



UNIVERSITE DE LIMOGES

ECOLE DOCTORALE Sciences – Technologie – Santé

FACULTE des Sciences et Techniques

Année : 2004

Thèse N°

**Thèse**

pour obtenir le grade de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LIMOGES**

**Chimie Appliquée / Chimie Fine**

présentée et soutenue par

**Sophie LAUTRETTE**

le 26 Novembre 2004

---

***Utilisation des Fibres de Carbone Activé comme  
catalyseurs de O- et N-glycosylation  
Application à la synthèse d'analogues de saponines et de  
nucléosides***

---

**Directeurs de Thèse : Docteur Robert GRANET, Professeur Pierre KRAUSZ**

**Rapporteurs :**

**M. J. BARRAULT**      Directeur de Recherche CNRS, Université de Poitiers  
**M. P. BOULLANGER**    Directeur de Recherche CNRS, Université Claude Bernard -Lyon 1

**Examineurs :**

**M. R. GRANET**      Ingénieur de Recherche, Université de Limoges  
**M. P. KRAUSZ**      Professeur, Université de Limoges  
**M. P. LEPRAT**      Maître de Conférences, Université de Limoges

**Invité:**

**M. J. CHRISTEN**      PAST, Université de Limoges



## REMERCIEMENTS

*Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance au Professeur Pierre KRAUSZ pour m'avoir accueillie au sein du laboratoire de Chimie des Substances Naturelles et de m'avoir permis de préparer mon doctorat dans les meilleures conditions. Je tiens à le remercier tout particulièrement pour tous ses efforts et pour le soutien qu'il m'a témoigné tout au long de cette étude placée sous sa direction.*

*Je tiens également à exprimer tous mes sincères remerciements à Monsieur le Docteur Robert GRANET pour avoir dirigé cette thèse. Ses compétences scientifiques, ses encouragements dans mes moments de doute et la confiance qu'il m'a accordée m'ont permis de mener à bien ce travail. Je tiens encore à lui exprimer ma profonde gratitude pour son aide et tous ses précieux conseils.*

*Je suis très honorée de la présence au titre de rapporteurs de Monsieur Joël BARRAULT, Directeur de Recherche au CNRS (Université de Poitiers), et de Monsieur Paul BOULLANGER, Directeur de Recherche au CNRS (Université de Lyon I). Je remercie aussi Monsieur Patrick LEPRAT, Maître de conférence à l'Université de Limoges, d'avoir accepté de participer à ce jury.*

*Un grand Merci à Monsieur Jacques CHRISTEN pour tous ses précieux conseils, notamment dans le cadre du concours de Campus Entrepreneur organisé par la Région Limousin auquel j'ai eu l'opportunité de participer dans ma dernière année de doctorat. Par ces quelques lignes je tiens à remercier toute l'équipe du projet Matibio SA, notre entreprise virtuellement créée dans le cadre de ce concours et qui en est sortie lauréate.*

*Je tiens aussi à remercier le Conseil Régional du Limousin pour le soutien financier de ce travail sous la forme d'une bourse régionale sur fond social européen.*

*Je suis aussi très reconnaissante à Madame Rachida ZERROUKI, Maître de Conférences à l'Université de Limoges pour son soutien et ses précieux conseils, ainsi que Monsieur le Professeur Michel GUILLOTON pour son aide, sa disponibilité et sa bonne humeur. Ces remerciements s'adressent également aux Docteurs Vincent SOL et Vincent GLOAGUEN, Maîtres de conférences à l'Université de Limoges.*

*Je tiens aussi à remercier Madame Christelle ROY du laboratoire des Sciences des Procédés Céramiques et de Traitements de Surface de l'Université de Limoges pour avoir réalisé gracieusement les isothermes d'adsorption et de désorption, Monsieur Yves CHAMPAVIER pour avoir réalisé les spectres RMN, le*

*service de Microanalyses de l'Université de Paris VI, le Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest de l'Université de Rennes pour avoir effectué la analyses HRMS, et Monsieur Pierre CARLES pour les imageries et les analyses microscopiques réalisées.*

*Je suis aussi très reconnaissante à toute l'équipe de l'école doctorale Science-Technologie-Santé pour leur écoute et leur disponibilité, ceci avec une pensée toute particulière envers Mademoiselle Gaëlle PEYRAT pour sa gentillesse et son efficacité.*

*Ma gratitude va aussi à tout ceux du LCSN qui m'ont apporté tout au long de ma thèse leur aide, leurs compétences scientifiques et leur bonne humeur. A Benoît pour sa patience et son soutien lors de mes moments de doute ; à Charlotte et Vincent pour leur écoute ; à Virginie pour sa bonne humeur communicative et ses petites expressions qui resteront pour longtemps dans ma mémoire ; à Michèle pour sa gentillesse et son aide. Je remercie aussi chaleureusement Nicolas et Céline qui m'ont toujours apporté leur soutien, tant amical que scientifique.*

*Un merci tout particulier à mes amis : Virginie, Marianne, Nicky, Nono, Maud et Vincent.*

*Je tiens enfin à exprimer toute ma gratitude à ma famille dont le soutien a été essentiel tout au long de mes études, et tout particulièrement au cours de ce travail. A mes frères, Christophe et Alexis, à Caroline, à mes parents et mes grands-parents, pour leur aide et leurs encouragements de tous les jours.*

## Liste des abréviations

**Ac** : Acétyle

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**Ar** : Aromatique

**AZT** : 3'-azido-3'-désoxythymidine

**BBP** : Broyeur à Billes Planétaire

**BDĐT**: Brunauer – Deming – Deming – Teller

**BET**: Brunauer – Emmett – Teller

**Bn** : Benzyle

**Bz** : Benzoyle

**CAG** : Charbon Actif en Grains

**COV**: Composés Organiques Volatils

**D4T** : 2',3'-didéhydro-2',3'-didésoxythymidine

**DHEA** : Déhydroépiandrostérone

**DMDC** : 2'-désoxy-2'-méthylidèncytidine

**DR**: Dubinin - Radushkevich

**EDS**: Spectrométrie à Dispersion d'Energie

**FC**: Fibres de Carbone

**FCA** : Fibres de Carbone Activé

**FCA<sub>Ar</sub>** : FCA traitées à l'argon

**FCAC** : FCA conductrices des micro-ondes

**HRMS** : Spectrométrie de masse haute résolution

**MEB**: Microscopie Electronique à Balayage

**NO<sub>x</sub>**: Oxydes d'azote

**IR**: Infra - Rouge

**OD**: Oxygène Dissous

**PAN** : Polyacrylonitrile

**Ph** : Phényle

**Q<sub>Al</sub>** : Masse d'alumine inerte/Masse de FCA

**Q<sub>FCAC</sub>** : Masse de FCAC/Masse de FCA

**Rf** : Rapport frontal

**RCS**: Réduction Catalytique Sélective

**RMN**: Résonance Magnétique Nucléaire

**S<sub>BET</sub>** : Surface spécifique calculée par la méthode BET

**SO<sub>x</sub>** : Oxydes de Soufre

**TBDMS** : Tertiobutyldiméthylsilyle

**Tf** : Température de fusion

**T<sub>FCA</sub>**: Quantité de FCA présente dans le milieu réactionnel (Masse FCA/Masse des réactifs)

***p*-THPP** : *para*-tétrahydroxyphénylporphyrine

**TMS** : Triméthylsilyle

**TMSOTf** : Triméthylsilyltrifluorométhane sulfonate

**VIH** : Virus d'Immunodéficience Humaine

**UV** : Ultra-violet

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION GENERALE</b> .....	2
<b>Chapitre 1 : LES FIBRES DE CARBONE ACTIVE (FCA) ET LES REACTIONS DE GLYCOSYLATION ETAT DE LA QUESTION</b> .....	6
<b>1 Les Fibres de Carbone Activé (FCA)</b> .....	8
1.1 Préparation des fibres de carbone activé .....	8
1.1.1 Principales voies de fabrication des FCA.....	9
1.1.2 Oxydation.....	12
1.2 Détermination de la texture de la FCA.....	13
1.2.1 Isotherme d'adsorption.....	15
1.2.2 Isotherme de désorption .....	17
1.2.3 Détermination de la surface spécifique des FCA selon la theorie de Brunauer, Emmett et Teller .....	18
1.3 Fonctions de surface.....	20
1.4 Différents types de précurseurs.....	22
1.4.1 Précurseurs d'origine synthétique.....	23
1.4.2 Précurseurs d'origine cellulosique.....	26
1.5 Utilisations usuelles des FCA.....	29
1.5.1 Traitement de l'eau .....	30
1.5.2 Traitement de l'air.....	32
<b>2 Réactions de glycosylation</b> .....	36
2.1 Réactions de O-glycosylation .....	36
2.1.1 Méthode de Fischer.....	37
2.1.2 Méthodes stoechiométriques.....	37
2.2 Réactions de N-glycosylation : synthèses de nucléosides.....	39
<b>Chapitre 2 RESULTATS ET DISCUSSION</b> .....	44
<b>1 Caractérisation de la FCA</b> .....	46
1.1 Caractérisation structurale.....	46
1.1.1 Caractérisation par Microscopie Electronique à Balayage.....	46
1.1.2 Détermination de la texture de la FCA.....	50
1.2 Mise en évidence des propriétés acides .....	54
1.2.1 Méthode chimique (méthode de Boehm).....	54
1.2.2 Spectroscopie Infra-Rouge.....	56

1.2.3	<i>Analyse élémentaire</i> .....	57
2	<i>Etudes de synthèses sans solvant en présence de FCA</i> .....	58
2.1	Etudes de réactions de O-glycosylation induites par les FCA en présence d'alcools liquides .....	58
2.1.1	<i>Méthode de Fischer</i> .....	58
2.1.2	<i>Méthode du glycosyle acétylé</i> .....	59
2.2	Etudes de réactions de O-glycosylation en présence d'alcools solides et d'un glycosyle acétylé .....	61
2.2.1	<i>Alcools à longues chaînes</i> .....	61
2.2.2	<i>Alcools complexes</i> .....	62
2.2.3	<i>Phénols</i> .....	62
2.3	Etudes de réactions de O-glycosylation induites par les FCA en présence de stérols .....	63
2.3.1	<i>Les glycosides stéroïdiques ou triterpéniques : état de la question</i> .....	63
2.3.2	<i>Réactions classiques de O-glycosylation de stérols</i> .....	66
2.3.3	<i>Etude des différents paramètres utilisés du système glucide/stérol/FCA</i> .....	69
2.4	Synthèse d'analogues de nucléosides en présence de FCA .....	94
2.4.1	<i>Réactions de N-glycosylations induites par les FCA</i> .....	94
2.4.2	<i>Synthèse en présence d'un dérivé de la thymine portant un bras hydroxylé à deux carbones (O-glycosylation)</i> .....	97
3	<i>Bilan</i> .....	99
4	<i>Utilisation des FCA en synthèse organique : interprétation des résultats</i> .....	101
4.1	Utilisation de la FCA en synthèse .....	101
4.2	Utilisation de réactifs liquides en présence de FCA .....	102
4.3	Utilisation de réactifs solides en présence de FCA .....	103
4.4	Mécanisme réactionnel hypothétique .....	105
	<b>CONCLUSION</b> .....	108
	<b>PARTIE EXPERIMENTALE</b> .....	112
1	<i>Réactifs et solvants</i> .....	114
1.1	Réactifs .....	114
1.2	Solvants .....	115
1.3	La Fibre de Carbone Activé .....	116
2	<i>Chromatographie</i> .....	117
2.1	Chromatographie analytique .....	117



2.2	Chromatographie préparative .....	117
<b>3</b>	<b><i>Mesures physiques</i></b> .....	118
3.1	Température de fusion .....	118
3.2	Analyses élémentaires.....	118
3.3	Spectroscopie Infra-Rouge .....	118
3.4	Spectroscopie Ultra Violet Visible .....	118
3.5	Spectroscopie RMN.....	119
3.6	Spectroscopie de Masse de Haute Résolution (HRMS) .....	119
3.7	Microscopie Electronique à Balayage (MEB) .....	119
3.8	Isothermes d'adsorption-désorption et analyses BET .....	119
3.9	Dosage de Boehm.....	119
<b>4</b>	<b><i>Synthèses de O- et N-glycosides</i></b> .....	121
<b>ANNEXES</b> .....		132
<b>1</b>	<b><i>L'irradiation micro-onde : Etat de la question</i></b> .....	134
<b>2</b>	<b><i>Synthèses de porphyrines</i></b> .....	136
2.1	Les porphyrines : état de la question .....	136
2.2	Synthèses de porphyrines en présence de FCA.....	138



---

# ***INTRODUCTION GENERALE***

---



Les Fibres de Carbone Activé (FCA) constituent une nouvelle forme de charbon actif aux propriétés adsorbantes beaucoup plus intéressantes que celles des charbons actifs en grains. Leur capacité remarquable d'adsorption provient entre autre de leur surface spécifique élevée (500-2000 m<sup>2</sup>/g) associée à une structure largement microporeuse. Elles trouvent ainsi une utilisation dans des domaines variés tels que le traitement de l'eau (piégeage de métaux lourds, activité bactéricide, ...), le traitement de l'air (masques à gaz, conversion du dioxyde de soufre, ...), ou même en tant que support catalytique de métaux lors de l'élimination de gaz toxiques. De plus, la présence de nombreuses fonctions oxygénées de surface formées au cours de leur fabrication, peut leur conférer un fort caractère acide. Toutes ces caractéristiques font des FCA des matériaux aux propriétés physico-chimiques intéressantes. A notre connaissance, il n'existe pas dans la littérature de synthèses organiques catalysées par les FCA. Compte tenu de leurs caractéristiques physiques intéressantes (aire spécifique élevée, microporosité développée,...), et leur caractère acide prononcé, nous nous sommes demandé si elles ne pouvaient pas être utilisées en tant que catalyseurs acides. En effet, l'utilisation de tels catalyseurs représente une stratégie intéressante pour la modification de produits naturels en raison de leur toxicité relativement faible. Leur potentiel en tant que catalyseur solide a été mis en évidence pour la première fois dans notre laboratoire, en particulier pour les réactions de glycosylation. Ces dernières se déroulent classiquement en présence de catalyseurs métalliques acides ou basiques (acide de Lewis, résines...), mais le protocole d'utilisation reste contraignant car il nécessite de nombreuses étapes de purification, et ces catalyseurs constituent une source de pollution. Le développement de nouvelles voies de synthèses plus respectueuses de l'environnement reste donc nécessaire pour de telles synthèses.

Dans le présent travail nous présentons la mise au point d'un nouveau système de glycosylation qui associe en absence de solvant un glucide en présence de FCA. Nous nous proposons d'appliquer ces réactions à l'élaboration de substances naturelles ou de leurs analogues portant des liaisons O- ou N- glycosylées telles que les saponines ou les nucléosides.



---

**Chapitre 1 :**

***LES FIBRES DE CARBONE ACTIVE (FCA)  
ET LES REACTIONS DE GLYCOSYLATION  
ETAT DE LA QUESTION***

---





# 1 Les Fibres de Carbone Activé (FCA)

---

Les Fibres de Carbone Activé (FCA) sont apparues dans les années 1970.<sup>1</sup> Elles constituent une nouvelle forme de matériau carboné poreux présentant de nombreux avantages par rapport aux charbons actifs en grains.<sup>2</sup> Leur surface spécifique élevée (500-2000 m<sup>2</sup>/g), associée à leur microporosité très développée, confèrent aux FCA une grande capacité à adsorber les molécules organiques.<sup>3</sup> Elles sont capables de piéger un large spectre de polluants allant des composés organiques volatils aux substances toxiques non biodégradables (pesticides, détergents,...).<sup>4</sup> Toutes ces caractéristiques font des FCA des matériaux aux propriétés adsorbantes et catalytiques intéressantes.

## 1.1 Préparation des fibres de carbone activé

Les FCA sont obtenues à partir de précurseurs d'origine naturelle (coton, viscose,...) ou synthétique (polyacrylonitrile (PAN), fibres aramides (Kevlar<sup>®</sup>, Nomex<sup>®</sup>, ...) )<sup>5</sup> comportant déjà une part importante de carbone. Leur fabrication peut se faire de deux façons, soit par la voie I où l'étape de carbonisation précède celle de l'activation (activation physique), soit par la voie II où la carbonisation et l'activation se font simultanément (activation chimique). Le mode de préparation classique des FCA est représenté sur la figure 1.

---

<sup>1</sup> Economy J., Lin R. Y., *US Patent*, 3769144, 1973.

<sup>2</sup> a - Wang Y. L., Wan Y. Z., Dong X. H., Cheng G. X., Tao H. M., Wen T. Y., *Carbon*, **36**, 1998, 1567-1571.

b - Ryu Z., Zheng J., Wang M., Zhang B., *Carbon*, **37**, 1999, 1257-1264.

c - Ryu Y. -K., Kim K. -L., Lee C. -H., *Ind. Eng. Chem.*, **39**, 2000, 2510-2518.

<sup>3</sup> Economy J., Lin R. Y., *Appl. Polym. Symp.*, **29**, 1976, 199-211.

<sup>4</sup> Brasquet C., *Carbon*, **38**, 2000, 407-422.

<sup>5</sup> Suzuki M., *Wat. Sci. Tech.*, **23**, 1991, 1649-1658.

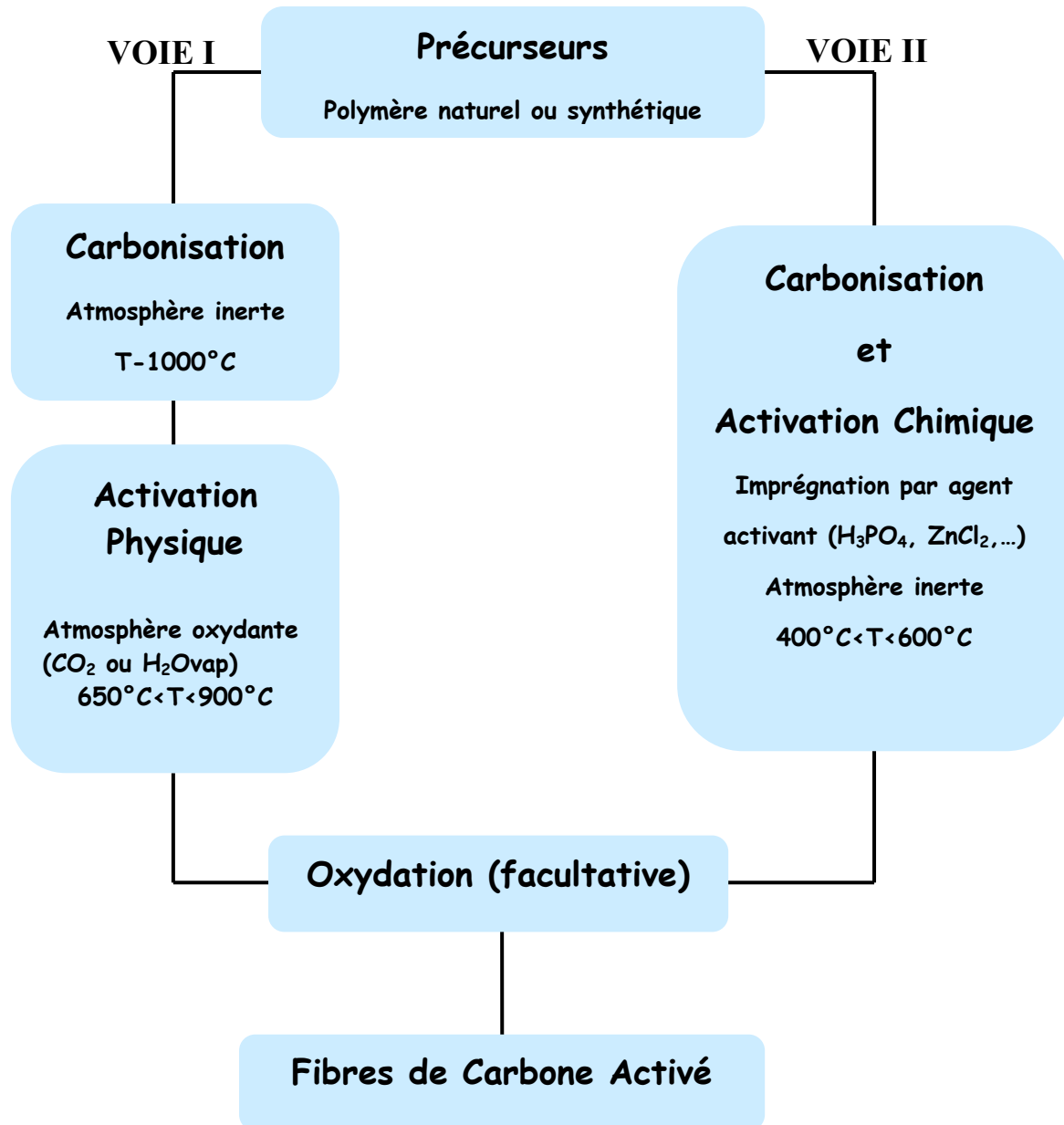


Figure 1 : Représentation schématique de la fabrication classique des FCA

### 1.1.1 Principales voies de fabrication des FCA

Au cours de la fabrication des FCA, les polymères constituant les précurseurs subissent deux traitements : la carbonisation et l'activation (physique ou chimique).<sup>6</sup>

<sup>6</sup> Osmond N. M., *Adsorption Science & Technology*, **18**, 2000, 529-539.

La carbonisation (ou pyrolyse) transforme le polymère de départ en matériau carboné par décomposition thermique à haute température (1000°C) et sous atmosphère inerte.<sup>7</sup> Au cours de cette étape, plusieurs réactions sont observées au niveau du précurseur :

- une réaction de déshydratation intramoléculaire pour des températures inférieures à 260°C ; au cours de cette réaction, il y a formation de liaisons carbonyle (C=O) et de liaisons insaturées (C=C),
- une réaction de dépolymérisation du précurseur pour des températures comprises entre 240°C et 300°C ; il se produit alors des réactions de coupures du réseau polymérique avec formation de composés volatils tels que le monoxyde de carbone et le dioxyde de carbone<sup>8</sup>,
- une réaction d'aromatisation de type Diels-Alder pour des températures supérieures à 400°C ; cette étape permet d'aboutir aux couches de types graphitiques. Il y a contraction du polymère avec formation de la structure poreuse qui sera développée lors de l'étape d'activation.

Au cours de la carbonisation, les atomes de carbone se réarrangent de façon aléatoire pour former des cycles aromatiques. Cet arrangement entraîne la formation entre les feuillets d'interstices, également appelés pores.<sup>9</sup> Les propriétés du résidu carboné obtenu après carbonisation diffèrent selon divers paramètres tels que la nature et les propriétés physiques du précurseur, le taux de chauffage et la température finale. Le matériau carboné issu de la carbonisation n'est que faiblement poreux. Il subit alors une étape d'activation qui va développer sa structure poreuse et rendre sa surface plus réactive. Les rendements de carbonisation sont en général peu élevés pour des précurseurs cellulosiques car la perte de masse est importante. Néanmoins, une étape de préoxydation avec l'air du précurseur peut permettre d'augmenter ces rendements.

L'étape d'activation permet de générer une microstructure poreuse, et d'augmenter l'accessibilité à la structure interne, ainsi que de créer de nouveaux pores et d'élargir le

---

<sup>7</sup> Economy J., Lin R. Y., *Appl. Polym. Symp.*, **29**, 1976, 199-211.

<sup>8</sup> a - Osmond N. M., *Ads. Sci. Technol.*, **18**, 2000, 529-539.

b - Wigmans T., *Carbon*, **27**, 1989, 13-22.

<sup>9</sup> Bansal R. C., Bonnet J. B., Stoeckli F., *Active carbon*, New-York: Marcel Dekker Inc., 1988.

diamètre de ceux déjà créés lors de la carbonisation.<sup>10</sup> L'oxydation des atomes de carbone des cycles aromatiques produit des sites actifs (fonctions oxydées en surface)<sup>11</sup> et des pores de diamètre important. Il existe deux modes d'activation : l'activation physique (voie I) et l'activation chimique (voie II).

#### **1.1.1.1 L'activation physique (voie I)**

L'activation physique s'effectue entre 650°C et 900°C, sous atmosphère oxydante (dioxyde de carbone, vapeur d'eau, ou un mélange des deux).<sup>12</sup> En fonction du gaz oxydant utilisé, la structure poreuse de la FCA obtenue peut différer<sup>13</sup>, par exemple, l'utilisation du dioxyde de carbone comme agent oxydant favorise le développement de la microporosité alors que la vapeur d'eau favorise une porosité aux dimensions plus larges.<sup>14</sup>

La température de gazéification influence le développement de la porosité. En effet, à basse température le développement de la microporosité sera favorisé au détriment de celui de la mésoporosité, tandis que pour de hautes températures on obtient une proportion plus grande de larges pores (mésopores). Plusieurs facteurs influencent cette étape de gazéification, et donc les caractéristiques finales des FCA, comme la présence d'impuretés inorganiques, la concentration en sites actifs de surface, la cristallinité et la structure du résidu carboné obtenu après pyrolyse.

Dans certains cas la carbonisation du précurseur entraîne une importante perte de masse (plus de 80% par rapport au poids originel pour la viscosse rayonne) et une perte

---

<sup>10</sup> a - Capon A., *6th London Int. Carbon Graphite Conference*, Society of Chemical Industry, London, 1982.

b - Carrott P.J.M., Freeman J. J., *Carbon*, **29**, 1991, 499-506.

c - Alcaniz-Monge J., De La Casa-Lillo M. A., Cazorla-Amoros D., Linares-Solano A., *Carbon*, **35**, 1997, 291-297.

<sup>11</sup> Mangun C. L., Benak K. R., Daley M. A., Economy J., *Chemistry of Materials*, **11**, 1999, 3476-3483.

<sup>12</sup> Molina-Sabio M., Gonzalez M. T., Rodriguez-Reinoso F., Sepulveda-Escribano A., *Carbon*, **34**, 1996, 505-509.

<sup>13</sup> Cazorla-Amoros D., Salinas-Martinez C., Alcaniz-Monge J., Gardner M., North A., Dore J., *Carbon*, **36**, 1998, 309-312.

<sup>14</sup> Alcaniz-Monge J., Cazorla-Amoros J., Linares-Solano D., Yoshida S., Oya A., *Carbon*, **33**, 1995, 1085-1090.

considérable de flexibilité et de résistance.<sup>15</sup> Il est alors possible d'utiliser une méthode alternative, l'activation chimique, afin de limiter ces effets négatifs.

### **1.1.1.2 L'activation chimique (voie II)**

Contrairement à l'activation physique, l'activation chimique s'effectue en même temps que la carbonisation sous atmosphère inerte entre 400°C et 600°C, après imprégnation du précurseur par un agent activant tel qu'un acide de Lewis (ZnCl<sub>2</sub>, AlCl<sub>3</sub>, ...), l'acide phosphorique, ou même des carbonates de métaux alcalins.<sup>16</sup> Après réaction, le matériau est lavé abondamment à l'eau afin d'éliminer de la fibre toute trace d'agent chimique restant. Le traitement des précurseurs par cet agent activant améliore le développement de la structure poreuse.

Dans le cas de la viscose rayonne (ou cellulose régénérée) l'imprégnation par des agents chimiques entraîne plusieurs réactions venant contrebalancer la pyrolyse, et permet entre autre d'éviter la perte de masse trop importante observée lors de l'activation physique.<sup>17</sup> De plus, les FCA obtenues par ce procédé sont plus résistantes et avec une porosité mieux développée. En effet, avec l'acide phosphorique, la microporosité de la fibre sera prédominante, surtout pour de fortes concentrations en agent activant.<sup>18</sup>

### **1.1.2 Oxydation**

Une étape d'oxydation peut avoir lieu après l'étape d'activation, et mène à la modification de la porosité ou des fonctions de surface des FCA. Elle peut se faire soit par des agents oxydants en solution (eau oxygénée, acide nitrique, ou peroxydisulfate d'ammonium, ...) ou gazeux (air, vapeur d'eau, ou dioxyde de carbone).<sup>19</sup> Cette étape permet d'introduire des fonctions acides de surface (acides carboxyliques, quinones, lactone et hydroxyphénol), mais aussi des fonctions basiques ou neutres, et même de modifier la structure poreuse de la

---

<sup>15</sup> Pastor A. C., Rodriguez-Reinoso F., Marsh H., Martinez M. A., *Carbon*, **37**, 1999, 1275-1283.

<sup>16</sup> a - Wigmans T., *Carbon*, **27**, 1989, 13-22.

b - Ryu Y. -K., Kim K. -L., Lee C. -H., *Ind. Eng. Chem.*, **39**, 2000, 2510-2518.

<sup>17</sup> Freeman J. J., Gimblett F. G. R., Roberts R. A., Sing K. S. W., *Carbon*, **26**, 1988, 7-11.

<sup>18</sup> Fu R., Liu L., Huang W., Sun P., *Journal of Applied Polymer Science*, **87**, 2003, 2253-2261.

<sup>19</sup> Pradhan B. K., Sandle N. K., *Carbon*, **37**, 1999, 1323-1332.

FCA tout en retenant la microporosité des fibres. L'oxydation de la FCA en phase gazeuse s'effectue sous flux oxydant à 400°C environ et permet de développer le volume poreux de la FCA, tandis que l'oxydation en phase aqueuse s'effectue à température ambiante en imprégnant la FCA par l'agent oxydant pendant différents temps et développe plutôt l'acidité de surface. Les processus d'oxydation permettent d'augmenter le contenu en oxygène en diminuant la densité électronique, ce qui décroît la basicité à la surface de la fibre.<sup>20</sup>

## 1.2 Détermination de la texture de la FCA

La texture d'un solide est définie par la surface spécifique et la structure poreuse.<sup>21</sup> La porosité des FCA dépend notamment de la méthode d'activation et du précurseur utilisé. On détermine le type de pore par rapport à la classification en taille établie par Dubinin<sup>22</sup>, ce qui permet de distinguer trois catégories de pores classés selon leur diamètre : les macropores, les mésopores et les micropores (figure 2). Les micropores peuvent quand à eux être divisés en trois sous catégories au niveau des FCA.<sup>23</sup>

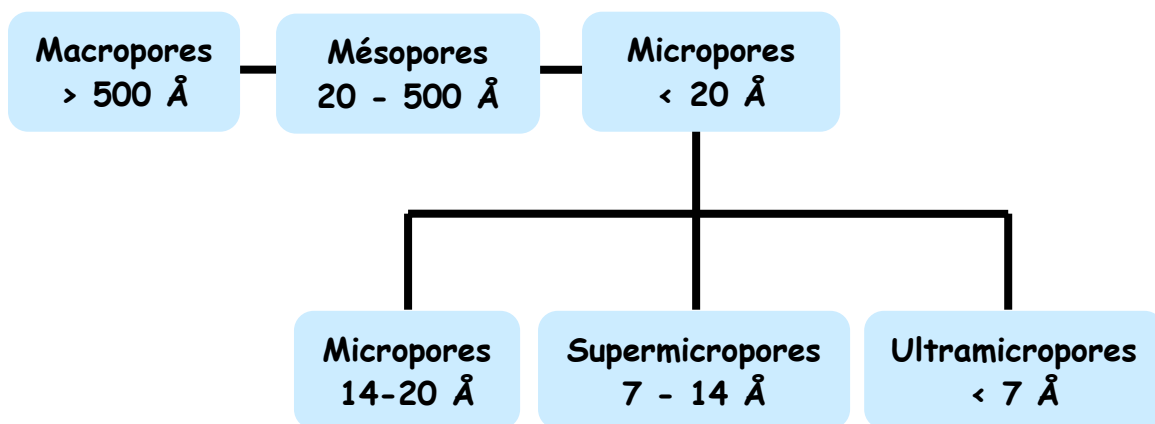


Figure 2: Classification en taille de pores

<sup>20</sup> Mangun C. L., Benak K. R., Daley M. A., Economy J., *Chem. Mater.*, **11**, 1999, 3476-3483.

<sup>21</sup> Rodriguez-Reinoso F., Molina-Sabio M., *Advances in Colloid and Interface Science*, **76-77**, 1998, 271-294.

<sup>22</sup> Dubinin M. M., *Chemistry and Physics Carbon*, **2**, 1966, 51-120.

<sup>23</sup> Ryu Y. -K., Kim K. -L., Lee C. -H., *Ind. Eng. Chem.*, **39**, 2000, 2510-2518.

Les charbons actifs en grains (CAG) possèdent à la fois des micropores, des mésopores et des macropores. Leur structure poreuse est hétérogène<sup>24</sup>, tandis que les FCA ont une structure poreuse homogène largement microporeuse (figure 3). Néanmoins, des mésopores orientés parallèlement à l'axe de la fibre sont présents au niveau des FCA mais ils ne pénètrent dans la fibre que sur une profondeur maximale de 60 nm.

Les micropores contenus dans les FCA sont connectés directement à la surface externe des fibres<sup>25</sup>, d'où une diminution de la résistance au transfert de masse ce qui confère aux FCA une affinité pour l'adsorption de micropolluants. La porosité des résidus issus de cellulose est fonction du degré de cristallinité et du caractère amorphe du précurseur de départ : plus le précurseur est cristallin, plus la FCA obtenue sera microporeuse, c'est le cas notamment pour la viscose rayonne.

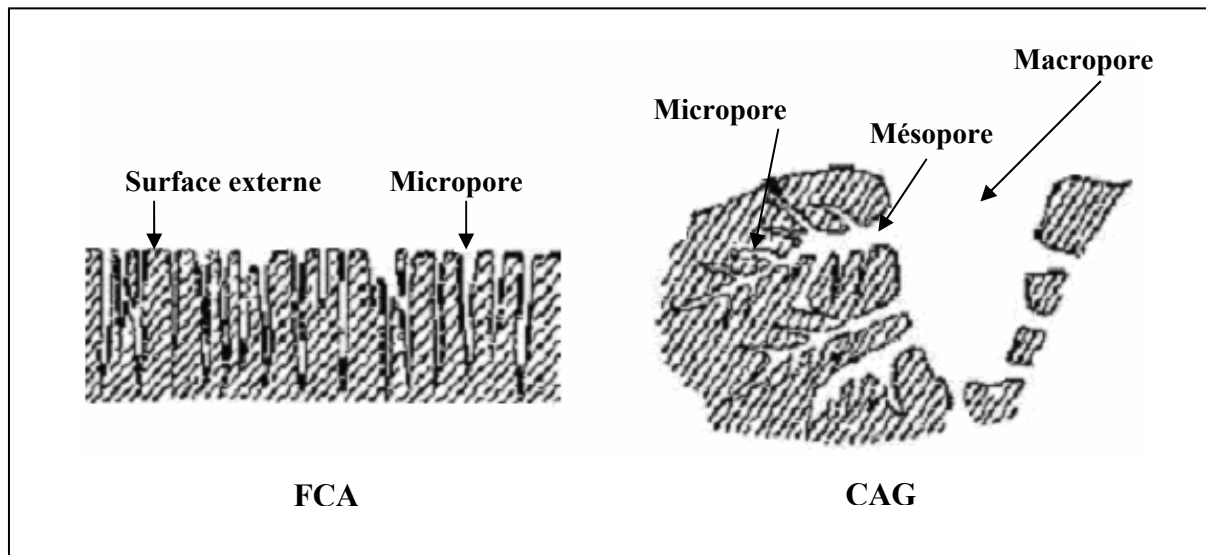


Figure 3 : Représentation schématique de la structure poreuse des FCA et des CAG<sup>26</sup>

La distribution poreuse peut être ajustée pendant la fabrication lors du traitement (l'utilisation du CO<sub>2</sub> comme gaz oxydant développera la microporosité contrairement à la vapeur d'eau qui permettra le développement de plus larges pores), ou par modification après fabrication de la FCA, ou même par imprégnation avant activation (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> favorise le développement de la microporosité, tandis que Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> favorise la formation de mésopores).

<sup>24</sup> Li P., Quinlivan P. A., Knoppe D. R. U., *Carbon*, **40**, 2002, 2085-2100.

<sup>25</sup> Huttepain M., Oberlin A., *Carbon*, **28**, 1990, 103-111.

<sup>26</sup> Matatov-Meytal Y., Sheintuch M., *Appl. Catal. : A General*, **23**, 2002, 1-16.

L'évolution de la structure poreuse pendant l'étape d'activation est fortement dépendante des changements se produisant lors de la montée en température et des différences de température au cours de la pyrolyse et de l'activation.

La structure poreuse des FCA est déterminée par différentes méthodes d'adsorption physique.<sup>27</sup> La surface spécifique représente la surface totale par unité de masse du produit accessible aux atomes et aux molécules, y compris la surface des pores ouverts. La surface spécifique élevée des FCA (de 500 à 2000 m<sup>2</sup>/g) provient de la structure microporeuse très développée de ces fibres. Elle peut être déterminée expérimentalement par adsorption physique d'un gaz à basse température selon la méthode de Brunauer, Emmett et Teller (B.E.T.).<sup>28</sup> Cette méthode repose sur les phénomènes d'adsorption résultant de l'attraction de molécules de gaz à la surface du solide. Le phénomène d'adsorption atteint rapidement un équilibre, mais dans le cas des FCA (solides microporeux) cet équilibre peut se prolonger sur des temps très longs car la taille des micropores est du même ordre de grandeur que celui des molécules de gaz.<sup>29</sup> Tous ces paramètres peuvent être déterminés à partir des isothermes d'adsorption et de désorption d'un gaz sur ce solide.<sup>30</sup>

### **1.2.1 Isotherme d'adsorption**

L'isotherme d'adsorption, d'équation  $V_{ads} = f(p/p_0)$ , est obtenu en mesurant les quantités volumiques de gaz adsorbé ( $V_{ads}$ ) pour des valeurs croissantes de la pression relative représentée par  $p/p_0$ ,  $p$  étant la pression d'équilibre et  $p_0$  la pression de vapeur saturante du gaz à la température considérée. Le phénomène d'adsorption résulte de l'attraction des molécules de gaz à la surface du solide. Ces forces d'adsorption peuvent être d'origine physique (physisorption) ou chimique (chimisorption), mais dans notre étude, nous ne tiendrons compte que du phénomène de physisorption. Dans la plupart des cas, le gaz étudié est l'azote, et la température est celle d'ébullition de l'azote liquide (77 K). Les isothermes d'adsorption physique d'un gaz sur un solide peuvent être classées en cinq catégories selon la « classification de Brunauer, L. Deming, W. Deming et Teller » appelée couramment

---

<sup>27</sup> Ryu Z. Y., *Journal of colloid and interface science*, **230**, 2000, 312-319.

<sup>28</sup> Brunauer S., Emmett P. H., Teller E. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **60**, 1938, 309-319.

<sup>29</sup> a - Freeman J. J., Tomlinson J. B., Sing K. S. W., Theecharis C. R., *Carbon*, **31**, 1993, 865-869.

b - Freeman J. J., Tomlinson J. B., Sing K. S. W., Theecharis C. R., *Carbon*, **33**, 1995, 795-799.

<sup>30</sup> Lecloux A., "*Mémoires Société Royale des Sciences de Liège*", Tome **I**, Fasc. 4, 1971, 169-209.



"classification BDDT" (figure 4).<sup>31</sup> Ces différentes formes d'isothermes sont caractéristiques de la texture du solide examiné, et l'allure de ces courbes permet de définir le type de porosité présente au niveau de l'échantillon analysé.

