlorure de méthylène. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur $MgSO_4$. Le solvant est ensuite évaporé à sec et le produit est séché sous vide.

* 3c :

Huile visqueuse incolore $Rdt = 84\%$.

RMN^1H (200 MHz, Acétone D_6) : 1,40 - 1,70 (m, 2H) ; 1,90 - 2,20 (m, 4H) ; 3,35 (s, 9H) ; 3,50 - 3,70 (m, 4H)

$RMN^{13}C$ (50 MHz, Acétone D_6) : 23,13 ; 25,86 ; 33,24 ; 34,58 ; 54,06 (t, $J_{C-N} = 4,0$ Hz) ; 67,65 ; 121,37 (q, $J_{C-F} = 320,9$ Hz)

3) $X_2 = PF_6$:

On dissout dans un bécher 23 mmoles du bromure dans 10 mL d'eau, et on ajoute 6 mL (68 mmol) d' HPF_6 à 60% dans l'eau. On laisse agiter pendant 2 heures à température ambiante pour que l'échange soit total puis le précipité est filtré. Le filtrat est lavé ensuite par 2 fois 15 ml de chlorure de méthylène. Le solvant est évaporé à sec et on ajoute le solide obtenu au précipité de départ. Enfin on lave le solide blanc obtenu par l'éther et on le sèche sous vide.

* 3d :

Poudre blanche $Rdt = 88\%$ $Pf = 144 - 146^\circ C$

RMN^1H (200 MHz, Acétone D_6) : 2,1 - 2,5 (m, 2H) ; 3,05 (s, 9H) ; 3,4 - 3,6 (m, 4H)

$RMN^{13}C$ (50 MHz, Acétone D_6) : 27,29 ; 30,27 ; 54,27 (t, $J_{C-N} = 4,1$ Hz) ; 66,54 (t, $J_{C-N} = 3,5$ Hz)

RMN¹⁹F (282 MHz, Acétone D₆) : -71,65 (d, J = 7,07 Hz)

Spectre RMN³¹P (300 MHz, Acétone D₆) : -142,69 (septuplet, J = 708,2 Hz)

* **3e** :

5 Solide blanc Rdt = 97% Pf = 139 - 140°C.
RMN¹H (200 MHz, D₂O) : 1,30 - 1,55 (m, 2H) ; 1,61-1,93 (m, 4H) ; 3,05 (s, 9H) ; 3,10 - 3,30 (m, 2H) ; 3,45 (t, J = 6,7Hz, 2H)

RMN¹³C (50 MHz, D₂O) : 21,89 ; 24,49 ; 31,69 ; 34,54 ; 53,18 (t, J_{C-N} = 4,0 Hz) ; 66,78

10 *RMN¹⁹F* (282 MHz, D₂O) : -71,78 (d, J = 703 Hz)

Spectre RMN³¹P (300 MHz, D₂O) : -144,38 (septuplet, J = 703 Hz)

4) X₂ = BF₄

On dissout dans un bécher 5 g du bromure (**3b**) (17,3 mmol) dans 10 mL d'eau.
 15 On ajoute 2,1 mL (34,6 mmol) d'une solution d'HB₄F à 50% et on laisse agiter à température ambiante durant environ 2 heures pour que la réaction soit totale. Le contenu du bécher est transvasé dans un ballon et l'eau est évaporée à sec au rotavapor et on finit de sécher sous vide poussé.

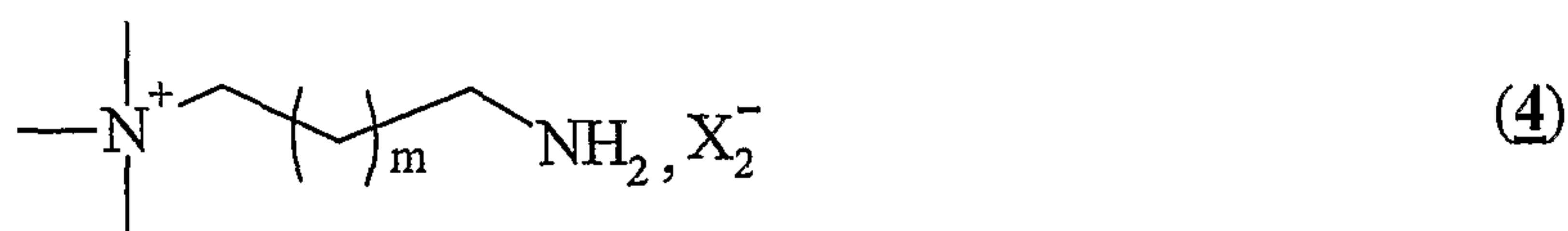
20 * **3f** :

Huile visqueuse de couleur orangée Rdt = 78%.

RMN¹H (200 MHz, D₂O) : 1,31-1,53 (m, 2H) ; 1,60-1,94 (m, 4H) ; 3 (s, 9H) ; 3,15-3,32 (m, 2H) ; 3,45 (t, J = 6,7 Hz, 2H)

25 *RMN¹³C* (50 MHz, D₂O) : 21,92 ; 24,55 ; 31,79 ; 34,85 ; 53,23 (t, J_{C-N} = 3,5 Hz) ; 66,72 (t, J_{C-N} = 3,02 Hz)

4/ Amine **4** :



30

1) X₂ = Br

Dans un monocol de 250 mL, on introduit 10 mmol de bromure (**3a** ou **3b**) et 30 ml d'une solution aqueuse d'ammoniaque à 25%. On adapte un réfrigérant et le

mélange réactionnel est porté à reflux durant une nuit (14 heures). On laisse refroidir la solution à température ambiante, et on ajoute 5 ml d'une solution de NaOH (1 N) puis on évapore à sec l'eau et l'excès d'ammoniaque.

Le solide obtenu est dissous dans l'acétone, filtré sur MgSO_4 , et évaporé à sec. On obtient un solide blanc qui est séché dans un dessiccateur sous vide en présence de P_2O_5 .

* **4a** :

Solide blanc **Rdt** = 82% **Pf** = 172-174°C

RMN ^1H (200 MHz, D_2O) : 1,55 - 1,63 (m, 2H) ; 2,85 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H) ; 3,21 (s, 9H) ; 3,35 - 3,60 (m, 2H).

RMN ^{13}C (50 MHz, D_2O) : 27,95 ; 34,85 ; 52,65 (t, $J_{\text{C-N}} = 3,4$ Hz) ; 63,58 (t, $J_{\text{C-N}} = 3$ Hz).

* **4b** :

Solide blanc **Rdt** = 95% **Pf** = 132-134°C

RMN ^1H (200 MHz, D_2O) : 1,30-1,52 (m, 2H) ; 1,64-1,90 (m, 4H) ; 3,07 (s, 9H) ; 3,15-3,33 (m, 2H) ; 3,45 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H)

RMN ^{13}C (50 MHz, D_2O) : 21,92 ; 24,55 ; 31,79 ; 34,85 ; 53,23 (t, $J_{\text{C-N}} = 3,5$ Hz) ; 66,72 (t, $J_{\text{C-N}} = 3,0$ Hz).

2) **$\text{X}_2 = \text{NTf}_2$** :

On dissout dans un bécher 5,5 g de LiNTf_2 (19 mmoles) dans 10 mL d'eau. De la même manière, on dissout dans un autre bécher environ 17,3 mmoles du bromure d'ammonium correspondant dans l'eau. Les deux solutions sont mélangées et laissées agiter durant deux heures.

Le contenu du bécher est transvasé dans une ampoule à décanter et la phase aqueuse est extraite avec 2 fois 15 mL de chlorure de méthylène. Les 2 phases organiques sont rassemblées et séchées sur MgSO_4 . Le solvant est ensuite évaporé à sec et le produit est séché sous vide.

* **4c** :

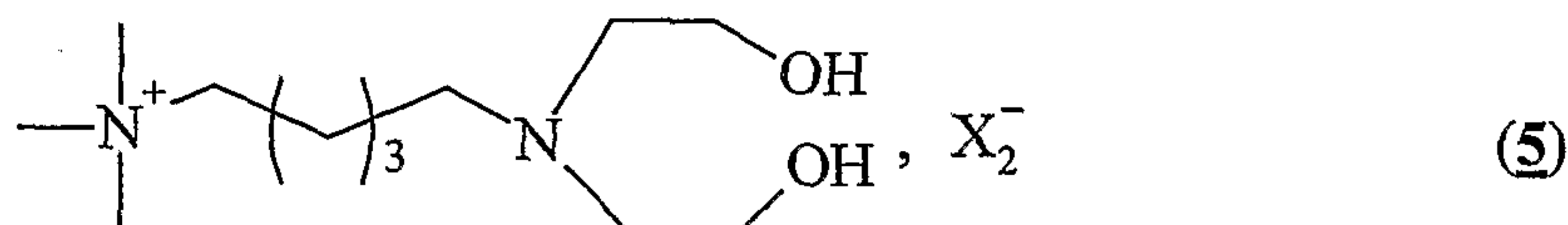
Huile visqueuse orangée **Rdt** = 87%

RMN ¹H (200 MHz, Acétone) : 1,41-1,70 (m, 2H) ; 1,95-2,15 (m, 4H) ; 2,82 (s élargi, 2H) ; 3,35 (s, 9H) ; 3,25-3,40 (m, 2H) ; 3,50-3,70 (m, 2H).

RMN ¹³C (50 MHz, Acétone) : 23,02 ; 26,45 ; 30,79 ; 35,64 ; 53,56 (t, J_{C-N} = 3,5 Hz) ; 67,82 (t, J_{C-N} = 3,0 Hz) ; 121,65 (q, J = 321 Hz)

5

5/ Diéthanoline 5 :



10

5a X₂ = NTf₂

5b X₂ = BF₄

5c X₂ = PF₆

15

Dans un ballon monocol de 50mL, on introduit 10g du sel ((III) avec X₂ = Br et m = 3), 40 mL d'éthanol et 1 équivalent de diéthanoline. On adapte un réfrigérant et le mélange réactionnel est porté à 90°C pendant une nuit (14 heures). Le montage est ensuite refroidi à température ambiante, et on additionne une solution de NaOH (1N) jusqu'à atteindre un pH basique. Le mélange (eau / éthanol) est ensuite évaporé à sec et le ballon est placé sous vide poussé jusqu'à élimination totale de l'eau. La pâte blanche obtenue est ensuite lavée par 3 fois 30 ml d'acétone anhydre pour extraire le maximum de produit. Enfin, le solvant est évaporé à sec.

20

25

* 5a :

Huile visqueuse orangée

Rdt = 91%.

RMN ¹H (200 MHz, D₂O) : 1,25 - 1,5 (m, 2H) ; 1,55 - 1,95 (m, 4H) ; 2,8 - 2,95 (m, 4H) ; 3,0 (t, J = 5,8 Hz, 4H) ; 3,05 (s, 9H) ; 3,2 - 3,35 (m, 2H) ; 3,75 (t, J = 5,7 Hz, 4H).

30

RMN ¹³C (50 MHz, D₂O) : 21,26 ; 22,31 ; 23,17 ; 48,31 ; 51,86 (t, J_{C-N} = 4,0 Hz) ; 52,83 ; 54,05 ; 56,60 ; 56,80 ; 65,53.

* 5b :

Pâte blanche

Rdt = 91%.

RMN ^1H (200 MHz, D_2O) : 1,25 - 1,45 (m, 2H) ; 1,55 - 1,90 (m, 4H) ; 2,8 - 2,95 (m, 4H) ; 3,05 (s, 9H) ; 3,25 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H) ; 3,80 (t, $J = 5,8$ Hz, 4H) ; 2,95 - 3,15 (m, 4H)

RMN ^{13}C (50 MHz, D_2O) : 22,41 ; 23,37 ; 23,93 ; 49,42 ; 53,15 ; 53,95 ; 55,22 ; 57,19 ; 57,53 ; 66,68.

RMN ^{19}F (282 MHz, D_2O) : -71,64 (d, $J_{\text{P-F}} = 707,6$ Hz).

Spectre RMN ^{31}P (300 MHz, D_2O) : -144,35.

* **5c** :

Huile visqueuse incolore **Rdt= 94%**.

RMN ^1H (200 MHz, D_2O) : 1,25-1,65 (m, 4H) ; 1,67-1,95 (m, 4H) ; 3,05 (s, 9H) ; 3,15 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H) ; 3,2-3,3 (m, 4H) ; 3,4-3,5 (m, 2H) ; 3,8 (t, $J = 5,6$ Hz, 4H)

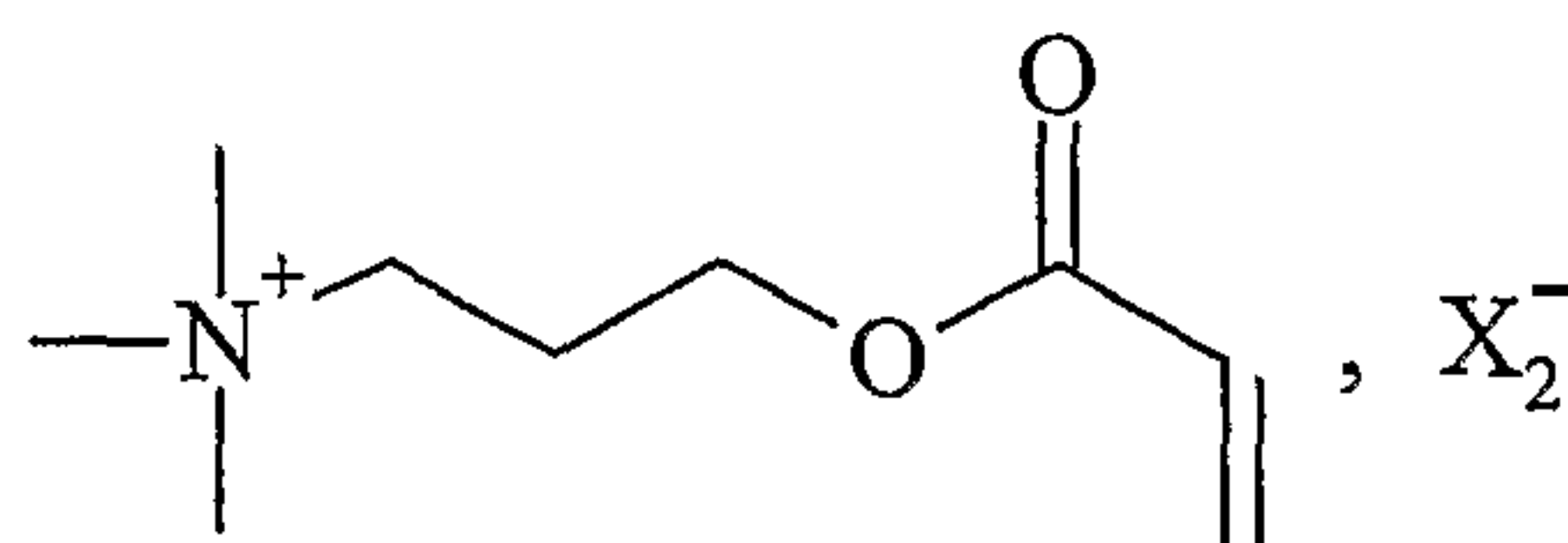
RMN ^{13}C (50 MHz, D_2O) : 21,90 ; 22,32 ; 28,47 ; 31,75 ; 34,63 ; 49,29 ; 53,17 (t, $J_{\text{C-N}} = 4,0$ Hz) ; 56,87 ; 66,58 ; 70,30.

RMN ^{19}F (282 MHz, D_2O) : -149,98 (t, $J_{\text{B-F}} = 1,13$ Hz).

II) FONCTIONNALISATION DES SELS PRECEDENTS :

A) Ester acrylique **6** :

Procédure générale de l'estérification par l'acide acrylique :



6

6a $\text{X}_2 = \text{NTf}_2$

6b $\text{X}_2 = \text{Cl}$

6c $\text{X}_2 = \text{BF}_4$

Une solution du sel N,N',N''-triméthyl-3-hydroxypropylammonium et de 3 équivalents de chlorure d'acryloyle dans l'acétonitrile est agitée en présence de 5 équivalents de K_2CO_3 solide pendant 2 heures à une température comprise entre 18 et

22°C. Le mélange est ensuite filtré et placé sous vide pour éliminer le solvant et l'excès du réactif. L'acrylate d'ammonium ainsi obtenu est stable à 4°C et peut être stocké pendant plusieurs mois.

5 * **6a** :

Huile incolore **Rdt = 100%**

RMN ¹H (200 MHz, Acétone D₆) : 2,22 - 2,25 (m, 2H) ; 3,25 (s, 9H) ; 3,60 - 3,75 (m, 2H) ; 4,15 (t, 2H, J = 6,0 Hz) ; 5,80 (dd, 1H, J₁ = 1,92, J₂ = 10,68) ; 6,05 (dd, 1H, J₁ = 17,2, J₂ = 10,7) ; 6,15 (dd, 1H, J₁ = 1,9, J₂ = 17,2).

10 *RMN ¹³C (50 MHz, Acétone D₆)* : 29,17 ; 54,16 (t, J = 4,0) ; 65,16 ; 65,23 ; 121,05 (q, J_{CF} = 374,2 Hz) ; 129,40 ; 132,15 ; 165,61

RMN ¹⁹F (282 MHz, Acétone D₆) : -79,8

Spectrométrie de masse (FAB) pour C₉H₁₈NO₂ (C⁺)

Masse Théorique calculée : 172,13375

Masse Trouvée : 172,1346

15 * **6b** :

Solide blanc **Rdt = 100%** **Pf = 175-177°C**

RMN ¹H (200 MHz, Acétone D₆) : 2,15 - 2,20 (m, 2H) ; 3,15 (s, 9H) ; 3,48 - 3,52 (m, 2H) ; 4,18 (t, 2H, J = 6,0 Hz) ; 5,75 (dd, 1H, J₁ = 1,92 Hz, J₂ = 10,5 Hz) ; 6,15 (dd, 1H, J₁ = 10,5 Hz, J₂ = 17,3 Hz) ; 6,15 (dd, 1H, J₁ = 1,9 Hz, J₂ = 17,3 Hz)

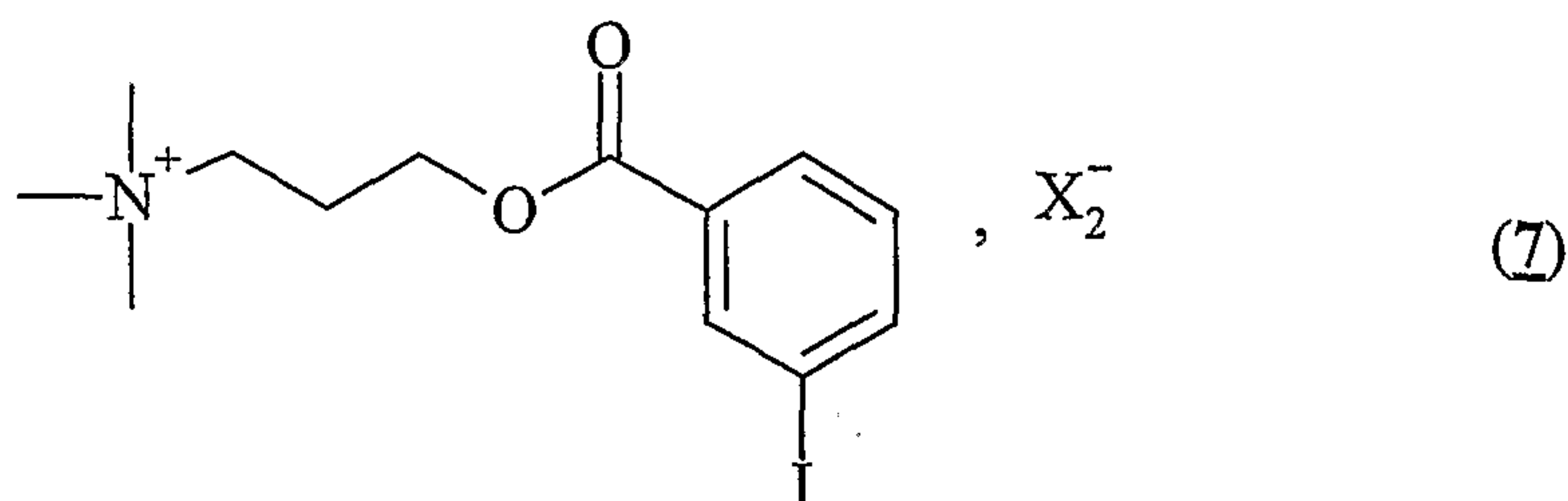
20 *RMN ¹³C (50 MHz, Acétone D₆)* : 21,74 ; 52,23 (t, J = 4,2 Hz) ; 60,44 (t, J = 3,02) ; 62,6 ; 127,41 ; 130,65 ; 165,04

 * **6c** :

Huile incolore **Rdt = 93%**

25 *RMN ¹H (200 MHz, Acétone D₆)* : 2,28 - 3,31 (m, 2H) ; 3,32 (s, 9H) ; 3,06 - 3,15 (m, 2H) ; 4,52 (t, 2H, J=6,6 Hz) ; 5,80 (dd, 1H, J₁ = 1,9 Hz, J₂ = 10,0 Hz) ; 6,05 (dd, 1H, J₁ = 18,3 Hz, J₂ = 10,0 Hz) ; 6,15 (dd, 1H, J₁ = 1,9 Hz, J₂ = 18,3 Hz)

RMN ¹³C (50 MHz, Acétone D₆) : 22,81, ; 53,28 ; 61,46 ; 63,83 ; 128,51 ; 131,72 ; 167,31.

B/ Esters 3-iodobenzoïques 7 :

10 **7a** $X_2 = \text{Cl}$

7b $X_2 = \text{NTf}_2$

*** 7a :**

Dans un ballon de 100 ml on introduit 1,3 g (8,4 mmol) de chlorure N,N',N''-triméthyl-3-hydroxypropylammonium, 10 ml d'acétonitrile, 6,5 g de K_2CO_3 et 3 g du chlorure d'acide 3-iodobenzoïque. Après une nuit d'agitation à température ambiante, on filtre et on lave K_2CO_3 par 3 fois 15 ml de chlorure de méthylène. Après évaporation de ce dernier, on isole le produit par filtration après cristallisation dans l'acétone. Le solide blanc ainsi obtenu est lavé par 3×10 ml d'éther afin d'éliminer les traces d'acide restant.

Solide blanc $\text{Rdt} = 85\%$ $\text{Pf} = 180-182^\circ\text{C}$

$\text{RMN } ^1\text{H}$ (200 MHz, D_2O) : 2,15 (m, 2H) ; 3,01 (s, 9H) ; 3,25 - 3,45 (m, 2H) ; 4,10 - 4,20 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz) ; 7,05 (t, 1H, $J = 7,1$ Hz) ; 7,75 (dd, 2H, $J_1 = 7,1$ Hz, $J_2 = 2$ Hz) ; 8,0 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz).

$\text{RMN } ^{13}\text{C}$ (50 MHz, D_2O) : 22,56 ; 53,35 (t, $J_{\text{C-N}} = 4,1$ Hz) ; 62,83 ; 64,15 (t, $J_{\text{C-N}} = 3,3$ Hz) ; 93,87 ; 129,07 ; 130,72 ; 131,08 ; 138,31 ; 142,83 ; 166,91.

*** 7b :**

Dans un ballon de 100 ml on solubilise 0,7g (1,8 mmol) du chlorure ((VII) avec $X_2 = \text{Cl}$) dans 5 ml d'eau. A cette solution on ajoute 0,8g (2,8 mmol) de LiNTf_2 dans 3 ml d'eau. Le mélange réactionnel est agité 2 heures à température ambiante avant d'extraire le produit de l'eau par le chlorure de méthylène. Après évaporation de ce dernier, on obtient un solide blanc.

Solide blanc **Rdt** = 88% **Tf** = 78-80°C

RMN ¹H (200 MHz, Acétone D₆) : 2,20 - 2,30 (m, 2H) ; 3,31 (s, 9H) ; 3,65 - 3,77 (m, 2H) ; 4,39 (t, 2H, J = 6,7 Hz) ; 7,21 (t, 1H, J = 7,1 Hz) ; 7,90 (dd, 2H, J₁ = 7,1 Hz, J₂ = 1,9 Hz) ; 8,22 (d, 1H, J = 1,9 Hz)

RMN ¹³C (50MHz, Acétone D₆) : 23,97 ; 54,23 (t, J_{C-N} = 4,1 Hz) ; 55,40 ; 63,27 ; 65,31 (t, J_{C-N} = 3,3 Hz) ; 94,70 ; 121,17 (q, J_{C-F} = 320,9 Hz) ; 130,11 ; 131,94 ; 133,29 ; 139,32 ; 143,37 ; 165,65

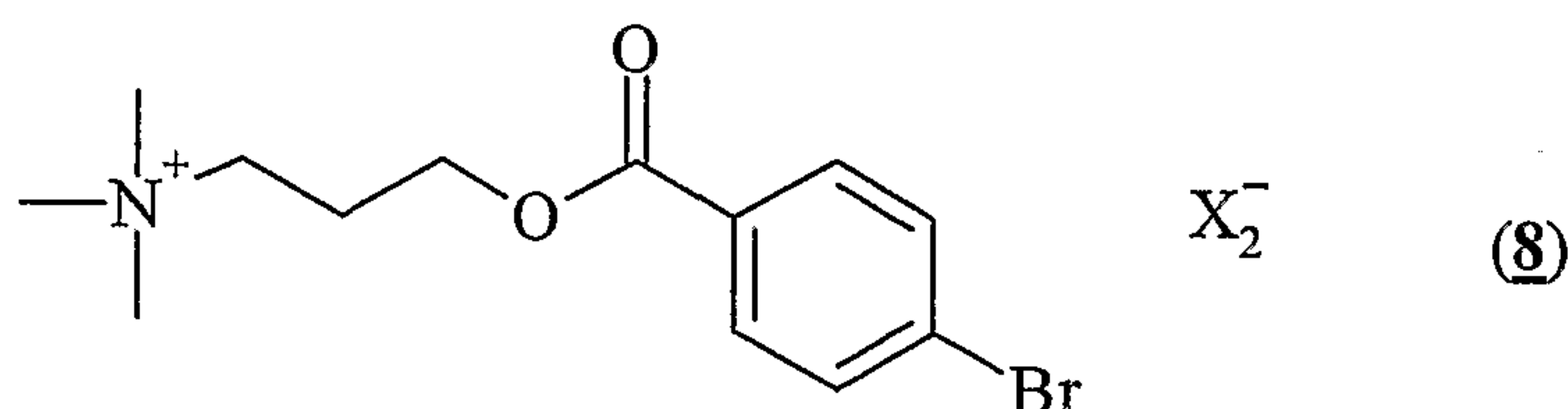
RMN ¹⁹F (282 MHz, Acétone D₆) : -79,23

Spectrométrie de masse (FAB) pour C₁₅ H₁₉ F₆ N₂ O₆ S₂

Masse Théorique calculée pour (2C⁺,A) : 976,0094

Masse Trouvée : 976,0094

C/ Esters 4- bromobenzoïques 8 :



<u>8a</u>	X ₂ = Cl
<u>8b</u>	X ₂ = NTf ₂
<u>8c</u>	X ₂ = PF ₆
<u>8d</u>	X ₂ = BF ₄

*** 8a :**

Dans un ballon de 250 ml, on introduit 2 g (13,1 mmol) de chlorure de N,N',N''-triméthyl-3-hydroxypropylammonium, 25 ml d'acétonitrile, 20 g de K₂CO₃ en poudre et 4 g (17,5 mmol) du chlorure d'acide du 4-bromobenzoïque. Après une nuit d'agitation à température ambiante, on filtre et K₂CO₃ est lavé par 3 fois 15 ml de chlorure de méthylène et enfin on évapore à sec. On reprend à l'eau et l'excès de l'acide 4-bromobenzoïque qui cristallise par filtration est éliminé. Le produit est ensuite cristallisé dans l'acétone après évaporation d'eau.

Solide blanc **Rdt** = 60% **Pf** = 164-166°C

RMN ¹H (200 MHz, D₂O) : 2,21 - 2,34 (m, 2H) ; 3,12 (s, 9H) ; 3,30 - 3,58 (m, 2H) ; 4,35 (t, 2H, J=6,8 Hz) ; 7,57 (d, 2H, J = 7,4 Hz) ; 7,80 (d, 2H, J₁ = 7,4 Hz)

RMN ¹³C (50 MHz, D₂O) : 22,55 ; 30,61 ; 53,34 (t, J_{C-N} = 4,2 Hz) ; 62,69 ; 64,41 (t, J_{C-N} = 4,09 Hz) ; 128,34 ; 128,66 ; 131,37 ; 132,20 ; 167,84

5 Spectrométrie de masse (FAB) pour C₁₁ H₁₉ NO₂Cl

Masse Théorique pour (C⁺): 302,0580

Masse Trouvée : 302,0585

* **8b** :

10 Dans ce cas la synthèse de substrat a été envisagée selon deux approches : par estérification directe du bis-trifluorométhanesulfonamidure de N,N,N-triméthyl-3-hydroxypropylammonium ou par métathèse à partir du chlorure correspondant.

Estérification :

15 Dans un ballon de 250 ml, on introduit 4 g (10,5 mmol) de l'alcool, 20 ml d'acétonitrile, 2 ml d'une solution saturée de NaCO₃ dans l'eau et 4 g (17,5 mmol) de chlorure de l'acide 4-bromobenzoïque. Le mélange réactionnel est chauffé à 60°C durant une nuit. On évapore ensuite à sec, et le résidu obtenu est solubilisé dans le chlorure de méthylène. Cette solution est lavée successivement par 2 × 20ml d'eau, 2 × 20ml d'une solution de soude (1N) et enfin par 2 × 20ml d'eau. La solution est séchée sur le sulfate de magnésium et le solvant est évaporé à sec. On reprend dans l'acétone et
20 les traces d'acides qui restent sont éliminées par précipitation à 4°C. Après évaporation de ce dernier, on obtient un solide blanc pur.

Rdt = 90 %

Métathèse

25 Dans un ballon de 100 ml on solubilise 1 g (2,98 mmol) de (**8a**) dans 5 ml d'eau. A cette solution on ajoute 1,1 g (3,19 mmol) de bis-trifluorométhanesulfonamidure de lithium (LiNTf₂) en solution dans 3 ml d'eau. Le mélange réactionnel est agité 2 heures à température ambiante avant d'extraire notre produit par 20 ml de chlorure de méthylène. Après évaporation de ce dernier, on obtient un solide blanc qui est séché
30 sous vide.

Solide blanc

Rdt = 90%

Tf = 86-88°C

RMN ¹H (200 MHz, Acétone D₆) : 2,64 - 2,83 (m, 2H) ; 3,59 (s, 9H) ; 3,96 - 4,06 (m, 2H) ; 4,71 (t, 2H, J = 6,76 Hz) ; 7,90 (d, 2H, J = 8,9 Hz) ; 8,19 (dd, 2H, J = 8,9 Hz).

RMN ¹³C (50 MHz, Acétone D₆) : 23,96 ; 54,24 (t, J_{C-N} = 4,2 Hz) ; 63,09 ; 65,35 (t, J_{C-N} = 4,0 Hz) ; 121,46 (q, J_{C-F} = 322,0 Hz) ; 128,95 ; 130,42 ; 132,58 ; 133,12 ; 166,34.

Spectrométrie de masse (FAB) pour C₁₅ H₁₉ F₆ N₂ O₆ S₂

Masse Théorique calculée pour (2C⁺, A⁻) : 880,03713

Masse Trouvée : 880,0375

* **8c** :

A une solution de 1 g (2,98 mmol) de (**8a**) dans 3 ml d'eau on ajoute 0,5 ml (5,7 mmol) de HPF₆ à 60% dans l'eau. Le mélange réactionnel est laissé agiter deux heures à température ambiante pour que l'échange soit total. Le solide blanc obtenu après filtration est lavé à l'eau puis deux fois par 30 ml d'éther et enfin séché sous vide.

Solide blanc

Rdt = 96%

Pf = 154-156°C

RMN ¹H (200 MHz, Acétone D₆) : 2,45 - 2,59 (m, 2H) ; 3,40 (s, 9H) ; 3,79 - 3,85 (m, 2H) ; 4,50 (t, 2H, J = 5,96 Hz), 7,55 (dd, 2H, J₁ = 1,91 Hz, J₂ = 7,73 Hz) ; 8,00 (dd, 2H, J₁ = 1,91 Hz, J₂ = 7,74 Hz)

RMN ¹³C (50 MHz, Acétone D₆) : 22,96 ; 53,23 (t, J = 4,01 Hz) ; 62,31 ; 64,34 ; 128,06 ; 129,48 ; 131,79 ; 132,25 ; 165,63

RMN ¹⁹F (282MHz, Acétone D₆) : -71,6 (d, J = 707,3 Hz ; P-F)

RMN ³¹P (Acétone, 121,5 Mhz) δ : -142 (m, J = 0,7 Hz, P-F₆)

Spectrométrie de masse (FAB) pour C₁₅ H₁₉ F₆ N O₂ P

Masse Théorique calculée pour (2C⁺, A⁻) : 747,0822

Masse Trouvée : 747,0824

* **8d** :

A une solution de 1 g (2,98 mmol) de (**8a**) dans 3 ml d'eau on ajoute 1 ml de HBF₄ en solution dans l'eau à 40%. Après l'ajout de ce dernier, on observe la formation d'un solide blanc. Le mélange réactionnel est laissé agiter deux heures à température ambiante. Le solide blanc obtenu après filtration est lavé par l'eau (pour éliminer l'excès de HBF₄) puis deux fois par 30 ml d'éther et enfin séché sous vide.

Solide blanc

Rdt = 98%

Tf = 154-156°C

RMN ¹H (200 MHz, Acétone D₆) : 2,39 - 2,57 (m, 2H) ; 3,35 (s, 9H) ; 3,70 - 3,87 (m, 2H) ; 4,50 (t, 2H, J = 5,91 Hz) ; 7,73 (dd, 2H, J₁ = 1,97 Hz, J₂ = 6,77 Hz) ; 8,02 (dd, 2H, J₁ = 1,77 Hz, J₂ = 6,47 Hz)

RMN ¹³C (50 MHz, Acétone D₆) : 22,96 ; 53,14 (4,1 Hz) ; 62,35 ; 64,29 ; 128,01 ; 129,52 ; 131,85 ; 132,24 ; 165,61.

RMN ¹⁹F (282 MHz, Acétone D₆) : -150,16 (s, B-F)

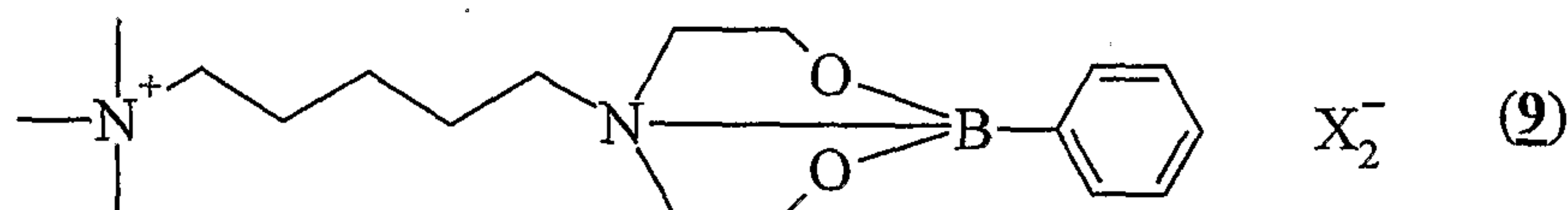
Spectrométrie de masse (FAB) pour C₁₅ H₁₉ F₄ N O₂ B

Masse Théorique calculée pour (2C⁺, A⁻): 689,1214

Masse Trouvée : 689,1211

D/ Boratrane 9 :

1/ Greffage sur le cation :



9a X₂ = NTf₂

9b X₂ = BF₄

9c X₂ = PF₆

Dans un ballon monocol de 150mL, on introduit 2 g de (5a à 5c) et un barreau aimanté. Le ballon est placé sous vide poussé durant environ 3 heures à une température de 50°C. Le ballon est ensuite placé sous Argon, et on ajoute environ 2,8 ml d'isopropanol pour solubiliser le sel. Dans un autre ballon et sous argon, dissoudre 1 g de l'acide phénylboronique dans 60 mL de chloroforme. On ajoute ensuite cette solution sur la première. Et enfin, on additionne 43 mL d'éther anhydre et on laisse agiter 18 heures à température ambiante.

Le milieu devient biphasique, on élimine la phase supérieure et on lave 3 fois par 20 ml d'éther anhydre la pâte blanche.

* 9a :

Huile visqueuse jaune claire.

RMN ¹H (200 MHz, Acétone D₆) : 1,40-2,20 (m, 6H) ; 3,30 (s, 9H) ; 3,35-3,70 (m, 6H) ; 3,95-4,10 (m, 6H) ; 7,25-7,5 (m, 3H) ; 7,70-7,90 (m, 2H)

RMN ¹³C (50 MHz, Acétone D₆) : 24,14 ; 26,58 ; 30,24 ; 56,7 ; 57,05 ; 60,7 ; 64,04 ; 66,8 ; 67,3 ; 67,8 ; 128,97 ; 135,45

5 *Spectre RMN ¹¹B (96,25 MHz, Acétone)* : 13,06

* **9b** :

Pâte blanche

10 *RMN ¹H (200 MHz, Acétone. D₆)* : 1,42 - 2,25 (m, 6H) ; 3,01 (s, 9H) ; 3,29 - 3,62 (m, 6H) ; 3,95 - 4,1 (m, 6H) ; 7,23 - 7,58 (m, 3H) ; 7,70 - 7,91 (m, 2H)

RMN ¹¹B (96,25 MHz, Acétone): 29,96 (60%) ; 4,40 (40%)

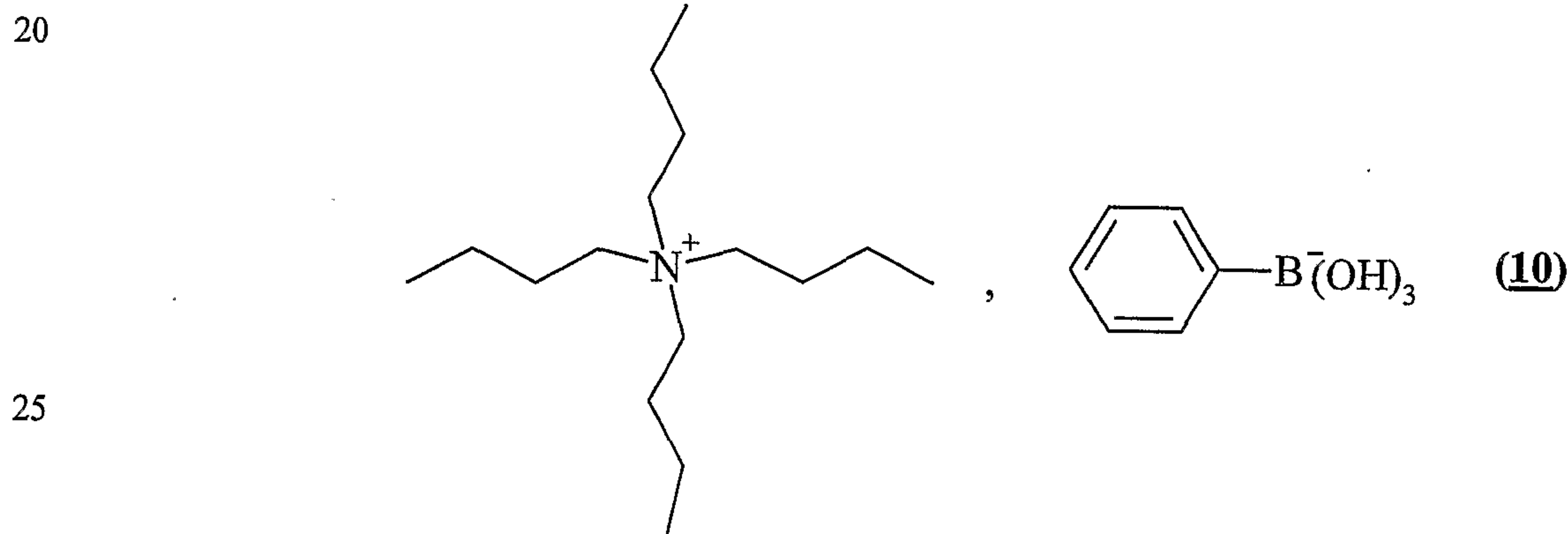
* **9c** :

Pâte blanche

15 *RMN ¹H (200 MHz, Acétone)* : 1,40 - 2,21 (m, 6H) ; 3,16 (s, 9H) ; 3,34-3,73 (m, 6H) ; 3,91-4,12 (m, 6H) ; 7,25-7,51 (m, 3H) ; 7,72-7,89 (m, 2H)

2/ Greffage sur l'anion :

a- *Quaternarisation par un hydroxyle*



30 0,1 g (0,38 mmol) de l'hydroxyde de tétrabutylammonium est dissous dans 0,6 g du bis-trifluorométhanesulfonamidure de N,N',N''-triméthylbutylammonium comme matrice dans un ballon de 5 ml. A cette solution on ajoute 47 mg (0,38 mmol) d'acide phénylboronique et enfin 0,5 mL de THF (anhydre). On laisse agiter la solution durant 2 heures à température ambiante. On évapore ensuite THF à sec et on sèche la solution sous vide.

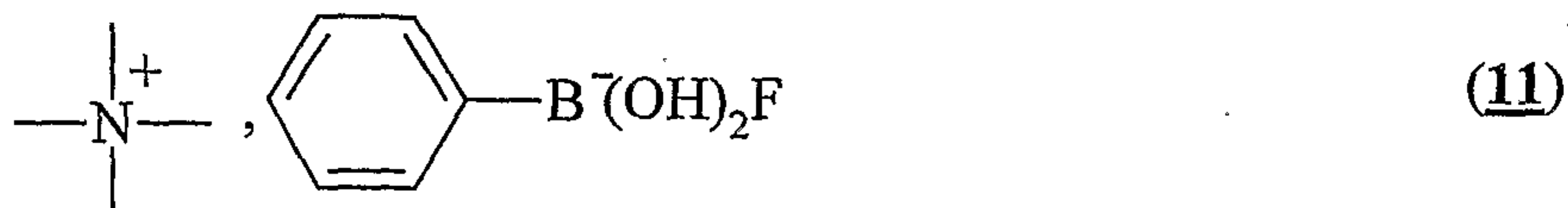
Huile visqueuse teintée.

RMN ^1H (200 MHz, Acétone D_6) : 0,9-1,05 (m, 12H) ; 1,21-1,52 (m, 8H) ; 1,5-1,8 (m, 8H) ; 3,0 (singulet élargi, 8H) ; 6,90-7,30 (m, 3H) ; 7,60-7,70 (m, 2H).

RMN ^{13}C (50 MHz, Acétone D_6) : 14,21 ; 20,50 ; 24,78 ; 25,75 ; 26,56 ; 53,78 ; 59,67 ; 67,45 ; 68,56 ; 127,94 ; 134,60

Spectre RMN ^{11}B (96,25MHz, Acétone) : 3,97

b- Quaternarisation par le fluorure :



Dans un ballon monocol de 10 mL, on introduit 0,1 g (2,1 mmol) de fluorure de tétraméthylammonium anhydre, puis on ajoute 1 mL de THF (anhydre) et on homogénéise la solution en chauffant si nécessaire. Enfin on introduit 0,13 g d'acide phénylboronique (2,1 mmol). On laisse agiter durant environ 2 heures à température ambiante.

Après 2 heures d'agitation, on ajoute de l'éther anhydre pour une meilleure cristallisation et on filtre le solide sur verre fritté. Le solide est lavé 2 à 3 fois par 20 ml d'éther. Et pour finir, le solide est placé sous vide pour le sécher.

Solide blanc Rdt = 82% Pf = 162-164°C

RMN ^1H (200 MHz, Acétone D_6) : 3,15 (s, 12H) ; 6,8 - 7,4 (m, 3H) ; 7,50 - 7,70 (m, 2H)

RMN ^{13}C (50 MHz, Acétone D_6) : 56,19 (t, $J_{\text{C-N}} = 3,97$ Hz) ; 127,47 ; 128,36 ; 130,91 ; 132,98 ; 135,96.

Spectre RMN ^{19}F (282 MHz, Acétone D_6) : -136,40 (multiplet).

Spectre RMN ^{11}B (96,25 MHz, Acétone D_6) : 4,66 (D, $J_{\text{B-F}} = 27,2\text{Hz}$)(56%) ; 28,5 (44%).

E/ Synthèse de la triéthylamine supportée (TEAS)(12) :

Dans un ballon monocol, on introduit 3 g (6,1 mmol) de (3b), 12 mL d'éthanol et 13 g (18 mmol) de diéthylamine. On adapte un réfrigérant et on porte ensuite le mélange réactionnel à reflux durant environ 14 heures. Après quoi, l'éthanol et l'excès de diéthylamine sont évaporés. L'huile obtenue est dissoute dans le dichlorométhane et

la solution lavée avec 2 fois 5 mL de K_2CO_3 dilué. On sépare la phase organique, on sèche sur $MgSO_4$ et on évapore le solvant à sec.

Huile visqueuse orangée

Rdt = 83%

Spectre RMN ^1H (200 MHz, Acétone D6) : 1,05 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H) ; 1,40 - 1,70 (m, 2H) ; 1,90-2,10 (m, 4H) ; 2,50 - 2,70 (m, 6H) ; 3,35 (s, 9H) ; 3,50 - 3,70 (m, 2H).

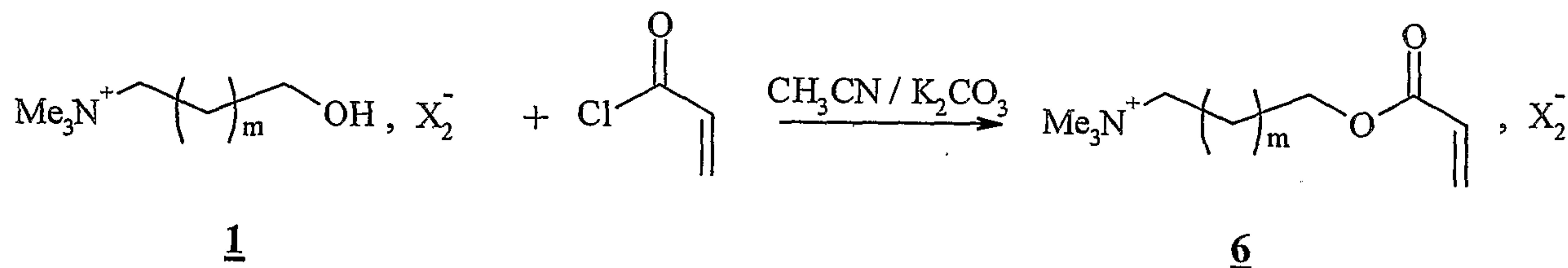
Spectre RMN ^{13}C (50MHz, Acétone) : 12,34 ; 23,813 ; 25,08 ; 27,48 ; 48,140 ; 53,543 ; 54,04 (t, $J_{C-N} = 4,02$ Hz) ; 67,93 ; 124,594 (q, $J = 319,9$ Hz)

EXEMPLES

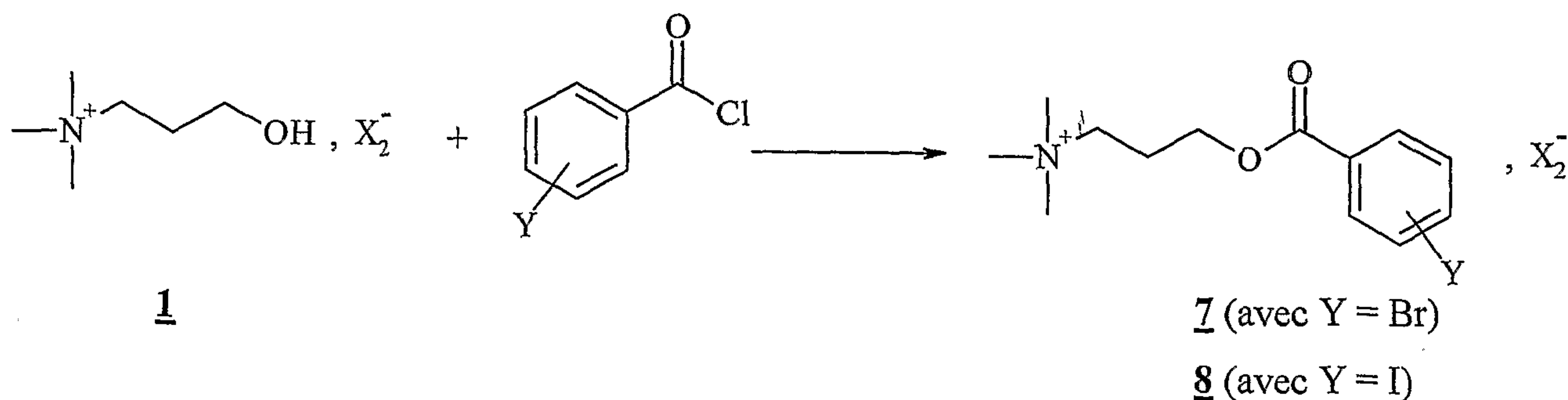
Les différents sels fonctionnalisés utilisés ont été préparés selon les procédures décrites dans la littérature.

Pour illustrer ce principe, nous avons choisi de supporter :

– un ester acrylique par l'intermédiaire d'un sel d'ammonium dont la préparation est décrite dans le schéma ci-dessous ; ce sel a été ensuite engagé dans trois exemples de réactions de grand intérêt en chimie organique ;



– un ester arylique substitué par un halogène préparé selon le schéma réactionnel ci-dessous, qui a été testé dans deux exemples de réactions de couplages ;



– un ester d'acide arylboronique sous forme de boratrane (fonctionnalisation de la partie cationique) ou sous forme de borate (fonctionnalisation de la partie anionique du sel fonctionnalisé).

La synthèse de sels fonctionnalisés et de substrats ioniques est décrite en détail dans la partie expérimentale qui suit.

EXEMPLE 1 : RÉACTION DE HECK

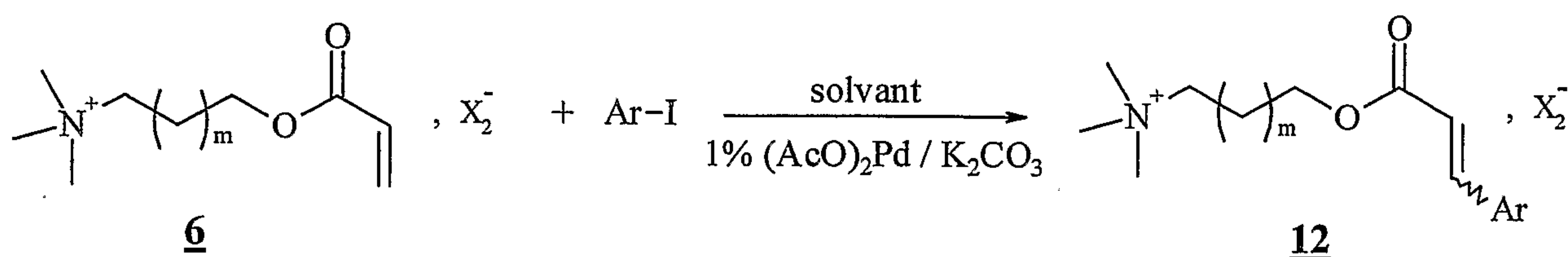
La formation de liaisons carbone-carbone est une opération fondamentale en chimie organique. Parmi le grand nombre de réactions possibles, les méthodes utilisant des catalyseurs organométalliques sont extrêmement importantes. En particulier, nous avons appliqué le principe de l'invention de synthèse organique supportée sur liquide ionique (SOSLI) dans le couplage d'alcènes catalysé par le palladium avec les iodures d'aryle connu sous le nom de couplage de Heck.

Cette réaction a fait l'objet de plusieurs travaux utilisant les liquides ioniques comme solvants (Abbott et al., 2002 ; Murphy et al., 2000 ; Fraga-Dubreuil et al., 2001 ; Visser et al., 2002 ; Visser et al., 2001). En 1999, Xiao J. et al, ont montré la possibilité du recyclage du système catalytique et l'effet de l'anion sur la cinétique et la sélectivité de la réaction (Jeffery et al., 1996 ; Howarth et al., 2000 ; Bayer et al., 1991).

Dans cet exemple on utilise l'ester acrylique, et un ester arylique substitué par un atome d'iode comme substrats séparément.

1 - Ester acrylique :

L'acrylate (6) a été engagé dans Heck en présence d'acétate de palladium comme catalyseur, de bicarbonate de potassium comme base et d'un iodure d'aryle en large excès comme réactif (voir schéma ci-après).



