



HAL
open science

Conception, synthèse et caractérisation de molécules polyhétérocycliques azotées pour la complexation spécifique de cations métalliques

Carine Dupont

► **To cite this version:**

Carine Dupont. Conception, synthèse et caractérisation de molécules polyhétérocycliques azotées pour la complexation spécifique de cations métalliques. Autre. Université d'Orléans, 2010. Français. NNT : 2010ORLE2041 . tel-00590462

HAL Id: tel-00590462

<https://theses.hal.science/tel-00590462>

Submitted on 3 May 2011

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

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



UNIVERSITE D'ORLEANS

ÉCOLE DOCTORALE SCIENCES ET TECHNOLOGIES

Institut de Chimie Organique et Analytique – UMR 6005
CEA Marcoule – Laboratoire d'Elaboration des Procédés de Séparation

THÈSE

présentée par

Carine DUPONT

Conception, synthèse et caractérisation de nouvelles
molécules polyhétérocycliques azotées pour la
complexation spécifique de cations métalliques

Soutenue publiquement le **10 décembre 2010**

Pour obtenir le grade de

Docteur de l'université d'Orléans

Discipline : Chimie Organique

MEMBRES DU JURY

M. Raphaël TRIPIER	Chargé de recherche CNRS – Université de Bretagne Occidentale	<i>Rapporteur</i>
M. Philippe GROS	Directeur de recherche CNRS – Université de Nancy	<i>Examineur –</i>
M. Gérald GUILLAUMET	Professeur – Université d'Orléans	<i>Président du Jury</i>
M. Franck SUZENET	Maître de Conférence – Université d'Orléans	<i>Directeur de thèse</i>
M. Clément HILL	Docteur-Ingénieur – CEA Marcoule	<i>Encadrant</i>

Remerciements

Je tiens à exprimer toute ma gratitude au Professeur Gérald Guillaumet pour avoir accepté la direction de mes travaux et pour m'avoir accueillie au sein de son laboratoire (le Labo 3) de l'ICOA. Je lui adresse également mes sincères remerciements pour la confiance qu'il m'a accordée et pour m'avoir fait partager son expérience notamment grâce à de nombreux échanges très instructifs lors de mes rapports mensuels.

Je tiens également à remercier le Docteur Franck Suzenet pour avoir également dirigé ma thèse et pour m'avoir encadrée pendant mes deux premières années à l'ICOA et sans qui ce travail n'aurait pas abouti. Je le remercie particulièrement pour la confiance qu'il m'a accordée au laboratoire dans la gestion de mes synthèses mais également pour ses nombreux conseils toujours les bienvenus (même à 18h30 le vendredi soir). Je le remercie également pour avoir su créer une bonne ambiance au sein du Labo 3.

Je remercie particulièrement Clément Hill, sans qui le projet n'aurait pu exister. Je le remercie de m'avoir aussi bien accueillie à mon arrivée à Marcoule et de m'avoir aidée à m'adapter dans un domaine complètement nouveau pour moi. Merci également pour son soutien très précieux, même à distance lors des deux premières années de ma thèse et à sa toute fin pour la rédaction, malgré ses toutes nouvelles occupations. Je n'aurais pu réussir sans son soutien.

Je remercie également Olivier Martin (Directeur de l'ICOA) et Pascal Baron (Chef du service des Procédés de Séparation du CEA Marcoule) pour m'avoir accueillie dans des environnements scientifiques riches et passionnants.

Je souhaite remercier vivement Messieurs Raphaël Trippier, Daniel Meyer et Philippe Gros qui m'ont fait l'honneur de juger mon travail et de siéger parmi les membres de mon jury.

Je remercie également Chrystel Lopin, grâce à qui, en Licence, j'ai pris goût à la chimie organique et qui a contribué, en compagnie de Jean-Claude Jacquinet, à me donner une excellente formation pratique dans le laboratoire lors de mon stage de Master 2 ce qui m'a permis d'être autonome et ordonnée par la suite.

Durant ces trois années et à travers deux laboratoires dans deux lieux complètement différents, j'ai fait la connaissance de nombreuses personnes qui me sont chères et que je tiens à remercier plus particulièrement.