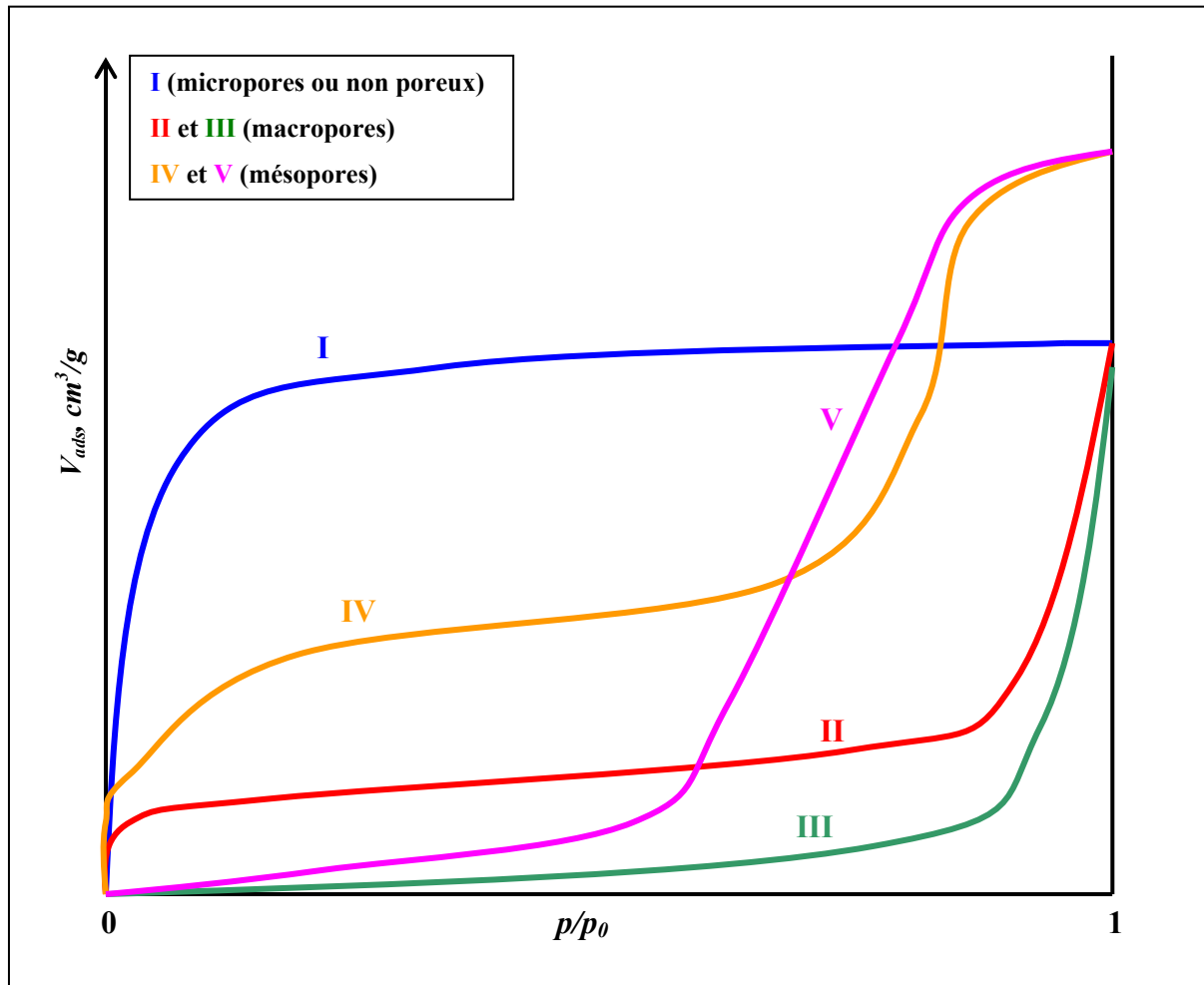


Figure 4 : Représentation des cinq types d'isothermes d'adsorption physique selon Brunauer  
( $V_{ads}$  = Volume d'azote adsorbé,  $p/p_0$  = Pression relative)

Les isothermes de type I correspondent à des solides non poreux ou entièrement microporeux, c'est-à-dire possédant des pores de diamètres inférieurs à 20 Å. En effet, cette isotherme est caractéristique d'une adsorption en monocouche, ou d'un remplissage des micropores avec saturation une fois le volume disponible entièrement rempli.

<sup>31</sup> Brunauer S., Deming L., Deming W., Teller E. J., *Journal of the American Chemical Society*, **62**, 1940, 1723-1732.

Les isothermes de type II et III correspondent à des solides possédant des pores de diamètres supérieurs à 500 Å (macropores). Ces courbes peuvent faire état d'une adsorption multicouche sur des surfaces ouvertes.

Les isothermes de type IV et V correspondent à des solides possédant des pores de diamètres compris entre 20 et 500 Å (mésopores). L'isotherme de type IV peut résulter de la combinaison des isothermes I et V.

### **1.2.2 Isotherme de désorption**

Après avoir atteint la saturation ( $p/p_0=1$ ), en déterminant les quantités de vapeur restant adsorbée sur le solide pour les valeurs de pressions relatives ( $p/p_0$ ) décroissantes, on peut obtenir l'isotherme de désorption. La désorption est le mouvement des molécules de gaz s'éloignant de la surface du solide, donc la diminution de la concentration des molécules de gaz à la surface par rapport à la concentration totale du gaz. Souvent l'isotherme de désorption ne coïncide pas avec l'isotherme d'adsorption. Il y a alors apparition d'un phénomène d'hystérésis : la quantité de vapeur restant adsorbée lors de la désorption pour une valeur  $p/p_0$  donnée est supérieure à celle retenue lors de l'adsorption à la même pression. Ce phénomène est toujours observé dans le cas des isothermes IV et V, et quelquefois pour les isothermes II et III. Les différents types d'hystérésis classiquement obtenus ont été classés par DeBOER<sup>32</sup> et sont représentés sur la figure 5. En fonction du type d'hystérésis obtenu, on peut déterminer la forme des pores du solide analysé.

---

<sup>32</sup> DeBoer J. H., Lippens B. C., *Journal of Catalysis*, **3**, 1964, 38-43.

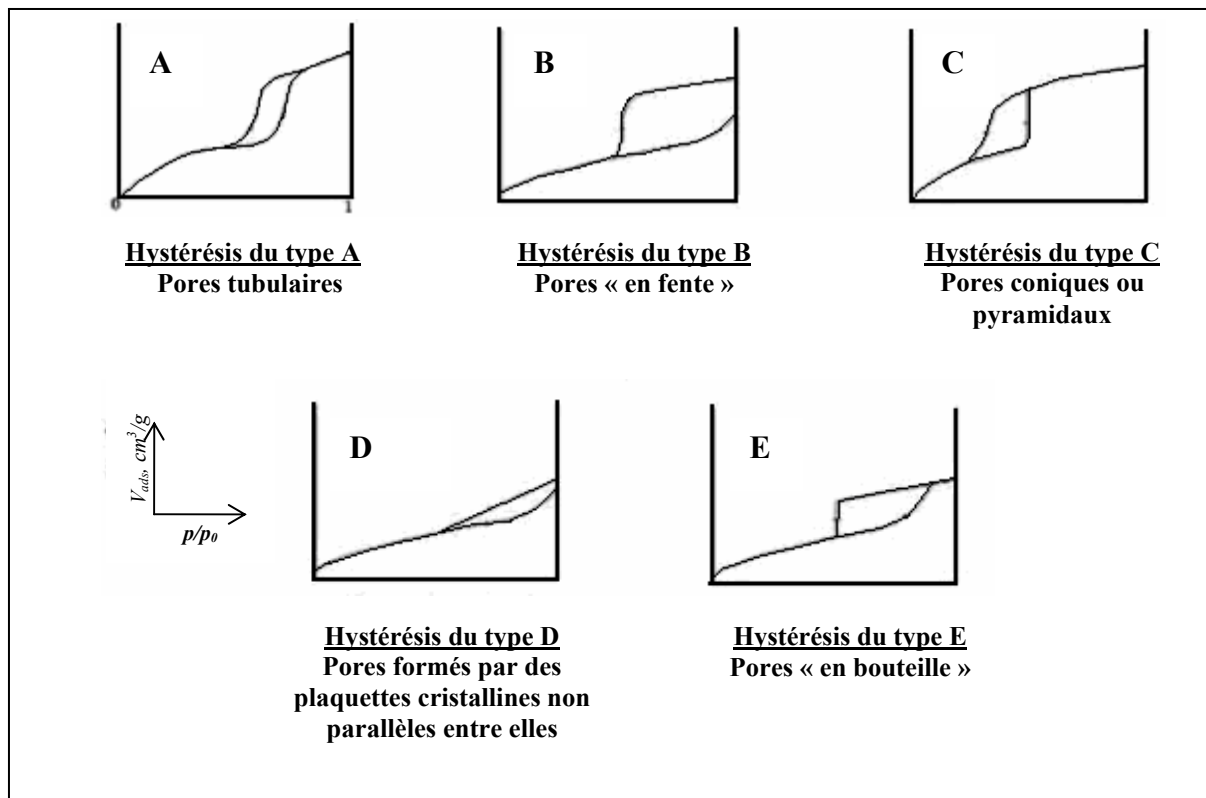


Figure 5 : Classification selon deBoer des cinq types d'hystérésis

L'absence d'hystérésis indique que soit le solide ne contient que des micropores, soit que les pores présents sont tubulaires fermés à une extrémité.

### 1.2.3 Détermination de la surface spécifique des FCA selon la théorie de Brunauer, Emmett et Teller

La surface spécifique représente la surface totale par unité de masse du produit accessible aux atomes et aux molécules, y compris la surface des pores ouverts. Elle peut être déterminée expérimentalement par adsorption physique d'un gaz à basse température. Ce type de procédé repose sur les travaux de BRUNAUER, EMMETT et TELLER (1938) qui ont proposé une théorie sur l'adsorption physique reposant sur plusieurs hypothèses:

- La surface est homogène, tous les sites possédant la même énergie, une molécule s'adsorbe par site et il n'y a aucune interaction entre elles.
- L'adsorption se fait en plusieurs couches, les molécules de la première couche servant de site d'adsorption pour celles de la deuxième.

- Existence d'un équilibre permanent entre le nombre de molécules qui s'adsorbent à la surface et celles qui s'en désorbent.

L'équation qui en découle (équation B.E.T.) est la suivante:

$$\boxed{\frac{p}{V_{ads}(p_0 - p)} = \frac{1}{v_m \cdot c} + \frac{c-1}{v_m \cdot c} \cdot \frac{p}{p_0}} \quad (1)$$

avec  $V_{ads}$ : volume de vapeur adsorbée par gramme de solide sous la pression  $p$

$p_0$ : pression de vapeur saturante du gaz adsorbé à la température d'expérience

$v_m$ : volume de vapeur nécessaire pour recouvrir entièrement la surface du solide d'une couche monomoléculaire d'adsorbant

$c$  : constante caractéristique du système gaz-solide avec  $c = e^{\frac{E_1 - E_L}{R \cdot T}}$

$E_1$ : chaleur différentielle d'adsorption des molécules à la surface du solide

$E_L$ : chaleur latente de liquéfaction de la vapeur à la température considérée

$R$ : constante des gaz parfaits

$T$ : température absolue

Suivant les valeurs de  $c$  et de  $v_m$  introduites, on obtient les isothermes d'adsorption. Néanmoins, l'équation BET n'est généralement applicable que sur un certain domaine de pressions relatives (entre 0.05 et 0.1) où les courbes théoriques et pratiques concordent (car la théorie BET ne tient pas compte de l'hétérogénéité du solide).

D'après la relation (1), on reporte graphiquement les valeurs de  $\left( \frac{p}{V_{ads}(p_0 - p)} \right)$  en fonction de  $p/p_0$ . On obtient une droite du type  $y = \alpha \cdot x + \beta$ , avec  $\alpha = \frac{c-1}{v_m \cdot c}$  et  $\beta = \frac{1}{v_m \cdot c}$ . On peut alors déterminer à partir de la pente et de l'ordonnée à l'origine de cette droite  $v_m$  et  $c$  ( $v_m = \frac{1}{\alpha + \beta}$  et  $c = \frac{1}{\beta \cdot v_m}$ ). Connaissant  $v_m$ , on peut alors déterminer la surface spécifique

$S_{BET}$  avec la relation (2):

$$\boxed{S_{BET} = \sigma \cdot \frac{v_m \cdot N}{V_M}} \quad (2)$$

Avec  $\sigma$ : surface occupée par une molécule de vapeur

N: Nombre d'Avogadro ( $6.025 \cdot 10^{23} \cdot \text{mol}^{-1}$ )

$V_M$ : volume molaire (22.4 L/mole pour les gaz parfaits)

Si le gaz utilisé est l'azote, à 77K,  $\sigma = 16.2 \text{ \AA}^2$ ,  $v_M = 22414 \text{ cm}^3/\text{mol}$ , et la relation devient  $S_{\text{BET}} = 4.37 \cdot v_m$ .

La porosité très développée et la présence de groupements fonctionnels de surface font des FCA des matériaux aux propriétés physiques très intéressantes.

### 1.3 Fonctions de surface

Les fonctions de surface sont introduites lors de l'étape d'activation, mais ils dépendent de la composition du précurseur et du mode d'activation. Lors de l'activation, des fonctions oxydées (sites actifs) se forment à la surface des fibres.<sup>33</sup> La composition de surface en sites actifs influence la capacité d'adsorption et le pouvoir catalytique de ces fibres.<sup>34</sup> Ces fonctions peuvent être de trois types : acides, basiques, ou neutres.<sup>35</sup>

Néanmoins, il y a une majorité de groupements acides qui prédominent à la surface des pores : ce sont surtout des fonctions acide carboxylique, lactone, phénol, et carbonyle. Pendant leur fabrication, puis leur stockage, les FCA sont en contact avec l'air ambiant. Les éléments hydrogène et oxygène sont alors fixés en surface, ce qui conduit à la formation de fonctions oxygénées. Les fonctions oxygénées de surface sont donc susceptibles d'être formées spontanément par contact avec l'air. Les charbons actifs peuvent présenter des valeurs de pH basique ou acide en solution aqueuse.<sup>36</sup> Les charbons possédant des groupements acides de surface ont des propriétés d'échange de cations, tandis que ceux possédant un caractère basique ont un pouvoir d'échange anionique.<sup>37</sup> Plusieurs structures de groupements fonctionnels oxygénés acides présents à la surface de ces fibres ont été mises en évidence (figure 6).

---

<sup>33</sup> Bansal R. C., Donnet J. B., Stoekli H. F., "Active Carbon", Marcel Dekker éd., New York, 1988.

<sup>34</sup> Dimotakis E., Cal M., Economy J., Rood M., Larson S., *Chemistry of materials*, **7**, 1995, 2269-2272.

<sup>35</sup> Domingo-Garcia M., Lopez-Garzon F. J., Perez-Mendoza M. J., *Journal of Colloid and Interface Science*, **248**, 2002, 116-122.

<sup>36</sup> Lahaye J., *Fuel*, **77**, 1998, 543-547.

<sup>37</sup> Puziy A. M., Poddubnaya O. I., Martinez-Alonso A., Suarez-Garcia F., Tascon J. M. D., *Carbon*, **40**, 2002, 1493-1505.

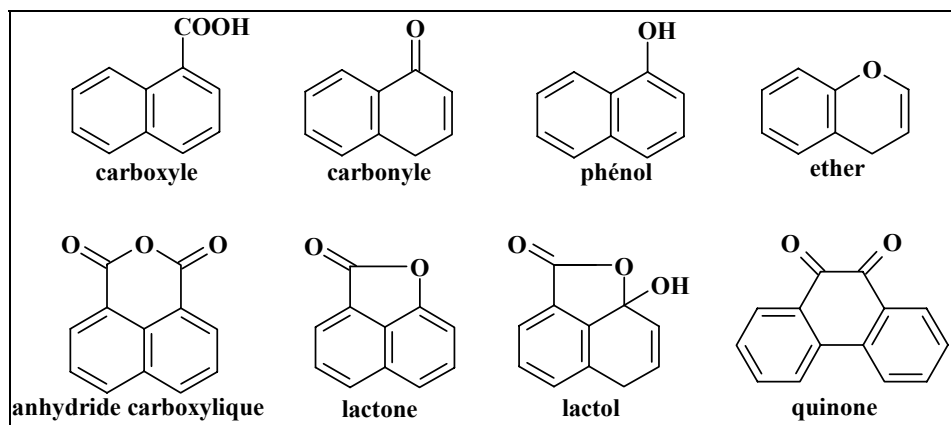


Figure 6 : Principales fonctions oxydées présentes au niveau des FCA

Le dosage des fonctions de surfaces acides des FCA peut être effectué selon la méthode de BOEHM (1966)<sup>38</sup> qui repose sur la force acido-basique des fonctions de surface. L'échantillon à étudier est mis en contact avec une solution de l'une des quatre bases de forces différentes :  $\text{HCO}_3\text{Na}$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaOH}$ , et  $\text{NaC}_2\text{H}_5\text{O}$ . On dose alors l'excès de base en retour par une solution d'acide chlorhydrique 0.1N. Ceci permet de classer les fonctions acides en quatre groupes de force décroissante selon la figure 7.

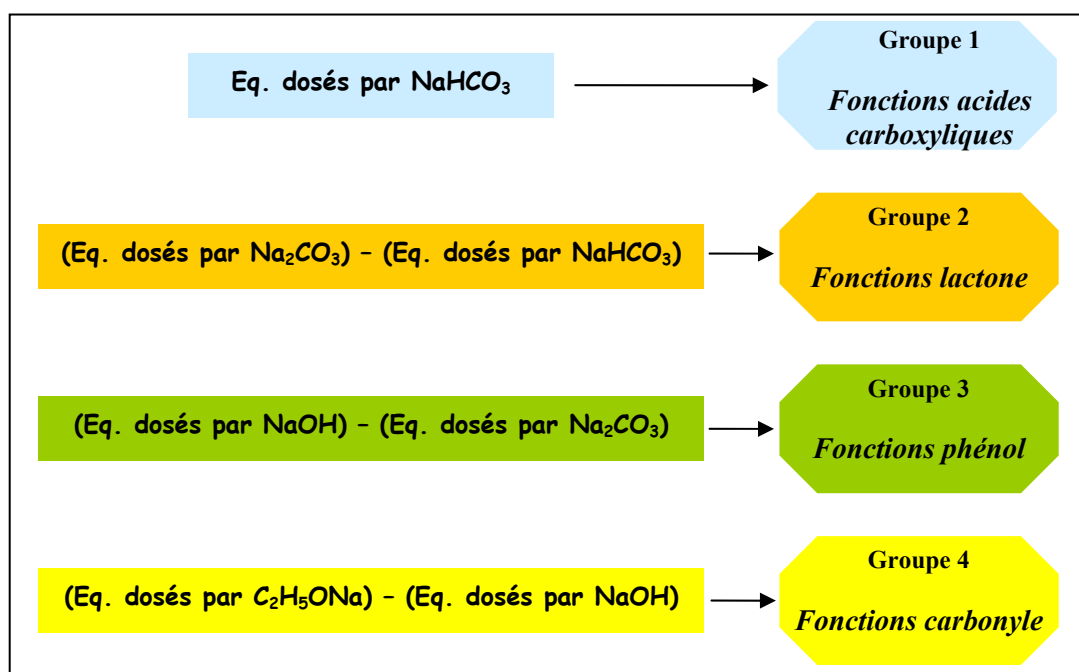


Figure 7 : Classification de Boehm

<sup>38</sup> Boehm H. P., *Adv. Catalysis*, **16**, 1966, 179-274.

En présence de molécules organiques, il y a deux grands types d'interactions qui rentrent en jeu, les interactions électroniques (interactions  $\pi$ - $\pi$ ,...) et les interactions avec les fonctions de surface présentes sur la fibre. La réactivité de surface peut être modifiée après synthèse en utilisant des réactifs chimiques (figure 8) tels que l'ammoniac, l'hydrogène, le chlore, des agents oxydants,...

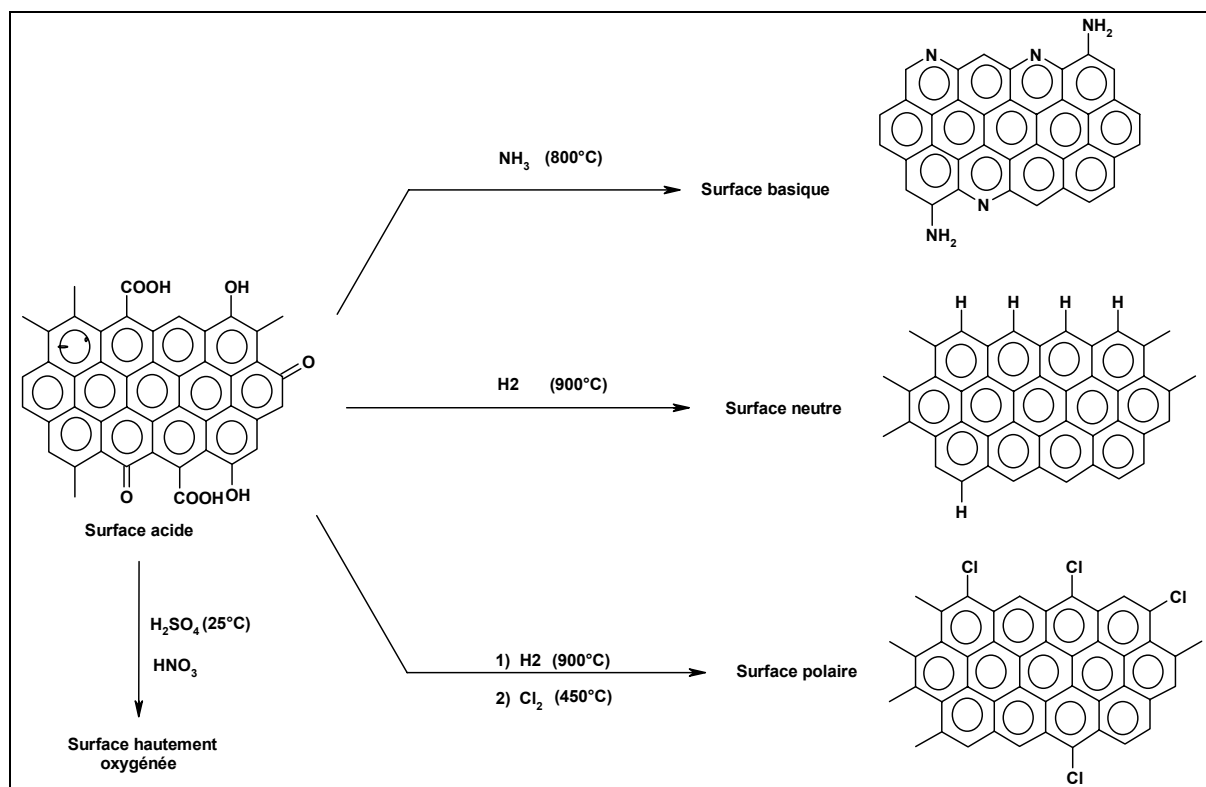


Figure 8 : Traitements des FCA et modifications chimiques de la réactivité de surface<sup>39</sup>

L'azote peut être introduit en surface par deux méthodes, soit par contact avec un réactif contenant de l'azote (l'ammoniac  $\text{NH}_3$  par exemple), ou soit en utilisant un précurseur contenant déjà une part importante d'azote.<sup>40</sup>

## 1.4 Différents types de précurseurs

Les caractéristiques des FCA diffèrent selon le précurseur et le mode de fabrication appliqué car les changements qui s'opèrent ne sont pas les mêmes d'un polymère à l'autre.

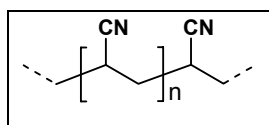
<sup>39</sup> Mangun C. L., Daley M. A., Economy J., "88<sup>th</sup> Annual Meeting", *Air & Waste Management Association*, San Antonio, Texas, 1995.

<sup>40</sup> Jansen R. J. J., Van Bekkum H., *Carbon*, **32**, 1994, 1507-1516.

### 1.4.1 Précurseurs d'origine synthétique

Les précurseurs d'origine synthétique les plus couramment utilisés sont le polyacrylonitrile (PAN), et les aramides (NOMEX<sup>®</sup> et KEVLAR<sup>®</sup>).

#### 1.4.1.1 Le polyacrylonitrile (PAN)



Il s'agit d'un polymère thermoplastique utilisé couramment comme fibre textile et comme précurseur pour fabriquer les fibres de carbone (FC). Le PAN, bien que coûteux, reste très utilisé dans la synthèse des FC et des FCA car ce type de précurseur est très riche en carbone, notamment par rapport aux précurseurs cellulosiques. Au cours de la fabrication des FCA à base de PAN, ces fibres subissent pendant la carbonisation une cyclisation dont les mécanismes sont reportés sur la figure 9.<sup>41</sup>

Les FCA fabriquées à partir de PAN possèdent des propriétés catalytiques et d'adsorption intéressantes<sup>42</sup>, ainsi qu'une structure poreuse très développée.<sup>43</sup>

---

<sup>41</sup> Sanchez-Soto P. J., Aviles M. A., DelRio J. C., Gines J. M., Pasara J., Perez-Rodriguez J. L., *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis*, **58-59**, 2001, 155-172.

<sup>42</sup> Donnet J. B., *Carbon*, **32**, 1994, 1305-1310.

<sup>43</sup> Ryu Z., Zheng J., Wang M., *Carbon*, **36**, 1998, 427-432.



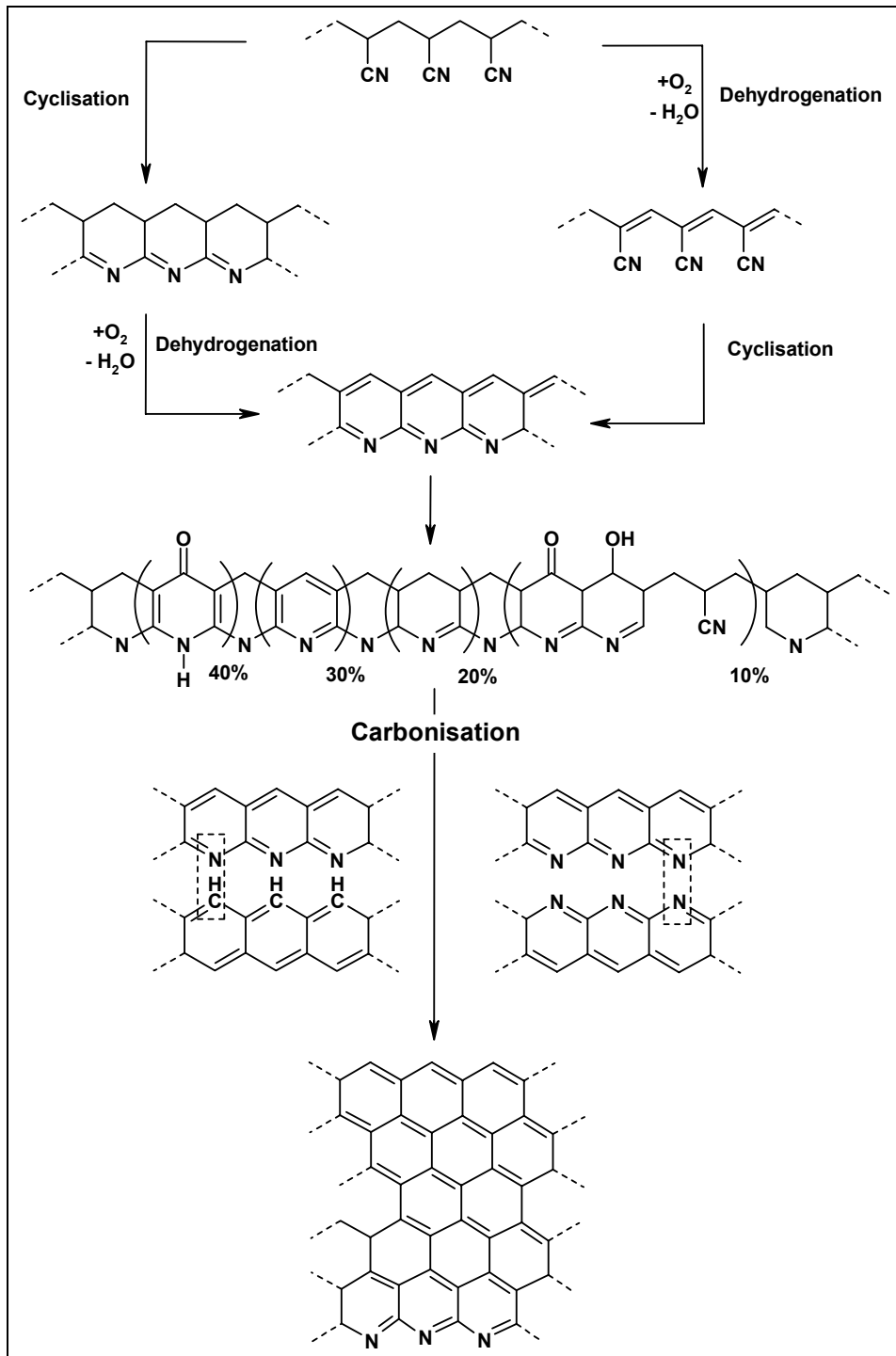
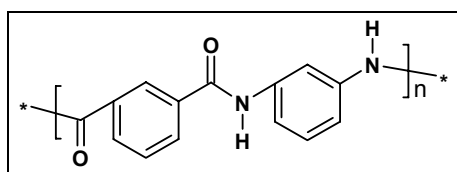


Figure 9 : Carbonisation des fibres de PAN

### 1.4.1.2 Les aramides : le Nomex<sup>®</sup> (poly(m-phenylene isophthalamide)) et le Kevlar<sup>®</sup> (poly(m-phénylène téréphthalamide))

Le Nomex<sup>®</sup>, au même titre que le Kevlar<sup>®</sup>, fait partie de la famille des aramides, matériaux hautement cristallins. La structure lamellaire des polyaramides est préservée lors de la carbonisation et de l'activation. Les FCA obtenues sont plus ordonnées que celles résultant de précurseurs classiques.<sup>44</sup>

#### 1.4.1.2.1 Le Nomex<sup>®</sup>



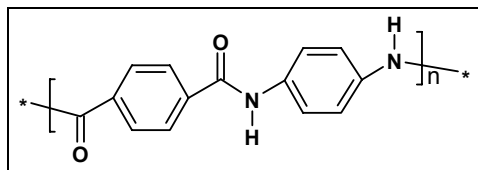
La dégradation thermique des fibres Nomex<sup>®</sup> répond à un processus complexe impliquant différentes réactions de rupture du polymère (hétérolytiques ou homolytiques) et des réactions de réarrangement. Une perte de masse du précurseur est observée entre 275°C et 325°C et correspond à une perte de molécules d'eau impliquant la formation de liaisons hydrogène entre les chaînes du polymère. La dégradation du polymère lui-même intervient entre 400°C et 600°C : une première étape à 400-487°C correspondant à des ruptures hétérolytiques, et une deuxième à 487-600°C correspondant à des ruptures homolytiques.<sup>45</sup> Néanmoins, l'utilisation d'acide phosphorique lors de la fabrication peut réduire le nombre d'étapes de décomposition et diminuer l'échelle de température où se produit ces décompositions. Cet agent activant favorise l'aromatisation à basse température, et la FCA résultante contient des fonctions phosphorées telles que des fonctions phosphates acides et polyphosphates. De plus, les FCA sont obtenues avec de bons rendements et une porosité nettement développée et microporeuse.<sup>46</sup>

<sup>44</sup> Stoeckli F., Centeno T. A., Fuertes A. B., Muniz J., *Carbon*, **34**, 1996, 1201-1206.

<sup>45</sup> Villar-Rodil S., Denoyel R., Rouquerol J., Martinez-Alonso A., Tascon J. M. D., *Journal of Colloid and Interface Science*, **252**, 2002, 169-176.

<sup>46</sup> Suarez-Garcia F., Martinez-Alonso A., Tascon J. M. D., *Carbon*, **42**, 2004, 1419-1426.

#### 1.4.1.2.2 Le Kevlar®



Le Kevlar<sup>®</sup>, constitué structurellement de cycles aromatiques liés à la chaîne principale par les carbone 1 et 4 en *para*, n'est que peu utilisé dans la synthèse des FCA compte tenu de son prix élevé, mais récemment un sous-produit de sa fabrication, le « kevlar pulp » (kevlar hautement fibrillé), a été testé avec succès comme précurseur de FCA.<sup>47</sup> La décomposition thermique sous atmosphère inerte se déroule au dessus de 545°C. Entre 545°C et 570°C, il y a une transformation chimique du polymère impliquant la formation d'intermédiaires arylnitrile. Au dessus de 570°C, il se produit une aromatisation progressive et une condensation de cycle, ce qui conduit à des composés polyaromatiques. L'aire de surface et le volume microporeux augmentent après la pyrolyse, et plus spécialement après l'étape d'activation en présence de CO<sub>2</sub>. Les FCA obtenues sont essentiellement microporeuses avec une étroite distribution en taille de pores liée au caractère cristallin du précurseur.

### 1.4.2 **Précurseurs d'origine cellulosique**

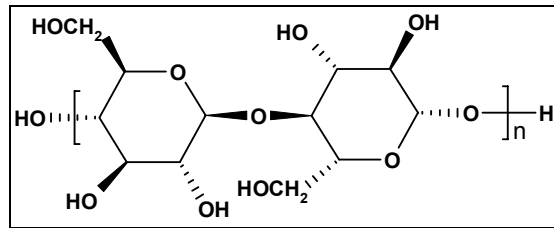
Les précurseurs d'origine naturelle les plus souvent utilisés lors de la fabrication des FCA sont la cellulose et la viscosse (cellulose régénérée). L'activation de ce type de précurseur se fait couramment par voie chimique en raison de la perte de masse trop importante observée lors de l'activation physique.

---

<sup>47</sup> a - Martinez-Alonso A., Jamond M., Montes-Moran M. A., Tascon J. M. D., *Microporous Materials*, **11**, 1997, 303-311.

b - Cuesta A., Martinez-Alonso A., Tascon J. M. D., Bradley R., *Carbon*, **35**, 1997, 967-976.

### 1.4.2.1 La cellulose



La cellulose, composant principal des parois cellulaires végétales, est une structure polymérique linéaire facilement accessible composée de résidus glucosidiques (entre 300 et 3000 unités) liés par des liaisons  $\beta$  (1 $\rightarrow$ 4). Différentes études ont permis de mettre en évidence que la cellulose constituait un bon précurseur de FCA, car facilement extractible de co-produits forestiers et agricoles tel que le bois, d'où son faible coût en terme de matière première.<sup>48</sup>

Lorsque l'on soumet la cellulose à la pyrolyse (carbonisation), on observe plusieurs étapes successives qui se déroulent au sein du matériau<sup>49</sup> :

- entre 150°C et 300°C, il y a élimination de l'eau adsorbée, et transformation de l'eau structurale en groupements hydroxyle et hydrogène au niveau structural. L'élimination de molécules d'eau favorise la formation de déhydrocellulose, principale source de résidus solides.

- entre 240°C et 400°C, la cellulose est brisée en résidus à quatre carbones: il y a rupture des chaînes avec coupures des liaisons C-O et C-C. Cette étape de dépolymérisation entraîne une élimination d'eau, de dioxyde de carbone et de monoxyde de carbone, mais entraîne aussi la formation de goudrons. Il y a aussi une réaction parasite aboutissant à la formation de levoglucosan (ou 1,6-anhydro- $\beta$ -D-glucopyranose) qui se décompose alors en produits carbonés volatils.

---

<sup>48</sup> a - Asakura R., Morita M., Maruyama K., Hatori H., Yamada Y., *Journal of Materials Science*, **39**, 2004, 201-206.

b - Benaddi H., Badosz T. J., Jagiello J., Schwarz J. A., Rouzard J. N., Legras D., Beguin F., *Carbon*, **38**, 2000, 669-674.

<sup>49</sup> Bacon R., Tang M. M., *Carbon*, **2**, 1964, 211-220.

- A partir de 400°C, on observe une étape d'aromatisation aboutissant aux couches type graphite.

L'étape critique de la pyrolyse est la déshydratation suivie de la formation des systèmes à quatre carbones en couche « type graphitique » défectueuse. Le traitement thermique entraîne ainsi une forte contraction du matériau cellulosique (30-40%) et une diminution de la résistance pendant sa décomposition pyrolytique, ce qui induit un faible rendement de carbonisation.<sup>50</sup> Une étape de pré-oxydation avec l'air permet néanmoins d'augmenter ce rendement (18 à 24%) car l'oxydation des groupements hydroxyle de la cellulose en groupements carboxylique empêche la formation du L-glucosan et favorise ainsi la réticulation du matériau.

#### 1.4.2.2 La viscose

La viscose est obtenue en dissolvant la cellulose (issue principalement du bois) dans de la soude caustique en présence de sulfure de carbone, puis en extrudant cette solution dans une filière immergée dans un bain d'acide sulfurique et de sulfate de soude qui la fait coaguler ; on parle alors de « cellulose régénérée » (figure 10).

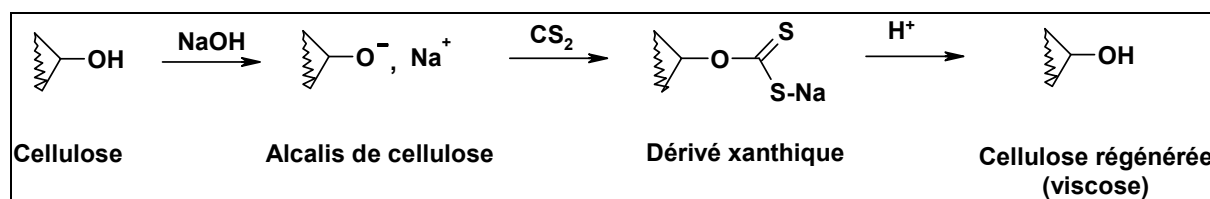


Figure 10 : Schéma de synthèse de la viscose

La structure de la viscose reste sensiblement la même que celle de la cellulose, mais elle est moins cristalline que la cellulose naturelle, impliquant des fibres résultantes plus fortes et plus flexibles.<sup>51</sup> Les étapes de carbonisation et d'activation que subit la viscose auront les mêmes effets que pour la cellulose.<sup>52</sup> La pyrolyse de la viscose, de façon analogue à

<sup>50</sup> Pastor A. C., Rodriguez-Reinoso F., Marsh H., Martinez M. A., *Carbon*, **37**, 1999, 1275-1283.

<sup>51</sup> Gurudatt K., Tripathi V. S., *Carbon*, **36**, 1998, 159-175.

<sup>52</sup> a - Rodriguez-Reinoso F., Pastor A. C., Marsh H., Martinez M. A., *Carbon*, **38**, 2000, 379-395.

b - Rodriguez-Reinoso F., Pastor A. C., Marsh H., Huidobro A., *Carbon*, **38**, 2000, 397-406.

la cellulose, entraîne deux réactions principales - la déshydratation et la dépolymérisation - conduisant à la formation du levoglucosan, intermédiaire produisant des composés carbonés volatils.

Avec la viscosse, lors de la pyrolyse on observe une perte de masse du précurseur pouvant atteindre 80%. Ceci suggère que l'étape de dépolymérisation est le phénomène prédominant. Or la déshydratation inhibe la formation du levoglucosan, permettant ainsi d'augmenter la formation de résidus solides et de diminuer celle de volatils carbonés et de goudrons. Une imprégnation de la viscosse par des agents chimiques (acides de Lewis, acide phosphorique, ...) permet d'altérer la course à la pyrolyse en favorisant l'étape de déshydratation par rapport à la dépolymérisation d'où une augmentation du rendement de carbonisation. L'activation chimique de la viscosse peut entraîner différentes variations au niveau des FCA résultantes en fonction du type d'agent chimique utilisé. Les meilleurs rendements sont observés en présence d' $\text{AlCl}_3$  et  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , ainsi qu'une meilleure résistance de ces FCA en présence de  $\text{AlCl}_3$ .

La porosité peut elle aussi être influencée par l'agent utilisé ; en présence d'acide phosphorique  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , le développement de la microporosité est favorisée, tandis qu'avec une concentration supérieure à 5% en  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , une large mésoporosité sera développée à cause de l'espace laissé par l'agent chimique après carbonisation et qui est éliminé par la suite lors du lavage.

## 1.5 Utilisations usuelles des FCA

Les FCA sont largement utilisées en traitement de l'air et en traitement de l'eau en raison de leur forte capacité d'adsorption<sup>53</sup>, notamment par rapport au charbon actif en grains (CAG) et par leurs propriétés catalytiques intéressantes.<sup>54</sup>

---

c - Huidobro A., Pastor A. C., Rodriguez-Reinoso F., *Carbon*, **39**, 2001, 389-398.

<sup>53</sup> Brasquet C., LeCloirec P., *Carbon*, **35**, 1997, 1307-1313.

<sup>54</sup> Rodriguez-Reinoso F., *Carbon*, **36**, 1998, 159-175.

### **1.5.1 Traitement de l'eau**

Les FCA ont été récemment utilisées dans la purification de l'eau, notamment au niveau de l'élimination de micropolluants (pesticides, composés organiques colorés, ...).<sup>55</sup>

#### **1.5.1.1 Élimination des micropolluants présents en solution aqueuse**

Les législations se rapportant au traitement de l'eau destinée à la consommation sont de plus en plus draconiennes, tout particulièrement en ce qui concerne la présence de résidus issus de pesticides (0,1 µg/L maximum) comme le phénol ou les dérivés phénoliques. Le traitement de l'eau se fait classiquement à l'aide de lits de charbons actifs en grains (CAG) ou par traitement par ozonisation-oxydation destiné à éliminer les micropolluants, l'odeur et tout goût à l'eau. Mais ces « lits » ont une durée de vie courte, d'où un intérêt grandissant dans le développement de nouveaux matériaux carbonés pouvant se substituer aux CAG, et plus efficace que ceux-ci notamment en présence de substances humiques. Les FCA se sont avérées très efficaces et sélectives dans l'adsorption de composés aromatiques type phénolique présents dans l'eau. Les cinétiques d'adsorption obtenues sont de 5 à 10 fois supérieures à celles obtenues avec les CAG. En effet, la structure microporeuse de ces fibres, associée à leurs micropores directement connectés à la surface externe, permet une plus faible résistance au transfert de masse.<sup>56</sup>

#### **1.5.1.2 Matériau d'électrode : application en traitement de l'eau souillée par des composés organiques colorés<sup>57</sup>**

De nombreuses industries, et tout particulièrement celles du textile, rejettent dans les rivières des sous-produits colorés (structure hétérocyclique, type anthraquinone, ...). Ces composés organiques ont une grande influence au niveau du pH aqueux et présentent une toxicité élevée : tous ces effets peuvent entraîner de graves problèmes écologiques au niveau de la faune et de la flore présentes à proximité des rivières souillées par ces composés. Ces

---

<sup>55</sup> Metivier-Pignon H., Faure-Brasquet C., LeCloirec P., *Separation and Purification Technology*, **31**, 2003, 3-11.