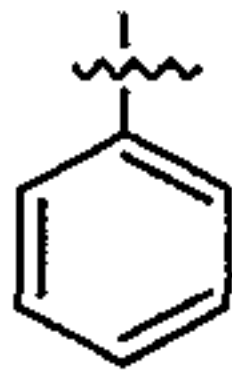
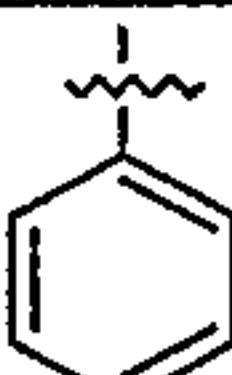
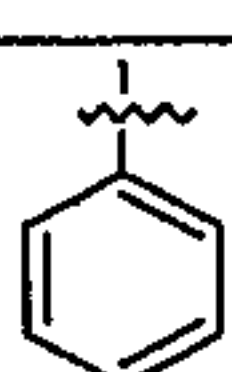
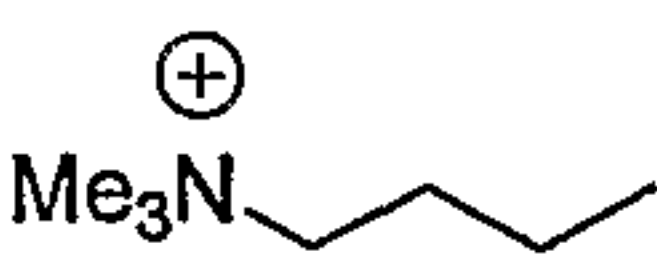
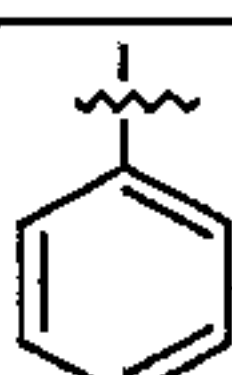
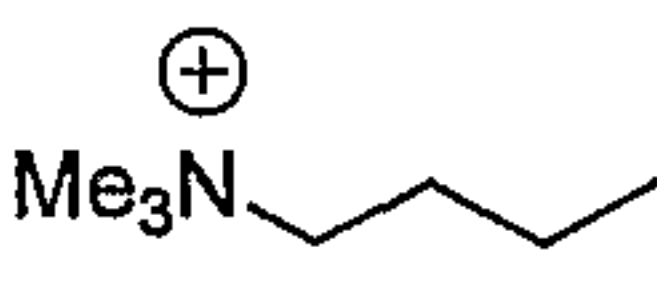
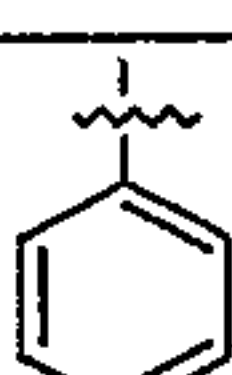
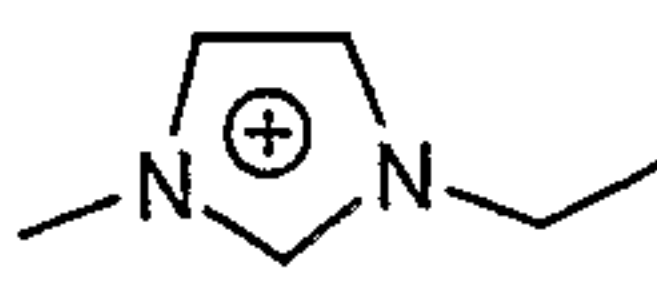
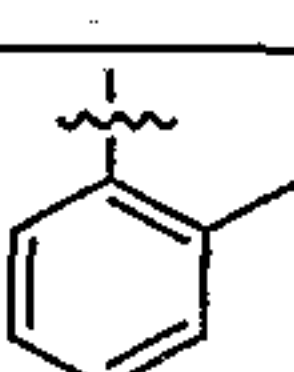
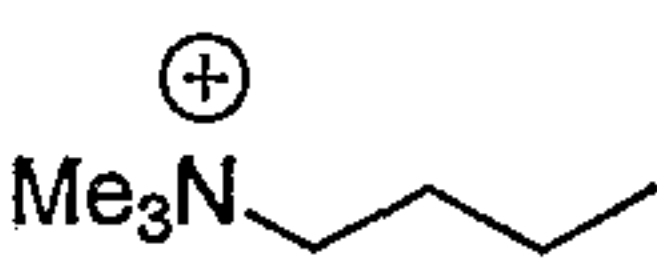
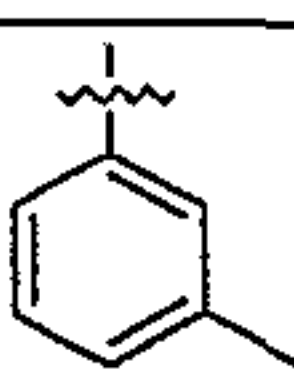
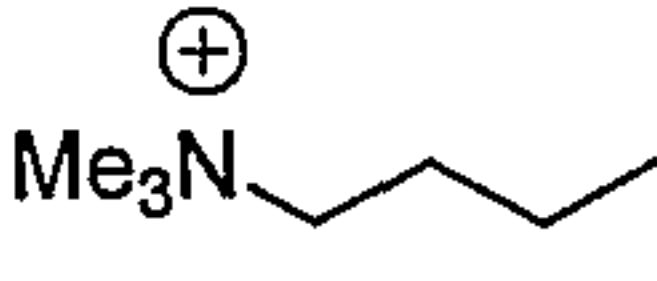
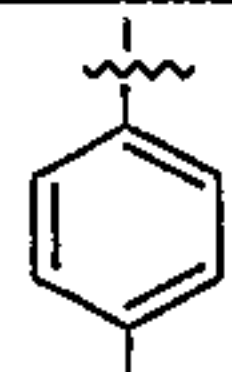
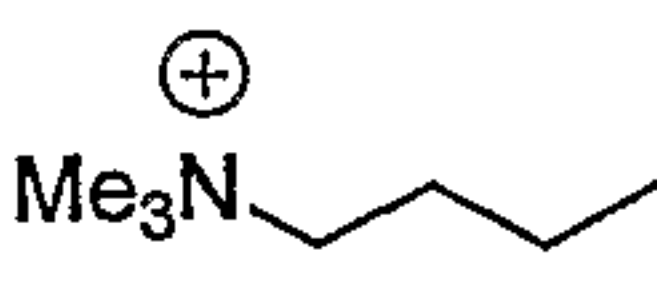
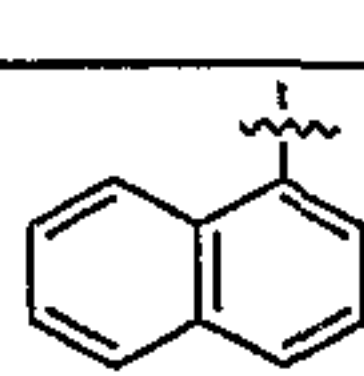
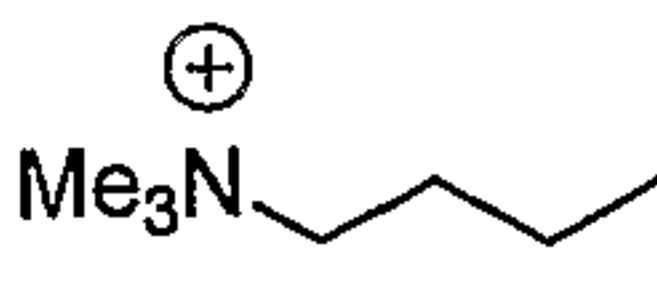
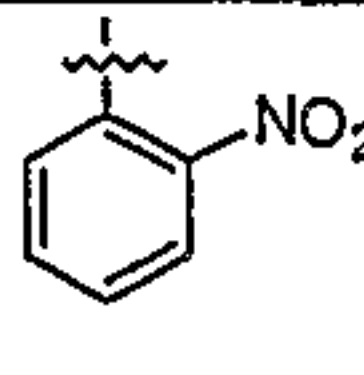
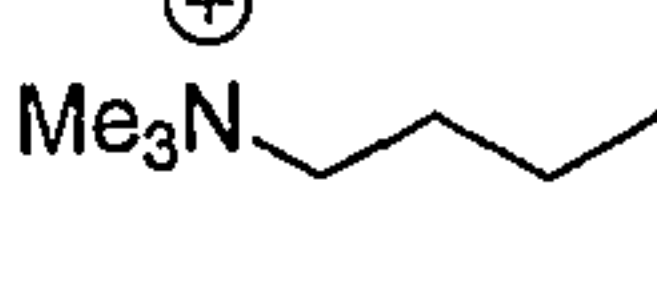
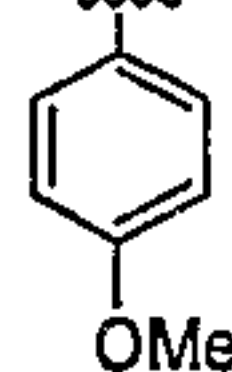
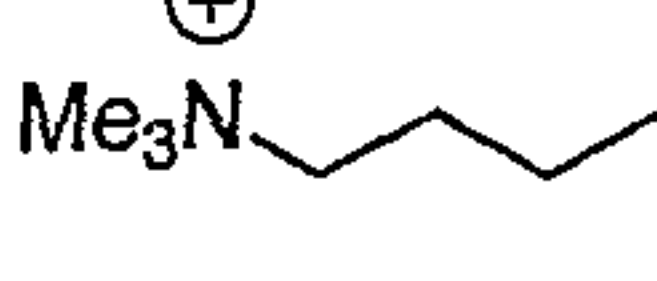
Toutes les réactions de couplage ont été effectuées à 80°C avec comme matrice liquide $\text{A}_1^+\text{X}_1^- = \text{Me}_3\text{N}^+ \text{Bu}$, NTf_2^- . Le suivi des réactions a été effectué par RMN du proton à 200MHz et la figure 1 montre l'exemple de la réaction du sel 6 ($\text{X}_2^- = \text{NTf}_2^-$) en solution dans le triflimidure de triméthylbutylammonium avec le 1-iodonaphtalène (essai 10 dans le tableau I ci-dessous).

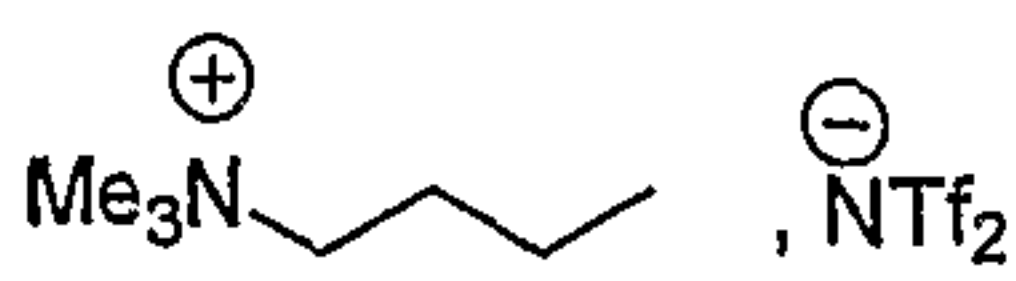
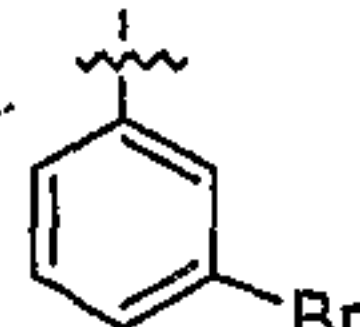
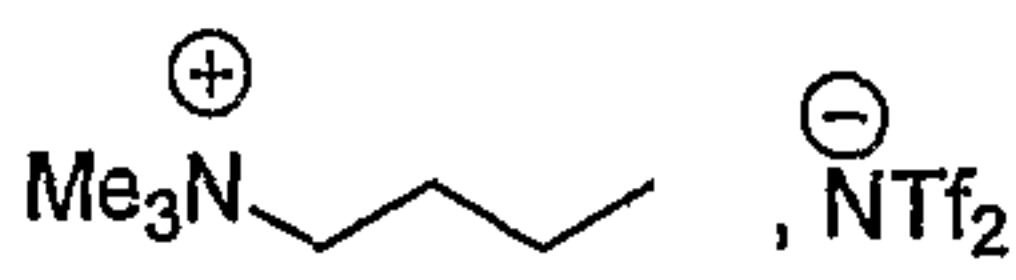
D'après la Figure 1, on constate qu'il est possible et simple de suivre la réaction par RMN ^1H . En effet, on constate la disparition totale des signaux entre 5,9 et 6,5 ppm correspondant aux trois protons de la double liaison du substrat 6, et l'apparition des signaux de la double liaison du produit résultant du couplage de Heck 12.

Ce type de suivi est impossible dans le cas de l'utilisation d'un support solide insoluble et moins évident dans le cas du support soluble (PEG) décrit dans la littérature en raison de signaux de RMN élargis.

5 Les résultats obtenus pour un temps de réaction de 2 heures à 80°C sont regroupés dans le tableau I ci-dessous :

TABLEAU I

essai	Ar	X ⁱ	Solvant ou matrice ionique ⁱ	Conversion (%) ⁱⁱ	Rapport E/Z ⁱⁱⁱ
1		—	CH ₃ CN	26	> 98/2
2		NTf ₂	CH ₃ CN	70	88/12
3		BF ₄	 , NTf ₂ [−]	75	84/16
4		NTf ₂	 , NTf ₂ [−]	100	> 99/1
5		NTf ₂	 , NTf ₂ [−]	100	> 99/1
6		NTf ₂	 , NTf ₂ [−]	100	> 99/1
7		NTf ₂	 , NTf ₂ [−]	100	> 99/1
8		NTf ₂	 , NTf ₂ [−]	100	> 99/1
9		NTf ₂	 , NTf ₂ [−]	100	> 99/1
10		NTf ₂	 , NTf ₂ [−]	100	> 99/1
11		NTf ₂	 , NTf ₂ [−]	100	> 99/1

12		NTf ₂		100	> 99/1
13		NTf ₂		100	> 99/1

i : NTf₂ = N(SO₂CF₃)₂

ii : déterminé par RMN

iii : déterminé par RMN et confirmé par GC.

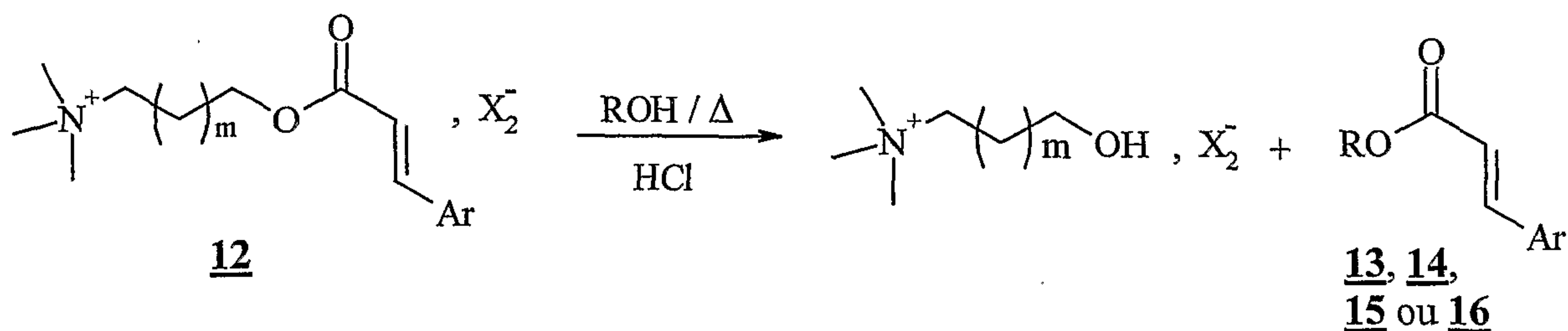
5 Les résultats du tableau ci-dessus montrent que l'emploi du substrat supporté permet d'avoir une meilleure réactivité par rapport à l'utilisation d'un substrat classique (comparer les essais 1 et 2).

10 L'utilisation du liquide ionique comme solvant a nettement augmenté la vitesse de réaction et permis d'avoir une meilleure stéréosélectivité comparée à l'acétonitrile souvent utilisé comme solvant pour cette réaction (essais 2 et 4).

On remarque une relation directe entre la réactivité / sélectivité et la nature de l'anion du substrat supporté (essais 4 et 5).

La nature du réactif semble n'avoir aucune influence sur la réaction.

15 En dernière étape pour cet exemple, le produit est libéré du support par transestérification avec un alcool (Schéma ci-dessous), et on a testé la possibilité d'adapter cette méthodologie à la technique combinatoire.

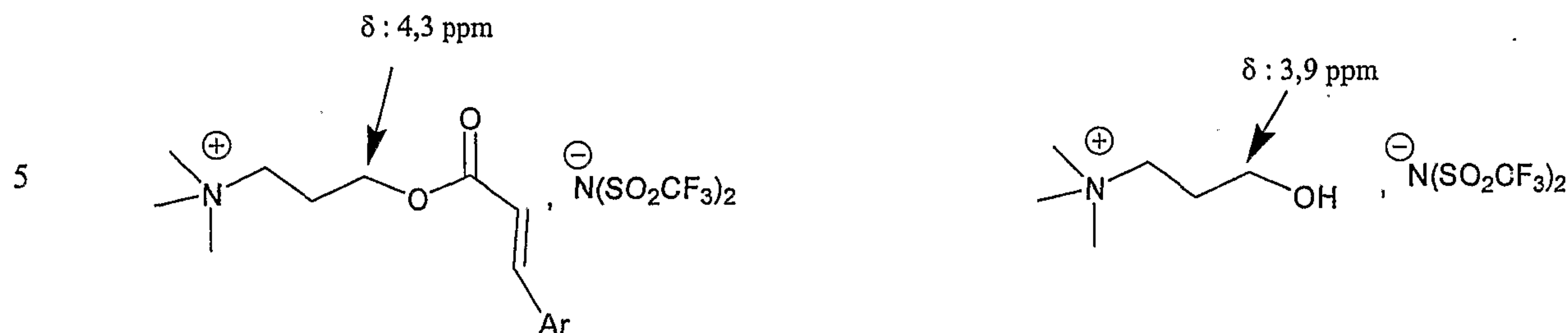


25 Ainsi, une transestérification a été effectuée avec différents alcools sur un mélange des produits **12a** à **12i** isolés lors de la dernière étape, selon la procédure ci-dessous. Les alcools utilisés sont le méthanol, l'éthanol, le propanol et le butanol.

Procédure :

30 Quatre mélanges synthétiques constitués de 100mg de chacun des essais : 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 (tableau I) sont dissous respectivement dans 5 ml de méthanol, d'éthanol, de propanol et de butanol. On ajoute ensuite 5 gouttes d'acide chlorhydrique concentré (12N) dans chaque solution et on porte à reflux pendant 12 heures. Le suivi

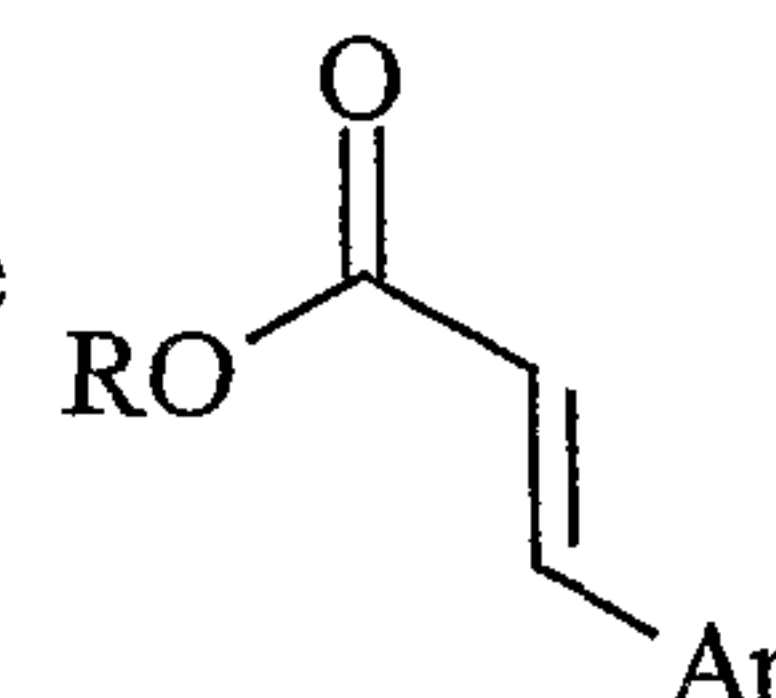
de la réaction est effectué par RMN ^1H où on observe une différence des déplacements chimiques entre les protons des sels à tache dédiée 12 et 1, tel que représenté ci-après :



10 Après 12 heures, on évapore à sec chaque solution et on extrait les différents mélanges par 3 fois 15 ml d'éther diéthylique séparément. Les produits extraits sont ensuite analysés en CPG-SM, et les chromatogrammes correspondants à chaque mélange sont présentés ci-dessous.

15 Sur les chromatogrammes représentés dans les Figures 2 à 5, on retrouve les 36 produits attendus (13a à 13i ; 14a à 14i ; 15a à 15i ; 16a à 16i). Ceci valide le principe SOSLI et montre bien son applicabilité à la synthèse combinatoire.

Les composés 13a à 13i correspondent au produit de formule

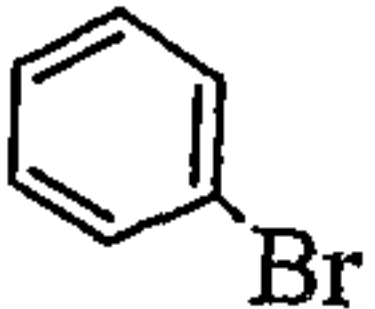
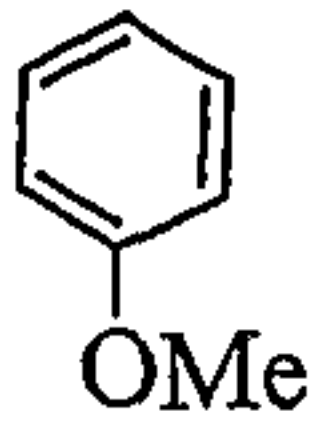
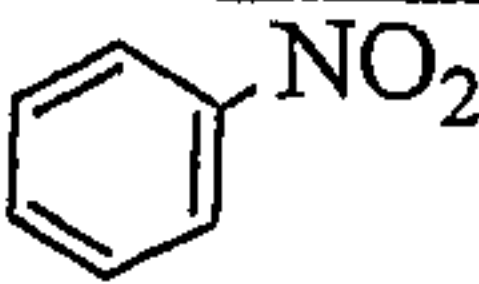
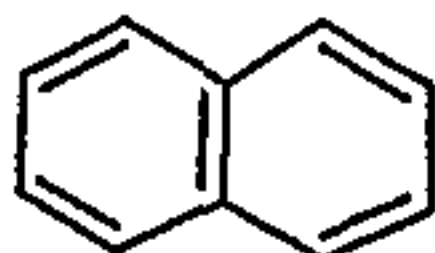


20 Le tableau II ci-dessous regroupe ces 9 esters méthyliques, en indiquant pour chacun la signification de Ar. Ce tableau correspond au chromatogramme de la Figure 2.

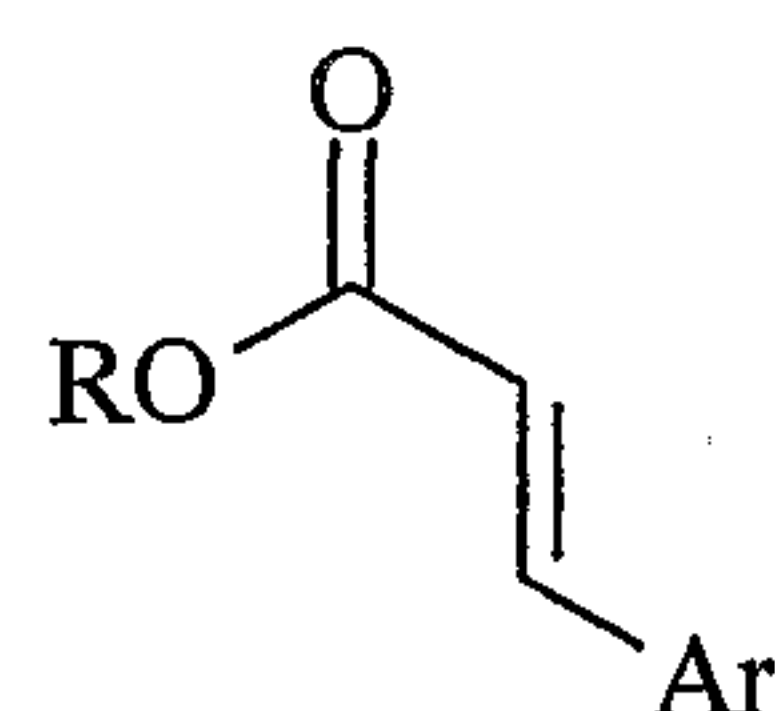
TABLEAU II

Temps de rétention (min)	Masse trouvée	<u>13</u>	Ar
12,50	180	<u>13a</u>	
12,55	162	<u>13b</u>	
13,22	176	<u>13c</u>	
13,38		<u>13d</u>	
13,47		<u>13e</u>	

65

14,69	240	<u>13f</u>	
14,80	192	<u>13g</u>	
15,47	207	<u>13h</u>	
17,91	212	<u>13i</u>	

Les composés **14a** à **14i** correspondent au produit de formule

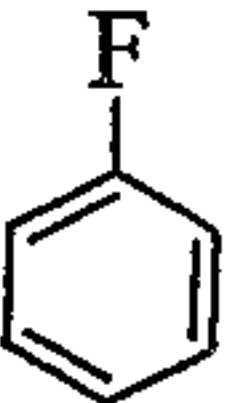
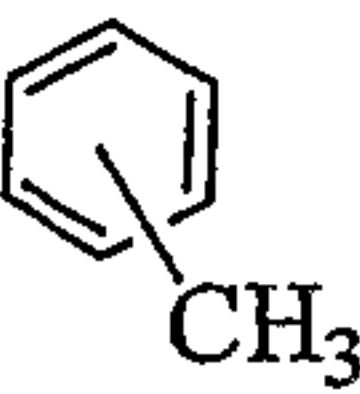
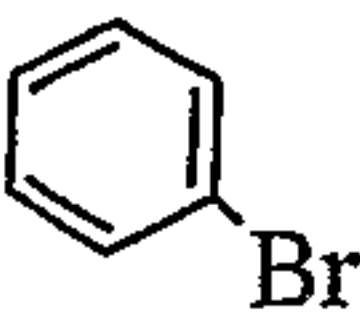
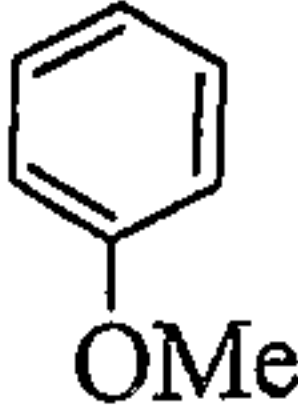
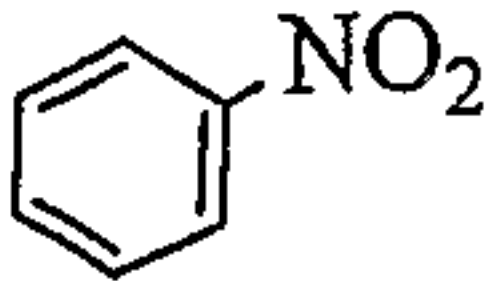
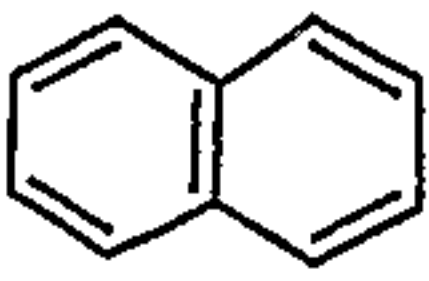


dans lequel R est un groupe éthyle.

5

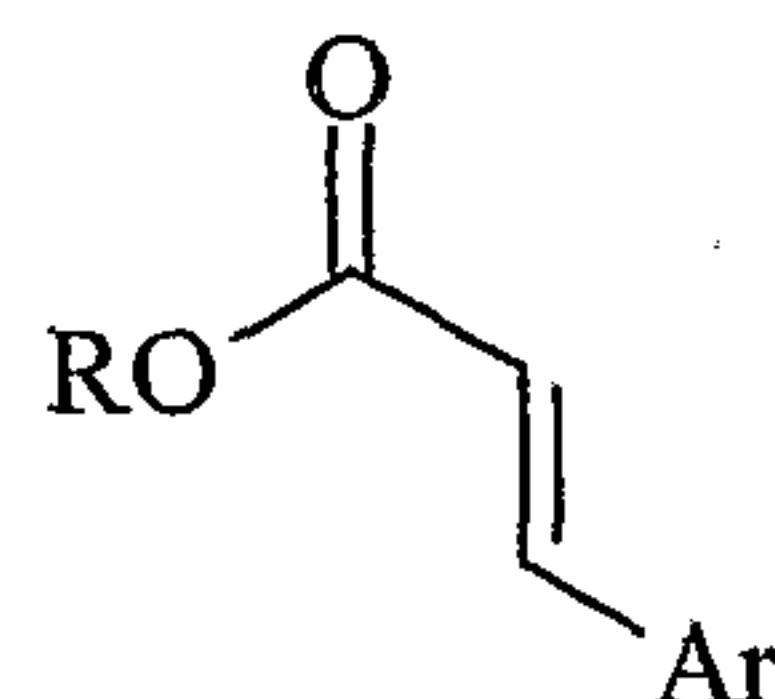
Le tableau III ci-dessous regroupe ces 9 esters éthyliques, en indiquant pour chacun la signification de Ar. Ce tableau correspond au chromatogramme de la Figure 3.

TABLEAU III

Temps de rétention (min)	Masse trouvée	<u>14</u>	Ar
13,136	194	<u>14a</u>	
13,196	176	<u>14b</u>	
13,800	190	<u>14c</u>	
13,980		<u>14d</u>	
14,087		<u>14e</u>	
15,475	254	<u>14f</u>	
15,577	206	<u>14g</u>	
16,318	221	<u>14h</u>	
19,434	226	<u>14i</u>	

10

Les composés **15a** à **15i** correspondent au produit de formule



dans lequel R est un groupe propyle.

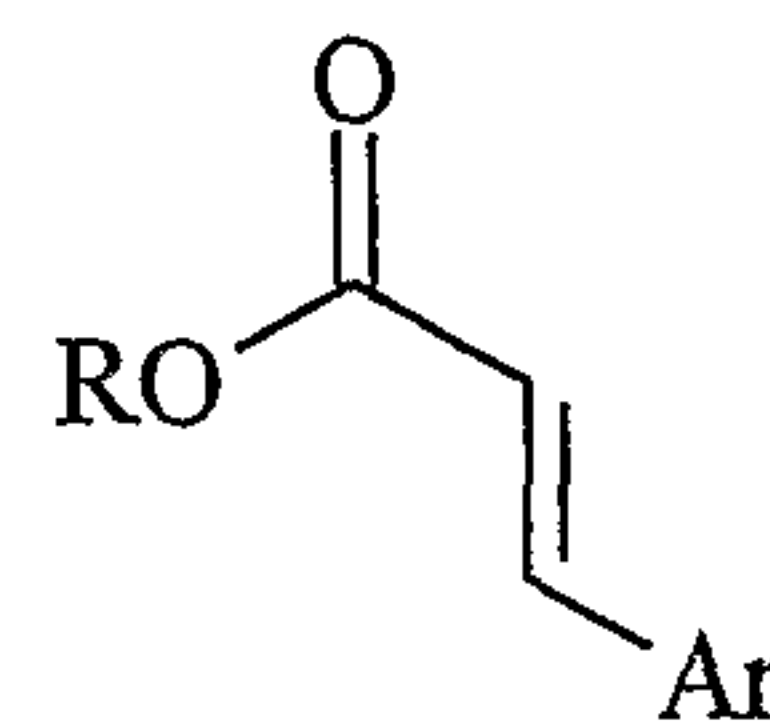
5 Le tableau IV ci-dessous regroupe ces 9 esters propyliques, en indiquant pour chacun la signification de Ar. Ce tableau correspond au chromatogramme de la Figure 4.

TABLEAU IV

Temps de rétention (min)	Masse trouvée	15	Ar
13,902	208	15a	
13,992	1190	15b	
14,608	204	15c	
14,859		15d	
14,973		15e	
16,731	270	15f	
16,905	120	15g	
17,814	234	15h	
22,264	240	15i	

10

Les composés **16a** à **16i** correspondent au produit de formule

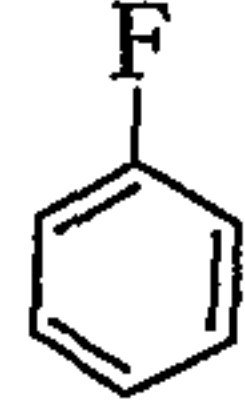
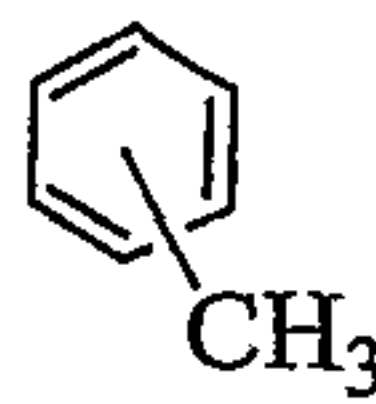
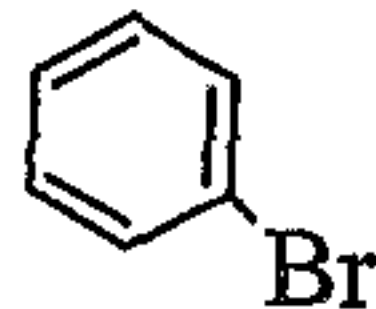
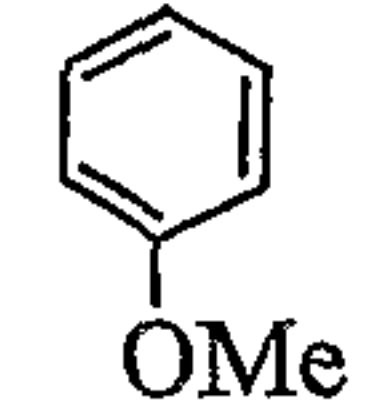
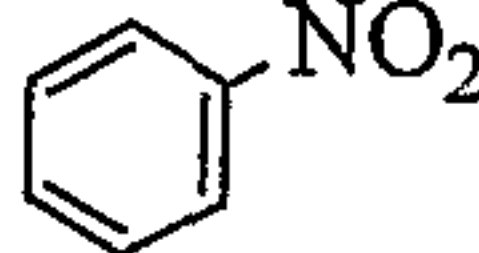
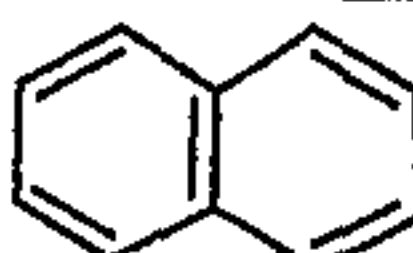


dans lequel R est un groupe butyle.

15

Le tableau V ci-dessous regroupe ces 9 esters butyliques, en indiquant pour chacun la signification de Ar. Ce tableau correspond au chromatogramme de la Figure 5.

TABLEAU V

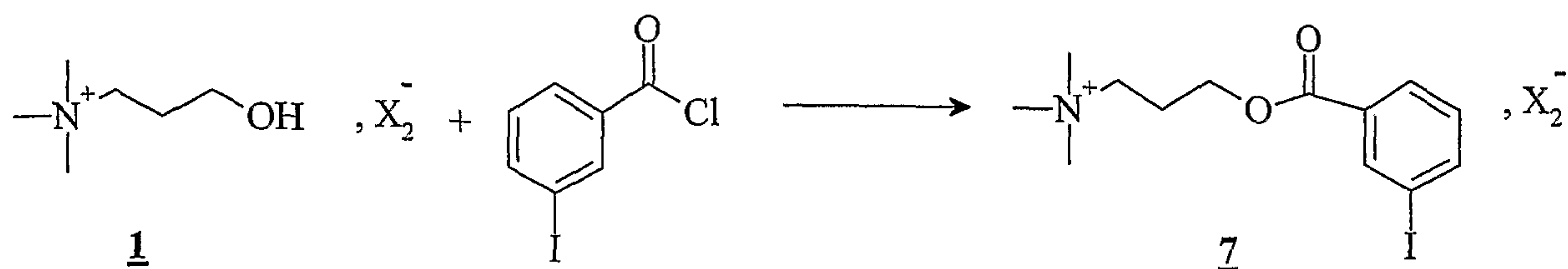
Temps de rétention (min)	Masse trouvée	<u>16</u>	Ar
14,752	222	<u>16a</u>	
14,853	204	<u>16b</u>	
15,625	218	<u>16c</u>	
15,930		<u>16d</u>	
116,109		<u>16e</u>	
18,544	284	<u>16f</u>	
18,783	234	<u>16g</u>	
19,931	249	<u>16h</u>	
26,390	254	<u>16i</u>	

5

2 - Ester iodo-arylique :

Le deuxième exemple de **sel fonctionnalisé** qui a été testé dans la réaction de Heck est un iodure d'aryle supporté sur le (TMHPA, NTf₂) (1) selon le schéma suivant :

10

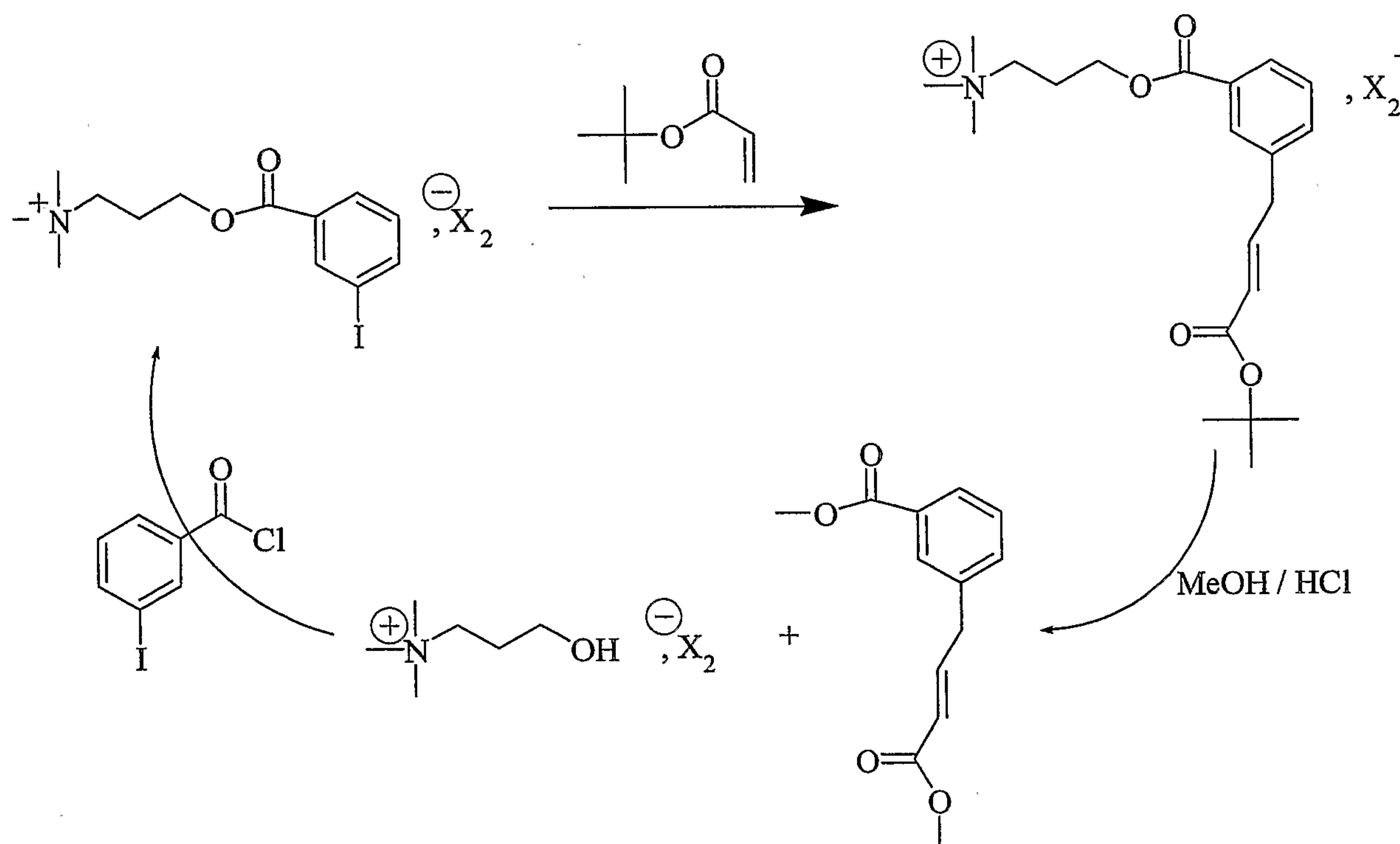


15

Au cours de cet exemple, nous avons porté à 80°C et pendant 3 heures un mélange constitué :

- d'une solution de 0,85% molaire du sel 7 dissous dans le trifluorométhanesulfonamide de triméthylbutylammonium (TMBA, NTf₂) comme
- matrice,
- d'acrylate de tertibutyle comme alcène,
- d'acétate de palladium comme catalyseur
- de K₂CO₃ solide comme base

La réaction correspond au schéma suivant :



Le suivi de la réaction est effectué par RMN ¹H et ¹³C et la Figure 6 illustre et confirme la simplicité du suivi par cette technique d'analyse, chose plus délicate dans le cas des supports solides ou solubles décrits dans la littérature.

3 - Essai sur 6 grammes (15 mmol) de sel fonctionnalisé 6a.

Tous les essais de couplage ont été effectués sur des quantités très faibles. Dans le but de montrer que le principe SOSLI peut être extrapolé à l'échelle du gramme ou même à des grandes quantités ("large scale"), nous avons testé la réaction de couplage

de Heck sur 6 g (15 mmol) de l'ester acrylique (**6a**), dans les mêmes conditions opératoires que celles décrites dans la première partie de cet exemple, utilisant l'iodobenzène comme substrat (5 éq), l'hexafluorophosphate de butylméthyl imidazolium [BMIM][PF₆] comme matrice (11 g), et l'acétate de palladium comme catalyseur (25 mg). Après 3 heures, le spectre RMN du proton montre que la réaction est totale.

Après un lavage à l'éther pour éliminer l'excès d'iodobenzène, on effectue une transestérification par le méthanol.

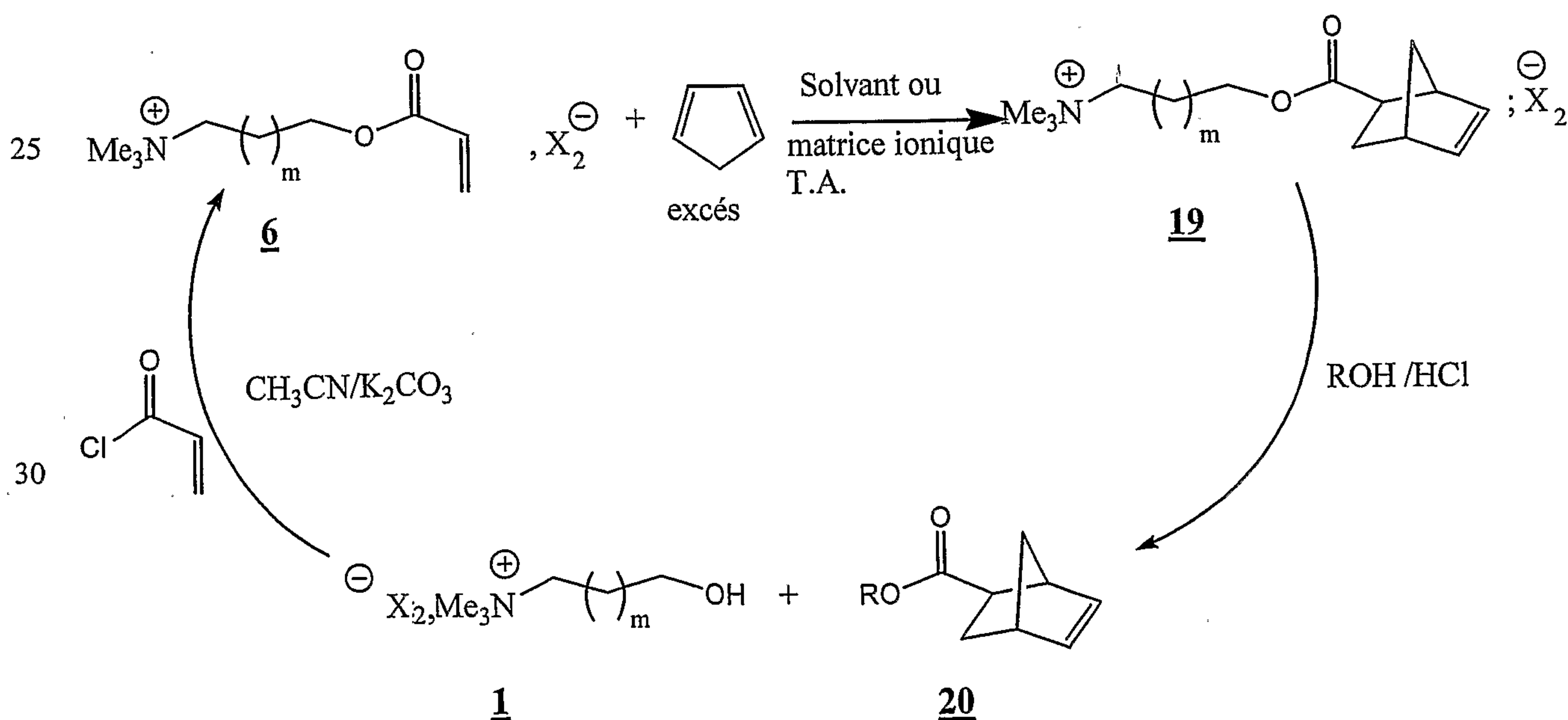
Le rendement en produit isolé pur est de 86%.

Le premier recyclage du sel fonctionnalisé conduit à un rendement de 88%.

EXEMPLE 2 : RÉACTION DE DIELS-ALDER :

La richesse et le potentiel de la réaction de Diels-Alder ont incité les chimistes à rechercher des méthodes permettant d'augmenter d'une part la vitesse et le rendement, d'autre part la régio et la stéréosélectivité. Récemment, des travaux utilisant les liquides ioniques comme solvant ont montré l'influence de leur polarité sur le rapport endo/exo (Xiao et al., 2000). Cette réaction est le deuxième exemple choisi pour montrer l'intérêt de la stratégie de synthèse organique supportée sur liquide ionique SOSLI.

La réaction de Diels-Alder entre un diénophile **6** et le cyclopentadiène a donc été étudiée. Le Schéma ci-après représente les différentes étapes.

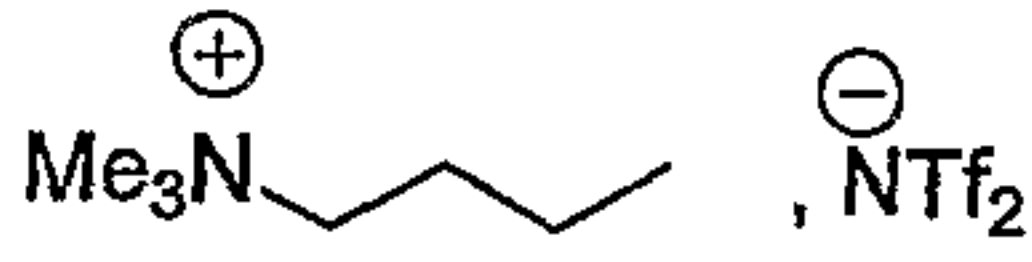
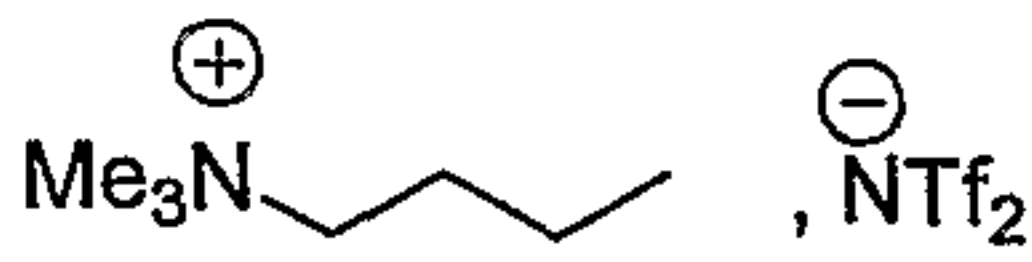
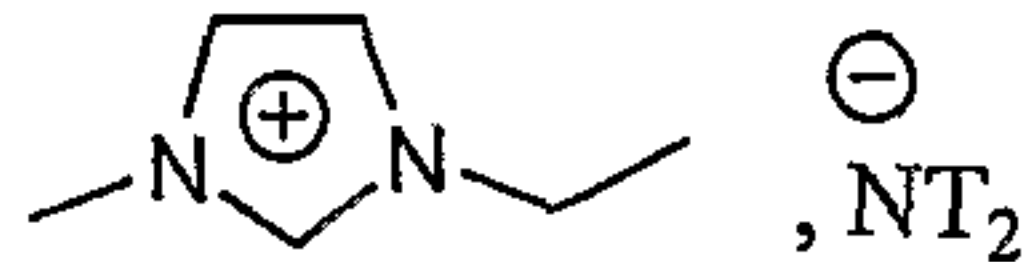
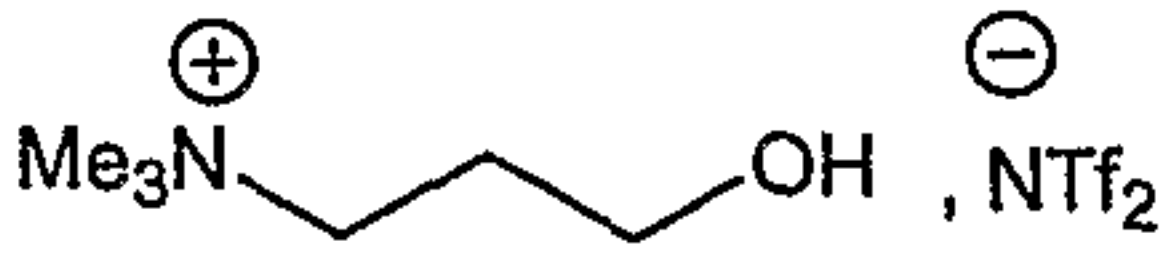


Procédure :

Une solution de (6) et de 10 équivalents du cyclopentadiène, dans un solvant ou dans une matrice ionique, est agitée pendant deux heures à température ambiante. L'excès du réactif est ensuite éliminé sous vide et le produit de réaction ainsi obtenu est mis en solution dans du méthanol, éthanol ou butanol en présence de cinq gouttes d'acide chlorhydrique 12 N.

Après douze heures à reflux, la transestérification est totale et le produit est alors extrait avec du pentane. Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau VI ci-dessous :

TABLEAU VI

essai	n	X ₂	Solvant ou Matrice liquide	R	Taux de conv (%)	Endo/exo %
1	4	NTf ₂		Me	85	80/20
2	1	NTf ₂		Me	94	81/19
3	1	NTf ₂	Sans solvant ⁱ	Me	96	83/17
4	1	NTf ₂	CH ₂ Cl ₂	Me	86	80/20
5	1	NTf ₂		Me	93	80/20
6	1	NTf ₂		Me	95	82/18
7	1	NTf ₂	"	Et	89	82/18
8	1	NTf ₂	"	Pr	97	81/19
9	1	Cl	"	Me	95	78/22
10	1	BF ₄	"	Me	92	80/20

i : 2, N(SO₂CF₃)₂ est liquide à température ambiante.

Les résultats de ce tableau montrent que la longueur de la chaîne alkyle du bras L influence la vitesse de la réaction. En effet en augmentant la chaîne de 3 carbones, on réduit la vitesse de réaction sans l'inhiber (comparer les essais 1 et 2). En revanche,

aucune influence sur la réactivité et sur la sélectivité n'est observée pour les différentes matrices ioniques et anions du support (essais 5 à 10).

La régiospécificité de cette réaction est comparable à celle observée dans le cas du substrat non supporté, c'est à dire l'acrylate de méthyle.

Enfin, nous avons testé la possibilité de recyclage de la solution du support ionique, dans deux cas différents. Les résultats que nous avons obtenus sont regroupés dans le tableau VII qui suit :

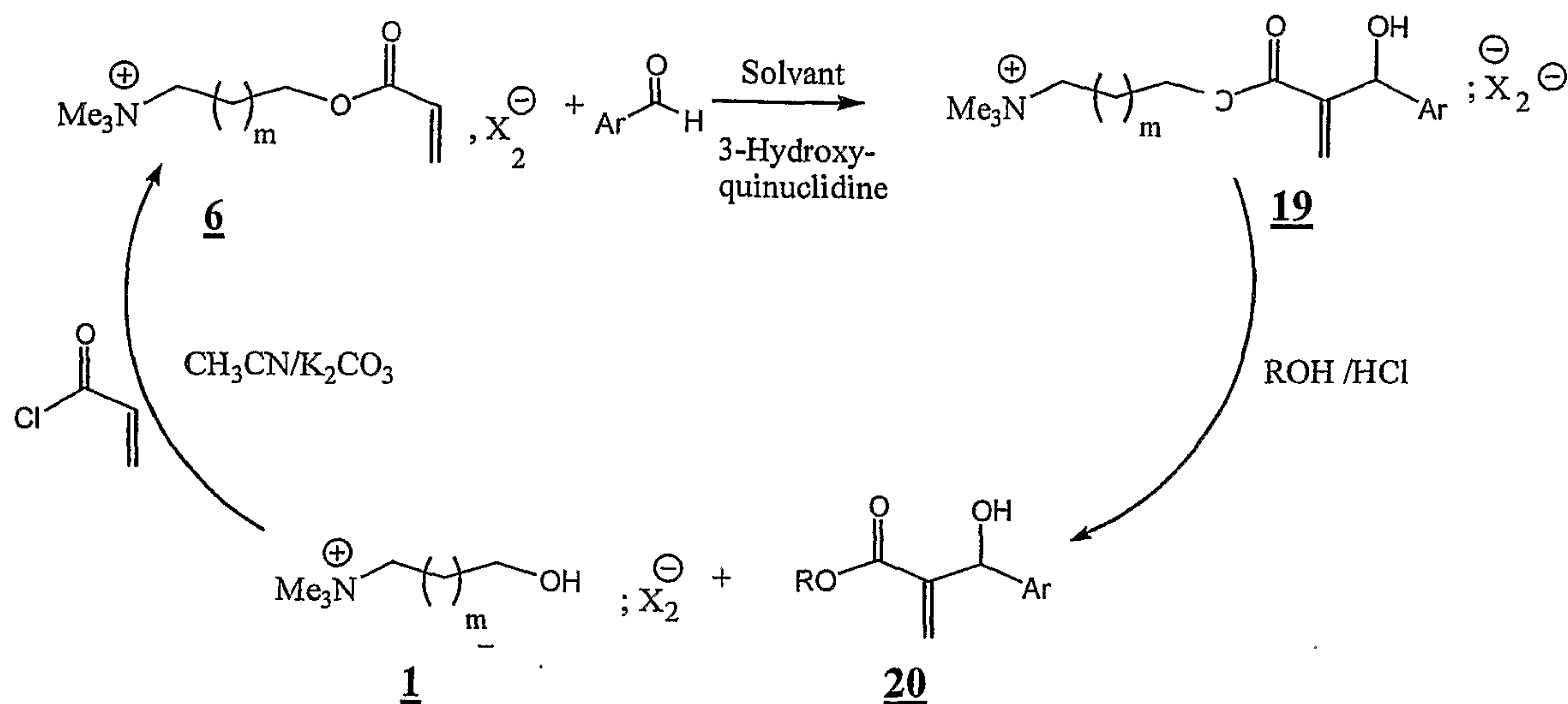
TABLEAU VII

essai	X ₂	Matrice liquide	Rendement de 2 étapes
1 ^{ère} réaction	NTf ₂	$\text{Me}_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, NTf ₂ ⁻	78
1 ^{er} recyclage	NTf ₂	$\text{Me}_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, NTf ₂ ⁻	75
2 ^{ème}	NTf ₂	$\text{Me}_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, NTf ₂ ⁻	77
3 ^{ème}	NTf ₂	$\text{Me}_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, NTf ₂ ⁻	81
1 ^{er} réaction	Cl	$\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, NT ₂ ⁻	83
1 ^{er} recyclage	Cl	$\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, NT ₂ ⁻	80
2 ^{ème}	Cl	$\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, NT ₂ ⁻	85

Quelle que soit la nature de l'anion les rendements en produit **18** isolé sont identiques ainsi que le pourcentage des deux isomères. Il faut aussi noter que dans le deuxième cas (**6b**), après trois recyclages, plus de 85% du sel fonctionnalisé **1a** est isolé de la matrice par simple filtration après précipitation dans l'acétone. Cette opération de récupération du sel fonctionnalisé peut s'avérer intéressante pour le recyclage de la matrice et du sel fonctionnalisé.

EXEMPLE 3 : REACTION DE BAYLIS-HILMAN

Le troisième exemple utilisé pour valider le principe SOSLI est la réaction de Baylis-Hilman, qui consiste en la condensation d'un aldéhyde sur la double liaison du substrat acrylique **6** en présence de 3-hydroxyquinuclidine (voir schéma ci-après).