Chronologiquement, je commence par remercier toutes les personnes de l'ICOA avec qui j'ai passé deux ans (même trois avec le stage de master) et qui m'ont permis de réaliser ce travail dans une ambiance sympathique et chaleureuse et plus particulièrement :

Le Labo 3 bien sûr !!! Pour le plus ancien, qui m'a supportée du début à la fin, mon Grand Mathieu avec qui j'ai passé des super moments (de rires, de grandes discussions, le glaçon, les vacances à Valras, le lamantin qui a froid, ...) et qui a toujours été là pour me soutenir quand ça n'allait pas (les bras sont confortables) : merci. Les thésards : Jérôme (a de la chance) que je n'oublierai pas pour être le premier à râler (notamment avec la radio en mettant un CD de

hard rock à 9h parce que la chanson qui passait ne lui plaisait pas !), petit Mattieu avec qui j'ai passé de bons moments pendant ma première année et lui sa dernière (Fuetas la maletas !), Jérémy, certes, on s'est croisé au Labo 3 mais c'est avec plaisir que je lui ai laissé mon bureau, ma hotte (enfin tu n'étais pas obligé de la faire refaire) et ma verrerie si « précieuse », avec qui j'ai toujours passé de bons moments et bien sûr Grand Nico qui, même si on ne s'est que croisé, m'a montré les bases des manips, m'a laissée une paillasse tellement propre (qu'on pouvait faire X) et avec qui j'ai pu communiquer facilement pour certains problèmes de synthèse notamment les couplages. Et enfin les post-docs avec qui j'ai passé de très bons moments : Stéphane (notre petit chinois) avec qui j'ai beaucoup ri en première année et qui m'a donné de nombreux et précieux conseils, Fabien pour nos discussions devant les colonnes (parfois, il y a eu comme un hic ...), David avec qui j'ai appris à parler lorrain, avec qui j'ai pu râler pour les nombreux squattages de paillasse et de hotte, qui était le seul à aimer Indochine et autres chansons de Peps (que Jérôme n'aimait pas), avec qui j'ai passé de bons moments et enfin Fred (mon petit bouchon), certes détaché au labo 11, mais qui était là régulièrement pour une réunion à 8h15 devant le THF, pour qui Secret Story était compliqué et avec qui j'ai passé un super congrès à Prague. Merci à tout ce petit monde aussi pour les différentes soirées que l'on a faites, notamment celles pour oublier et celles où David partait en chasse laissant Jérôme en compagnie de Bob !!!

Les Maîtres de conférence et Professeurs : Luigi, Sylvain, Arnaud, Pascal, Isabelle, Sabine, Benoit, JYM, Gérard, Raphaël ...

L'équipe informatique : Nicolas et Laurent, très efficaces.

Et bien sûr : Laoges toujours de bon service, Jean Marie toujours les bons tuyaux !! Nathalie pour sa disponibilité, Laetitia et Florian pour la masse, Yann pour les commandes, Pascal, pour faire régner l'ordre dans les labos, Alain Michel, M. Technique, Véronique et Marie-Madeleine pour sa gentillesse, sans lesquels l'ICOA ne tournerait certainement pas rond.

Je n'oublie non plus les doctorants de l'Université rencontrés aux Doctoriales et avec qui j'ai passé des bons moments.

Je tiens également à remercier de nombreuses personnes rencontrées au CEA à Marcoule.

Toutes les personnes du L16 pour m'avoir permis de travailler dans des conditions agréables. Les personnes du LN1 et du L18 pour la réalisation de mes travaux sur l'américium.

Les permanents, les thésards et les stagiaires du 399. Merci à tous pour la bonne humeur au 399.

Les membres du LILA, notamment leur Chef Marie-Christine Charbonnel et Dominique pour les réunions fortement intéressantes.

Je n'oublie pas non plus les anciens thésards et stagiaires de Marcoule que j'ai certes peu connus mais que j'aurais tellement aimé connaître plus et qui ne m'ont pas laissé tomber au tout début quand je suis arrivée à Avignon : Yannick, Camille, Alan, Cécile, Julien, Sandrine, Sylvain et le trio de drôles de dames : Olivia, Héloïse et Nathalie.