<sup>56</sup> Murayama H., Moriyama N., Mitobe H., Mukai H, Takase Y., Shimizu K. -I., Kitayama Y., *Chemosphere*, **52**, 2003, 825-833.

<sup>57</sup> Shen Z., Wang W., Jia J., Ye J., Feng X., Peng A., *Journal of Hazardous Materials*, **B84**, 2001, 107-116.

composés sont structurellement très différents les uns les autres, d'où une réelle difficulté pour les éliminer par les méthodes classiques de décontamination. L'ozonisation et l'oxydation par l'hypochlorite sont les méthodes les plus efficaces de décolorisation de l'eau, mais elles restent inadéquates en raison de leur coût élevé et des résidus qui en découlent (chlore).

De récentes études ont mené à la mise au point de procédés électrochimiques de traitement de ce type de composé en solution aqueuse. Les FCA se sont avérées de bons matériaux constitutifs d'électrode dans un système électrolytique de décolorisation de l'eau. Ce système d'électrolyse en présence d'une électrode (FCA) s'est montré très efficace sur près de 29 composés organiques colorés en solution aqueuse.

### **1.5.1.3 Élimination réductrice de l'oxygène dissous (OD) présent dans l'eau : utilisation des FCA en tant que support catalytique**

L'oxygène dissous (OD) présent dans l'eau chaude des centrales nucléaires accélère le processus de corrosion des métaux et son niveau doit être maintenu en dessous de 10 ppb. Il existe plusieurs méthodes physiques d'élimination de l'OD comme la diminution de la pression et l'augmentation de la température, mais ces méthodes restent onéreuses et nécessitent un coût énergétique important. En comparaison, les méthodes chimiques en présence d'hydrazine ou de dihydrogène sont plus efficaces et économiques pour éliminer l'OD de l'eau que les précédentes. Néanmoins, le chauffage de l'eau nécessaire pour augmenter le taux de réaction entre l'OD et l'hydrazine nécessite beaucoup d'énergie. La présence d'un catalyseur permet de réduire ce coût, la réaction pouvant alors s'effectuer à température ambiante.

Les FCA ont montré une activité catalytique importante lors de l'élimination réductrice de l'OD en raison de leurs fonctions oxydées actives, et ce pouvoir catalytique peut-être augmenté par addition de métaux nobles (oxydes de platine, de cobalt, ...) sur les fibres. L'oxygène, adsorbé sur le métal supporté par la FCA, réagit avec les espèces réductrices issues de l'hydrazine ou de l'hydrogène.<sup>58</sup>

---

<sup>58</sup> a - Moon J. S., Park K. -K., Kim J. -H., Seo G., *Applied Catalysis A: General*, **184**, 1999, 41-48.

b - Moon J. S., Park K. -K., Kim J. -H., Seo G., *Applied Catalysis A: General*, **201**, 2000, 81-89.



#### **1.5.1.4 Effet bactéricide des FCA en solution aqueuse**

Plusieurs études portant sur la destruction de bactéries contenues dans l'eau (*Bacillus subtilis*, *E.coli*, ...) a permis de mettre en évidence une activité bactéricide de FCA imprégnées de métaux (argent, cuivre, ...).<sup>59</sup> Les bactéries sont détruites par la fibre et non adsorbées à l'intérieur de celle-ci, ce qui implique l'existence d'espèces germicides au niveau de la fibre pouvant induire dans ces conditions la lyse de la bactérie. Les FCA imprégnées d'argent sont les plus efficaces du point de vue activité bactéricide : plusieurs études ont permis de mettre en évidence la génération de substances germicides en solution aqueuse, ceci en présence d'oxygène. Il y aurait génération catalytique (par la FCA et/ou l'argent présent à son niveau) d'espèces réactives de l'oxygène ( $\cdot\text{OH}$ ,...).<sup>60</sup>

Les FCA imprégnées se sont donc montrées efficaces contre les attaques bactéricides en solution aqueuse, et leur utilisation en tant que décontaminant biologique peut se faire aussi au niveau de l'élaboration de pansements pour éviter toute infection après une intervention chirurgicale.<sup>61</sup>

### **1.5.2 Traitement de l'air**

Plusieurs études ont démontré l'efficacité des FCA dans l'adsorption des composés organiques volatils (COV).

#### **1.5.2.1 Élimination des oxydes de soufre (SOx) de l'air par les FCA**

L'élimination du dioxyde de soufre issu des gaz d'échappement relargués dans l'atmosphère est une des priorités environnementales actuelles, celui-ci étant responsable entre autre des pluies acides. La désulfurisation des gaz d'échappement en présence d'un matériau calcaire est l'une des principales méthodes commerciales existantes, mais ce procédé

---

<sup>59</sup> a - Oya A., Yoshida S., *Carbon*, **34**, 1996, 53-57.

b - Wang Y. L., Wan Y. Z., Dong X. H., Cheng G. X., Tao H. M., Wen T. Y., *Carbon*, **36**, 1998, 1567-1571.

c - Li C. Y., Wan Y. Z., Wang J., Wang Y. L., Jiang X. Q., Han L. M., *Carbon*, **36**, 1998, 61-65.

<sup>60</sup> LePape H., Solano-Serena F., Contini P., Devillers C., Maftah A., Leprat P., *Carbon*, **40**, 2002, 2947-2954.

<sup>61</sup> Piskin E., Atac A., *J. Biomed. Mater. Res.*, **30**, 1996, 493-499.

nécessite un milieu humide et génère du gypse comme sous produit. Ainsi, de nouveaux procédés, en milieu sec, ont été développés en utilisant les FCA.<sup>62</sup> Ce système basé sur les FCA s'est montré très efficace lors de l'adsorption oxydative du dioxyde de soufre et de sa conversion en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, mais son efficacité peut être plus ou moins importante en fonction du type de fibre utilisée, et plus précisément selon les propriétés chimiques (groupements de surface) de la FCA. Le procédé chimique est le suivant : entre 20°C et 200°C, le dioxyde de soufre réagit avec l'oxygène présent ( $1/2\text{O}_2 + \text{SO}_2 \rightarrow \text{SO}_3$ ), puis en présence d'eau il y a formation d'acide sulfurique retenu alors dans les pores de la fibre ( $\text{H}_2\text{O} + \text{SO}_3 \rightarrow \text{H}_2\text{SO}_4$ ).

Le caractère basique d'une fibre sera très important dans la capture du dioxyde de soufre. Ainsi, des FCA issues de PAN se sont avérées très efficaces dans l'élimination du SO<sub>2</sub> de l'air en raison de leur forte basicité due aux groupements azotés (type pyridinique) présents au niveau de sa structure.

### **1.5.2.2 Élimination des oxydes d'azote**

L'émission des gaz automobiles est l'une des principales sources de contamination de l'air par les oxydes d'azote (NO<sub>x</sub>). Le monoxyde d'azote relargué se transforme rapidement en dioxyde d'azote, gaz toxique s'infiltrant dans les alvéoles pulmonaires. L'une des méthodes principalement utilisée pour limiter la production de NO<sub>x</sub> est la réduction catalytique sélective (RCS). Elle s'effectue par action réductrice de l'ammoniac à 300-400°C en présence d'un catalyseur (TiO<sub>2</sub>, ...) selon la réaction  $4\text{NO} + 4\text{NH}_3 + \text{O}_2 \rightarrow 4\text{N}_2 + 6\text{H}_2\text{O}$ . Le problème de ce procédé réside dans le fait qu'à de telles températures, les gaz d'échappements se retrouvent très concentrés en particules contaminantes, d'où l'intérêt de développer de nouveaux systèmes de RCS à des températures inférieures à 300°C.

Les FCA ayant montré leur efficacité dans le traitement de l'air, elles ont pu être facilement appliquées à l'adsorption des NO<sub>x</sub>.<sup>63</sup> Les fibres utilisées doivent présenter des nombreuses fonctions oxydées ou azotées de surface, et posséder plus précisément un

---

<sup>62</sup> a - Ling L., Li K., Li L., Miyamoto S., Korai Y., Kawano S., Mochida I., *Carbon*, **37**, 1999, 499-504.

b - Mochida I., Kuroda K., Kawano S., Matsumura Y., Yoshikawa M., *Fuel*, **76**, 1997, 533-536.

c - Muniz J., Herrero J. E., Fuertes A. B., *Applied Catalysis B : Environmental*, **18**, 1998, 171-179.

d - Mangun C. L., DeBarr J. A., Economy J., *Carbon*, **39**, 2001, 1689-1696.

<sup>63</sup> Muniz J., Marban G., Fuertes A. B., *Applied Catalysis B : Environmental*, **27**, 2000, 27-36.

caractère basique. Ces sites basiques peuvent agir soit en tant que site d'adsorption pour les espèces réactives à basse température (inférieure à 200°C), soit en tant que sites catalytiques à de plus hautes températures (200-400°C). Les FCA issues de polyacrylonitrile (PAN) ont présenté la meilleure activité réductrice dans la RCS du monoxyde d'azote.

### **1.5.2.3 Élimination du sulfure d'hydrogène atmosphérique : réaction d'adsorption-oxydation sur FCA**

Le sulfure d'hydrogène (H<sub>2</sub>S) présent dans l'atmosphère est un gaz polluant nauséabond qui attaque les matériaux et provoque leur corrosion, et même à faible concentration, ce gaz peut s'avérer très dangereux. En présence de charbon actif et à température ambiante, le sulfure d'hydrogène est oxydé en soufre, et en présence d'oxygène il peut être converti catalytiquement en eau et en soufre.

L'utilisation des FCA pour éliminer le sulfure d'hydrogène de l'air ambiant<sup>64</sup> conduit à un mécanisme d'oxydation-adsorption, deux étapes cinétiques pouvant être alors observées : une première étape de réaction d'oxydation du H<sub>2</sub>S, et une deuxième étape limitée par la présence de sous produits (tels que le soufre) qui réduisent l'accessibilité aux sites actifs du charbon. La présence de trace d'eau dans la phase gazeuse (dioxyde de carbone ou oxygène) conduit à l'acidification de la surface carbonée.

D'autres applications des FCA en traitement de l'air ont été mises en évidence, mais ces travaux sont très récents et nécessitent de plus amples études pour conclure à une réelle efficacité de ces fibres. On peut citer l'application des FCA au niveau de l'élimination de iode radioactif relargué dans l'atmosphère<sup>65</sup>, et l'élimination par ces fibres du mercure issu des industries lourdes notamment.<sup>66</sup>

L'analyse des résultats de la littérature fait donc apparaître le caractère acide (au sens de Brønsted ou de Lewis) de certaines FCA. Nous nous sommes alors demandés si de tels

---

<sup>64</sup> Bouzaza A., Laplanche A., Marsteau S., *Chemosphere*, **54**, 2004, 481-488.

<sup>65</sup> Ampelogova N. I., Kritskii V. G., Krupennikova N. I., Skvortsov A. I., *Atomic Energy*, **92**, 2002, 336-340.

<sup>66</sup> Hayashi T., Lee T. G., Hazelwood M., Hedrick E., Biswas P., *Journal of the Air & Waste Management Association*, **50**, 2000, 922-929.

matériaux ne pouvaient pas servir de catalyseur acide, par exemple pour des réactions de O- ou de N-glycosylations et dont nous nous proposons de décrire les différents systèmes dans les paragraphes suivants.

## 2 Réactions de glycosylation

On peut citer quelques grandes classes de molécules où l'on retrouve les glycosides comme les hormones, les alcaloïdes, les antibiotiques, ... Le résidu glycosidique peut être déterminant pour l'activité ou même impliquer des paramètres pharmacocinétiques. Rappelons que la glycosylation est une réaction permettant de modifier le carbone anomérique d'un glucide pour obtenir un composé comprenant une partie glucidique et une autre aglycone, d'où un caractère amphiphile de la molécule finale. Nous nous sommes tout particulièrement intéressés aux réactions de O- et N-glycosylations (figure 11).

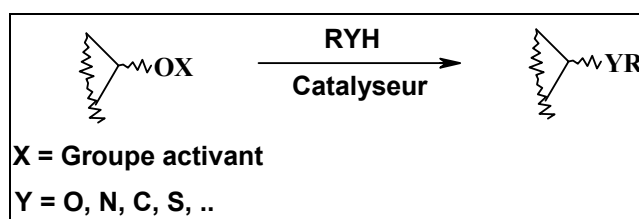


Figure 11 : Schéma général de O- et N-glycosylation

### 2.1 Réactions de O-glycosylation

La méthode de Fischer et les méthodes « stoechiométriques » sont les deux méthodes de O-glycosylation les plus couramment utilisées<sup>67</sup> (figure 12).

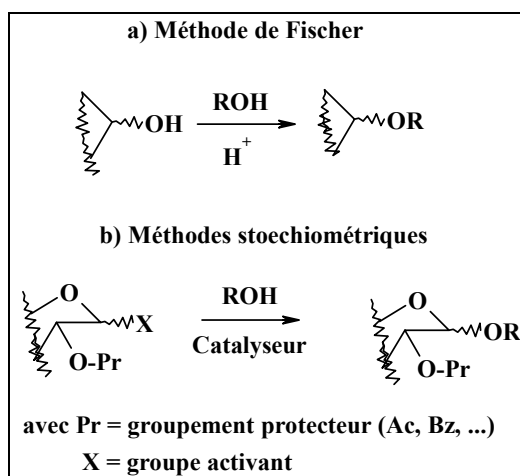


Figure 12 : Principales méthodes de O-glycosylation

<sup>67</sup> Toshima K., Tatsuta K., *Chem. Rev.*, **93**, 1993, 1503-1531.

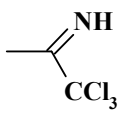
### 2.1.1 Méthode de Fischer<sup>68</sup>

Cette méthode, mise au point à la fin du 19<sup>ème</sup> siècle, consiste à mettre le glucide non protégé en présence d'un excès d'alcool en milieu acide. Il y a protonation de l'hydroxyle porté par le carbone anomérique du glucide, suivie d'une attaque nucléophile de l'alcool jouant ici à la fois le rôle de réactif et de solvant.

### 2.1.2 Méthodes stoechiométriques

Après la méthode de Fischer, de nombreuses méthodes de O-glycosylation « stoechiométriques » sont apparues en présence de catalyseur et de groupements spécifiques (X) présent sur la position anomérique (tableau 1).

Tableau 1: Exemples de méthodes stoechiométriques de O-glycosylation

Groupe activant X (cf. figure 12)	Catalyseur	
Halogènes (Br, Cl, F)	HgBr <sub>2</sub> , SnCl <sub>4</sub> ...	<i>Koenigs et Knorr</i>
	BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O, TMSOTf,...	<i>Schmidt et coll.</i>
-SR'	HgSO <sub>4</sub> , HgCl <sub>2</sub>	<i>Ferrier et coll.</i>
-SOPh	DTBMP/solvant Tf <sub>2</sub> O	<i>Kahne et coll.</i>
-OAc	Acides de Lewis (SnCl <sub>4</sub> , AlCl <sub>3</sub> , ...)	<i>Helferich et coll.</i> <i>Lemieux et Hanessian</i>

L'utilisation d'un glycosyle halogéné (Cl, Br) en tant que donneur lors de réactions de O-glycosylation a été mise en place pour la première fois en 1901 par Koenigs et Knorr.<sup>69</sup> Initialement, cette méthode reposait sur l'activation du glycosyle halogéné par des sels de

<sup>68</sup> Fischer E., *Ber.*, **28**, 1895, 1145-1167.

<sup>69</sup> Koenigs W., Knorr E., *Chem. Ber.*, **34**, 1901, 957-981.

métaux lourds (souvent des sels de mercure ou d'argent), mais par la suite d'autres méthodes ont été mises en place en utilisant des acides de Lewis ( $\text{SnCl}_4$ , ...) comme catalyseurs de réaction. L'utilisation de ces promoteurs présente néanmoins plusieurs désavantages tels qu'une faible stabilité thermique, une sensibilité à l'hydrolyse et la nécessité de les utiliser en quantité stoechiométrique, sans oublier leur caractère nocif pour l'environnement.<sup>70</sup> Tous ces inconvénients limitent grandement leur utilisation à échelle industrielle lors de la synthèse de O-glycosides, et toutes ces raisons ont poussé les chercheurs à développer de nouvelles stratégies de synthèse.

La méthode du trichloroacétimidate a été proposée par Schmidt et collaborateurs<sup>71</sup> en 1980 et constitue une bonne alternative à la méthode de Koenigs et Knorr. Elle repose sur la formation d'un intermédiaire réactionnel obtenu par réaction du trichloroacétonitrile sur un sucre hydroxylé, en présence d'hydrure de sodium ou de carbonate de potassium.

L'utilisation de glycoside porteur d'un groupement thioalkyle en position anomérique a été particulièrement étudiée ces dernières décennies du fait de leur haute stabilité vis-à-vis de nombreuses conditions de réaction de protection et de déprotection. Ferrier et collaborateurs<sup>72</sup> furent les premiers à introduire un sel de mercure ( $\text{HgSO}_4$ ) en tant que promoteur de thioglycoside lors de réaction de O-glycosylation, mais ce type de promoteur reste néanmoins très toxique.

Les glycosyles 1-O-sulfoxyde, activés généralement par l'anhydride trifluoro-méthane sulfonique, sont apparus dans les années 1970-1980 comme des donneurs glycosidiques très avantageux, notamment par Kahne et collaborateurs.<sup>73</sup>

Helferich et collaborateurs<sup>74</sup> ont été les premiers à mettre en place la glycosylation d'un sucre 1-O-acétylé avec un phénol en présence d'acide paratoluènesulfonique ou de chlorure de zinc. Par la suite, d'autres acides de Lewis ont pu être appliqués à cette synthèse comme  $\text{SnCl}_4$  par Lemieux<sup>75</sup> et Hanessian.<sup>76</sup>

---

<sup>70</sup> Paulsen H., *Chem. Soc. Rev.*, **13**, 1984, 15-45.

<sup>71</sup> Schmidt R. R., Michel J., *Angew. Int. Ed. Engl.*, **19**, 1980, 731-732.

<sup>72</sup> Ferrier R. J., Hay R. W., Venhaviyasar N., *Carbohydr. Res.*, **27**, 1973, 55-61.

<sup>73</sup> Kahne D., Walker S., Cheng Y., Van Engen D., *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 1989, 6881-6882.

<sup>74</sup> Helferich B., Shimnitz-Hillebrecht E., *Chem. Ber.*, **66**, 1933, 378-383.

<sup>75</sup> Lemieux R. U., Shyluk W. P., *Can. J. Ch.*, **31**, 1953, 528-535.

Les mécanismes rentrant en jeu sont décrits sur la figure 13. Le groupement acétyle présent sur la position anomérique est activé par le promoteur (Pr) puis intervient ensuite la formation d'un ion oxocarbenium ou d'un ion dioxolenium lorsqu'il y a participation du groupement voisin.

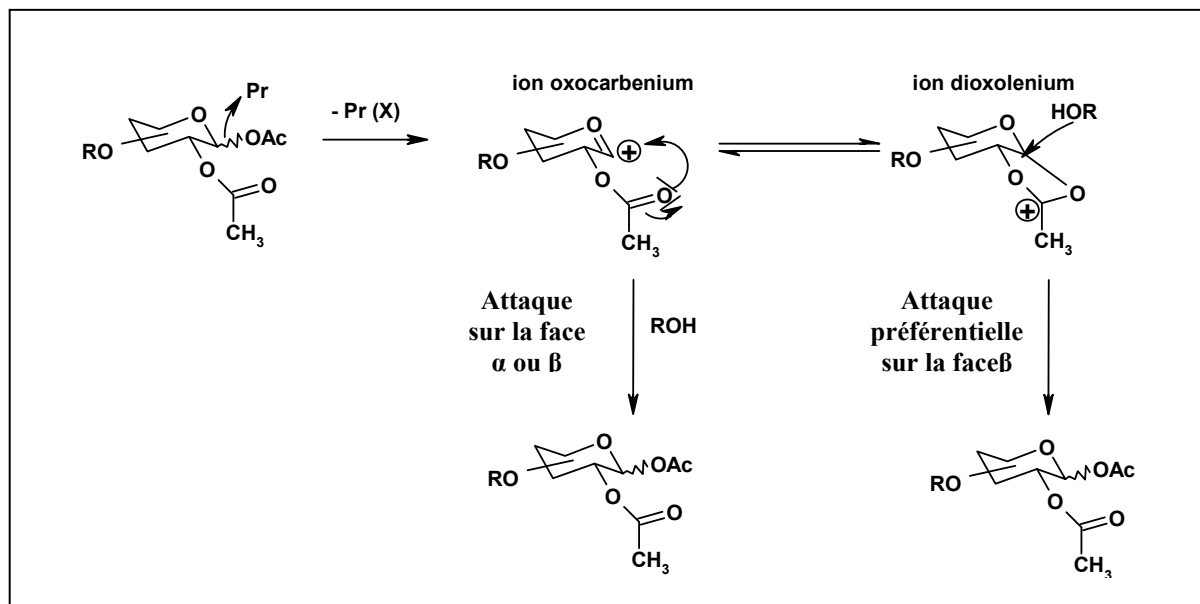


Figure 13 : Mécanismes de O-glycosylation

L'attaque arrière sur le carbone anomérique par le groupement hydroxyle de l'accepteur conduit à un mélange des deux anomères  $\alpha$  et  $\beta$ , mais avec cette méthode, la présence d'un groupement protecteur participant en position 2 du glycosyle 1-O-acétylé mène exclusivement à l'anomère  $\beta$ .

## 2.2 Réactions de N-glycosylation : synthèses de nucléosides

Les nucléosides sont des composés naturels participant à la formation de la double hélice d'ADN. Ce sont de N-glycosides constitués d'une base purique ou pyrimidique et d'une partie glucidique reliées entre elles par une liaison carbone-azote. Certains nucléosides modifiés, mais analogues aux nucléosides naturels, ont été synthétisés en laboratoire et se sont

<sup>76</sup> Hanessian S., Banoub J., *Carbohydr. Res.*, **59**, 1977, 261-267.



avérés biologiquement actifs, comme la showdomycine<sup>77</sup>, la 3'-azido-3'-désoxythymidine (AZT)<sup>78</sup>, la 2',3'-didéhydro-2',3'-didésoxythymidine (D4T)<sup>79</sup>, ou la 2'-désoxy-2'-méthylidencytidine (DMDC)<sup>80</sup> (figure 14).

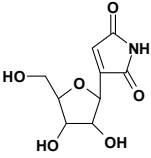
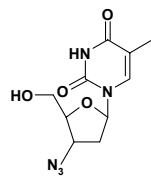
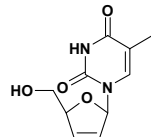
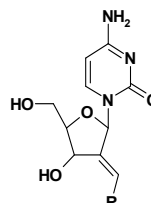
<p><i>Showdomycine</i></p> 	<p><b>Antibiotique</b></p>
<p><i>3'-azido-3'-désoxythymidine (AZT)</i></p>  <p><i>2',3'-didéhydro-2',3'-didésoxythymidine (D4T)</i></p> 	<p><b>Agents antiviraux</b> <b>Trithérapie anti-VIH</b></p>
<p><i>2'-désoxy-2'-méthylidencytidine (DMDC)</i></p> 	<p><b>Anticancéreux</b></p>

Figure 14 : Exemples d'analogues de nucléosides biologiquement actifs

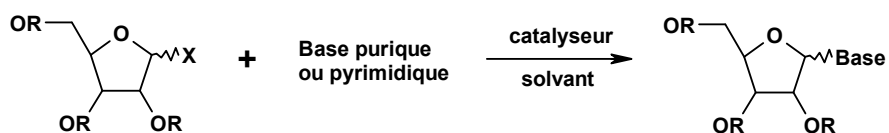
La synthèse de tels N-glycosides s'effectue par condensation d'un glucide convenablement substitué et d'une base (purique ou pyrimidique) activée ou non.

<sup>77</sup> Suffrin J. R., Spiess A. J., Marasco C. J., Croft S. L., Snowdon D., Yardley V., Bacchi C. J., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **5**, 1995, 1961-1964.

<sup>78</sup> Chen B. -C., Quinlan S. L., Reid J. G., *Tetrahedron Lett.*, **36**, 1995, 7961-7964.

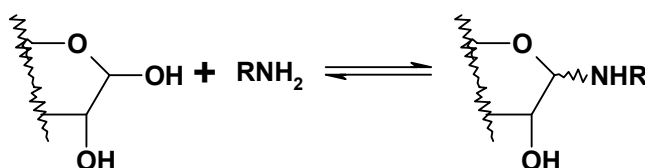
<sup>79</sup> Chen B. -C., Quinlan S. L., Reid J. G., Spector R. H., *Tetrahedron Lett.*, **39**, 1998, 729-732.

<sup>80</sup> Pontikis R., Wolf J., Monneret C., Florent J. C., *Tetrahedron Lett.*, **36**, 1995, 3523-3526.



Il existe dans la littérature plusieurs méthodes de N-glycosylation. Sans être exhaustif, on peut citer:

- la méthode (analogue à celle de Fischer pour les O-glycosylation) qui consiste à mettre en présence un glucide non protégé avec R-NH<sub>2</sub> (R = H, Et ou φ),



- la méthode de Koenigs-Knorr utilisant les glucides halogénés en présence de sels d'argent de bases pyrimidiques ou de dérivés chloromercuriques.<sup>81</sup> Cette méthode reste néanmoins polluante en raison de la difficulté de se débarrasser des sels de métaux lourds et de leur toxicité.
- La méthode de Hilbert-Johnson<sup>82</sup> s'effectuant en présence de 2,4-dialkoxypyrimidine et d'halogénures acylés. Cette réaction est dépendante entre autre du solvant (facilité de dissociation de l'halogénure) et du groupement en position 2 à subir l'attaque nucléophile de l'ion halogénure.
- Le procédé permettant d'obtenir des nucléosides par fusion sous vide d'un glucide acétylé en position anomérique et d'un aglycone non activé, ceci en présence d'un catalyseur du type acide de Lewis.<sup>83</sup>
- la méthode de Vorbrüggen par condensation d'une base silylée et d'un sucre activé en présence d'un acide de Lewis.<sup>84</sup>

Plusieurs études ont permis de mettre en évidence que seul l'analogue d'un nucléoside de configuration β présentait une activité thérapeutique, d'où la nécessité d'utiliser une

<sup>81</sup> Davoll J., Lowy B. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 1951, 1650-1655.

<sup>82</sup> Hilbert G. E., Johnson T. B., *J. Amer. Chem. Soc.*, **52**, 1930, 2001-2007.

<sup>83</sup> Tolman R. L., Robins R. K., Townsend L. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 1969, 2102-2108.

<sup>84</sup> Niedballa U., Vorbrüggen H., *J. Org. Chem.*, **39**, 1974, 3654-3660.

méthode permettant d'obtenir sélectivement cet anomère. Cette stéréosélectivité peut être obtenue en présence d'un glucide porteur en position 2 d'un groupement protecteur participant type acétyle ou benzoyle. Il y a alors passage par un carbocation ponté intermédiaire encombrant la face  $\alpha$ , l'attaque se fera alors majoritairement sur la face  $\beta$ . Ce mécanisme a été précédemment décrit dans la partie bibliographique.

Néanmoins, la plupart de ces méthodes restent coûteuses et contraignantes à mettre en place. De plus, le caractère nocif des catalyseurs utilisés (sels de mercure, acides de Lewis, ...) et les étapes de traitements souvent longues et fastidieuses rendent pratiquement impossible leur utilisation dans l'industrie. Pour toutes ces raisons, le développement de nouvelles méthodes de glycosylation apparaît comme essentiel, en raison de l'intérêt biologique de plus en plus souligné de nombreux glycosides susceptibles de rentrer dans la composition de médicaments (anticancéreux, anti-VIH, ...).

Au cours d'une première étude, nous avons eu l'occasion de mettre en évidence l'acidité prononcée d'un tissu en FCA fourni par la société SOFRANCE, entreprise spécialisée dans l'élaboration de filtres (huiles, odeurs, ...) pour les secteurs de l'aéronautique et de l'automobile. Nous avons pu envisager son application en synthèse organique, tout particulièrement lors de réactions nécessitant un catalyseur acide, comme dans la synthèse de O- et N-glycosides. Après avoir défini les caractéristiques majeures de la FCA utilisée, nous présentons les différentes études que nous avons menées sur différentes synthèses organiques en présence de la FCA jouant le rôle de promoteur acide.



---

## **Chapitre 2**

### **RESULTATS ET DISCUSSION**

---



# *1 Caractérisation de la FCA*

---

## **1.1 Caractérisation structurale**

La FCA utilisée, fournie sous forme de tissu, a été fabriquée par activation chimique en présence d'acide phosphorique à partir de viscose. Nous avons procédé à l'étude structurale de cette fibre afin de mieux comprendre les mécanismes pouvant rentrer en jeu lors de son utilisation en synthèse organique.

### **1.1.1 Caractérisation par Microscopie Electronique à Balayage**

Par microscopie à balayage (MEB), nous avons pu observer la surface externe et évaluer la composition chimique majoritaire de la FCA.

#### **1.1.1.1 Principe**

Un microscope électronique à balayage fournit des informations sous forme d'images lumineuses, résultant de l'interaction d'un faisceau d'électrons avec un volume microscopique de l'échantillon étudié. Il est constitué d'une enceinte où un faisceau électronique est mis en forme par des lentilles électromagnétiques pour exciter l'objet à étudier (figure 15). Les électrons étant très fortement absorbés par l'air, l'intérieur du microscope, et par conséquent l'échantillon lui-même, sont sous un vide secondaire poussé. L'observation se fait sur des échantillons massifs qui doivent être rendus conducteurs (génération d'électrons secondaires). Ce traitement s'effectue par évaporation ou pulvérisation cathodique (« sputtering ») sous vide, d'un métal lourd (or, platine...) formant un film de quelques dizaines de nanomètres épousant la surface de l'échantillon. Dans notre cas, les FCA étant déjà conductrices, nous n'avons pas eu recours à la pulvérisation cathodique. L'échantillon est balayé par un faisceau d'électrons issu d'un filament en tungstène parcouru par un courant électrique. Le faisceau d'électrons est focalisé sur la surface de l'échantillon sous forme d'une tache (spot), déplacée

ligne par ligne de façon à balayer une surface rectangulaire. Le wehnelt, plaque percée d'un orifice et portée à une tension positive de quelques centaines de Volts, est placée à proximité de la pointe du filament. L'accélération des électrons est réalisée par une deuxième plaque percée également d'un orifice, et portée à un potentiel ajustable. Le flux d'électrons est ensuite limité par les diaphragmes et focalisé sur l'échantillon à l'aide de différentes bobines électromagnétiques.

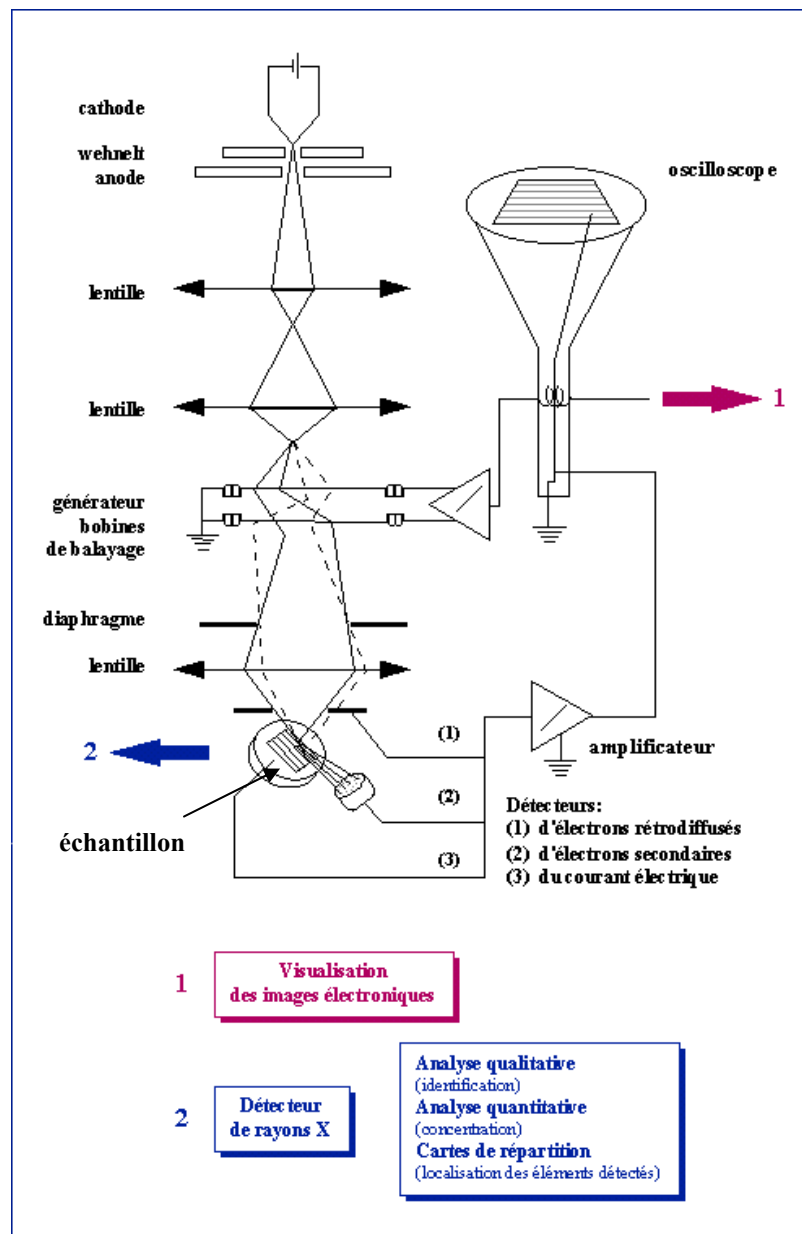


Figure 15 : Représentation schématique d'un microscope électronique à balayage<sup>1</sup>

<sup>1</sup> <http://www.culture.gouv.fr/culture/conservation/fr/methodes/meb.html>.



Lorsque le faisceau d'électrons bombarde l'échantillon, une partie des électrons le traverse, le reste étant réémis sous forme d'électrons secondaires et rétrodiffusés ; ces derniers serviront à construire l'image de la surface grâce aux détecteurs. L'impact du faisceau avec l'échantillon entraîne aussi d'autres types d'émission comme l'émission de rayons X et l'émission d'électrons Auger. Ces émissions permettent une analyse élémentaire qualitative de l'échantillon. L'ensemble des interactions est représenté sur la figure 16.

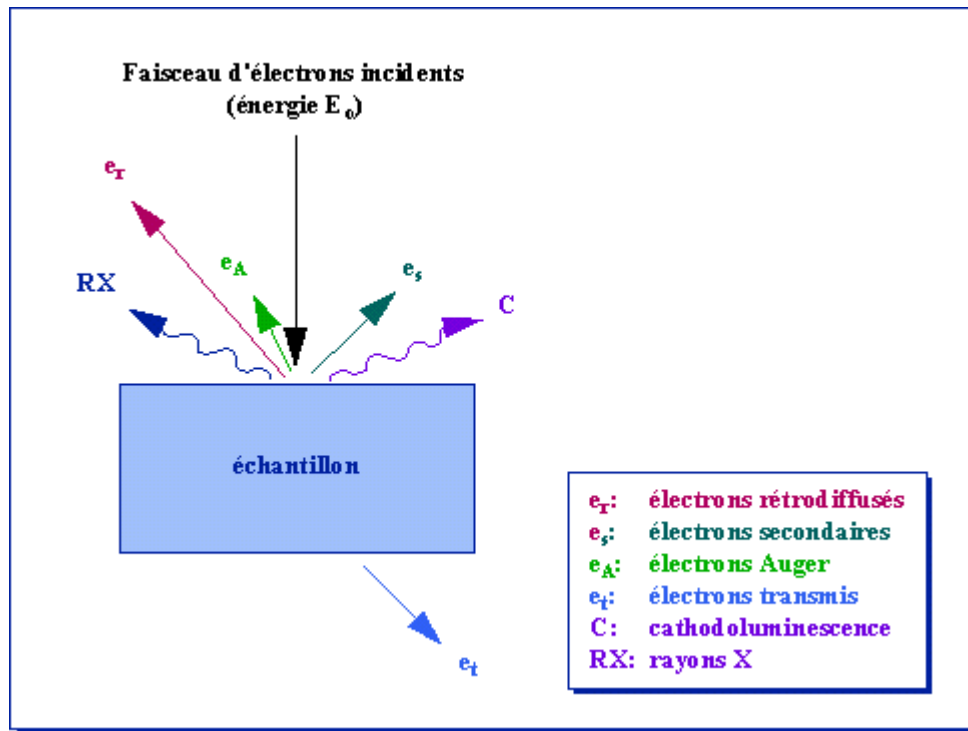


Figure 16 : Représentation de l'interaction entre un faisceau d'électrons et la surface d'un échantillon en MEB

Couplée à la microscopie électronique à balayage, la spectrométrie à dispersion d'énergie (EDS) est une méthode qui permet de connaître la composition chimique du matériau utilisé. Cette analyse utilise les électrons rétrodiffusés et s'effectue à partir de l'observation de l'échantillon. Cette méthode est beaucoup moins précise que l'analyse élémentaire mais reste très rapide.

### 1.1.1.2 Résultats

La FCA sous forme de tissu et de poudre a été observée à l'aide d'un microscope électronique à balayage. Les images obtenues par MEB (42x et 3125x) du tissu de FCA sont

représentées sur la figure 17. Le réseau tissé du précurseur de départ, la viscose, est intact. L'épaisseur moyenne d'une fibre a pu être évaluée, et atteint les 20  $\mu\text{m}$ .

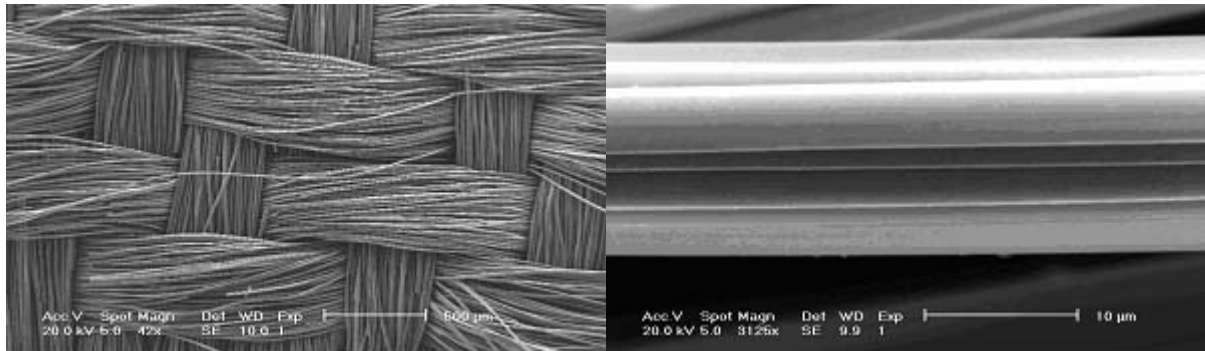


Figure 17 : Observation au MEB du tissu de FCA

Le MEB, assisté d'une microsonde électronique (EDAX), nous a permis aussi d'apprécier la composition chimique élémentaire majoritaire de la fibre (figure 18 et tableau 2).

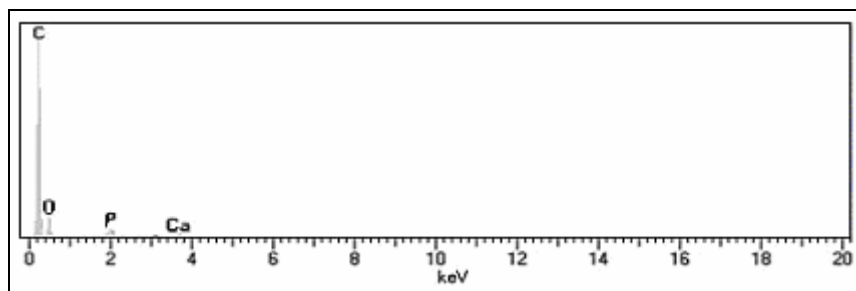


Figure 18 : Pics majoritaires des éléments présents sur la FCA

Il est à noter que cette sonde ne détecte que les éléments dont la teneur est supérieure à environ 0.5 % et que la teneur en hydrogène n'a pas pu être déterminée par cette technique.

Tableau 2 : Composition chimique majoritaire établie par MEB

Elément	Proportion en masse (%)	Proportion atomique (%)
Carbone	62.14	69.18
Oxygène	35.96	30.06
Phosphore	1.32	0.57
Calcium	0.58	0.19

Comme on pouvait s'y attendre, la FCA est composée principalement de carbone (pic majoritaire), mais aussi de beaucoup d'oxygène provenant des nombreuses fonctions oxygénées de surface. On remarque aussi la présence (en faible quantité) de phosphore provenant du traitement à l'acide phosphorique entrant en jeu lors de l'étape d'activation. La présence de calcium provient quand à elle de la colle du support où est placé l'échantillon et peut donc être négligée.