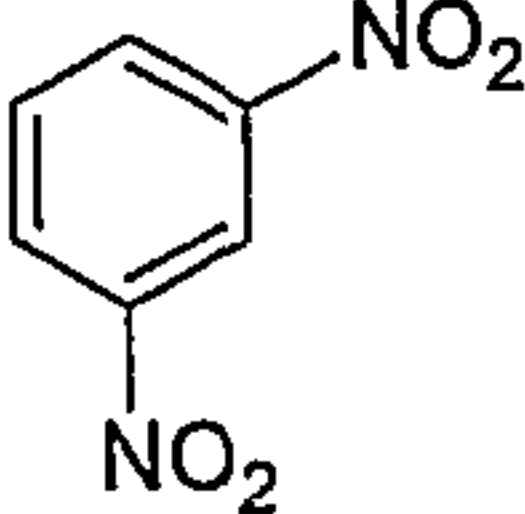
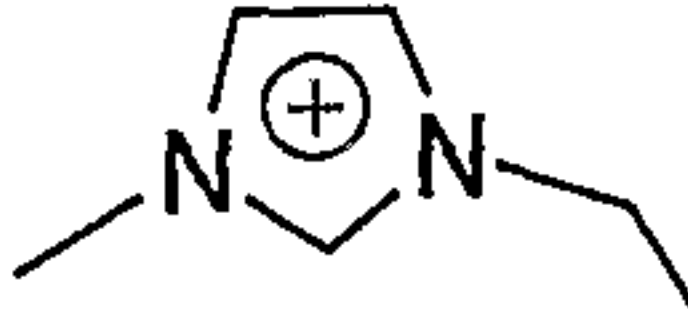
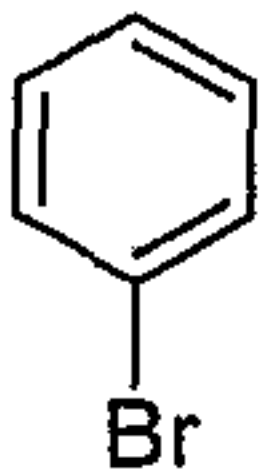
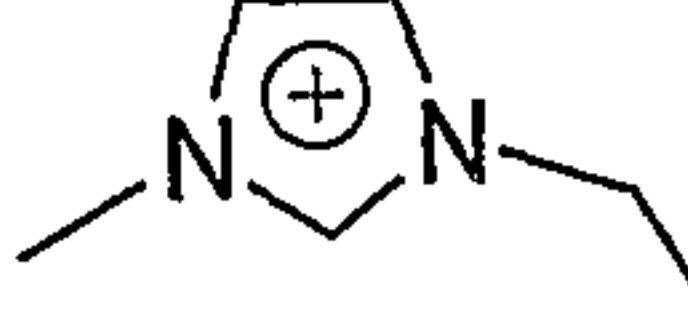
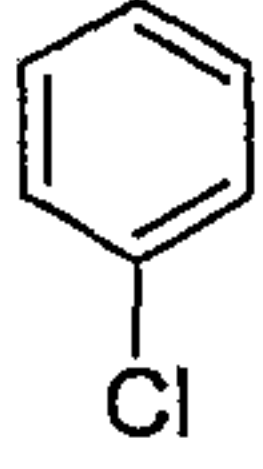
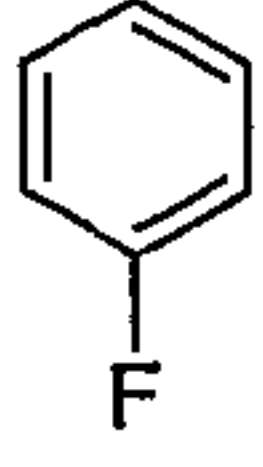
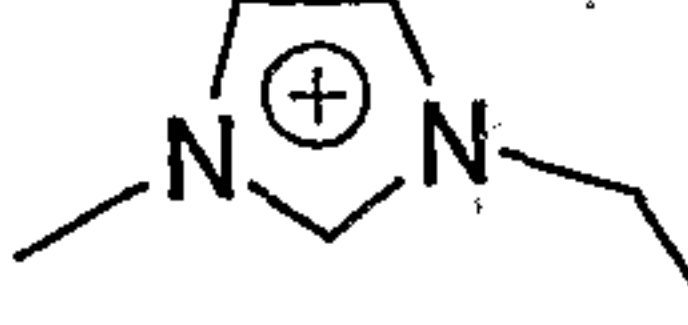
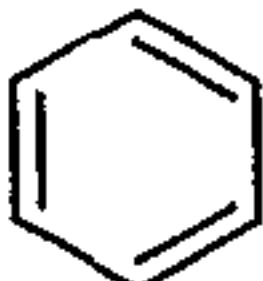
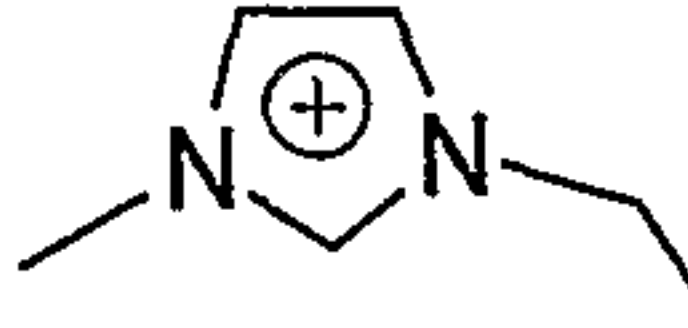
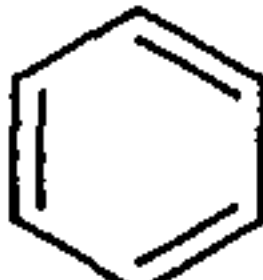
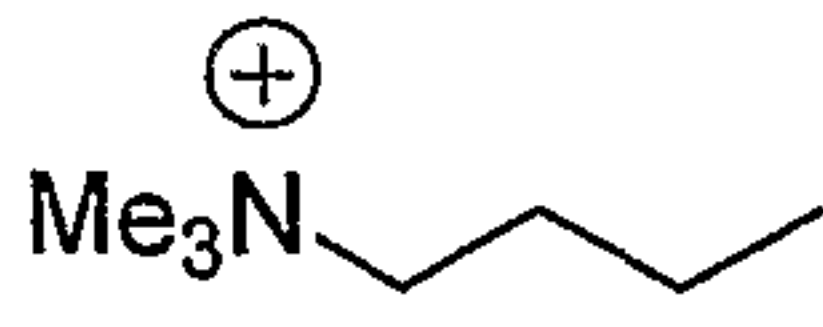
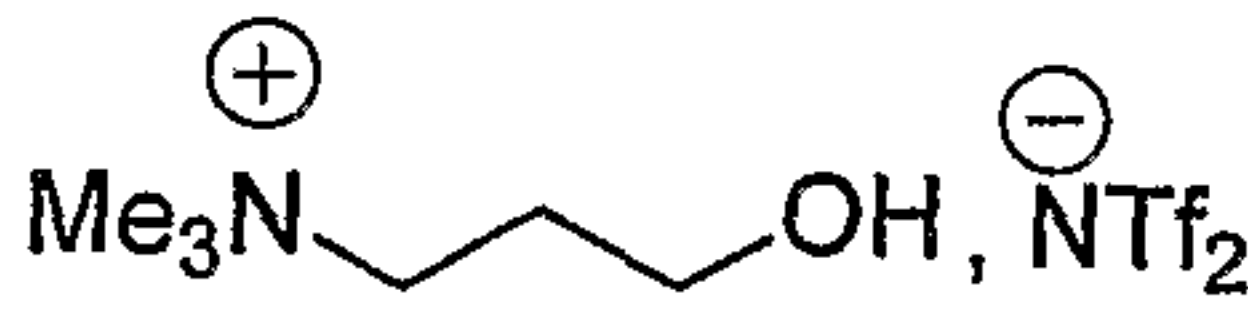
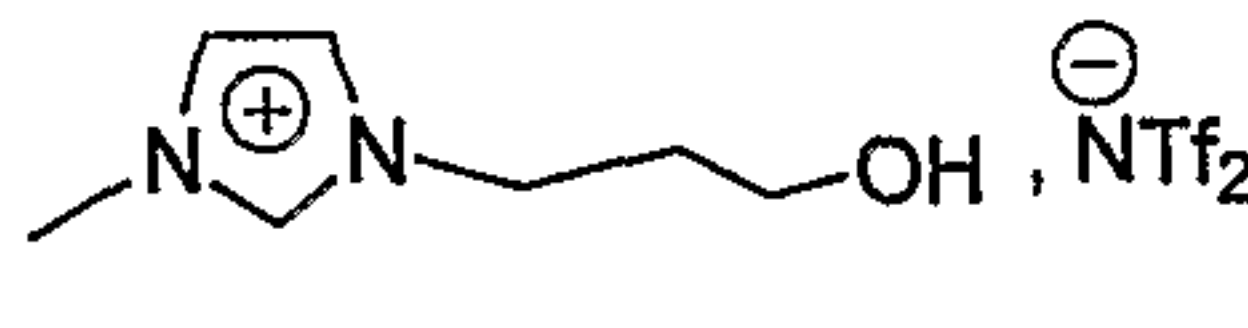
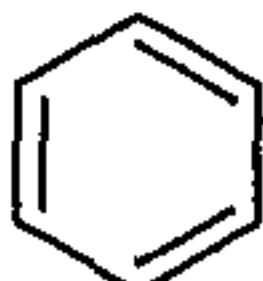
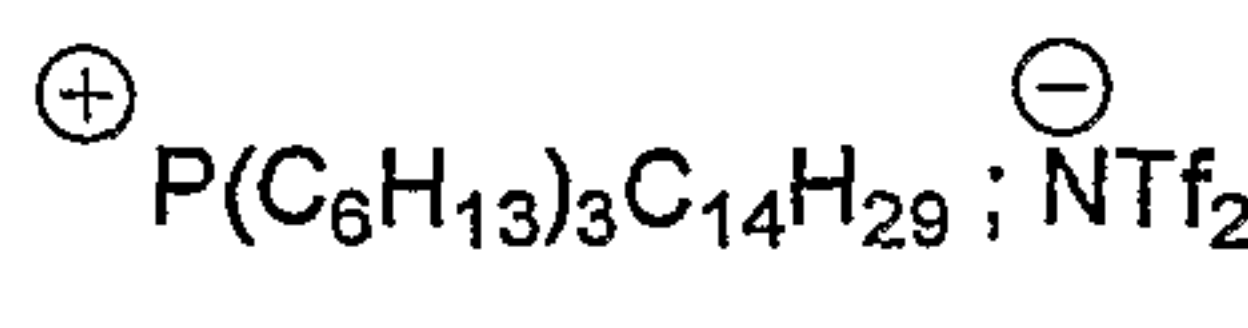
**Procédure générale :**

Un mélange de 2 mmol de **6** et de 10 mmoles d'aldéhyde dans un solvant ou dans une matrice ionique est agité à température ambiante en présence de 2 mmoles de 3-hydroxyquinuclidine comme base.

Après 24 heures, on lave à l'éther pour éliminer l'excès de réactif et le taux de conversion est déterminé par RMN. Les résultats sont regroupés dans le tableau VIII qui suit.

TABLEAU VIII

essai	Ar	Solvant ou matrice liquide	Rdt % en 19 ⁱ
9		$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	40
1		, NTf_2^-	45
2		, NTf_2^-	42
3		, NTf_2^-	65

4		 , NTf ₂ ⁻	75
5		 , NTf ₂ ⁻	64
6		"	60
7		"	75
8 ⁱⁱ		 , NTf ₂ ⁻	39
10		 , NTf ₂ ⁻	50
11		 , NTf ₂ ⁻	46
12		 , NTf ₂ ⁻	60
13		 , NTf ₂ ⁻	71
14		 , PF ₆ ⁻	55
15		 ; NTf ₂ ⁻	25

i : rendement en produit isolé après transestérification.

ii : essai avec l'acrylate de méthyle comme substrat.

5 On constate une meilleure réactivité du substrat ionique 6 comparé aux résultats réalisés avec l'acrylate de méthyle comme substrat dans un liquide ionique comme solvant (comparer essais 8 et 10). La nature de ce dernier influence nettement la vitesse de réaction. En effet, l'utilisation d'une matrice ionique portant une fonction alcool augmente la réactivité (comparer essais 10, 11 et 12, 13).

10 L'influence de la nature du réactif sur les rendements est très importante, elle est comparable à celle décrite dans des travaux concernant des substrats non supportés ou

lors de l'emploi des supports solides. Il faut toutefois noter que les rendements que nous avons obtenus sont nettement meilleurs comparés à ces derniers.

EXEMPLE 4 : COUPLAGE DE SUZUKI

Un autre exemple où nous avons appliqué le principe SOSLI est la réaction de couplage de Suzuki qui consiste au couplage d'un halogénure d'aryle et d'un acide aryle boronique.

Cette étude a été effectuée selon deux approches distinctes :

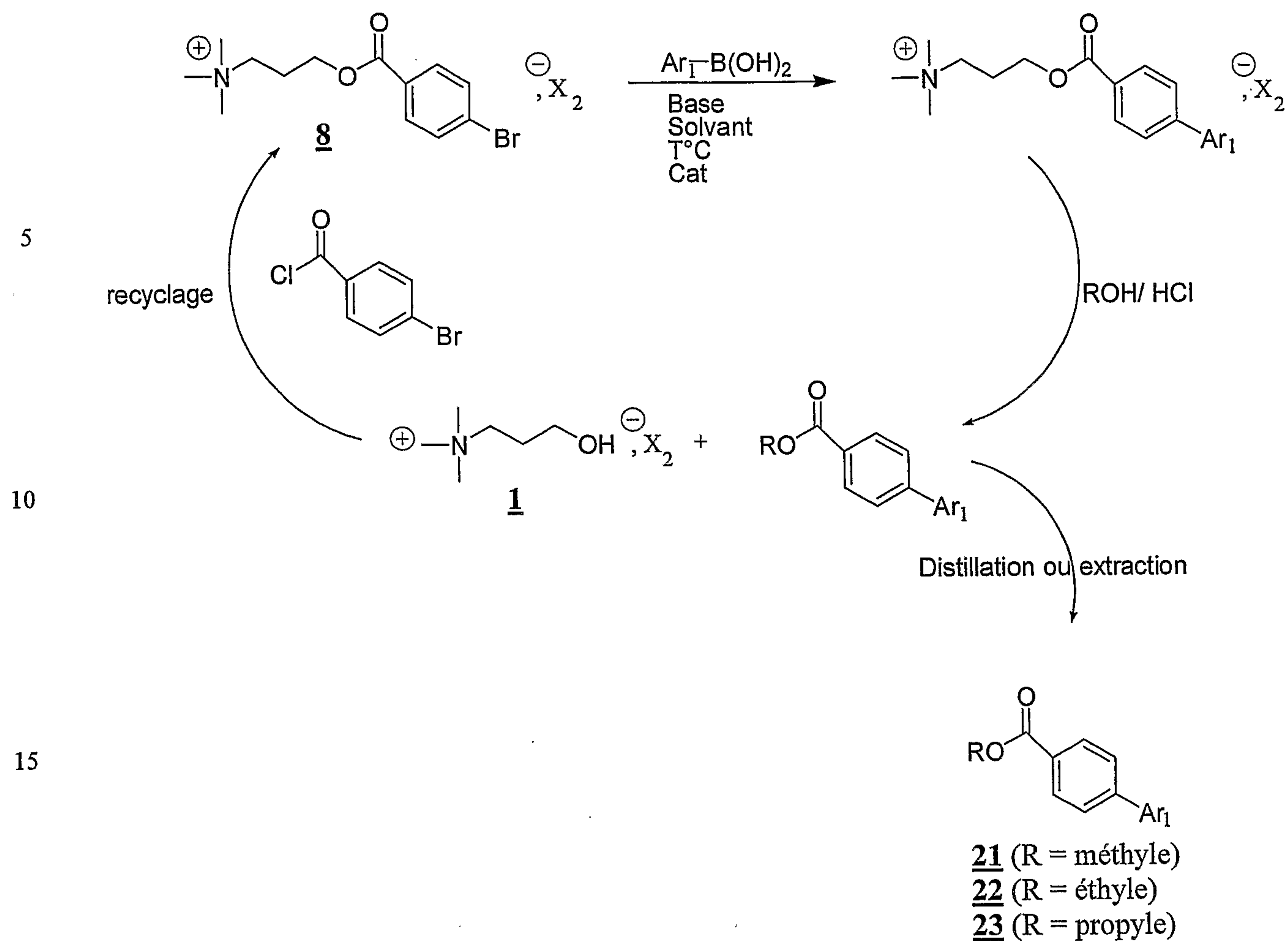
- 1- en utilisant un halogénure d'aryle supporté ;
- 2- en utilisant un acide boronique supporté.

A- Halogénure d'aryle supporté :

Dans cette étude on a utilisé comme 'halogénure d'aryle supporté, l'acide 3-iodobenzoïque et l'acide 4-bromobenzoïque. Dans un premier temps et afin de mettre au point les conditions optimales, on a étudié l'influence des différents paramètres sur la réaction de couplage. L'effet de la matrice ionique, de la température et du contre ion du support ionique a donc été étudié.

Ces différentes études ont été effectuées en utilisant l'acide phénylboronique et l'acétate de palladium comme catalyseur, selon le schéma réactionnel suivant :

75



1- Effet de la matrice :

La réaction de couplage a été effectuée avec le bis-trifluorométhane sulfonamide du 4-bromobenzoate de N,N,N-triméthylpropylammonium et de K₂CO₃ solide ou en solution aqueuse comme base. Les résultats obtenus après 18 heures d'agitation à température ambiante sont regroupés dans le tableau IX suivant :

TABLEAU IX

essai	Matrice	Taux de conversion (%)	Ar-Ar' (%)	Ar-Ar (homocouplage) (%)
1	$\text{Me}_3\text{N}^+ \text{---} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, NTf_2^-	45,5	34,9	10,6
2	$\text{Me}_3\text{N}^+ \text{---} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, NTf_2^-	76,5	64,9	10,6
3	Imidazolium^+ (1-ethyl-3-methyl-1H-imidazol-3-yl), NTf_2^-	62,3	51,6	10,7
4	Imidazolium^+ (1-ethyl-3-methyl-1H-imidazol-3-yl), PF_6^-	20	< à 2%	2,2
5	Phosphonium^+ (1-ethyl-3-methyl-1H-imidazol-3-yl), PF_6^-	20,7	< à 2%	4,73
6	Imidazolium^+ (1-ethyl-3-methyl-1H-imidazol-3-yl), NTf_2^-	30,2	19,7	10,56
7	$\text{P}^+(\text{C}_6\text{H}_{13})_3\text{C}_{14}\text{H}_{29}$, NTf_2^-	50,7	47,9	3,3
8	$(\text{Bu})_3\text{P}^+ \text{---} \text{Me}$, NTf_2^-	73	62,4	8,45

L'examen du tableau précédent montre que l'utilisation des matrices avec l'anion bis-trifluorométhanesulfonamidure (NTf_2) permet d'observer une meilleure réactivité comparée à l'emploi de l'hexafluorophosphate (PF_6) comme anion (comparer les essais 3 et 4). De même, dans le cas des matrices composées de cations ammonium et phosphonium, la réactivité est nettement meilleure que celle observée dans le cas des cations imidazoliums (comparer les essais 2, 8 et 3, 4, 5).

Il faut toutefois noter que la présence d'une fonction alcool sur la matrice ionique permet aussi bien d'améliorer le taux de conversion de 45 à 76% que de réduire le taux du produit d'homocouplage de 10 à 1% (comparer les essais 1 et 2).

Enfin, cette étude préliminaire montre que la nature de la matrice ionique influence la réactivité. Une étude poussée permet le choix d'une matrice adéquate.

2- Effet de l'anion du support, de la température et de la base :

Dans cette partie, on s'est intéressé à étudier l'influence de quelques paramètres sur la réactivité des substrats supportés sur un support ionique. Toutes choses étant égales par ailleurs, on a fait varier la température, la base et/ou le milieu :

Les différents essais effectués sont regroupés dans le tableau X suivant :

TABLEAU X

essai	X ₂	T (°C)	base	Solvant ou matrice liquide ⁱⁱ	Taux Conv.(%)	Ar-Ar' (%)	Ar-Ar (%) ⁱ
1	NTf ₂	20	K ₂ CO ₃ (s)	$\text{Me}_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \text{ } ^-\text{NTf}_2$	28,0	20,6	7,4
2	PF ₆	20	K ₂ CO ₃ (s)	$\text{Me}_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \text{ } ^-\text{NTf}_2$	100	91,6	8,4
3	BF ₄	20	K ₂ CO ₃ (s)	$\text{Me}_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \text{ } ^-\text{NTf}_2$	100	99,0	0,1
4	Cl	20	K ₂ CO ₃ (s)	$\text{Me}_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \text{ } ^-\text{NTf}_2$	23,4	16,2	7,1
5	NTf ₂	20	K ₂ CO ₃ (l)	$\text{Me}_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \text{ } ^-\text{NTf}_2$	65,0	55,1	9,8
6	NTf ₂	20	NaOAc (s)	$\text{Me}_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \text{ } ^-\text{NTf}_2$	30,1	25,4	4,6
7	NTf ₂	20	TEA ⁱⁱⁱ	$\text{Me}_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \text{ } ^-\text{NTf}_2$	63,0	56,1	6,9
8	NTf ₂	20	TEAS ^{iv}	$\text{Me}_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \text{ } ^-\text{NTf}_2$	59,3	50,5	8,9
11	NTf ₂	80	K ₂ CO ₃ (s)	$\text{Me}_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \text{ } ^-\text{NTf}_2$	40,6	26,5	14,1

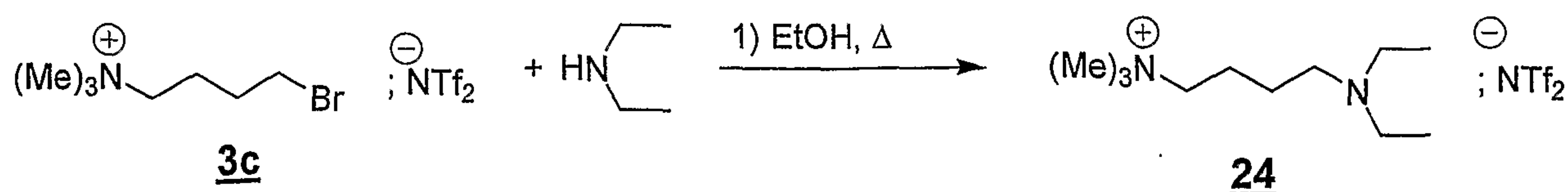
i : Produit d'homocouplage.

ii : le sel fonctionnalisé est utilisé pur et sert de matrice ionique.

iii : TEA : triéthylamine.

iv : TEAS : amine tertiaire de formule : $\text{Me}_3\text{N}^+(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{NEt}_2$, NTf_2^-

Au cours de cette étude on a utilisé le bis-trifluorométhanesulfonamidure de N,N',N''-triméthyl-3-hydroxypropylammonium comme matrice. Par contre, dans le cas de l'utilisation du DMF comme solvant, le support ionique est utilisé pur, c'est à dire que le sel fonctionnalisé par le groupement 4-bromobenzoate est dissous dans le DMF pur. Au cours de cette étude on a aussi utilisé en plus des bases classiques la triéthylamine supportée sur un sel (TEAS) qui a été synthétisé par simple condensation de la diéthylamine sur le sel (**3c**) selon le schéma réactionnel suivant :



Afin d'avoir une étude comparative concluante réduit le temps des réactions a été réduit à 10 heures dans les essais effectués à température ambiante (essais 1 à 8), et à 5 heures pour ceux portés à 80°C (essai 11).

Les essais 1 à 4 montrent que la réactivité des sels fonctionnalisés (supports ioniques) dont l'anion est le tétrafluoroborate ou l'hexafluorophosphate est beaucoup plus importante que celle observée avec un anion chlorure ou bis-trifluorométhanesulfonamidure. Le fait que tous les supports ioniques soient dissous dans la même matrice prouve que, du point de vue du mécanisme, c'est la partie ionique du support qui intervient probablement au niveau du palladium. Cette réactivité observée est en plus accompagnée d'une très grande sélectivité dans le cas de l'anion du tétrafluoroborate.

En plus des résultats déjà observés lors de l'étude de l'effet de la matrice, les essais 1 à 4 montrent que le mélange de sels portant des cations ou anions différents ne réduit en rien ni la réactivité ni la sélectivité, ce qui offre un grand choix et permet de réduire le coût des cations et d'anions parfois onéreux : un chlorure coûte peut-être 50 fois moins cher, par exemple, qu'un triflimide.

On constate aussi que la présence d'eau dans le milieu augmente nettement la vitesse de la réaction. En effet, on passe de 28 à 64 % de taux de conversion en présence respectivement de K_2CO_3 solide et d'une solution de K_2CO_3 dans l'eau (essais 1 et 5), ce qui peut être expliqué par une meilleure homogénéité du milieu en présence d'eau. De même, l'emploi de la triéthylamine comme base permet d'observer une réactivité comparable à celle en présence d'eau (comparer essais 5 et 7). Le greffage de cette dernière sur un support ionique n'influence pas trop sa réactivité. En effet, le résultat obtenu lors de l'essai 8 est comparable à celui de l'essai 7, que ce soit en terme de réactivité ou en terme de sélectivité. Ceci représente un résultat majeur, sachant que le recyclage de cette forme de base est facile. En effet, un simple lavage par une solution basique permet de régénérer la TEAS. Ce qui réduira donc le coup de revient et en même temps les rejets nuisibles.

3- Application en chimie combinatoire :

Pour la préparation de cette banque d'esters biaryliques on a opéré comme dans le cas de l'exemple 1.

Nous avons dans un premier temps effectué une série de réactions de couplage en parallèle avec 9 acides arylboroniques et l'acide 4-bromobenzoïque supporté. Ensuite,

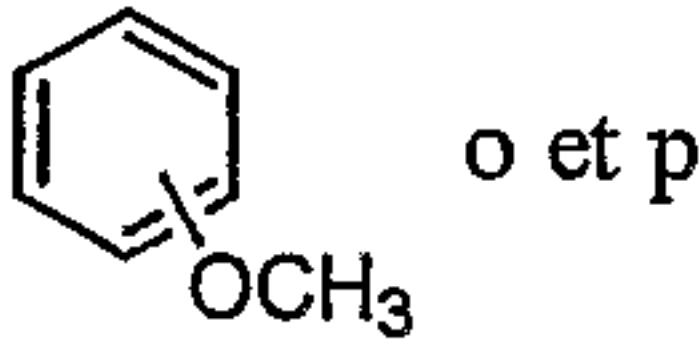
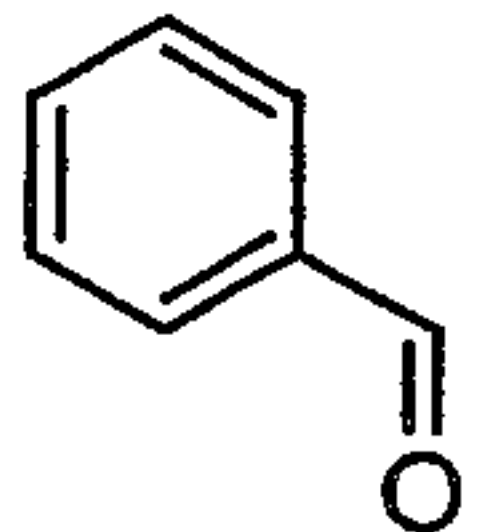
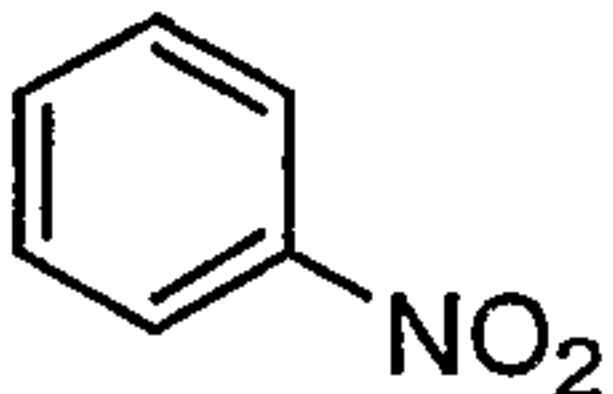
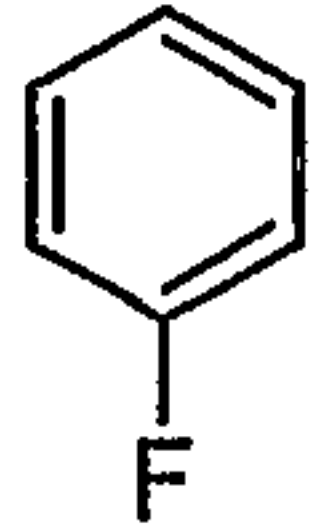
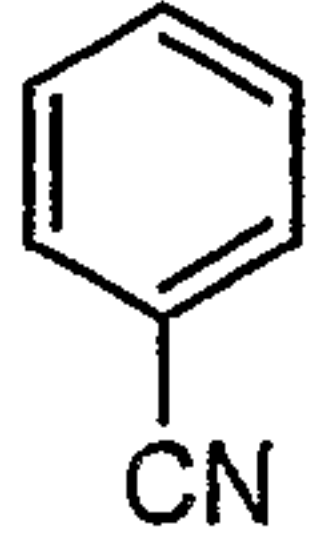
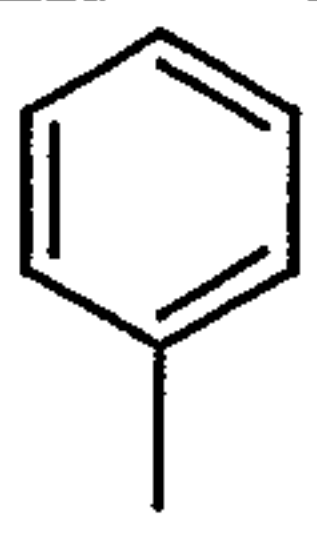
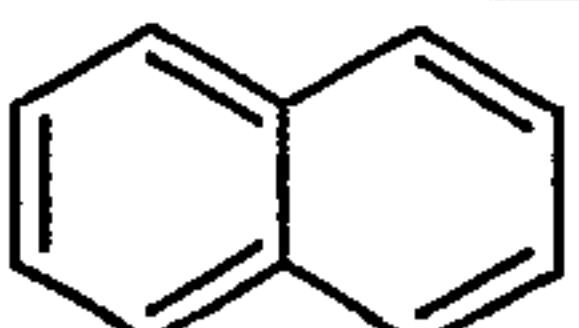
on a mélangé les 9 réactions pour former une solution homogène, qui est alors divisée en trois portions égales, après quoi chacune des solutions est solubilisée dans un alcool. On ajoute ensuite quelques gouttes d'acide chlorhydrique concentré (12 N) et on porte au reflux de l'alcool pendant 18 heures. Après évaporation de l'alcool, on extrait le mélange des biarylesters par l'éther. On obtient donc 3 séries de 9 esters qui sont alors analysées en GC/MS. Les différents biarylesters attendus sont tous identifiés sans ambiguïté.

Ci-dessous sont représentés tous les résultats sous forme de tableaux. Un chromatogramme correspondant au mélange des esters propyliques biaryliques est représenté ci-dessous.

1/ Esters propyliques biaryliques :

Le tableau XI ci-après correspond au chromatogramme de la Figure 7.

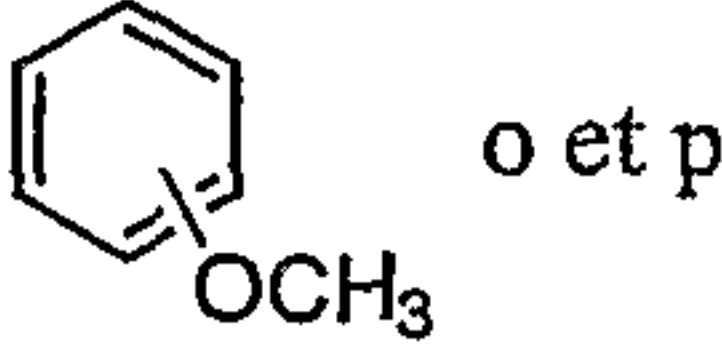
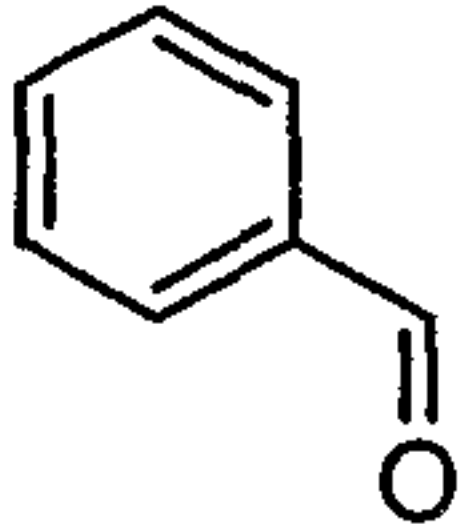
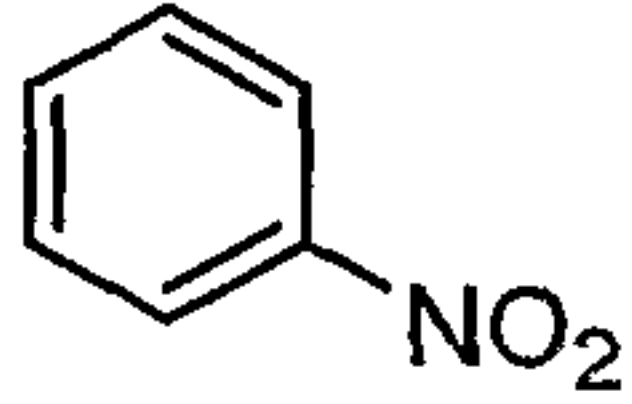
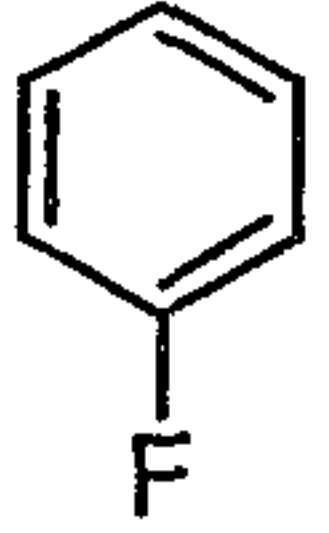
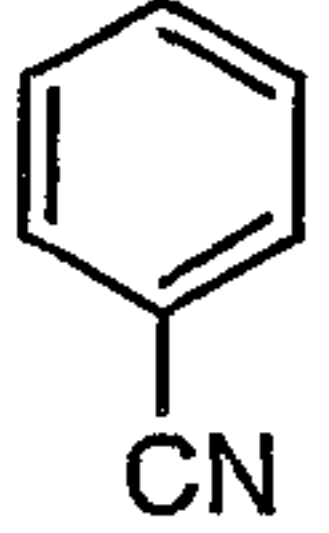
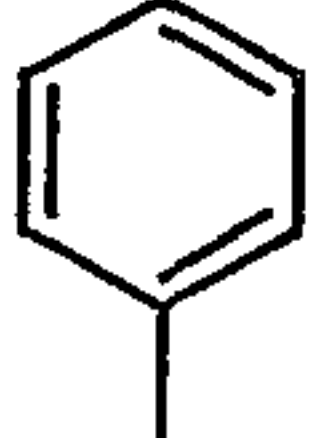
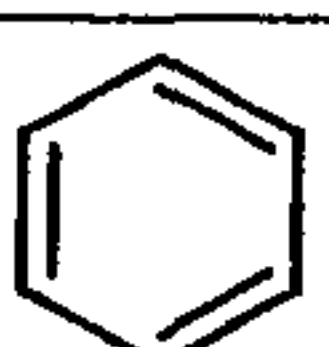
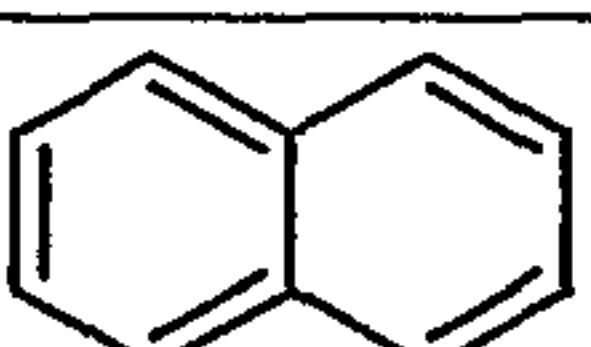
TABLEAU XI
Bibliothèque des esters propyliques 23

R	Temps de rétention en minutes et secondes	Masse moléculaire
 o et p	26,42 ; 27,36	270
	28,13	268
	32,29	285
	19,28	258
	28,96	265
	22,82	254
	19,53	240
	34,52	290

2/ Esters méthyliques biaryliques :

TABLEAU XII

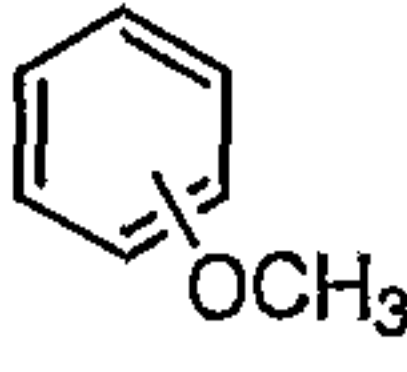
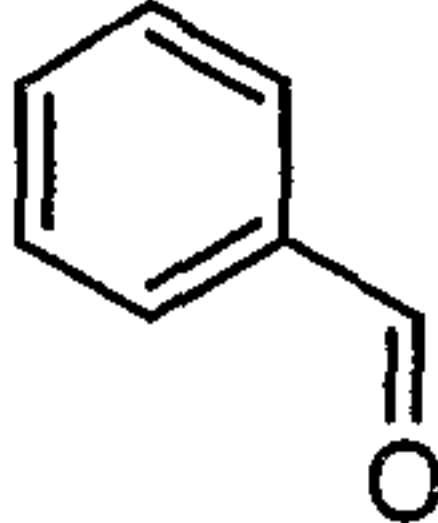
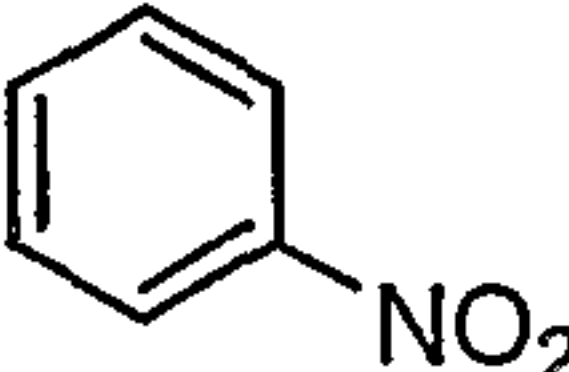
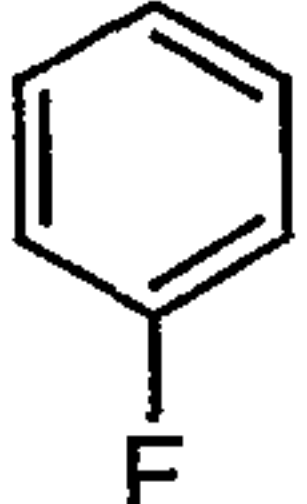
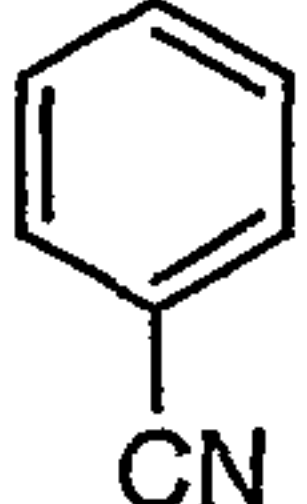
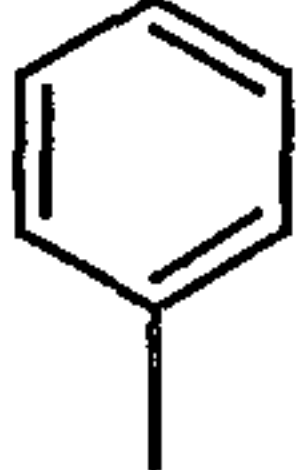
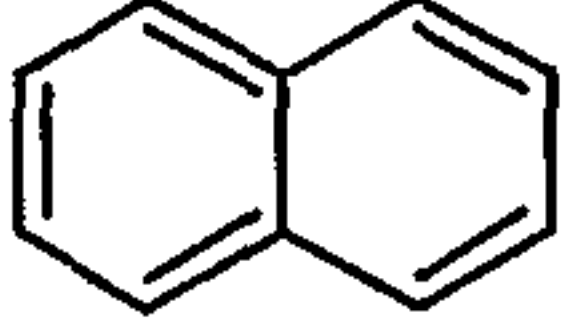
Bibliothèque des esters méthyliques

R	Temps de rétention	Masse moléculaire
 o et p	21,31 ; 22,35	242
	23,24	240
	28,58	257
	16,28	230
	24,23	237
	18,25	226
	16,41	212
	27,74	262

3/ Esters éthyliques biaryliques :

TABLEAU XIII

Bibliothèque des esters éthyliques

Ar	Temps de rétention	Masse moléculaire
 o et p	23,76 ; 24,73	256
	25,19	254
	28,72	271
	17,33	244
	25,95	251
	19,82	240
	17,50	226
	30,12	276

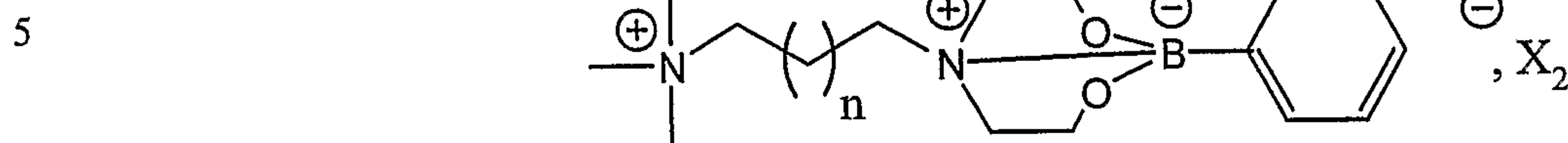
5

B- Halogénure d'aryle supporté :

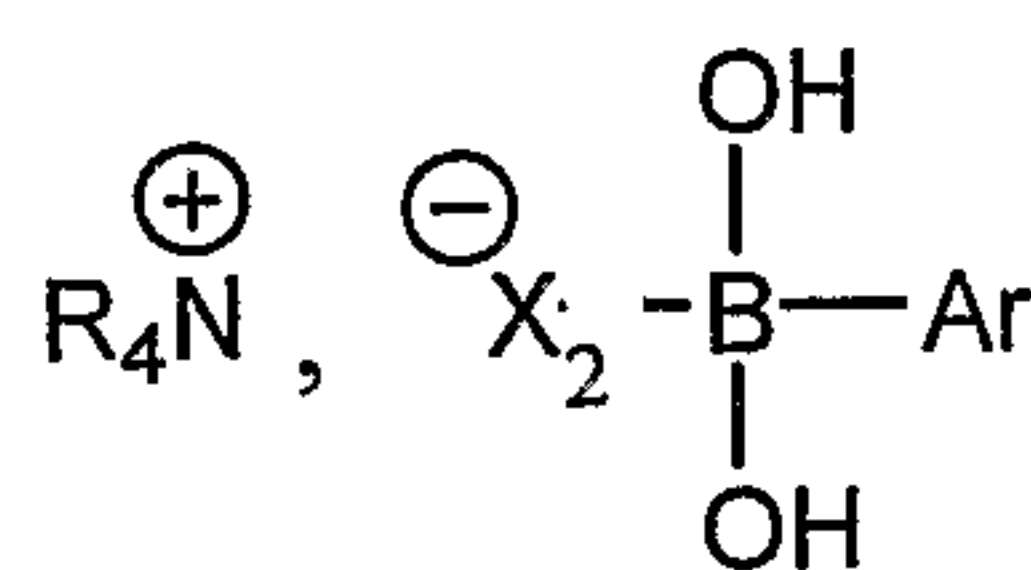
Dans un deuxième temps, on a essayé de greffer un acide arylboronique sur un sel afin de l'engager ensuite dans une réaction de couplage de Suzuki. Cette étude peut être effectuée selon deux approches différentes :

10

– la première, est de supporter un acide arylboronique sur le cation du sel fonctionnalisé par la diéthanoline pour former des boratranes (voir ci-dessous) :



– la seconde est de le supporter via l'anion du sel fonctionnalisé. En effet, si l'anion X_2^- du sel fonctionnalisé servant de support est assez nucléophile, il va réagir avec l'acide phénylboronique en quaternarisant l'atome de bore pour donner un borate :

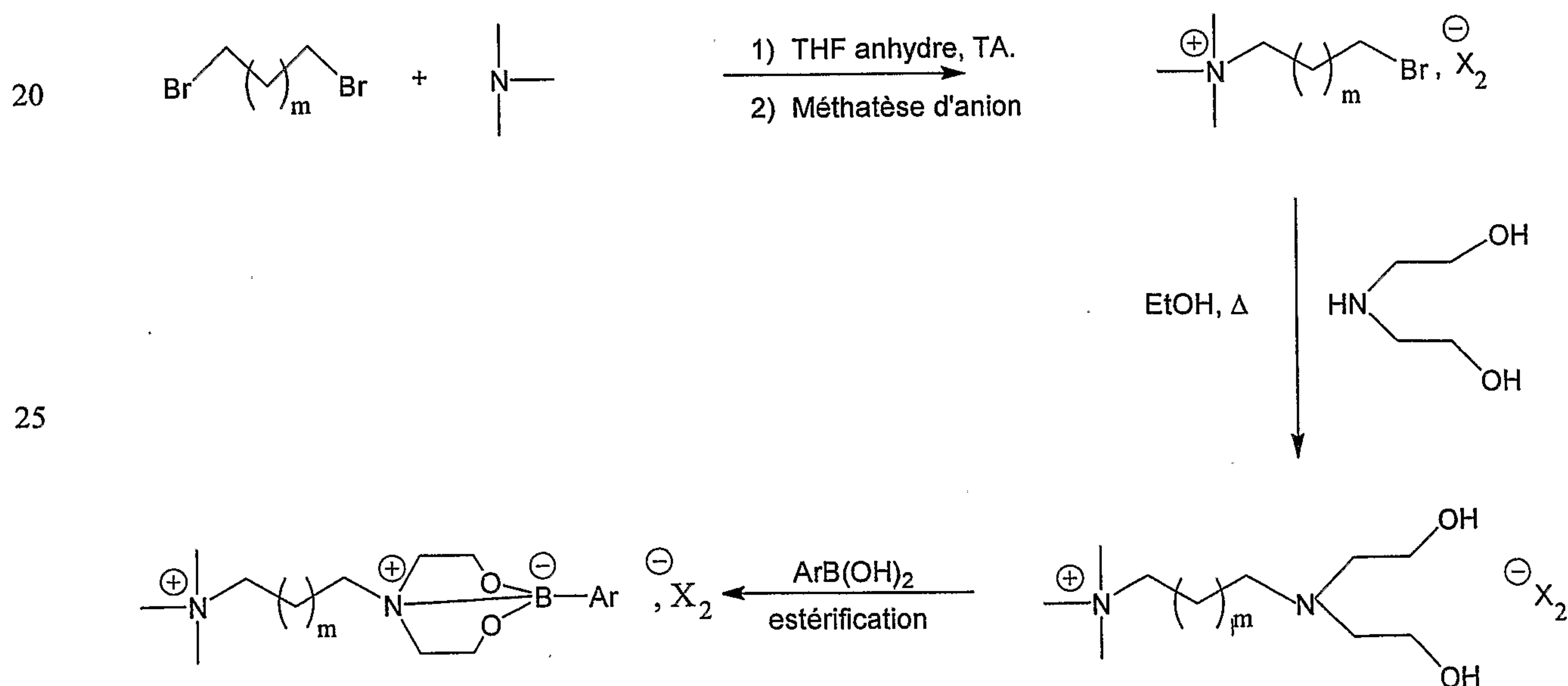


15

I - Sel à cation fonctionnalisé :

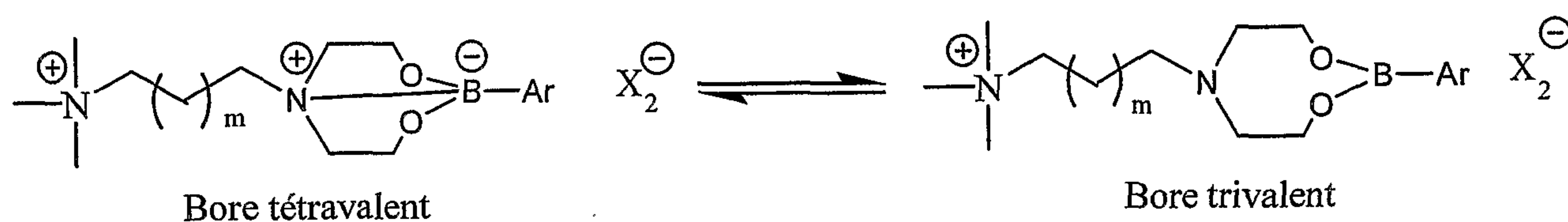
1) Synthèse des sels fonctionnalisés :

Les sels fonctionnalisés ont été synthétisés selon le schéma réactionnel suivant :



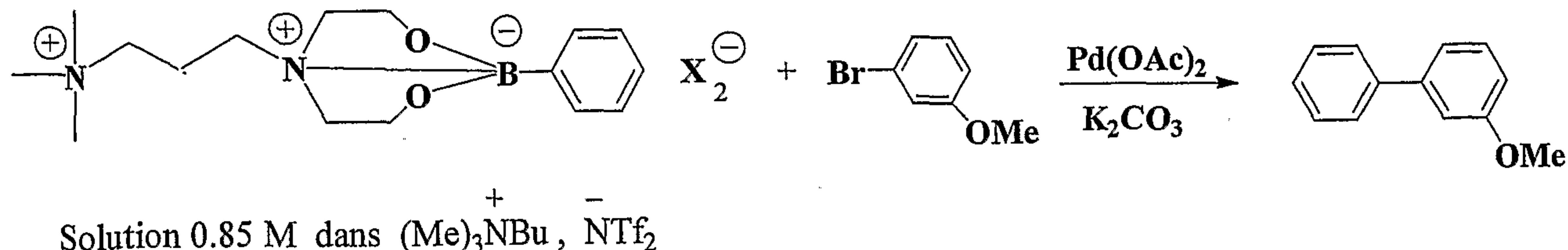
La réaction de condensation de la triméthylamine sur un dibromure d'alkyle est effectuée dans des conditions anhydres avec de très bons rendements (> 95%). Le bromure d'ammonium ainsi obtenu subit une réaction d'échange d'anions (métathèse)

dans les conditions classiques. La deuxième étape a été effectuée en présence d'un équivalent de diéthanamine avec un rendement quantitatif. De même, l'étape de greffage de l'acide arylboronique a été effectuée avec des bons rendements et permet d'obtenir un produit sous deux formes différentes. En effet, en fonction du solvant et de l'anion du support on obtient ou non un équilibre entre les bores tri et tétravalent. Ainsi, si on opère dans le THF et en présence d'un anion bis-trifluorométhanesulfonamidure l'équilibre obtenu est de 80/20 en faveur du bore tétravalent. En revanche, l'utilisation d'un mélange éther, chloroforme et isopropanol conduit exclusivement au bore tétravalent (boratrane). Dans les mêmes conditions et en présence de l'anion tétrafluoroborate, on obtient un équilibre 60/40 en faveur du bore trivalent, selon le schéma suivant :



Il faut noter que les déplacements chimiques du bore obtenus dépendent de la nature de l'anion. En effet, dans le cas du bis-trifluorométhanesulfonamidure le signal du bore tétravalent apparaît à 13,06 ppm. En revanche, avec l'anion tétrafluoroborate il apparaît à 4 ppm. Ceci montre que la nature du contre ion influe aussi sur la nature de la liaison entre les atomes d'azote et de bore, et donc sur le transfert d'électrons depuis l'azote vers le bore.

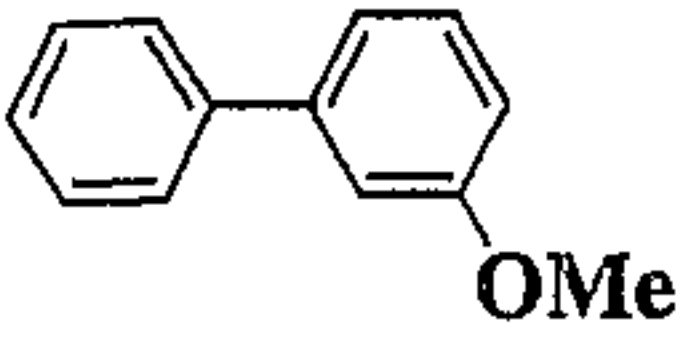
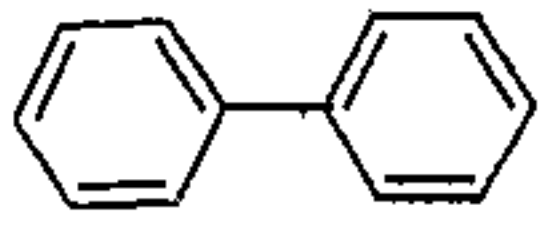
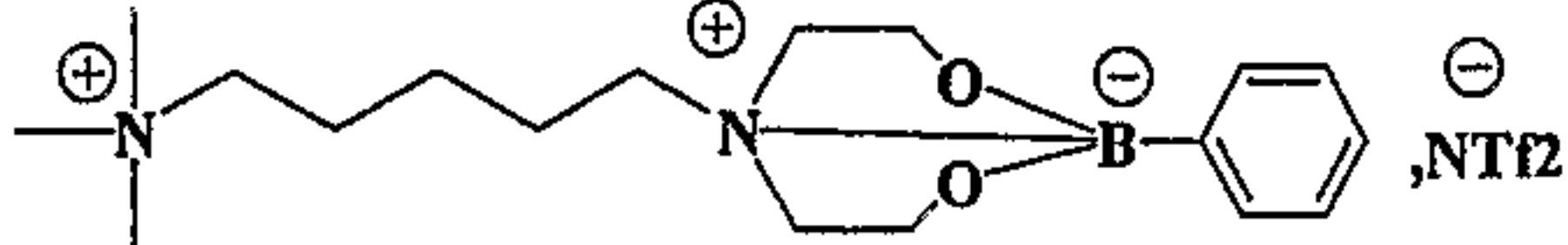
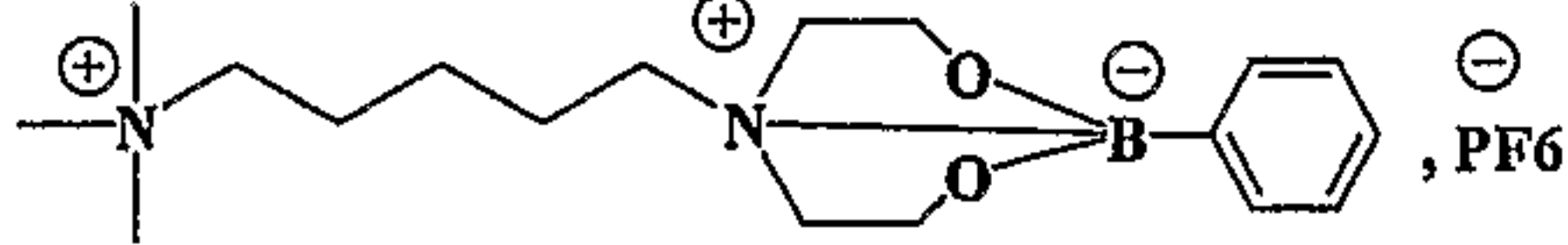
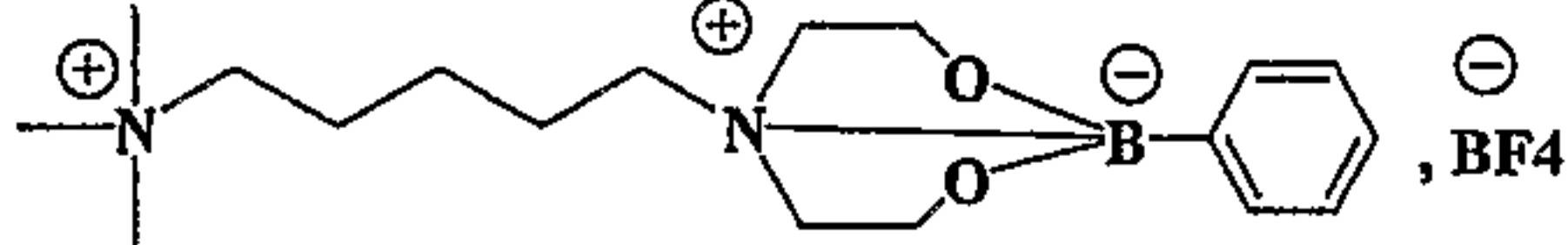
Ensuite, les boratranes synthétisés ont été engagés dans la réaction de couplage de Suzuki selon le schéma réactionnel suivant :



Une solution de boratrane (0,85 mol/l) dans le bis-trifluorométhanesulfonamidure de N,N',N''-triméthylbutylammonium servant de matrice est mise en contact avec le 1-bromo-3-méthoxybenzène, en présence de K_2CO_3 solide comme base et d'acétate de

palladium comme catalyseur. Le mélange est chauffé à 80°C pendant 18 heures. Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau XIV suivant :

TABLEAU XIV

essai	boratrane	Taux de conversion	 Rdt	 Homo-Couplage
1		72%	66,8%	5,1%
2		82%	64,4%	18,0%
3		54%	32,3%	22,1%

5

Les essais préliminaires qui ont été réalisés montrent que les acides boroniques supportés peuvent subir le couplage de Suzuki. Par contre, cette réaction nécessite un apport énergétique, car à température ambiante aucune réaction n'a été observée pour les différents substrats.