Je remercie les collègues (comme on dit dans le sud) du bus n°1 avec qui j'ai passé de bons moments de détente et de rire, le soir en rentrant sur Avignon : Joël, Réda, Hichem, Wendoline, Julie, Estelle, Geoffroy, Alain, Clément et Seb.

Bien sûr je ne serais pas arrivée jusque là sans le soutien de mes proches : ma mère, qui n'a jamais vraiment bien compris ce que je faisais mais qui m'a toujours soutenue, Marie, sans qui je n'aurais jamais autant travaillé (et parlé) à la fac et qui a été un véritable moteur pour moi, Robert et Sandrine et tous mes amis des écuries (Sylvie, Josselin, Cyrielle et Sophie surtout) pour m'avoir permis de m'évader le weekend avec Origan et rentrer en forme (ou pas) le lundi matin, mes amis d'OVS surtout Chang, Perline et Mathilde qui ont remplacé Origan à Avignon ! Un grand merci aussi à Grégoire, qui malgré les hauts et les bas, m'a soutenue (parfois peut-être pas comme il aurait fallu). Et enfin un très grand merci à Cédric pour m'avoir permis d'aborder sereinement la fin de ma thèse et qui j'espère m'accompagnera encore longtemps.

Sigles et abréviations

aq.	aqueux
AcOET	Acétate d'éthyle
Am	Américium
AM	Actinides mineurs
An(III)	Cations de la famille des actinides à l'état d'oxydation +III
ANDRA	Agence Nationale pour la gestion des Déchets RadioActifs
Ar	Aryle
BPBT	Bis-3-(pyridin-2-yl)-bis-[1,2,4]-triazine
BTP	2,6-bis([1,2,4]-triazin-3-yl)-pyridine
BTBP	Bis-2-[1,2,4]-triazin-3-yl-bis-pyridine
Bu	Butyle
CH ₂ Cl ₂	Dichlorométhane
conc.	concentré
Cquat	Carbone quaternaire
CuCN	Cyanure de cuivre
CuTC	Thiophène -2-carboxylate de cuivre(I)
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCE	dichloréthane
DCM	dichlorométhane
DIAMEX	DIAMides EXtraction
DMDOHEMA	<i>N,N'</i> -diméthyl- <i>N,N'</i> -dioctyl-hexyléthoxy-malonamide
DME	1,2-diméthoxyéthane
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
D _M	Coefficient de distribution d'une espèce M
δ	déplacement chimique
eq.	équivalent
EP	Ether de Pétrole
Et	Ethyle
Eu	Europium
FS	Facteur de Séparation
GANEX	Grouped ActiNides EXtraction
HCl	Acide chlorydrique
HNO ₃	Acide nitrique
HSAB	Hard and Soft Acid Base
Hz	Hertz
IR	Infra-Rouge

IS-MS	Ionisation Spray-Mass Spectrometry
<i>J</i>	Constante de couplage (Hertz)
KF	Fluorure de potassium
K_H	Constante de protonation
K_M	Constante de complexation d'un métal M
L	Ligand
LiCl	Chlorure de lithium
Lit.	Littérature
Ln(III)	Cation de la famille des lanthanides à l'état d'oxydation +III
M	Métal
Me	Méthyle
MgSO ₄	Sulfate de Magnésium
MOX	Mixed OXide
MTBE	Méthyl-tert-butyl-éther
MW	Molecular Weight
Na ₂ CO ₃	Carbonate de sodium
NaCl	Chlorure de sodium
Na ₄ EDTA	Ethylènediaminetétraacétate de sodium
NaOH	Hydroxyde de sodium
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butyl-lithium
NEt ₃	Triéthylamine
OMe	méthoxy
P ₂ O ₅	Pentaoxyde de phosphore
p.a.	Pour analyse
Pd(PPh ₃) ₄	Palladium tétrakis(triphénylphosphine)
Ph	Phényle
PF	Produits de Fission
ppm	Partie par million
Pr	Propyle
PUREX	Plutonium Uranium Refining by EXtraction
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
RX	Rayons X
SN _{Ar}	Substitution Nucléophile Aromatique
SOCl ₂	Chlorure de thionyle
t.a.	Température ambiante
TBP	Phosphate de tri- <i>n</i> -butyle
TFA	Acide trifluoroacétique
TFAA	Anhydride d'acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane

TODGA	<i>N,N,N',N'</i> -tétraoctyldiglycolamide
TPH	Tétrapropylène hydrogéné
UOX	Uranium OXide

Sommaire

<i>Remerciements</i>	- 3 -
<i>Figles et abréviations</i>	- 9 -
<i>Sommaire</i>	- 13 -
<i>Introduction générale</i>	- 19 -
1°) Le retraitement des déchets nucléaires	- 21 -
2°) La loi de juin 2006.....	- 23 -
3°) La séparation des actinides mineurs	- 24 -
4°) Objectifs des travaux de thèse	- 25 -
<i>Partie 1 :</i>	- 29 -
<i>Outils bibliographiques</i>	- 29 -
Chapitre 1: Extraction liquide-liquide.....	- 32 -
I) Définition.....	- 32 -
II) Les différents type d'extraction.....	- 33 -
1°) Coextraction par solvatation :.....	- 33 -
2°) Extraction par échange d'ions :.....	- 34 -
a) Définition :.....	- 34 -
b) Le synergisme :.....	- 35 -
Chapitre 2: Propriétés des actinides et des lanthanides	- 36 -
I) Propriétés électroniques.....	- 36 -
1°) Structure électronique.....	- 36 -
2°) Localisation électronique	- 37 -
3°) Degrés d'oxydation	- 38 -
II) Propriétés ioniques	- 39 -
1°) Nombre de coordination.....	- 39 -
2°) Rayon ionique.....	- 39 -
III) Concept de dureté/mollesse appliquée aux actinides(III) et lanthanides(III)	- 41 -
1°) La théorie HSAB	- 41 -
2°) Le cas des éléments <i>f</i>	- 41 -
IV) Propriétés de complexation.....	- 42 -
Chapitre 3: Interactions proton-ligand et métal-ligand	- 43 -
I) Equilibre de protonation et de complexation.....	- 43 -
II) Méthode de détermination des constantes de protonation et de complexation	- 44 -
1°) Les différentes méthodes utilisables.....	- 44 -
2°) Détermination par spectrophotométrie UV-Visible	- 44 -
3°) Traitement mathématique des données	- 45 -

Chapitre 4: Etat de l'art des structures extractantes utilisées pour la séparation An(III)/Ln(III)	- 46 -
I) Contraintes du procédé	- 46 -
1°) Acide nitrique comme milieu réactionnel	- 46 -
2°) Phénomène de radiolyse	- 47 -
II) Ligands O et S-donneurs	- 47 -
1°) Les ligands O-donneurs :	- 47 -
a) <i>Le DMDOHEMA</i> :	- 47 -
b) <i>Le TODGA</i> :	- 48 -
2°) Les ligands S-donneurs :	- 49 -
III) Ligands N-donneurs	- 49 -
1°) Structures testées sur effluents réels	- 50 -
2°) Etudes sur la compréhension de la complexation et de la sélectivité des BTP : ..	- 51 -
a) <i>Protonation et complexation des BT(B)P</i>	- 52 -
b) <i>Sélectivité des BTP</i>	- 53 -
c) <i>Conformation des molécules</i>	- 53 -
d) <i>Etudes sur l'influence des substituants</i>	- 53 -
e) <i>Structures étudiées à l'ICOA</i>	- 55 -
Chapitre 5: Choix des molécules extractantes synthétisées dans la thèse -	56 -
I) Molécules lipophiles	- 56 -
II) Molécules hydrophiles	- 57 -
III) Nouvelles molécules	- 57 -
<i>Partie 2</i> :	- 59 -
<i>Synthèse des molécules extractantes</i>	- 59 -
Chapitre 1: Synthèse des BTP	- 62 -
I) Analyse rétrosynthétique et étude de la littérature :	- 62 -
1°) Bilan rétrosynthétique	- 62 -
2°) Formation du noyau 1,2,4 triazinique	- 63 -
3°) Substitution identique des [1,2,4]-triazines en position 5 et 6	- 64 -
4°) Disubstitution des [1,2,4]-triazines en position 5 et 6	- 65 -
II) Synthèse des BTP hydrophiles	- 66 -
1°) Synthèse de la 2,6-bis-(5,6-diméthyl-[1,2,4]-triazin-3,yl)-pyridine (BTP-4Me). -	66
-	
2°) Synthèse de la 2,6-bis-(5,6-diméthyl-1,2,4-triazin-3,yl)-4-méthoxypyridine (4-	MeOBTP-4Me)
a) <i>Rétrosynthèse</i>	- 67 -
b) <i>Synthèse de la 2,6-bis-(5,6-diméthyl-1,2,4-triazin-3,yl)-4-méthoxypyridine</i> ...	- 67 -
III) Synthèse de BTP lipophiles	- 70 -
1°) Synthèse de la di- <i>t</i> -butyl BTP	- 70 -
2°) Synthèses des Ph-BTP-OMe et tBu-BTP-OMe	- 72 -
a) <i>BTP-one</i>	- 72 -
b) <i>Synthèse de Ph-BTP- OMe et tBu-BTP- OMe</i> :	- 75 -