### **1.1.2 Détermination de la texture de la FCA**

La détermination de la texture de la FCA est basée sur les courbes d'adsorption et de désorption obtenues avec l'azote à 77 K. Rappelons que la texture d'un solide peut-être définie par sa surface spécifique, son volume poreux et la forme de ses pores. La connaissance de ces caractéristiques est particulièrement importante en catalyse puisque l'activité catalytique dépend principalement de la surface disponible. La forme et les dimensions des pores influencent quant à eux l'accessibilité de la surface aux réactifs, la sélectivité de la réaction, la stabilité du catalyseur et les phénomènes de transfert de masse et de chaleur au cours de la réaction.

#### **1.1.2.1 Obtention des courbes d'adsorption-désorption avec l'azote à 77K**

Les courbes d'adsorption-désorption ont été obtenues à l'Université de Limoges au laboratoire des Sciences des Procédés Céramiques et de Traitements de Surface (SPCTS). Les molécules d'eau et de dioxyde de carbone contenues dans la structure poreuse de l'échantillon ont été éliminées par dégazage sous vide à une température appropriée pendant un temps défini. L'échantillon est placé sur le portoir, puis immergé dans un bain d'azote liquide (réfrigération). L'isotherme d'adsorption est obtenue par l'introduction séquentielle de quantités connues d'azote à la température d'ébullition de l'azote liquide (77K) et sous pression atmosphérique ; on détermine alors la quantité de gaz adsorbée en fonction de la pression d'équilibre. L'isotherme d'adsorption obtenue permet d'accéder à la surface spécifique de l'échantillon déterminée selon la méthode BET qui est décrite dans le chapitre précédent. Les isothermes d'adsorption et de désorption de l'azote à 77 K obtenues sur le tissu de FCA sont représentées sur la figure 19.

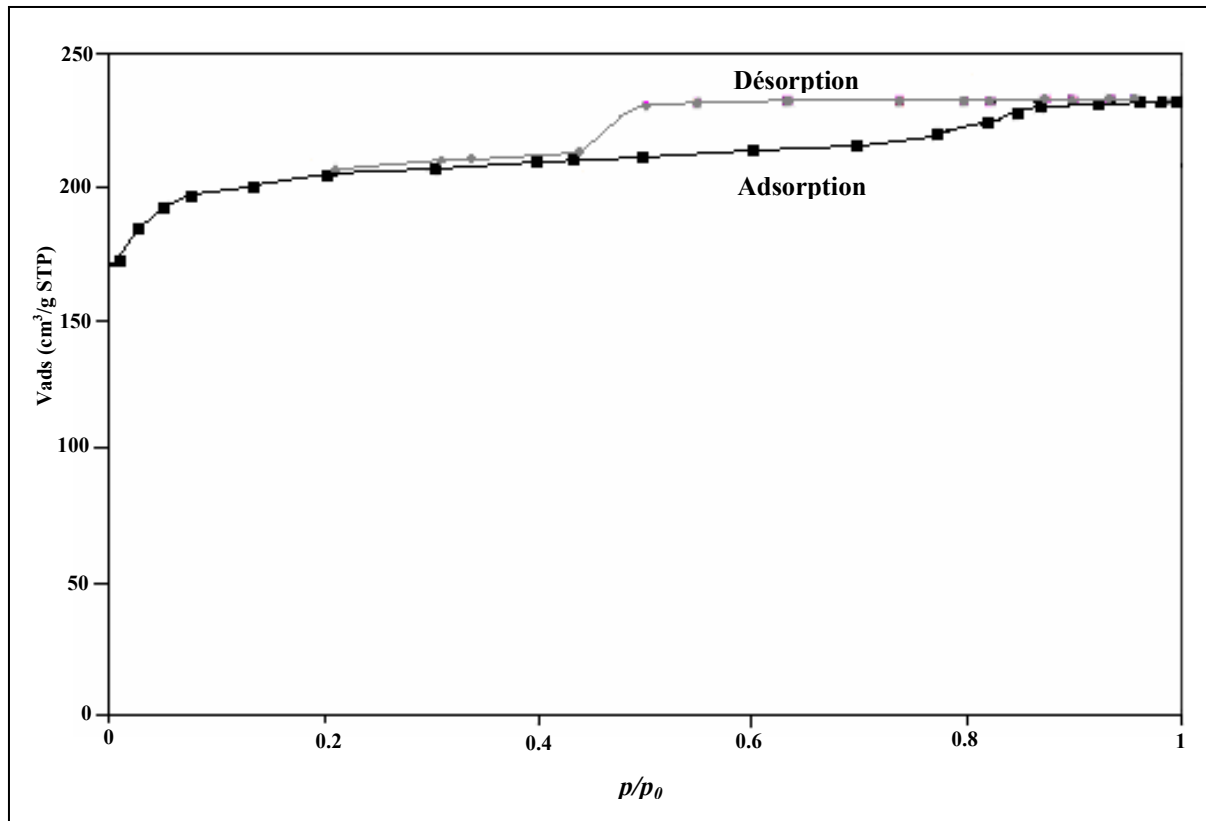


Figure 19 : Courbes d'adsorption-désorption de l'azote à 77K sur le tissu de FCS

L'isotherme d'adsorption obtenue est essentiellement du type I selon la classification BDDT (cf. figure 4) et l'hystérésis observée fait apparaître des caractéristiques de type A selon la classification de DeBoer (cf. figure 5). La FCA contient donc essentiellement des micropores de forme tubulaire et ouverts aux deux extrémités.

### 1.1.2.2 Détermination de la surface spécifique de la FCA

Comme nous l'avons décrit dans l'étude bibliographique, le calcul de la surface spécifique peut être effectué selon la méthode BET. L'équation BET pour l'adsorption d'un gaz (l'azote dans notre cas) sur un solide permet de déterminer la surface spécifique de l'échantillon analysé. Rappelons que l'équation BET est utilisée en pratique sous sa

forme linéaire:  $\frac{p}{v(p_0 - p)} = \frac{1}{v_m c} + \frac{c-1}{v_m c} \cdot \frac{p}{p_0}$ . On détermine la surface spécifique par la

méthode BET en reportant sur un graphe les valeurs du premier membre de l'équation BET

( $\frac{p}{v(p_0 - p)}$ ) en fonction de  $p/p_0$  (figure 20). On obtient une droite de pente  $\alpha$  et d'ordonnée à

l'origine  $\beta$  permettant de déterminer les constantes  $v_m$  et  $c$ , et donc la surface spécifique comme nous l'avons décrit dans la partie bibliographique.

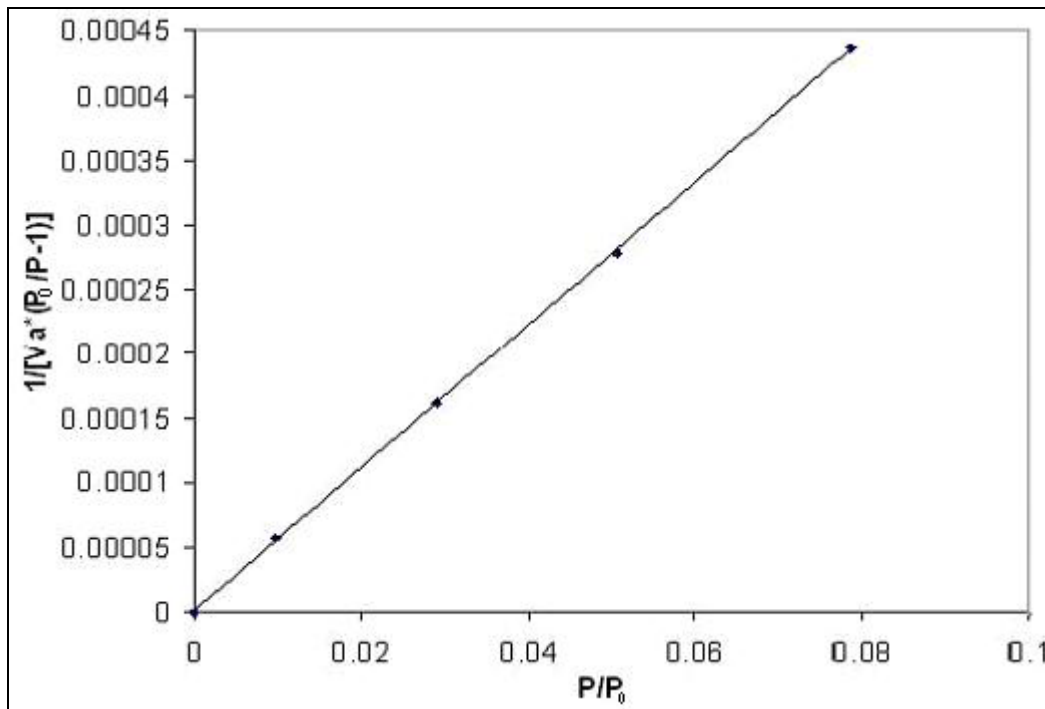


Figure 20 : Courbe BET obtenue à partir de la courbe d'adsorption de l'azote à 77 K sur le tissu de FCA

Nous avons obtenu expérimentalement la surface spécifique du tissu de FCA qui s'élève à  $790 \text{ m}^2/\text{g}$  avec les constantes  $v_m = 181.5 \text{ cm}^3/\text{g}$  et  $c = 2434,4$ .

### 1.1.2.3 Volume microporeux et taille de pore

L'adsorption de gaz par des solides microporeux peut être explicitée par l'équation de Dubinin-Astakhov basée sur la théorie de remplissage des volumes de micropores :

$$W = W_0 \cdot \exp \left[ - \left( \frac{A}{\beta \cdot E_0} \right)^n \right]$$

Avec  $W_0$  : Volume total du système microporeux (mmol/g)

$W$  : Volume rempli à  $p/p_0$  (mmol/g)

$E_0$  : Energie d'adsorption caractéristique pour un gaz standard

$\beta$  : coefficient d'affinité dépendant de l'adsorbat ( $\beta = E/E_0$ )

E : Energie d'adsorption

$$A = - \Delta G = RT \cdot \log (p_0/p)$$

R : constante des gaz parfaits

T : température d'adsorption en kelvin

n : dépend du type d'adsorption,  $1 < n < 3$ .

L'équation de Dubinin-Radushkevich<sup>2</sup> (DR), dérivant de l'équation de Dubinin-Astakhov<sup>3</sup>, est classiquement utilisée sous forme linéaire pour l'analyse des charbons actifs avec  $n=2$ . L'équation DR est appliquée à l'isotherme d'adsorption obtenue avec l'azote (à 77K) dans le domaine de pressions relatives ( $p/p_0$ ) de  $10^{-5}$  à  $10^{-1}$ .

$$W = W_0 \cdot \exp \left[ - \left( \frac{RT \cdot \log \frac{p_0}{p}}{\beta \cdot E_0} \right)^2 \right]$$

A partir de cette formule, la taille des micropores (L) et le volume microporeux ( $W_0$ ) peuvent être déterminés graphiquement par la linéarisation :

$$\log(W) = \log(W_0) + M \cdot \log^2(p_0/p).$$

Le graphe de  $[\log(W)]$  en fonction de  $[\log^2(p_0/p)]$  est appelé courbe de Dubinin-Radushkevich (courbe DR). Le volume microporeux  $W_0$  est déterminé à l'intersection de la courbe DR avec l'axe des ordonnées. La valeur de la pente M ( $= -2.303 \cdot (RT/E)^2$ ) est liée à l'énergie d'adsorption E. La taille des micropores (L) peut être déterminée par l'équation  $L = 2(\beta k)/E$ , avec  $\beta = 0.33$  ( $\beta = E/E_0$ ) et k (paramètre structural) = 13 nm kJ/mol lorsque l'on utilise l'azote à 77K.

---

<sup>2</sup> Dubinin M. M., *Progress in Surface and Membrane Science*, Academic Press London, **9**, J. W. Patrick, 1975.

<sup>3</sup> Dubinin M. M., Stoeckli H. F., *J. Colloid Interface Sci.*, **75**, 1980, 34-42.

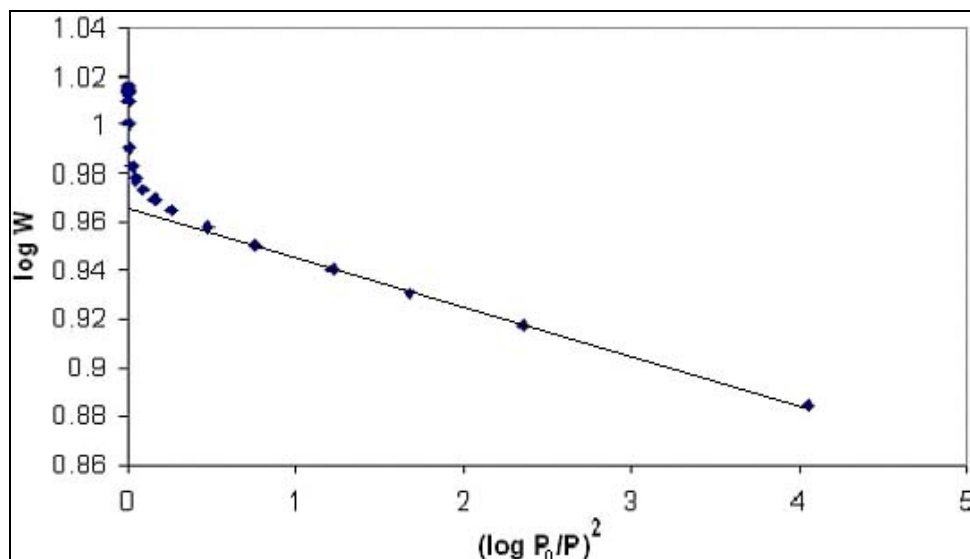


Figure 21 : Courbe de Dubinin-Radushkevich obtenue pour le tissu de FCA

Nous avons appliqué l'équation de DR à l'isotherme d'adsorption de l'azote à 77K (figure 21), et nous avons pu déterminer ainsi expérimentalement le volume microporeux de la FCA, soit un volume de 0,33 mL/g et une taille de micropore de 14,4 Å, taille correspondant bien à celle de micropores (inférieure à 20Å).

## 1.2 Mise en évidence des propriétés acides

### 1.2.1 Méthode chimique (méthode de Boehm)

Le dosage des fonctions de surface acides de la fibre de carbone activé est effectué selon le protocole suivant établi par BOEHM (cf. chapitre 1). Le tissu de FCA est réduit sous forme de poudre, puis mis en contact avec l'une des quatre bases suivantes :  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaOH}$ ,  $\text{NaOC}_2\text{H}_5$ . Après filtration de la suspension, on dose l'excès de base en retour par une solution d' $\text{HCl}$  0.1N (tableau 3). A partir des courbes de titrages, on déduit par la classification de BOEHM, le type de site contenu dans la fibre.

Tableau 3 : Résultats du dosage selon la méthode de Boehm des fonctions acides présentes sur la FCA

<b>Bases</b>	<b>Résultats du dosage (milliéquivalents pour 1g de FCA)</b>
<b>NaOEt</b> (sites acides totaux)	4,68
<b>NaOH</b>	4,56
<b>Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></b>	4,16
<b>NaHCO<sub>3</sub></b> (fonctions carboxyliques)	3,74

A partir de la surface spécifique de la fibre qui est de 790 m<sup>2</sup>/g, soit 7,9.10<sup>20</sup> nm<sup>2</sup>/g, on peut déterminer le nombre de site/g (en partant du nombre d'équivalents /g de FCA que l'on multiplie par le nombre d'Avogadro  $\mathcal{N}$ ), et donc le nombre de sites par nm<sup>2</sup>. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Sites acides présents au niveau de la FCA

<b>Fonctions</b>	<b>meq /g de FCA</b>	<b>Nombre de site .10<sup>20</sup>/ g de FCA</b>	<b>Nombre de sites/nm<sup>2</sup></b>
Carboxyliques	3,74	22,53	2,85
Lactone	0,42	2,53	0,32
Phénol	0,40	2,41	0,30
Carbonyle	0,12	0,72	0,09
<b>TOTAL</b>	<b>4.68</b>	<b>28.2</b>	<b>3,56</b>

On obtient donc un nombre total de sites acides donné par NaOEt qui est de 2,82.10<sup>21</sup> sites/g, soit 3,56 sites/nm<sup>2</sup>. La FCA analysée possède donc un très fort caractère acide dû principalement aux nombreuses fonctions acides carboxyliques présentes (3,74 meq/g).



## 1.2.2 Spectroscopie Infra-Rouge

Le spectre infra-rouge de la FCA est reporté sur la figure 22. Cinq signaux majoritaires sont mis en évidence :

- entre 3000 et 3300  $\text{cm}^{-1}$ , une large bande correspondant à la vibration de valence des hydroxyles carboxyliques,
- à 2915.1  $\text{cm}^{-1}$ , bande de faible intensité correspondante aux liaisons C-H,
- à 1705  $\text{cm}^{-1}$ , les liaisons C=O des fonctions acides carboxyliques,
- à 1579.7  $\text{cm}^{-1}$ , un signal correspondant aux liaisons C=C des cycles aromatiques,
- à 1225.8  $\text{cm}^{-1}$  les liaisons C-O des phénols.

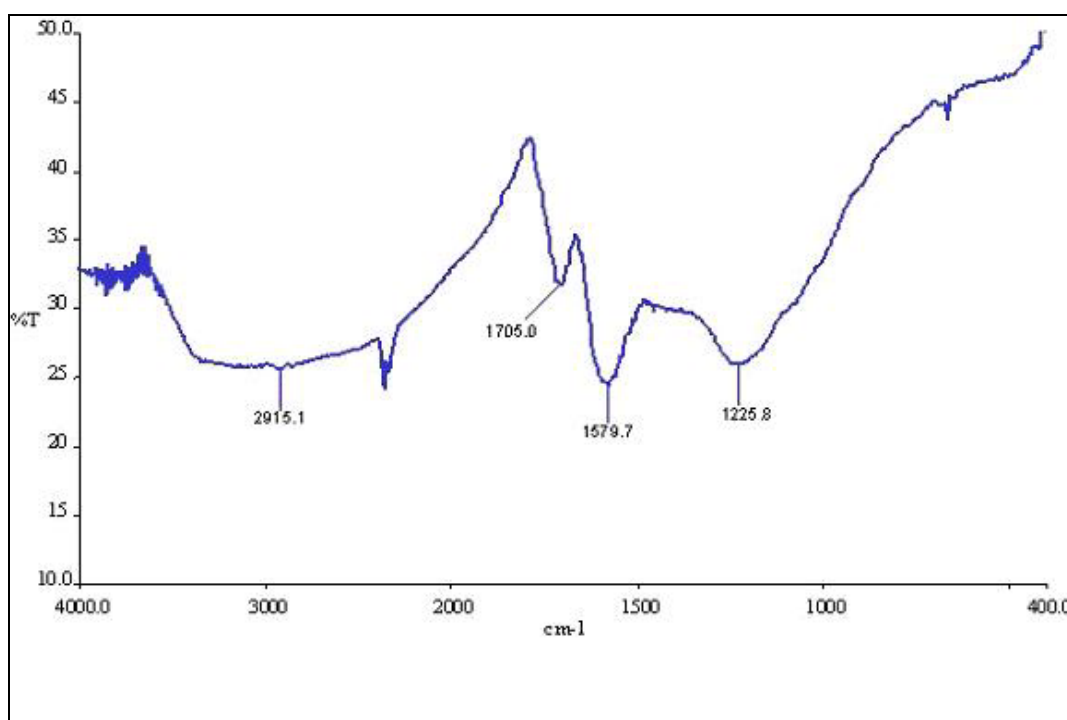


Figure 22 : Spectre Infra-Rouge de la FCA

Ces résultats confirment qualitativement ceux obtenus lors de la détermination des sites acides par la méthode de BOEHM, c'est-à-dire la présence notable de fonctions acides carboxyliques.

### 1.2.3 Analyse élémentaire

Nous avons déterminé les pourcentages de carbone, d'hydrogène et d'azote contenus dans la FCA par analyse élémentaire. Le pourcentage d'oxygène a été déduit par différence, cette fibre étant constituée majoritairement de ces quatre éléments. En effet, la microanalyse élémentaire effectuée par MEB associée à une sonde EDAX (analyse par EDS), nous a permis de déterminer, hormis les éléments carbone et oxygène, une très faible teneur en phosphore (de l'ordre de 1%) au niveau de la FCA (*cf. chapitre 2-1*). Nous avons donc volontairement négligé la présence de l'élément phosphore et celle d'autres éléments dont la teneur n'est que très faible. Les résultats obtenus sont reportés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Analyse centésimale de la FCA

Pourcentage de carbone	Pourcentage d'hydrogène	Pourcentage d'azote	Pourcentage d'oxygène
65.65%	2.97%	(infimes traces)	31.38%

Les résultats obtenus par l'analyse centésimale confirment les données précédemment obtenues au cours de la microanalyse EDS couplée à la MEB. La FCA utilisée est majoritairement constituée de carbone (environ 66%) et d'oxygène (31%) provenant des fonctions oxydées présentes au niveau de la fibre.

La FCA étudiée, fournie sous forme de tissu, possède donc une surface spécifique élevée (790 m<sup>2</sup>/g) due à une microporosité très développée (0,33 mL/g) avec une taille de micropore de l'ordre de 14 Å. Après avoir caractérisé chimiquement cette fibre (méthode de Boehm), nous avons constaté qu'elle présentait un fort caractère acide. Nous avons pu alors envisager son utilisation en synthèse organique.

## 2 Etudes de synthèses sans solvant en présence de FCA

---

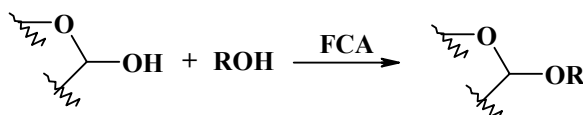
Nous nous sommes tout particulièrement intéressés dans un premier temps à la synthèse de O- glycosides sans solvant en utilisant la FCA comme promoteur acide. En effet, l'utilisation d'une « chimie propre » a une très grande importance notamment en raison des difficultés de destruction des solvants toxiques. Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, les réactions de O-glycosylation s'effectuent entre un composé donneur possédant un bon groupe partant en position anomérique (acétate,...) et un composé accepteur possédant un groupement hydroxyle.

### 2.1 Etudes de réactions de O-glycosylation induites par les FCA en présence d'alcools liquides

Le pouvoir catalytique de la FCA a été tout d'abord étudié lors de la synthèse de O-glycosides selon la méthode de Fischer, c'est-à-dire en milieu liquide avec l'alcool jouant à la fois le rôle de réactif et de solvant de la réaction. Il est à noter que, sauf indications contraires, la quantité de FCA présente est représentée par le taux  $T_{FCA}$ , étant le rapport de la masse de FCA sur celle des réactifs.

#### 2.1.1 Méthode de Fischer

Le sucre et l'alcool sont mis en contact avec la FCA broyée dans le milieu réactionnel, ce dernier étant placé sous atmosphère inerte pour éviter tout contact avec l'humidité de l'air.



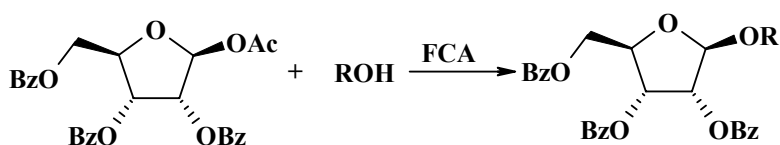
On chauffe à l'aide d'un bain d'huile (100°C), et on place sous agitation. L'alcool étant en excès, la quantité de FCA représente pour ces réactions la masse de FCA par rapport à la masse de glucide présent et  $T_{FCA}$  s'élève alors à 0,4 pour chacune de ces réactions. Nous

avons utilisé trois alcools simples (l'éthanol, le méthanol et le butanol), ainsi que l'alcool benzylique ; l'adsorption de composés aromatiques semble être favorisée de par la possibilité du noyau aromatique d'engager des liaisons  $\pi$ - $\pi$  avec la surface des FCA. Il semble en effet que le noyau aromatique est susceptible d'accepter des électrons présents à la surface des fibres. De plus, les composés aromatiques sont globalement adsorbés plus rapidement que la majorité des composés aliphatiques du fait de leur caractère hydrophobe. Ces différents alcools liquides ont été étudiés en présence de deux glucides non protégés, le glucose et le galactose, pendant des temps de réaction variant de 5 heures à 6 jours. Aucune évolution n'a été observée.

Expérimentalement, nous avons observé que la FCA, en présence d'un excès d'alcool liquide, se prenait en « bloc » et formait des amalgames. Il est alors raisonnable de penser que la structure largement microporeuse de la fibre puisse causer une absorption quasi-instantanée de l'alcool liquide au niveau de la FCA. Nous nous sommes alors attachés à réduire notablement la quantité de réactifs sous forme liquide pour obtenir un milieu pratiquement sec, la FCA n'étant alors qu'à peine humectée par l'alcool sous forme liquide.

### 2.1.2 *Méthode du glycosyle acétylé*

Nous avons utilisé par la suite un glucide protégé, le  $\beta$ -D-ribofuranose-1-acétate-2,3,5-tribenzoate, et différents alcools sous forme liquide que l'on ajoute goutte à goutte à l'aide d'une seringue sur la fibre broyée avec le glucide.



#### 2.1.2.1 *Chauffage par un bain d'huile*

Dans un premier temps, nous avons utilisé le mode de chauffage classique au bain d'huile, en utilisant l'hexanol ( $T_{\text{FCA}}=0.94$ ) et le cyclohexanol ( $T_{\text{FCA}}=1.07$ ) comme alcools liquides. Plusieurs essais de temps (de 4 heures à 36 heures) et de températures (de 80 à 100°C) ont été étudiés, mais aucune évolution n'a été observée au cours de ces réactions.

Nous nous sommes donc orientés vers l'utilisation d'autres modes de chauffage (irradiation micro-onde, étuve, ...).

### **2.1.2.2 Chauffage par micro-ondes**

Nous avons supposé que la présence d'alcools liquides, jouant à la fois le rôle de réactif et de solvant, entraînerait un meilleur chauffage du milieu réactionnel par irradiation micro-onde lors de la synthèse d'alkyl-O-glycosides en présence de FCA. Nous avons utilisé deux alcools sous forme liquide, l'undécanol ( $T_{FCA} = 0.92$ ) et le pentanol ( $T_{FCA} = 0.75$ ) que nous avons étudié sous différentes puissances (200, 300 et 360W) et différents temps de réaction (2, 4 et 6 minutes d'irradiation) à l'aide d'un micro-onde domestique (le principe de l'activation micro-onde est décrit en annexe). Nous avons observé un phénomène de condensation sur les bords du réacteur et la formation de points chauds au niveau du milieu réactionnel au bout de 6 minutes, mais aucune avancée de la réaction n'est observée, ceci malgré une augmentation de la puissance. La diffusion de la chaleur ne se fait pas de façon uniforme (non homogénéité) au niveau du milieu réactionnel.

### **2.1.2.3 Chauffage à l'étuve**

Nous avons étudié alors un autre mode de chauffage, l'étuve, avec différentes conditions opératoires. On pourrait supposer que la chaleur au sein du réacteur n'est pas véritablement homogène lors du chauffage classique au bain d'huile ou par induction micro-onde, et ainsi la mise à l'étuve préchauffée du milieu réactionnel pourrait entraîner une meilleure homogénéité de la chaleur au cours de la réaction. Le protocole opératoire reste le même que précédemment, excepté le réacteur constitué ici d'une boîte de pétri en verre recouverte d'un papier aluminium percé (afin de laisser s'échapper l'acide acétique formé au cours de la réaction) que l'on place à l'étuve préchauffée. Nous avons testé deux synthèses de O-glycosides à l'étuve en présence du  $\beta$ -D-ribofuranose-1-acétate-2,3,5-tribenzoate et en utilisant le undécanol ( $T_{FCA} = 0.75$ ) et le 2-undécanol ( $T_{FCA} = 0.74$ ) comme alcools liquides que l'on ajoute goutte à goutte au milieu réactionnel, mais il n'y a pas eu d'évolution même après trois jours de réaction à 100°C. Néanmoins, l'utilisation de l'étuve nous a permis d'obtenir un milieu homogène du point de vue du chauffage. Ce système offre plusieurs avantages par rapport au chauffage classique au bain d'huile : l'étuve étant préchauffée, la

distribution de la chaleur se fait directement vers le milieu réactionnel une fois celui-ci placé à l'intérieur, et contrairement au chauffage classique il n'y a pratiquement aucune perte de chaleur au cours de la réaction.

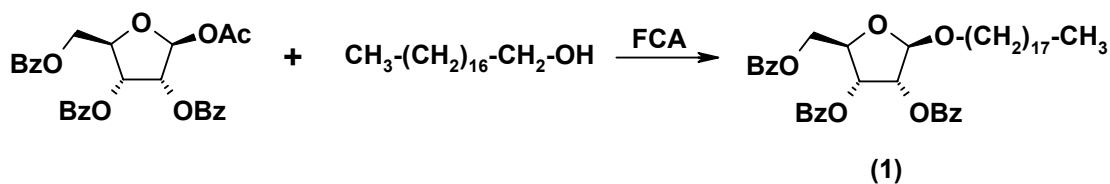
Les résultats obtenus en phase liquide étant décevants, on peut supposer que l'alcool sous forme liquide en entrant directement dans les pores se retrouve bloqué à l'intérieur de ceux-ci par liaison avec les fonctions acides carboxyliques internes (réaction d'estérification), l'alcool alors ne pouvant ainsi plus réagir avec le sucre.

## 2.2 Etudes de réactions de O-glycosylation en présence d'alcools solides et d'un glycosyle acétylé

Par la suite, plusieurs synthèses en phase solide ont été effectuées en partant du  $\beta$ -D-ribofuranose-1-acétate-2,3,5-tribenzoate et d'un alcool sous forme solide. Les réactifs sont broyés manuellement au mortier avec la FCA puis le mélange est placé dans une boîte de pétri en verre et mis à l'étuve pour le temps et la température définis.

### 2.2.1 Alcools à longues chaînes

Dans un premier temps, un alcool à longue chaîne linéaire, l'octadécane-1-ol, a été utilisé avec succès en présence du ribofuranose-1-acétate-2,3,5-tribenzoate et de la FCA ( $T_{FCA} = 0.78$ ) après broyage et mise à l'étuve pendant 1 heure à 150°C.



Le composé **1** a été obtenu par ce procédé avec 12,6 % de rendement. Par la suite, le tricosan-11-ol ( $T_{FCA} = 1.14$ ), l'octadécane-9-ol ( $T_{FCA} = 1.18$ ), et l'hexadécane-7-ol ( $T_{FCA} = 1.2$ ), trois alcools ramifiés à longue chaîne, ont été étudiés en utilisant le même procédé. Nous avons fait varier pour chaque synthèse la température réactionnelle (100-150°C) et le temps de réaction (de 1 heure à 24 heures) mais aucune évolution n'a été observée.

## 2.2.2 Alcools complexes

Nous avons étudié par la suite cette réaction en présence de divers alcools solides de structure plus complexe (figure 23) comme l'adamantanol ( $T_{FCA} = 0.87$ ), l'isomenthol ( $T_{FCA} = 0.65$ ) et le décahydronaphtol ( $T_{FCA} = 0.87$ ), en faisant varier différents paramètres comme la température (100-200°C) et le temps de réaction (de 0.5 heure à 24 heures).

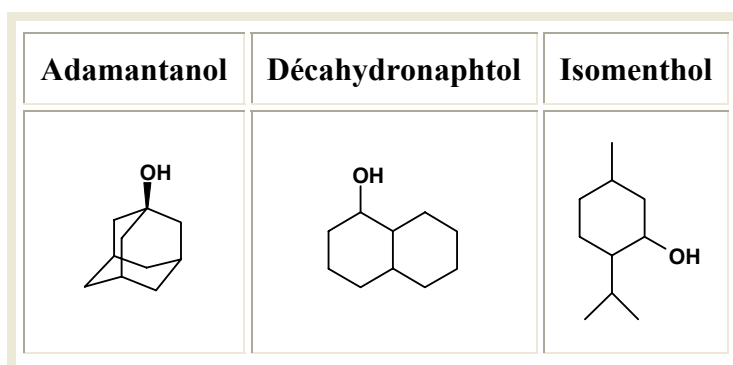


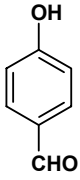
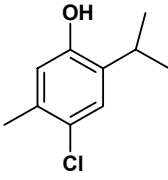
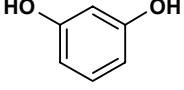
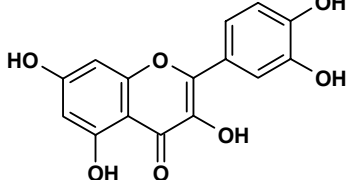
Figure 23 : Structure de l'adamantanol, de l'isomenthol ( $T_{FCA} = 0.65$ ) et du décahydronaphtol

Aucune formation des produits attendus n'a été observée mais l'encombrement stérique et la fragilité des alcools de départ (et la difficulté de glycosyler un hydroxyle tertiaire pour l'adamantanol) pourraient en être l'origine.

## 2.2.3 Phénols

De la même manière, nous avons étudié plusieurs alcools solides du type phénol et polyphénol (tableau 6) en faisant varier les paramètres de temps (0.5-1 heure) et de température (130-200°C).

Tableau 6 : Structure des alcools solides dérivés du phénol et  $T_{FCA}$  correspondant

<b><i>para</i>-hydroxybenzaldéhyde</b> ( $T_{FCA}=0.86$ )	<b>4-chloro-2-isopropyl-5-méthylphénol</b> ( $T_{FCA} = 0.85$ )	<b>Résorcinol</b> ( $T_{FCA} = 0.9$ )	<b>Quercétine</b> ( $T_{FCA} = 0.9$ )
			

La présence de plusieurs fonctions (carbonyles, cétones ou hydroxyles) au niveau de ces molécules entraîne la formation de produits secondaires (visibles par CCM) empêchant ainsi le bon déroulement de la réaction de O-glycosylation. Des réactions compétitives pourraient intervenir entre ces molécules polyfonctionnelles et les fonctions présentes au niveau de la fibre (fonctions carboxyliques, phénoliques, carbonyles,...). Des réactions secondaires parasites peuvent alors interférer avec le bon déroulement de la réaction de O-glycosylation. Dans le cas du 4-chloro-2-isopropyl-5-méthylphénol, la présence d'un groupement encombrant en position *ortho* du phénol pourrait entraîner une gêne stérique lors de la glycosylation en présence du ribofuranose-1-acétate-2,3,5-tribenzoate.

Par la suite, après un premier essai réussi de la synthèse sans solvant du O-glycoside de cholestérol en présence de FCA et du ribofuranose-2,3,5-tribenzoate-1-acétate, nous nous sommes orientés vers une nouvelle voie de synthèse en phase solide en utilisant les FCA comme promoteur acide lors de la synthèse de O-glycosides de stérol.<sup>4</sup>

## **2.3 Etudes de réactions de O-glycosylation induites par les FCA en présence de stérols**

Après avoir évoqué quelques généralités sur les glycosides stéroïdiques et décrit les principaux stérols solides utilisés, nous présenterons les différentes études que nous avons menées et les différents phénomènes observés lors de ces réactions.

### **2.3.1 Les glycosides stéroïdiques ou triterpéniques : état de la question**

Ce groupe de molécules comporte de nombreuses activités physiologiques qui dépendent de leur structure complète (aglycone et partie glucidique). Certains de ces composés ont des propriétés détergentes et d'autres des propriétés biologiques importantes.<sup>5</sup> On peut citer deux familles de stérol et triterpènes glycosides : les glycosides cardiaques et les saponines. Ces composés sont extraits classiquement de plantes mais compte tenu de leurs propriétés biologiques importantes, leur synthèse en laboratoire est de plus en plus étudiée.

---

<sup>4</sup> Lautrette S., Granet R., Krausz P., *Chem. Comm.*, **5**, 2004, 586-587.

<sup>5</sup> Takechi M., Doi K., Wakayama Y., *Phytotherapy Research*, **17**, 2003, 83-85.



### 2.3.1.1 Structure et propriétés biologiques des glycosides cardiaques

Les glycosides cardiaques sont d'origine végétale (*Digitale pourpre*, *Digitale lanata*, ...) et couramment utilisés dans les traitements de certains dysfonctionnements cardiaques. Leur structure est constituée d'une génine stéroïdique (figure 24) de type cardénolide (C<sub>23</sub>) ou bufadiénolide (C<sub>24</sub>) et de monosaccharides rattachés (souvent en C<sub>3</sub> de la génine).

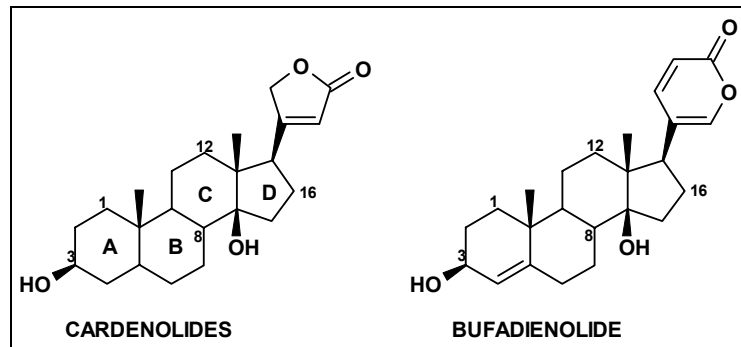


Figure 24 : Structure des génines des glycosides cardiaques

Ces composés peuvent influencer le rythme de contraction du myocarde en utilisant les mêmes sites de fixation que les hormones naturelles (hormones corticoïdes): les glycosides inhibent les Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase, impliquant une activité inotropique pouvant s'avérer efficace au niveau du traitement de la tachycardie.

### 2.3.1.2 Structure et propriétés biologiques des saponines

La deuxième grande classe de stérols glycosides est la famille des saponines<sup>6</sup> qui sont des O-glycosides dont la partie aglycone (sapogénine) est constituée d'un noyau stéroïdique ou triterpénique. Ces molécules possèdent soit une seule partie glucidique rattachée au noyau en position C<sub>3</sub> (monodesmoside), soit deux parties glucidiques (bidesmoside) rattachées en positions C<sub>3</sub> et C<sub>22</sub>. Les oses constitutifs des saponines sont classiques (D-glucose, D-galactose, ...), et la chaîne glucidique peut comporter de une à huit unités monosaccharidiques. Les saponines, extraites des plantes supérieures, ont des propriétés tensioactives et biologiques importantes, et leur utilisation se fait dans des domaines variés tels que l'industrie (matière première pour l'hémisynthèse de molécules médicamenteuses

<sup>6</sup> a - Mahato S. B., Ganguly A. N., Sahu N. P., *Phytochemistry*, **21**, 1982, 959-978.

b - Hostettmann K., Marston A., "Saponins", Cambridge University Press, United Kingdom, 1995.

stéroïdiques), la pharmacie (obtention de formes galéniques utilisées en phytothérapie), et la cosmétologie. Trois familles de sapogénines stéroïdiques sont connues (spirostane, furostane, et nautigénine) et le squelette le plus connu de sapogénine triterpénique est celui de l'oléanane (figure 25).<sup>7</sup> Les sapogénines peuvent contenir un ou plusieurs groupements hydroxyles, ainsi que des groupements carbonyle ou carboxylique, et des doubles liaisons.

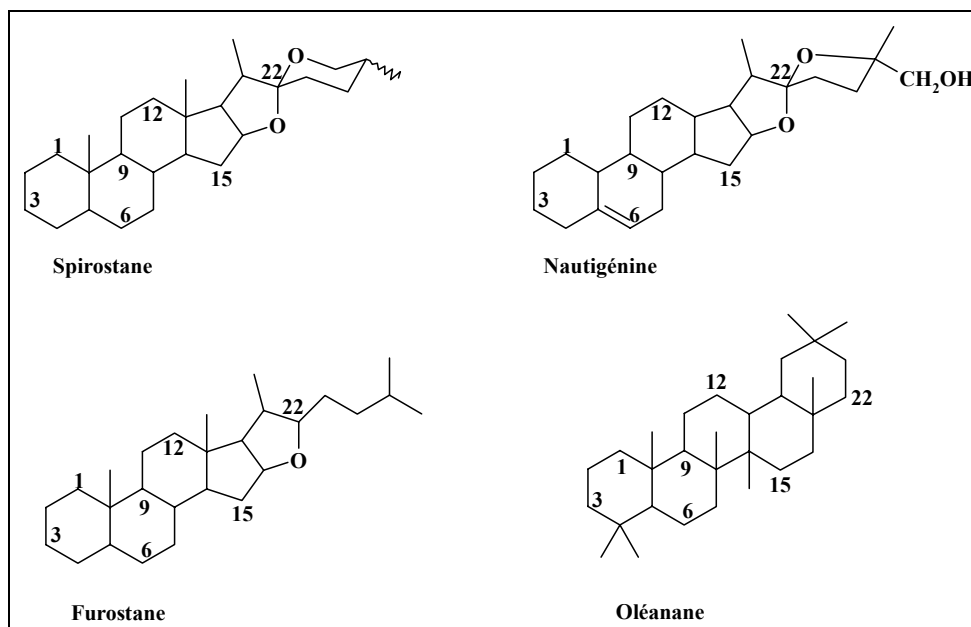


Figure 25 : Structure des génines des saponines

Les saponines ont des propriétés hémolytiques généralement attribuées à leur interaction avec les stérols de la membrane érythrocytaire, interaction conduisant à une augmentation de la perméabilité membranaire et une fuite de l'hémoglobine. Les monodesmosides ont une activité hémolytique supérieure aux bidesmosides, et cette activité diminue lorsque la chaîne osidique s'allonge. Les saponines peuvent avoir aussi des propriétés antifongiques, anti-inflammatoires, anti-oedémateuses, antitussives et/ou expectorantes, analgésiques, anti-cholestérolémiques, cytotoxiques, immunomodulatrices, ...