10 En revanche, à 80°C comme indiqué dans le tableau précédent la réaction a lieu et dépend de la nature du contre ion du support. On remarque aussi l'influence de ce dernier sur la sélectivité (essai 1 et 2). Il faut toutefois signaler que cette réactivité peut être influencée par la nature de l'équilibre existant entre les bores tri et tétravalent, ce qui peut expliquer la faible réactivité du boratrane possédant le tétrafluoroborate comme

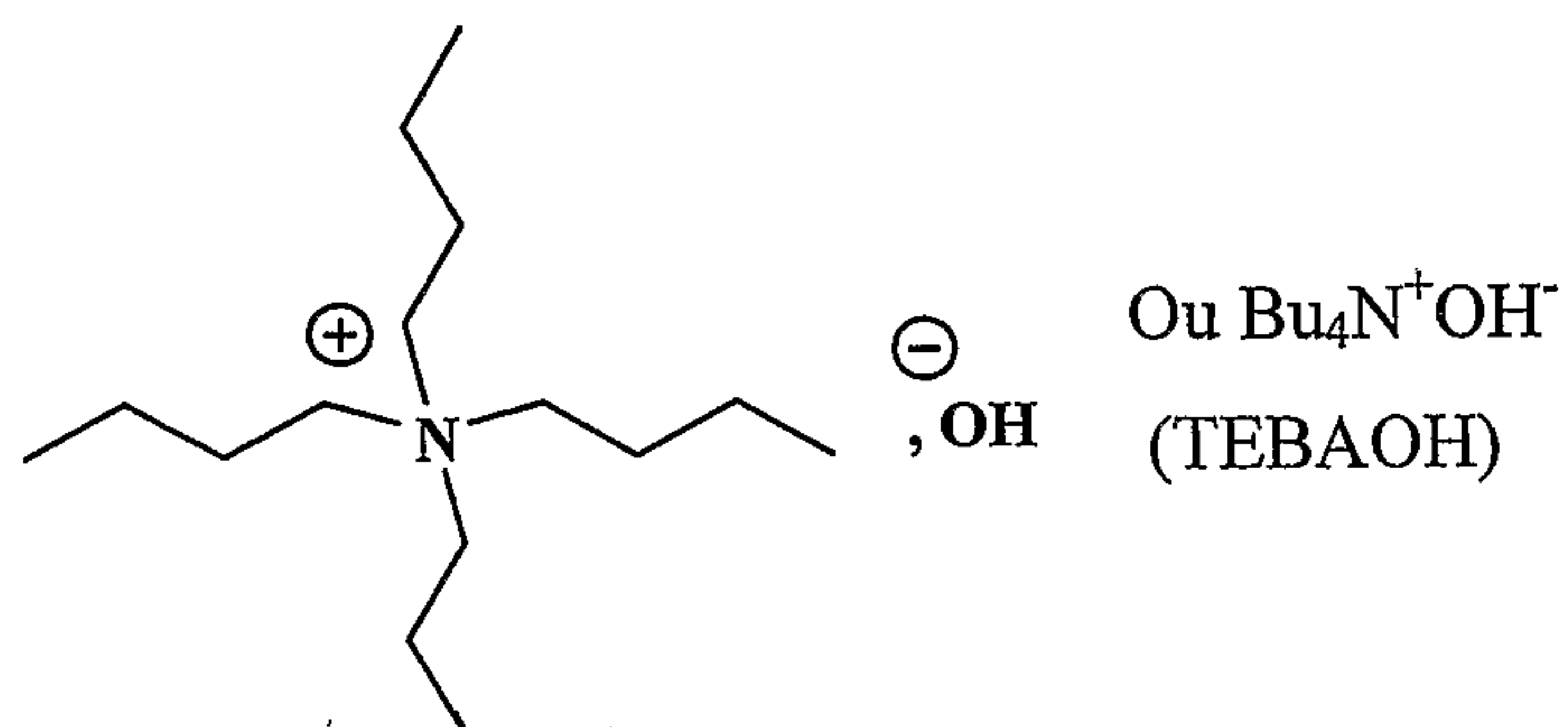
15 contre ion comparé à celle observée dans le cas où on est en présence d'un équilibre déplacé vers le bore tétravalent (cas du bis-trifluorométhane sulfonamidure).

II - Sel à anion fonctionnalisé :

20 Dans le cas précédent, on a fonctionnalisé la partie cationique du sel à tâche dédiée pour supporter un acide arylboronique sous forme d'un boratrane à atome de bore tétravalent. Ce dernier représente l'espèce intermédiaire dans la réaction de couplage de Suzuki. On peut aussi envisager l'utilisation de sels à anions nucléophiles (OH⁻ et F⁻) susceptibles de quaternariser l'atome de bore de l'acide arylboronique pour

donner des borates, dérivés de bore tétravalent, intermédiaire dans la réaction de couplage de Suzuki. On a donc utilisé les sels d'ammonium commerciaux suivants :

- l'hydroxyde de tétrabutylammonium :

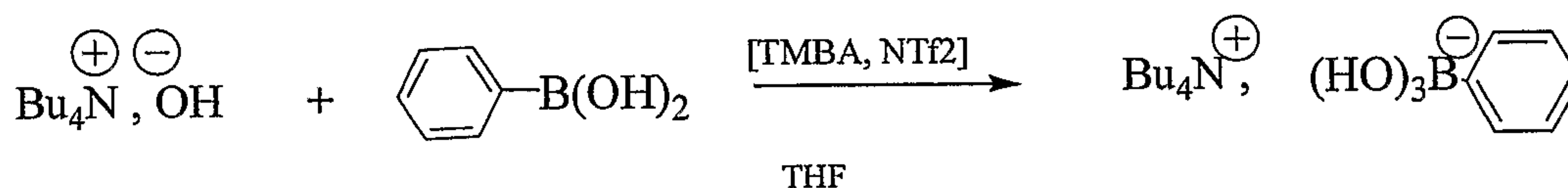


- le fluorure de tétraméthylammonium :



1) Cas de $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{OH}^-$:

La synthèse du substrat supporté est réalisée selon le schéma réactionnel suivant :



Le $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{OH}^-$, séché sous vide après évaporation de l'eau, est solubilisé dans le bis-trifluorométhanesulfonamidure de TMBA servant de matrice pour donner une solution à 0,85 mol/l. A cette solution, on ajoute une quantité stœchiométrique d'acide phénylboronique en solution dans le THF anhydre à la température ambiante. Le suivi de la réaction par la RMN ^{11}B après évaporation du THF montre qu'elle est totale après deux heures. On observe alors un seul signal à 3,97 ppm correspondant à un borate.

2) Cas de $\text{Me}_4\text{N}^+\text{F}^-$:

De la même manière que dans le cas de l'hydroxyde, l'acide phénylboronique est quaternarisé par $\text{Me}_4\text{N}^+\text{F}^-$ selon le schéma suivant :

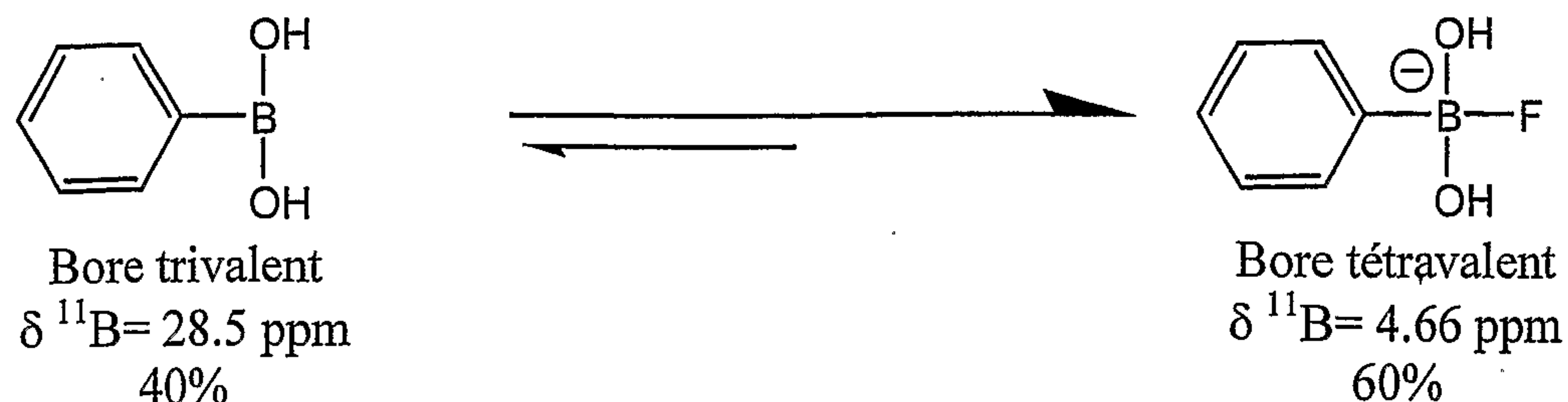


Pour cette réaction, on a solubilisé, à température ambiante, le sel dans le THF (anhydre) puis on a additionné l'acide phénylboronique. Après 18 heures d'agitation du mélange à température ambiante, le précipité qui se forme est filtré puis lavé à l'éther. Le rendement en produit isolé dépend de la quantité d'acide phénylboronique utilisé. En effet, en présence d'un excès de ce dernier on obtient 82% de rendement. En revanche un défaut le fait chuter à moins de 50%. Le suivi de cette réaction est effectué à l'aide de la RMN du Bore et du fluore. Le tableau XV ci-dessous regroupe les résultats obtenus :

TABLEAU XV

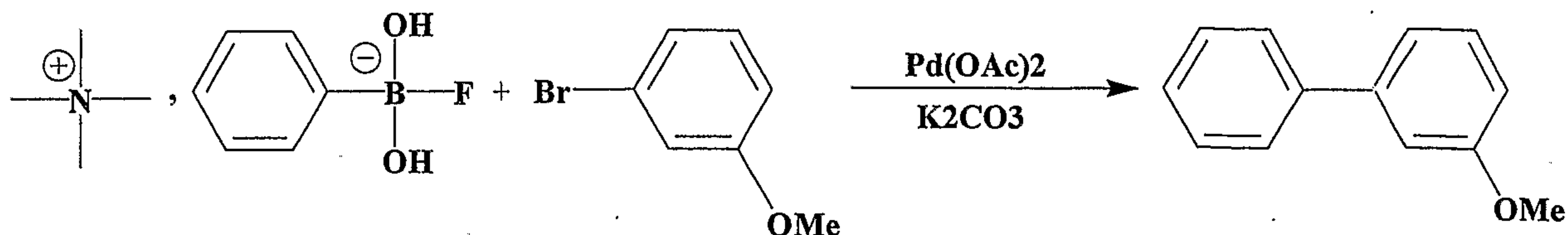
essai	nb d'équivalent en acide boronique	Rdt(%)	Analyses RMN
<u>1</u>	1 éq	65%	<u>Spectre RMN ^{11}B</u> : (Acétone), δ ppm : B ₄ = 4,66 ppm (60%) B ₃ = 28,5 ppm (40%)
			<u>Spectre RMN ^{19}F</u> : (Acétone) , δ ppm : -136,4 ppm
<u>2</u>	0,75 éq	48%	<u>Spectre RMN ^{11}B</u> : (Acétone), δ ppm : B ₄ = 4,76 ppm (60%) B ₃ = 28,5 ppm (40%)
			<u>Spectre RMN ^{19}F</u> : (Acétone) , δ ppm : -136,05 ppm
<u>3</u>	2 éq	82%	<u>Spectre RMN ^{11}B</u> : (Acétone), δ ppm : B ₄ = 4,4 ppm (60%) B ₃ = 28,5 ppm (40%)

Dans les différents cas, la RMN du bore montre qu'on est en présence d'un équilibre entre les formes tri et tétravalente et en faveur de cette dernière (Schéma)



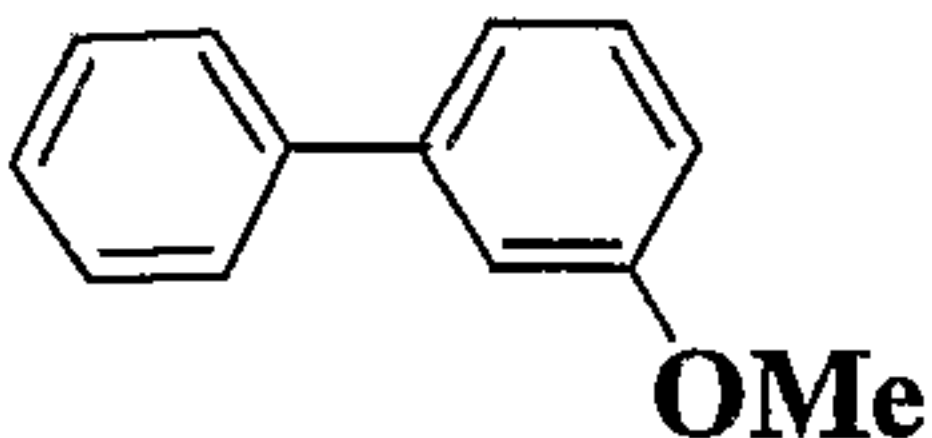
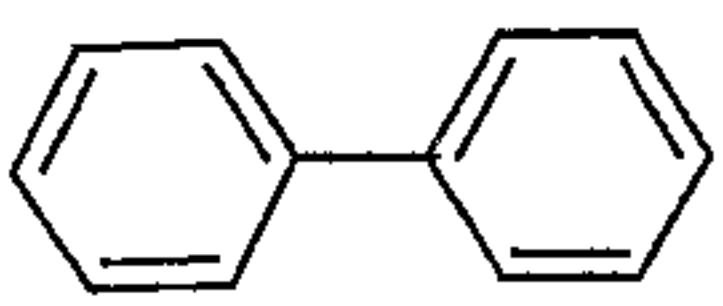
a/- Réactions de couplage de Suzuki avec [TEMA][PhB(OH)₂F]:

Le protocole est le même que celui utilisé dans la partie précédente et se fait selon le schéma réactionnel suivant :

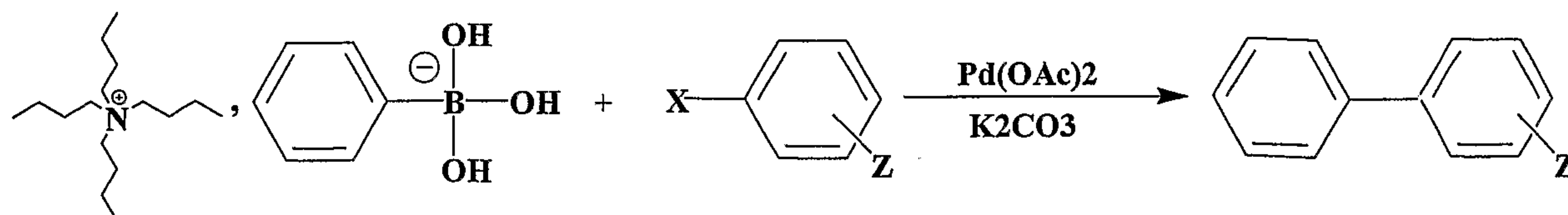


10 La réaction a été effectuée à deux températures distinctes pour étudier l'effet de la température aussi bien sur la réactivité, que sur la sélectivité. Voir tableau XVI ci-après :

TABLEAU XVI

essai	T°C	Taux de conversion en (%)	 Rdt	 Rdt
<u>1</u>	TA	92,4%	86,3%	5,7%
<u>2</u>	80°C	96%	77,7%	18,3%

15 On remarque que le rendement obtenu à 80°C est voisin de celui obtenu à la température ambiante. Par contre, le pourcentage en produit d'homocouplage est moins important à température ambiante qu'à 80°C (essais 1 et 2).

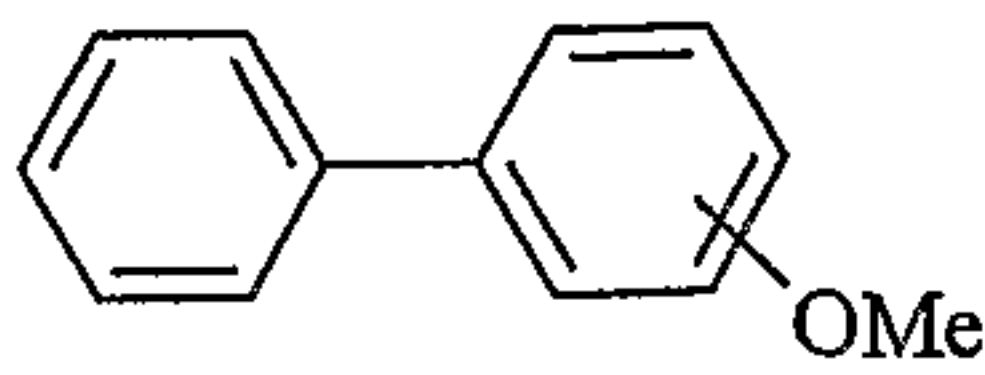
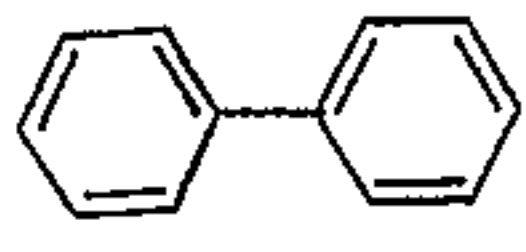
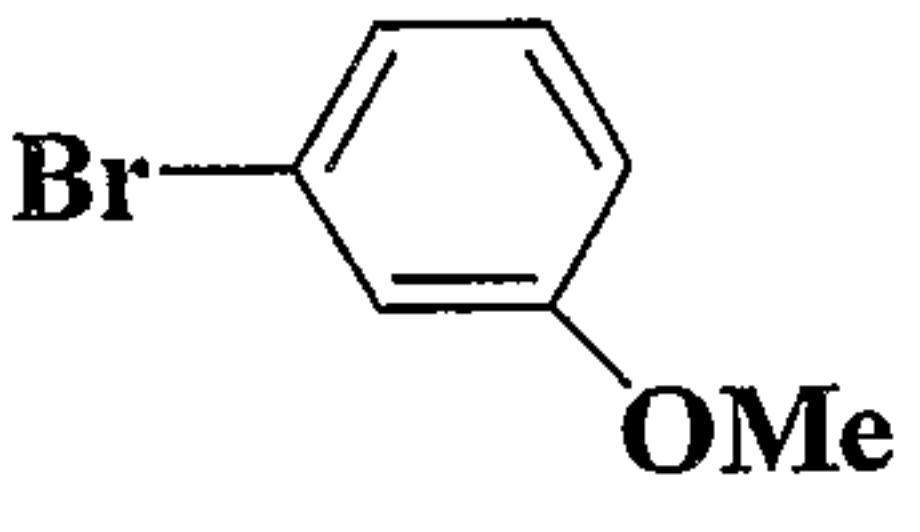
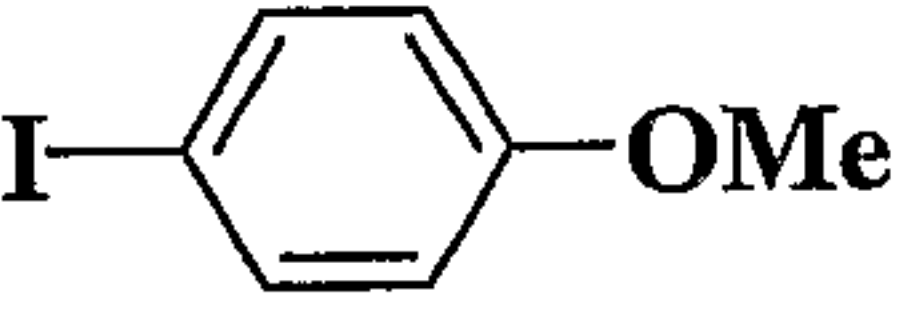
b/- Réaction de couplage avec [TEBA][PhB((OH)₃)] :

Comme dans les cas précédents, on a utilisé le même protocole et on a mis au point les meilleures conditions opératoires pour pouvoir lancer un test en chimie combinatoire.

Pour cela, on a testé l'influence de plusieurs paramètres qui sont la température et l'ajout d'un solvant tel que le DMF.

Les résultats sont regroupés dans le tableau XVII suivant :

TABLEAU XVII

essai	Aryle	Taux de conversion	T (°C)	solvant	 Rdt	 Rdt
<u>1</u>		51%	40°C	[TMBA][X ⁻]	44,2%	6,4%
<u>5</u>		66%	TA	[TMBA][X ⁻]	55,4%	10,2%

EXEMPLE 5 : UTILISATION DE LA COMBINAISON [MATRICE + SEL FONCTIONNALISE] SOLIDE A LA TEMPERATURE AMBIANTE

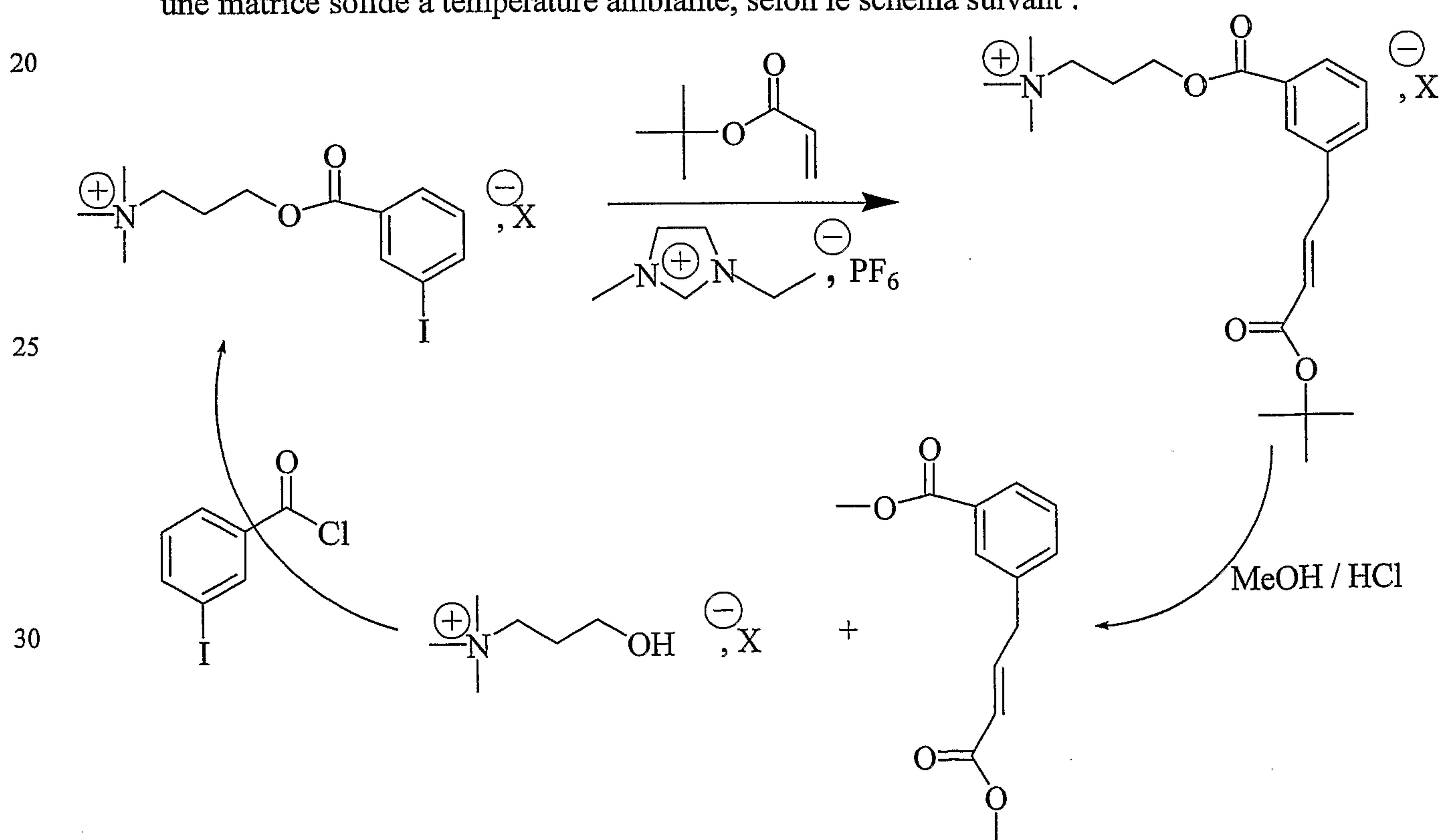
Dans les différents exemples que nous avons étudiés jusqu'à présent, seules les matrices ioniques liquides à température ambiante ont été utilisées. Cependant, on a testé et montré la possibilité d'employer une matrice solide à température ambiante.

En effet, l'utilisation d'un liquide ionique dont la température de fusion est supérieure à l'ambiante, diversifie les choix de matrice et élargit le champ d'application du principe SOSLI. Les matrices solides à température ambiante peuvent avoir un intérêt très important supplémentaire : la cristallisation du milieu rend plus simple la récupération aussi bien de l'excès des réactifs que des produits de réaction. Le choix de la matrice solide peut être effectué selon les critères suivants :

- en l'absence de solvant organique classique, le point de fusion du mélange sel ionique fonctionnalisé / matrice ionique doit être inférieur à la température de la réaction,

- en présence d'un solvant organique classique, une matrice à tache dédiée (matrice ionique + sel fonctionnalisé) doit être de préférence soluble dans le solvant.

Pour illustrer cet exemple on a réalisé l'essai de couplage de Heck en utilisant une matrice solide à température ambiante, selon le schéma suivant :



Dans cet essai on a effectué le couplage de Heck en utilisant l'iodure d'aryle supporté comme substrat et l'acrylate de tertibutyle comme alcène dans les mêmes conditions que celles décrites lors des exemples où on a utilisé des matrices ioniques liquides à température ambiante.

5 Dans ce cas on a utilisé l'hexafluorophosphate de N-méthyl, N'-éthylimidazolium (EMIM, PF₆) comme matrice ionique, dont le point de fusion est de l'ordre de 56°C.

Procédure :

10 1 mmol de sel ionique fonctionnalisé (**7a**) est mélangé à 1g de la matrice ionique et chauffé à 70°C pour obtenir une solution. Au refroidissement, ce mélange homogène est solide à température ambiante. En chauffant de nouveau et à partir de 65°C, le milieu redevient liquide et parfaitement homogène. A cette solution et comme pour les différents testes cités auparavant, on ajoute la base et le catalyseur, puis on chauffe à 80°C. Après 5 heures la RMN ¹H du mélange montre une disparition totale de l'iodure de départ.

15 Le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante et on obtient un mélange hétérogène (solide/liquide). On ajoute ensuite de l'éther et on filtre le solide, qui est relavé ensuite pour extraire la totalité d'acrylate. Le produit est ensuite libéré du sel fonctionnalisé par transestérification selon la procédure décrite lors des différents exemples cités auparavant. Après élimination sous vide du méthanol en excès, l'ester cinnamique est isolé par ajout d'éther et filtration du mélange solide constitué du sel fonctionnalisé et de la matrice solide de départ qui peut être réutilisé.

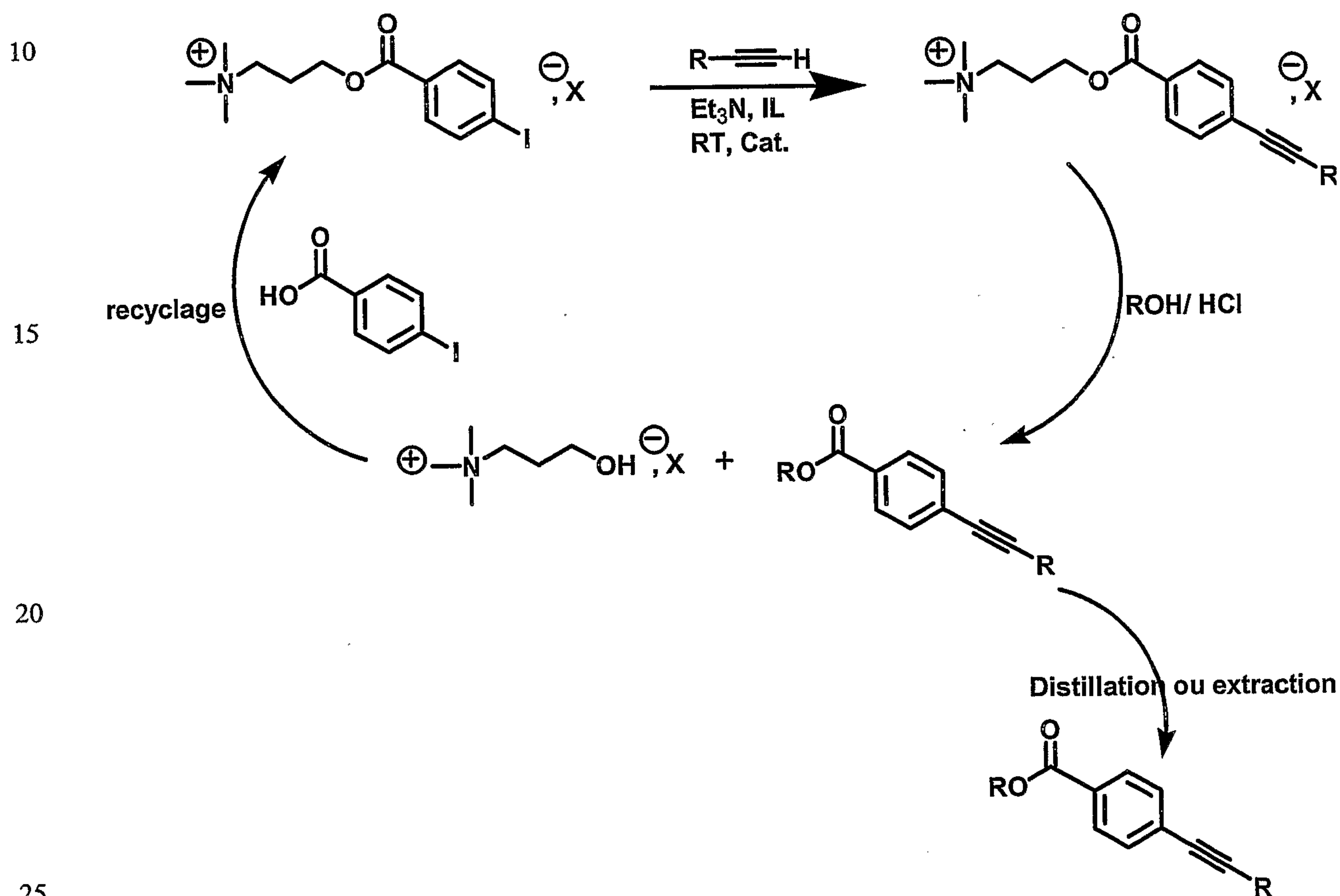
20 En conclusion cet essai montre que l'application du principe SOSLI à des matrices ioniques à tâche dédiée solide à température ambiante est parfaitement possible, et permet par conséquent d'élargir le choix de la nature de l'anion. En outre, ce système de mélange solide à température ambiante ouvre de nouveaux horizons et permettra en plus d'adapter facilement le principe SOSLI à toutes les technologies déjà mises au point dans le cas des supports solides.

25 On notera la très grande diversité de sels d'onium facilement accessibles et plus particulièrement des sels de phosphonium, d'ammonium, de pyridinium et d'imidazolium.

EXEMPLE 6 : COUPLAGE DE SONOGASHIRA

Un autre exemple de couplage où le principe SOSLI a été testé est celui de Sonogashira qui consiste en un couplage d'un halogénure d'aryle et d'un alcyne vrai.

Cette étude a été réalisée en supportant l'acide 4-iodobenzoïque sur un sel à tâche dédiée. Plusieurs tests sont effectués dans le but de déterminer l'influence de la nature de l'anion du support et celle de la matrice sur cette réaction de couplage (voir schéma ci-dessous).



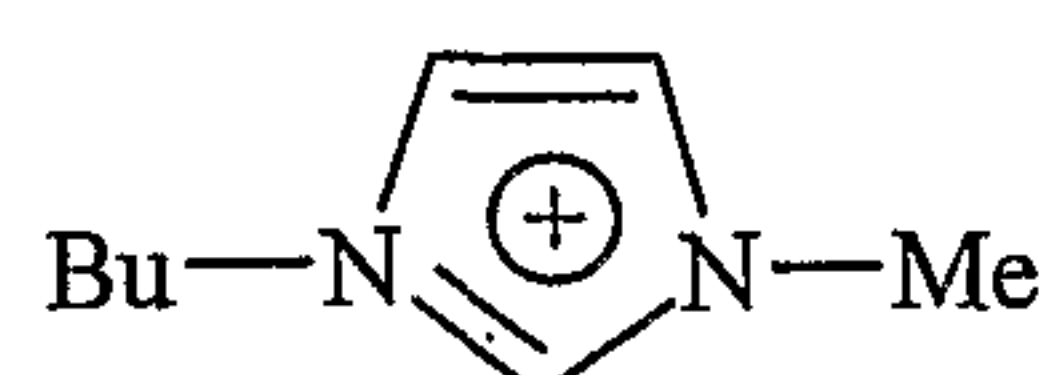
Les résultats regroupés dans le tableau XIX ci-dessous ont été déterminés grâce au suivi des réactions par RMN^1H .

Tableau XIX

Entrée	X	R	matrice	Temps (h)	Conv.(%)	Rdt (%)
1	OTf	Ph	[tmba][NTf ₂]	1	75	72
2	NTf ₂	Ph	[tmba][NTf ₂]	1	78	77
3	NTf ₂	Ph	[bmim][BF ₄]	1	70	66
4	NTf ₂	Ph	[tmba][NTf ₂]	2	100	95
5	NTf ₂	CH ₃ OCH ₂	[tmba][NTf ₂]	2	92	92
6	NTf ₂	CH ₃ (CH ₂) ₃	[tmba][NTf ₂]	2	100	98
7	NTf ₂	CH ₃ (CH ₂) ₄	[tmba][NTf ₂]	2	94	90
8	NTf ₂	CH ₃ (CH ₂) ₆	[tmba][NTf ₂]	2	93	88

[tmba] = [Me₃N⁺-Bu]

[bmim] = butylméthylimidazolium



5

Les résultats qui figurent sur le tableau montrent que la nature de l'anion du support et de la matrice n'influence pas trop la vitesse de réaction et les rendements en produit isolé. La figure 11 illustre la simplicité du suivi de réaction par RMN du proton (Cas de R = Ph).

10

Le clivage des produits après couplage a été réalisé par deux transestérifications, une par le méthanol, l'autre par l'éthanol. Pour cela les produits des essais 4, 5, 6, 7 et 8 sont mélangés et mis en réaction selon le principe « Split and mix » en présence de l'alcool et d'une quantité catalytique de l'acide chlorhydrique. Cette étape permet également le recyclage du sel à tache dédiée ainsi que celui de la matrice utilisée pour la réaction.

15

Après 12 heures les deux réactions sont totales, les produits sont isolés par extraction à l'éther puis injectés en GC/MS. Dans les deux cas les quatre produits ont été détectés.

20

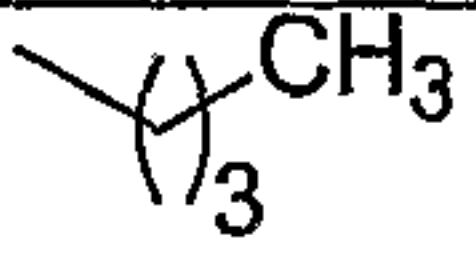
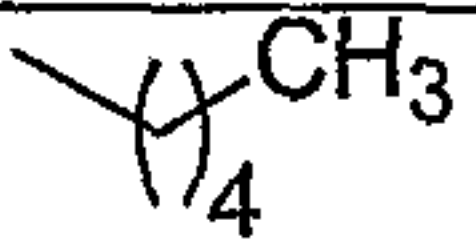
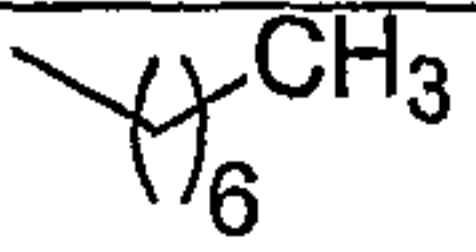
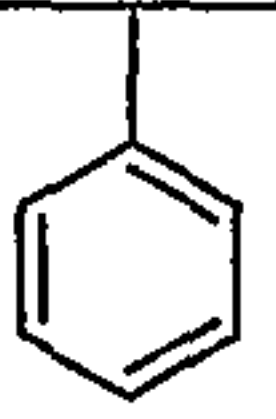
25

1/ Esters méthyliques :

Le tableau XX ci-après correspond au chromatogramme de la Figure 12.

5

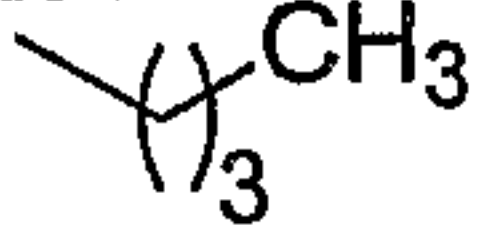
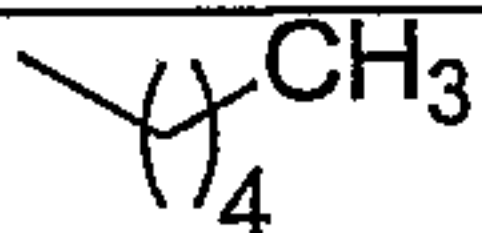
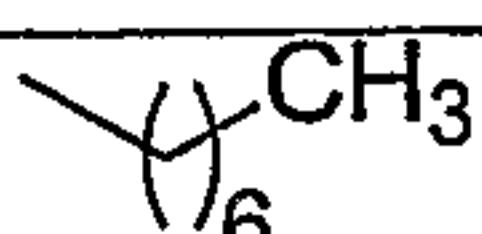
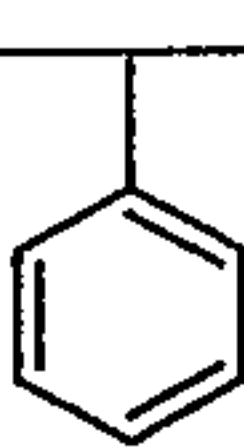
Tableau XX
Bibliothèque des esters méthyliques

R	Temps de rétention en minutes	Masse moléculaire
	14,57	204
	15,35	216
	16,56	230
	20,53	236
	21,16	258

2/ Esters éthyliques :

Le tableau XXI ci-après correspond au chromatogramme de la Figure 13.

Tableau XXI
Bibliothèque des esters éthyliques

R	Temps de rétention en minutes	Masse moléculaire
	15,24	218
	16,18	230
	17,68	244
	22,77	250
	23,57	272

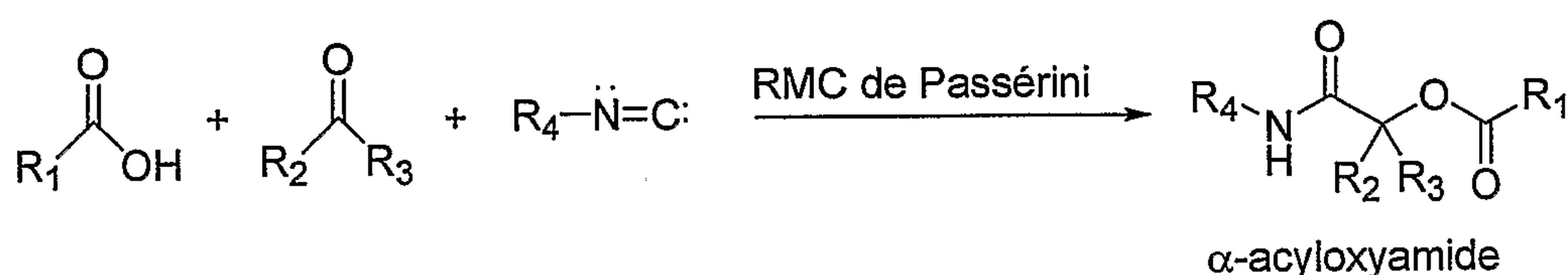
Mode opératoire :

A un mélange constitué d'une solution 0,85 M de [3-(4-iodobenzoyloxy)-propyl]-triméthylammonium (100 mg ; 0,156 mmol) dans un liquide ionique (matrice) et de la triéthylamine (0,92 ml), on ajoute l'alcyne (0,64 mmol) et l'iodure de cuivre (0,8 mg ; 0,04 mmol), on agite à température ambiante pendant 5 minutes puis on ajoute le complexe de palladium $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$ (1,4 mg ; 0,02 mmol). On laisse sous agitation à température ambiante pendant 2 heures. Le milieu est ensuite lavé plusieurs fois à l'éther et séché sous vide.

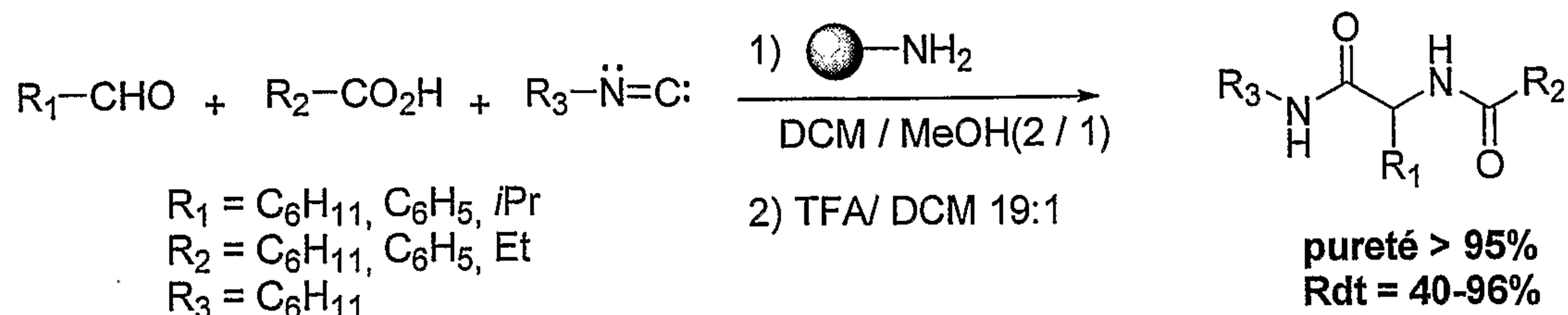
EXEMPLE 7 : RÉACTIONS MULTI-COMPOSANTS (RMC)

Les réactions multi-composants mettent en présence simultanément au moins trois partenaires de réaction dans des conditions expérimentales qui ne varient pas au cours du temps et permettent la création de plusieurs liaisons covalentes en une seule étape, à la différence des réactions classiques où deux réactifs conduisent à un produit par création de nouvelles liaisons. Ainsi il est possible d'accéder en une seule étape à une molécule hautement fonctionnalisée à partir d'entités relativement simples. De plus les RMC allient convergence et économie d'atomes, deux principes fondamentaux en synthèse organique importants pour la chimie combinatoire. Signalons enfin que ces réactions ont généralement lieu avec un rendement élevé, puisqu'elles évitent la succession d'étapes qui, font, à chaque pas, chuter le rendement.

Les RMC les plus connues et les plus développées sont celles de Passérini et de Ugi (Ugi, 1976). Un des éléments clefs de ces réactions est un isonitrile, dont la structure électronique, comptant un doublet et une lacune électronique, permet le passage d'un atome de carbone formellement divalent à un atome de carbone tétravalent par addition d'un électrophile et d'un nucléophile. Le schéma ci-dessous présente un exemple de réaction de Passérini.

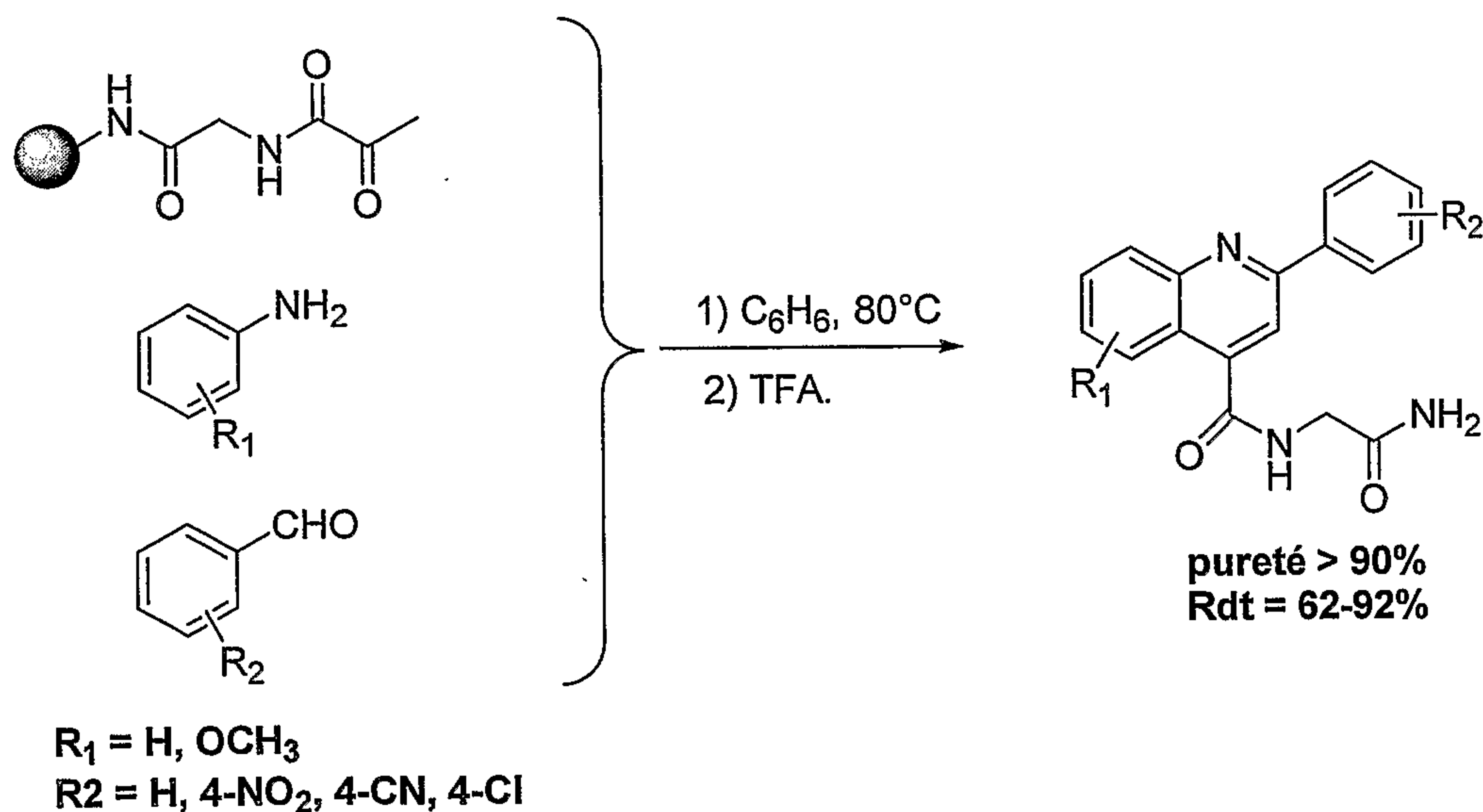


Bien sûr les RMC ont été transposées sur support solide, par exemple une résine à terminaison amine a été engagée dans une réaction de type Ugi pour conduire après clivage à une série d'adduits d'une grande pureté avec des rendements s'échelonnant de moyens à excellents (voir schéma ci-dessous)(Lhoel et Nielsen, 1999).



Bien que les réactions de Ugi et Passérini soient les plus connues et les plus développées, il existe d'autres RMC, qui répondent au critère essentiel à savoir : tous les réactifs sont présents dès le début de la réaction et les conditions ne varient pas au cours de celles-ci. A la différence des réactions de Ugi et Passérini, ces autres réactions ne reposent pas sur l'utilisation d'un isonitrile comme une des acteurs centraux de la création de nouvelles liaisons covalentes. Ces différents types de réactions permettent d'accéder à des structures hautement fonctionnalisées variées en une seule étape.

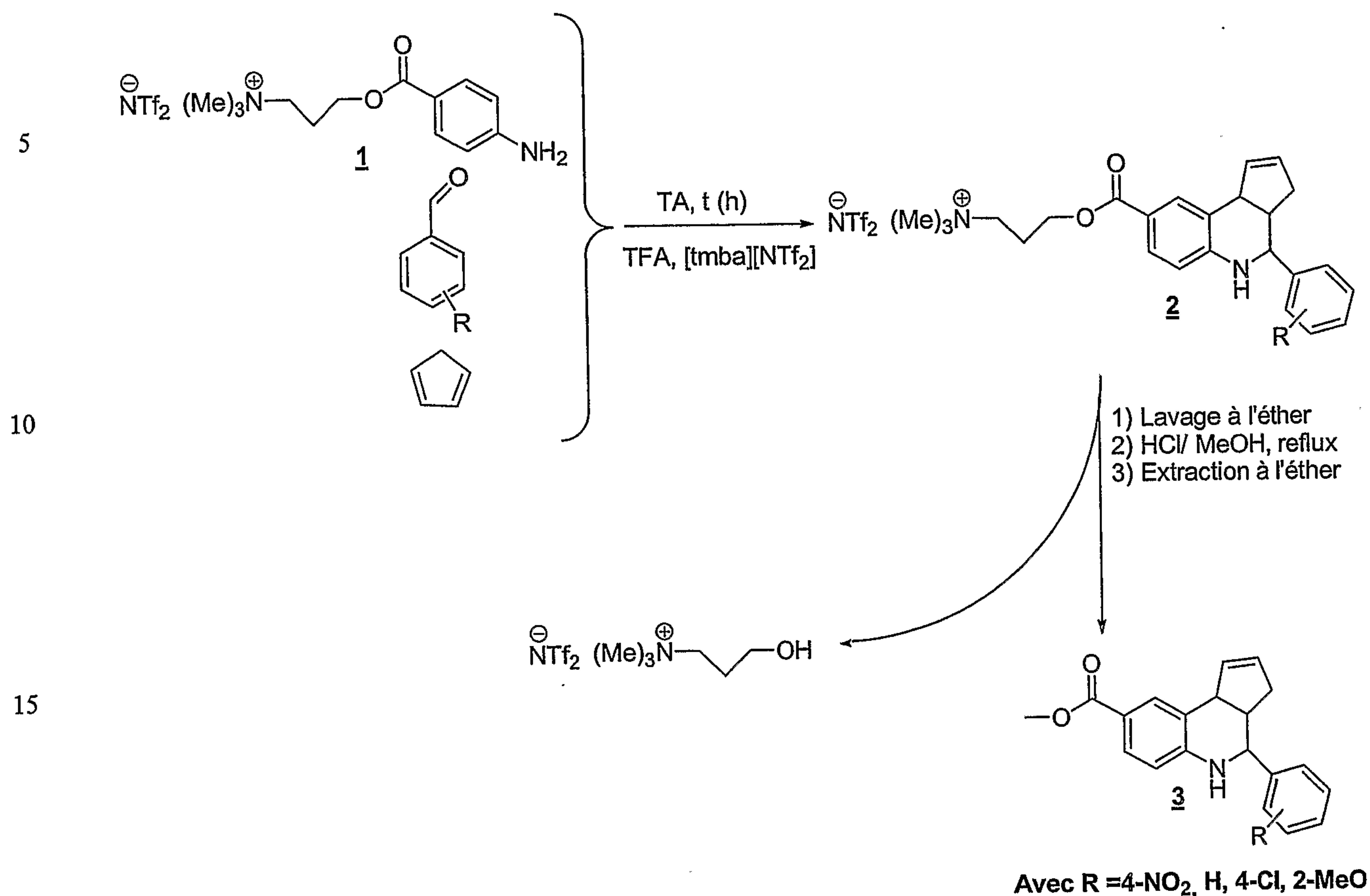
Les quinoléines substituées sont des pharmacophores intéressants. Leur synthèse sur support solide a été réalisée par une RMC dite de Doebner, mettant en jeu une aniline, un aldéhyde et un composé α -dicarboxylé (voir schéma ci-après)(Gopalsamy et Pallai, 1997). Les quinoléines sont obtenues avec une grande pureté et de très bons rendements.



Le principe de la présente invention a été appliqué dans le cadre des RMC de type Grieco (Grieco et Bahas, 1988). Cet exemple a fait l'objet de plusieurs travaux décrits par W. Armstrong *et al.* (Kiselyov *et al.*, 1998) sur support solide et il a permis la préparation d'une librairie de 80 produits avec des rendements allant de 50 à 93%.

Pour ce faire, l'aniline 1 a été supportée et mise en jeu avec un aldéhyde et le cyclopentadiène en présence de butyltriméthylammoniumtriflimide comme matrice pour conduire à des tétrahydroquinoléines (voir schéma ci-après). Cet exemple à trois composants, consiste en une première condensation de l'aldéhyde et de l'aniline pour conduire à l'imine. Celle-ci réagit ensuite dans ce qui est formellement une réaction de

Diels-Alder avec le cyclopentadiène en présence d'une quantité catalytique d'acide trifluoroacétique.



20 Le suivi des différentes réactions a été effectué par RMN ^1H et nous avons observé une conversion allant de 80% à 100% selon la nature de l'aldéhyde. Ainsi, en présence du 4-nitrobenzaldéhyde, la réaction est totale au bout de 30 minutes alors qu'elle ne l'est qu'à 75% dans le cas du 4-méthoxy-benzaldéhyde (aldéhyde riche en électrons). La figure 10 illustre le cas du 4-nitrobenzaldéhyde, après lavage à l'éther pour éliminer l'excès des deux réactifs et de l'acide trifluoroacétique. Cette figure

25 montre aussi que le suivi d'une réaction qui conduit à des composés complexes est possible et d'une clarté remarquable. Il faut aussi noter que la transestérification par le méthanol conduit à des produits très propres qui sont extraits à l'éther et purifiés par filtration sur silice.

30

Les différents exemples réalisés et les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau XVIII ci-dessous.

Tableau XVIII

R	matrice	temps de réaction (min)	taux de conversion (%)
H	[tmba][NTf ₂]	30	100
H	[C ₃ OHtma][NTf ₂]	30	100
NO ₂	[tmba][NTf ₂]	30	100
Cl	[tmba][NTf ₂]	30	100
Br	[tmba][NTf ₂]	30	100
OMe	[tmba][NTf ₂]	75	82

[tmba] = [Me₃N⁺-Bu]

[C₃OHtma] = [Me₃N⁺-(CH₂)₂CH₂OH]

Au cours de ce travail aucun effet de la nature de matrice n'a été observé. En revanche, la présence de celle-ci influence nettement la vitesse de la réaction et permet une conversion totale en moins d'une heure, alors que, dans le cas des travaux décrits dans la littérature sur support solide, ce taux de conversion n'est obtenu qu'après 12 heures.

Mode opératoire de la réaction de Grieco :

Une solution 0,85 M de [3-(4-aminobenzoyloxy)-propyl]-triméthylammonium (100 mg ; 0,2 mmol) dans un liquide ionique (matrice) est placée sous vide puis sous argon. L'aldéhyde (0,5 mmol), le cyclopentadiène (132 mg, 2 mmol) et l'acide trifluoroacétique TFA (20 µl ; 0,27 mmol) sont ajoutés. Le mélange est agité à température ambiante. A la fin de la réaction, le milieu est lavé plusieurs fois à l'éther et séché sous vide.

L'huile visqueuse obtenue est ensuite dissoute dans le méthanol et portée à reflux en présence de 3 gouttes d'acide chlorhydrique concentré. Après 12 heures le produit est extrait par l'éther (2 × 30 ml) après évaporation du méthanol.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 5 – Abbott P.; Capper, G.; Davies, L.; Rasheed, R. K.; Tambyrajah, V.
WO0226701, 2002,
- Bayer, E. (1991) *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **30**, 113-129,
- Charken I. M. and Janda K. D. (1996) "Molecular Diversity and Combinatorial
Chemistry" American Chemical Society, Washington, DC.,
- Dörwald (2000) Organic synthesis on solid phase, Wiley-VCH, Weinheim,
- 10 – Fraga-Dubreuil, J.; Bazureau, J. P. (2001) *Tetrahedron Letters*, **42**(35), 6097-
6100,
- Gopalsamy, A.; Pallai, P. V. (1997) *Tetrahedron Lett.*, **38**, 907,
- Gravet, D. J.; Janda, K. D. (1997) *Chem. Rev.*, **97**, 489-510,
- Grieco, A.; Bahas (1988) *Tetrahedron Lett.*, **29**, 5855,
- 15 – Howarth, J.; Dallas, A. (2000) *molecules*, **5**, 851-855,
- Jeffery, Tuyet. (1996) *Tetrahedron*, **52**(30),
- Kiselyov, A. S.; Smith II, L.; Virgilio, A.; Armstrong, R. W. (1998)
Tetrahedron, **54**, 7987,
- Kiselyov, A. S.; Smith II, L.; Armstrong, R. W. (1998) *Tetrahedron*, **54**, 5089,
- 20 – Lhoel, A. M.; Nielsen, J. (1999) *Tetrahedron Lett.*, **40**, 3941,
- Murphy, Vince; Hagemeyer, Alfred; Poojary, Damodara M. *WO0032572*,
2000,
- O'Brecht, D.; Villalgordo, J.M. (1998) "Supported combinatorial and parallel
synthesis of small-molecular weight compound libraries", *Tetrahedron Organic*
- 25 *Chemistry Pergamon*, volume 17,
- P. Wentworth, Jr. K. D. Janda, (1999) *Chem Comm.*, 1917-24,
- Sammelson, R. E.; Kurth, M. (2001) *J. Chem. Rev.*, **101**, 137-202,
- Thompson, L. A.; Elhman, J. A. (1996) *Chem. Rev.*, **96**, 555-600,
- Ugi, I. (1976) "Isonitrile", *Academic Press, Inc.*, pp 133-199,
- 30 – Visser, A. E.; Swatloski, R. P.; Reichert, W. M. ; Davis, James H., Jr.; Rogers,
R. D.; Mayton, R. ; Sheff, S.; Wierzbicki, A. (2001) *Chemical Communications* (2001),
(1), 135-136.