IV) Conclusion	- 80 -
Chapitre 2: Synthèse des BTBP.....	- 81 -
I) Synthèse des intermédiaires pyridinyl-triazine.....	- 82 -
II) Synthèse des BTBP	- 84 -
1°) Synthèse par voie radicalaire.....	- 84 -
2°) Synthèse par homocouplage.....	- 86 -
a) <i>Chloration avec le complexe BuLi.LiDMAE</i>	- 87 -
b) <i>Synthèse via la pyridine-N-oxyde</i> :	- 90 -
c) <i>Augmentation de la lipophilie de la pyridinyl-triazine</i>	- 91 -
3°) Synthèse à partir de la 6,6'-dibromo-2,2'-bipyridine :	- 91 -
III) Conclusion	- 93 -
Chapitre 3: Synthèse des BPBT.....	- 93 -
I) Analyse rétrosynthétique :	- 93 -
II) Synthèse de la BPBT	- 95 -
III) Synthèse des MeO-BPBT	- 96 -
1°) Synthèse des 2-cyanométhoxypyridines :	- 96 -
a) <i>Synthèse de la 2-cyano-6-méthoxypyridine</i>	- 96 -
b) <i>Synthèse de la 2-cyano-5-méthoxypyridine</i> :	- 97 -
c) <i>Synthèse de la 2-cyano-4-méthoxypyridine</i> :	- 98 -
d) <i>Synthèse de la 2-cyano-3-méthoxypyridine</i> :	- 99 -
2°) Synthèse des MeOBPBT	- 100 -
a) <i>Synthèse de la 6-MeOBPBT</i>	- 100 -
b) <i>Synthèse des MeO-BPBT à partir des 2-cyano-méthoxypyridine</i> :	- 101 -
IV) Synthèse des RO-BPBT	- 103 -
V) Conclusion	- 105 -
Chapitre 4: Vers une nouvelle stratégie de synthèse pour les BPBT : par réaction de couplages pallado-catalysés.....	- 106 -
I) Etudes précédentes du laboratoire	- 106 -
a) <i>Nature du métal</i>	- 109 -
b) <i>Présence de groupements sur la pyridine stannylée</i>	- 110 -
c) <i>Rôle des paramètres réactionnels de la réaction de couplage</i>	- 111 -
II) Synthèses de réactifs	- 112 -
1°) Pyridines stannylées	- 112 -
2°) Hétérocycles portant la fonction méthylsulfanyle.....	- 113 -
III) Couplages pallado-catalysés	- 114 -
1°) Couplages avec la 2-triméthylstannylpyridine :	- 114 -
2°) Couplages avec la 3-méthoxy-2-triméthylstannylpyridine :	- 116 -
3°) Couplage avec la 3-nitro-2-triméthylstannylpyridine :	- 116 -
4°) Couplages avec le 2-méthylsulfanyl-1,3-benzothiazole :	- 117 -
5°) Discussion	- 118 -
Chapitre 5: Conclusion.....	- 119 -
<i>Partie 3</i> :.....	- 123 -