On peut citer quelques exemples de saponines reconnues pour leur activité biologique, comme la glycyrrhizine (saponine extraite de la réglisse, et reconnue pour son pouvoir sucrant, ses vertus médicinales contre les ulcères et la toux, et d'autres propriétés pharmacologiques comme une activité anticancéreuse contre les mélanomes,...), l'osladine (stéroïde glycosylé, cinq cents fois plus « sucré » que le glucose), les ginsenosides

<sup>7</sup> Lasztity R., Hidvégi M., Bata A., *Food Rev. Int.*, **14**, 1998, 371-390.

(extraits de la racine de *Panax ginseng* présentant une activité antidépresseur, antipsychotique, une protection contre les ulcères nerveux,...), les hédérasaponines (saponosides bidesmosides extraites du lierre aux nombreuses propriétés biologiques (expectorante, antifongique, antibactérien,...)).<sup>8</sup>

### **2.3.2 Réactions classiques de O-glycosylation de stérols**

Bien que des progrès aient été fait en chimie des glucides ces dernières années, les réactions de O-glycosylation stéréosélectives des stéroïdes sont pour la plupart des procédés longs et fastidieux, avec de faibles rendements, dus notamment à la faible réactivité des fonctions alcools secondaires de la partie stéroïdique. Nous présentons dans le tableau 7 les principales méthodes, parmi les plus récentes, de O-glycosylation en présence de stéroïdes.<sup>9</sup>

---

<sup>8</sup> Bruneton J., « *Pharmacognosie-Phytochimie-Plantes médicinales* », Editions Tec & Doc, Paris, 3ème Ed. 1999.

<sup>9</sup> Pellissier H., *Tetrahedron*, **60**, 2004, 5123-5162.

Tableau 7 : Principales méthodes de O-glycosylation de stéroïdes

Méthode de Koenigs et Knorr : utilisation de glycosyle bromé ou chloré		
	$\alpha/\beta$ (12/88)	Gurudutt <sup>10</sup> (1998)
Méthode de Koenigs et Knorr : utilisation de glycosyle fluoré		
	100% $\beta$	Pikul <sup>11</sup> (1997)
Réaction de O-glycosylation via un groupement trihalogénoacétimide		
	$\alpha/\beta$ (7/93)	Schmidt <sup>12a</sup> (1986)
	100% $\beta$	Yu <sup>12b</sup> (2002)
Réaction de O-glycosylation en présence d'un thioglycoside		
	100% $\beta$	Du <sup>13</sup> (2003)
Réaction de O-glycosylation à partir d'un glycosyle acétylé		
	forme $\alpha$ majoritaire	Mukaiyama <sup>14</sup> (1991)
Réaction de O-glycosylation à partir d'un sucre simple (Méthode de Fischer)		
	97% a/b=5/95	Mukaiyama <sup>15</sup> (1994)

<sup>10</sup> Nagarajan S., Mohan Rao L. J., Gurudutt K. N., *Ind. J. Chem.*, **37B**, 1998, 132-134.

<sup>11</sup> Pikul S., Switzer A. G., *Tetrahedron: Asymmetry*, **8**, 1997, 1165-1168.

<sup>12a</sup> - Schmidt R. R., Michel J., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **25**, 1986, 212-235.

b - Yu B., Tao H., *J. Org. Chem.*, **67**, 2002, 9099-9102.

<sup>13</sup> Du Y., Gu G., Wei G., Hua Y., Linhardt R., *J. Org. Lett.*, **5**, 2003, 3627-3630.

<sup>14</sup> Mukaiyama T., Katsurada M., Takashima T., *Chem. Lett.*, **6**, 1991, 985-988.

<sup>15</sup> Mukaiyama T., Matsubara K., Hora M., *Synthesis*, 1994, 1368-1373.

Ces méthodes sont similaires à celles classiquement utilisées lors des réactions de O-glycosylation (cf. chapitre 1). La première synthèse de stérol glycosylé a été mise en place en 1936 par Lettré et Hagedorn.<sup>16</sup> Par la suite le carbonate d'argent, l'oxyde d'argent et plus récemment le triflate d'argent se sont avérés de bons catalyseurs lors de la synthèse de stérols glycosides selon la méthode de Koenigs et Knorr. Il est à noter que Cerny et Pouzar ont mis en place en 1984 une nouvelle méthode de glycosylation des stéroïdes en présence de silicate d'argent.<sup>17</sup> Cette méthode est tout particulièrement intéressante en présence de stéroïdes polyfonctionnalisés ou insaturés  $\Delta^{5(6)}$ .

La méthode de Fischer a été appliquée aux stéroïdes pour la première fois en 1964 par Zorbach.<sup>18</sup> Ce dernier est parti de la digitoxigénine et du digitoxose qu'il mit en présence d'acide chlorhydrique. Les rendements très faibles obtenus, 10%, poussèrent les chercheurs à développer de nouvelles méthodologies applicables sur un sucre hydroxylé. La participation d'un groupement voisin en position 3 au niveau du glycosyle semble être déterminant sur l'efficacité de la réaction, en raison de la formation d'un intermédiaire ponté après l'attaque acide<sup>19</sup> (figure 26).

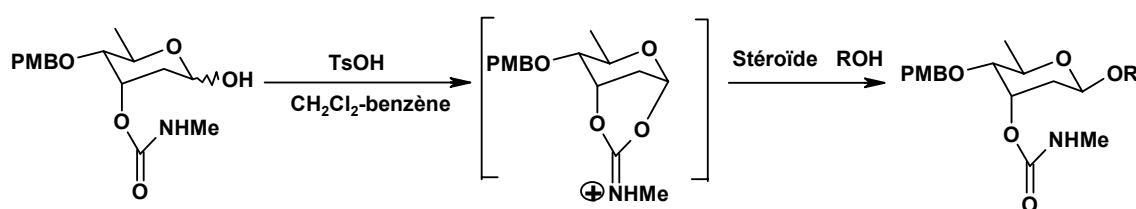


Figure 26 : Réaction de O-glycosylation selon Fischer en présence d'un glucide protégé en position 3 (formation d'un intermédiaire ponté)

Beaucoup plus récemment (2003), Ernst et collaborateurs ont utilisé un complexe au rhodium (III) et un ligand à base de triflate pour promouvoir la glycosylation du cholestanol, ceci avec 67% de rendement.<sup>20</sup>

<sup>16</sup> Lettré H., Hagedorn A., *Zeitschrift für Physiologische Chemie*, **242**, 1936, 210-214.

<sup>17</sup> Drasar P., Pouzar V., Cerny I., Smolikova J., Havel M., *Collect. Czech. Chem. Communication*, **49**, 1984, 1039-1050.

<sup>18</sup> Zorbach W. W., Henderson N., Saeki S., *J. Org. Chem.*, **29**, 1964, 2016-2017.

<sup>19</sup> a - Jin H., Tsai T. Y. R., Wiesner K., *Can. J. Chem.*, **58**, 1983, 2442-2444.

b - Wiesner K., Tsai T. Y. R., *Pure Appl. Chem.*, **58**, 1986, 799-810.

<sup>20</sup> Wagner B., Henegan M., Schnabel G., Ernst B., *Synlett*, **9**, 2003, 1303-1306.

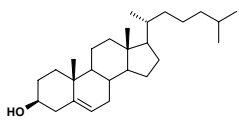
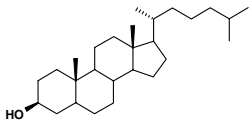
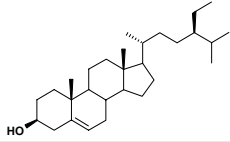
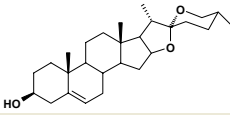
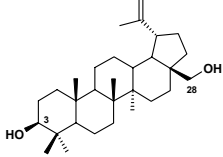
Toutes ces méthodes restent néanmoins longues et contraignantes, avec des rendements souvent modestes en raison de la difficulté de glycosylation au niveau de l'hydroxyle porté par le carbone secondaire C<sub>3</sub>, d'où l'intérêt de développer de nouvelles méthodes plus efficaces et moins contraignantes de O-glycosylation de stérols.

### ***2.3.3 Etude des différents paramètres utilisés du système glucide/stérol/FCA***

#### ***2.3.3.1 Généralités***

Les différents stérols utilisés et leur activité biologique sont reportés dans le tableau 8. Nous pouvons souligner que l'acide bétulinique est vendu commercialement, mais son coût élevé et sa faible réactivité lors de la synthèse de O-glycosides en présence de FCA comme nous le verrons plus loin nous a amené à privilégier l'utilisation de la bétuline lors de cette réaction, une étape d'oxydation post-synthèse nous permettant d'obtenir un analogue de l'acide bétulinique glycosylé. De plus, le cholestérol étant l'un des stérols les plus simples et abondants, nous avons procédé à un grand nombre d'études des différents paramètres de O-glycosylation sur cette molécule.

Tableau 8 : Généralités sur les stérols utilisés

Stérol	Rôle	Stérol O-glycoside
<p><b>Cholestérol</b></p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>- participe à la synthèse biologique des hormones de reproduction, de la vitamine D...</li> <li>- utilisé dans la constitution de liposomes</li> </ul>	-activité antifongique et hémolytique <sup>21</sup>
<p><b>Cholestanol</b></p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>- synthétisé <i>in-vivo</i> à partir du cholestérol</li> <li>- induit l'apoptose dans les cellules tumorales (cancer du cerveau<sup>22</sup>, cancer de la cornée<sup>23</sup>, ...)</li> </ul>	-propriétés anticancéreuses <sup>24</sup>
<p><b>Sitostérol</b></p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>-propriétés anti-inflammatoires, anti-cholestérol<sup>25</sup> et immunomodulatrice<sup>26</sup></li> <li>- traitement de l'hyperplasie de la prostate<sup>27</sup></li> <li>- renforce le système immunitaire (tuberculose, VIH, ...)<sup>28</sup></li> </ul>	Idem
<p><b>Diosgénine</b></p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>- induit l'apoptose dans les cellules tumorales ostéosarcomes<sup>29</sup> et érythroleucémiques<sup>30</sup></li> </ul>	- activité hémolytique <sup>31</sup> et antivirale <sup>32</sup>
<p><b>Bétuline</b></p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>- triterpène extrait de l'écorce du bouleau</li> <li>- précurseur de l'acide bétulinique, molécule aux propriétés anticancéreuses et anti-HIV<sup>33</sup></li> </ul>	- permettrait une meilleure pénétration au niveau des membranes biologiques

<sup>21</sup> Takechi M., Uno C., Tanaka Y., *Phytochemistry*, **30**, 1991, 2557-25583.

<sup>22</sup> Inoue K., Kubota S., Seyama Y., *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **256**, 1999, 198-203.

<sup>23</sup> Inoue K., Kubota S., Seyama Y., *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **41**, 2000, 991-997.

<sup>24</sup> Yazawa N., Nishimura T., Tanaka S., Ueno S., Takai I., Asao T., Kochibe N., Adachi S., *Japan Patent*, JP 2000191685, 2000.

<sup>25</sup> Wong N. C., *Can. J. Cardiol.*, **17**, 2001, 715-721.

<sup>26</sup> Kruger P. B., *Eur. Patent*, EP 587374, 1994.

<sup>27</sup> Aurad Atif B., Gan Y., Fink C. S., *Nutr. Cancer*, **36**, 2000, 74-78.

<sup>28</sup> Park E. -H., Kahng J. H., Lee S. H., Shin K. -H., *Fitoterapia*, **72**, 2001, 288-290.

<sup>29</sup> Moalic S., Liagre B., Corbière C., Bianchi A., Dauca M., Bordji K., Beneytout J. L., *FEBS Lett.*, **506**, 2001, 225-230.

<sup>30</sup> Beneytout J. L., Nappez C., Leboutet M. J., Malinvaud G., *Biochem. and Biophys. Res. Comm.*, **207**, 1995, 398-404.

<sup>31</sup> Takechi M., Uno C., Tanaka Y., *Biol. Pharm. Bull.*, **21**, 1998, 1234-1235.

<sup>32</sup> Takechi M., Matsunami S., Nishizawa J., Uno C., Tanaka Y., *Planta Med.*, **65**, 1999, 585-586.

<sup>33</sup> a - Fulda S., Debatin K. -M., *Medical and Pediatric Oncology*, **35**, 2000, 616-618.

b - Sun I. -C., Chen C. -H., Kashiwada Y., Wu J. -H., Wang H. -K., Lee K. -H., *J. Med. Chem.*, **45**, 2002, 4271-4275.

Comme nous l'avons mentionné précédemment, des analogues de saponines (stéryl O-glycosides) ont été synthétisés en utilisant les FCA comme promoteur acide, et en effectuant plusieurs études pour chaque réaction. Le protocole est le même pour chaque réaction : 2 équivalents de ribofuranose-1-acétate-2,3,5- tribenzoate sont broyés avec l'alcool et la fibre ( $T_{FCA}$ ). On dépose le broyat dans une boîte de pétri en verre que l'on place à l'étuve pour le temps et la température définis. Après réaction, le produit final est directement purifié par chromatographie sur couche mince préparative et analysé par spectroscopie RMN.



Les premières expériences se sont déroulées avec la FCA broyée manuellement au mortier, il nous est apparu comme primordial d'étudier les différents paramètres de cette fibre au niveau de son utilisation en synthèse organique.

### **2.3.3.2 Effet du temps de broyage de la FCA avant utilisation**

Le tissu de FCA a été préalablement broyé au broyeur à billes planétaire (BBP) pendant différents temps (5, 15, et 30 minutes). Ces différents échantillons ont été placés à l'étuve pendant 24 heures à 100°C avant utilisation, et utilisés en réaction de la même manière que précédemment, c'est-à-dire un broyage avec les autres réactifs et une mise à l'étuve du milieu réactionnel. Nous avons utilisé ces échantillons lors de réaction de O-glycosylation en présence du sitostérol (composé **2** obtenu) et de la bétuline (2 composés obtenus (**3** et **4**), la bétuline comportant deux groupements hydroxyle susceptibles de réagir avec le ribofuranose-1-acétate-2,3,5- tribenzoate). Les O-glycosides obtenus sont reportés sur la figure 27.



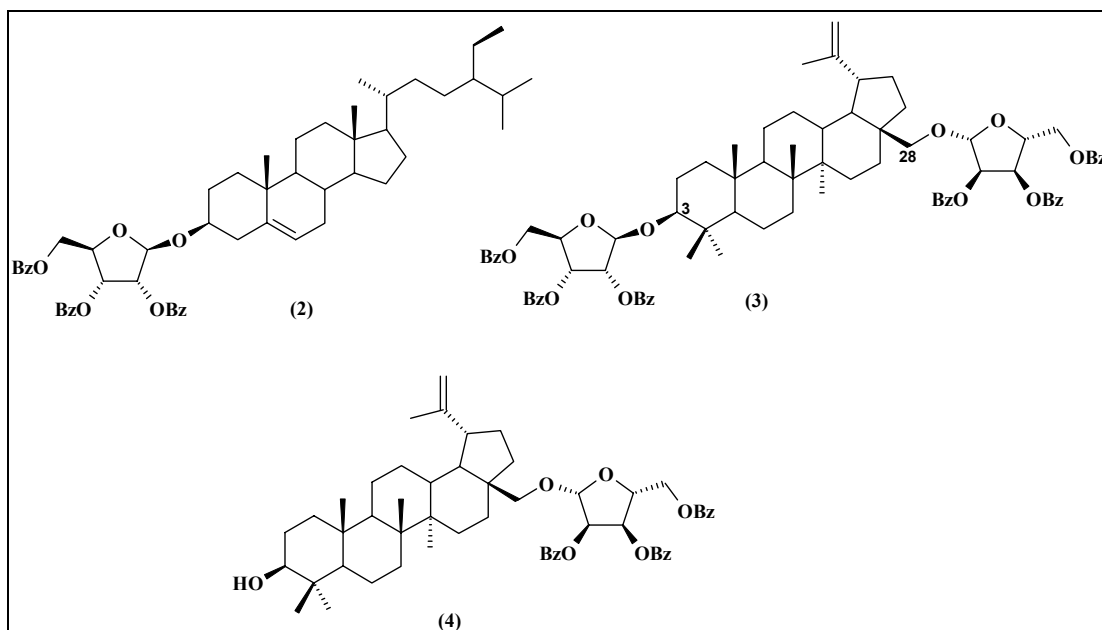


Figure 27: Structure des composés 2, 3 et 4

### 2.3.3.2.1 Synthèse du sitostéryl riboside tribenzoate (2)

La température de réaction a été définie à 170°C et le temps de réaction à 2 heures, ces conditions opératoires étant les premières ayant donné de bons résultats avec la FCA non broyée au BBP, mais au mortier. Les rendements obtenus en présence de ces différents échantillons sont reportés dans le tableau 9. Nous avons constaté que le rendement de la réaction augmentait avec le temps de broyage de la FCA au BBP, le meilleur résultat (54% de rendement) étant obtenu pour la FCA broyée au BBP pendant 30 minutes.

Tableau 9 : Effet du temps de broyage de la FCA avant utilisation pour le système ribofuranose-1-acétate-2,3,5-tribenzoate/sitostérol/FCA

Temps de broyage de la FCA ( $T_{FCA} = 1.05$ )	Rendements composé (2)
Broyage manuel au mortier ( $\approx 3-4$ minutes)	25%
5 minutes au BBP	20%
15 minutes au BBP	49%
30 minutes au BBP	54%

Afin de confirmer cette tendance, l'effet du temps de broyage de la fibre pré-utilisation a été étudié pour d'autres molécules, notamment lors de la synthèse de la bétuline diriboside (**3**) et de la bétuline monoriboside (**4**).

### 2.3.3.2 Synthèse de la bétuline diriboside (3) et monoriboside (4)

De manière analogue au sitostérol, le tissu de FCA a été préalablement broyé au broyeur à billes planétaire (BBP) pendant différents temps (5, 15, et 30 minutes) puis placés pendant 24 heures à 100°C avant utilisation. La réaction s'est déroulée directement à 200°C pendant une demie heure, température volontairement élevée en raison du haut point de fusion de la bétuline (256-257°C). La bétuline comportant deux sites de fixation possibles du sucre (un groupement hydroxyle sur la position primaire C<sub>28</sub> et un autre sur la position secondaire C<sub>3</sub>), nous avons obtenu deux composés : la bétuline diglycosylée (**3**) et la bétuline monoglycosylée (**4**) sur la position primaire. Les structures de ces deux composés ont été analysées par spectroscopie RMN du proton, et les résultats ont été comparés à ceux obtenus pour la bétuline (tableau 10).

Pour le composé **3**, les protons portés par les deux glucides sont présents sur le spectre RMN <sup>1</sup>H obtenu, les figures étant similaires et leurs déplacements différant de quelques ppm pour chaque molécule glucidique. Nous avons obtenu uniquement pour chaque synthèse l'anomère β, les constantes de couplage entre 1' et 2' (ou 1'' et 2'' pour le composé **3**) étant quasiment nulles : le proton anomérique sort alors sous forme d'un singulet. En effet, la constante J<sub>1,2'</sub> nous permet de dire que la forme adoptée par le cycle ribofuranose est la forme Nord (puisque cette constante est voisine de 0). Par ailleurs, plusieurs études<sup>34</sup> ont permis de mettre en évidence que l'effet anomérique favorisait la forme Nord impliquant ainsi une position axiale du substituant porté par la carbone anomérique (anomère β).

Par comparaison avec la RMN <sup>1</sup>H de la bétuline, nous avons pu mettre en évidence la fixation du glucide sur la position primaire C<sub>28</sub> pour le composé **4**, les protons portés en C<sub>28</sub> sortant alors sous forme de singulet à 3,57 ppm, tandis que pour la bétuline ces protons ne résonnent pas au même niveau, mais sous forme de deux figures différentes (double-doublet

---

<sup>34</sup> a - Gerlt J. A., Youngblood A. V., *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 1980, 7433-7438.

b - Benjihad A., Benhaddou R., Granet R., Kaouadji M., Krausz P., Piekarski S., Thomasson F., Bosgiraud C., Delebassée S., *Tetrahedron Lett.*, **35**, 1994, 9545-9548.

et doublet) à 3,79 et 3,33 ppm. Pour le composé **4**, le signal correspondant au proton porté par le carbone secondaire C<sub>3</sub> est similaire à celui obtenu pour le même proton de la bétuline, soit un déplacement de 3,18 ppm et un double-doublet de constantes 5 et 11 Hz. Pour le composé **3**, le déplacement du H-3 (3,11 ppm) diffère de celui de la bétuline, prouvant une fixation d'un glucide sur la position secondaire, l'autre étant fixé sur la position primaire C<sub>28</sub>.

Spectre RMN bétuline			Spectre bétuline diriboside (3)			Spectre bétuline monoriboside (4)		
Proton	Déplacement (ppm)	Figure, J (Hz)	Proton	Déplacement (ppm)	Figure, J (Hz)	Proton	Déplacement (ppm)	Figure, J (Hz)
			30H, 6OBz	7-8	m	15H, 3OBz	7-8	m
			2H, H-3' et H-3''	5.81	m	H-3'	5.80	dd, 4.9 et 6.6
			1H, H-2'	5.70	d, 4.8	H-2'	5.71	d, 4.8
			1H, H-2''	5.65	d, 4.7			
			1H, H-1''	5.31	s			
			1H, H-1'e	5.25	s	H-1'	5.25	s
			2H, H-4' et H-4''	4.73	m	H-4'	4.73	m
			2H, H-5' <sub>a</sub> et H-5'' <sub>a</sub>	4.66	m	H-5' <sub>a</sub>	4.64	m
H-29 <sub>a</sub>	4.68	d, 1.9	1H, H-29 <sub>a</sub>	4.67	s	H-29 <sub>a</sub>	4.65	s
H-29 <sub>b</sub>	4.58	m	2H, H-5' <sub>b</sub> et H-5'' <sub>b</sub>	4.52	m	H-5' <sub>b</sub>	4.53	dd, 6.5 et 11.6
<b>H-28<sub>a</sub></b>	<b>3.79</b>	<b>dd, 1.2 et 10.9</b>	H-29 <sub>b</sub>	4.56	s	H-29 <sub>b</sub>	4.56	s
<b>H-28<sub>b</sub></b>	<b>3.33</b>	<b>d, 10.8</b>	<b>2H, H-28</b>	<b>3.57</b>	<b>s</b>	<b>2H, H-28</b>	<b>3.57</b>	<b>s</b>
<b>H-3</b>	<b>3.18</b>	<b>dd, 5 et 11.3</b>	<b>H-3</b>	<b>3.11</b>	<b>dd, 4 et 11.4</b>	<b>H-3</b>	<b>3.18</b>	<b>dd, 4.7 et 11.04</b>
H-13	2.38	dt, 5.8 et 10.8	H-13	2.38	m	H-13	2.39	m
CH <sub>3</sub> (C <sub>30</sub> )	1.68	s	CH <sub>3</sub> (C <sub>30</sub> )	1.65	s	CH <sub>3</sub> (C <sub>30</sub> )	1.66	s
CH <sub>3</sub>	1.02	s	3H, CH <sub>3</sub>	0.99	s	3H, CH <sub>3</sub>	1.01	s
CH <sub>3</sub>	0.98	s	3H, CH <sub>3</sub>	0.96	s	3H, CH <sub>3</sub>	0.97	s
CH <sub>3</sub>	0.97	s	3H, CH <sub>3</sub>	0.95	s	3H, CH <sub>3</sub>	0.96	s
CH <sub>3</sub>	0.82	s	3H, CH <sub>3</sub>	0.75	s	3H, CH <sub>3</sub>	0.80	s
CH <sub>3</sub>	0.76	s	3H, CH <sub>3</sub>	0.74	s	3H, CH <sub>3</sub>	0.75	s
H-5	0.68	d, 9.4	1H, H-5	0.67	dél, 10.1	H-5	0.67	dél, 10.1

Tableau 10 : Tableau RMN <sup>1</sup>H de la bétuline et des produits (3) et (4)

Les rendements obtenus en présence des différents échantillons de FCA broyée à des temps différents sont reportés dans le tableau 11. Il est difficile d'expliquer les différences de rendements observées pour cette réaction, mais la granulométrie jouerait un rôle important en favorisant la synthèse d'un composé par rapport à l'autre.

Tableau 11 : Effet du temps de broyage de la FCA avant utilisation pour le système ribofuranose-1-acétate-2,3,5-tribenzoate/bétuline/FCA

<b>Temps de broyage de la FCA (<math>T_{FCA} = 0.69</math>)</b>	<b>Rendements de la bétuline monoriboside (4)</b>	<b>Rendements de la bétuline diriboside (3)</b>
5 minutes au BBP	29%	3%
15 minutes au BBP	46%	19%
30 minutes au BBP	40%	16%

Nous avons choisi d'opérer par la suite avec une FCA broyée au BBP pendant 30 minutes, les rendements obtenus pour la bétuline diriboside et la bétuline monoriboside en position primaire étant assez corrects pour les deux composés, et les meilleurs rendements pour le sitostérol étant obtenus avec la FCA broyée pendant 30 minutes. Néanmoins, si le produit souhaité est la bétuline monoriboside en position primaire, nous devons choisir une FCA broyée pendant 15 minutes au BBP car le rendement obtenu pour ce composé est alors de 46%.

La microscopie électronique nous a par ailleurs permis d'évaluer une taille moyenne des grains de la poudre de FCA. Le tissu de FCA, préalablement broyé avant utilisation au broyeur à bille planétaire RETSCH S1000 pendant 30 minutes à 45t/min, et placé à l'étuve à 100°C pendant au moins 24h avant utilisation, a été observé au MEB (figure 28). La poudre de FCA est hétérogène avec un ordre de grandeur de la taille des grains de FCA de l'ordre de 5 à 50  $\mu\text{m}$ .

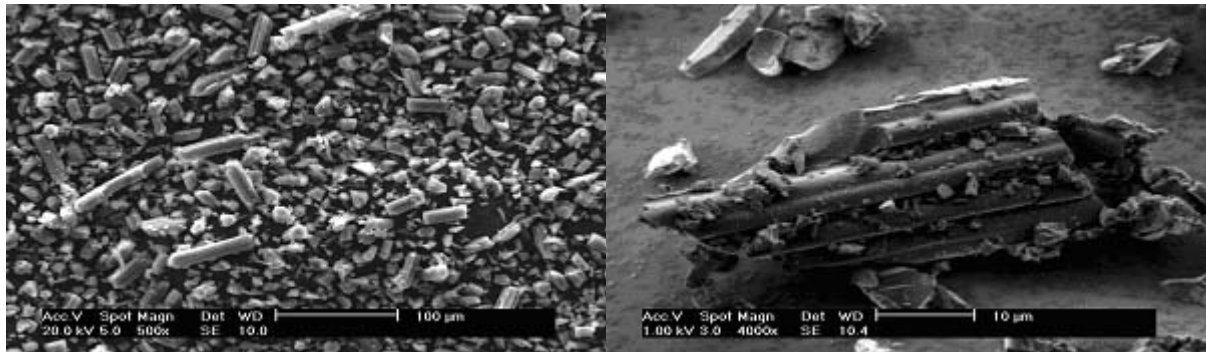


Figure 28 : Observation par MEB (grossissement de 500x et 4000x) de la FCA broyée

Une répartition numérique en taille de grains pour la FCA broyée au BBP pendant 30 minutes a été établie grâce aux images obtenues par MEB (figure 29). Il y a une majorité de particules de FCA dont la taille est de l'ordre de 5 à 10 µm (37%), un pourcentage voisin de particules inférieures à 5 µm et de celles comprises entre 10 et 20 µm (respectivement de 28 et 26%). Il n'y a que très peu de particules supérieures à 20 µm (8%), et pratiquement aucune particule dépassant les 50 µm (1%).

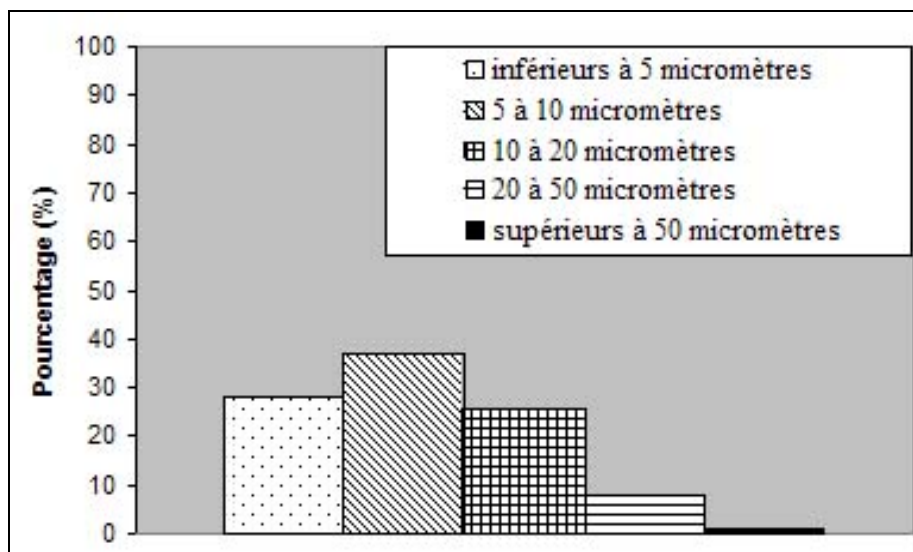


Figure 29 : Répartition en taille de grains après broyage de la FCA pendant 30 minutes

Nous pouvons en conclure que pour obtenir des résultats optimaux lors des réactions de O-glycosylation (en phase solide) induites par les FCA, la granulométrie de la FCA broyée doit être de l'ordre de 10 µm.

La même synthèse sans broyage des réactifs avec la FCA a également été étudiée. Le ribofuranose-1-acétate-2,3,5-tribenzoate est simplement mélangé avec la bétuline et la fibre à l'aide d'une spatule, le tout étant ensuite placé à l'étuve à 200°C pendant une demi-heure. Les

rendements obtenus sont de 21% pour la bétuline monoriboside et de 15% pour la bétuline diriboside, ces rendements étant inférieurs à ceux obtenus précédemment (40% et 16% respectivement). Le broyage des réactifs avec la fibre est donc nécessaire avant la mise à l'étuve du milieu réactionnel. Le broyage « intime » du milieu réactionnel permet d'obtenir une homogénéité plus grande, et de permettre ainsi une meilleure réactivité des molécules entre elles, cette synthèse se déroulant en phase solide donc sans solvant pouvant assurer un milieu homogène.

### **2.3.3.3 Effet d'un traitement à l'argon de la fibre avant réaction : synthèse de la bétuline diriboside (3) et monoriboside tribenzoate (4)**

L'effet d'un dégazage préalable de la FCA à l'argon suivi d'un broyage sous argon des réactifs avec la fibre a été étudié. La poudre de FCA est placée sous un courant continu d'argon pendant 4 heures ( $FCA_{Ar}$ ), ceci afin d'éliminer toutes traces de composés organiques volatils (COV) susceptibles de bloquer les pores de la fibre, puis la  $FCA_{Ar}$  est conservée sous atmosphère inerte avant utilisation. Afin d'éviter tout contact avec l'air ambiant, et donc avec tout COV, les réactifs et la  $FCA_{Ar}$  ( $T_{FCA} = 0.69$ ) sont broyés dans une boîte à gant placée sous atmosphère inerte (argon) avant la mise à l'étuve du milieu réactionnel à 200°C pendant une demie-heure. Nous avons comparé les deux réactions (avec et sans traitement à l'argon), les rendements étant reportés dans le tableau 12.

Tableau 12 : Effet du traitement à l'argon de la FCA avant utilisation pour le système ribofuranose-1-acétate-2,3,5-tribenzoate/bétuline/FCA

	<b>Rendement composé (4)</b>	<b>Rendement composé (3)</b>
FCA	40%	16%
$FCA_{Ar}$ (sous argon)	42%	14%

Le traitement à l'argon, n'a permis d'obtenir des rendements que très légèrement supérieurs à ceux observés sans traitement (42% avec traitement à l'argon et 40% sans

traitement). Le décapage à l'argon n'a pas permis d'améliorer les rendements de réaction, et ne semble donc pas essentiel lors des réactions de glycosylation induites par les FCA.

#### **2.3.3.4 Effet de la quantité de FCA présente dans le milieu réactionnel**

Les réactions étudiées se sont déroulées à 100°C pendant 24 heures en faisant varier la quantité de FCA présente ( $T_{FCA}$ ). Le protocole opératoire reste le même que précédemment : le stérol est broyé avec 2 équivalents de ribofuranose-1-acétate-2,3,5-tribenzoate et la FCA. Après réaction, le produit final est directement purifié par chromatographie sur couche mince préparative et analysé par spectroscopie RMN. Nous avons étudié l'effet de la concentration en FCA au sein du milieu réactionnel lors de la synthèse de O-glycosides du cholestérol (**5**) et de la diosgénine (**6**), ces composés glycosylés étant représentés sur la figure 30. Le cholestérol et la diosgénine sont deux stérols aux structures relativement différentes, ce qui nous permettra d'établir ou non un caractère généralisable de l'effet de la quantité de FCA présente dans le milieu ( $T_{FCA}$ ) lors des réactions de O-glycosylation en présence du système ribofuranose-1-acétate-2,3,5-tribenzoate/stérol/FCA.

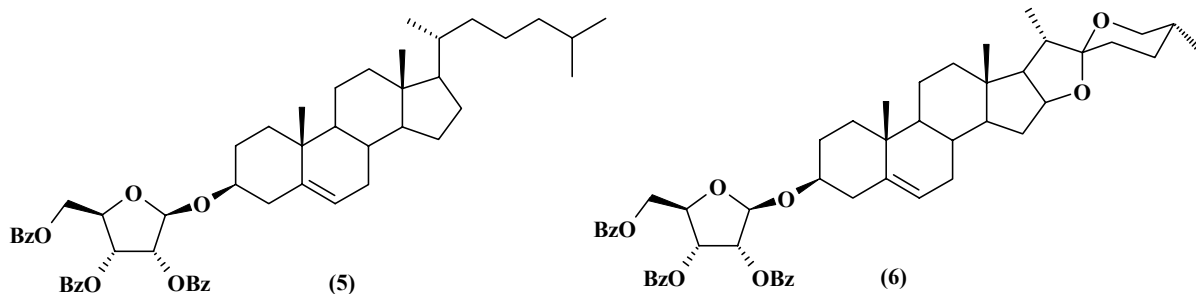


Figure 30 : Structure des composés 5 et 6

Nous avons synthétisé un glycoside du cholestérol (composé **5**) et de la diosgénine (composé **6**) en présence de différentes quantités de FCA au niveau du milieu réactionnel. L'évolution du rendement en fonction de  $T_{FCA}$  lors de la synthèse du composé **5** et du composé **6** est représentée sur la figure 31.



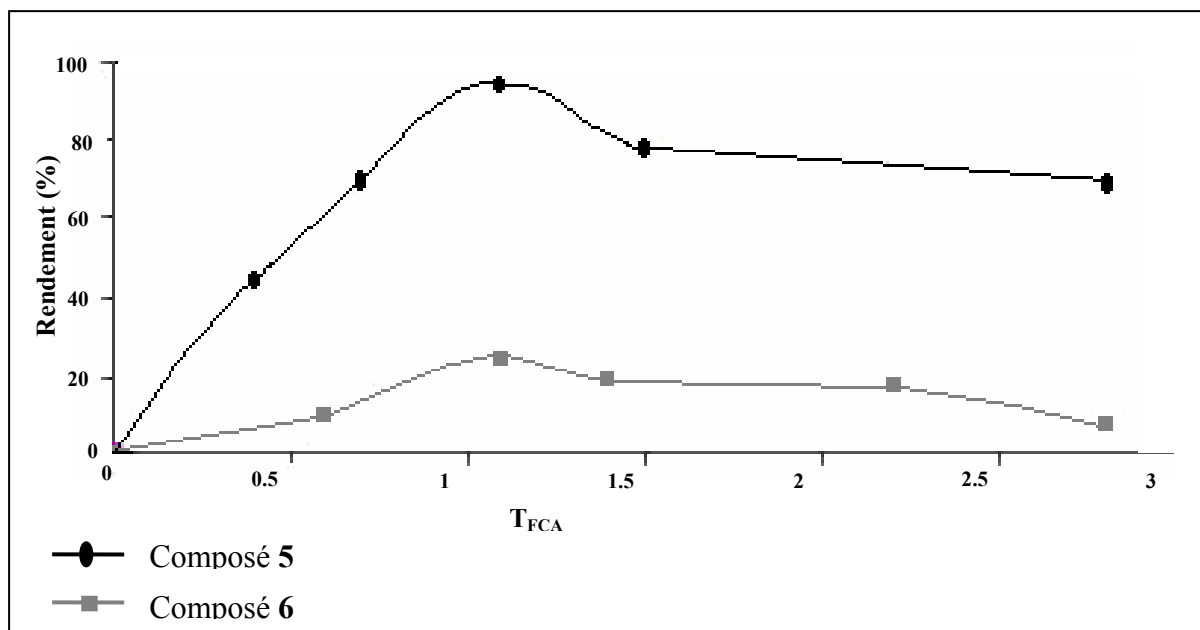


Figure 31 : Effet de  $T_{FCA}$  lors de la synthèse des composés 5 et 6

Pour le composé 5, les meilleurs rendements, supérieurs à 90%, sont obtenus pour  $T_{FCA}$  de l'ordre de 1 et il en est de même pour le composé 6 (26%). Nous pouvons en conclure que la quantité de FCA doit être du même ordre de grandeur que celle des autres réactifs (alcool et sucre). De plus, Nous avons observé au cours de ces deux études que le rendement atteignait un optimum ( $T_{FCA} = 1$ ), puis qu'une baisse progressive du rendement était alors observée, formant quasiment un palier pour  $T_{FCA}$  supérieur à 1,5. Il y a alors un phénomène de saturation liée à la trop grande quantité de FCA présente dans le milieu réactionnel.

### 2.3.3.5 Effet de la température de réaction

Nous avons fait varier pour chaque réaction, la température et le temps de réaction. Nous allons exposer les principales réactions étudiées et les meilleures conditions opératoires observées.

#### 2.3.3.5.1 Synthèse du cholestéryl riboside tribenzoate (5)

Après avoir broyé le ribofuranose-1-acétate-2,3,5- tribenzoate avec la FCA ( $T_{FCA} \approx 1$ ) et le cholestérol, nous avons étudié l'effet de l'augmentation progressive de la température de réaction pour différents temps, les meilleurs rendements obtenus pour chaque température étant reportés dans le tableau 13.

Tableau 13 : Effet de la température pour le système ribofuranose-1-acétate-2,3,5-tribenzoate/cholestérol/FCA

Température (°C)	Temps (heures)	Rendement (%)
100	24	93
130	6	6
150	6	4
200	1,5	94

Au cours de cette étude, les rendements obtenus à 100°C pour 24 heures de réaction (93%) sont similaires à ceux obtenus à 200°C pour 1 heure et demie (94%). Pour des températures inférieures à 200°C les rendements obtenus sont très faibles (inférieurs à 10%), et au-delà de 6 heures de réaction à 130°C et 150°C, une importante dégradation du milieu réactionnel (produits secondaires visibles par CCM) est observée. Les rendements élevés obtenus à 200°C, supérieurs à 90%, nous ont permis de mettre en évidence que la FCA présente dans le milieu protège d'une certaine manière le milieu réactionnel de la chaleur, la même synthèse effectuée à 200°C en absence de fibre ne donnant pas lieu à la formation du produit attendu mais à une dégradation complète du milieu réactionnel.

Les rendements obtenus à 200°C étant élevés, nous nous sommes tout particulièrement intéressés à l'étude de cette température en faisant varier le temps de réaction. La courbe d'évolution du rendement en fonction du temps à 200°C est reportée sur la figure 32.