- Visser, A.E.; Swatloski, R. P.; Reichert, W. M.; Mayton, Rebecca; Sheff, Sean; Wierzbicki, Andrzej; Davis, James H. Jr.; Rogers, Robin D. (2002) *Environmental Science and Technology*, **36**(11), 2523-2529,
- Wasserscheid, P.; Keim, W. (2000) *Ang. Chem. Int. Ed.*, **39**, 3772-3789,
- 5 – Welton, T. (1999) *Chem. Rev.*, **99**, 2071-2083,
- Wilson, S. R. ; Czarnik, A. W. (1997) "Combinatorial Chemistry : Synthesis and Application" ; John Wiley & Sons New York,
- Xiao. J. ; Chen W. ; Xu L. (2000) *Organometallics*, **19**, 1123-1127.

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'un liquide ionique, comme matrice liquide pour la synthèse
organique en phase homogène sur support soluble, sans solvant organique volatil, ledit
liquide ionique se présentant sous forme liquide ou solide à température ambiante, de
formule $A_1^+X_1^-$, A_1^+ représentant un cation, fonctionnel ou non, ou un mélange de
cations dans lequel soit aucun des cations n'est fonctionnel soit l'un au moins des
cations est fonctionnel, et X_1^- un anion, fonctionnel ou non, ou un mélange d'anions
dans lequel soit aucun des anions n'est fonctionnel soit l'un au moins des anions est
fonctionnel.

2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que A_1^+ représente un
cation non fonctionnel ou un mélange de cations non fonctionnels et X_1^- un anion non
fonctionnel ou un mélange d'anions non fonctionnels.

3. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que
 A_1^+ représente un cation fonctionnel ou un mélange de cations dont l'un au moins
est fonctionnel,

et/ou X_1^- représente un anion fonctionnel ou un mélange d'anions dont l'un au
moins est fonctionnel,

lesdits cations fonctionnels et anions fonctionnels correspondant à une entité
ionique, à savoir respectivement cationique ou anionique, liée à au moins une fonction
 F_i , F_i variant de F_0 à F_n , n étant un nombre entier variant de 1 à 10.

4. Utilisation d'un liquide ionique selon l'une des revendications 1 ou 2, pour
la préparation d'une composition stable contenant en solution :

- au moins ledit liquide ionique de formule $A_1^+X_1^-$, jouant le rôle de matrice
liquide et,
- au moins un sel fonctionnalisé (sel à tâche dédiée), notamment sel d'onium
fonctionnalisé, de formule $A_2^+X_2^-$, comme support de réaction,

le sel fonctionnalisé, notamment le sel d'onium fonctionnalisé, étant dissous dans la matrice liquide, pour former une phase homogène,

A_1^+ représentant un cation non fonctionnel ou un mélange de cations dans lequel aucun des cations n'est fonctionnel, et X_1^- représentant un anion non fonctionnel ou un mélange d'anions dans lequel aucun des anions n'est fonctionnel,

A_2^+ représentant un cation, fonctionnel ou non, ou un mélange de cations dans lequel aucun des cations n'est fonctionnel ou dans lequel l'un au moins des cations est fonctionnel, et X_2^- représentant un anion, fonctionnel ou non, ou un mélange d'anions dans lequel aucun des anions n'est fonctionnel ou dans lequel l'un au moins des anions est fonctionnel,

sous réserve que A_2^+ et/ou X_2^- représente(nt) ou comporte(nt) respectivement un cation fonctionnel et un anion fonctionnel,

lesdits cations fonctionnels et anions fonctionnels correspondant à une entité ionique Y^- , à savoir respectivement cationique Y^+- ou anionique Y^- , liée, éventuellement par l'intermédiaire d'un bras L , notamment un groupe alkyle comprenant de 1 à 20 atomes de carbone, à au moins une fonction F_i , F_i variant de F_0 à F_n , n étant un nombre entier variant de 1 à 10, le cation fonctionnel pouvant être représenté sous la forme Y^+-L-F_i , et l'anion fonctionnel sous la forme $Y^--(L)_k-F_i$, k étant égal à 0 ou 1, et l'anion fonctionnel pouvant représenter, lorsque k est égal à 0, un anion simple, correspondant à Y^--F_i , notamment choisi parmi : OH^- , F^- , CN^- , RO^- ou RS^- , R représentant un groupement alkyle comprenant de 1 à 20 atomes de carbone ou un groupement aryle comprenant de 6 à 30 atomes de carbone.

5. Utilisation selon la revendication 3, pour la préparation d'une composition stable contenant en solution :

– au moins une première partie dudit liquide ionique de formule $A_1^+X_1^-$, dont le cation et/ou l'anion correspond(ent) à une entité ionique liée à une ou des fonctions initiales F_0 , jouant le rôle de matrice liquide, et

– au moins une deuxième partie dudit liquide ionique de formule $A_1^+X_1^-$, dans laquelle ladite ou lesdites fonctions initiales F_0 sont transformées en de premières nouvelles fonctions, conférant à ladite deuxième partie dudit liquide ionique le rôle de sel fonctionnalisé et de support de réaction,

le sel fonctionnalisé et la matrice liquide formant une phase homogène,
les susdites premières nouvelles fonctions de la deuxième partie dudit liquide ionique étant susceptibles d'être transformées ultérieurement en d'autres fonctions, sans qu'il y ait affectation de la ou des fonctions initiales F_0 de la première partie dudit liquide ionique.

6. Utilisation d'un liquide ionique selon la revendication 4, caractérisé en ce que le cation A_2^+ et/ou l'anion X_2^- du ou des sels fonctionnalisés, correspondant à une entité ionique Y^- liée à au moins une fonction F_i , sont immobilisés dans la matrice liquide et ne peuvent pas être extraits de la matrice liquide par des moyens conventionnels d'extraction, notamment par solvant, et dans laquelle la(les) fonction(s) F_i du ou des sels fonctionnalisés peuvent être transformée(s) à l'issue d'au moins une réaction résultant de l'addition d'au moins un réactif dans la susdite composition.

7. Utilisation d'un liquide ionique selon la revendication 6, caractérisé en ce que plusieurs sels fonctionnalisés sont immobilisés.

8. Utilisation selon l'une des revendications 4, 6 ou 7, caractérisée en ce que le cation A_2^+ est fonctionnel.

9. Utilisation selon l'une des revendications 4, 6 ou 7, caractérisée en ce que l'anion X_2^- est fonctionnel.

10. Utilisation selon l'une des revendications 4, 6 ou 7 à 9, caractérisée en ce que A_2^+ et X_2^- sont fonctionnels.

11. Utilisation selon l'une des revendications 1, 2, 4, 6 à 10, caractérisée en ce que :

– soit le liquide ionique de formule $A_1^+X_1^-$ est solide à température ambiante et est liquéfiable dans une gamme de températures allant d'environ 25°C à environ 250°C, notamment d'environ 30°C à environ 150°C, et le sel fonctionnalisé $A_2^+X_2^-$ est solide à

température ambiante et est soluble dans le liquide ionique $A_1^+X_1^-$ liquéfié, pour former une phase homogène,

– soit le liquide ionique de formule $A_1^+X_1^-$ est solide à température ambiante et est liquéfiable dans une gamme de températures allant d'environ 25°C à environ 250°C, notamment d'environ 30°C à environ 150°C, et le sel fonctionnalisé $A_2^+X_2^-$ est liquide à température ambiante, et est miscible avec le liquide ionique $A_1^+X_1^-$ liquéfié pour former une phase homogène,

– soit le liquide ionique $A_1^+X_1^-$ est liquide à température ambiante et le sel fonctionnalisé $A_2^+X_2^-$ est liquide à température ambiante et miscible avec le liquide ionique $A_1^+X_1^-$ pour former une phase homogène,

– soit le liquide ionique $A_1^+X_1^-$ est liquide à température ambiante et le sel fonctionnalisé $A_2^+X_2^-$ est solide à température ambiante et est soluble ou partiellement soluble dans le liquide ionique $A_1^+X_1^-$ dans une gamme de températures allant d'environ 25°C à environ 250°C, notamment d'environ 30°C à environ 150°C, pour former une phase homogène.

12. Utilisation selon la revendication 5, caractérisée en ce que :

– soit le liquide ionique de formule $A_1^+X_1^-$ est liquide à température ambiante,
– soit le liquide ionique de formule $A_1^+X_1^-$ est solide à température ambiante et est liquéfiable dans une gamme de températures allant d'environ 25°C à environ 250°C, notamment d'environ 30°C à environ 150°C.

13. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 12, caractérisée en ce que le liquide ionique de formule $A_1^+X_1^-$, jouant le rôle de matrice liquide, présente une viscosité inférieure ou égale à environ 1500 cp (15 N.s/m²), notamment inférieure à environ 500 cp (5 N.s/m²) et de préférence inférieure à environ 200 cp (2 N.s/m²).

14. Composition stable contenant en solution :

– au moins ledit liquide ionique de formule $A_1^+X_1^-$, jouant le rôle de matrice liquide et,

- au moins un sel fonctionnalisé (sel à tâche dédiée), notamment sel d'onium fonctionnalisé, de formule $A_2^+X_2^-$, comme support de réaction,

le sel fonctionnalisé, notamment le sel d'onium fonctionnalisé, étant dissous dans la matrice liquide, pour former une phase homogène,

5 A_1^+ représentant un cation non fonctionnel ou un mélange de cations dans lequel aucun des cations n'est fonctionnel, et X_1^- représentant un anion non fonctionnel ou un mélange d'anions dans lequel aucun des anions n'est fonctionnel,

10 A_2^+ représentant un cation, fonctionnel ou non, ou un mélange de cations dans lequel aucun des cations n'est fonctionnel ou dans lequel l'un au moins des cations est fonctionnel, et X_2^- représentant un anion, fonctionnel ou non, ou un mélange d'anions dans lequel aucun des anions n'est fonctionnel ou dans lequel l'un au moins des anions est fonctionnel,

sous réserve que A_2^+ et/ou X_2^- représente(nt) ou comporte(nt) respectivement un cation fonctionnel et un anion fonctionnel,

15 lesdits cations fonctionnels et anions fonctionnels correspondant à une entité ionique Y^- , à savoir respectivement cationique Y^{+-} ou anionique Y^{--} , liée, éventuellement par l'intermédiaire d'un bras L , notamment un groupe alkyle comprenant de 1 à 20 atomes de carbone, à au moins une fonction F_i , F_i variant de F_0 à F_n , n étant un nombre entier variant de 1 à 10, le cation fonctionnel pouvant être
20 représenté sous la forme $Y^{+-}L-F_i$, et l'anion fonctionnel sous la forme $Y^{--}(L)_k-F_i$, k étant égal à 0 ou 1, et l'anion fonctionnel pouvant représenter, lorsque k est égal à 0, un anion simple, correspondant à $Y^{--}F_i$, notamment choisi parmi : OH^- , F^- , CN^- , RO^- ou RS^- , R représentant un groupement alkyle comprenant de 1 à 20 atomes de carbone ou un groupement aryle comprenant de 6 à 30 atomes de carbone.

25

15. Composition stable contenant en solution :

- au moins une première partie dudit liquide ionique de formule $A_1^+X_1^-$, dont le cation et/ou l'anion correspond(ent) à une entité ionique liée à une ou des fonctions initiales F_0 , jouant le rôle de matrice liquide, et

30 – au moins une deuxième partie dudit liquide ionique de formule $A_1^+X_1^-$, dans laquelle ladite ou lesdites fonctions initiales F_0 sont transformées en de premières

nouvelles fonctions, conférant à ladite deuxième partie dudit liquide ionique le rôle de sel fonctionnalisé et de support de réaction,

le sel fonctionnalisé et la matrice liquide formant une phase homogène,

les susdites premières nouvelles fonctions de la deuxième partie dudit liquide ionique étant susceptibles d'être transformées ultérieurement en d'autres fonctions, sans qu'il y ait affectation de la ou des fonctions initiales F_0 de la première partie dudit liquide ionique.

16. Composition selon la revendication 14, caractérisée en ce que le cation A_2^+ et/ou l'anion X_2^- du ou des sels fonctionnalisés, correspondant à une entité ionique Y^- liée à au moins une fonction F_i , sont immobilisés dans la matrice liquide et ne peuvent pas être extraits de la matrice liquide par des moyens conventionnels d'extraction, notamment par solvant.

17. Composition selon l'une quelconque des revendications 14 à 16, caractérisée en ce que la matrice liquide est non réactive vis-à-vis du sel fonctionnalisé.

18. Composition selon l'une des revendications 14, 16 et 17, caractérisée en ce que A_2^+ est un cation fonctionnel.

19. Composition selon la revendication 18, caractérisée en ce que les anions X_1^- et X_2^- sont identiques.

20. Composition selon l'une des revendications 18 ou 19, caractérisée en ce que :

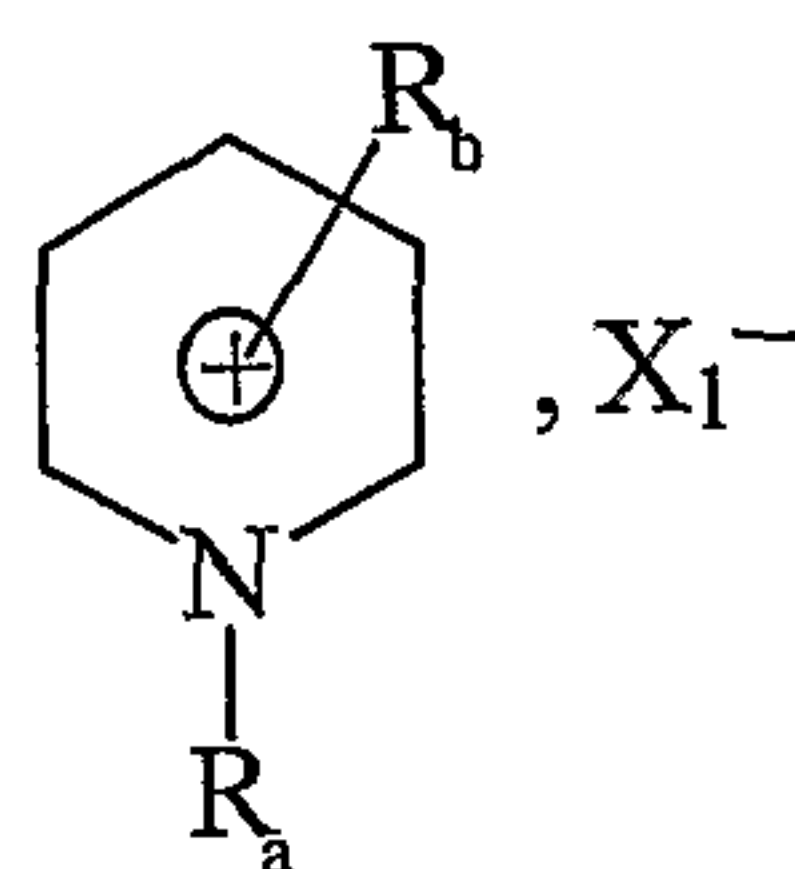
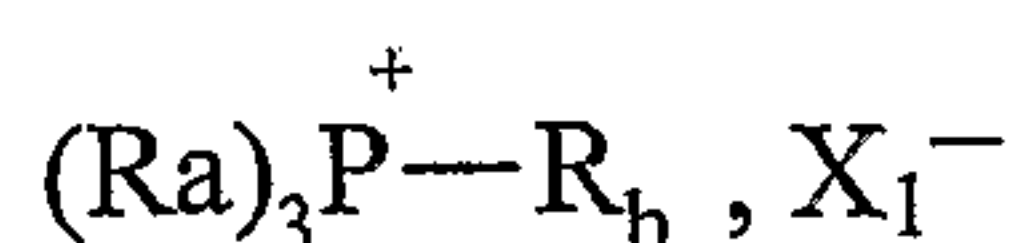
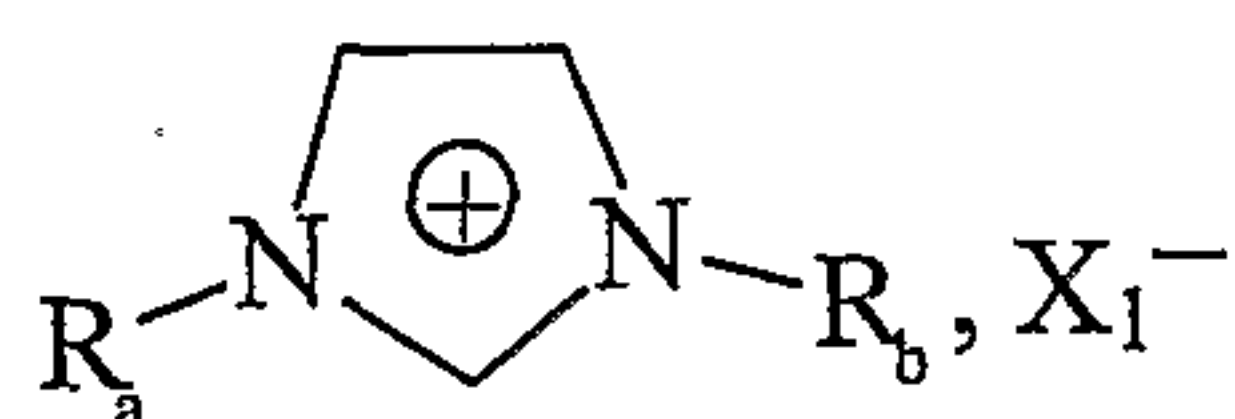
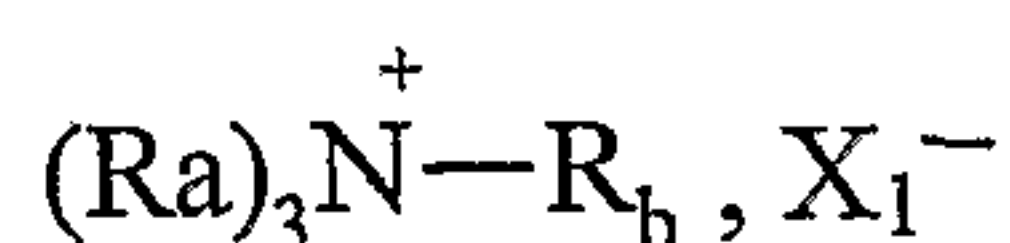
– les anions X_1^- et X_2^- sont choisis parmi les deux familles suivantes :

* les anions non complexes, choisis notamment parmi les anions BF_4^- , PF_6^- , $CF_3SO_3^-$, CH_3COO^- , $CF_3CO_2^-$, $N(SO_2CF_3)_2$ (ou NTf_2^-), les halogénures, les anions BR_4^- , RCO_2^- ou RSO_3^- , R étant un groupe alkyle comprenant de 1 à 20 atomes de carbone ou un groupe aryle comprenant de 6 à 30 atomes de carbone, ledit groupe R pouvant également représenter un groupe perfluoré ou partiellement fluoré, ou les anions $R'SO_4^-$, R' étant un atome d'hydrogène, un groupe méthyle ou un groupe éthyle ;

- * les anions complexes, résultant de la combinaison d'un acide de Lewis et d'un halogénure, de préférence Cl^- ou F^- , de formule générale MX_j , j étant un nombre entier compris entre 1 et 7, et M représentant un métal, notamment choisi parmi l'aluminium, l'étain, le zinc, le bismuth, le manganèse, le fer, le cuivre, le molybdène, l'antimoine, le gallium ou l'indium ;
- les cations A_1^+ et A_2^+ sont choisis parmi les cations onium, tels que les cations pyridinium, imidazolium, ammonium, phosphonium ou sulfonium, substitués ou non, et de préférence ammonium ou phosphonium.

21. Composition selon l'une quelconque des revendications 14 et 16 à 20, caractérisée en ce que le cation fonctionnel A_2^+ correspond à une entité cationique Y^{+-} , liée, éventuellement par l'intermédiaire d'un bras L , notamment un groupe alkyle comprenant de 1 à 20 atomes de carbone, à une fonction F_0 , ladite fonction F_0 étant choisie parmi les fonctions classiques de la chimie organique, telles que les fonctions hydroxyle, carboxylique, amide, sulfone, amine primaire, amine secondaire, aldéhyde, cétone, éthényle, éthyneyle, diényle, éther, époxyde, phosphine (primaire, secondaire ou tertiaire), azoture, imine, cétène, cumulène, hétérocumulène, thiol, thioéther, sulfoxyde, groupements phosphorés, hétérocycles, acide sulfonique, silane, stannane ou aryle fonctionnel.

22. Composition selon l'une quelconque des revendications 14 à 21, caractérisée en ce que le liquide ionique est choisi parmi les suivants :



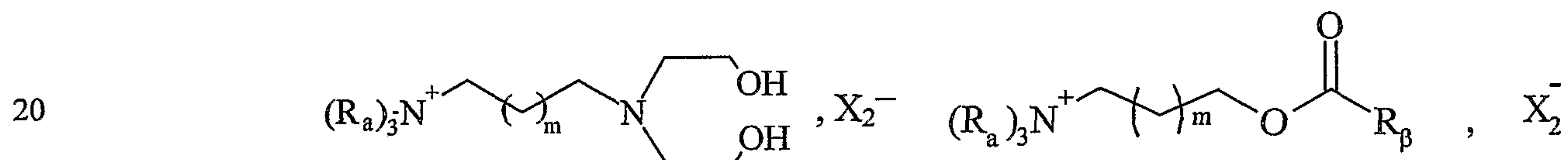
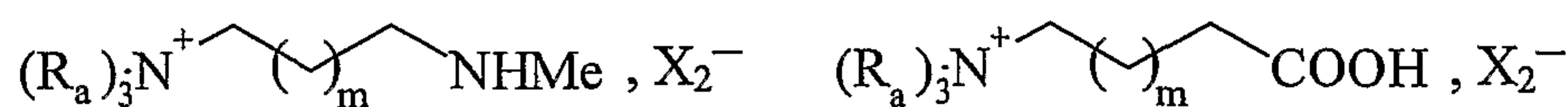
R_a et R_b représentant des groupes alkyle linéaires ou ramifiés, comprenant de 1 à 20 atomes de carbone, notamment un groupe éthyle, propyle, butyle, pentyle, hexyle, heptyle ou octyle, ou des groupes alkyle fonctionnels comprenant de 1 à 20 atomes de

carbone, ou des groupes aryle fonctionnels ou non comprenant de 6 à 30 atomes de carbone,



X_1^- étant notamment choisi parmi : NTf_2^- , PF_6^- , BF_4^- ou CF_3SO_3^- .

23. Composition selon l'une quelconque des revendications 14 et 16 à 22, caractérisée en ce que le sel fonctionnalisé est choisi parmi les suivants :



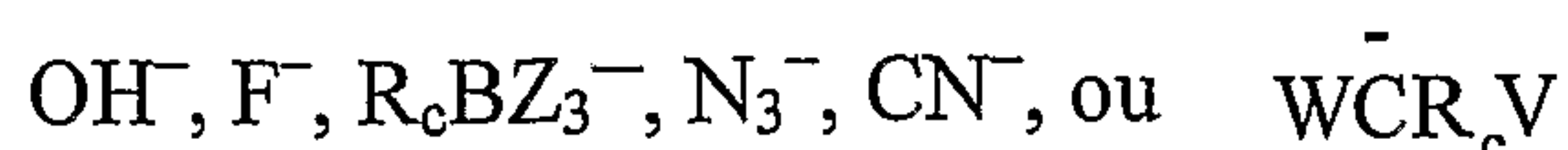
X_2^- étant choisi parmi : NTf_2^- , PF_6^- , BF_4^- , Cl^- , Br^- , I^- , CF_3SO_3^- , MeSO_4^- , EtSO_4^- , MeSO_3^- , $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3^-$, $\text{pMeC}_6\text{H}_4\text{SO}_3^-$,

m étant un nombre entier compris de 0 à 20,

25 R_β représentant un groupe vinyle, substitué ou non, aryle fonctionnel comprenant de 1 à 20 atomes de carbone, ou alkyle fonctionnel comprenant de 6 à 30 atomes de carbone,

et R_a représentant un groupe alkyle ramifié ou non comprenant de 1 à 20 atomes de carbone, notamment un groupe éthyle, propyle, butyle, pentyle, hexyle, heptyle ou octyle.

24. Composition selon l'une des revendications 14 et 16 à 23, caractérisée en ce que X_2^- est un anion fonctionnel, correspondant en particulier à un anion dont le pK_A de l'acide conjugué est inférieur à 30, et est notamment choisi parmi les anions suivants :

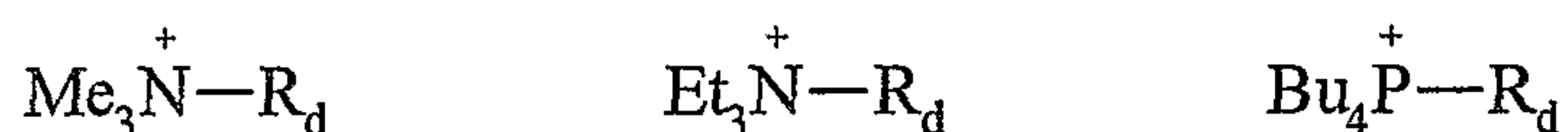


Z représentant un groupement -F, -OH, -OR, R représentant un groupe alkyle comprenant de 1 à 20 atomes de carbone,

V et W représentant, indépendamment l'un de l'autre, un groupement électroattracteur, notamment un groupement cyano, alcoxycarbonyle comprenant de 2 à 20 atomes de carbone, acyle comprenant de 2 à 20 atomes de carbone, benzoyle, alkyle sulfonyl comprenant de 1 à 20 atomes de carbone, aryle sulfonyl comprenant de 6 à 30 atomes de carbone, dialcoxyphosphonyl comprenant de 2 à 20 atomes de carbone,

R_c représentant un groupement alkyle, ramifié ou non, cyclique ou non, comprenant de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupement aryle comprenant de 6 à 30 atomes de carbone,

et en ce que le cation A_2^+ est choisi parmi les cations ammonium et phosphonium, notamment parmi les cations suivants :

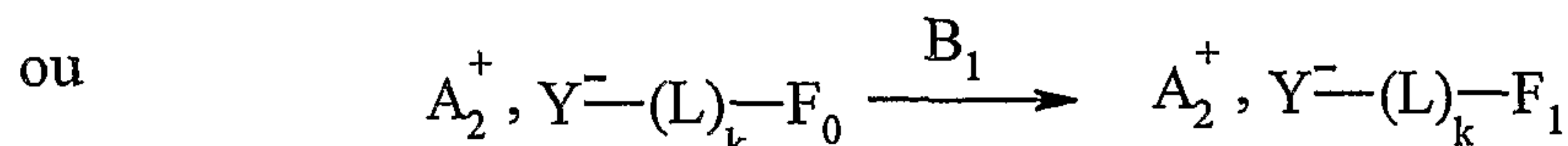
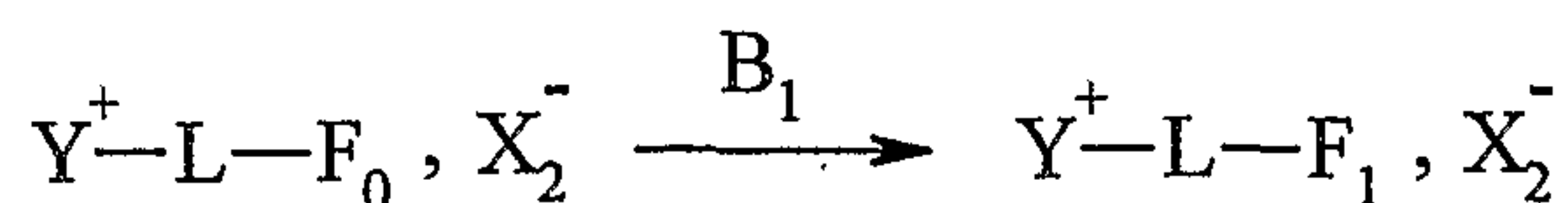


R_d étant un groupe alkyle comprenant de 1 à 20 atomes de carbone.

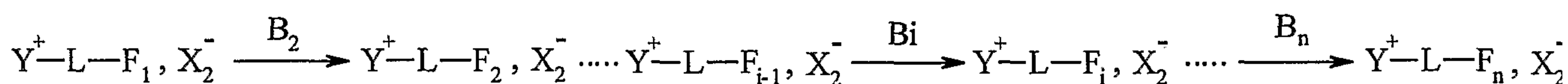
25. Utilisation d'une composition selon l'une quelconque des revendications 14 à 24, pour la synthèse organique, en continu, en discontinu, combinatoire, ou parallèle, et/ou pour la préparation de banques de produits.

26. Utilisation d'une composition selon l'une quelconque des revendications 14 et 16 à 25, pour la mise en œuvre d'un procédé de préparation d'une molécule G à partir d'une fonction initiale F_0 , liée, éventuellement par l'intermédiaire d'un bras L, notamment un groupe alkyle comprenant de 1 à 20 atomes de carbone, à une entité ionique Y^+- , faisant partie du cation A_2^+ du sel fonctionnalisé $A_2^+X_2^-$, et/ou Y^- , faisant partie de l'anion X_2^- du sel fonctionnalisé $A_2^+X_2^-$, le cation étant sous la forme Y^+-L-F_0 et/ou l'anion étant sous la forme $Y^--(L)_k-F_0$, k étant égal à 0 ou 1, lequel procédé comprend les étapes :

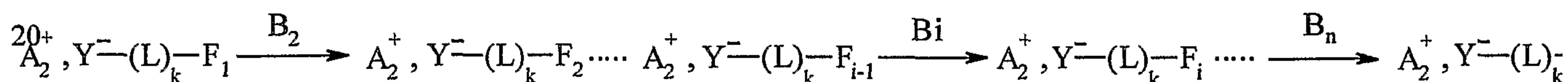
- d'une première addition d'un réactif B_1 dans la composition susmentionnée et la réaction entre ladite fonction F_0 , et le réactif B_1 , conduisant à une fonction F_1 , liée à l'entité ionique Y^+ , faisant partie du cation A_2^+ du sel fonctionnalisé $A_2^+X_2^-$, et/ou à l'entité ionique Y^- , faisant partie de l'anion X_2^- du sel fonctionnalisé $A_2^+X_2^-$, selon l'un des schémas réactionnels suivants :



- de n-1 additions successives de réactifs B_i , $1 < i \leq n$, n variant de 2 à 10, à la composition susmentionnée, permettant, à chaque addition, la réaction entre le réactif B_i et une fonction F_{i-1} , conduisant à l'obtention d'une fonction F_i , la (n-1)^{ème} addition du réactif B_n sur la fonction F_{n-1} conduisant à l'obtention de la fonction F_n , les n-1 additions pouvant être représentées selon l'un des schémas réactionnels suivants :



ou

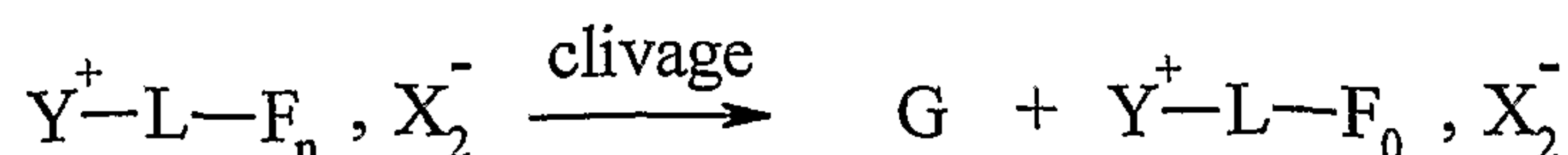


- de clivage de la fonction F_n , liée à l'entité ionique Y^+ ou Y^- respectivement du cation A_2^+ et/ou de l'anion X_2^- , permettant de récupérer

d'une part le sel fonctionnalisé $A_2^+X_2^-$ sous la forme Y^+-L-F_0, X_2^- ou $A_2^+, Y^--(L)_k-F_0$, en solution dans la matrice liquide ionique $A_1^+X_1^-$, ou sous la forme $Y^+-L-F'_0, X_2^-$ ou $A_2^+, Y^--(L)_k-F'_0$, dans lesquelles F'_0 représente une fonction différente de F_0 ,

et d'autre part la molécule G,

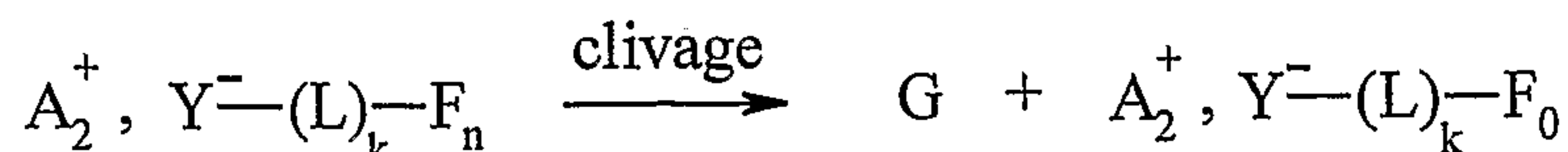
selon l'un des schémas réactionnels suivants :



ou

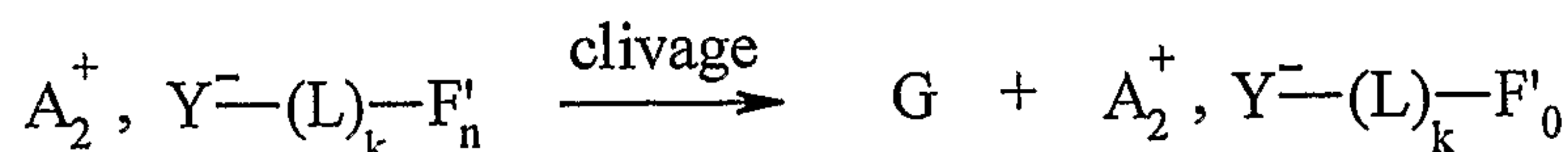


ou

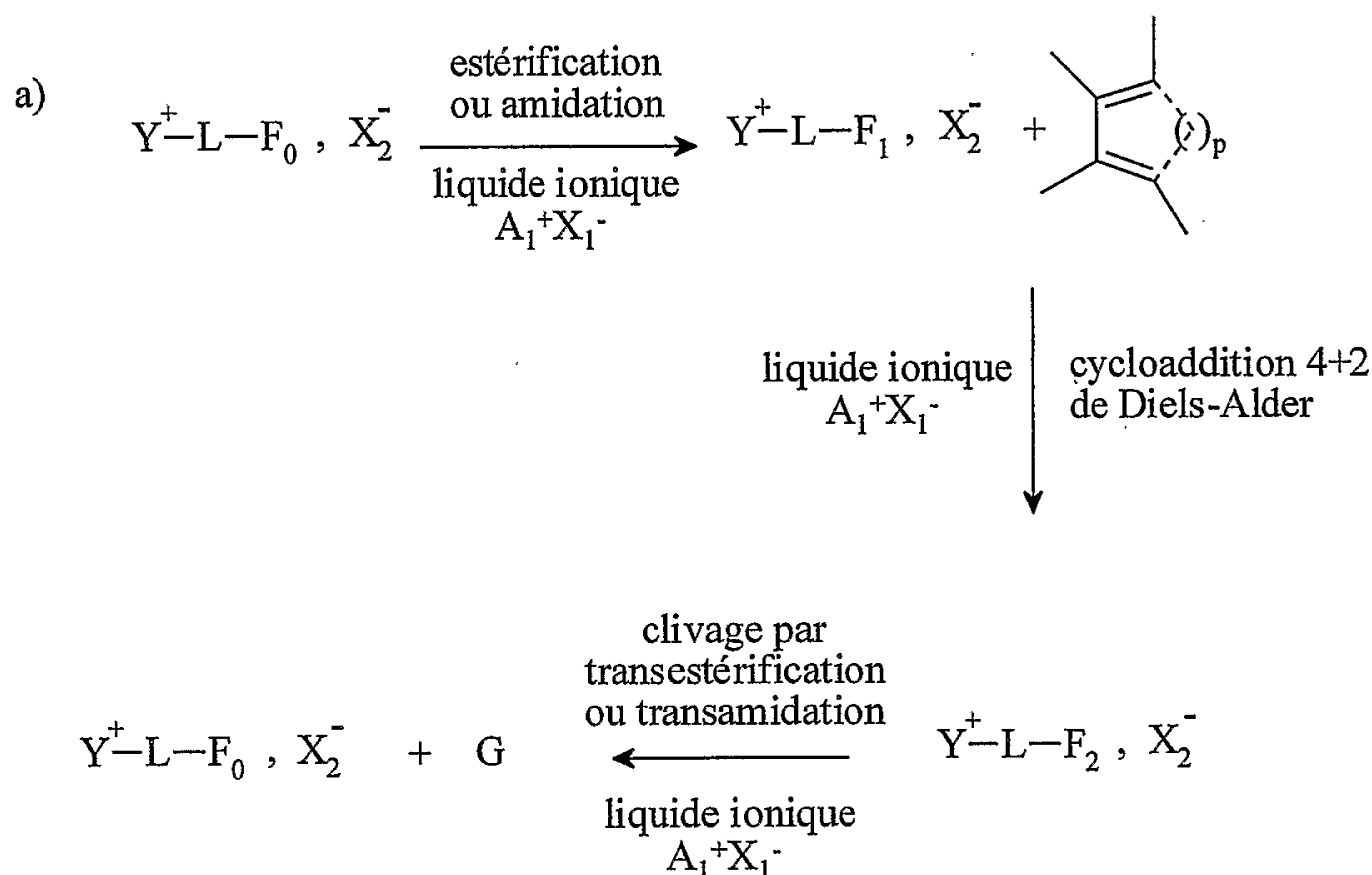


5

ou



27. Utilisation selon la revendication 26, pour la mise en œuvre de la réaction de Diels-Alder, selon l'un des schémas réactionnels suivants :



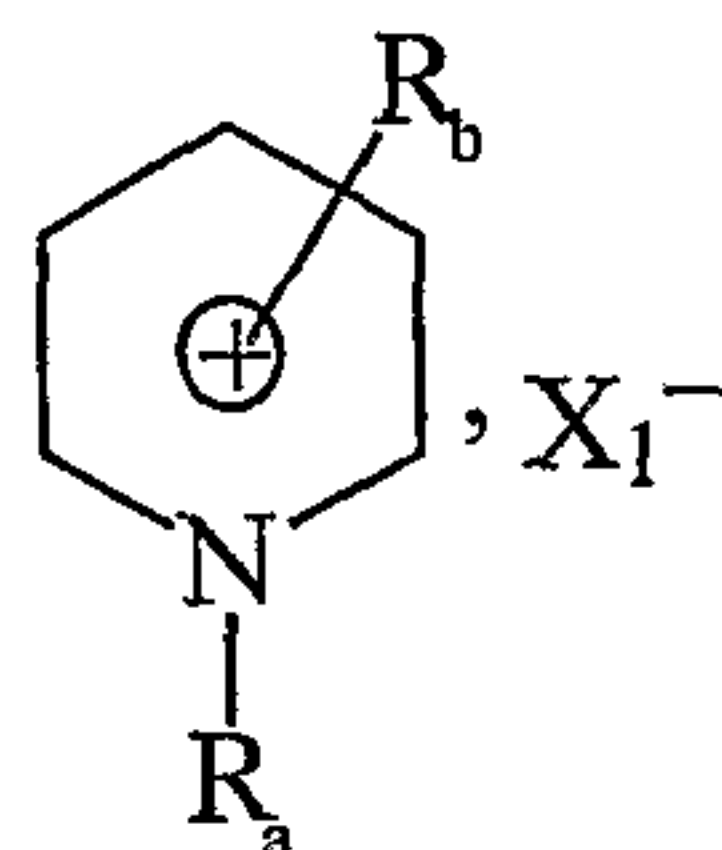
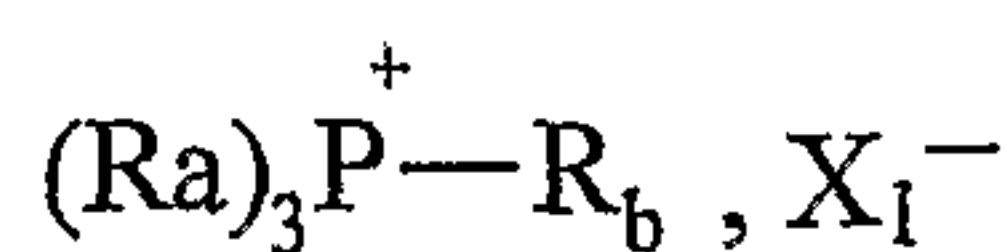
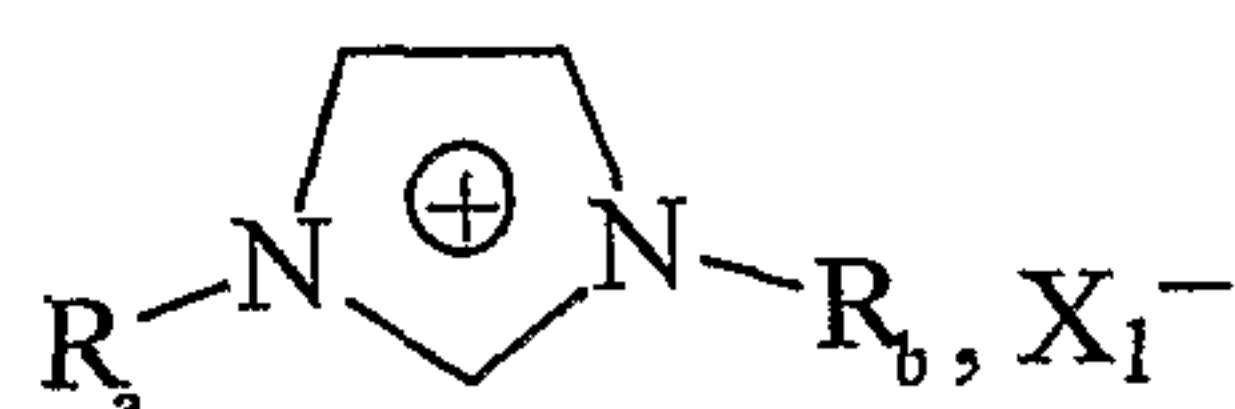
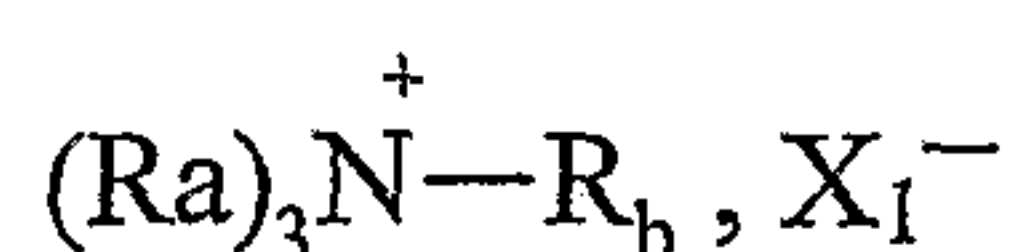
p étant un nombre entier variant de 0 à 2,

Y^+ — représentant un cation onium tel que défini dans l'une des revendications 20 à 25, et étant de préférence un cation triméthylalkylammonium, triéthylalkylammonium ou tributylalkylphosphonium,

L représentant un bras, notamment un groupe alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aralkyle éventuellement fonctionnel, comprenant de 6 à 30 atomes de carbone, et étant de préférence un groupe alkyle linéaire de préférence un groupe alkyle linéaire de type $(CH_2)_r$, r variant de 1 à 20, et de préférence de 3 à 6,

X_2^- étant tel que défini dans l'une des revendications 1 à 26, et étant notamment NTf_2^- , BF_4^- , PF_6^- , Cl^- , Br^- , CH_3COO^- , $CF_3CO_2^-$, $CF_3SO_3^-$, BR_4^- , R étant tel que défini dans la revendication 20,

le liquide ionique $A_1^+X_1^-$ étant notamment de la forme :



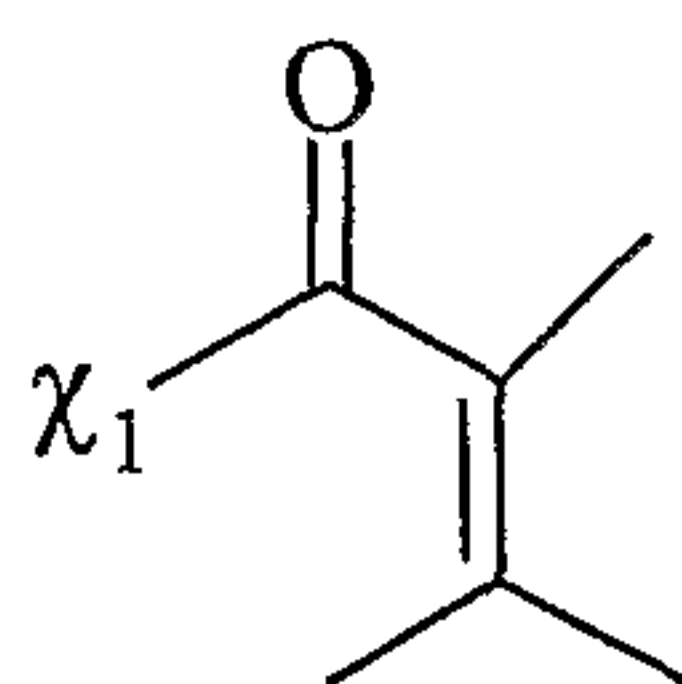
R_a et R_b étant tels que définis dans la revendication 22, et représentant de préférence des groupes alkyle comprenant de 1 à 20 atomes de carbone,

X_1^- étant choisi parmi : BF_4^- , PF_6^- , NTf_2^- , Cl^- , Br^- , CH_3COO^- , $CF_3CO_2^-$, $CF_3SO_3^-$, BR_4^- , R étant tel que défini dans la revendication 20,

les fonctions F_0 , F_1 et F_2 étant telles que définies ci-dessous :

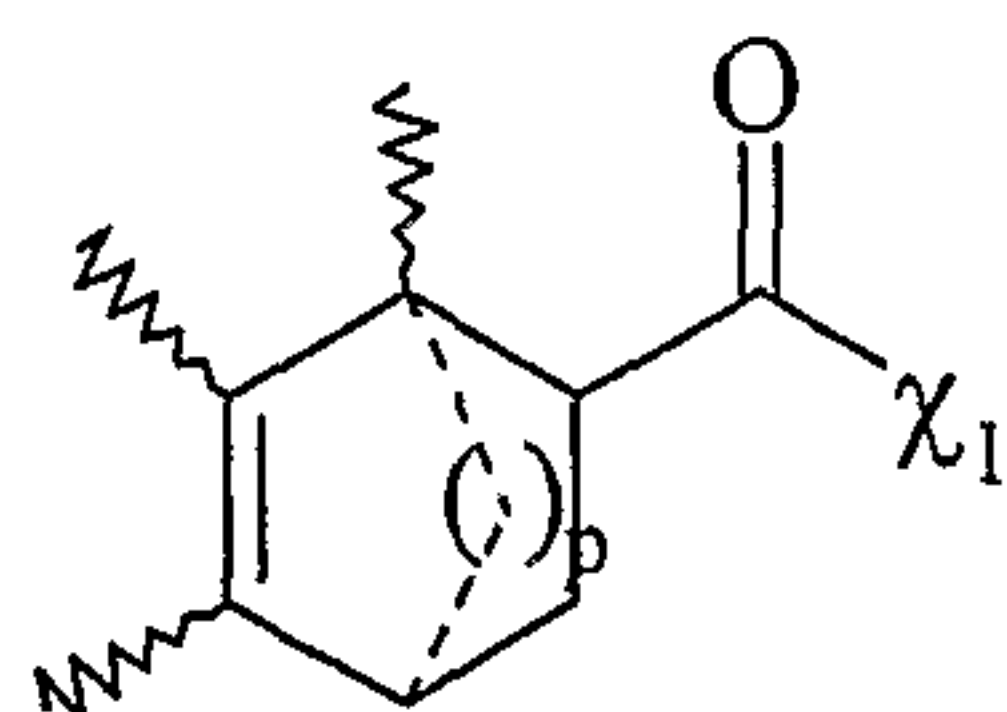
– F_0 correspond à un groupe $-\chi_1H$, dans lequel χ_1 représente un atome d'oxygène ou un groupe $-NR_f$, R_f correspondant à un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle comprenant de 6 à 30 atomes de carbone,

– F_1 répond à la formule suivante :



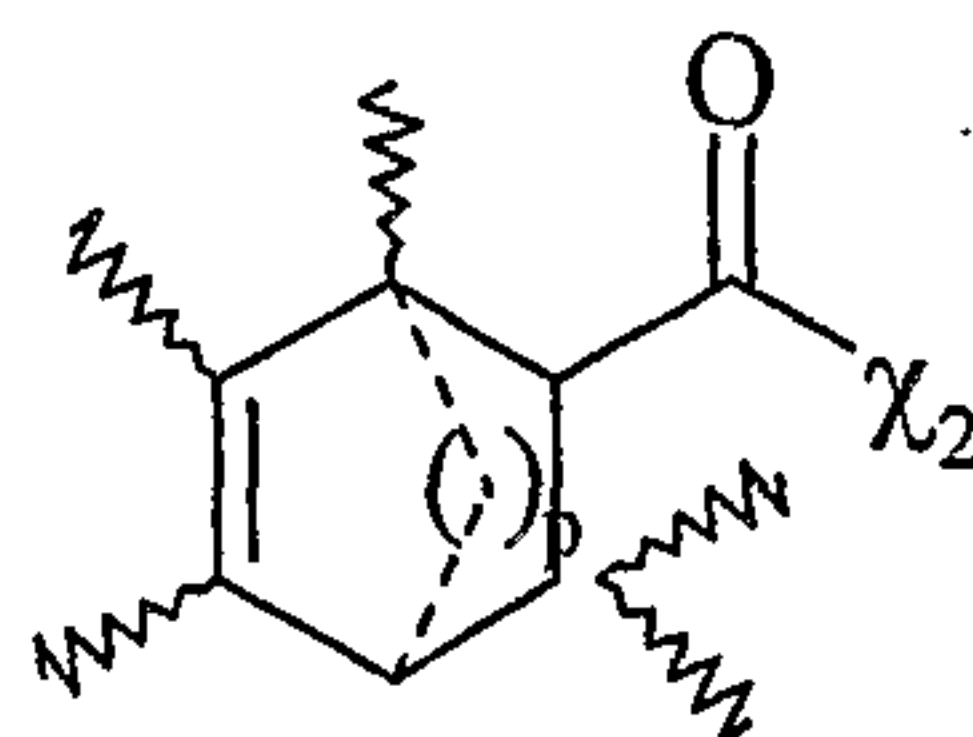
χ_1 étant tel que défini ci-dessus,

– F_2 répond à la formule suivante :

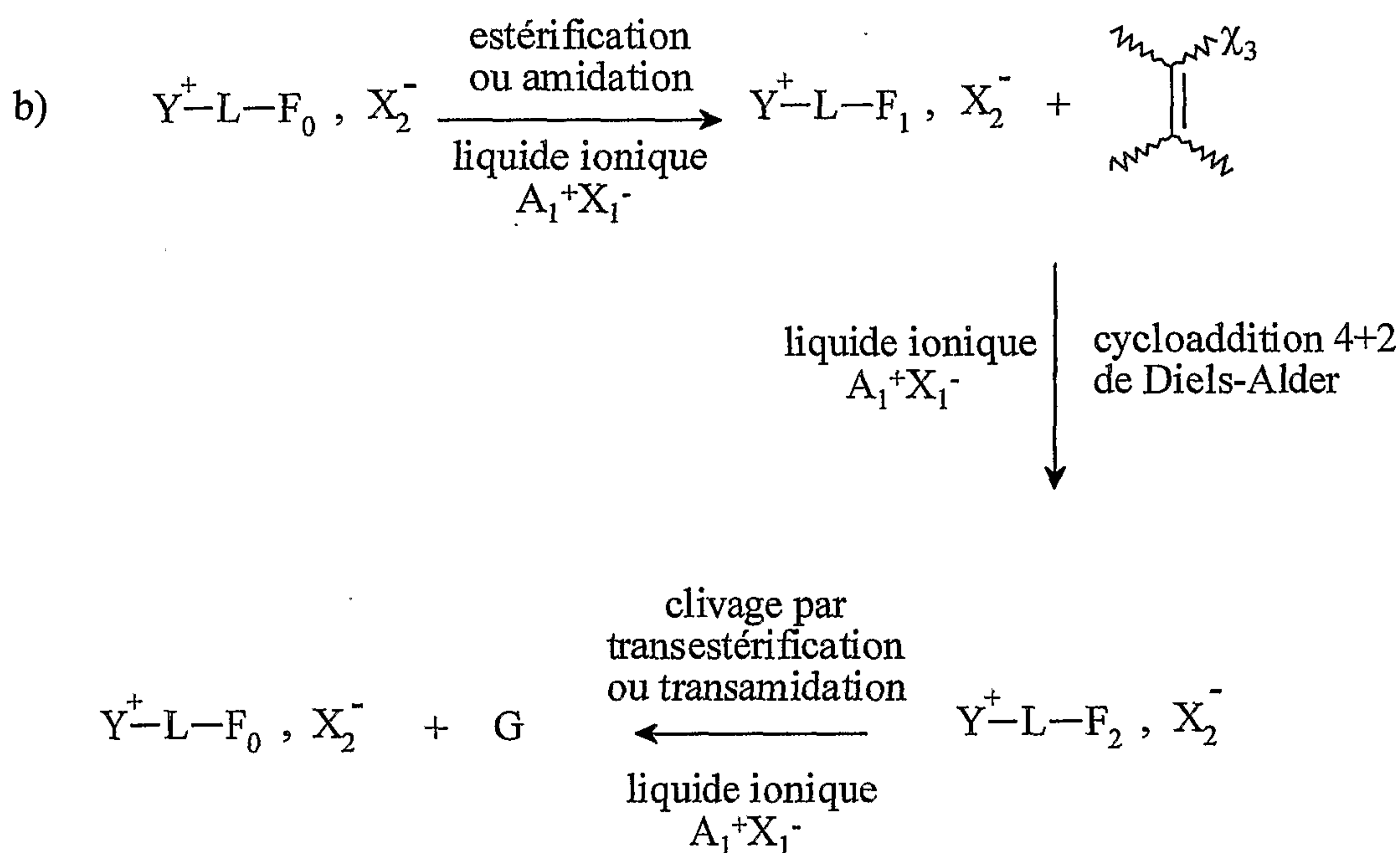


χ_1 étant tel que défini ci-dessus,

G répondant à la formule suivante :



dans laquelle χ_2 représente soit un groupe OR_g , R_g représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle comprenant de 1 à 20 atomes de carbone, soit un groupe $-NR_hR_u$, R_h et R_u représentant indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe alkyle comprenant de 1 à 20 atomes de carbone ou un groupe aryle comprenant de 6 à 30 atomes de carbone,