Etudes physico-chimiques des ligands azotés synthétisés : protonation et complexation par des lanthanides et actinides (I I I) - 123 -

Chapitre 1: Conditions expérimentales utilisées..... - 126 -

I) Cations et contre ion - 126 -

II) Solvant..... - 126 -

III) Force ionique - 127 -

IV) Préparation des solutions - 127 -

Chapitre 2: Etude de la protonation et de la complexation des BTP : influence du groupement méthoxy - 128 -

I) Protonation..... - 128 -

II) Complexation des lanthanides(III) - 132 -

III) Complexation de l'américium(III) - 135 -

IV) Discussion..... - 138 -

Chapitre 3: Etude de la protonation et de la complexation de la BPBT : influence des substitutions..... - 140 -

I) Protonation..... - 141 -

II) Complexation des lanthanides(III) - 146 -

III) Complexation de l'américium(III) - 149 -

IV) Discussion..... - 150 -

Chapitre 4: Discussion..... - 152 -

Partie 4 :..... - 157 -

Séparation Actinides(I I I)/Lanthanides(I I I)..... - 157 -

Chapitre 1: Extraction liquide/liquide - 160 -

I) Extraction avec des molécules lipophiles - 160 -

1°) Conditions utilisées - 160 -

2°) Avec la 5OBuBPBT - 160 -

II) Extraction avec mélanges synergiques..... - 162 -

1°) Conditions utilisées - 162 -

2°) Résultats - 163 -

III) Discussion - 164 -

Chapitre 2: Désextraction sélective - 165 -

I) Dans les conditions d'un raffinat PUREX avec le DMDOHEMA - 165 -

II) A acidité modérée avec le TODGA - 166 -

1°) Séparation Am(III)/Eu(III) - 167 -

2°) Séparation Am(III)/Eu(III)/Cm(III) - 168 -

3°) Séparation par la BTP-4Me en présence d'une solution multi-lanthanides - 170 -

III) Discussion - 173 -

Conclusion Générale - 177 -

Partie Expérimentale..... - 185 -

I) Synthèse des ligands	- 187 -
1°) Réactifs et solvant	- 187 -
1°) Appareillages et outils d'analyse.....	- 187 -
2°) Modes opératoires	- 188 -
IV) Protonation et Complexation	- 253 -
1°) Appareillages utilisés	- 253 -
a) Spectrophotomètre UV-Visible	- 253 -
b) ICP-AES.....	- 253 -
c) Densimètre	- 254 -
2°) Mode opératoire pour la détermination des constantes de protonation et de complexation	- 254 -
a) Solutions mères des ligands.....	- 254 -
b) Solutions mères des lanthanides.....	- 254 -
c) Solution mère d'américium(III)	- 255 -
d) Solutions mères d'acide chlorhydrique	- 255 -
e) Solutions complexes en milieu méthanol/eau	- 255 -
3°) Hyperquad	- 256 -
V) Séparation actinides (III)/lanthanides (III).....	- 257 -
1°) Appareillages utilisés	- 257 -
a) Spectromètre alpha.....	- 257 -
b) Spectromètre gamma	- 258 -
c) pH-mètres et titroprocesseurs.....	- 258 -
2°) Modes opératoires pour l'extraction liquide-liquide	- 259 -
a) Préparation des phases aqueuses.....	- 259 -
b) Extraction liquide-liquide.....	- 259 -
c) Extraction en milieu synergique	- 259 -
d) « Désextraction sélective »	- 259 -
e) Analyses gamma	- 260 -
f) Analyses alpha.....	- 260 -
g) Acidité des solutions	- 260 -
h) Bilan d'extraction	- 260 -
3°) Exemple de tableau de bilan.....	- 261 -
<i>Références Bibliographiques</i>	<i>- 263 -</i>