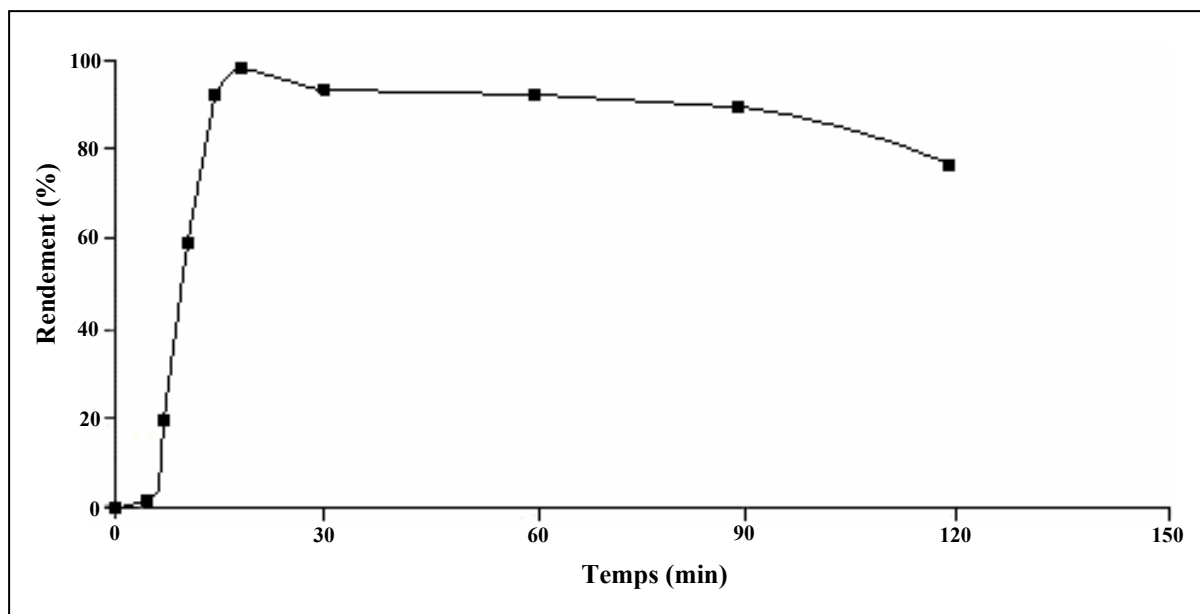


Figure 32 : Etude de l'évolution du rendement en fonction du temps à 200°C pour le système ribofuranose-1-acétate-2,3,5-tribenzoate/cholestérol/FCA

Les rendements atteignent plus de 95% pour 15 minutes de réaction à 200°C, et restent relativement élevés (supérieurs à 90%) jusqu'à une heure et demie de réaction. Il est à noter que les rendements chutent au-delà, la dégradation devenant alors trop importante. On a pu remarquer qu'à cette température, le milieu se liquéfie au cours de la réaction, même pour des temps très courts (5 et 15 minutes), puis se resolidifie dès sa sortie de l'étuve pour former un bloc uniforme brillant ayant l'aspect de goudron à température ambiante. L'imagerie microscopique électronique à balayage MEB nous a permis de mettre en évidence le broyage intime des réactifs solides avec la fibre avant la mise à l'étuve : les cristaux de sucre et de cholestérol se retrouvent en contact direct avec les grains de FCA présents (figure 33).

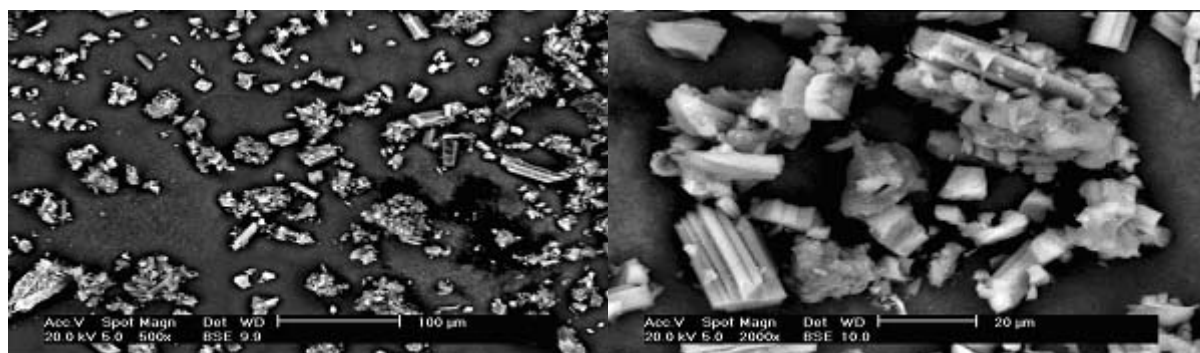


Figure 33 : Observation par MEB du milieu réactionnel après broyage

Nous avons aussi observé par MEB l'aspect du « bloc » obtenu après réaction (liquéfaction du milieu réactionnel) et mise à température ambiante (figure 34).

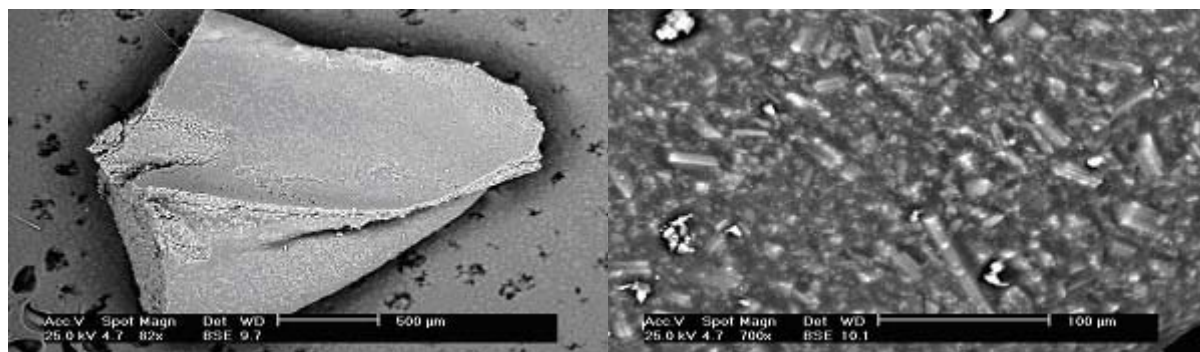
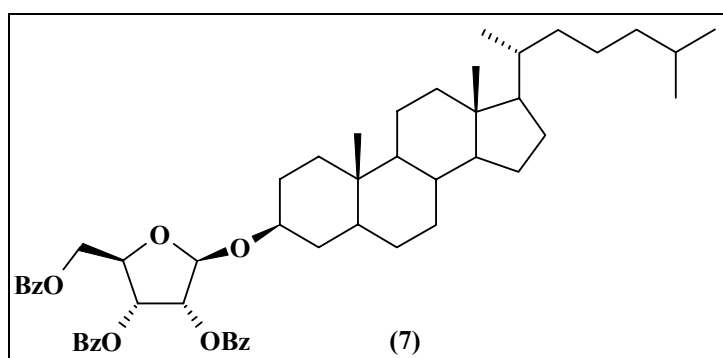


Figure 34 : Observation par MEB du milieu réactionnel après réaction à 200°C

Ce « bloc » obtenu après solidification du milieu à température ambiante a été observé à 82x et à 700x. Sur cette image, les FCA sont visibles (bâtonnet) et prises au cœur de ce solide. Le mélange est alors intimement lié et le milieu complètement homogène, ce qui favorise les échanges entre les fonctions présentes au niveau de la FCA et de permettre l'évolution de la réaction. Le phénomène de liquéfaction est lié aux températures de fusion des réactifs solides : la température réactionnelle doit se situer au-dessus ou aux alentours de la plus haute température de fusion des réactifs.

### 2.3.3.5.2 Synthèse du cholestanyl riboside tribenzoate (7)

Les mêmes résultats ont été observés pour le cholestanol dont nous avons étudié la glycosylation à 100°C, 170°C et 200°C en présence de FCA ( $T_{FCA} \approx 1$ ) et du ribofuranose-1-acétate-2,3,5-tribenzoate.



Les meilleurs rendements pour chaque étude sont reportés dans le tableau 14. Les conditions optimums de synthèse du composé 7 en présence de FCA sont de 15 minutes pour 200°C où les rendements atteignent 86%.

Tableau 14 : Effet de la température pour le système ribofuranose-1-acétate-2,3,5-tribenzoate/cholestanol/FCA

Température (°C)	Temps	Rendement (%)
100	24 heures	82
170	3 heures	63
200	15 minutes	86

Nous avons observé des rendements quasi-similaires pour cette réaction se déroulant à 100°C pendant 24 heures et pour celle se déroulant à 200°C avec des temps beaucoup plus courts (15 minutes), les rendements atteignant alors 86%. Ces observations sont analogues à celles faites précédemment lors de la O-glycosylation du cholestérol. Les structures du cholestanol et du cholestérol sont semblables, excepté la présence d'une double liaison en 5-6 au niveau du cholestérol (figure 35). Cette similitude structurale peut expliquer les résultats analogues observés lors de la synthèse de leur O-glycoside.

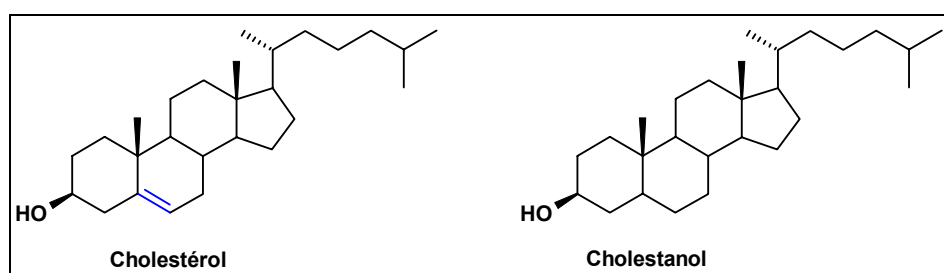


Figure 35 : Structure du cholestérol et du cholestanol

### 2.3.3.5.3 Synthèse du sitostéryl riboside tribenzoate (2)

De la même manière, l'effet de la température sur le système ribofuranose-1-acétate-2,3,5-tribenzoate/sitostérol/FCA a été étudié. Les conditions optimales utilisées lors de la

synthèse du composé **2** pour chaque température sont reportées dans le tableau 15 ( $T_{FCA} = 1$ ). Un large éventail de température a été étudié (100°C-210°C) pour des temps s'échelonnant entre 0.5 heure et 3 jours.

Tableau 15 : Effet de la température pour le système ribofuranose-1-acétate-2,3,5-tribenzoate/sitostérol/FCA

Température (°C)	Temps	Rendement (%)
100	3 jours	29
150	4h	13
170	2 h	54
175	4h	22
190	2h	27
200	1h	56
210	0,5 h	23

Nous avons obtenu les meilleurs rendements (56%) pour une température de 200°C et une heure de réaction. Nous avons suivi ensuite l'évolution du rendement en fonction du temps de réaction à 200°C pour cette réaction (figure 36).

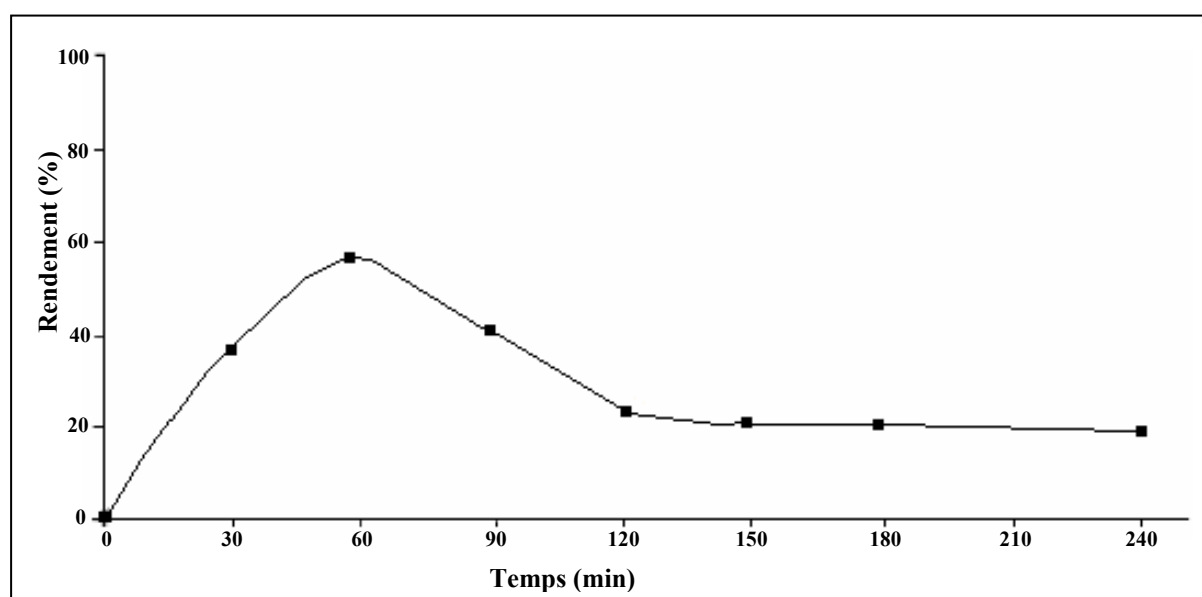


Figure 36 : Etude à 200°C de la O-glycosylation du sitostérol induite par les FCA

Comme nous l'avons observé pour le cholestérol, à 200°C les temps doivent être relativement courts pour éviter une dégradation trop importante du milieu. L'allure de la courbe expérimentale obtenue pour le système ribofuranose-1-acétate-2,3,5-tribenzoate/sitostérol/FCA à cette température pour différents temps présente un optimum à 1 heure de réaction, puis diminue progressivement pour atteindre un plateau après 120 minutes. Cette baisse est due à la dégradation du milieu réactionnel qui devient prédominante par rapport à la réaction de O-glycosylation. En effet, après 1 heure de réaction à 200°C, le sitostérol et le ribofuranose-1-acétate-2,3,5-tribenzoate se dégradent sous l'effet de la chaleur, leur température de fusion étant respectivement de 140°C et 129°C. Ce phénomène est généralisable lorsque la température de fusion des réactifs est largement inférieure à celle du réacteur. Nous pouvons souligner que de tels systèmes (ribofuranose-1-acétate-2,3,5-tribenzoate/stérol/FCA), lorsqu'ils sont placés à température ambiante (c'est-à-dire sans aucune source de chaleur) n'évoluent pas, même après un mois.

Nous pouvons en conclure que lors de la synthèse du composé **2** à 200°C, le temps de réaction doit se situer entre 30 et 90 minutes et préférentiellement être aux alentours de 1 heure. Les différences de rendement observées entre la synthèse du composé **2** (56% à 200°C pendant une heure) et celle du composé **5** (O-riboside du cholestérol) (97% à 200°C pendant un quart d'heure) peuvent être difficilement expliquées car les structures de ces deux stérols sont relativement voisines, seul un bras éthyle est porté par le sitostérol contrairement au cholestérol (figure 37).

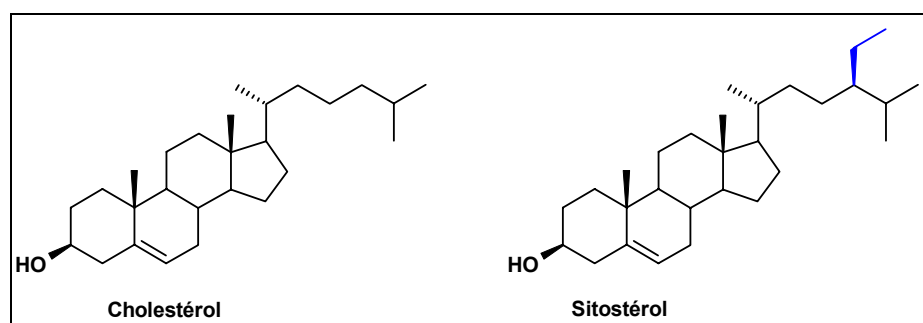


Figure 37 : Structure du cholestérol et du sitostérol

#### 2.3.3.5.4 Synthèse de la diosgényl riboside tribenzoate (6)

Nous avons synthétisé le composé **6** en partant de 2 équivalents de ribofuranose-1-acétate-2,3,5-tribenzoate que nous broyons avec la diosgénine et la fibre ( $T_{FCA} \approx 1$ ). Les

meilleurs rendements étant obtenus pour une température de 200°C lors de chacune des réactions précédemment étudiées, nous avons fait varier les paramètres de temps directement à cette température. Nous avons obtenu 42 % de rendement pour le composé **6** après 15 minutes de réaction à 200°C. On peut noter que les premiers essais sur cette synthèse se sont déroulés à 100°C pendant 24 heures, et que les rendements obtenus étaient alors de l'ordre de 26%.

La tendance observée précédemment pour le cholestérol, le cholestanol et le sitostérol est confirmée pour la diosgénine : les rendements sont similaires, et souvent supérieurs, à ceux observés à 100°C pendant 24 heures pour les systèmes ribofuranose-1-acétate-2,3,5-tribenzoate/stérol/FCA. Le gain de temps obtenu est considérable (de 24 heures à 15 minutes) et permet d'envisager une application de ce type de synthèse induite par les FCA en laboratoire, et même industriellement compte tenu de sa rapidité d'exécution associée aux bons rendements obtenus.

#### 2.3.3.5.5 Synthèse de la bétuline di(riboside tribenzoate) (3)

Nous nous sommes intéressés de la même manière à la synthèse de la bétuline diglycosylée (**3**). La réaction s'est déroulée directement à 200°C, température choisie en raison des études précédentes (cholestérol, cholestanol, ...). La bétuline est broyée avec la fibre ( $T_{FCA} = 0.7$ ) et le ribofuranose-1-acétate-2,3,5-tribenzoate. Le milieu réactionnel est ensuite placé à l'étuve pendant différents temps (tableau 16).

Tableau 16 : Etude de l'effet du temps à 200°C pour le système ribofuranose-1-acétate-2,3,5-tribenzoate/bétuline/FCA

Temps (heures)	Rendement (%)
0.5	4.5
1	20.5
1.5	42
2	13.5
3	7.6



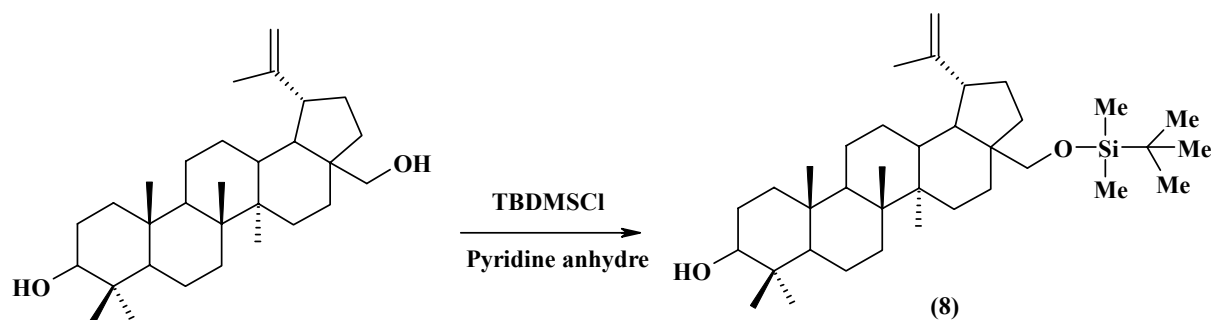
Plusieurs temps de réaction ont été étudiés à 200°C et les meilleurs résultats ont été observés pour une heure et demie de réaction (42% de rendement), ce qui peut être expliqué par le point de fusion élevé de la bétuline (256-257°C). De plus, nous pouvons rappeler que la bétuline comporte deux sites de fixation possibles (en position primaire C<sub>28</sub> et en position secondaire C<sub>3</sub>), et que le composé diglycosylé (**3**) est obtenu après fixation d'un sucre sur la position primaire (position la plus réactive). La synthèse du composé **3** pourrait donc nécessiter des temps de réaction plus longs que ceux pratiqués en présence de stérols plus « simples » comme le cholestérol.

### 2.3.3.5.6 Synthèse de la 28-OTBDMS bétuline riboside tribenzoate (9)

Afin de pouvoir obtenir la bétuline monoglycosylée en position secondaire C<sub>3</sub>, nous avons dû protéger la position primaire par un groupement silyle.

#### 2.3.3.5.6.1 Synthèse de la 28-OTBDMS-bétuline (8)

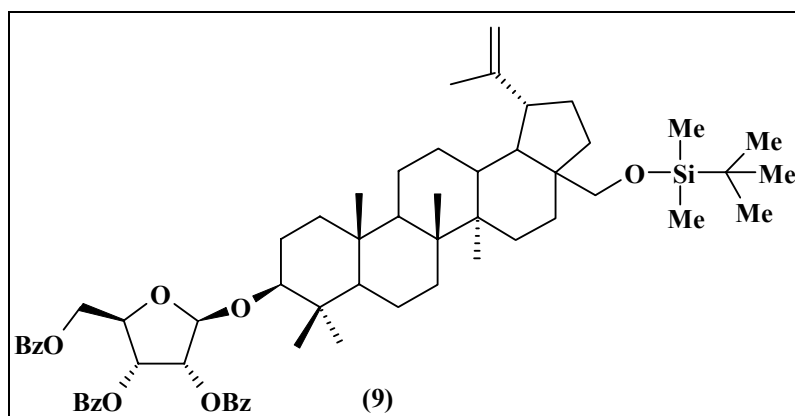
La silylation de la bétuline est effectuée de façon classique en faisant réagir la bétuline, dissoute dans la pyridine anhydre, avec 1.05 équivalents de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle.



La bétuline silylée, obtenue après 23 heures de réaction sous atmosphère inerte à température ambiante, est ensuite purifiée par chromatographie sur colonne. Le composé **8** est obtenu avec un rendement de 28%, et sa structure confirmée par spectroscopie RMN du proton.

### 2.3.3.5.6.2 Etude à 160°C de la O-glycosylation de la 28-OTBDMS-bétuline (9)

Le système ribofuranose-1-acétate-2,3,5-tribenzoate/bétuline silylée/FCA a été étudié en faisant varier le temps de réaction à 160°C, température légèrement supérieure à la température de fusion de la 28-OTBDMS-bétuline (110-120°C).



Le mode opératoire est identique à celui mis en place précédemment : la bétuline silylée (8) est broyée avec 2 équivalents de ribofuranose-1-acétate-2,3,5-tribenzoate et la FCA ( $T_{FCA} = 0.9$ ). Nous avons suivi l'évolution du rendement en fonction du temps de réaction (4, 8 et 16 heures) à 160°C pour cette synthèse. Les rendements obtenus sont reportés dans le tableau 17.

Tableau 17 : Etude de l'effet du temps à 160°C pour le système ribofuranose-1-acétate-2,3,5-tribenzoate/bétuline silylée/FCA

Temps (heures)	Rendement (%)
4	48
8	55
16	64

La présence du groupement silyle sur la position primaire de la bétuline rend le composé 8 plus sensible et fragile à la température que la bétuline non substituée. En effet, la

température de fusion du composé **8** est d'environ 110°C ce qui est beaucoup plus faible que celle de la bétuline (256-257°C). Après plusieurs études de temps et de température, nous avons obtenu pour le composé **9** les meilleurs résultats à 160°C pour 16 heures de réaction (64% de rendement), mais à une telle température et à des temps moindres les rendements restent tout de même corrects : 55% pour 8 heures et 48% pour 4 heures de réaction. La faible évolution observée entre ces différents temps peut nous amener à supposer que la réaction se produit rapidement au début (dès la mise à l'étuve) mais n'évolue que très lentement par la suite.

### **2.3.3.6 Effet de la nature du glucide pour le système glucide/cholestérol/FCA**

D'autres glucides, protégés ou non, ont été utilisés lors de réactions de O-glycosylation en présence de FCA ( $T_{FCA} \approx 1$ ) en utilisant le cholestérol comme stérol.

#### **2.3.3.6.1 Utilisation du glucose, du glucose pentaacétate et du glucose pentabenzate**

Dans un premier temps, nous avons étudié comme glucides le glucopyranose non protégé et le glucopyranose protégé par des groupements protecteurs acétate ou benzoate (figure 38).

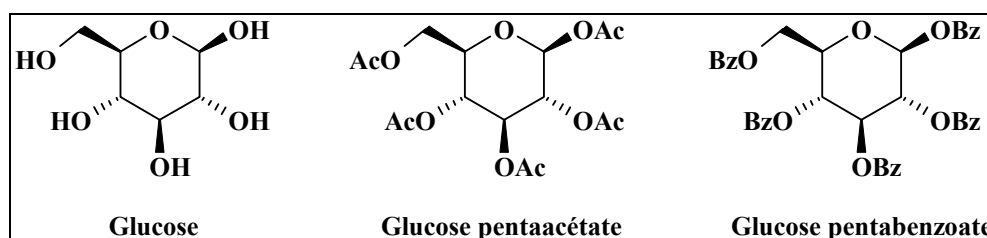


Figure 38: Structure du glucose, du glucose pentaacétate et du glucose pentabenzate

Ces glucides ont été utilisés à 100°C, 150°C, 170°C et 200°C pour différents temps (0.5 heure à 3 jours), mais aucune évolution n'a été observée. Pour permettre une éventuelle avancée de ces réactions, nous avons alors dégazé la FCA à l'argon puis effectué sous atmosphère inerte, à l'aide d'une boîte à gant, le broyage des réactifs avec la fibre de façon analogue au protocole décrit précédemment. Les synthèses précédentes (avec le glucose, le

glucose pentaacétate et le glucose pentabenzoate) ont été effectuées en présence de la FCA<sub>Ar</sub>, mais le dégazage à l'argon n'a pas eu d'effet positif sur ces réactions (aucune évolution).

### 2.3.3.6.2 Utilisation du glucopyranose-2,3,4,6-tétrabenzoate-1-trichloroacetimidate, de l'acétobromoglucose, du ribose et du glucopyranose-2,3,4,6-tétrabenzoate-1-acétate

Par la suite, d'autres glucides protégés ont été utilisés comme l'acétobromoglucose et le glucopyranose tétrabenzoylé portant un groupement trichloroacétimidate en position anomérique. De plus, le β-D-ribofuranose-2,3,5-tribenzoate-1-acétate s'étant avéré être le glucide le plus efficace lors de cette synthèse, nous avons choisi d'utiliser aussi le ribose non protégé et un dérivé du glucose protégé par les mêmes groupements que le β-D-ribofuranose-2,3,5-tribenzoate-1-acétate. Les structures de ces différents glucides sont reportées sur la figure 39.

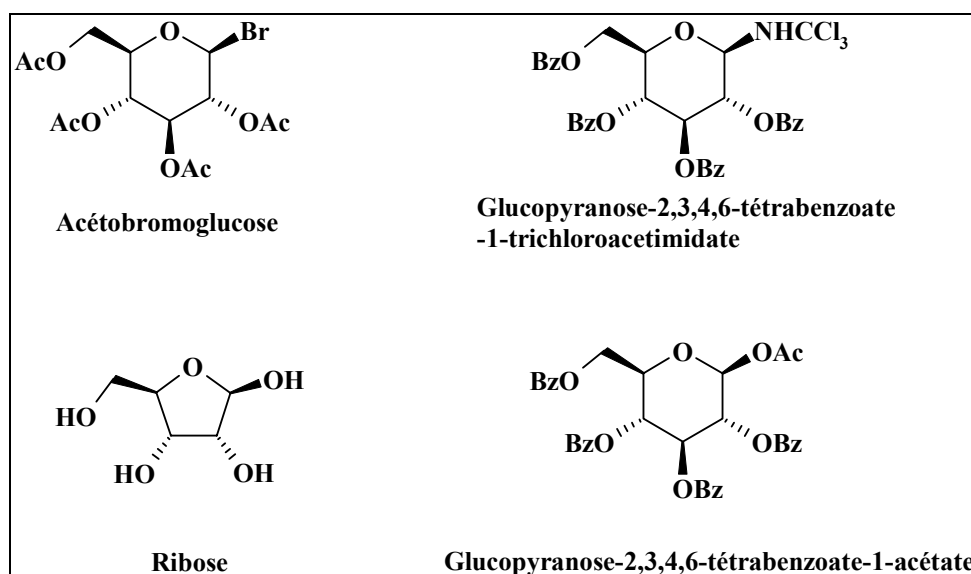


Figure 39: Structure du glucopyranose-2,3,4,6-tétrabenzoate-1-trichloroacetimidate, de l'acétobromoglucose, du ribose et du glucopyranose-2,3,4,6-tétrabenzoate-1-acétate

Plusieurs conditions opératoires ont été étudiées, notamment en terme de température (de 100°C à 200°C) et de temps (15 minutes à 48 heures). Pour le glucopyranose-2,3,4,6-tétrabenzoate-1-acétate et le ribose, les réactions se sont déroulées à 200°C pendant 15 minutes, conditions opératoires optimales observées avec le β-D-ribofuranose-2,3,5-tribenzoate-1-acétate et le cholestérol (rendement supérieur à 90%). Malgré plusieurs

similitudes comme les groupements protecteurs, la structure (pour le ribose) et les conditions opératoires, nous n'avons pas observé la formation des glucosides souhaités. De plus, nous pouvons souligner le fait que plusieurs autres stérols ont été étudiés lors des réactions de O-glycosylation en présence de ces différents glucides, comme le cholestanol, le sitostérol et la bétuline, mais aucune formation de O-glycosides n'a été obtenue.

### **2.3.3.7 Etudes d'autres stérols utilisés dans le système $\beta$ -D-ribofuranose-2,3,5-tribenzoate-1-acétate /stérol/FCA**

Nous avons étudié d'autres stérols en suivant le même protocole de O-glycosylation que précédemment en présence du ribofuranose-1-acétate-2,3,5-tribenzoate et de la fibre. Ces molécules sont représentées sur la figure 40.

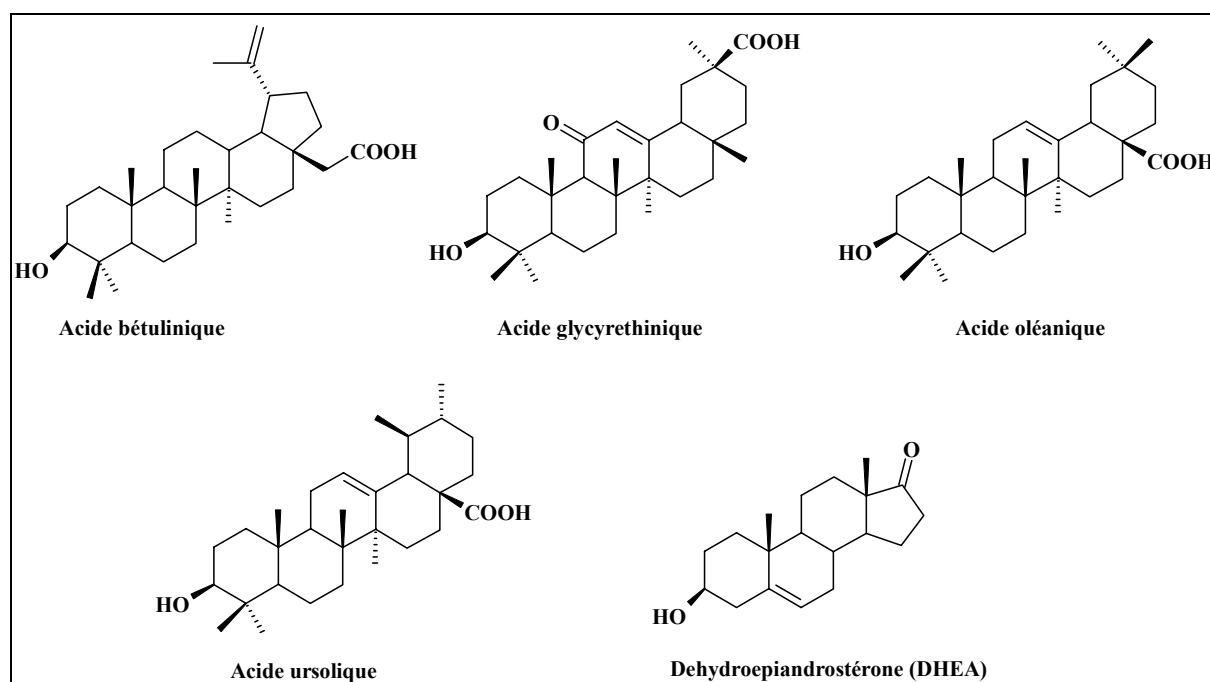


Figure 40 : Structure de l'acide bétulinique, de l'acide glycyrethinique, de la DHEA, de l'acide oléanique et de l'acide ursolique

Toutes ces molécules ont été utilisées dans les systèmes  $\beta$ -D-ribofuranose-2,3,5-tribenzoate-1-acétate/stérol/FCA ( $T_{FCA} = 1$ ) que nous avons soumis à différentes températures (100°C, 150°C, 170°C et 200°C) et pour différents temps de réaction (0.5 heure à 2jours). Aucune formation des glucosides souhaités n'a été observée, les CCM ne nous révélant que la formation de produits secondaires (dégradation, ...). La présence de fonctions carboxyliques

ou carbonyles sur ces composés interférerait avec le bon déroulement de la réaction de O-glycosylation sous forme de réactions parasites en réagissant préférentiellement avec les fonctions de surface présentes au niveau de la fibre par rapport aux fonctions hydroxyles.

### **2.3.3.8 Activation micro-onde du système $\beta$ -D-ribofuranose-2,3,5-tribenzoate-1-acétate /cholestérol/FCA**

La synthèse du composé (5) a été étudiée en utilisant l'activation micro-onde comme mode de chauffage.

#### **2.3.3.8.1 Par irradiation directe**

Le cholestérol et le  $\beta$ -D-ribofuranose-2,3,5-tribenzoate-1-acétate sont broyés avec la fibre ( $T_{FCA} = 1$ ). Le mélange réactionnel est ensuite déposé dans une boîte de pétri en verre que l'on place directement à l'intérieur d'un four micro-onde domestique. L'activation se fait pendant 2 et 5 minutes à 200W, puis à 360W pendant 3 et 2 minutes. Bien que le milieu soit légèrement chaud, il n'y a pas eu de formation du produit 5. La FCA utilisée ne semble pas adsorber les micro-ondes. Or, au cours de ces différentes études sur les O-glycosylations induites par les FCA, il nous est apparu comme primordial de chauffer de façon homogène le milieu réactionnel pour obtenir une évolution de la réaction. Cette méthode d'irradiation directe du milieu réactionnel par les micro-ondes n'est pas donc pas adaptée pour cette synthèse en phase solide.

#### **2.3.3.8.2 Par mélange de la fibre avec une FCA inerte aux propriétés conductrices**

L'effet de l'ajout d'une fibre conductrice (FCAC) au milieu réactionnel a été alors étudié. La quantité de FCAC présente est notée  $Q_{FCAC}$  et représente le rapport de la masse de FCAC sur celle de FCA. Nous avons fait plusieurs essais en faisant varier  $Q_{FCAC}$  (0.1, 0.2, et 0.4), le temps de réaction, et la puissance du four micro-onde. Pour des  $Q_{FCA}$  de 0.2 et 0.4, le milieu a pris feu très rapidement (à peine une minute après la mise en route du four micro-onde domestique et malgré une faible puissance de 200W). En diminuant la quantité de

FCAC présente ( $Q_{FCAC}$  de 0.1), nous avons pu éviter au milieu de prendre feu, mais il n'y a eu aucune formation de produit.

#### 2.3.3.8.3 Par mélange de la FCA et d'alumine inerte

Selon le même principe que précédemment, nous avons étudié l'effet d'un autre matériau absorbeur de micro-ondes, l'alumine inerte (c'est-à-dire n'interférant pas au niveau réactionnel), qui est ajoutée au milieu. La quantité d'alumine présente dans le milieu est représentée par  $Q_{AI}$ ; il s'agit du rapport de la masse d'alumine inerte par rapport à celle de FCA. Nous avons fait plusieurs essais en faisant varier  $Q_{AI}$  (0.5, 0.7, et 0.4), le temps, et la puissance. Contrairement aux autres essais par micro-ondes en présence d'alcools liquides, il y a eu apparition de points chauds au niveau du milieu réactionnel pour des puissances de l'ordre de 300W et des temps de 5 à 10 minutes. Néanmoins, il n'y a pas eu d'évolution de la réaction, la chaleur n'étant pas assez homogène au niveau du milieu réactionnel.

#### 2.3.3.8.4 Par immersion du réacteur dans de l'alumine inerte

L'alumine inerte s'étant montrée très conductrice des micro-ondes, un autre procédé a été étudié par la suite en plongeant le réacteur au cœur d'un bécher contenant de l'alumine, cette méthode pouvant apporter une meilleure homogénéité de chauffage au sein du milieu. Bien que le chauffage soit plus homogène, il n'est pas assez puissant pour induire la réaction. L'irradiation par micro-onde est inadaptée à la synthèse de O-glycosides en phase solide en présence de FCA. Le principal inconvénient lors de l'utilisation des micro-ondes reste que les FCA ne les absorbant pas, le milieu réactionnel ne reçoit pas la chaleur nécessaire à l'évolution de la réaction.

## **2.4 Synthèse d'analogues de nucléosides en présence de FCA**

### **2.4.1 Réactions de N-glycosylations induites par les FCA**

Les nucléosides peuvent être synthétisés chimiquement par réaction de N-glycosylation entre une base (purique ou pyrimidique) et un glucide. Plusieurs études ont été

effectuées en utilisant différentes bases et le  $\beta$ -D-ribofuranose-2,3,5-tribenzoate-1-acétate, la FCA jouant alors le rôle de catalyseur acide.

#### **2.4.1.1 En présence d'adénine, de thymine, de cytosine, d'uracile, de guanine et de purine**

Nous avons étudié la synthèse de N-glycosides en présence de FCA ( $T_{FCA} = 1$ ) et de différentes bases puriques et pyrimidiques (figure 41).

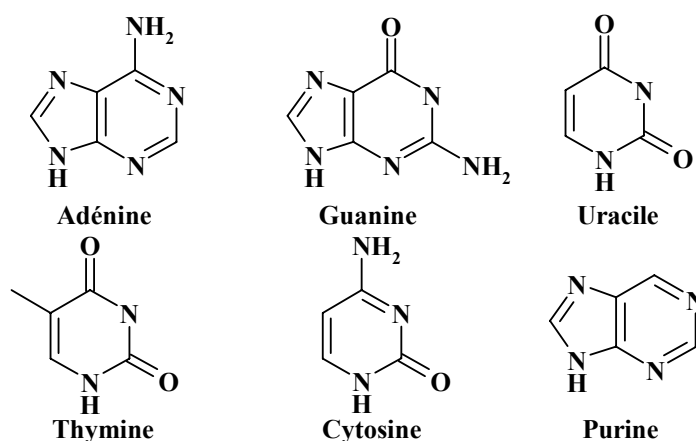


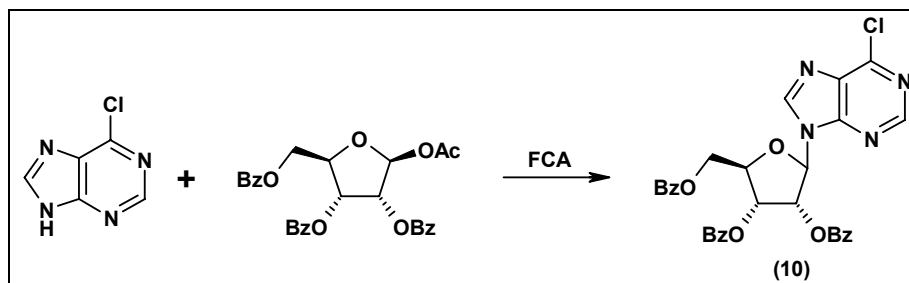
Figure 41 : Structure des bases puriques et pyrimidiques utilisées

Ces réactions ont été étudiées à différentes températures (150-200°C) et pour différents temps (0.5 - 1 heure), mais aucune évolution du milieu réactionnel n'a été observée. Classiquement, les bases sont silylées au cours des réactions de N-glycosylation en présence d'acide de Lewis (méthode de Vorbrüggen). Dans notre cas, l'absence de groupement activant sur la base (type groupement silylé) rend plus difficile l'évolution de la synthèse. Nous avons donc poursuivi notre étude sur les réactions de N-glycosylation sans solvant induites par les FCA en utilisant une base portant un groupement activant. Les bases silylées étant difficilement isolables de part leur instabilité structurale, et ne souhaitant pas utiliser de solvant dans le milieu réactionnel, nous nous sommes orientés vers l'utilisation d'un dérivé de la purine portant un groupement chlore. La présence de ce groupement halogéné pourrait induire une meilleure réactivité de la base lors de la réaction de N-glycosylation en phase solide induite par les FCA.



### 2.4.1.2 En présence d'un dérivé de la purine : la chloropurine

Nous avons donc utilisé par la suite un dérivé halogéné de la purine, la 6-chloropurine.



Cette dernière est broyée avec 2 équivalents de ribofuranose-1-acétate-2,3,5-tribenzoate et la FCA, puis le broyat est placé à l'étuve. Les conditions opératoires étudiées et les rendements obtenus sont reportés dans le tableau 18.