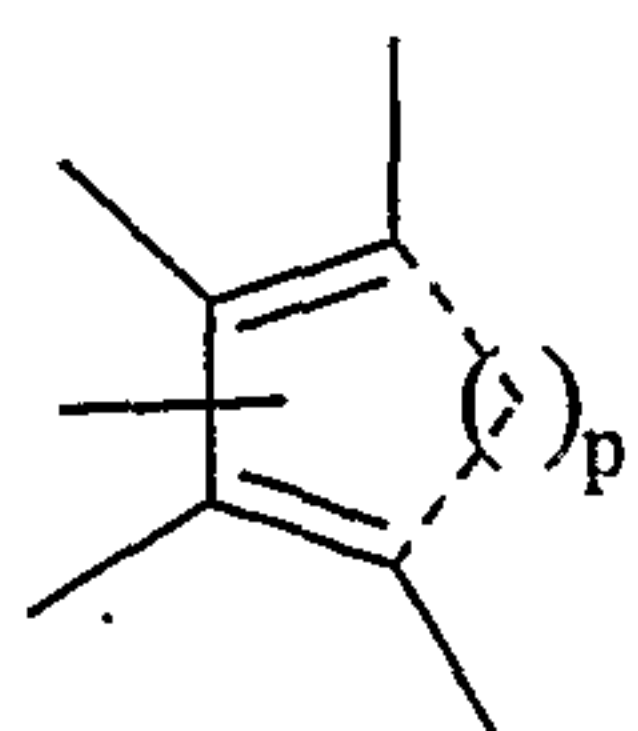


Y^+ , L , X_2^- et le liquide ionique $A_1^+X_1^-$ étant tels que définis précédemment,

les fonctions F_0 , F_1 et F_2 étant telles que définies ci-dessous :

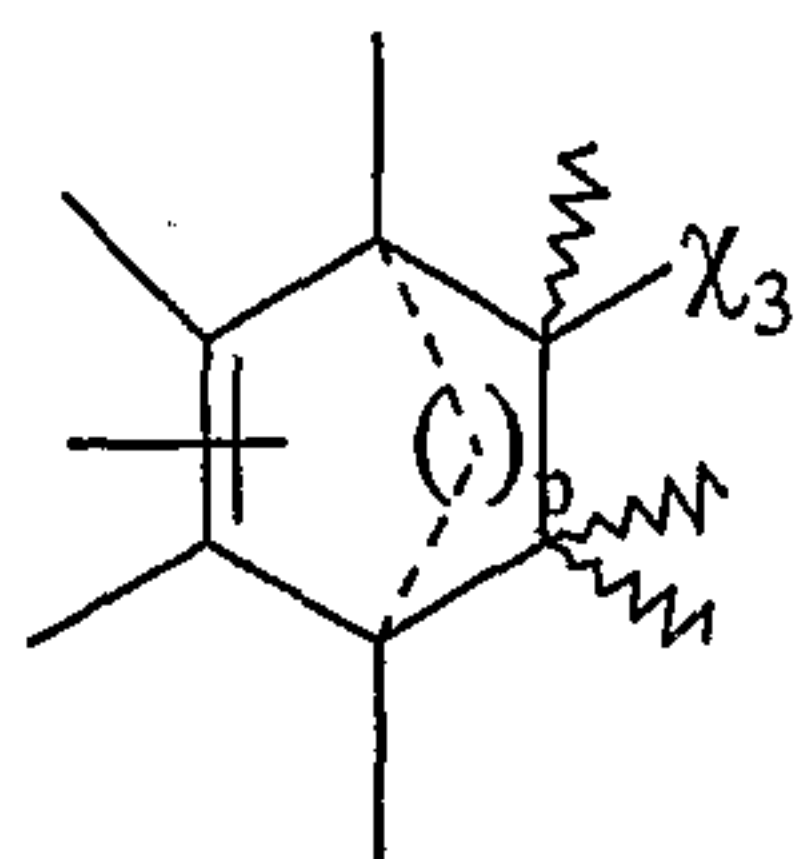
– F_0 représente toute fonction permettant d'agrafer un diène-1,3, et est notamment choisi parmi les fonctions carbonyles, amines, alcoxy, silanes, stannanes et boranes, comprenant de 1 à 20 atomes de carbone,

– F_1 répond à la formule suivante :



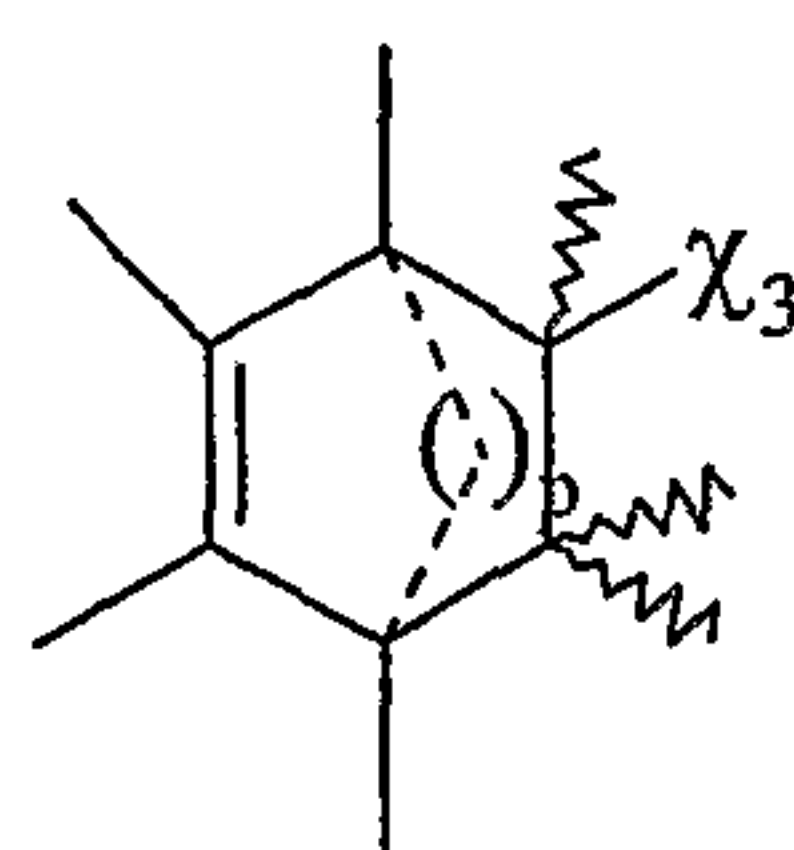
p étant un nombre entier variant de 0 à 2,

— F_2 répond à la formule suivante :



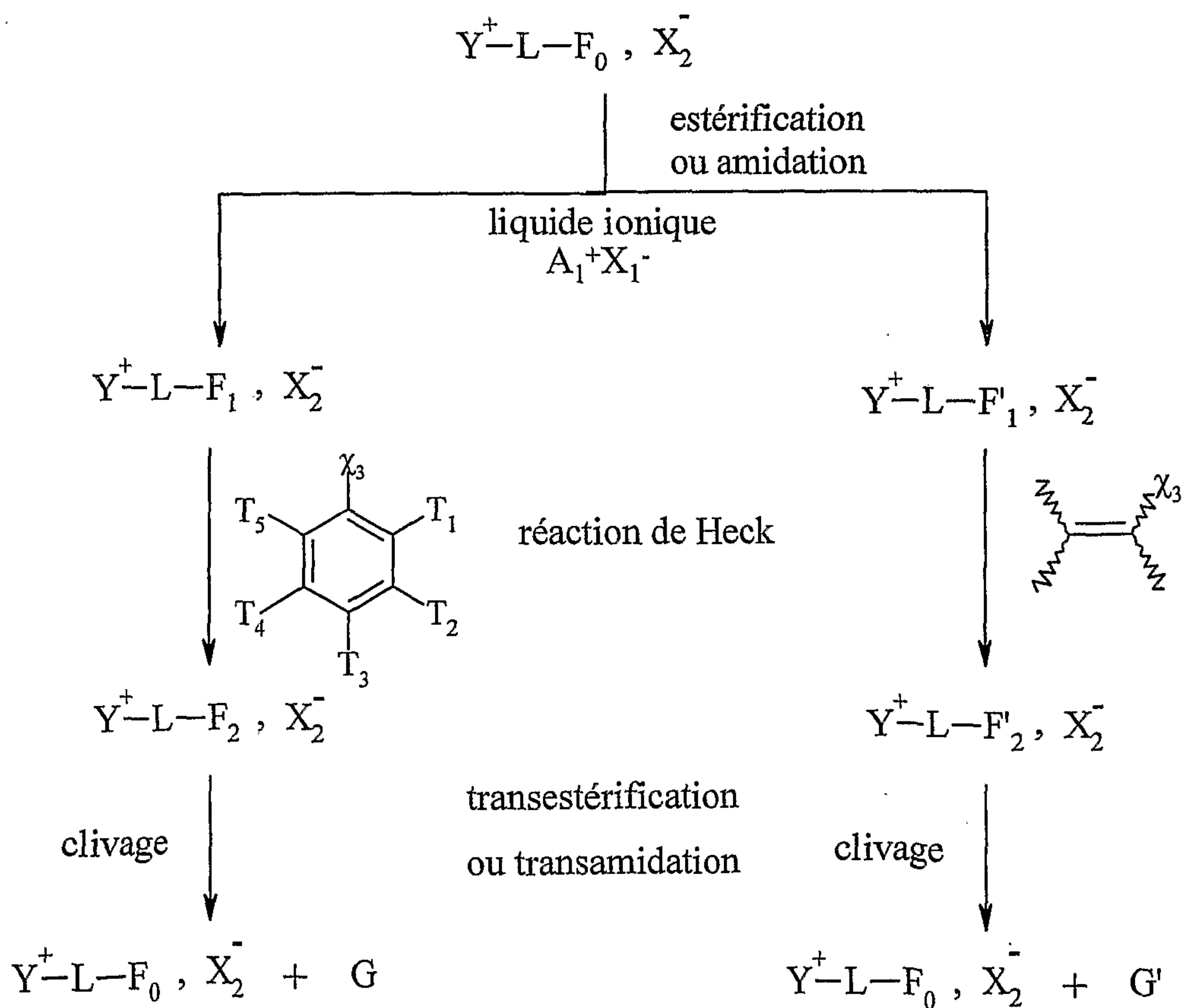
χ_3 représentant un groupement électroattracteur, notamment choisi parmi les groupes cyano, alkoxycarbonyle, comprenant de 1 à 20 atomes de carbone, acyle comprenant de 2 à 20 atomes de carbone, benzoyle, sulfonyle, dialkoxyposphonyle comprenant de 1 à 10 atomes de carbone,

G répondant à la formule suivante :



χ_3 étant tel que défini ci-dessus.

28. Utilisation selon la revendication 26, pour la mise en œuvre de la réaction de Heck, selon le schéma réactionnel suivant :

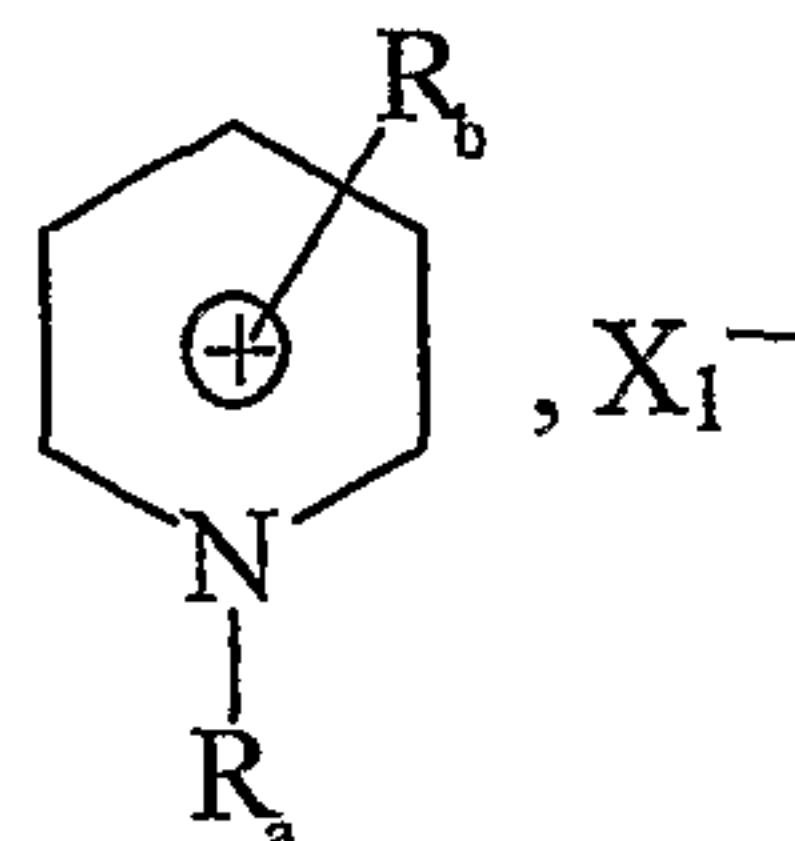
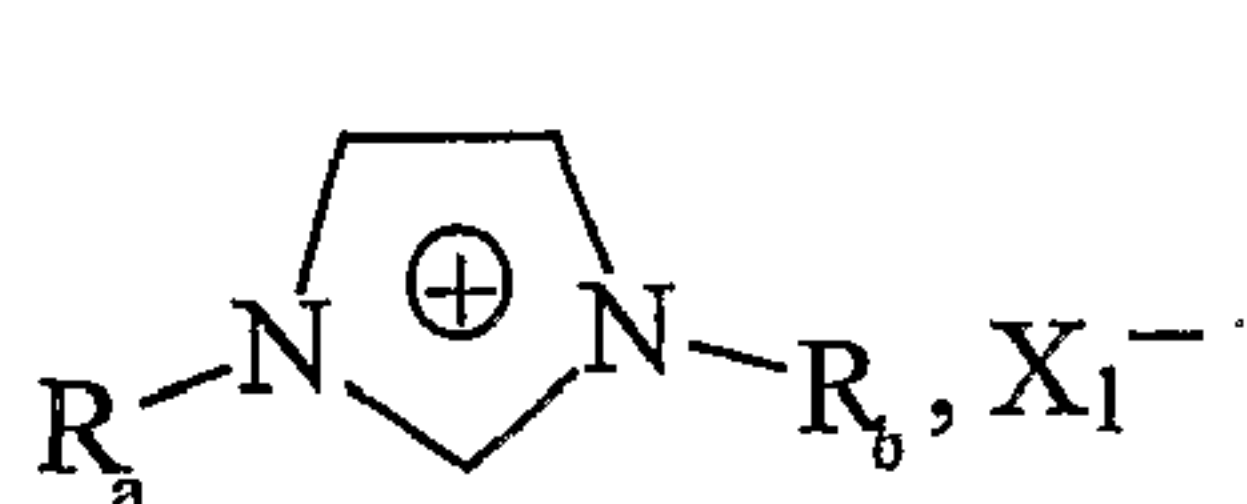
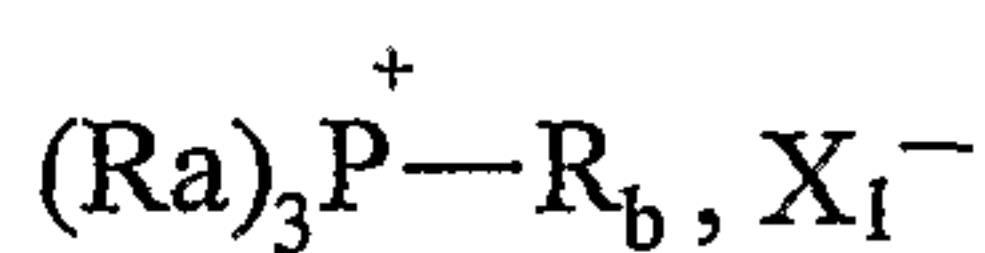
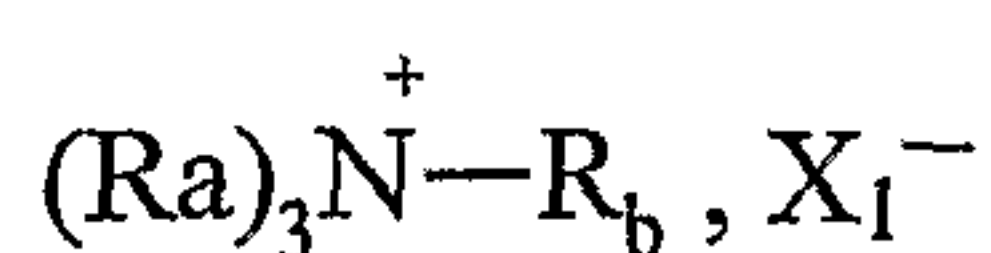


Y^+ – représentant un cation onium tel que défini dans l'une des revendications 21 à 26, et étant de préférence un cation triméthylalkylammonium, triéthylalkylammonium ou tributylalkylphosphonium,

L représentant un bras, notamment un groupe alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aralkyle éventuellement fonctionnel comprenant de 1 à 20 atomes de carbone, et étant de préférence un groupe alkyle linéaire de préférence un groupe alkyle linéaire de type $(CH_2)_r$, r variant de 1 à 20, et de préférence de 3 à 6,

X_2^- étant tel que défini dans l'une des revendications 1 à 26, et étant notamment BF_4^- , PF_6^- , NTf_2^- , $CF_3SO_3^-$, Cl^- , Br^- , ou I^- ,

le liquide ionique $A_1^+X_1^-$ étant notamment de la forme :



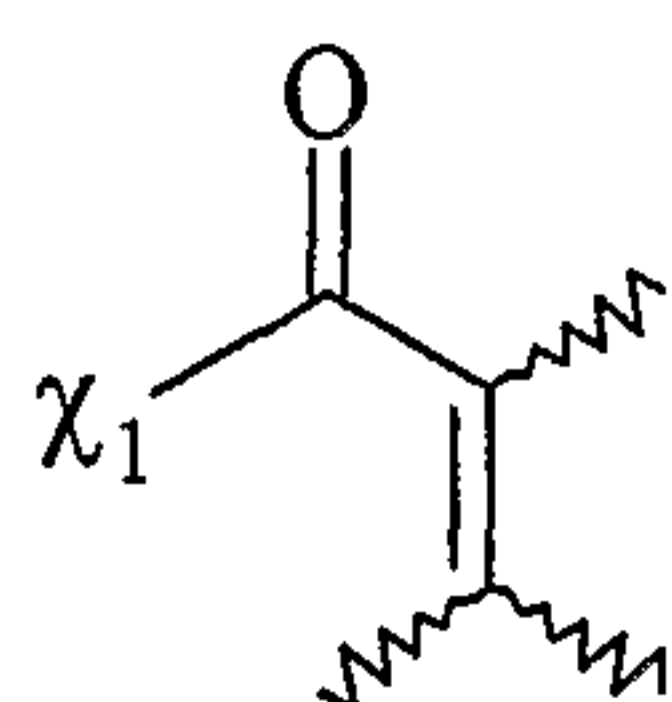
R_a et R_b étant tels que définis dans la revendication 22, et représentant de préférence des groupes alkyle comprenant de 1 à 20 atomes de carbone,

X_1^- étant choisi parmi : BF_4^- , PF_6^- , NTf_2^- , Cl^- , Br^- , CH_3COO^- , $CF_3CO_2^-$, $CF_3SO_3^-$, BR_4^- , R étant tel que défini dans la revendication 20,

les fonctions F_0 , F_1 , F'_1 , F_2 et F'_2 étant telles que définies ci-dessous :

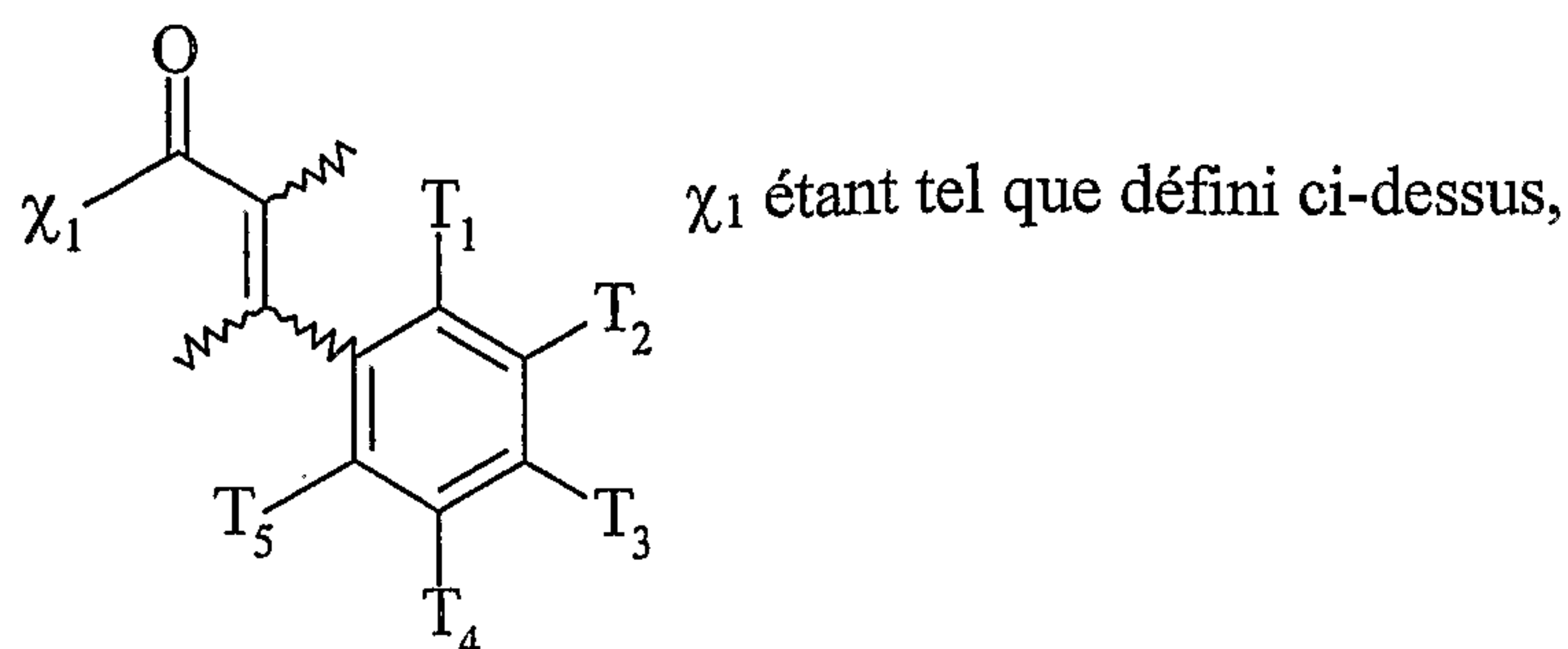
– F_0 correspond à un groupe $-\chi_1H$, dans lequel χ_1 représente un atome d'oxygène ou un groupe $-NR_f$, R_f correspondant à un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle comprenant de 6 à 30 atomes de carbone,

– F_1 répond à la formule suivante :

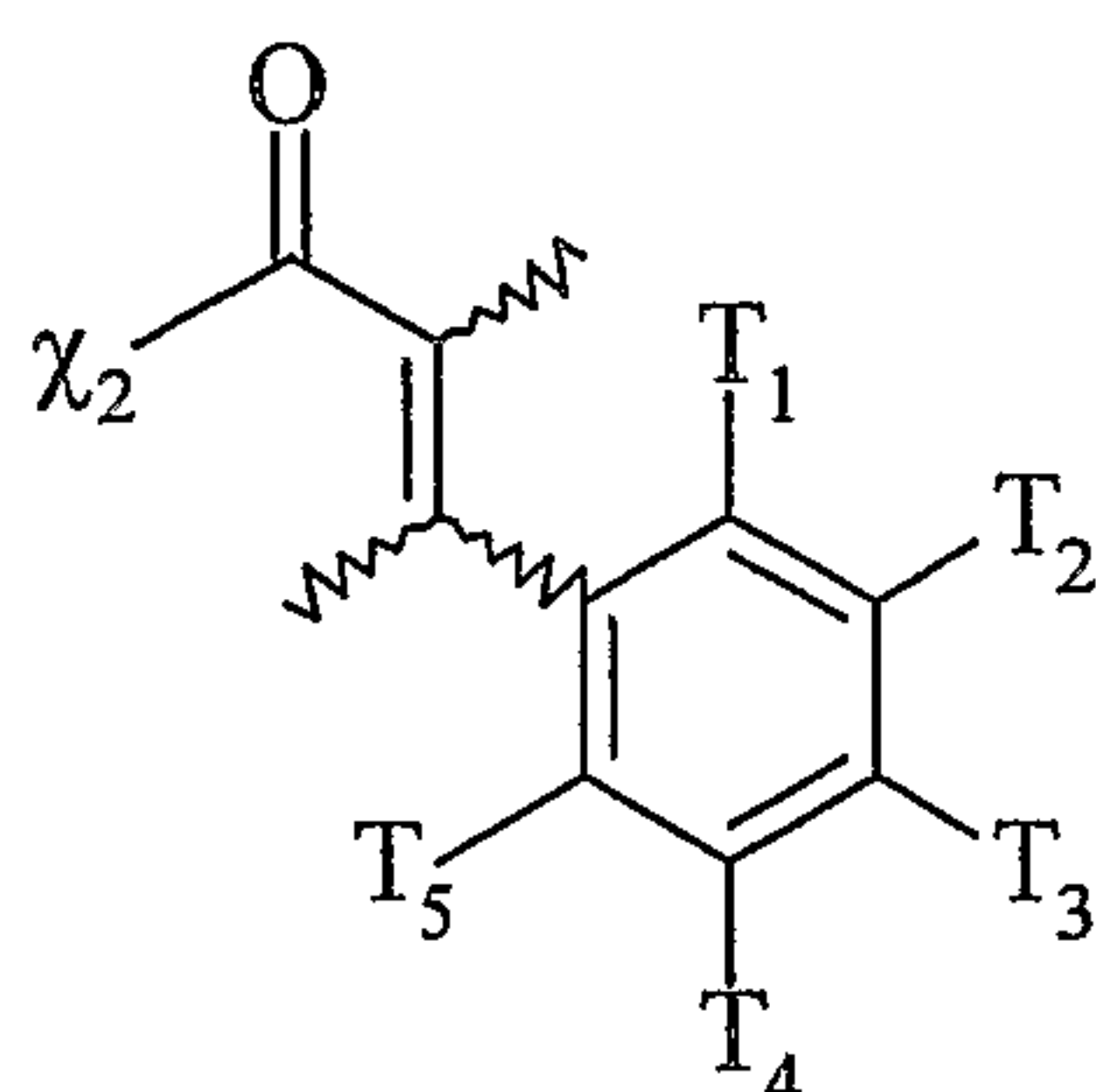


χ_1 étant tel que défini ci-dessus,

– F₂ répond à la formule suivante :



G répondant à la formule suivante :



15

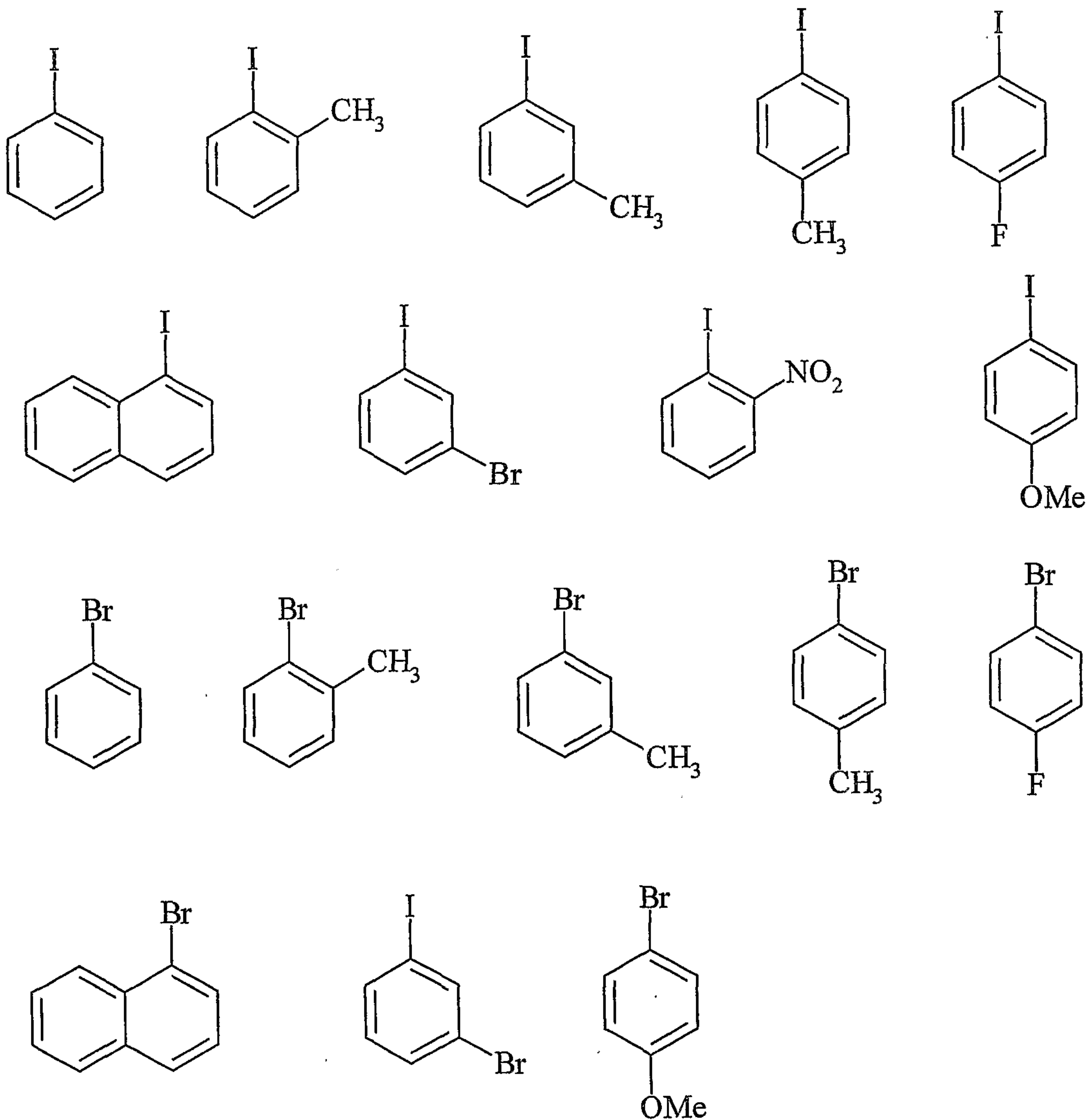
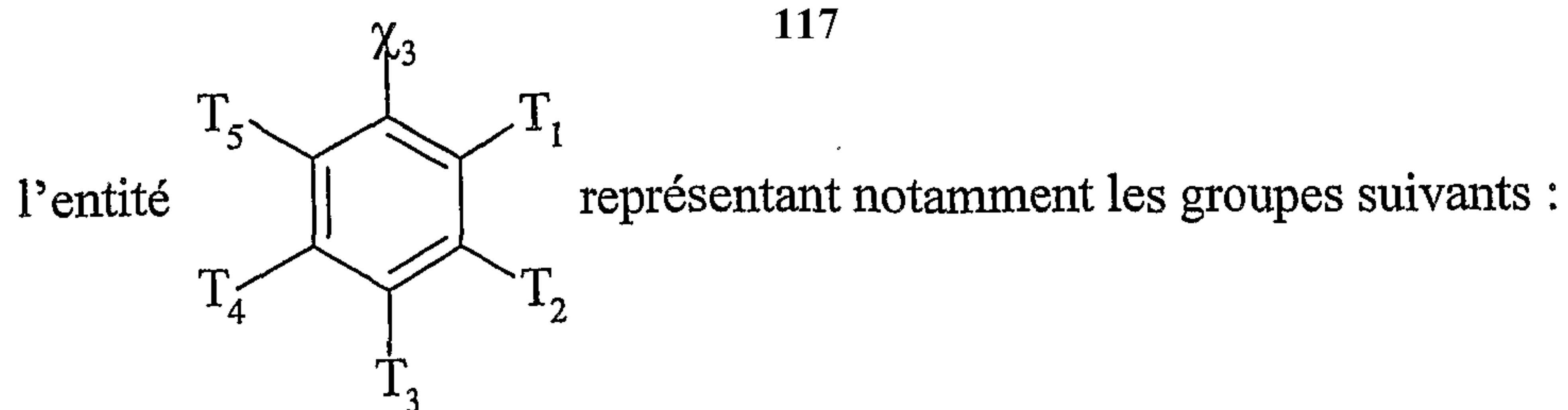
dans laquelle χ_2 représente soit un groupe -OR_g, R_g représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle comprenant de 1 à 20 atomes de carbone, soit un groupe -NR_hR_u, R_h et R_u représentant indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe alkyle comprenant de 1 à 20 atomes de carbone ou un groupe aryle comprenant de 6 à 30 atomes de carbone,

20

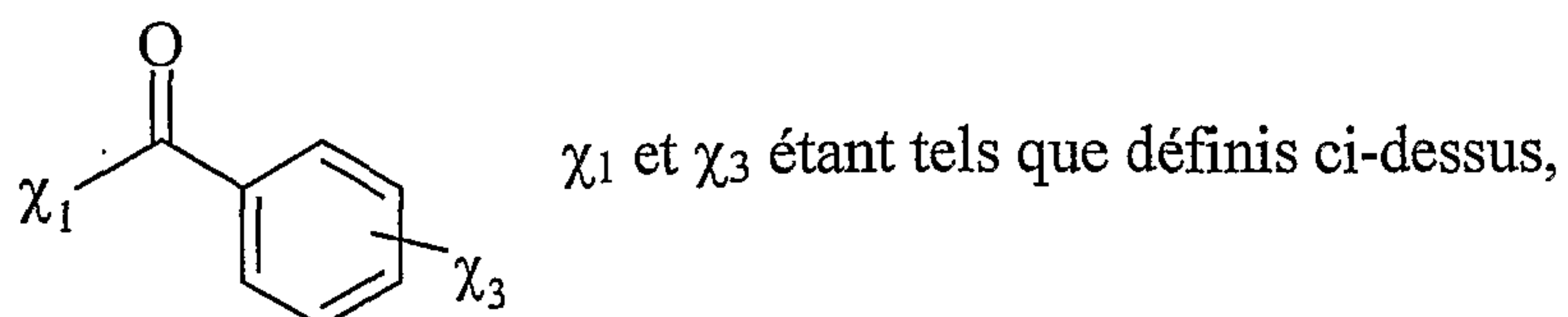
χ_3 représentant un groupement partant, notamment choisi parmi les halogénures I, Cl et Br, les groupes mésylate, tosylate, triflate, sulfonate, sulfate ou phosphate,

25

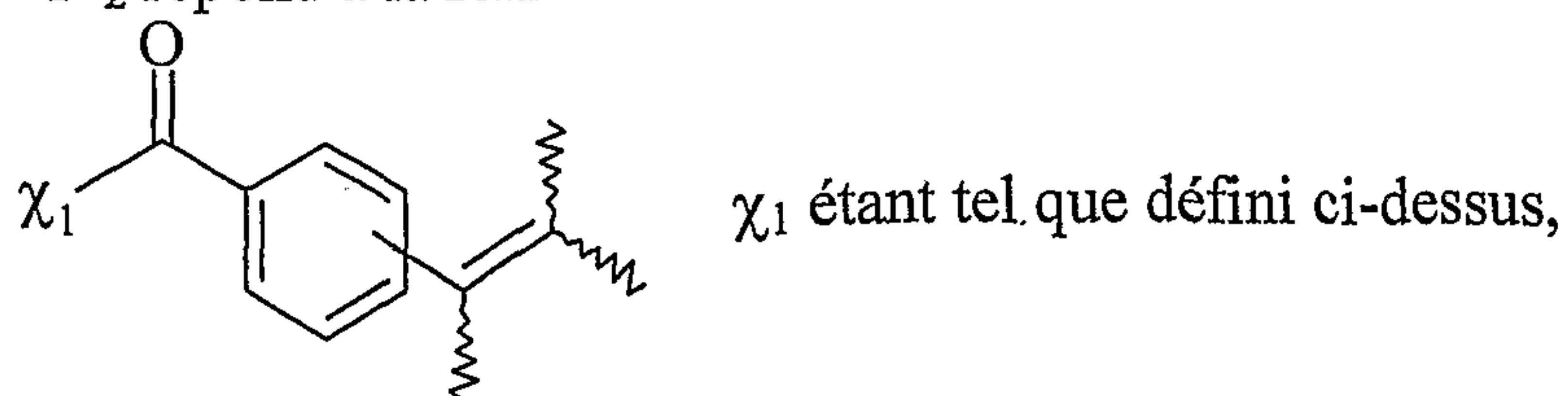
T₁, T₂, T₃, T₄ et T₅ représentant indépendamment les uns des autres un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 20 atomes de carbone ou un groupe aryle comprenant de 6 à 30 atomes de carbone, ou un groupe fonctionnel notamment choisi parmi NO₂, CN, COOR, OR, COR, NHCOR, NRR'', SO₂R, I, Br, R et R'' représentant indépendamment l'un de l'autre un groupe alkyle comprenant de 1 à 20 atomes de carbone ou un groupe aryle comprenant de 6 à 30 atomes de carbone,



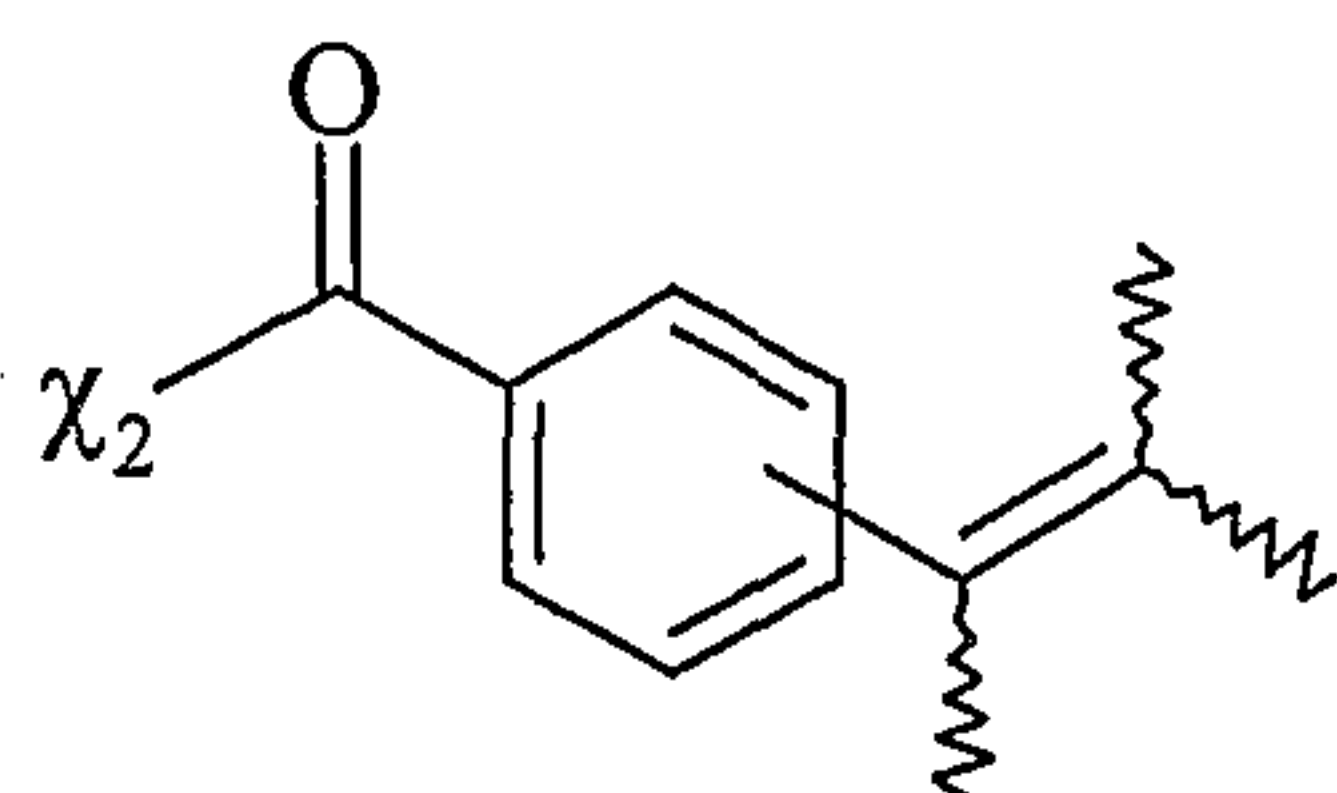
— F'₁ répond à la formule suivante :



— F'₂ répond à la formule suivante :

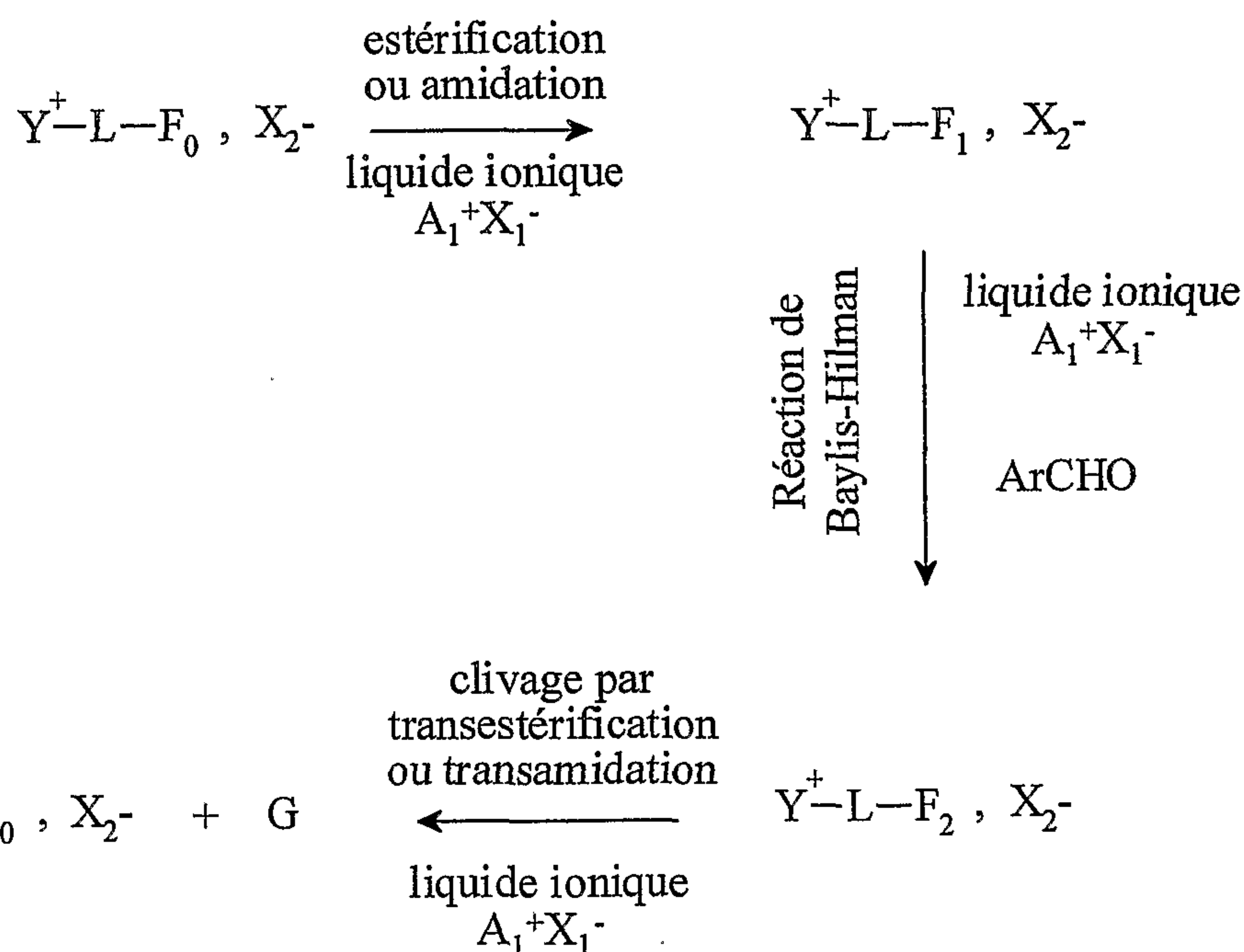


G' répondant à la formule suivante :



χ_2 étant tel que défini ci-dessus.

29. Utilisation selon la revendication 26, pour la mise en œuvre de la réaction de Baylis-Hilman, selon le schéma réactionnel suivant :

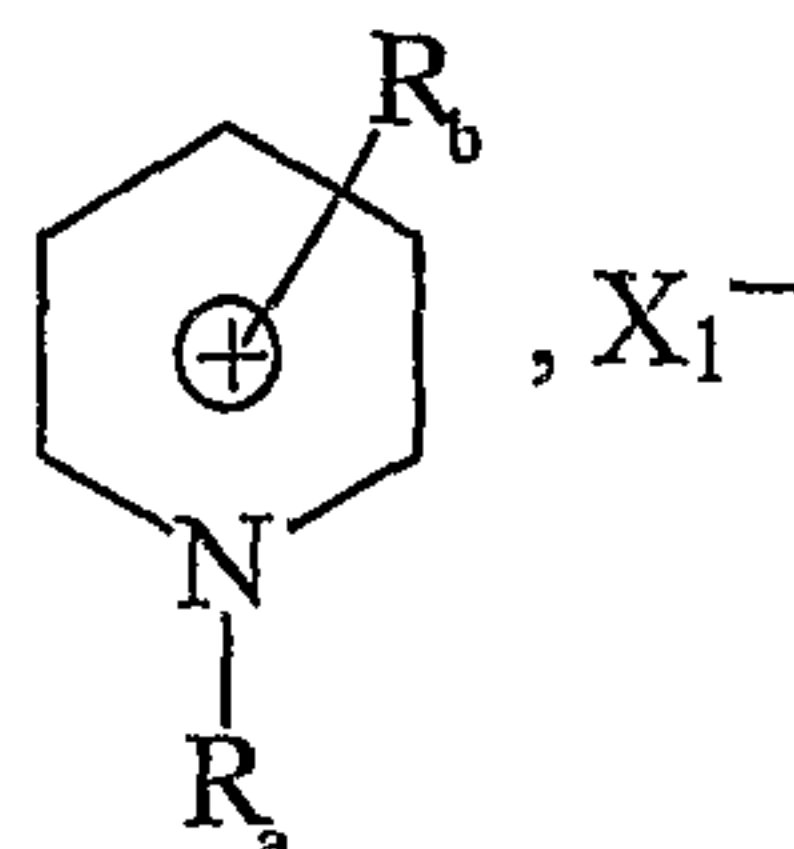
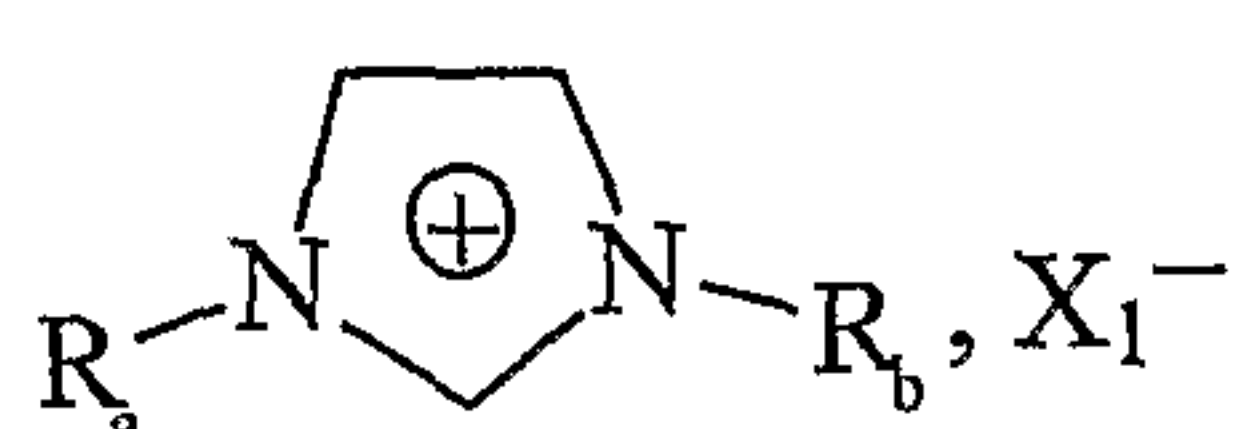


Y^+ – représentant un cation onium tel que défini dans l'une des revendications 21 à 26, et étant de préférence un cation triméthylalkylammonium, triéthylalkylammonium ou tributylalkylphosphonium,

L représentant un bras, notamment un groupe alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aralkyle éventuellement fonctionnel, comprenant de 6 à 30 atomes de carbone, et étant de préférence un groupe alkyle linéaire de préférence un groupe alkyle linéaire de type $(CH_2)_r$, r variant de 1 à 20, et de préférence de 3 à 6,

X_2^- étant tel que défini dans l'une des revendications 1 à 26, et étant notamment BF_4^- , PF_6^- , NTf_2^- , $CF_3SO_3^-$, Cl^- , Br^- , I^- , $CH_3CO_2^-$ ou $CF_3CO_2^-$,

le liquide ionique $A_1^+X_1^-$ étant notamment de la forme :

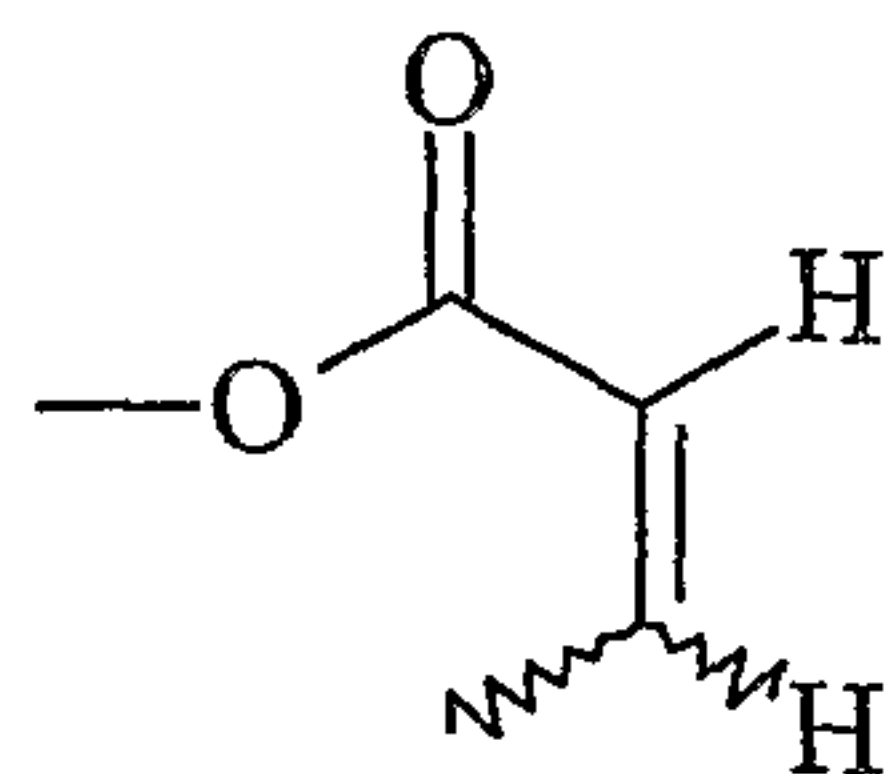


R_a et R_b étant tels que définis dans la revendication 22, et représentant de préférence des groupes alkyle comprenant de 1 à 20 atomes de carbone,

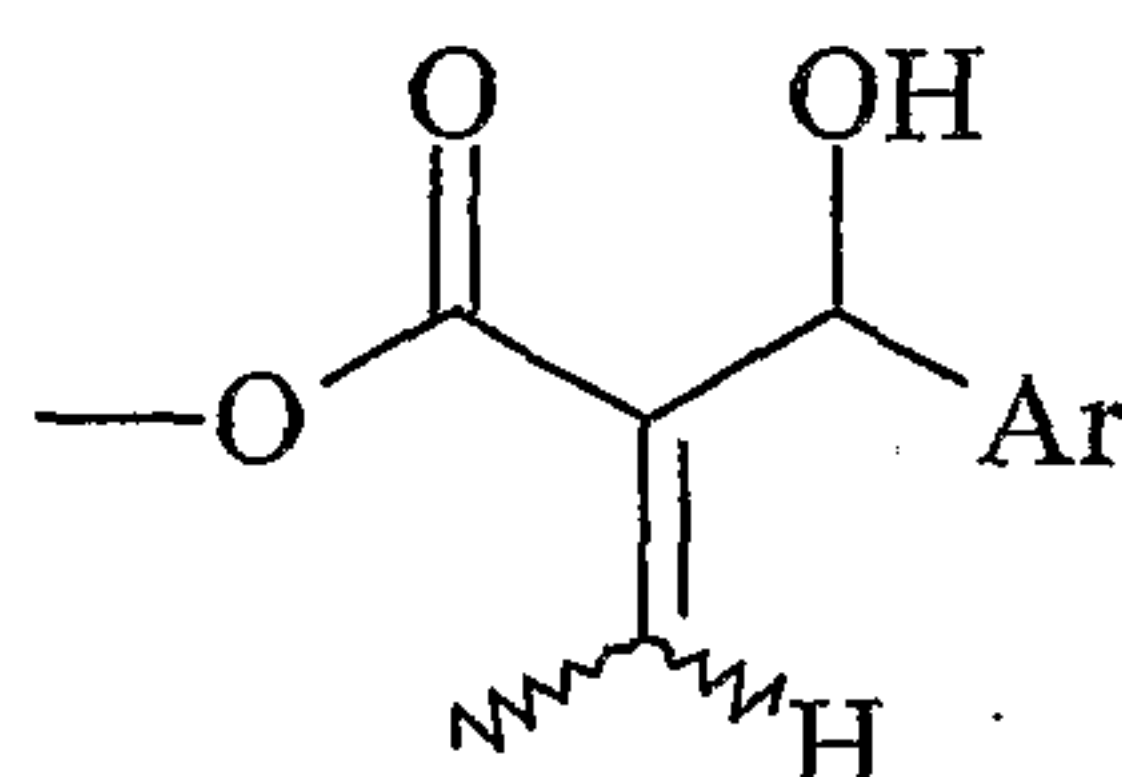
X_1^- étant choisi parmi : BF_4^- , PF_6^- , NTf_2^- , Cl^- , Br^- , CH_3COO^- , $CF_3CO_2^-$, $CF_3SO_3^-$, BR_4^- , R étant tel que défini dans la revendication 20,

les fonctions F_0 , F_1 et F_2 étant telles que définies ci-dessous :

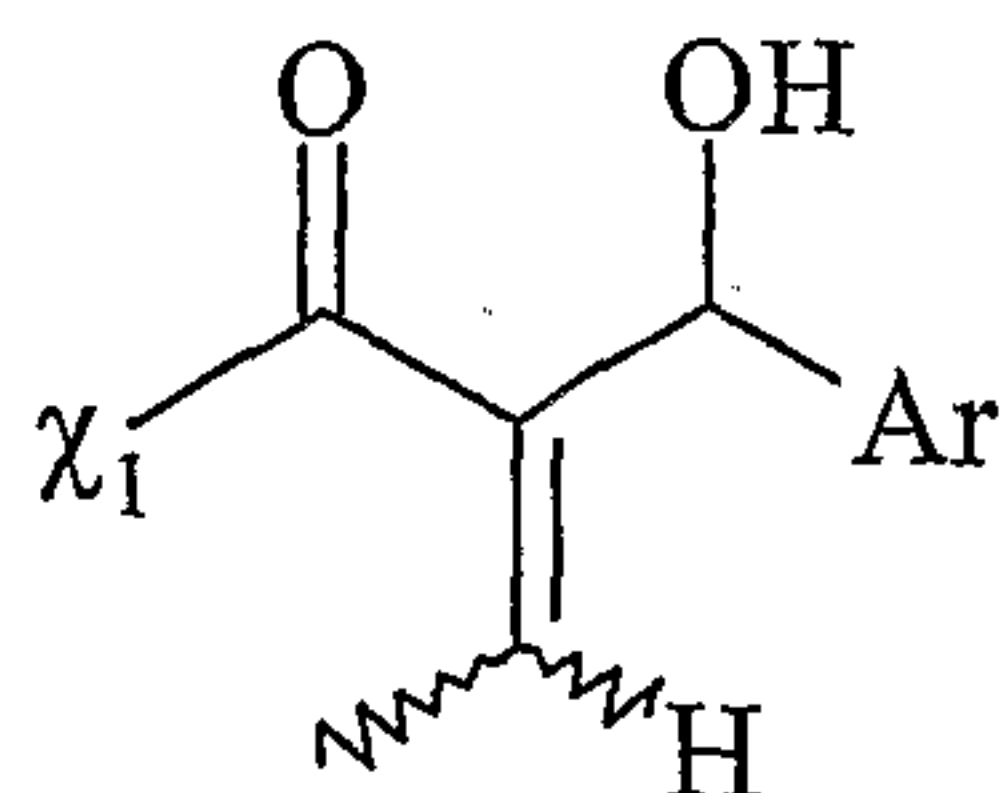
- F_0 représente un groupe -OH,
- F_1 répond à la formule suivante :