Introduction générale

1°) Le retraitement des déchets nucléaires

En France, le nucléaire produit aujourd'hui 87 % de l'électricité consommée, grâce aux 58 réacteurs de différentes puissances répartis sur l'ensemble du territoire. Ces réacteurs génèrent des déchets nucléaires dont les plus nocifs, ceux de haute activité (ne constituant que 0,04% des déchets industriels), sont issus de l'irradiation d'oxyde d'uranium enrichi (UOX, Uranium OXide) et d'oxydes mixtes d'uranium et de plutonium (MOX, Mixed OXide)¹. Après son passage dans un réacteur, un combustible d'oxyde d'uranium, enrichi à 3,5% en ²³⁵U, présente la composition moyenne suivante, hors oxygène (pour un taux de combustion de 33GWj/t et après 3 ans de refroidissement)² :

- environ 96% d'uranium résiduel ;
- environ 1% de plutonium ;
- environ 3% de produits de fission (lanthanides, césium, strontium ...) ;
- environ 0,1% d'actinides dits mineurs (neptunium, américium, curium) ;
- environ 0,001% de produits d'activation (carbon-14 et produits provenant des éléments de structure).

1																	2		
H																	He		
3	4													5	6	7	8	9	10
Li	Be													B	C	N	O	F	Ne
11	12													13	14	15	16	17	18
Na	Mg													Al	Si	P	S	Cl	Ar
19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36		
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr		
37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54		
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe		
55	56	57	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86		
Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn		
87	88	89	104	105	106	107	108	109	110										
Fr	Ra	An	Rf	Db	Sg	Bh	Hs	Mt	Uun										
lanthanides		57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71			
		La	Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu			
actinides		89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103			
		Ac	Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr			

■ noyaux lourds ■ produits d'activation
■ produits de fission ■ produits de fission et d'activation
○ radionucléides à vie longue

Figure 1: Principaux éléments présents dans le combustible nucléaire utilisé

Une partie des combustibles nucléaires utilisés français est retraitée de manière à récupérer les éléments valorisables, à savoir l'uranium et le plutonium (Figure 2 : cycle actuel du combustible nucléaire en France). Après avoir séjourné trois ans au cœur du réacteur, le combustible nucléaire utilisé est refroidi puis dissous dans l'acide nitrique. Le procédé PUREX

¹ Durrett, L.F.; Capus, G. *Revue Générale Nucléaire*, 1998, 4, 38-57.

² Schapira, J.P. *Les déchets nucléaires – Un dossier scientifique* ; Turley, R., Ed.; Les Editions de Physique, 1997, 3-24.

(Plutonium and Uranium Refining by Extraction), mis en œuvre à l'usine AREVA de la Hague, permet de séparer par extraction liquide-liquide plus de 99,9% de l'uranium et du plutonium. La molécule extractante, utilisée pour ses propriétés sélectives, est le TBP (phosphate de tri-*n*-butyle). L'uranium et le plutonium sont ensuite purifiés sous forme de poudre d'oxyde d'uranium (UO_2 ou U_3O_8) et d'oxyde de plutonium (PuO_2) après précipitation oxalique. Ces oxydes recyclés servent à produire de nouveaux combustibles UO_2 et MOX.