Tableau 18 : Etude de réactions de N-glycosylation induites par les FCA en présence de la chloropurine

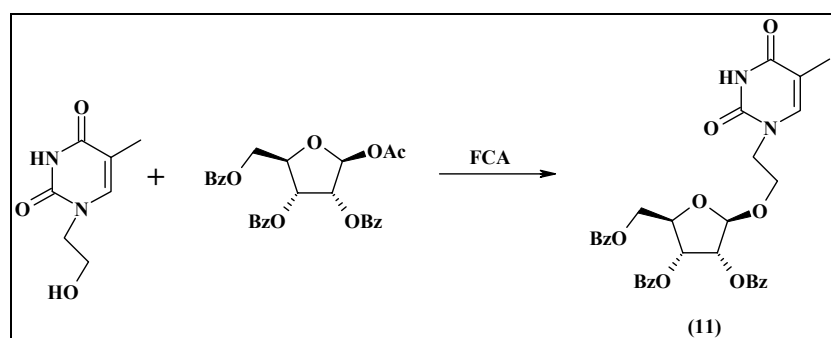
Température	Temps (heures)	Rendement composé 10 (%)
100°C	24	0
100°C	48	0
200°C	0.5	53

Les meilleurs rendements pour le composé **10** ont été obtenus à 200°C pendant une demie heure, et s'élèvent à 53%. La présence du chlore, groupement activant, a permis de rendre la purine plus réactive lors de la synthèse de N-glycosides induite par les FCA. Nous avons observé pour 200°C les mêmes phénomènes que pour les réactions de O-glycosylation en présence de stérols à cette température : il y a un phénomène de liquéfaction qui se produit au cours de la réaction rendant le milieu réactionnel plus homogène.

## 2.4.2 Synthèse en présence d'un dérivé de la thymine portant un bras hydroxylé à deux carbones (O-glycosylation)

L'introduction d'une chaîne carbonée aliphatique entre la base et la partie glucidique pourrait impliquer des propriétés antivirales significatives en permettant d'augmenter éventuellement la flexibilité de la molécule et permettre son enroulement autour du petit sillon de l'ADN. Plusieurs travaux sur ce sujet ont été initiés au LCSN depuis quelques années, et les méthodes utilisées pour fixer la base portant un bras hydroxylé et la partie glucidique s'effectuent principalement en présence d'un acide de Lewis. Ce procédé quoique efficace nécessite un traitement relativement long et contraignant après réaction, impliquant une perte du produit.

A partir d'un dérivé de la thymine possédant un bras hydroxylé à deux carbones synthétisé au LCSN<sup>37</sup>, la 1-(2-hydroxyethyl)-thymine, nous avons réalisé la synthèse sans solvant d'un analogue de nucléoside porteur d'un bras espaceur entre la base et la partie glucidique en utilisant 2 équivalents de ribofuranose-1-acétate-2,3,5-tribenzoate et la FCA ( $T_{FCA} = 0.85$ ).



Les réactifs sont broyés avec la fibre et placés à l'étuve à 200°C, pour deux temps différents (une heure et une demie heure). Le meilleur rendement pour le composé **11** est obtenu après une demie heure de réaction et s'élève à 50%. Ce rendement est analogue à ceux obtenus selon les méthodes classiques, mais l'avantage de cette méthode réside dans le fait qu'aucune étape de traitement du milieu réactionnel n'est nécessaire après réaction, et qu'elle

<sup>37</sup> Roy V., Zerrouki R., Krausz P., Schmidt S., Aubertin A. – M., *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic acids*, **23**, 2004, sous presse.

se déroule en absence de solvant et de catalyseur de Lewis dangereux du point de vue environnemental et qui génèrent des vapeurs toxiques pour les utilisateurs.

### *3 Bilan*

---

Un bilan récapitulatif des différentes études menées et des résultats s'y rapportant a été établi (tableau 19).

Tableau 19 : Bilan des différentes études menées sur les FCA en tant que promoteur

Caractérisation de la fibre		
Analyses EDS par Microscopie Electronique à Balayage	Présence des éléments <b>Carbone</b> (≈62%), <b>Oxygène</b> (≈36%), et une faible proportion d'élément <b>Phosphore</b> (≈1.3%)	
Détermination de la texture	Fibre largement <b>microporeuse</b> (0.33 mL/g) avec une taille de micropores (de <b>forme tubulaire</b> ) de <b>14.4Å</b> et possédant une <b>surface spécifique</b> de <b>790 m<sup>2</sup>/g</b>	
Mise en évidence de l'acidité	<p>Par la <b>méthode de Boehm</b> (<b>2.82.10<sup>21</sup> sites acide /g</b>)</p> <p>Par <b>Infra-Rouge</b> (bande correspondant aux liaisons <b>C=O des fonctions acides carboxyliques</b> à <b>1705 cm<sup>-1</sup></b>)</p> <p>Par <b>Analyse élémentaire</b> : <b>Carbone</b> (≈66%), <b>Hydrogène</b> (≈3%), <b>Oxygène</b> (≈31%), et <b>Azote</b> (infimes traces)</p>	
Etudes de réaction de O-glycosylation sans solvant en présence de FCA		
En présence d'alcools liquides	Par la <b>Méthode de Fischer</b> et par la <b>Méthode du glycosyle acétylé</b> en présence du ribofuranose-1-acétate-2,3,5-tribenzoate (essais au bain d'huile, à l'étuve, par micro-ondes)	Aucune évolution
En présence d'alcools solides et du ribofuranose-1-acétate-2,3,5-tribenzoate	Essais sur des <b>alcools à longues chaînes</b> , des <b>alcools complexes</b> et des <b>dérivés du phénol</b>	Aucune évolution sauf en utilisant l' <b>octadécanol</b> (≈ 12% de rendement)
En présence de stérols et du ribofuranose-1-acétate-2,3,5-tribenzoate	<p>Effet du <b>temps de broyage de la FCA avant utilisation</b></p> <p>Effet d'un <b>traitement à l'argon de la fibre</b></p> <p>Effet de la <b>quantité de FCA présente</b> (<math>T_{FCA}</math>)</p> <p>Effet de la <b>température de réaction</b></p>	<p>Meilleurs résultats obtenus avec un <b>broyage de la fibre pendant 30 minutes</b> au B&amp;B</p> <p>Aucune amélioration des rendements</p> <p>Les meilleurs résultats ont été obtenus avec <math>T_{FCA} \approx 1</math></p> <p>Meilleurs rendements à <b>200°C pour des temps courts</b>, rendements souvent analogues pour 100°C et 24 heures</p>
Effet de la nature du glucide pour le système glucide/cholestérol/FCA	En présence du <b>glucose</b> , du <b>glucose pentaacétate</b> , du <b>glucose pentabenzoate</b> , du <b>glucopyranose-2,3,4,6-tétrabenzoate-1-trichloroacetimidate</b> , de l' <b>acétobromoglucose</b> , du <b>ribose</b> et du <b>glucopyranose-2,3,4,6-benzoate-1-acétate</b>	Aucune évolution
Etude d'autres stérols pour le système ribofuranose-1-acétate-2,3,5-tribenzoate/stérol.FCA	En présence de l' <b>acide bétulinique</b> , de l' <b>acide glycyrethimique</b> , de la <b>DHEA</b> , de l' <b>acide oléanique</b> et de l' <b>acide ursolique</b>	Aucune évolution
Etude de l'activation micro-ondes sur le système ribofuranose-1-acétate-2,3,5-tribenzoate/cholestérol.FCA	Par <b>irradiation directe</b> , Par <b>ajout d'une FCA aux propriétés conductrices</b> , Par <b>mélange de la FCA et d'alumine inerte</b> , et Par <b>immersion du réacteur dans de l'alumine inerte</b>	Aucune évolution
Etudes de synthèse d'analogues de nucléosides sans solvant en présence de FCA		
Etudes de réaction de N-glycosylation sans solvant induite par les FCA	<p>En présence d'<b>adénine</b>, de <b>thymine</b>, de <b>cytosine</b>, d'<b>uracile</b>, de <b>guanine</b> et de <b>purine</b></p> <p>En présence de la <b>chloropurine</b></p>	<p>Aucune évolution</p> <p>Meilleurs rendements (53%) à <b>200°C</b> et une <b>demie heure</b></p>
Synthèse d'un analogue de nucléoside (O-glycosylation)	En présence d'un <b>dérivé de la thymine portant un bras hydroxylé à 2 carbonés</b>	Meilleurs rendements (50%) à <b>200°C</b> et une <b>demie heure</b>

## *4 Utilisation des FCA en synthèse organique : interprétation des résultats*

---

Au cours de ces réactions en présence de FCA jouant le rôle de promoteur acide, nous avons observé plusieurs phénomènes que nous allons répertorier dans ce chapitre afin d'établir plusieurs hypothèses réactionnelles se déroulant au niveau de ces fibres.

### **4.1 Utilisation de la FCA en synthèse**

Avant d'utiliser la FCA en synthèse organique, l'influence de différents traitements thermiques a été étudiée. L'évolution du rendement a été suivie pour diverses synthèses en phase solide, en faisant varier plusieurs paramètres propres à la fibre comme :

- Le temps de broyage (broyage manuel, 5, 15, et 30 minutes au broyeur à billes planétaire). Les meilleurs résultats ont été obtenus en utilisant le tissu de FCA préalablement broyé pendant 30 minutes avant réaction.
- Avec ou sans étape de pré-activation de la fibre à l'étuve. La mise à l'étuve à 100°C pendant 24h de la FCA permet d'éliminer toute trace d'eau ou de composés organiques volatils susceptibles de bloquer les sites actifs de la fibre, et cette étape permet une meilleure qualité de la fibre lors des réactions, et donc une meilleure réactivité de cette dernière.

A partir de ces observations, nous avons mis en place un protocole simple de préparation de la FCA avant son utilisation en synthèse organique (figure 42) :



*Figure 42 : Mode de préparation de la FCA avant utilisation en synthèse organique*

## 4.2 Utilisation de réactifs liquides en présence de FCA

Lorsque nous avons mis en présence de la FCA des réactifs sous forme liquide (comme les alcools), nous n'avons pas observé d'évolution pour ces réactions. L'hypothèse la plus vraisemblable que nous pouvons en dégager est que la FCA en étant largement poreuse (et en grande partie microporeuse) provoque l'absorption quasi-instantanée du réactif liquide dès que celui-ci est en contact avec la fibre. Le réactif sous forme liquide se trouve alors piégé à l'intérieur des pores de la FCA ce qui l'empêche alors de réagir avec les autres réactifs. En présence d'alcool liquide, dans le cas des réactions de O-glycosylation, l'alcool peut de plus se trouver bloqué à l'intérieur des pores par réaction d'estérification avec les nombreuses fonctions acides carboxyliques contenues au niveau de la fibre, et dans les pores de celle-ci (figure 43).

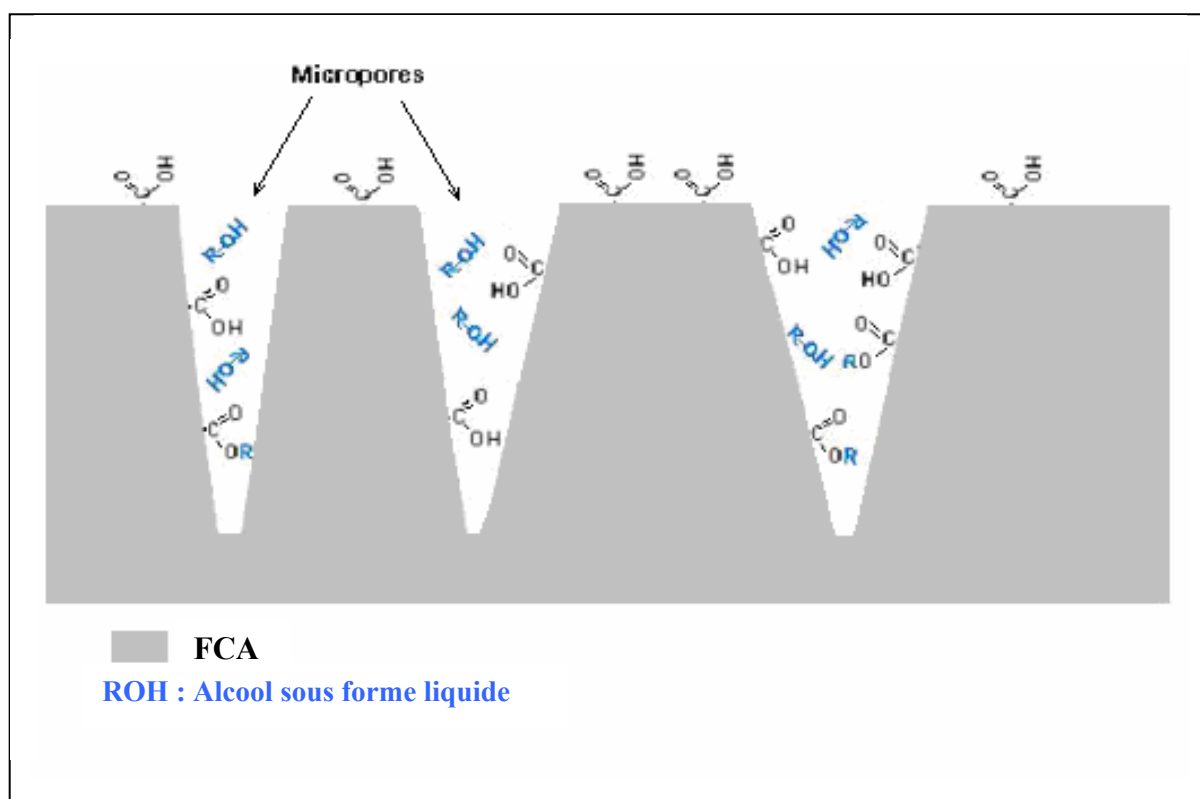


Figure 43 : Schéma hypothétique de réactions de O-glycosylation en présence de FCA : blocage des molécules d'alcool à l'intérieur des pores par réactions d'estérification

De plus, en présence de glucides non protégés, tel que le glucose ou le galactose, nous pouvons supposer que ceux-ci se retrouvent fixés à la surface des FCA par liaisons esters avec

les fonctions acides présentes en grande quantité; ils se retrouvent ainsi dans l'impossibilité de réagir avec l'alcool présent dans le milieu réactionnel (figure 44).

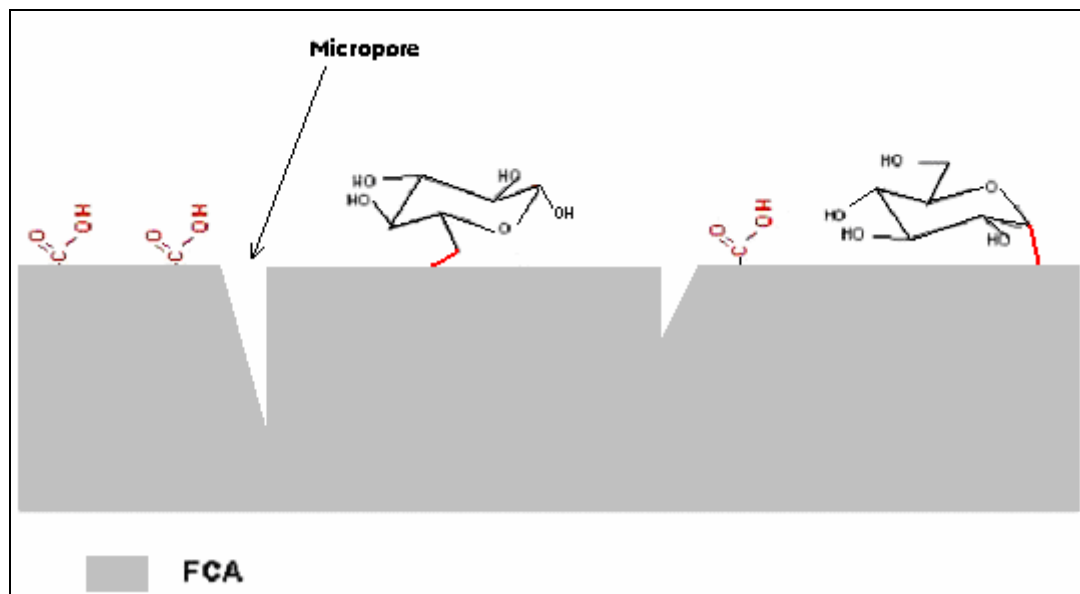


Figure 44 : Schéma hypothétique de réactions de O-glycosylation en présence de FCA : fixation des molécules de glucose à la surface des FCA

L'utilisation de réactifs sous forme liquide semble alors inadéquate lors de l'utilisation des FCA jouant le rôle de promoteur acide en synthèse organique.

### 4.3 Utilisation de réactifs solides en présence de FCA

Quand on considère les réactions entre réactifs solides, il est important de distinguer trois types de synthèses<sup>38</sup> (figure 45) :

- les synthèses en phase solide, où il y a réaction entre les molécules d'une phase liquide avec un substrat solide (comme la synthèse peptidique par polymère supporté),
- les synthèses sans solvant, pour tout système réactionnel où les réactifs interagissent entre eux en absence de solvant,
- et les synthèses à l'état solide (ou réactions solide-solide) au cours desquelles deux solides macroscopiques réagissent ensemble pour former un produit (solide) et ceci sans l'intervention d'aucune phase liquide ou gazeuse.

<sup>38</sup> Rothenberg G., Downie A. P., Raston C. L., Scott J. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 2001, 8701-8708.



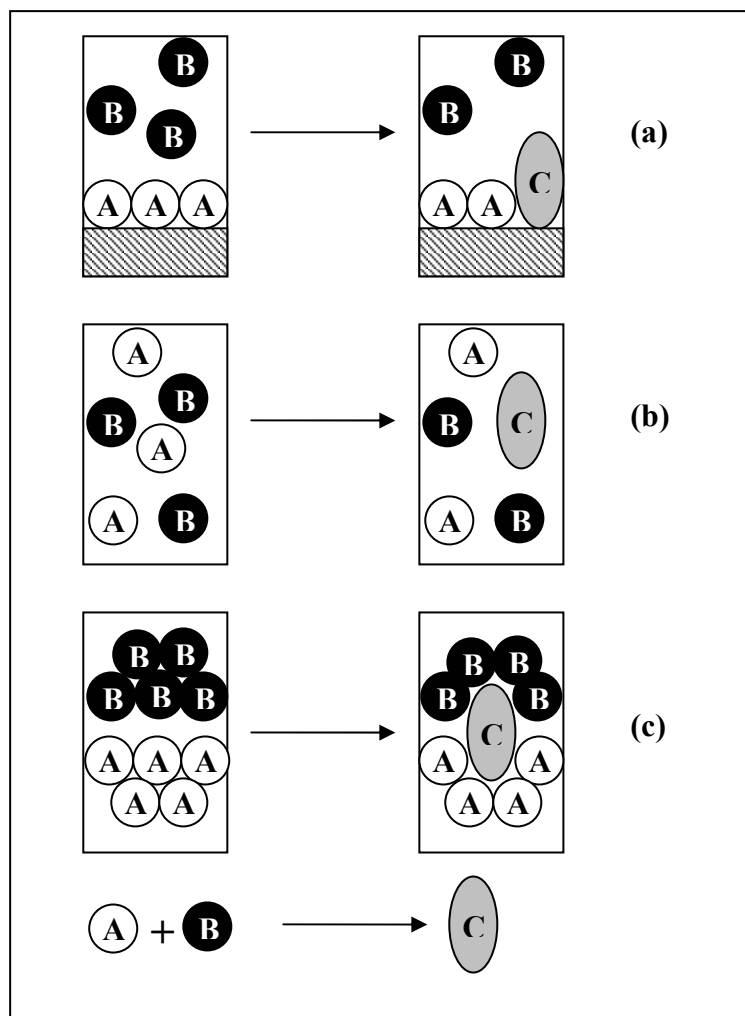


Figure 45 : Représentation schématique des réactions en phase solide (a), des réactions sans solvant (b), et des réactions à l'état solide (c)

Au cours des réactions en phase solide en présence de FCA se déroulant à 200°C, nous avons observé un phénomène de liquéfaction impliquant une meilleure homogénéité du milieu (phénomène analogue à « l'effet de solvant »). Ce nouveau procédé peut alors être difficilement classé dans l'une de ces catégories, puisque quoique solide au départ, le milieu réactionnel se liquéfie au cours de la réaction pour se resolidifier à température ambiante. Néanmoins, cette synthèse peut tout de même être définie comme un réaction sans solvant.

L'utilisation d'une température réactionnelle élevée (200°C), n'entraîne pas la dégradation directe et totale du milieu pour des durées de réaction inférieures à une heure et demie, et ceci malgré des réactifs aux températures de fusion inférieures à 200°C. On peut noter que ces mêmes réactions effectuées à une telle température mais en absence de fibre entraînent une dégradation totale et une carbonisation du milieu réactionnel. Ainsi, la présence de FCA protégerait le milieu réactionnel de la chaleur.

Par ailleurs, nous avons observé que les rendements étaient du même ordre de grandeur pour 24 heures de réaction à 100°C que pour 15 minutes à 200°C. Par exemple, lors de la glycosylation du cholestérol, les rendements sont supérieurs à 90% pour chacune de ces conditions opératoires. Nous avons donc réalisé un gain de temps non négligeable (de 24 heures à quelques minutes), ce phénomène étant observé pour la quasi-totalité des systèmes ribofuranose-1-acétate-2,3,5-tribenzoate/stérol/FCA utilisés dans ces conditions.

Nous pouvons souligner que, lors des premières synthèses réalisées, le milieu réactionnel était extrait après réaction pendant 4 heures dans un bécher placé sous agitation et contenant un solvant approprié. Les produits étaient ensuite séparés sur plaques chromatographiques préparatives après filtration de la FCA et évaporation/re-dissolution dans un minimum de solvant. Par la suite nous nous sommes rendu compte que cette étape d'extraction était inutile puisqu'en déposant directement le milieu réactionnel sur plaques préparatives (après dissolution dans un minimum de solvant), nous obtenions les mêmes rendements. Ce protocole constitue ainsi une voie simple de réaction pouvant se dérouler à de haute température (200°C), pour des temps très courts (15 minutes) et ceci sans aucune étape d'extraction ou de traitement après réaction, les rendements obtenus étant alors très satisfaisants et pouvant être supérieurs à 90% (cas du cholestérol).

## **4.4 Mécanisme réactionnel hypothétique**

Pour chaque synthèse de O-glycosides en présence du ribofuranose-2,3,5-tribenzoate-1-acétate, seul la formation de l'anomère  $\beta$  a été observée. Cette stéréosélectivité peut nous amener à supposer que le mécanisme réactionnel se déroulant au cours de ces réactions de O-glycosylation induites par les FCA est le même que celui observé en présence de catalyseurs acides classiques (acides de Lewis, ...) (figure 46). Il y a intervention du groupement protecteur benzoate (présent sur la position 2 du glucide) avec formation d'un carbocation ponté impliquant un encombrement de la face  $\alpha$ , l'attaque se faisant alors du côté de la face  $\beta$ .

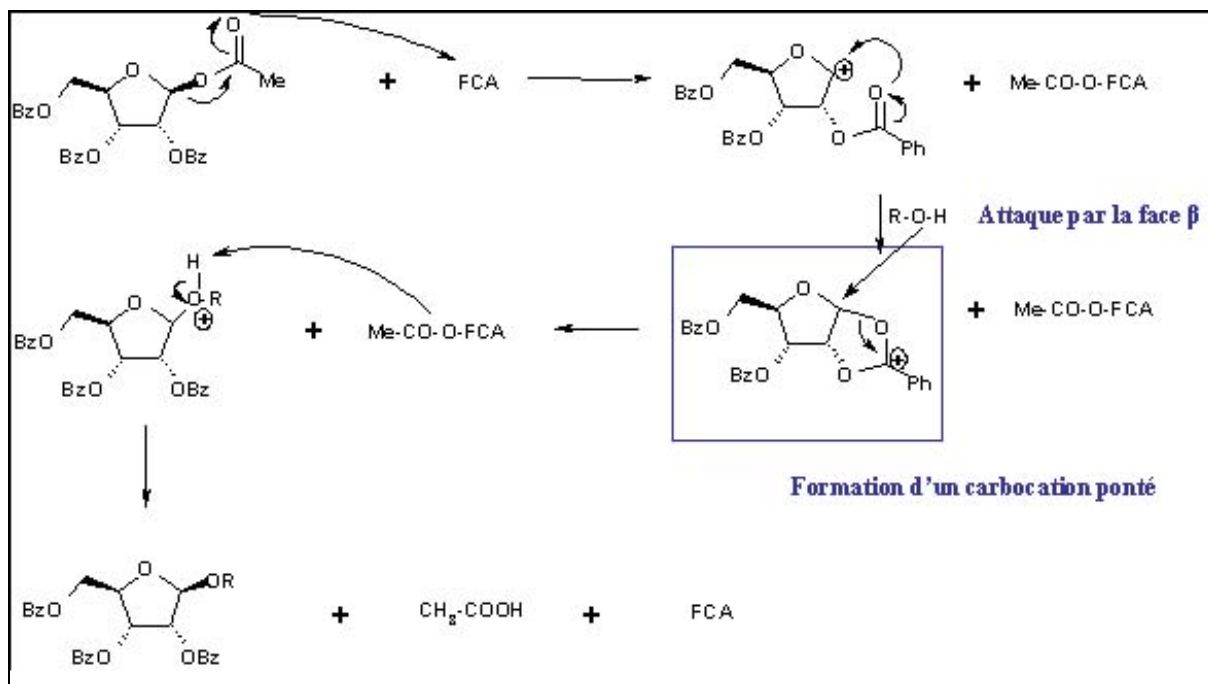


Figure 46 : Mécanisme réactionnel de O-glycosylation en présence de FCA et d'un glucide protégé

Lors de l'utilisation de stérols, la formation unique de l'anomère  $\beta$  sera tout particulièrement privilégiée car, en plus de la présence de groupements protecteurs au niveau du glucide (le ribofuranose-1-acétate-2,3,5-tribenzoate), les stérols sont des macrocycles relativement encombrants, ce qui constitue une gêne supplémentaire pour l'attaque au niveau de la face  $\alpha$ .



---

# ***CONCLUSION***

---



Lors de ce travail, nous avons utilisé pour la première fois les fibres de carbone activé comme promoteurs acides de réactions. Quelques exemples empruntés à la Chimie des sucres (O- et N-glycosylation) ont mis en évidence la potentialité de ces fibres dans le domaine de la Chimie des substances naturelles. Nous pensons avoir mis au point un procédé original se déroulant en phase solide, donc sans solvant, et ceci sans aucune phase de traitement et d'extraction après réaction contrairement aux catalyseurs métalliques acides classiquement utilisés.

Cette stratégie innovante et simple d'utilisation a pu être appliquée efficacement à la synthèse de *O*-glycosides comme les saponines et à la synthèse d'analogues de nucléosides avec des rendements variant de 40 à 97%, et une stéréosélectivité  $\beta$ . Bien que les propriétés catalytiques des FCA aient été mises en évidence au cours de ces différentes études, leur potentiel en tant que promoteur doit être élargi, et les mécanismes intrinsèques être établis. C'est pourquoi bon nombre de perspectives nous sont ouvertes par cette étude sur les FCA en tant que promoteur acide de réaction, et que nous souhaitons procéder selon divers axes de recherche comme :

- étendre leur champ d'application à d'autres synthèses organiques nécessitant un milieu acide. En effet, la fibre de carbone activé constituerait un nouveau type de catalyseur acide non nocif pour l'environnement et les utilisateurs. A cet effet, une réaction de formation de *méso*-porphyrine est décrite en annexe.
- Etudier l'effet de différents traitements chimiques sur les FCA afin de développer de nouvelles caractéristiques de surface et internes, et moduler leurs propriétés acides (traitements oxydants).
- Procéder à une étude fine des paramètres de ces systèmes complexes (études cinétiques, études granulométriques, ...) afin de mieux appréhender les mécanismes susceptibles de rentrer en jeu, et surtout d'optimiser ces réactions,

Nous espérons ainsi montrer que l'utilisation des FCA pourrait constituer une méthode alternative plus qu'intéressante par rapport aux réactions classiquement utilisées, ceci en raison de leur faible toxicité et de leur utilisation aisée en synthèse organique.





---

# ***PARTIE EXPERIMENTALE***

---



# 1 Réactifs et solvants

## 1.1 Réactifs

L'origine des réactifs utilisés est reportée dans le tableau ci-dessous. Ces réactifs sont utilisés tel quel.

Réactifs	Origine
1-Adamantanol ( 99 %)	Aldrich
<i>para</i> -Acétamidobenzaldéhyde ( 98 %)	Acros
Acide bétulinique ( 90 %)	Aldrich
18- $\beta$ -Acide glycyrrhétinique ( 98 %)	Acros
Acide oléanique ( 97 %)	Aldrich
Acide ursolique ( 95 %)	Acros
Adénine ( 99 %)	Aldrich
Alcool benzylique anhydre ( 99.8 %)	Aldrich
Bétuline ( 98 %)	Sigma
Bicarbonate de sodium ( 99 %)	Aldrich
Butanol ( 99.9 %)	Aldrich
Carbonate de sodium ( 99.5 %)	Aldrich
4-Chloro-2-isopropyl-5-méthylphénol ( 99 %)	Acros
6-Chloropurine ( 99 %)	Acros
Chlorure de <i>tert</i> -butyldiméthylsilyle ( 97 %)	Aldrich
Cholestérol ( 95 %)	Acros
Cyclohexanol ( 98 %)	Acros
<i>cis</i> -Décahydro-1-naphtol ( 99 %)	Aldrich
Déhydroépiandrostérone ( 99 %)	Acros
Dihydrocholestérol (cholestanol)	Aldrich
Diosgénine ( 95 %)	Sigma
Ethanol ( 99 %)	Acros
Ethylate de sodium ( 96 %)	Aldrich
Galactose ( 99 %)	Acros
$\alpha$ -D-Glucopyranose-1-bromo-2,3,4,6-tétrabenzoate	Aldrich
$\beta$ -D-Glucopyranose pentaacétate ( 99 %)	Acros

Réactifs	Origine
$\alpha$ -D-Glucopyranose pentabenoate	Aldrich
Guanine ( 99 %)	Fluka
Hexadécan-7-ol	Synthétisé antérieurement au LCSN
Hexan-1-ol ( 98 %)	Acros
<i>mé</i> ta-Hydroxybenzaldéhyde ( 99 %)	Acros
<i>para</i> -Hydroxybenzaldéhyde ( 98 %)	Acros
Hydroxyde de sodium	Acros
(1R)-(+)-Isomenthol ( 99 %)	Acros
Méthanol ( 99.8 %)	Aldrich
2-Nitrobenzaldéhyde ( 99 %)	Acros
Octadécan-1-ol ( 95 %)	Acros
Octadécan-9-ol	Synthétisé antérieurement au LCSN
Pentan-1-ol ( 99 %)	Aldrich
Purine ( 98 %)	Aldrich
Pyrrole ( 99 %)	Acros
Quercétine dihydrate ( 99 %)	Acros
Résorcinol ( 98 %)	Acros
$\beta$ -D-Ribofuranose-1-acétate-2,3,5-tribenzoate ( 99 %)	Acros
D-Ribose ( 99.5 %)	Acros
Sitostérol ( 75 %) (et 10% de campesterol)	Acros
Thymine ( 99 %)	Acros
<i>para</i> -Tolualdéhyde ( 97 %)	Acros
Tricosan-11-ol	Synthétisé antérieurement au LCSN
Undécan-1-ol ( 99.5 %)	Fluka
Undécan-2-ol ( 98 %)	Fluka

## 1.2 Solvants

Sauf indication contraire, tous les solvants sont utilisés sans purification complémentaire. Leur origine est reportée dans le tableau ci-dessous :

Solvants	Origine
Acétate d'éthyle 99%	Elvetec
Acétone technique	Elvetec
Chloroforme 99,9%	SDS
Dichlorométhane 99,8%	SDS
Ether de pétrole 40/60	Elvetec

Le chloroforme deutéré  $\text{CDCl}_3$  (Eurisotop) et le méthanol deutéré  $\text{CD}_3\text{OD}$  (Eurisotop) sont conservés à 4°C.

### 1.3 La Fibre de Carbone Activé

La FCA (société ACTITEX) est fournie sous forme de tissu puis broyée au broyeur à billes planétaire RETSCH S1000 pendant 30 minutes à 45t/min.

## 2 Chromatographie

---

### 2.1 Chromatographie analytique

Les chromatographies analytiques sur couche mince (Merck) sont constituées d'une plaque d'aluminium recouverte d'un gel de silice 60F<sub>254</sub>. La révélation se fait :

- soit directement dans le cas de produits colorés,
- soit par révélation sous une lampe à Ultra-Violet pour les produits aromatiques,
- soit après pulvérisation d'une solution 1% d'orcinol sulfurique dans du méthanol et brûlure de la plaque sur une plaque chauffante,
- soit sous atmosphère de diiode.

### 2.2 Chromatographie préparative

Les chromatographies sur couche mince préparatives sont préparées par dépôt uniforme sur une plaque de verre (20 cm x 20 cm) d'un gel de silice 60F<sub>254</sub> (Merck) que l'on active, après séchage, à 100°C pendant 2 heures à l'étuve. La révélation se fait soit directement, soit par révélation sous une lampe à Ultra-Violet, soit sous atmosphère de diiode.

Les colonnes chromatographiques sont réalisées avec un gel de silice (Merck) MCL-CHROM avec une granulométrie comprise entre 15 et 40 µm. Dans tous les cas les colonnes sont équilibrées dans le système d'élution. Les composés à purifier sont dissous dans un minimum d'éluant puis introduits en tête de colonne. L'élution est accélérée par une légère surpression d'air comprimé. L'éluant est ensuite fractionné afin de récupérer le produit pur désiré.

## *3 Mesures physiques*

---

### **3.1 Température de fusion**

Les températures de fusion  $T_f$  sont mesurées en tube capillaire sur un appareil Thomas Hoover et ne sont pas corrigées.

### **3.2 Analyses élémentaires**

Les analyses élémentaires ont été effectuées au service de microanalyses de l'Université Pierre et Marie Curie, Paris VI.

### **3.3 Spectroscopie Infra-Rouge**

Les spectres IR ont été réalisés sur un appareil Perkin Elmer 1310 sur des échantillons conditionnés en pastilles de KBr. Les nombres d'ondes sont exprimés en  $\text{cm}^{-1}$ .

### **3.4 Spectroscopie Ultra Violet Visible**

Les spectres sont réalisés sur un spectrophotomètre UV-Visible à double faisceau Perkin Elmer Lambda 25 piloté par le logiciel UVWinlab. Les mesures se font dans des cuves en quartz :

- de 0,1 ou 1 cm de trajet optique à des concentrations comprises entre  $10^{-5}$  et  $10^{-6}$   $\text{mol.L}^{-1}$ ,
- de 5 cm de trajet optique pour des concentrations inférieures.

Les longueurs d'onde correspondant aux absorbances maximales  $\lambda_{\text{max}}$  sont exprimées en nanomètre (nm) et les coefficients d'absorption en  $\text{mol}^{-1}.\text{L.cm}^{-1}$ .

### **3.5 Spectroscopie RMN**

La spectroscopie RMN est réalisée dans le service Commun de l'Université de Limoges. L'appareil utilisé, Bruker DPX-400, fonctionne à une fréquence de 400,13 MHz pour le proton et à 100,62 MHz pour le carbone 13. La référence utilisée est le tétraméthylsilane (TMS) et les déplacements  $\delta$  sont mesurés en ppm, tandis que les constantes de couplage  $J$  sont mesurées en hertz (Hz). Plusieurs abréviations ont été utilisées : s (singulet), sèl (singulet élargi), d (doublet), dèl (doublet élargi), t (triplet), dt (double triplet), ddd (double double doublet), m (multiplet).

### **3.6 Spectroscopie de Masse de Haute Résolution (HRMS)**

Les analyses HRMS ont été effectuées au Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest de l'Université de Rennes.

### **3.7 Microscopie Electronique à Balayage (MEB)**

Les analyses EDS (sonde EDAX 9100/60) et les images obtenues par MEB (microscope PHILIPS XL 30), ont été effectuées au service de Microscopie Electronique de la Faculté des Sciences et Techniques de Limoges.

### **3.8 Isothermes d'adsorption-désorption et analyses BET**

Les isothermes d'adsorption-désorption et les analyses BET ont été effectuées par Mme Christelle ROY au laboratoire des Sciences des Procédés Céramiques et de Traitements de Surface de la Faculté des Sciences et Techniques de Limoges sur un appareil MICROMERETICS ASAP 2010.

### **3.9 Dosage de Boehm**

1 gramme de tissu de FCA, pesé avec précision et broyé sous forme de poudre, est séché 48 heures à l'étuve à 110°C avant d'être mis en contact pendant 72 heures sous agitation avec 50 mL d'une solution à 0.1N de l'une des quatre bases suivantes :  $\text{NaHCO}_3$ ,

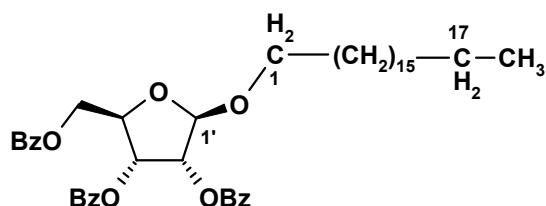


$\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaOH}$  et  $\text{NaOC}_2\text{H}_5$ . La suspension est ensuite filtrée sur une membrane en nitrate de cellulose Wathman de porosité égale à  $0.3 \mu\text{m}$  puis l'excès de solution basique est dosé en retour par une solution d' $\text{HCl}$   $0.1\text{N}$  préparée à partir de Normadose. Il est à noter que le  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  contenu dans les solutions de  $\text{NaHCO}_3$  est éliminé par ajout d' $\text{HCl}$  jusqu'à ce que le pH soit égal à  $8.2$ , et que la neutralisation des fonctions acides de surface pour les quatre bases différentes est effectuée durant  $72$  heures dans un réacteur agité en atmosphère inerte (Argon) afin d'éviter une acidification des solutions par le  $\text{CO}_2$  de l'air.

## 4 Synthèses de O- et N-glycosides

Sauf indications contraires, les réactifs sont broyés manuellement au mortier avec la FCA (préalablement broyée au broyeur à billes planétaire pendant 30 minutes puis placée à l'étuve à 100°C pendant 24 heures avant utilisation). Le milieu réactionnel est alors déposé dans une boîte de pétri en verre que l'on place à l'étuve pour le temps et la température définis. Après réaction, le milieu réactionnel est dissout dans un minimum de chloroforme puis déposé sur plaques chromatographiques préparatives (toluène/acétate d'éthyle/éther de pétrole, 6/2/2). Les conditions expérimentales correspondant aux meilleurs rendements sont reportées pour chaque composé.

### Octadecyl-(2', 3', 5'-tri-O-benzoyl)-β-D- ribofuranoside (1)



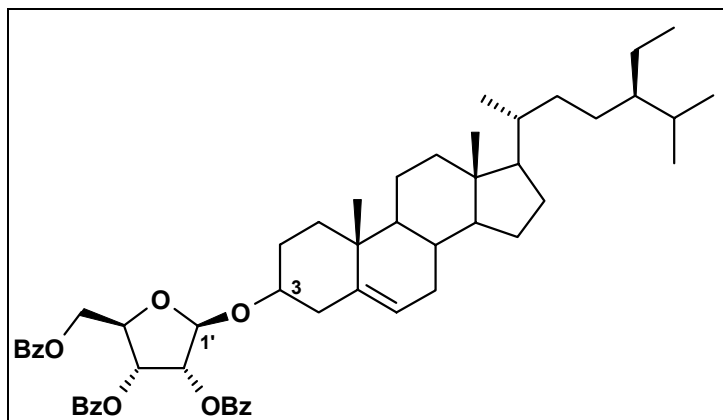
L'octadécanol (27 mg, 0.1mmol) est broyé manuellement au mortier avec 2 équivalents de β-D-ribofuranose-2,3,5-tribenzoate-1-acétate (100 mg, 0.2 mmol) et la FCA (100 mg). Le milieu réactionnel est placé à l'étuve à 150°C pendant 1 heure. Le composé **1** est obtenu avec un rendement de 12,6% (9mg).

Rf = 0,88 (toluène/acétate d'éthyle/éther de pétrole ; 6/2/2)

T<sub>f</sub> = 46-48°C

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): *octadécanol*: 3,76 (dt, J = 6,6 et 9,3 Hz, 1H, H-1<sub>a</sub>) ; 3,44 (dt, J = 6,9 et 9,3 Hz, 1H, H-1<sub>b</sub>) ; 1,55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) ; 1.25 (s, 30H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>15</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) ; 0.87 (t, J=6.6, 3H, CH<sub>3</sub>) ; *sucré* : 5,86 (dd, J = 4,8 et 6,6 Hz, 1H, H-3') ; 5,67 (d, J = 4,8 Hz, 1H, H-2') ; 5,24 (s, 1H, H-1') ; 4,71 (m, 1H, H-4') ; 4,70 (dd, J = 4,2 et 12,9 Hz, 1H, H-5'<sub>a</sub>) ; 4,51 (dd, J = 6,5 et 12,9 Hz, 1H, H-5'<sub>b</sub>) ; *groupements benzoyles*: 7-8 (m, 15H, H-Ar) ppm.