- F_2 répond à la formule suivante :



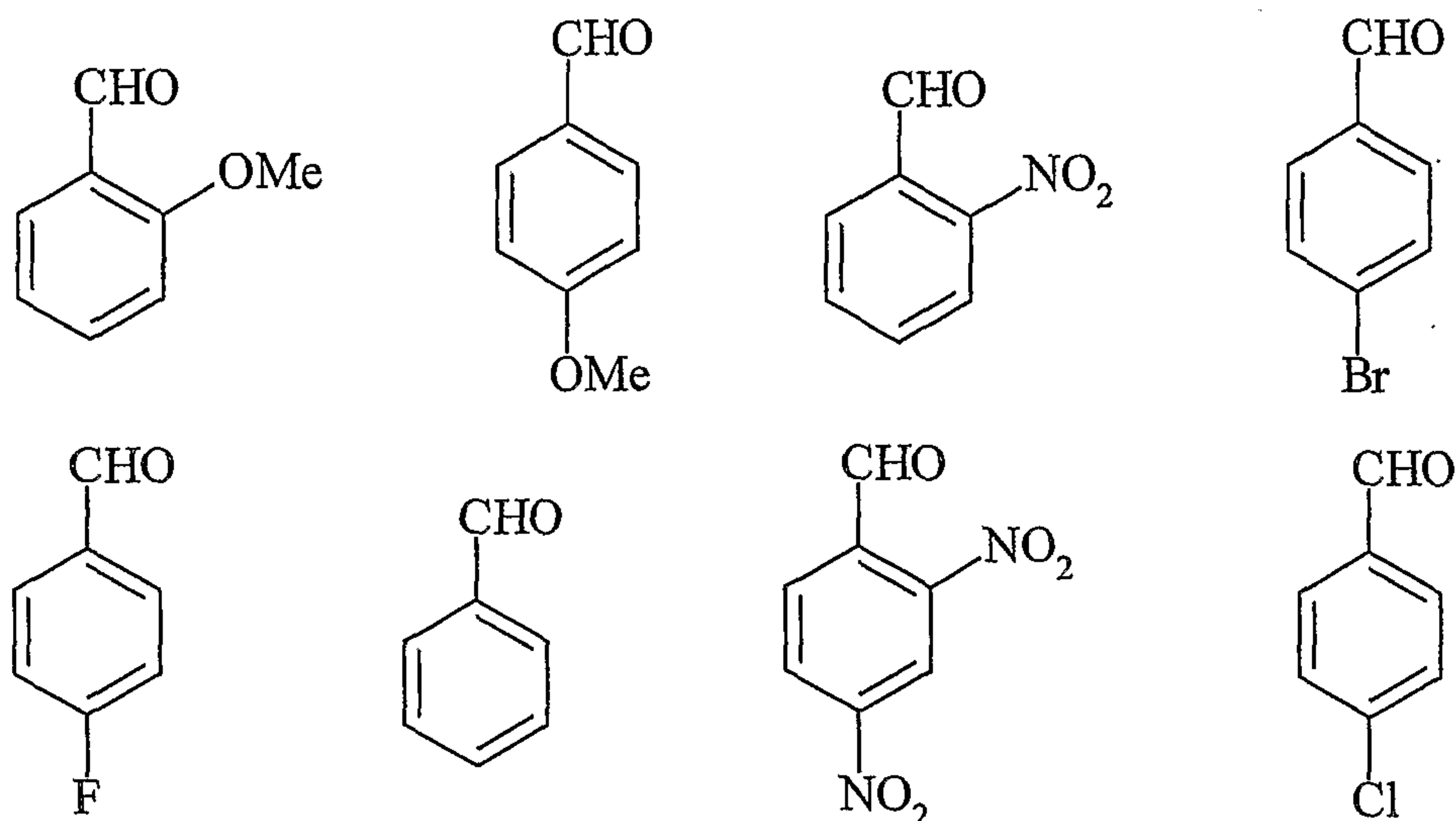
G répondant à la formule suivante :



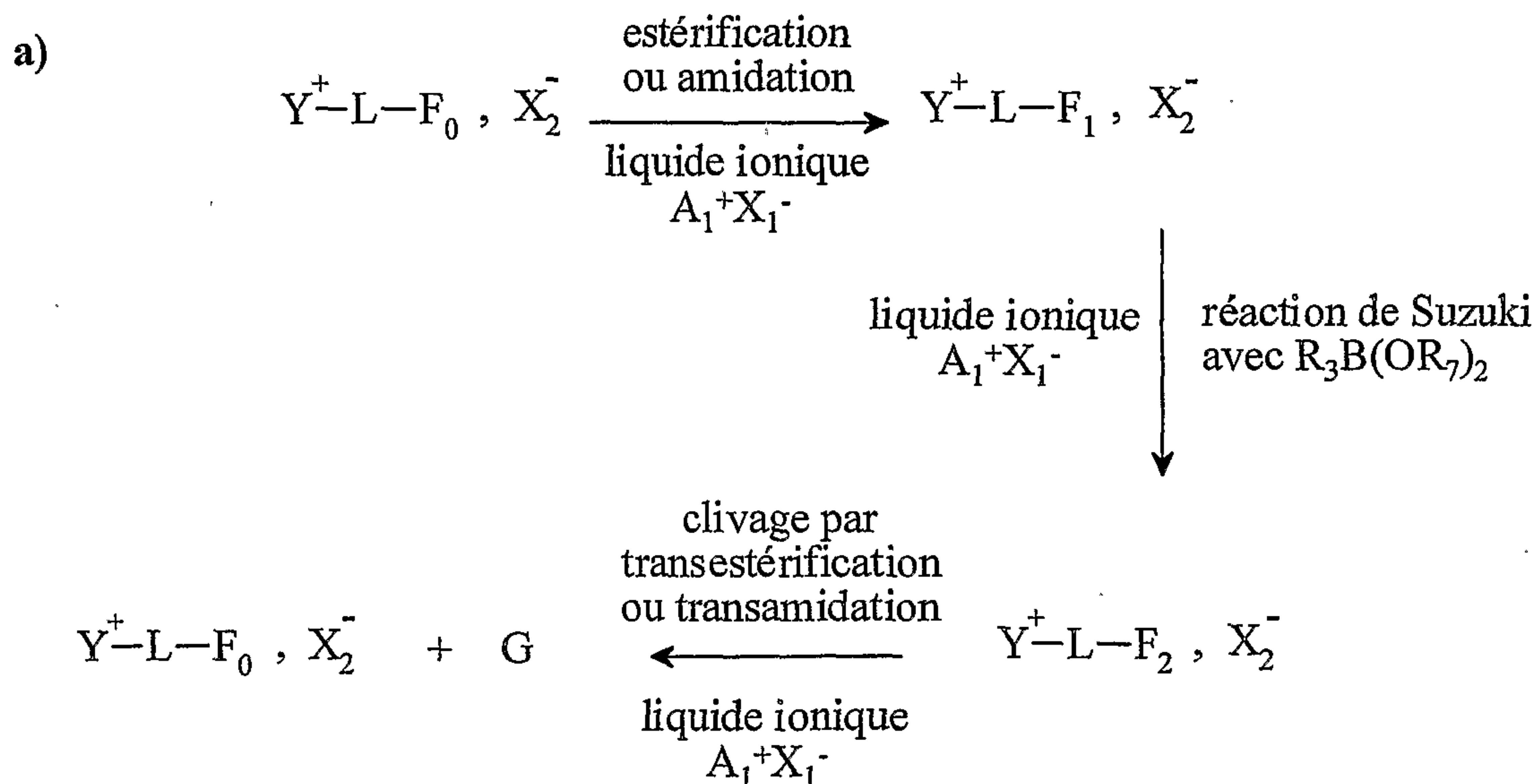
χ_1 représentant un groupe -OH, ou un groupe -OR_g, R_g représentant un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 20 atomes de carbone,

Ar représentant un groupe aromatique ou hétéroaromatique, substitué ou non,

ArCHO étant notamment choisi parmi :



30. Utilisation selon la revendication 26, pour la mise en œuvre du couplage de Suzuki, selon l'un des schémas réactionnels suivants :



R_3 étant choisi parmi les groupes aryle, hétéroaryle, éthényle, diényle, allyle, éthylnyle, substitués ou non, comprenant de 2 à 30 atomes de carbone,

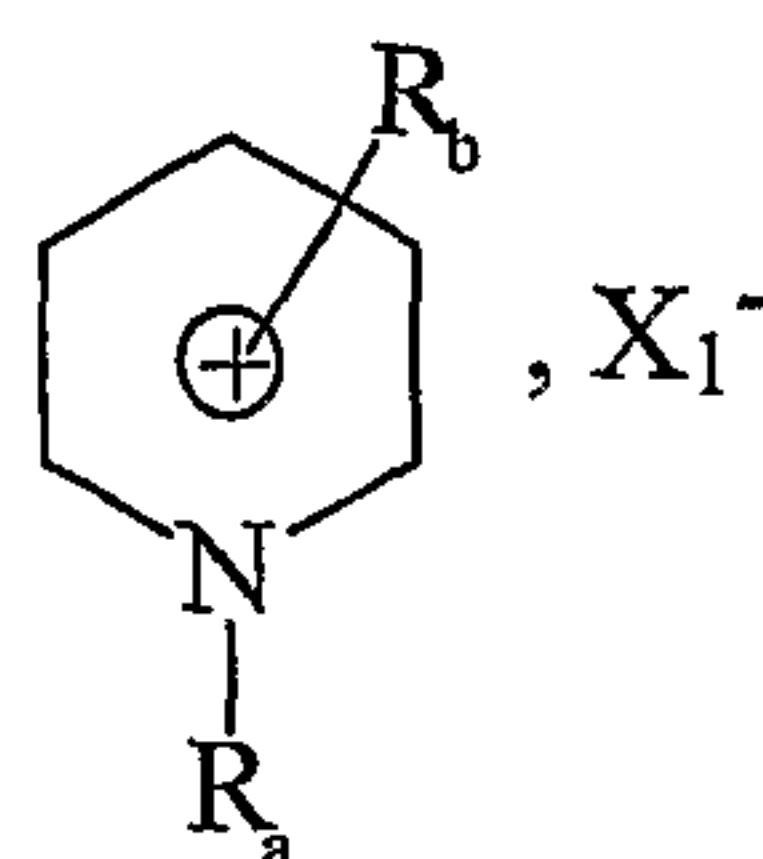
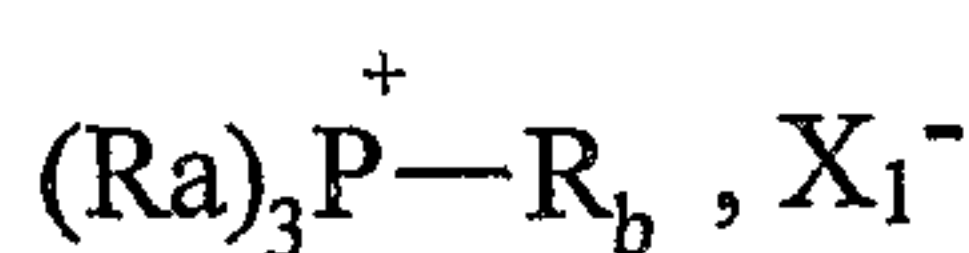
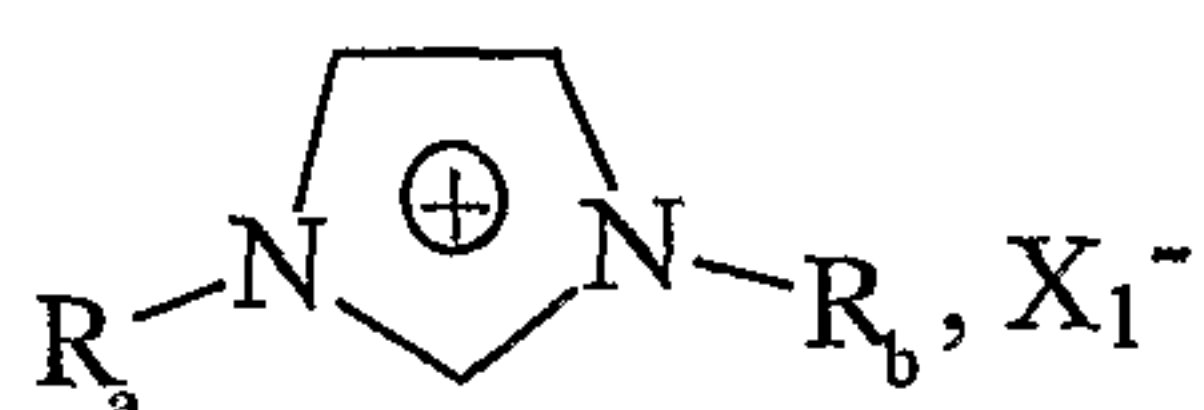
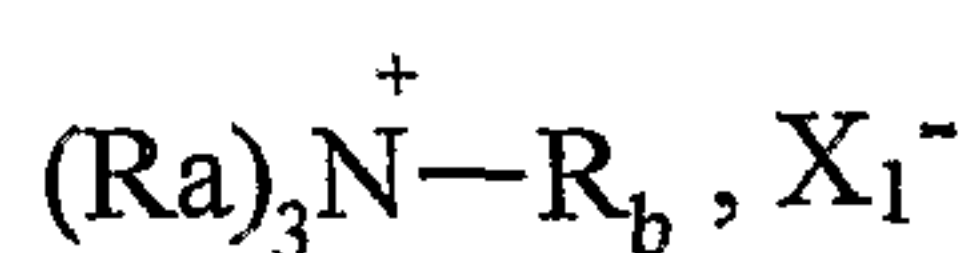
R_7 représentent un groupe alkyle, ramifié ou linéaire ou un groupe cycloalkyle comprenant de 1 à 12 atomes de carbone,

Y^+ — représentant un cation onium tel que défini dans l'une des revendications 21 à 26, et étant de préférence un cation triméthylalkylammonium, triéthylalkylammonium ou tributylalkylphosphonium,

L représentant un bras, notamment un groupe alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aralkyle éventuellement fonctionnel comprenant de 6 à 30 atomes de carbone, et étant de préférence un groupe alkyle linéaire de préférence un groupe alkyle linéaire de type $(CH_2)_r$, r variant de 1 à 20, et de préférence de 3 à 6,

X_2^- étant tel que défini dans l'une des revendications 1 à 26, et étant notamment NTf_2^- , BF_4^- , PF_6^- , Cl^- , Br^- , CH_3COO^- , $CF_3CO_2^-$, $CF_3SO_3^-$, BR_4^- , R étant tel que défini dans la revendication 20,

le liquide ionique $A_1^+X_1^-$ étant notamment de la forme :



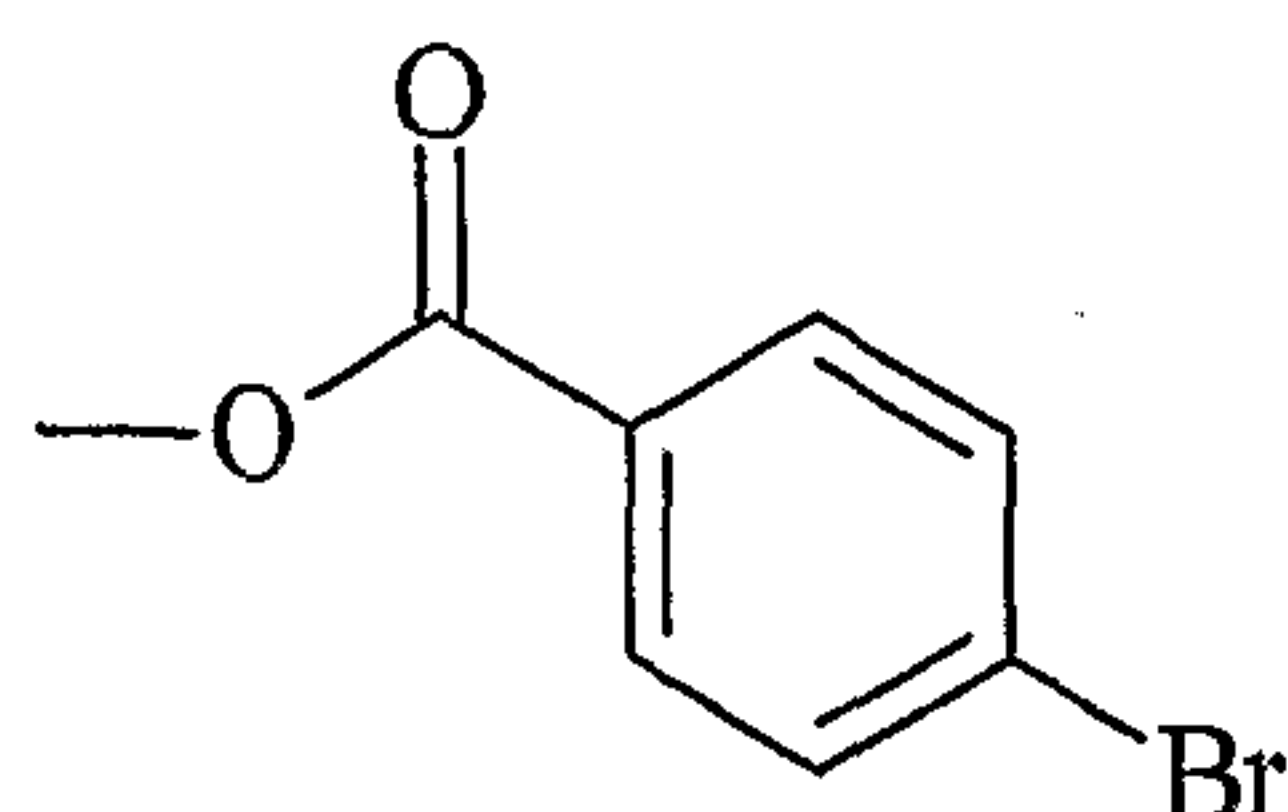
R_a et R_b étant tels que définis dans la revendication 22, et représentant de préférence des groupes alkyle comprenant de 1 à 20 atomes de carbone,

X_1^- étant choisi parmi : BF_4^- , PF_6^- , NTf_2^- , Cl^- , Br^- , CH_3COO^- , $CF_3CO_2^-$, $CF_3SO_3^-$, BR_4^- , R étant tel que défini dans la revendication 20,

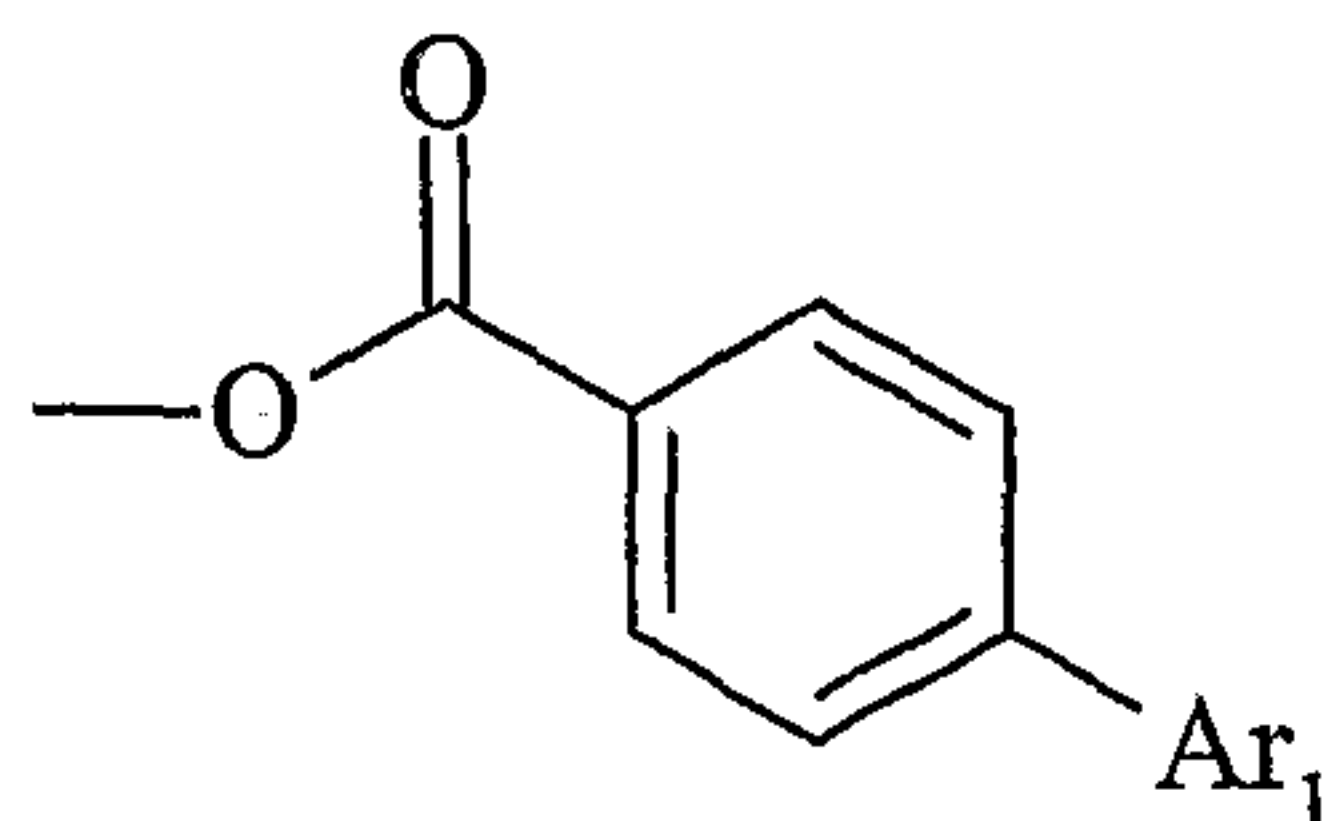
les fonctions F_0 , F_1 et F_2 étant telles que définies ci-dessous :

– F_0 est de la forme $-\chi_1H$, χ_1 représentant un atome d'oxygène ou un groupe $-NR_f$, R_f correspondant à un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle comprenant de 6 à 30 atomes de carbone,

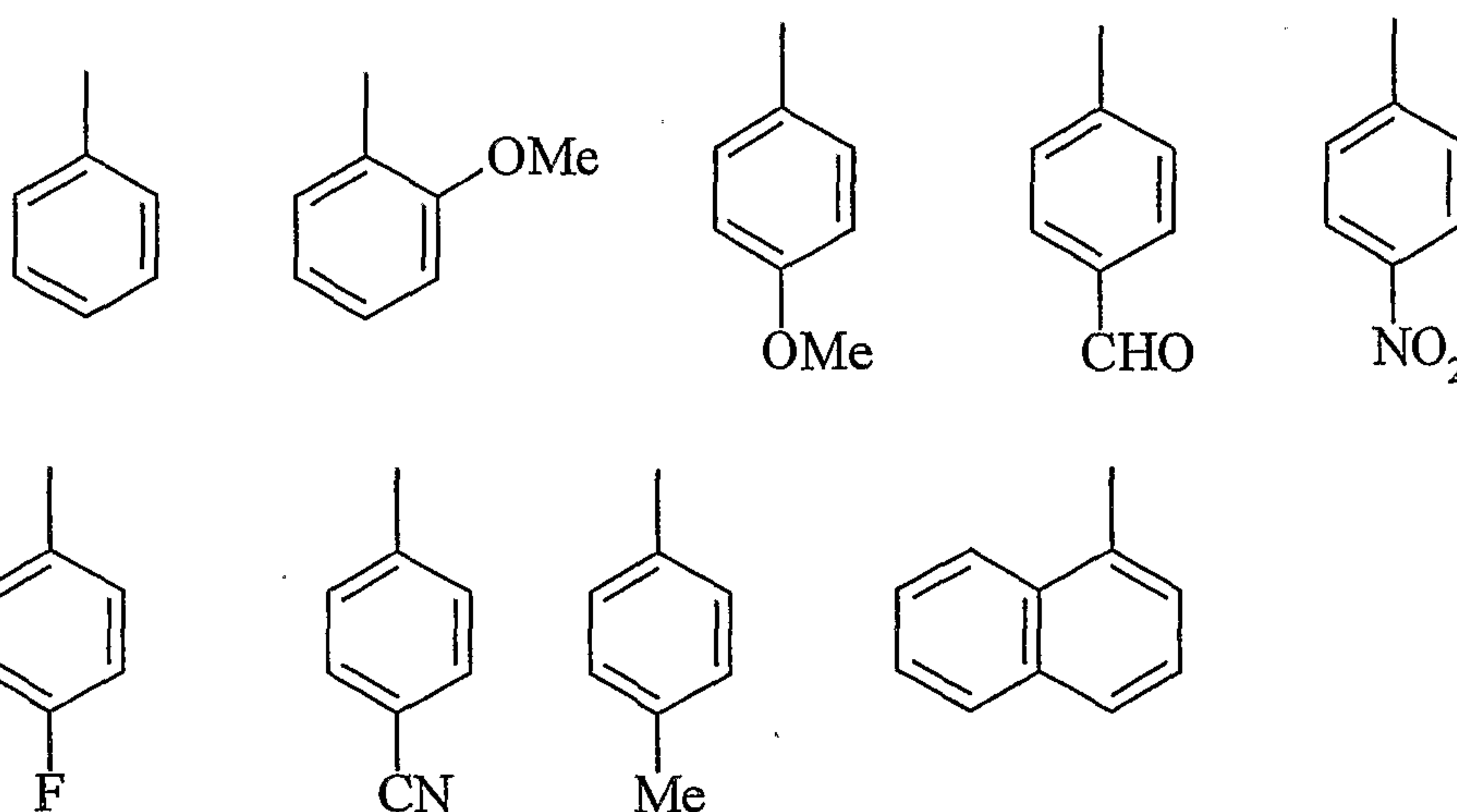
– F_1 est de la forme $-R_e-\chi$, R_e représentant un groupe aromatique ou hétéroaromatique comprenant de 6 à 30 atomes de carbone, χ représentant un groupe partant choisi de préférence parmi Cl , Br , I , OTf , $O-CO_2R^5$ ou OSO_3-R^5 , R^5 représentant un groupe alkyle comprenant de 1 à 10 atomes de carbone ou un groupe aralkyle comprenant de 6 à 30 atomes de carbone, F_1 répondant de préférence à la formule suivante :



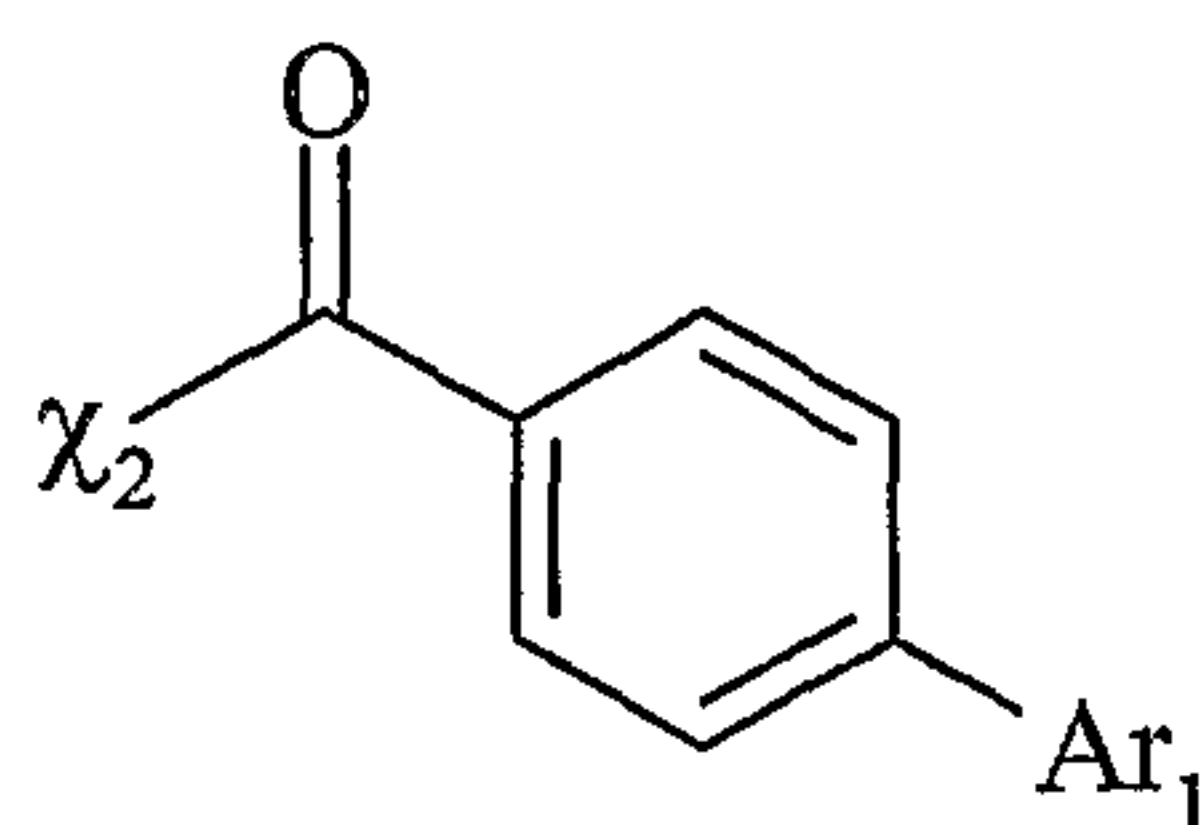
— F_2 est de la forme $-R_e-R_2$, R_e étant tel que défini ci-dessus et R_2 étant choisi parmi les groupes aryle, hétéroaryle, éthényle, diényle, allyle, éthyne, substitués ou non, comprenant de 2 à 30 atomes de carbone, F_2 répondant de préférence à la formule suivante :



Ar_1 représentant un groupe aromatique choisi de préférence parmi :

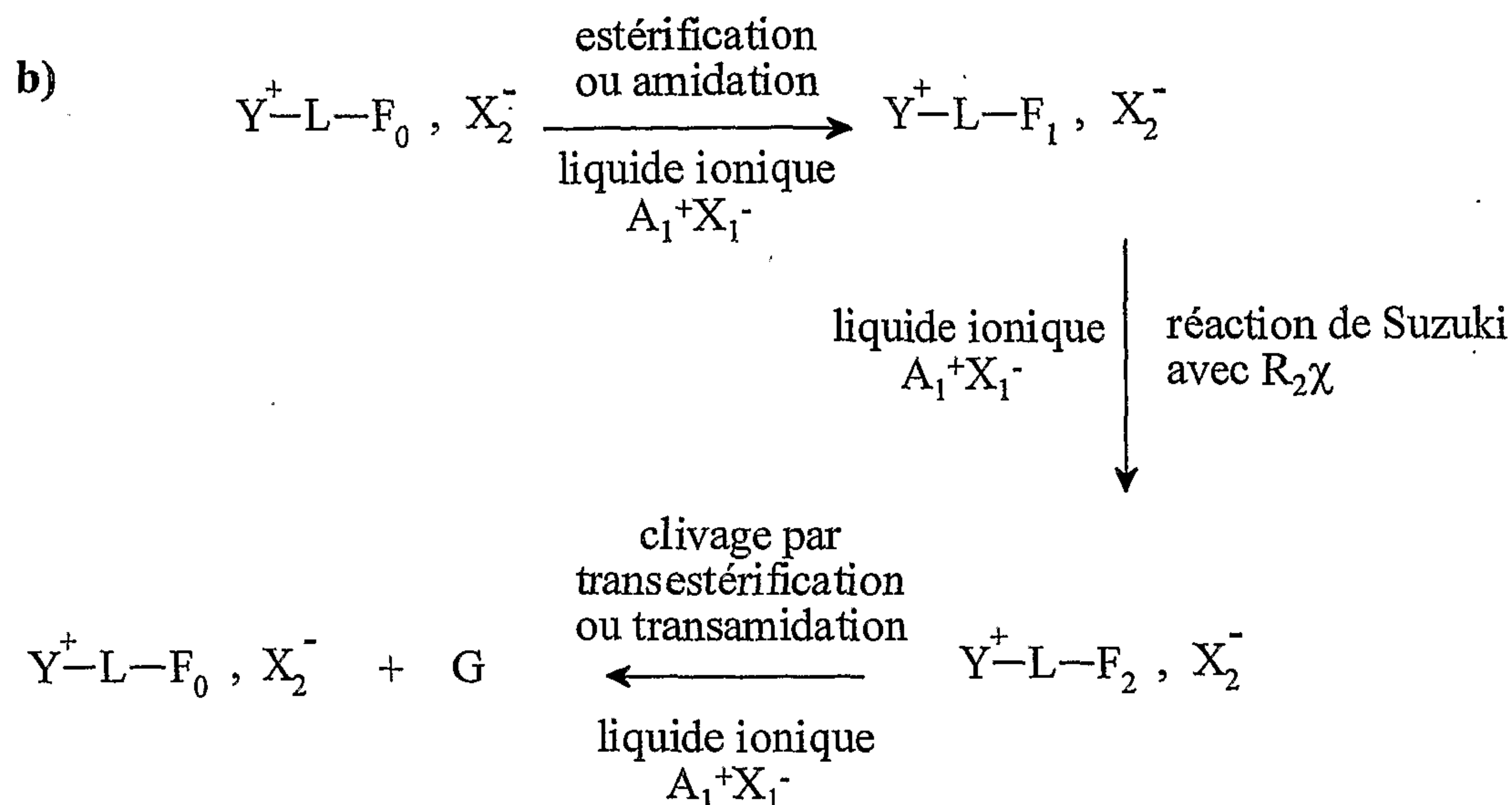


la molécule G étant de la forme R_2-R_3 , R_2 et R_3 étant tels que définis ci-dessus, et répond notamment à la formule suivante :



dans laquelle χ_2 représente soit un groupe $-OR_g$, R_g représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle comprenant de 1 à 20 atomes de carbone, soit un groupe $-NR_hR_u$, R_h et R_u représentant indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe alkyle comprenant de 1 à 20 atomes de carbone ou un groupe aryle comprenant de 6 à 30 atomes de carbone,

Ar_1 est tel que défini ci-dessus,

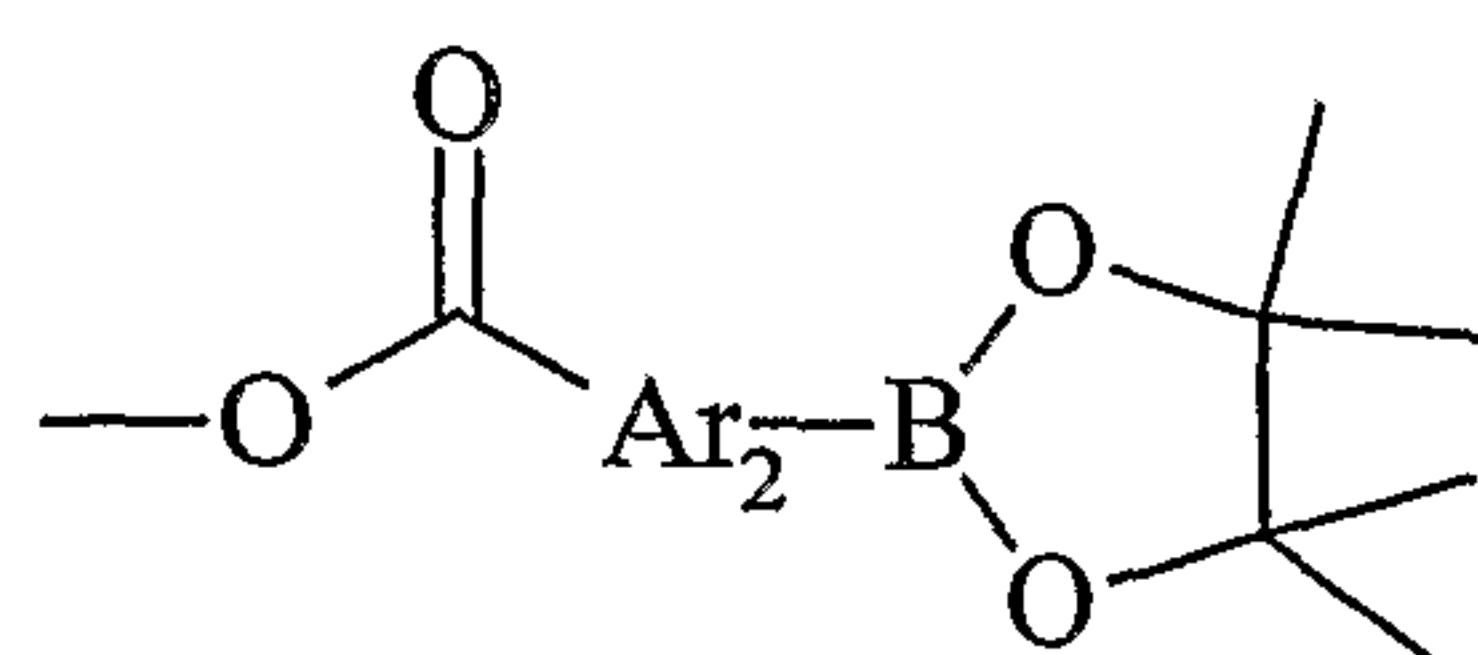


Y^+ , L , X_2^- , $A_1^+X_1^-$ et R_2 étant tels que définis ci-dessus,

les fonctions F_0 , F_1 et F_2 étant telles que définies ci-dessous :

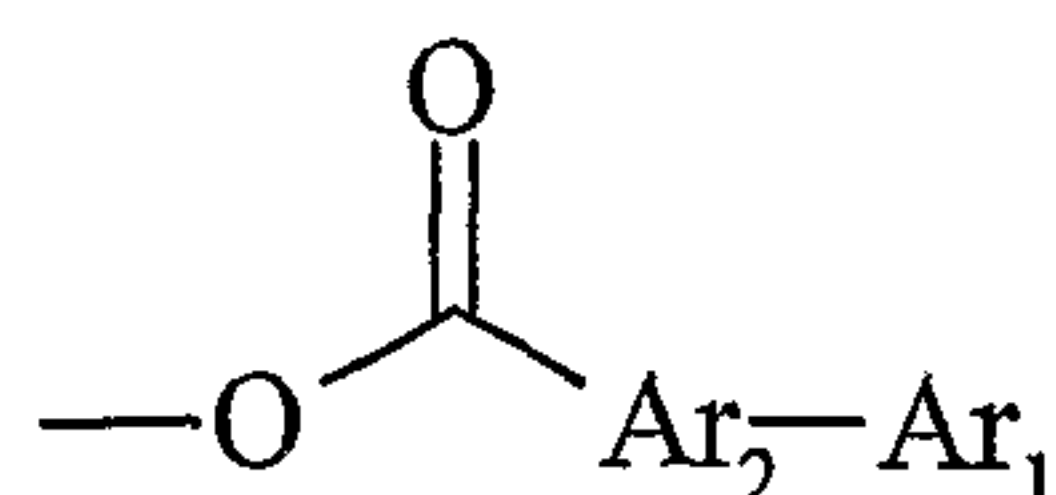
– F_0 est de la forme $-\chi_1H$, χ_1 étant tel que défini ci-dessus,

– F_1 est de la forme $-R_q-B(OR_7)_2$, R_7 étant tel que défini ci-dessus, et R_q correspondant à un groupe aryle comprenant de 6 à 30 atomes de carbone, hétéroaryle comprenant de 4 à 20 atomes de carbone, éthényle comprenant de 2 à 20 atomes de carbone, diényle comprenant de 3 à 20 atomes de carbone, allyle comprenant de 3 à 20 atomes de carbone, éthylnyle comprenant de 2 à 20 atomes de carbone, substitués ou non, F_1 répondant de préférence à la formule suivante :

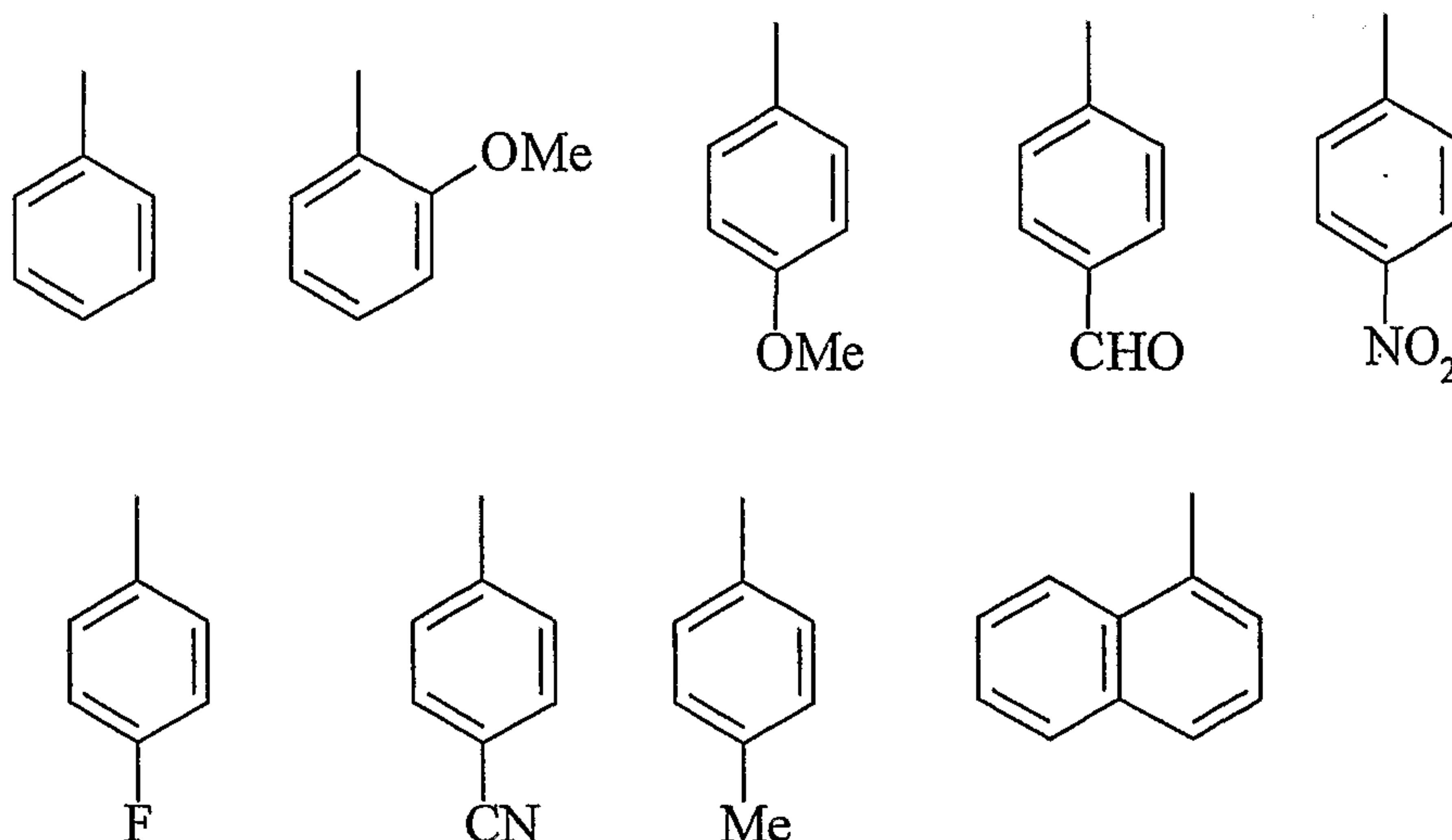


Ar_2 correspondant à un groupe aryle substitué ou non comprenant de 6 à 30 atomes de carbone,

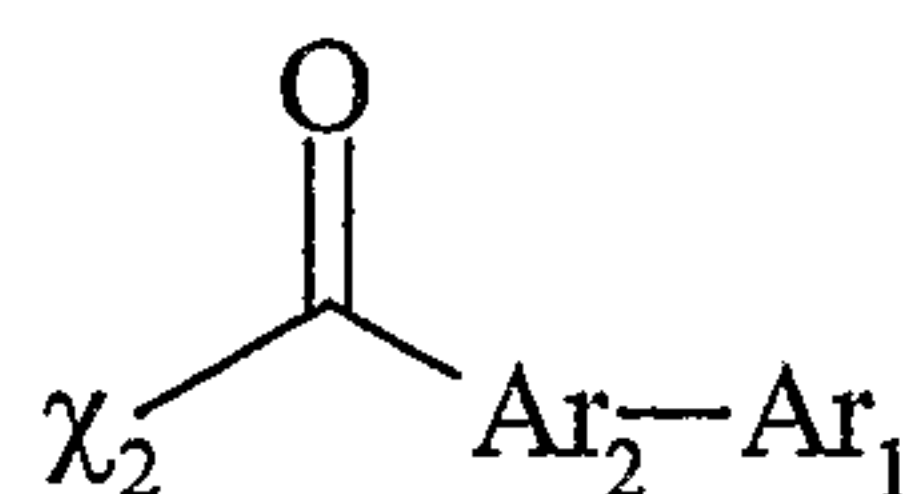
– F_2 est de la forme $-R_q-R_e$, R_q et R_e étant tels que définis ci-dessus, F_2 répondant de préférence à la formule suivante :



Ar₁ représentant un groupe aromatique choisi de préférence parmi :

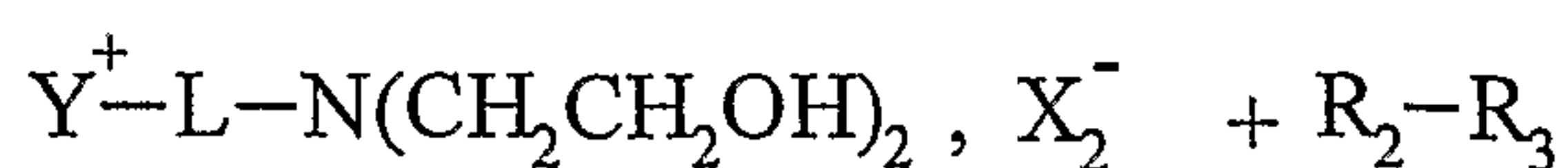
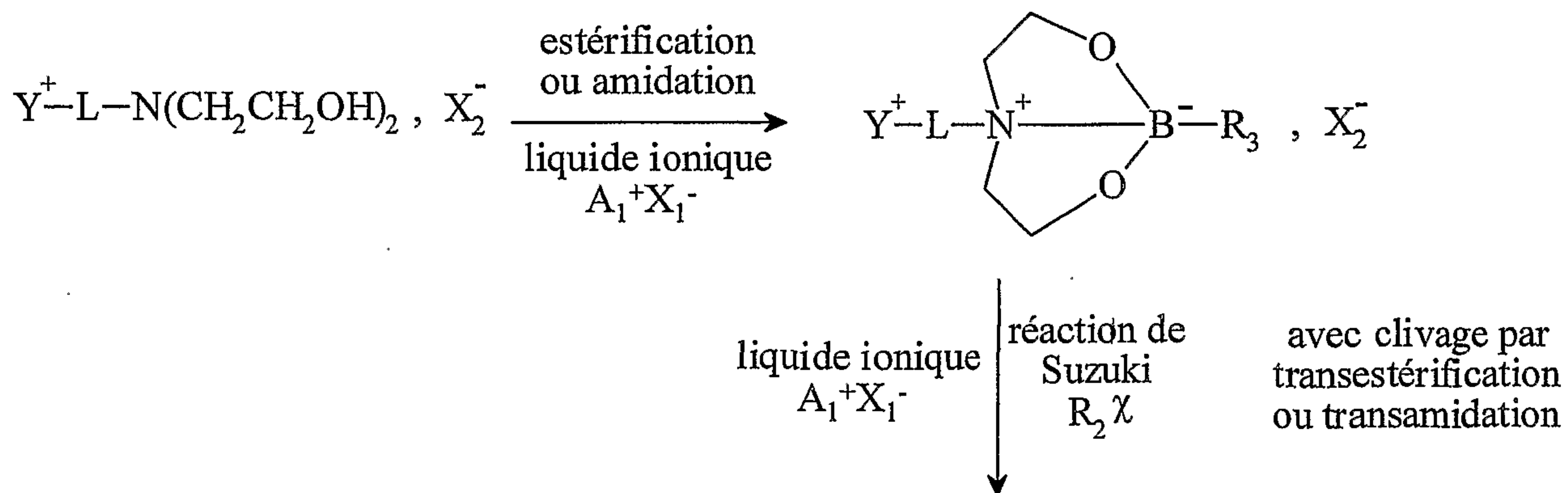


la molécule G étant de la forme R₂-R₃, R₂ et R₃ étant tels que définis ci-dessus, et répondant notamment à la formule suivante :



dans laquelle χ_2 , Ar₁ et Ar₂ sont tels que définis ci-dessus,

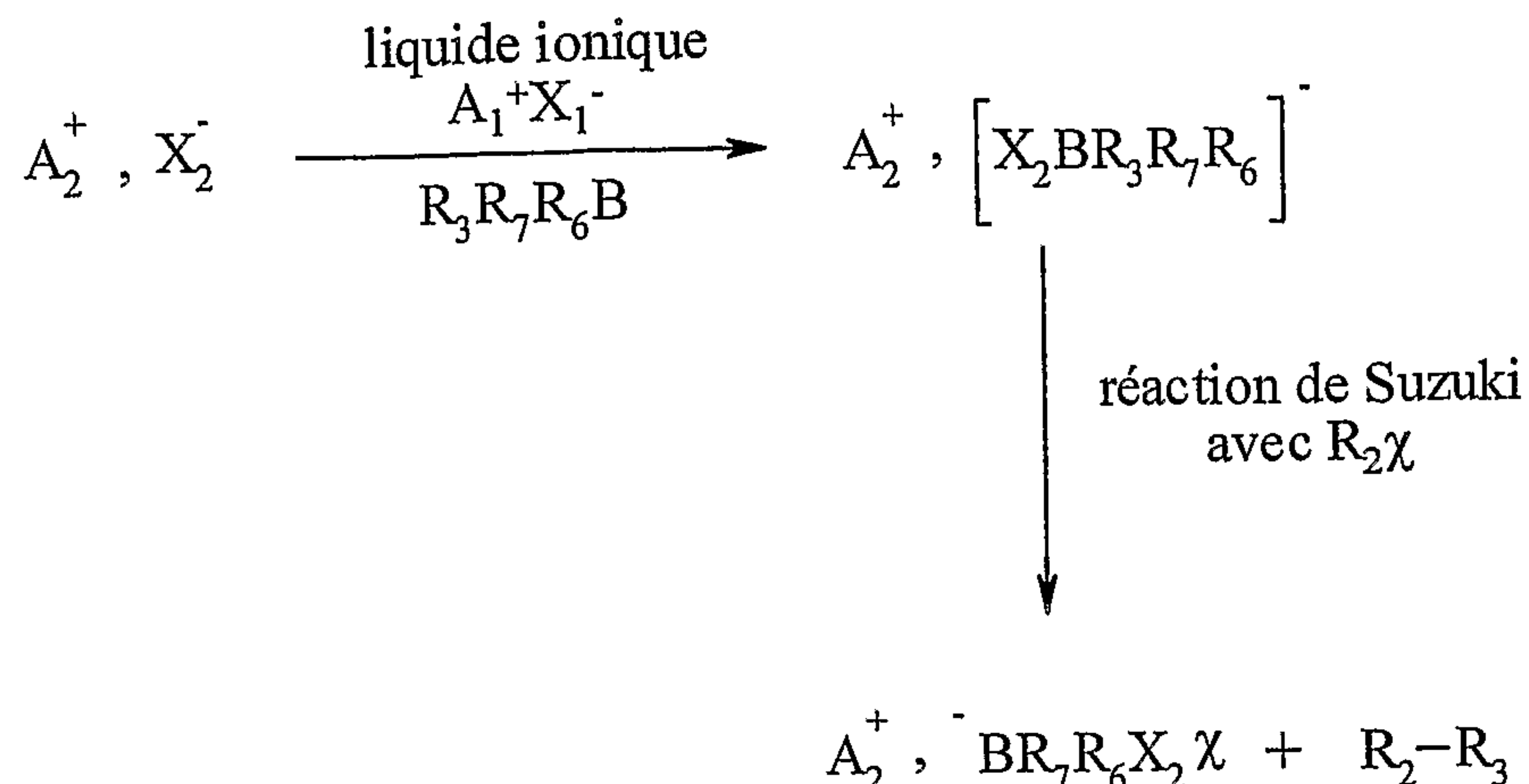
c)



Y⁺-, L, X₂⁻, A₁⁺X₁⁻, R₂ et R₃ étant tels que définis ci-dessus,

R₃ étant de préférence un groupe phényle,

d)



A_2^+ étant un cation ammonium $(R_a)_3N^+R_b$ ou phosphonium $(R_a)_3P^+R_b$, de préférence tétrabutylammonium et tétraméthylammonium, R_a et R_b étant tels que définis ci-dessus,

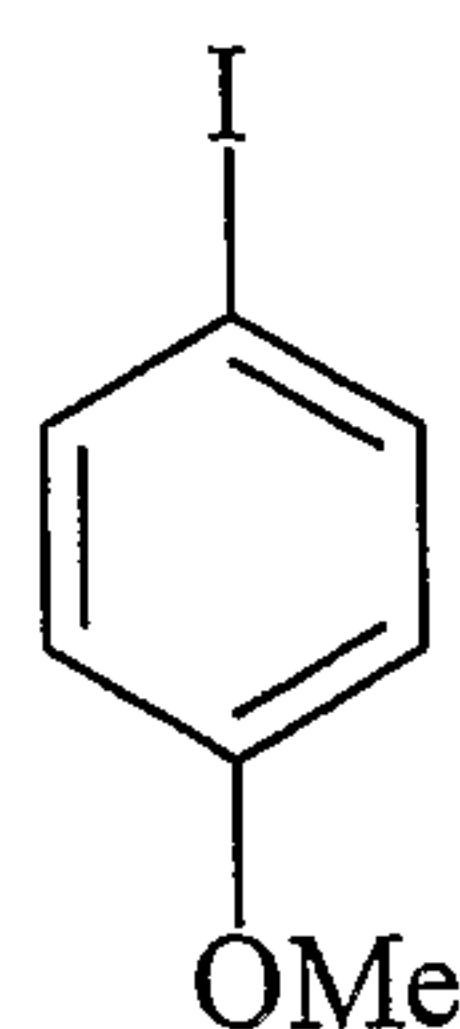
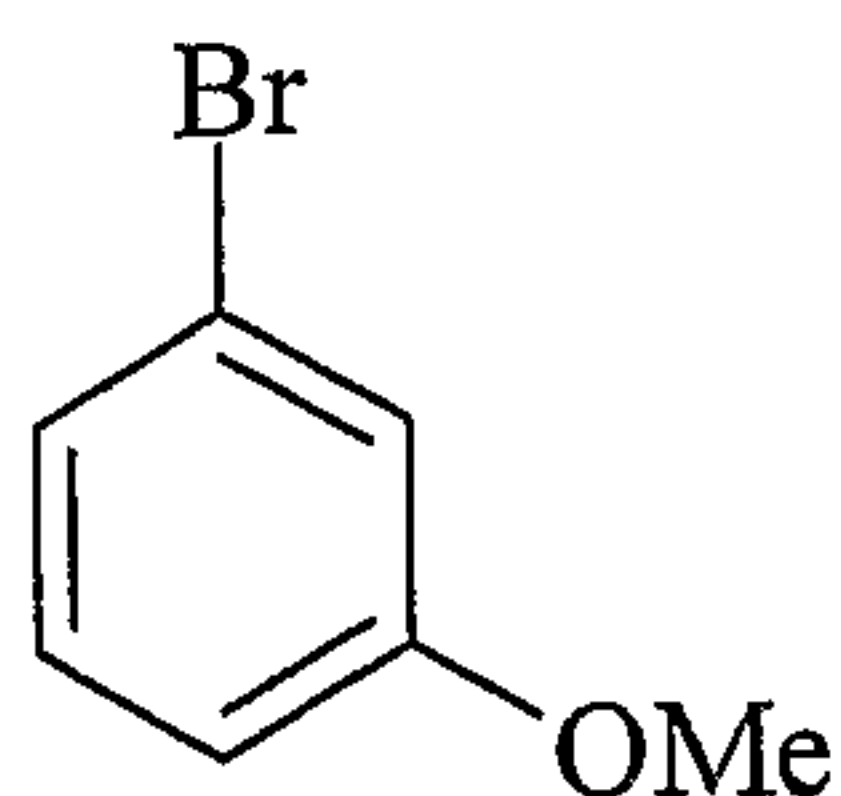
X_2^- étant notamment choisi parmi OH^- , F^- , CN^- , R_sO^- , R_sS^- , de préférence OH^- ou F^- , R_s représentant un groupe alkyle comprenant de 1 à 20 atomes de carbone ou un groupe aryle comprenant de 6 à 30 atomes de carbone,

R_3 et R_4 étant tels que définis ci-dessus,

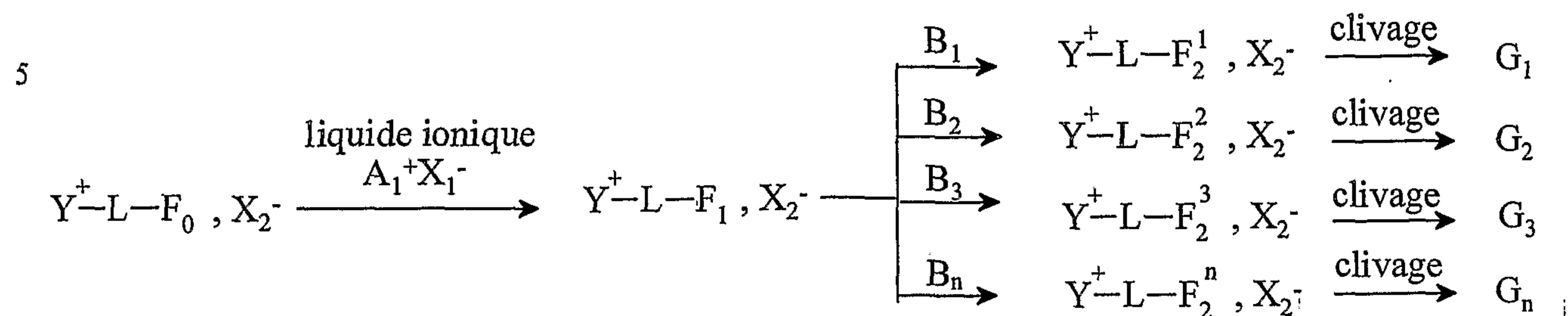
R_6 et R_7 représentant indépendamment l'un de l'autre un groupe alkyle comprenant de 1 à 20 atomes de carbone ou un groupe aryle comprenant de 6 à 30 atomes de carbone,

la molécule borée de formule $R_3R_7R_6B$ étant un trialkyle ou aryle borane, le groupe alkyle comprenant de 1 à 20 atomes de carbone et le groupe aryle comprenant de 6 à 30 atomes de carbone, un acide ou ester borinique, de préférence un acide ou ester borinique choisi comme étant l'acide phényl borinique,

R_2 et χ sont tels que définis précédemment, $R_2\chi$ correspondant de préférence à un halogénure d'aryle choisi parmi :



31. Utilisation selon les revendications 1 à 30 pour la synthèse de banques de molécules selon la technique de synthèse parallèle, selon le schéma suivant :



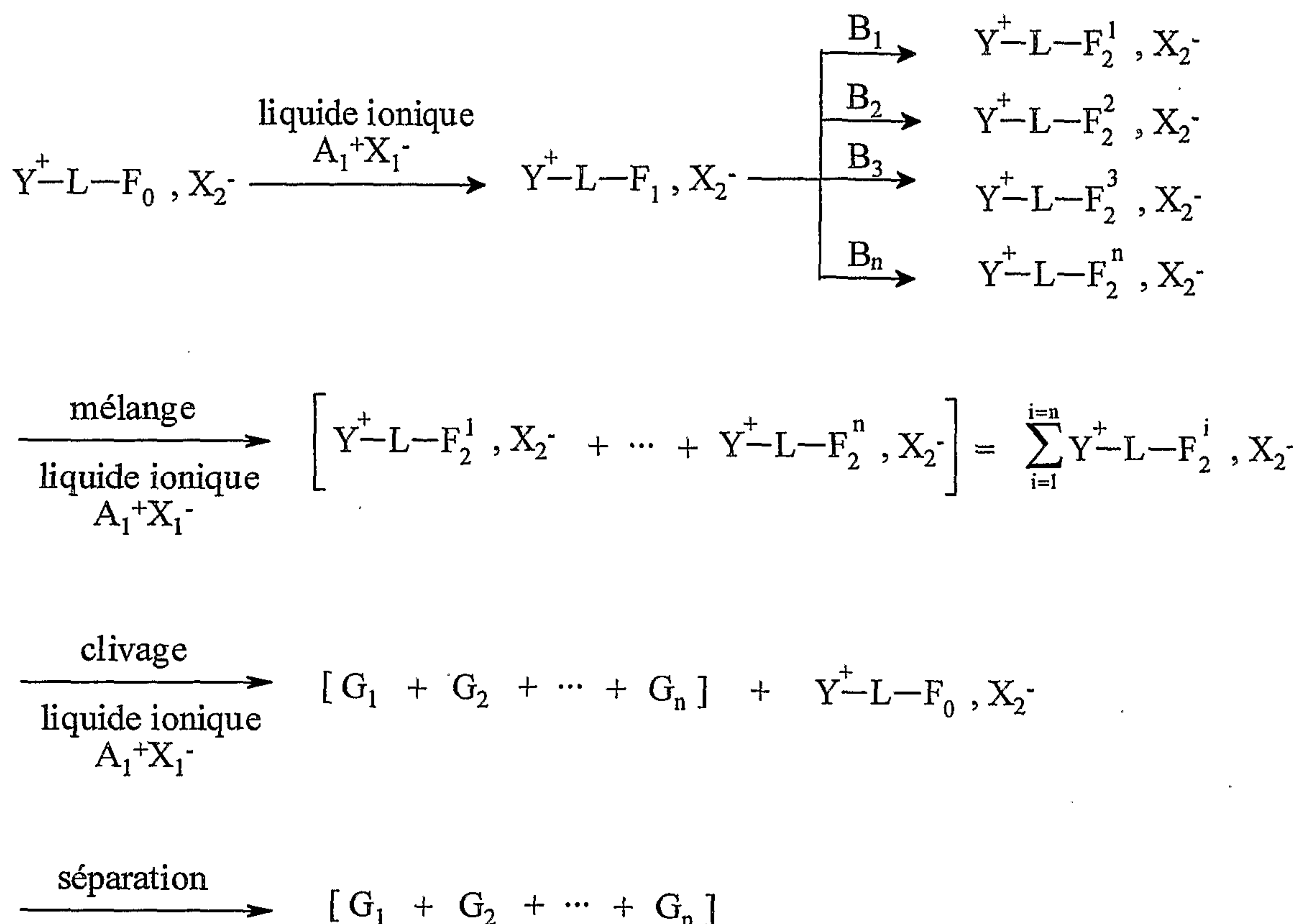
caractérisée en ce que le sel fonctionnalisé Y^+-L-F_1, X_2^- dans le liquide ionique A_1^+, X_1^- est séparé en n parties sensiblement égales, n variant de 2 à 1024, et en ce que chacune de ces parties est ensuite transformée selon une réaction de synthèse organique, de préférence une réaction de couplage de Heck ou de Suzuki, à l'aide chacune d'un réactif différent B_i pour donner n solutions contenant chacune un composé défini $Y^+-L-F_2^i, X_2^-$, F_2^i représentant une fonction choisie parmi les fonctions telles que définies dans la revendication 21, i variant de 1 à n , chaque solution étant traitée pour libérer les molécules G_i , i variant de 1 à n , qui sont chacune isolées et purifiées, constituant une banque de molécules.