## 3-β-sitosteryl-(2', 3', 5'-tri-O-benzoyl)-β-D-ribofuranoside (2)



Le sitostérol (20.5 mg, 0.05 mmol) est broyé manuellement au mortier avec 2 équivalents de β-D-ribofuranose-2,3,5-tribenzoate-1-acétate (50 mg, 0.01 mmol) et 75 mg de FCA. Le milieu réactionnel est placé à l'étuve à 200°C pendant 1 heure. Le composé **2** est obtenu avec 56% de rendement (24mg).

R<sub>f</sub> = 0,86 (toluène/acétate d'éthyle/éther de pétrole, 6/2/2)

T<sub>f</sub> = 64-66°C

HRMS : [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>55</sub>H<sub>70</sub>O<sub>8</sub>Na

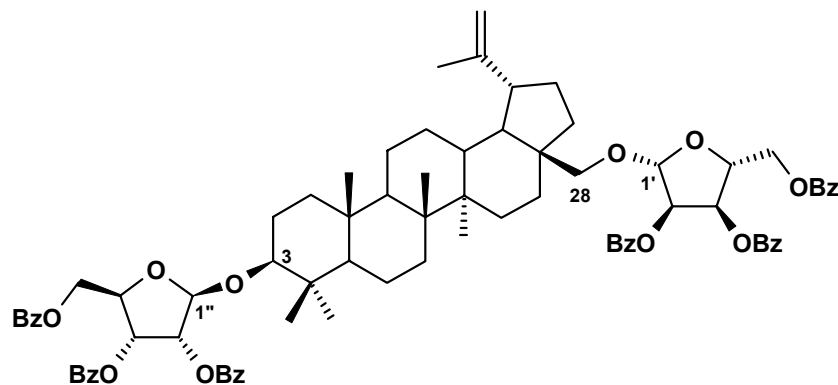
Théorique : 881.4968

Trouvée : 881.4971

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): *sitostérol*: 5,34 (dél, J = 5,0 Hz, 1H, H-6) ; 3,56 (m, 1H, H-3) ; 2,38 (ddd, J = 1,9, 4,5 et 13,2 Hz, 1H, H-4<sub>a</sub>) ; 2,22 (m, 1H, H-4<sub>b</sub>) ; 0,93 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 0,92 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 0,91 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 0,84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 0,82 (sél, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 0,67 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; *sucres*: 5,88 (dd, J = 4,8 et 6,4 Hz, 1H, H-3') ; 5,64 (d, J = 4,8 Hz, 1H, H-2') ; 5,41 (s, 1H, H-1') ; 4,69 (m, 1H, H-4') ; 4,68 (m, 1H, H-5'<sub>a</sub>) ; 4,53 (dd, J = 6,8 et 13,0 Hz, 1H, H-5'<sub>b</sub>) ; *groupements benzoyles*: 7-8 (m, 15H, H-Ar) ppm.

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): *sitostérol*: 122,0 (C<sub>6</sub>) ; 78,0 (C<sub>3</sub>) ; 38,5 (C<sub>4</sub>) ; 19,8 (CH<sub>3</sub>) ; 19,3 (CH<sub>3</sub>) ; 19,0 (CH<sub>3</sub>) ; 18,7 (CH<sub>3</sub>) ; 11,9 (CH<sub>3</sub>) ; 11,8 (CH<sub>3</sub>) ; *sucres*: 104,0 (C<sub>1'</sub>) ; 78,5 (C<sub>4'</sub>) ; 76,0 (C<sub>2'</sub>) ; 72,7 (C<sub>3'</sub>) ; 65,1 (C<sub>5'</sub>) ; *groupements benzoyles*: 133,0 ; 129,0 ; 128,0 ppm.

**28-((2', 3', 5'-tri-O-benzoyl)-ribofuranosyl)-3-betulyl--(2'', 3'', 5''-tri-O-benzoyl)-β-D-ribofuranoside (3)**



La bétuline (44.3 mg, 0.1 mmol) est broyée avec 2 équivalents de β-D-ribofuranose-2,3,5-tribenzoate-1-acétate (100 mg, 0.2 mmol) et la FCA (100 mg). Le milieu réactionnel est placé à l'étuve à 200°C pendant 90 minutes. Le composé **3** est obtenu avec 42 % de rendement (56 mg).

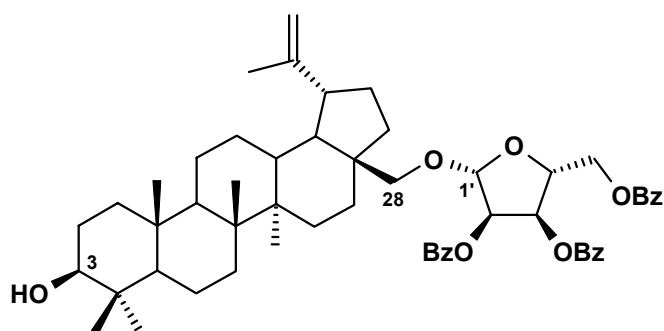
Rf = 0,7 (toluène/acétate d'éthyle.éther de pétrole, 6/2/2)

Tf = 90-92°C

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): *bétuline*: 4,67 (s, 1H, H-29<sub>a</sub>) ; 4,56 (s, 1H, H-29<sub>b</sub>) ; 3,57 (s, 2H, H-28) ; 3,11 (dd, J = 4,0 et 11,4 Hz, 1H, H-3) ; 2,38 (m, 1H, H-13) ; 1,65 (s, 3H, C(30)H<sub>3</sub>) ; 0,99 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 0,96 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 0,95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 0,75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 0,74 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 0,67 (dél, J=10.1, 1H, H-5); *sucres*: 5,81 (m, 2H, H-3'et H-3'') ; 5,70 (d, J = 4,8 Hz, 1H, H-2') ; 5,65 (d, J = 4,7 Hz, 1H, H-2'') ; 5,31 (s, 1H, H-1'') ; 5,25 (s, 1H, H-1') ; 4,73 (m, 2H, H-4' et H-4'') ; 4,66 (m, 2H, H-5'\_a et H-5''\_a) ; 4,52 (m, 2H, H-5'\_b et H-5''\_b) ; *groupements benzoyles*: 7-8 (m, 30H, H-Ar) ppm.

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): *bétuline*: 109,6 (C<sub>29</sub>) ; 89,6 (C<sub>3</sub>) ; 66,9 (C<sub>28</sub>) ; 55,5 (C<sub>5</sub>) ; 47,8 (C<sub>13</sub>) ; 28,0 (CH<sub>3</sub>) ; 19,1 (C<sub>30</sub>) ; 16,5 (CH<sub>3</sub>) ; 16,2 (CH<sub>3</sub>) ; 16,0 (CH<sub>3</sub>) ; 14,7 (CH<sub>3</sub>) ; *sucres*: 106,3 (C<sub>1'</sub>) ; 107,8 (C<sub>1''</sub>) ; 75,9 (C<sub>2''</sub>) ; 75,5 (C<sub>2'</sub>) ; 73,0 (C<sub>3'</sub>) ; 72,8 (C<sub>3''</sub>) ; 78,5 (C<sub>4'</sub>) ; 78,6 (C<sub>4''</sub>) ; 65,8 (C<sub>5''</sub>) ; 65,2 (C<sub>5'</sub>) ; *groupements benzoyles*: 133,0 ; 129,0 ; 128,0 ppm.

## 28-Betulyl -(2', 3', 5'-tri-O-benzoyl)-β-D- ribofuranoside (4)



La bétuline (21.6 mg, 0.05 mmol) est broyée manuellement au mortier avec 2 équivalents de β-D-ribofuranose-2,3,5-tribenzoate-1-acétate (48.8 mg, 0.1 mmol) et 48.8 mg de FCA préalablement broyée pendant 15 minutes au broyeur à billes planétaire avant utilisation. Le milieu réactionnel est placé à l'étuve à 200°C pendant 1 heure. Le composé **4** est obtenu avec 46% de rendement (20 mg).

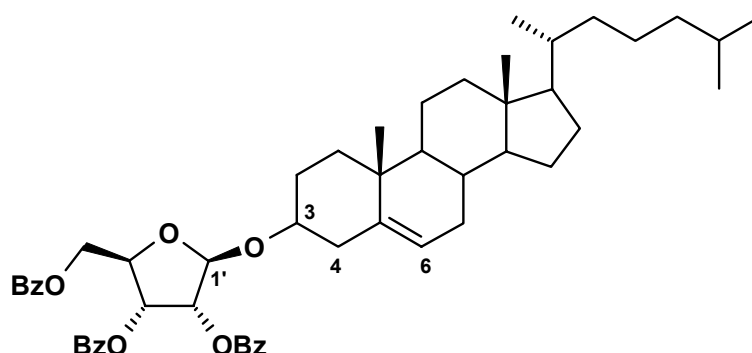
R<sub>f</sub> = 0,3 (toluène/acétate d'éthyle/éther de pétrole, 6/2/2)

T<sub>f</sub> = 88-90°C

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): *bétuline*: 4,65 (s, 1H, H-29<sub>a</sub>) ; 4,56 (s, 1H, H-29<sub>b</sub>) ; 3,57 (s, 2H, H-28) ; 3,18 (dd, J = 4,7 et 11,0 Hz, 1H, H-3) ; 2,39 (m, 1H, H-13) ; 1,66 (s, 3H, C(30)H<sub>3</sub>) ; 1,01 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 0,97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 0,96 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 0,80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 0,75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 0,67 (dél, J = 10,1 Hz, 1H, H-5) ; *sucres*: 5,80 (dd, J = 4,8 et 6,6 Hz, 1H, H-3') ; 5,71 (d, J = 4,8 Hz, 1H, H-2') ; 5,25 (s, 1H, H-1') ; 4,73 (m, 1H, H-4') ; 4,64 (m, 1H, H-5'<sub>a</sub>) ; 4,53 (dd, J = 6,5 et 11,6 Hz, 1H, H-5'<sub>b</sub>) ; *groupements benzoyles*: 7-8 (m, 15H, H-Ar) ppm.

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): *bétuline*: 109,0 (C<sub>29</sub>) ; 79,0 (C<sub>3</sub>) ; 67,0 (C<sub>28</sub>) ; 55,0 (C<sub>5</sub>) ; 47,8 (C<sub>13</sub>) ; 27,9 (CH<sub>3</sub>) ; 19,1 (C<sub>30</sub>) ; 16,1 (CH<sub>3</sub>) ; 16,0 (CH<sub>3</sub>) ; 15,4 (CH<sub>3</sub>) ; 14,8 (CH<sub>3</sub>) ; *sucres*: 106,0 (C<sub>1'</sub>) ; 75,0 (C<sub>2'</sub>) ; 73,0 (C<sub>3'</sub>) ; 78,0 (C<sub>4'</sub>) ; 65,0 (C<sub>5'</sub>) ; *groupements benzoyles*: 133,0 ; 129,0 ; 128,0 ppm.

### 3- $\beta$ -cholesteryl-(2', 3', 5'-tri-O-benzoyl)- $\beta$ -D-ribofuranoside (5)



Le cholestérol (19,3 mg, 0.05 mmol) est broyé manuellement au mortier avec 2 équivalents de  $\beta$ -D-ribofuranose-2,3,5-tribenzoate-1-acétate (50 mg, 0.1 mmol) et 75 mg de FCA. Le milieu réactionnel est placé à l'étuve pendant 15 minutes à 200°C. Le composé **5** est obtenu avec 97% de rendement (40.5mg)

Rf = 0,89 (toluène/acétate d'éthyle/éther de pétrole, 6/2/2)

Tf = 77-79°C

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C): *cholestérol*: 5,34 (dél, J = 5,1 Hz, 1H, H-6) ; 3,56 (m, 1H, H-3) ; 2,38 (ddd, J = 2,1, 6,6 et 13,1 Hz, 1H, H-4<sub>a</sub>) ; 2,22 (m, 1H, H-4<sub>b</sub>) ; 0,93 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 0,91 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 0,87 (sél, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 0,85 (sél, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 0,67 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; *sucres*: 5,88 (dd, J = 4,8 et 6,5 Hz, 1H, H-3') ; 5,64 (d, J = 4,8 Hz, 1H, H-2') ; 5,41 (s, 1H, H-1') ; 4,69 (m, 1H, H-4') ; 4,68 (m, 1H, H-5'<sub>a</sub>) ; 4,53 (dd, J = 6,5 et 13 Hz, 1H, H-5'<sub>b</sub>) ; *groupements benzoyles*: 7-8 (m, 15H, H-Ar) ppm.

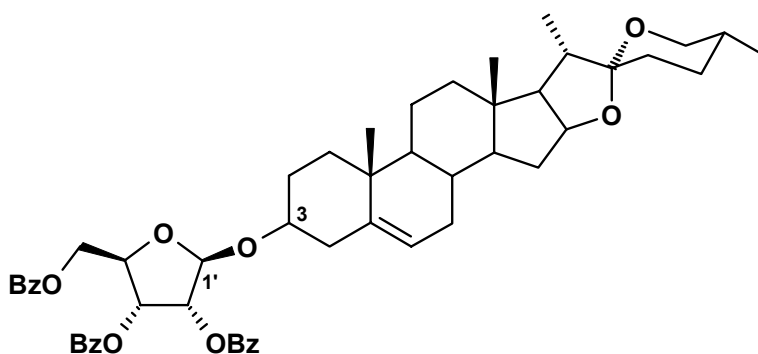
RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C): *cholestérol*: 122,0 (C<sub>6</sub>) ; 78,0 (C<sub>3</sub>) ; 38,5 (C<sub>4</sub>) ; 22,8 (CH<sub>3</sub>) ; 22,5 (CH<sub>3</sub>) ; 19,2 (CH<sub>3</sub>) ; 18,7 (CH<sub>3</sub>) ; 11,8 (CH<sub>3</sub>) ; *sucres*: 103,0 (C<sub>1'</sub>) ; 78,5 (C<sub>4'</sub>) ; 76,0 (C<sub>2'</sub>) ; 72,7 (C<sub>3'</sub>) ; 65,0 (C<sub>5'</sub>) ; *groupements benzoyles*: 133,0 ; 129,0 ; 128,0 ppm.

HRMS  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  C<sub>53</sub>H<sub>66</sub>O<sub>8</sub>Na

Théorique: 853.4655

Trouvée: 853.4644

### 3-β-diosgenyl-(2', 3', 5'-tri-O-benzoyl)-β-D-ribofuranoside (6)



La diosgénine (20.7 mg, 0.05 mmol) est broyée manuellement au mortier avec 2 équivalents de β-D-ribofuranose-2,3,5-tribenzoate-1-acétate (50 mg, 0.1 mmol) et la FCA (75 mg). Le milieu réactionnel est placé à l'étuve pendant 15 minutes à 200°C. Le composé **6** est obtenu avec 42% de rendement (18 mg).

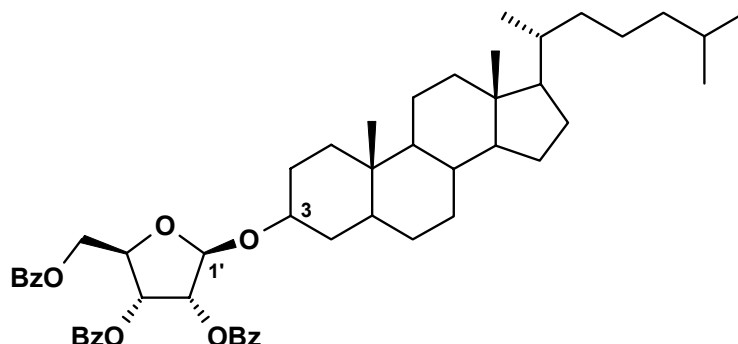
R<sub>f</sub> = 0,80 (toluène/acétate d'éthyle/éther de pétrole, 6/2/2)

T<sub>f</sub> = 77-79°C

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): *diosgénine*: 5,33 (dél, J = 5,1 Hz, 1H, H-6) ; 3,56 (m, 1H, H-3) ; 3,47 (m, 1H, H-26<sub>a</sub>) ; 3,37 (t, J = 10.8 Hz, 1H, H-26<sub>b</sub>) ; 2,39 (m, 1H, H-4<sub>a</sub>) ; 2,22 (m, 1H, H-4<sub>b</sub>) ; 0,97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 0,95 (sél, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 0,79 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 0,78 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; *sucré*: 5,88 (dd, J = 4,8 et 6,4 Hz, 1H, H-3') ; 5,63 (d, J = 4,8 Hz, 1H, H-2') ; 5,41 (s, 1H, H-1') ; 4,69 (m, 1H, H-4') ; 4,68 (m, 1H, H-5'<sub>a</sub>) ; 4,53 (dd, J = 6,8 et 13,0 Hz, 1H, H-5'<sub>b</sub>) ; *groupements benzoyles*: 7-8 (m, 15H, H-Ar) ppm.

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): *diosgénine*: 121,7 (C<sub>6</sub>) ; 80,8 (C<sub>3</sub>) ; 38,5 (C<sub>4</sub>) ; 19,3 (CH<sub>3</sub>) ; 17,1 (CH<sub>3</sub>) ; 16,3 (CH<sub>3</sub>) ; 14,5 (CH<sub>3</sub>) ; *sucré*: 103,8 (C<sub>1'</sub>) ; 78,6 (C<sub>4'</sub>) ; 76,0 (C<sub>2'</sub>) ; 72,7 (C<sub>3'</sub>) ; 65,0 (C<sub>5'</sub>) ; *groupements benzoyles*: 133,0 ; 129,0 ; 128,0 ppm.

### 3- $\beta$ -cholestanyl-(2', 3', 5'-tri-O-benzoyl)- $\beta$ -D- ribofuranoside (7)



Le cholestanol (19,4 mg, 0.05 mmol) est broyé manuellement au mortier avec 2 équivalents de  $\beta$ -D-ribofuranose-2,3,5-tribenzoate-1-acétate (50 mg, 0.1 mmol) et la FCA (75 mg). Le milieu réactionnel est placé à l'étuve pendant 15 minutes à 200°C. Le composé **7** est obtenu avec 86% de rendement (36mg).

Rf = 0,89 (toluène/acétate d'éthyle/éther de pétrole, 6/2/2)

Tf = 75-77°C

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C): *cholestanol*: 3,63 (m, 1H, H-3) ; 0,89 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ; 0,86 (sèl, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ; 0,85 (sèl, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ; 0,74 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ; 0,64 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ; *sucres*: 5,87 (dd, J = 5,0 et 6,2 Hz, 1H, H-3') ; 5,62 (d, J = 4,7 Hz, 1H, H-2') ; 5,41 (s, 1H, H-1') ; 4,69 (m, 1H, H-4') ; 4,68 (dd, J = 4,4 et 12,8 Hz, 1H, H-5'a) ; 4,53 (dd, J = 6,8 et 13,0 Hz, 1H, H-5'b) ; *groupements benzoyles*: 7-8 (m, 15H, H-Ar) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C): *cholestanol*: 77,2 ( $\text{C}_3$ ) ; 22,8 ( $\text{CH}_3$ ) ; 22,5 ( $\text{CH}_3$ ) ; 18,7 ( $\text{CH}_3$ ) ; 12,2 ( $\text{CH}_3$ ) ; 12,0 ( $\text{CH}_3$ ) ; *sucres*: 103,5 ( $\text{C}1'$ ) ; 78,5 ( $\text{C}4'$ ) ; 76,1 ( $\text{C}2'$ ) ; 72,8 ( $\text{C}3'$ ) ; 65,2 ( $\text{C}5'$ ) ; *groupements benzoyles*: 133,0 ; 129,0 ; 128,0 ppm.

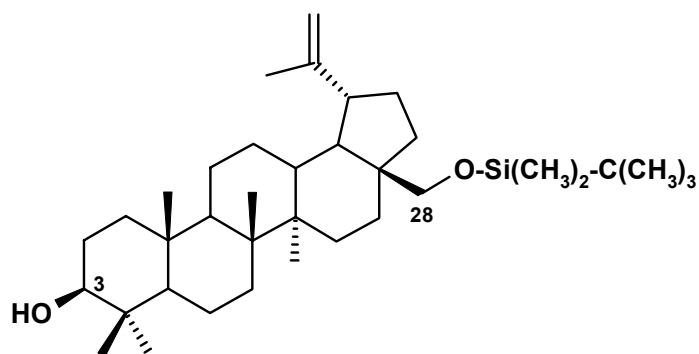
HRMS  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{53}\text{H}_{68}\text{O}_8\text{Na}$

Théorique: 855.4812

Trouvée: 855.4819



## 28-O-ter-butyldimethylsilyl-bétuline (8)



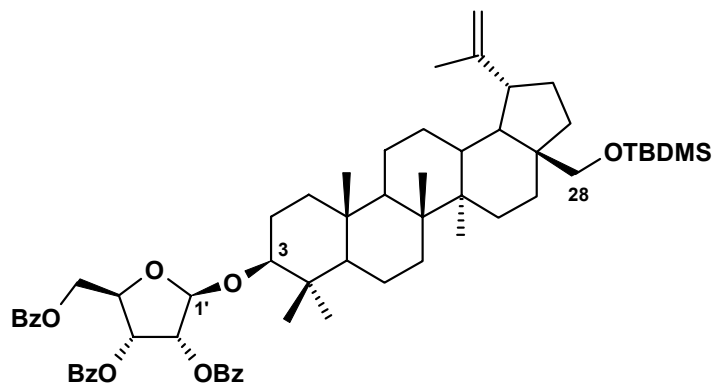
La bétuline (500 mg, 1.13 mmol) est dissoute dans 7mL de pyridine anhydre, puis 1.05 équivalents de TBDMSCl (179 mg) sont ajoutés au milieu réactionnel que l'on place sous atmosphère inerte et sous agitation à température ambiante. Après 23 heures de réaction et purification sur colonne de silice (éluant : Toluène/ acétate d'éthyle 95/5), le composé **8** est isolé avec un rendement de 28% (175 mg).

Rf = 0,53 (toluène/acétate d'éthyle, 7/2)

Tf = 112-114°C

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD, 25°C): 4,67 (d, J = 1,9 Hz, 1H, H-29<sub>a</sub>) ; 4,57 (m, 1H, H-29<sub>b</sub>) ; 3,26 (d, J = 9,6 Hz, 1H, H-28<sub>a</sub>) ; 3,2 (m, 1H, H-28<sub>b</sub>) ; 3,17 (dd, J = 5,0 et 11,3 Hz, 1H, H-3) ; 2,39 (m, 1H, H-13) ; 1,68 (s, 3H, C(30)H<sub>3</sub>) ; 1,02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 0,97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 0,96 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 0,89 (s, 9H, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 0,88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 0,76 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 0,68 (dél, J = 9,3 Hz, 1H, H-5) ; 0,04 (s, 6H, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

**28-O-Ter-butyltrimethylsilyl-3-bétulyl-(2', 3', 5'-tri-O-benzoyl)-  
β-D- ribofuranoside (9)**



Le composé **8** (30.7 mg, 0.05 mmol) est broyé manuellement au mortier avec 2 équivalents de β-D-ribofuranose-2,3,5-tribenzoate-1-acétate (55.5 mg, 0.11 mmol) et la FCA (75 mg). Le milieu réactionnel est placé à l'étuve à 160°C pendant 16 heures. Le composé **9** est obtenu avec 64% de rendement (32 mg).

Rf = 0,8 (toluène/acétate d'éthyle/éther de pétrole, 6/2/2)

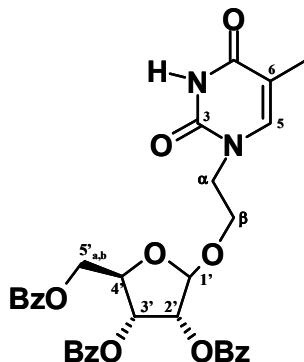
Tf = 83-85 °C

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD, 25°C): *bétuline silylée*: 4,67 (s, 1H, H-29<sub>a</sub>) ; 4,56 (s, 1H, H-29<sub>b</sub>) ; 3,25 (d, J = 9,7 Hz, 1H, H-28<sub>a</sub>) ; 3,18 (m, 1H, H-28<sub>b</sub>) ; 3,13 (dd, J = 5,0 et 12,1 Hz, 1H, H-3) ; 2,39 (m, 1H, H-13) ; 1,67 (s, 3H, C(30)H<sub>3</sub>) ; 1,00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 0,97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 0,95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 0,89 (s, 9H, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 0,88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 0,76 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 0,68 (dél, J = 9,3 Hz, 1H, H-5) ; 0,04 (s, 6H, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; *sucres*: 5,83 (dd, J = 4,8 et 6,0 Hz, 1H, H-3') ; 5,64 (d, J = 4,8 Hz, 1H, H-2') ; 5,33 (s, 1H, H-1') ; 4,69 (m, 1H, H-4') ; 4,68 (m, 1H, H-5'<sub>a</sub>) ; 4,53 (m, 1H, H-5'<sub>b</sub>) ; *groupements benzoyles*: 7-8 (m, 15H, H-Ar) ppm.



## 1-(2-(2', 3', 5'-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyloxy)ethyl)thymine

(11)



La 1-(2-hydroxyethyl)-thymine (8.5 mg, 0.05 mmol) est broyé manuellement au mortier avec 2 équivalents de β-D-ribofuranose-2,3,5-tribenzoate-1-acétate (50 mg, 0.1 mmol) et la FCA (50 mg). Le milieu réactionnel est placé à l'étuve pendant 0.5 heure à 200°C, puis après avoir été dissout dans un minimum de chloroforme, déposé sur plaques chromatographiques préparatives (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 95/5). Le composé **11** est obtenu avec 50% de rendement (14.5 mg).

R<sub>f</sub> = 0,65 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 95/5)

T<sub>f</sub> = 80-82 °C

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C) : *thymine*: 7,04 (d, J = 1,1 Hz, 1H, H-5) ; 3,94 (m, 2H, CH<sub>2</sub>α) ; 3,71 (m, 2H, CH<sub>2</sub>β) ; 1,89 (dél, J = 0,96 Hz, 3H, C(6)-CH<sub>3</sub>) ; *sucres*: 5,81 (dd, J = 5,0 et 6,4 Hz, 1H, H-3') ; 5,64 (dd, J = 0,6 et 5,0 Hz, 1H, H-2') ; 5,25 (dél, J = 1,0 Hz, 1H, H-1') ; 4,73 (m, 1H, H-4') ; 4,70 (m, 1H, H-5'<sub>a</sub>) ; 4,50 (dd, J = 4,9 et 11,2 Hz, 1H, H-5'<sub>b</sub>) ; *groupements benzoyles*: 7-8 (m, 15H, H-Ar) ppm.

# ***ANNEXES***

---



# 1 L'irradiation micro-onde : Etat de la question

---

Le chauffage classique se fait par conduction avec transfert de chaleur de l'extérieur vers l'intérieur, en chauffant d'abord la surface du récipient. Le chauffage par micro-ondes est basé sur l'adsorption directe de l'énergie par le produit qui s'échauffe. L'échauffement des produits par rayonnement micro-ondes résulte d'interactions onde-matière. Lorsque les molécules polaires sont soumises uniquement à la simple agitation thermique (appelé « mouvement brownien »), elles prennent des orientations aléatoires. Mais dès qu'elles se retrouvent soumises à un champ électrique, les molécules polaires s'orientent suivant les lignes de champ de celui-ci : on parle alors de « polarisation dipolaire » (figure 20).

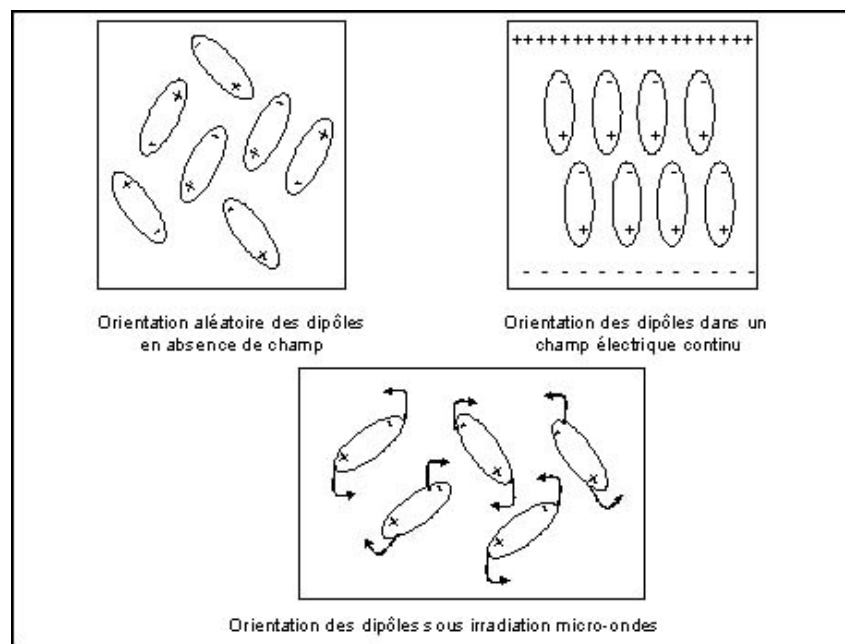


Figure 20 : Orientation des dipôles en fonction du type de champ utilisé

Si le courant électrique est continu, les molécules ont une orientation bien précise dans l'axe du champ. Si le courant électrique devient alternatif, cas de l'irradiation micro-onde, l'orientation des dipôles change alors à chaque alternance, provoquant ainsi leur agitation et la friction des molécules, ainsi qu'un échauffement interne pouvant être très important (10°C/seconde). De plus, l'irradiation micro-ondes possède plusieurs caractéristiques intéressantes, comme un chauffage à cœur des composés (dans toute la masse), de façon homogène et quasi instantanée et un chauffage exclusif des molécules polaires.

L'utilisation des micro-ondes en synthèse organique a été décrite pour la première fois en 1986 par Gedye<sup>1</sup> et Giguere<sup>2</sup>. La source d'échauffement résulte de l'interaction des micro-ondes avec les solvants polaires ou les réactifs. De nombreuses études menées par la suite<sup>3</sup> ont permis de mettre en évidence leurs avantages incontestés par rapport au chauffage traditionnel, notamment en terme de rapidité de réactions (souvent quelques minutes) avec de meilleurs rendements et une pureté accrue des produits finaux. Mais l'utilisation de l'irradiation micro-onde comporte néanmoins quelques inconvénients, notamment en présence de solvants qui en atteignant leurs points d'ébullition s'échauffent considérablement et provoque des explosions. Afin de pallier à ce problème, il semble alors évident que travailler sans solvant dans ces conditions reste la meilleure solution. C'est pourquoi nous avons envisagé l'utilisation d'un four micro-onde domestique en utilisant ce nouveau procédé de O-glycosylation induite par les FCA et sans solvant.

---

<sup>1</sup> Gedye R., Smith F., Westaway K., Ali H., Baldisera L., Laberge L., Roussel J., *Tetrahedron Lett.*, **27**, 1986: 279.

<sup>2</sup> Giguere R., Bray T., Duncan S., Majetich G., *Tetrahedron Lett.*, **27**, 1986: 4945.

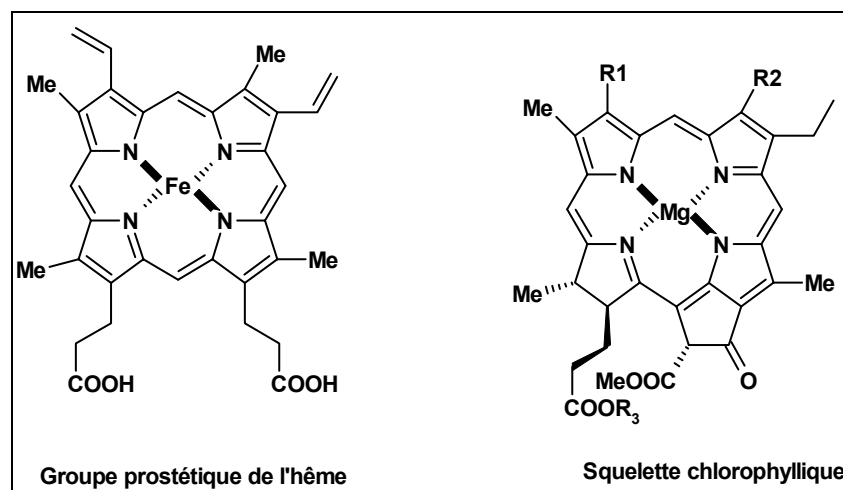
<sup>3</sup> Perreux L., Loupy A., *Tetrahedron*, **57**, 2001: 9199-9223.



## 2 Synthèses de porphyrines

### 2.1 Les porphyrines : état de la question

Les porphyrines sont des macrocycles tétrapyrroliques qui participent, sous forme métallée, dans de nombreux processus biologiques. On peut citer par exemple l'hémoglobine<sup>4</sup>, groupe prostétique de l'hème assurant le transport des gaz respiratoires (O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>), et les chlorophylles constituée d'un noyau tétrapyrrolique métallé par du magnésium intervenant dans la photosynthèse par absorption de photons et transfert d'énergie (figure 44).



Les porphyrines ont également pu être appliquées en photothérapie dynamique, technique récente en plein essor basée sur l'utilisation des photosensibilisateurs rendus cytotoxiques par irradiation lumineuse.<sup>5</sup> Le photofrin II® (mélange de porphyrines naturelles)<sup>6</sup> et le Foscan® (porphyrine d'origine synthétique)<sup>7</sup> sont les deux

<sup>4</sup> Perutz M., *Pour la science*, **16**, 1979, 71-85.

<sup>5</sup> Tappeiner V. H., Jesionek A., *Muench. Med. Wochschr.*, **50**, 1903, 2042-2044.

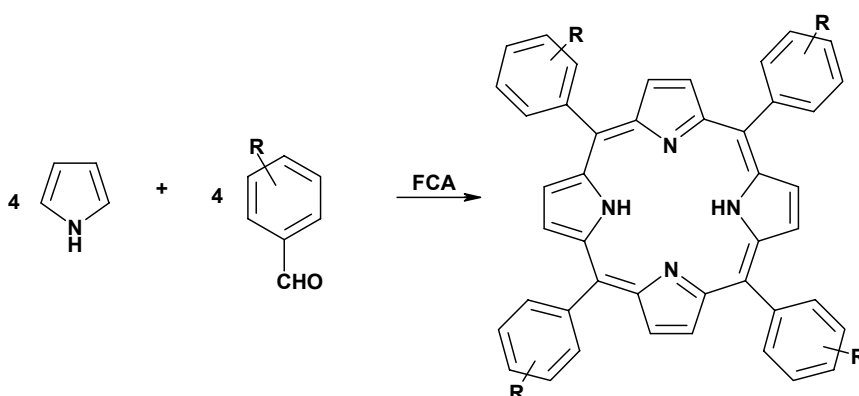
<sup>6</sup> Dougherty T. J., Potter W. R., Weishaupt K. R., *Progress in Clinical and Biological Research*, **170**, 1984, 301-314.

<sup>7</sup> Cramers P., Ruevekamp M., Oppelaar H., Dalesio O., Baas P., Stewart F. A., *Brit. J. Cancer*, **88**, 2003, 283-290.

photosensibilisateurs les plus efficaces actuellement utilisés en photothérapie, d'où l'intérêt de découvrir de nouvelles molécules applicables en photothérapie dynamique.

Dans la littérature de nombreuses méthodes de synthèses de porphyrines ont été décrites en raison de l'intérêt grandissant pour ces molécules au cours de ces dernières décennies. En 1935, Rothemund<sup>8</sup> fut le premier à décrire la synthèse de méso-porphyrine en faisant réagir l'acétaldéhyde sur le pyrrole dans le méthanol, sous atmosphère inerte. Cette méthode a permis d'obtenir des rendements de l'ordre de 5% dans ces conditions opératoires, puis Calvin et collaborateurs<sup>9</sup> perfectionnèrent cette méthode en ajoutant de l'acétate de zinc au milieu réactionnel, les rendements obtenus étant alors doublés. Cette méthode fut amélioré plus tard, en 1967, par Adler et Longo<sup>10</sup> dont la méthode portant le même nom repose sur la condensation d'aldéhydes et de pyrrole dans l'acide propionique à reflux dans un réacteur ouvert à l'air libre, les rendements obtenus alors étant supérieur à 20%. Nous pouvons souligner que en 1975, Little<sup>11</sup> a synthétisé des *méso*-arylporphyrines non symétriques en s'inspirant de cette méthode.

La plupart des méthodes actuelles de synthèse de porphyrines symétriques substituées en position méso dérivent de la méthode d'Adler et Longo. Cette méthode nécessitant un milieu acide, nous avons décidé d'appliquer les FCA en tant que promoteur acide lors de la synthèse de *méso*-porphyrines symétriques.



<sup>8</sup> Rothemund P. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **61**, 1939, 2912-2915.

<sup>9</sup> Ball R. H., Dorough G. D., Calvin M., *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 1946, 2278-2281.

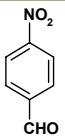
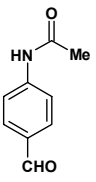
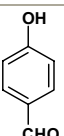
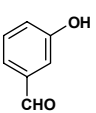
<sup>10</sup> Adler A. D., Longo F. R., Finarelli J. D., Goldmacher J., Assour J., Korsakoff L., *J. Org. Chem.*, **32**, 1967, 476.

<sup>11</sup> Little R. G., Anton J. A., Loach P. A., Ibers J. A., *J. Heterocycl. Chem.*, **12**, 1975, 343-349.

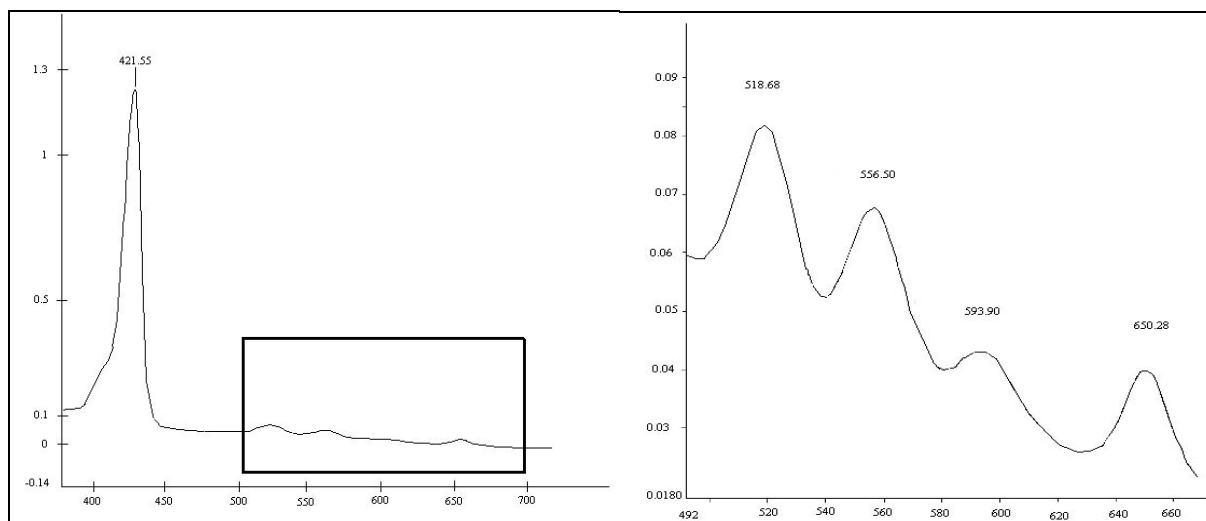
## 2.2 Synthèses de porphyrines en présence de FCA

Nous avons utilisé plusieurs aldéhydes sous forme solide que nous broyons avec la FCA, le pyrrole étant alors ajouté goutte à goutte.

L'aldéhyde et le pyrrole sont présents en quantité stoechiométrique. Plusieurs conditions opératoires ont été étudiées et sont reportées dans le tableau suivant.

Aldéhyde	T <sub>FCA</sub>	Chauffage	Température (°C)	Temps (heures)
 <i>p</i> -Nitrobenzaldehyde	1.02	Bain d'huile	55	92
 <i>p</i> -Acétamidobenzaldehyde	0.52	Etuve	120	0.5
 <i>p</i> -Hydroxybenzaldehyde	0.64	Etuve	120	0.5
 <i>m</i> -Hydroxybenzaldehyde	0.64	Etuve	120	1

Seule la synthèse de la *p*-tétrahydroxyphénylporphyrine s'est avérée possible par ce nouveau procédé de synthèse en phase solide en présence de FCA, mais le produit a été obtenu avec un très faible rendement de 0,5%. Les spectres UV de cette porphyrine est représenté ci-dessous.



La présence d'un réactif liquide, le pyrrole, implique les mêmes contraintes que celles observées en présence d'un alcool liquide. La microporosité prépondérante de cette fibre serait susceptible d'entraîner une absorption quasi-instantanée des liquides à l'intérieur des pores, bloquant ainsi la poursuite de la réaction, le pyrrole étant bloqué à l'intérieur des pores par liaisons chimiques avec les fonctions portées par la FCA et ne pouvant plus réagir alors.