20

25

30

32. Utilisation selon les revendications 1 à 30, pour la mise en œuvre de la synthèse de banques de molécules par la technique de séparation-mélange selon le schéma suivant :



20 caractérisée en ce que :

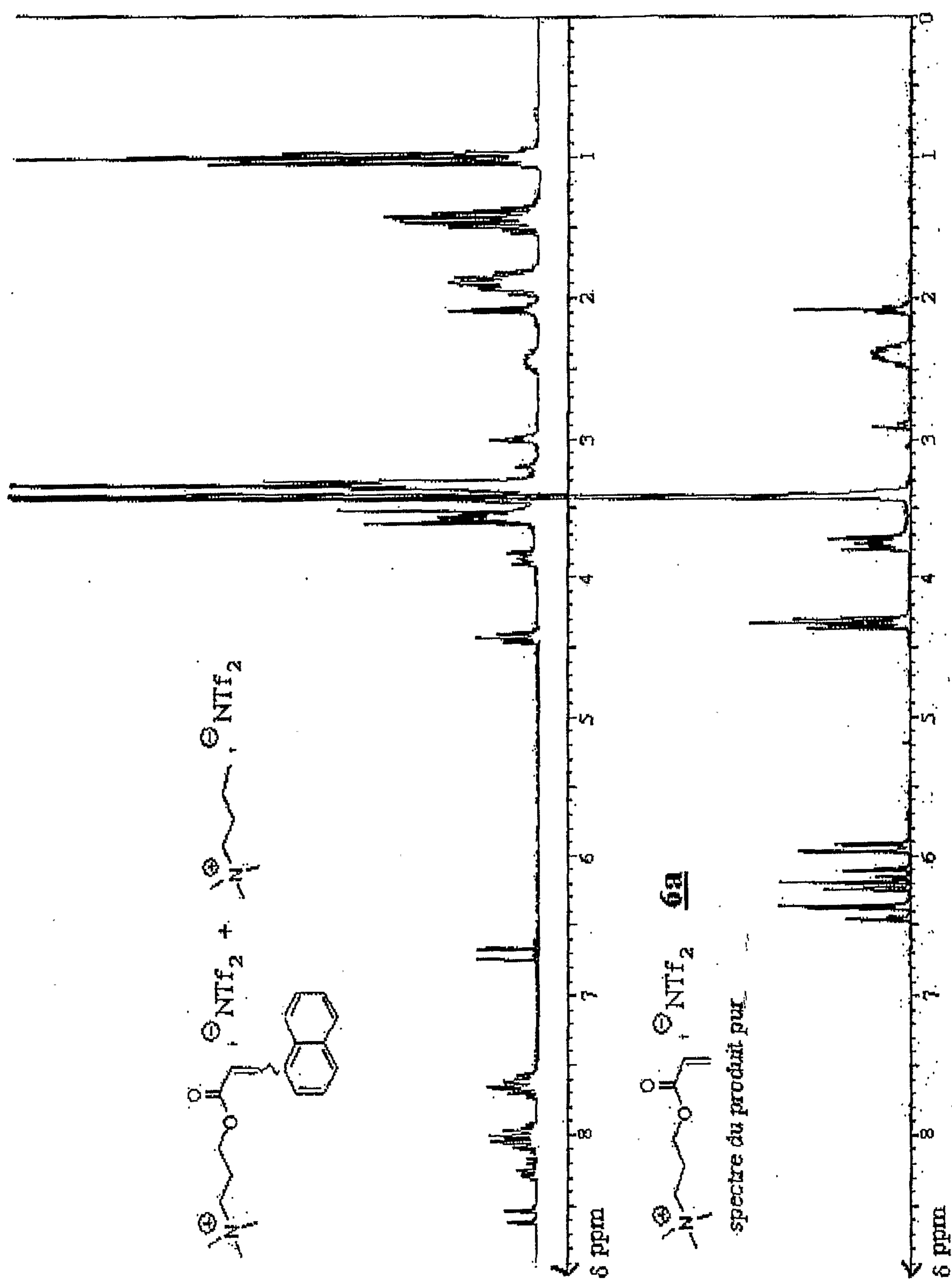
– n fractions de la solution Y^+-L-F_1, X_2^- , obtenue à partir du sel fonctionnalisé de départ Y^+-L-F_0, X_2^- , dans le liquide ionique $A_1^+X_1^-$ sont transformées en parallèle selon une réaction de la chimie organique, de préférence une réaction de couplage de Heck ou de Suzuki, chacune à l'aide d'un réactif différent B_i pour donner n solutions contenant chacune un composé défini $Y^+-L-F_2^i, X_2^-$, i variant de 1 à n, n variant de 2 à 1024, de préférence de 2 à 96, F_2^i représentant une fonction choisie parmi les fonctions telles que définies dans la revendication 21,

– les n solutions obtenues à l'étape précédente sont mélangées pour donner une solution dans le liquide ionique $A_1^+X_1^-$ contenant les n produits $Y^+-L-F_2^i, X_2^-$, i variant de 1 à n, notée $\sum_{i=1}^{i=n} Y^+-L-F_2^i, X_2^-$, et cette solution est soumise à une étape de clivage, de préférence une transestérification ou une

transamidation, afin d'obtenir en solution dans le liquide ionique $A_1^+X_1^-$, un mélange des n molécules G_i , i variant de 1 à n, et du sel fonctionnalisé de départ Y^+-L-F_0, X_2^- ,

– le mélange tel qu'obtenu à l'étape précédente est séparé du liquide ionique $A_1^+X_1^-$ et du sel fonctionnalisé de départ Y^+-L-F_0, X_2^- , par les méthodes usuelles de séparation, de préférence par distillation sous vide, par extraction par un solvant classique tel que l'heptane ou le toluène suivie d'une évaporation de solvant, par chromatographie sur colonne, plaques ou sous pression, afin d'obtenir une banque contenant n molécules G_i ,

cet enchaînement d'étapes mentionné ci-dessus pouvant être répété j fois, j étant compris de 2 à 10, afin d'obtenir j banques différentes de n produits.



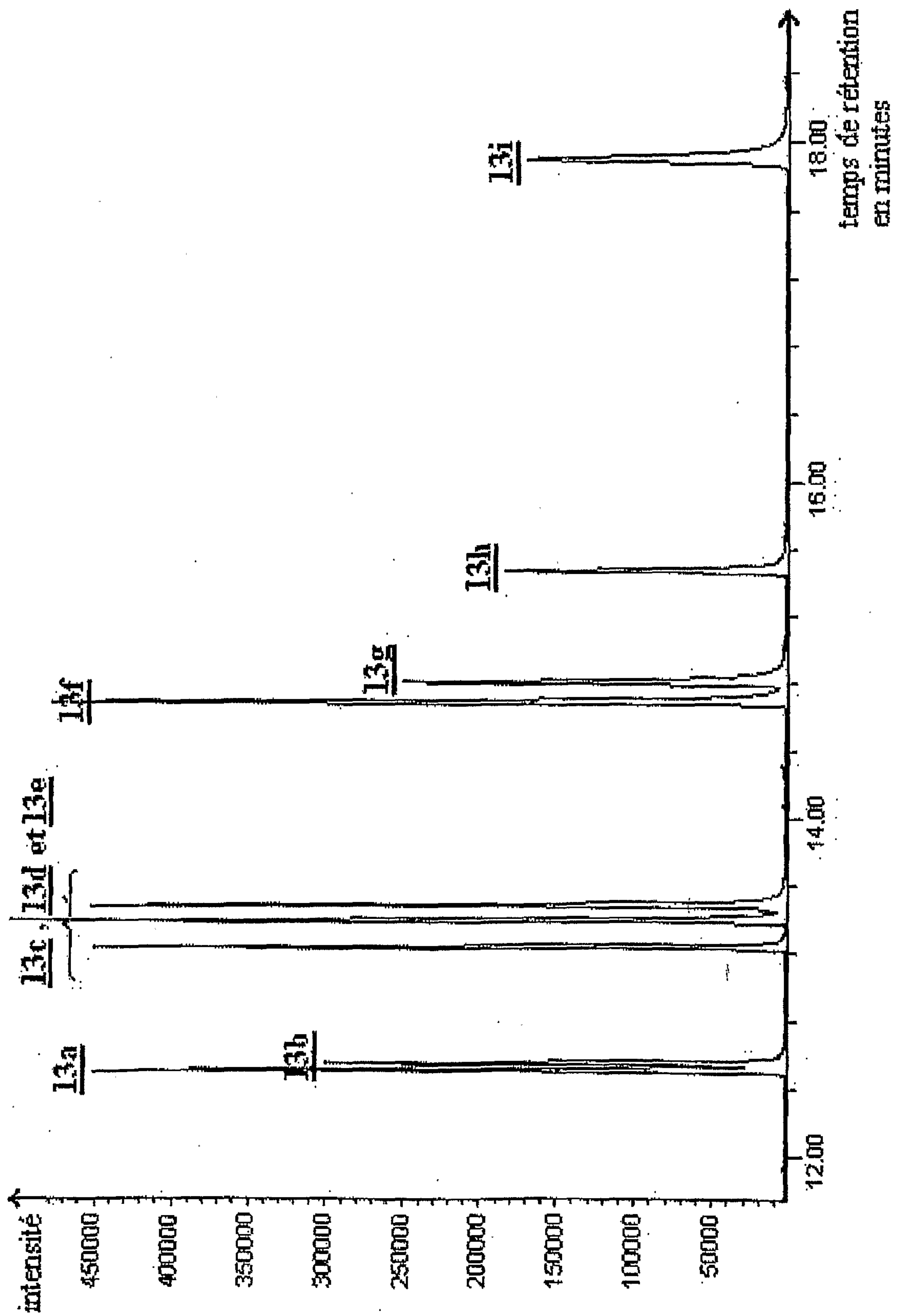


FIGURE 2

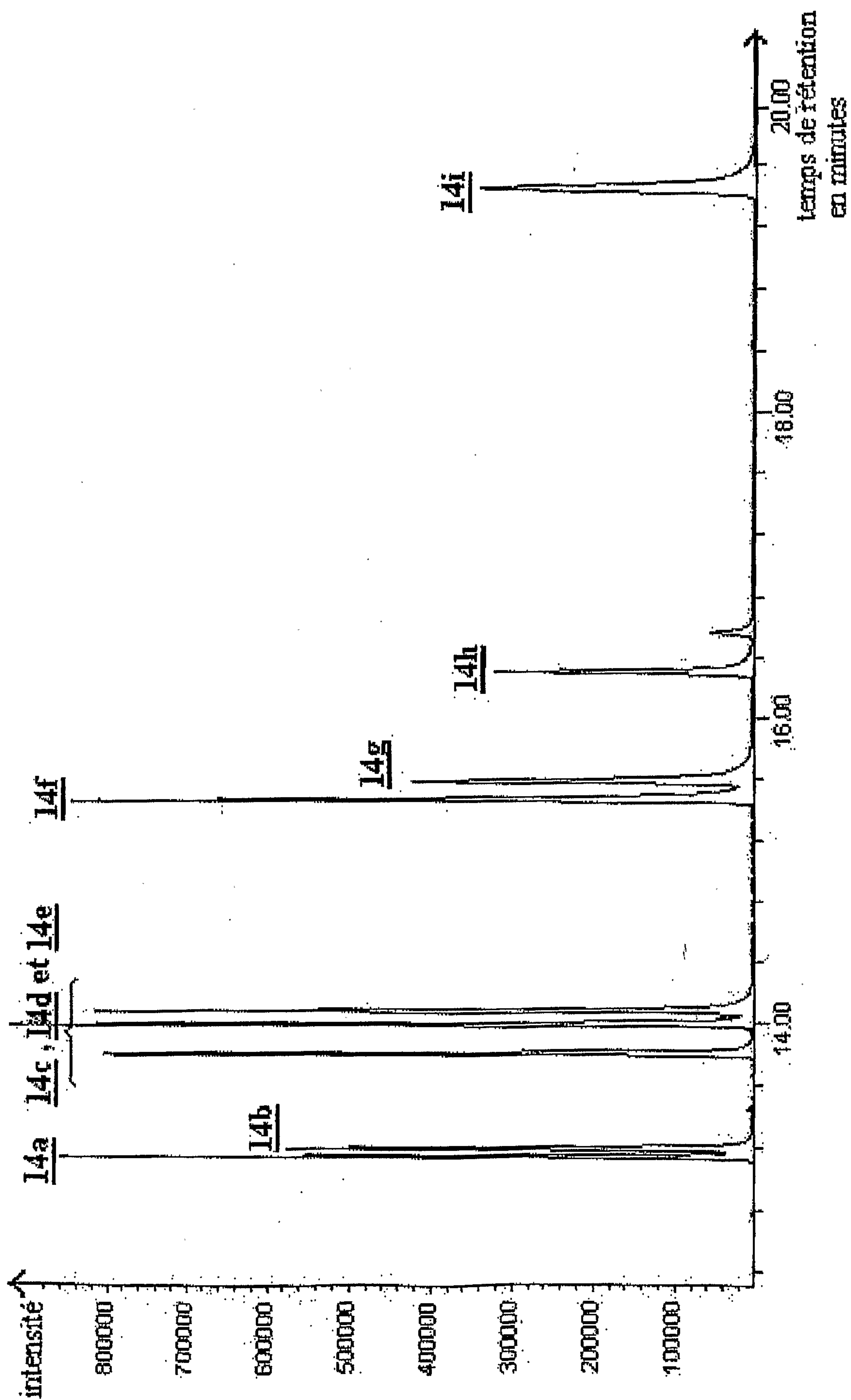


FIGURE 3

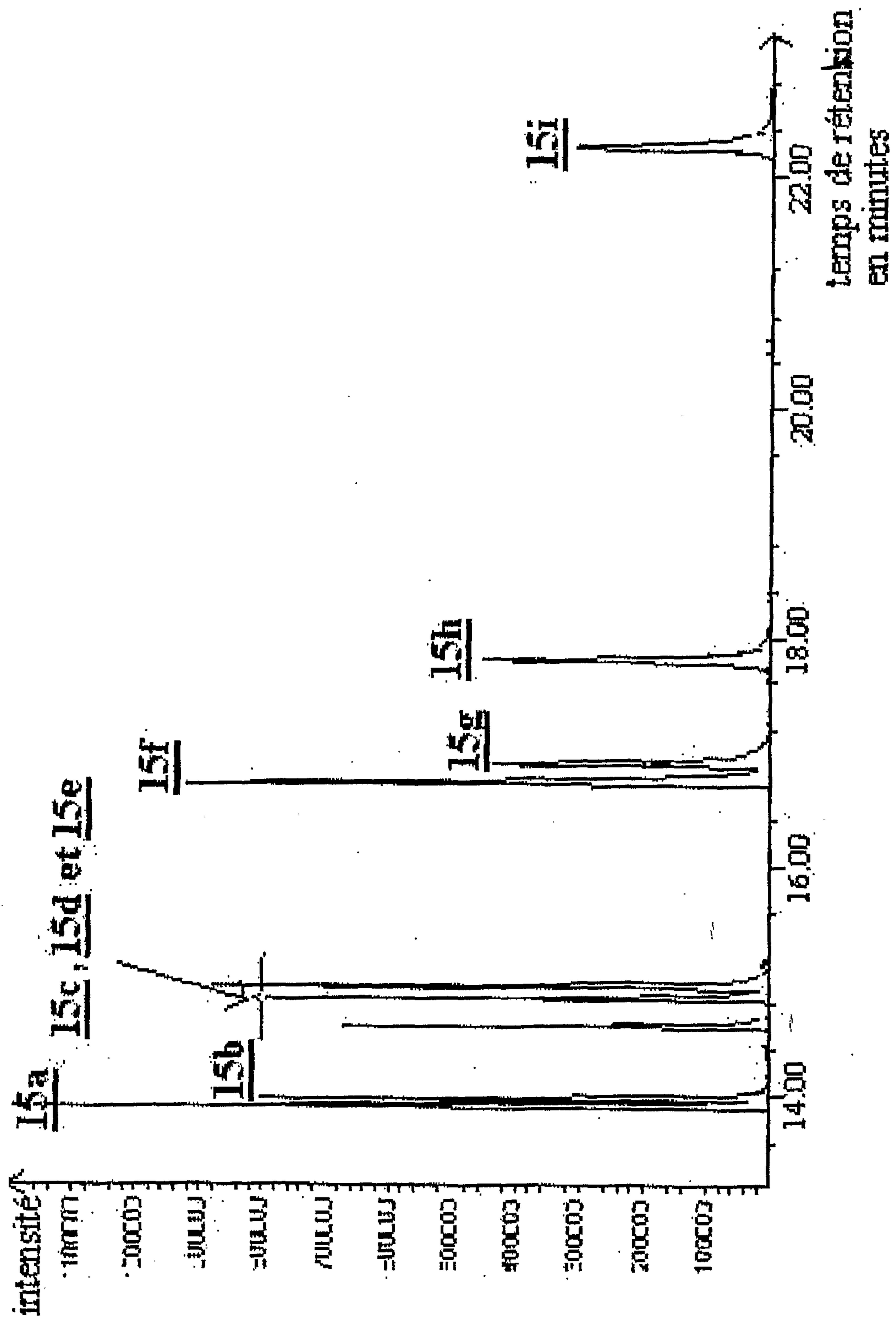


FIGURE 4

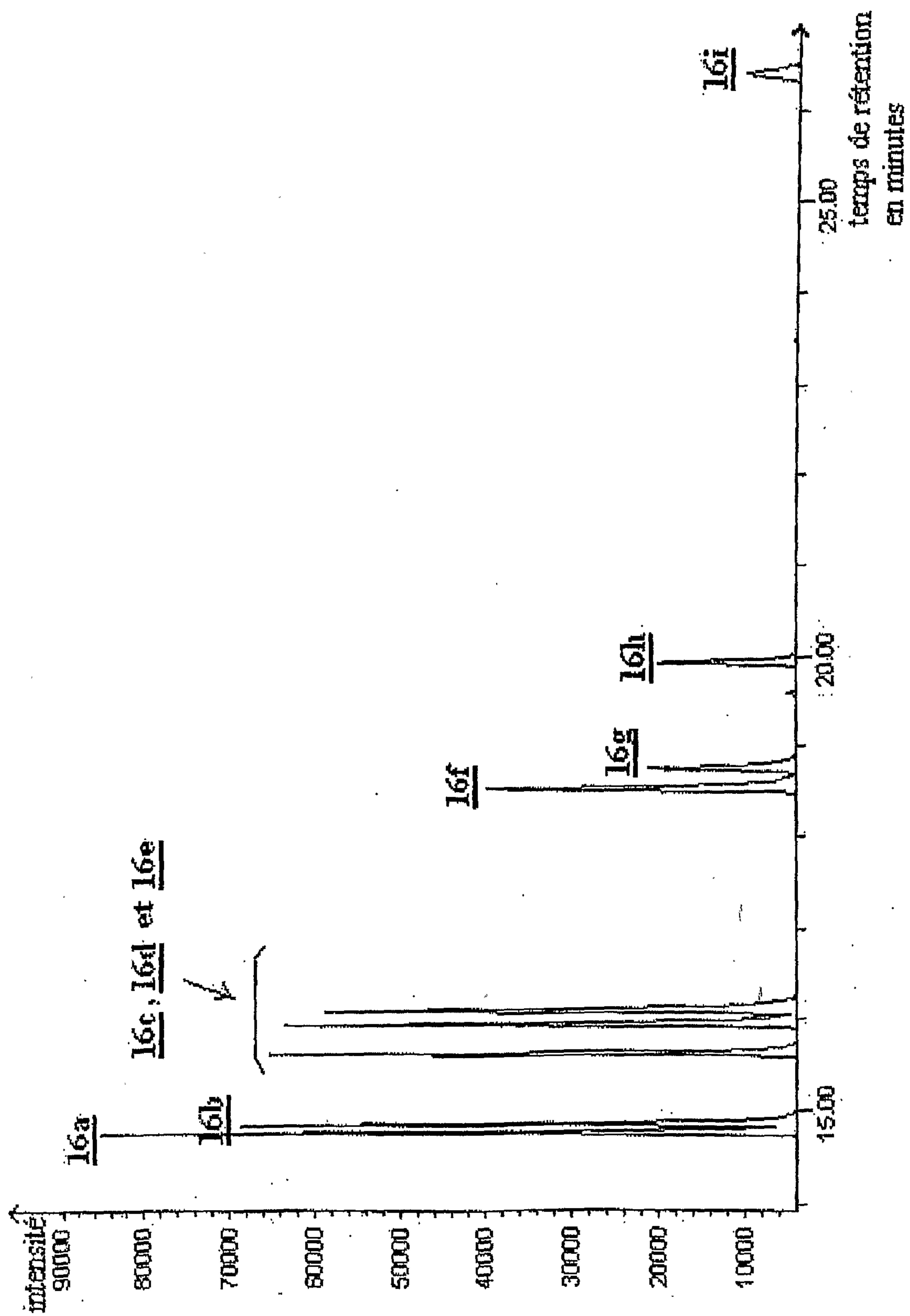
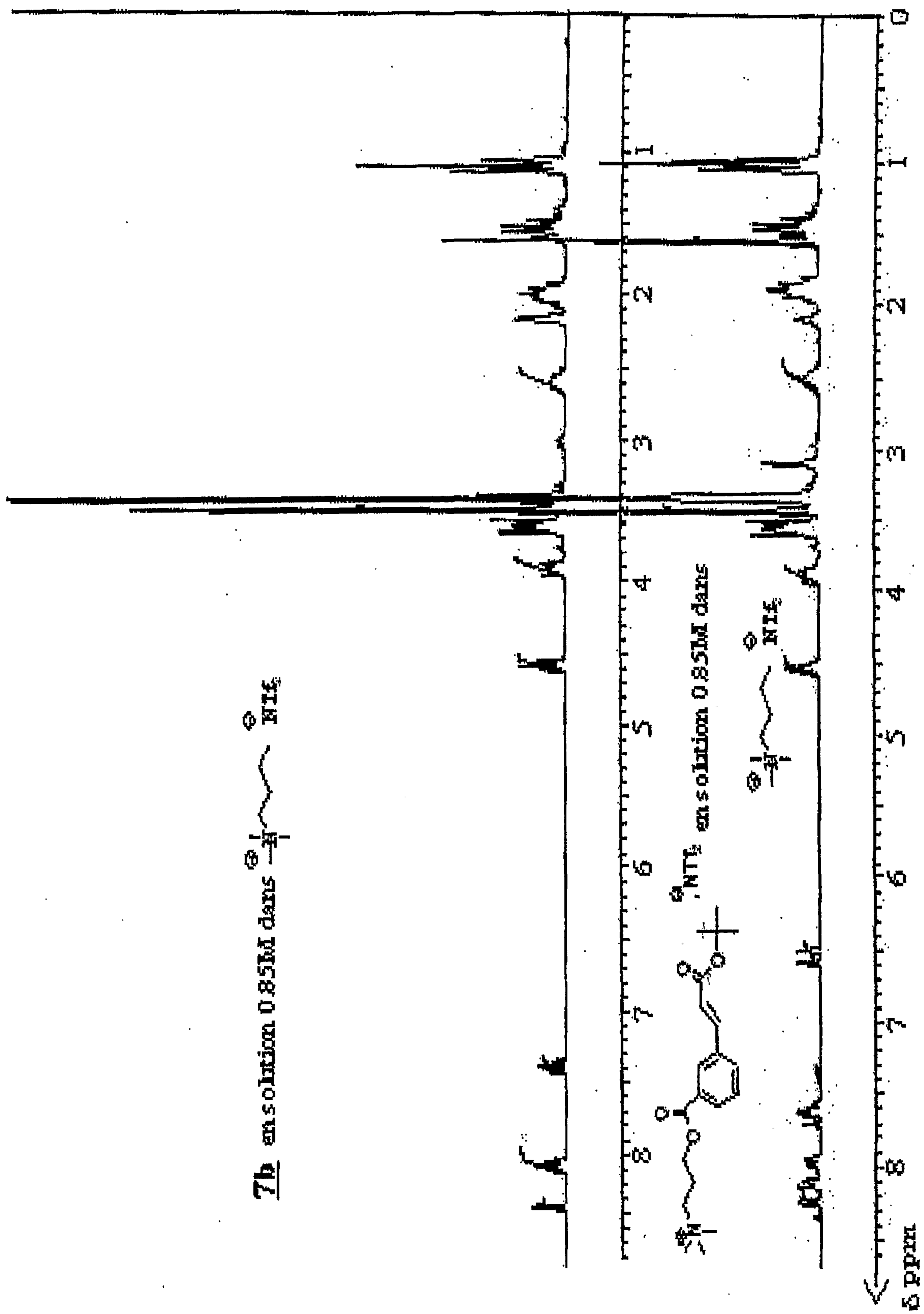


FIGURE 5



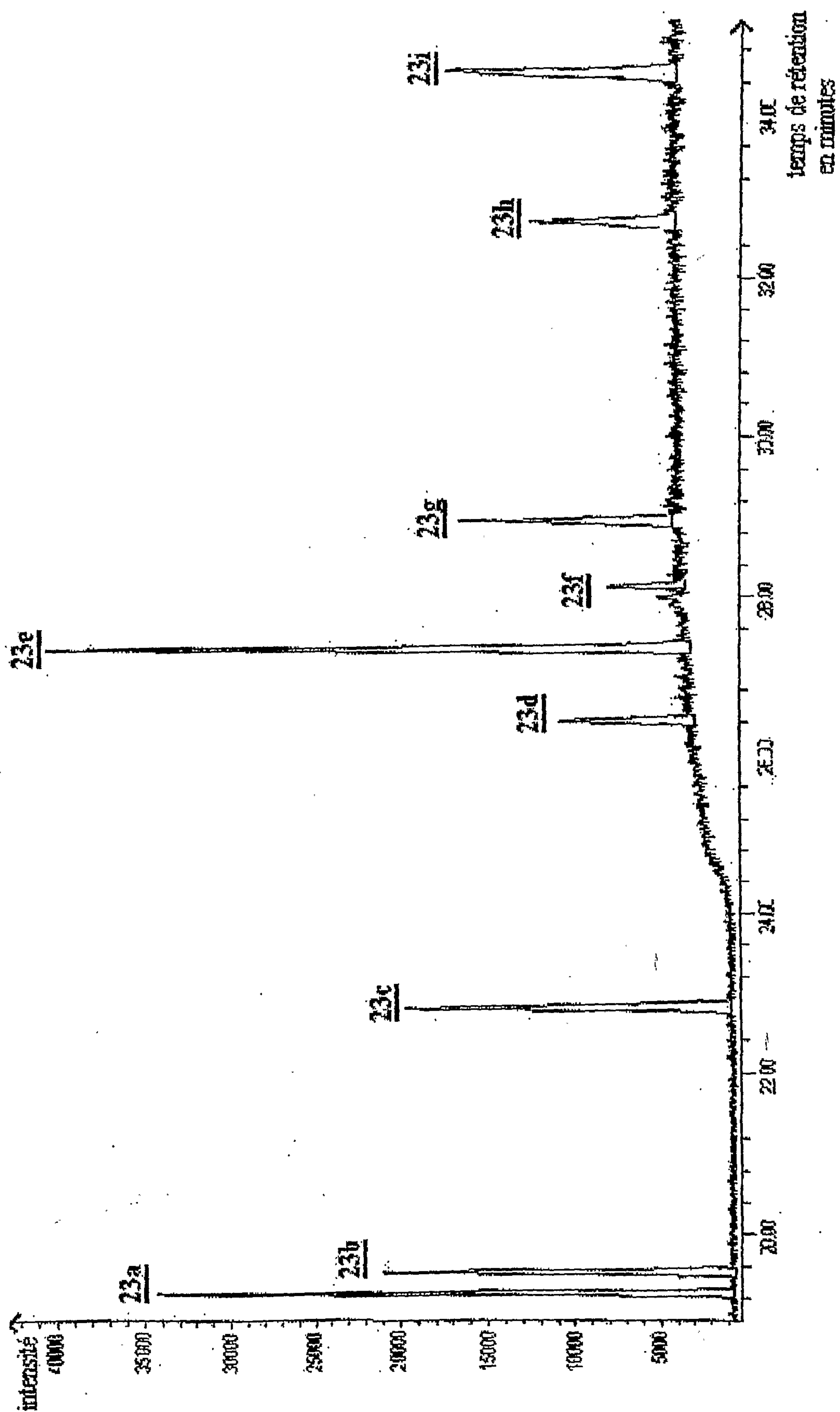


FIGURE 7

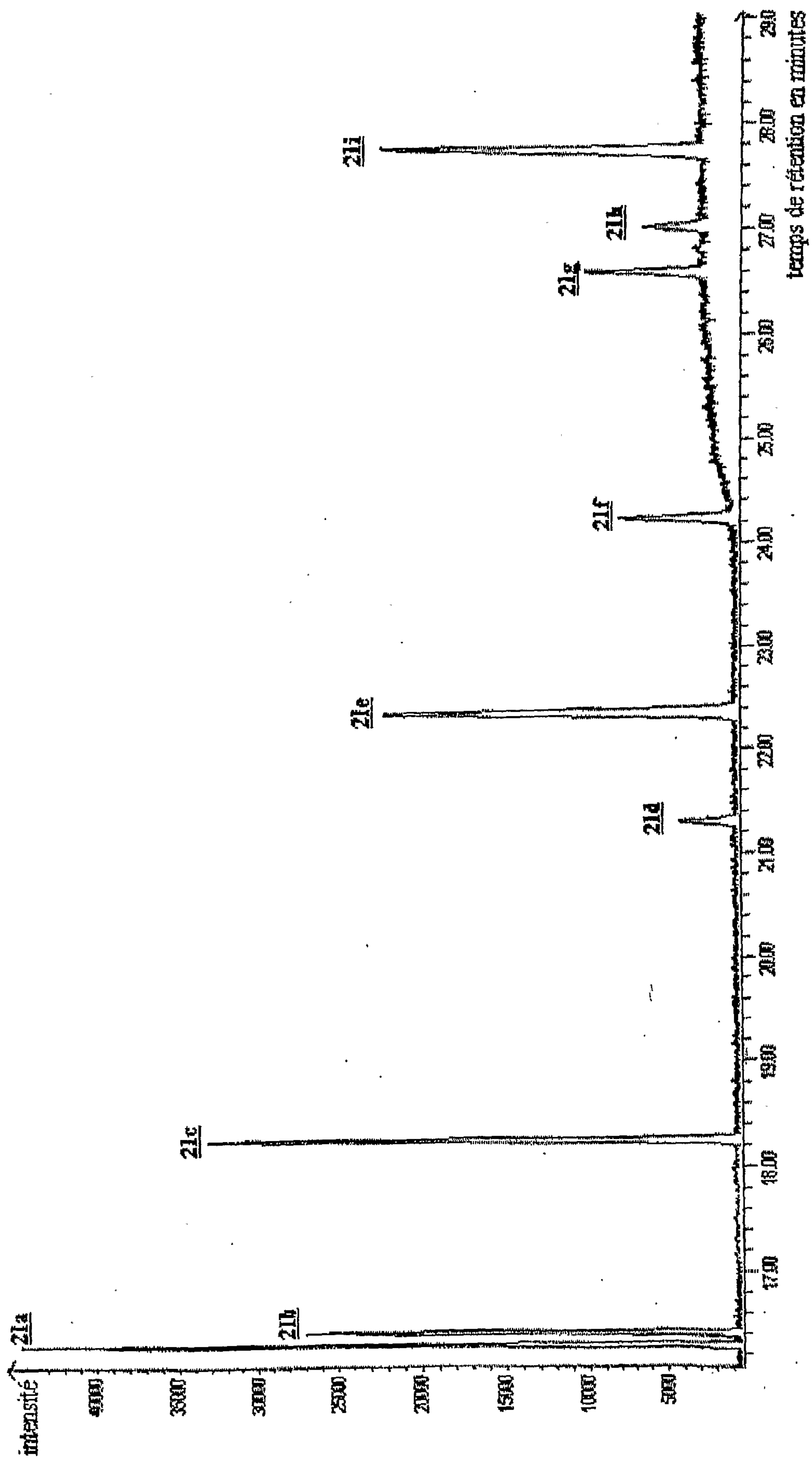


FIGURE 8

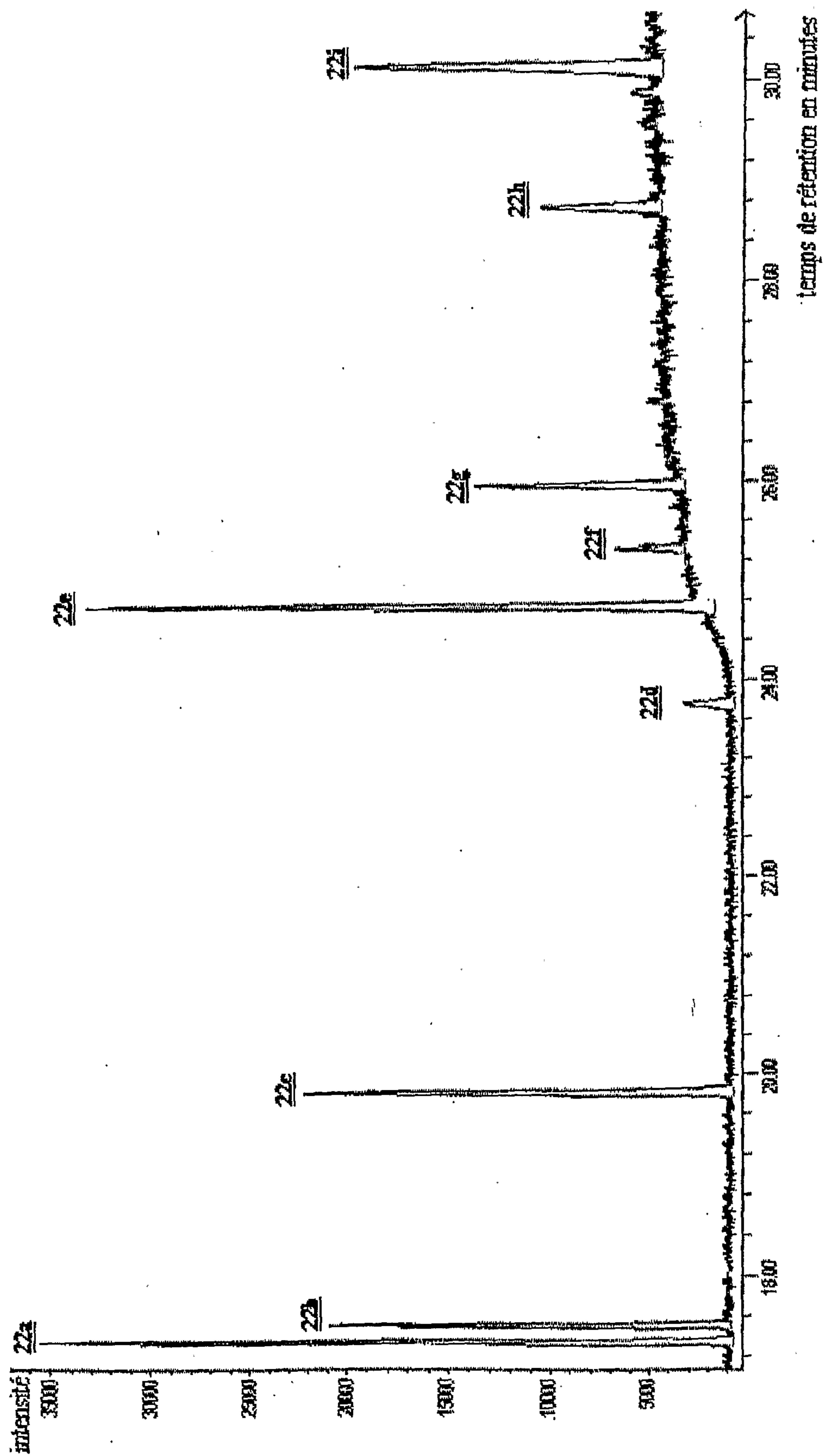


FIGURE 9

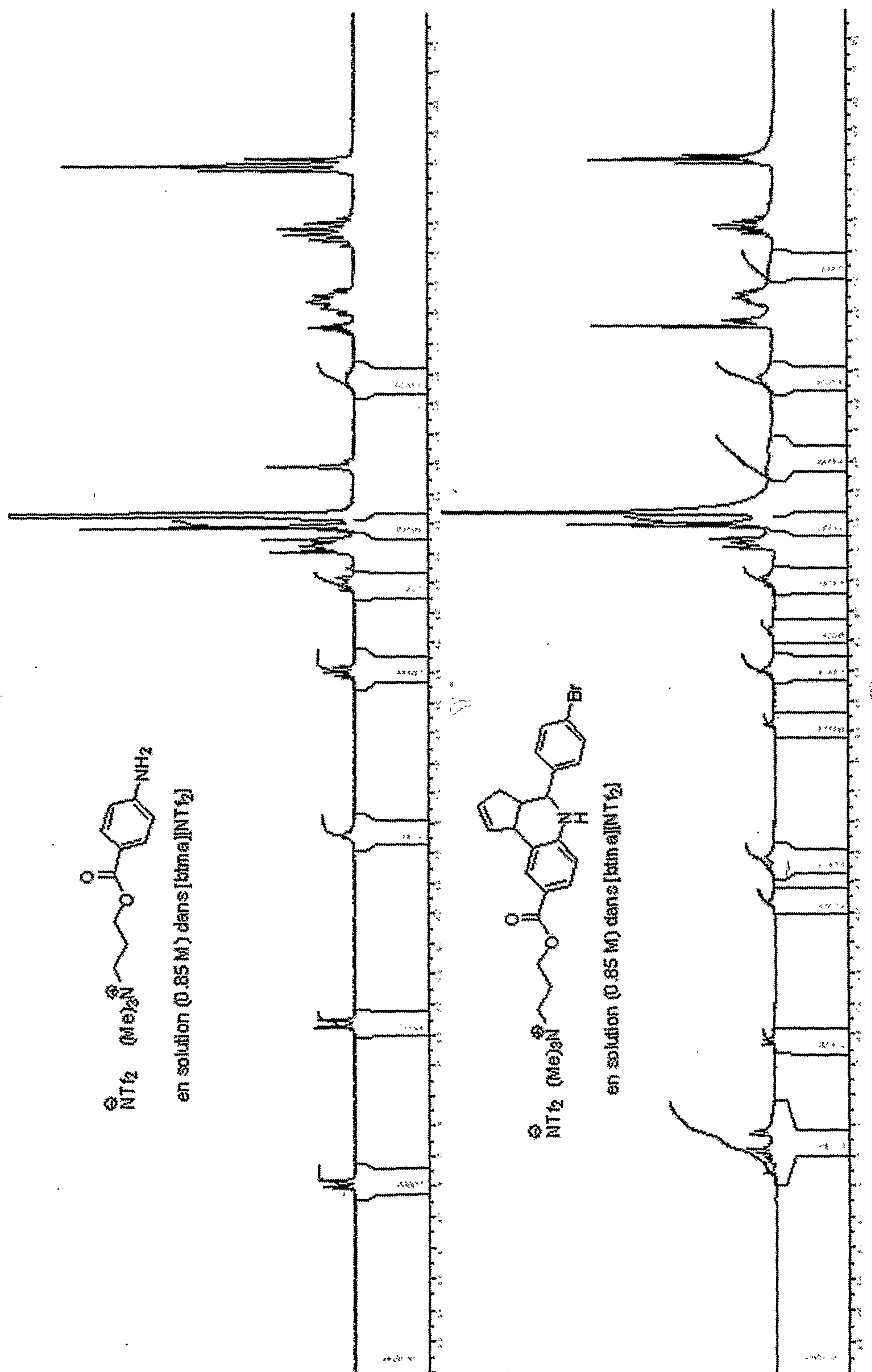


FIGURE 10

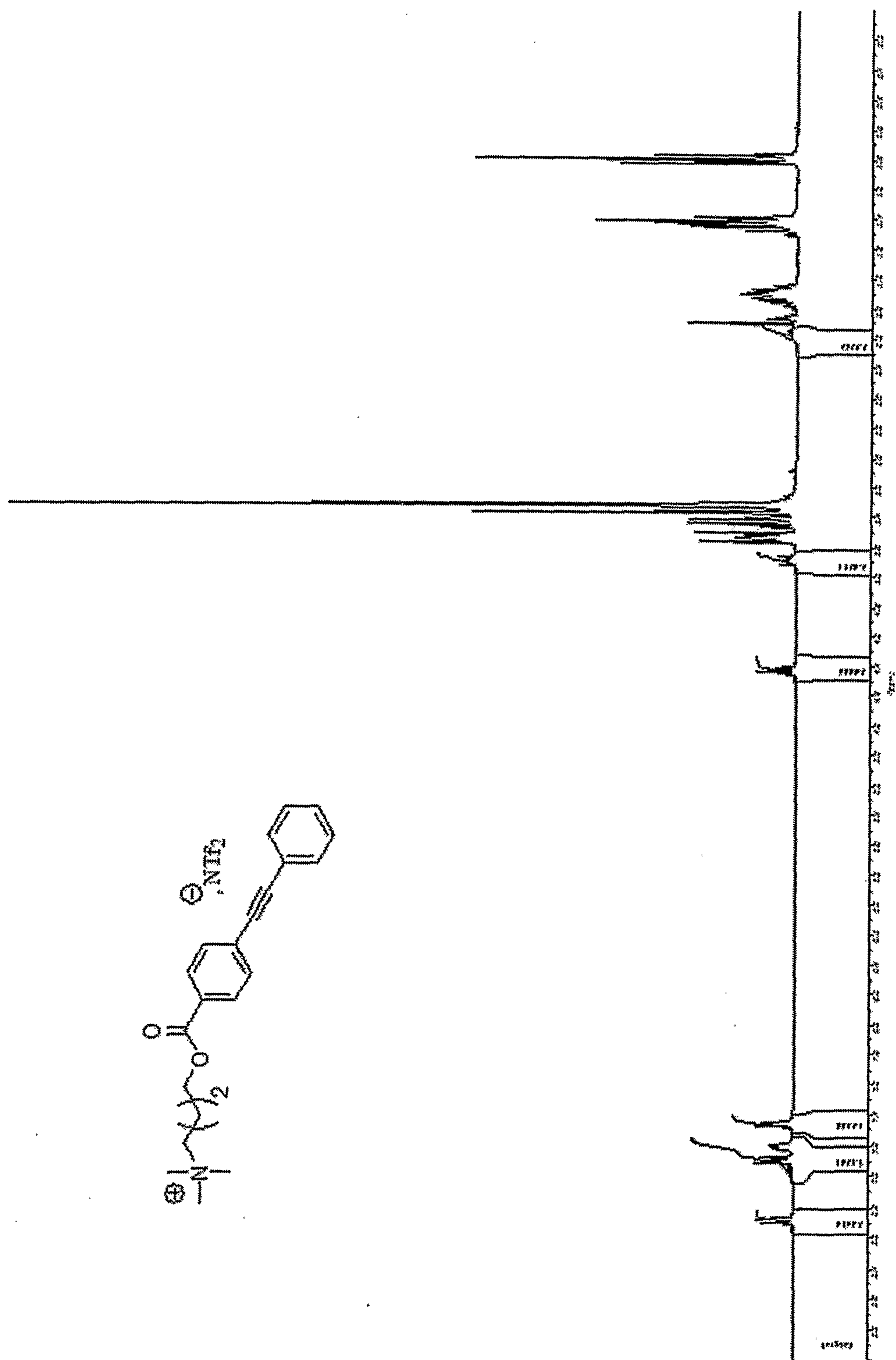


FIGURE 11

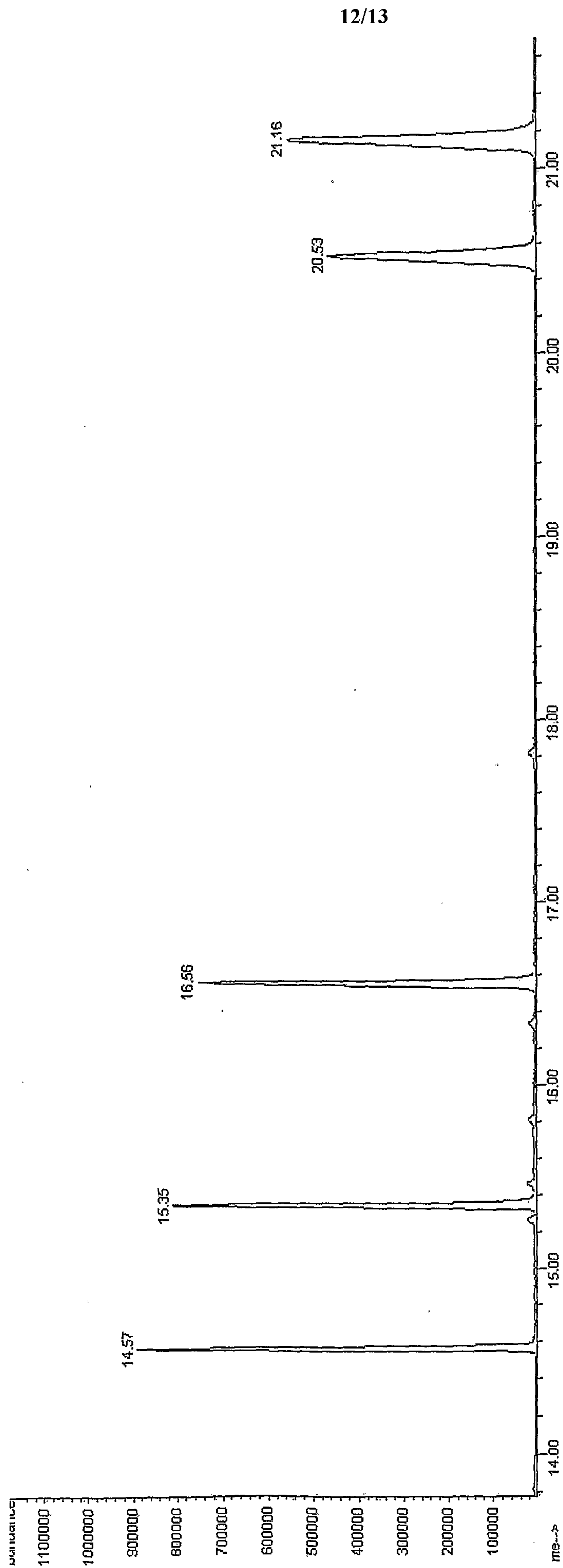


FIGURE 12

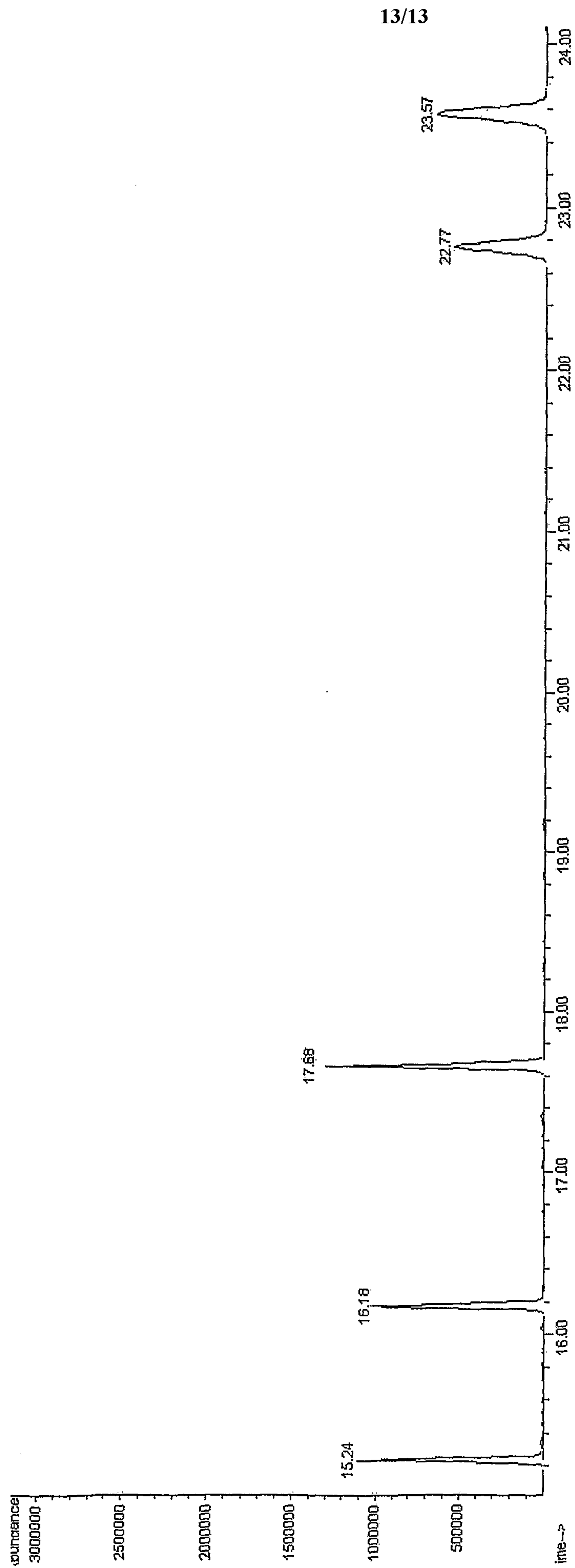


FIGURE 13