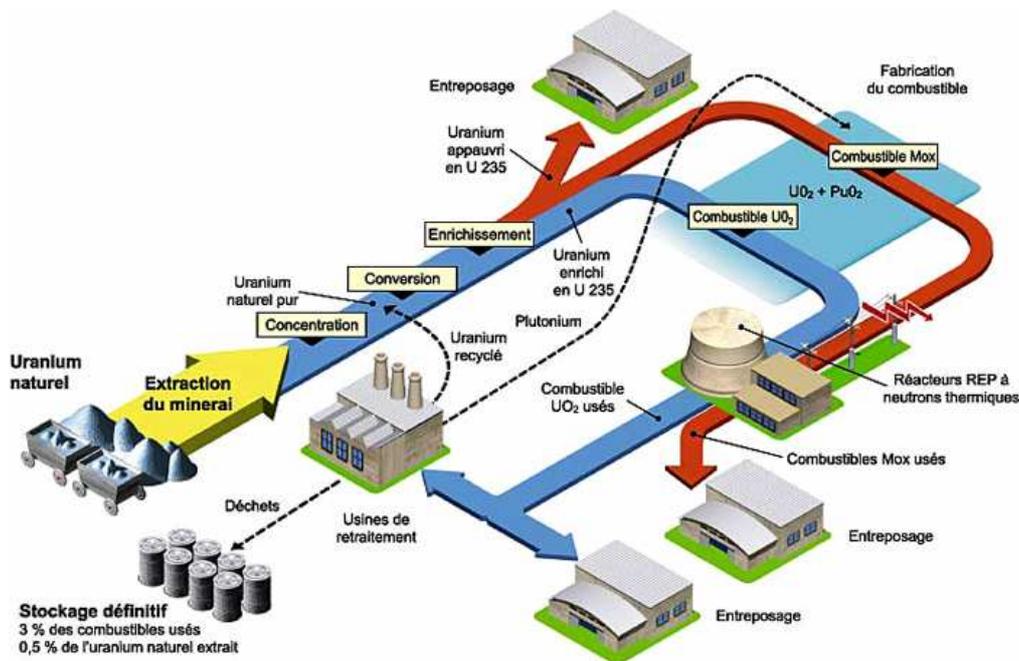


Figure 2 : cycle actuel du combustible nucléaire en France

90% des produits générés lors du retraitement sont de faible activité et possèdent une période radioactive courte : en moins de 300 ans leur radioactivité sera revenue au niveau de la radioactivité naturelle. C'est pourquoi ils sont stockés en site de surface surveillé. Les 10% restants ont une durée de vie longue (supérieure à 10 000 ans) et sont actuellement confinés dans des matrices vitreuses et entreposés sur les sites de production en attente de solutions techniques efficaces et sûres (stockage géologique)³.

Si l'on considère la contribution radiotoxique des éléments constituant ces déchets, on constate qu'une fois le plutonium séparé, les actinides mineurs (l'américium tout d'abord, puis le curium et le neptunium) sont les radioéléments qu'il faudrait gérer en priorité.

³ Bouquin, B. « Déchets radioactifs, des solutions en progrès continu », *Les clés du CEA*, Hiver 2005-2006, 94, 13-42.

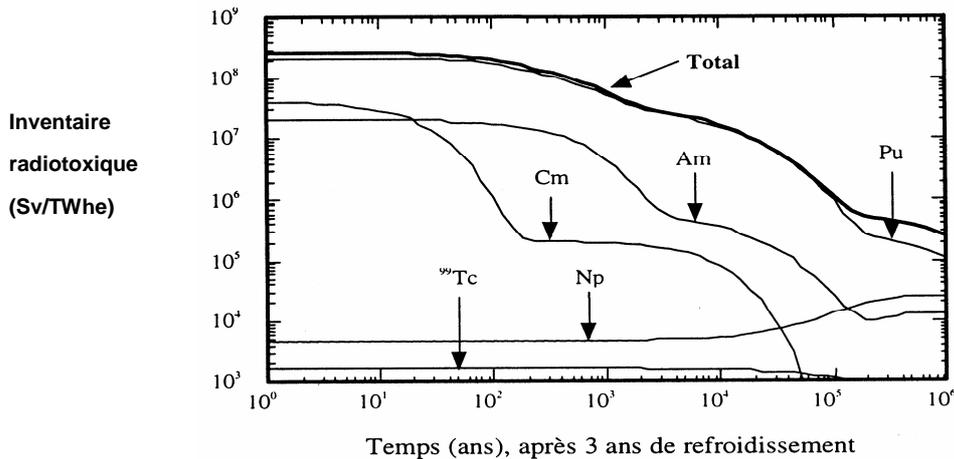


Figure 3 : Inventaire radiotoxique (ingestion, doses exprimées en Sv/TWhe) d'un combustible UOX utilisé (REP 900, taux de combustion 33 GWj/t, combustible à oxyde d'uranium enrichi à 3,5%, inventaire réalisé 3 ans après le déchargement du réacteur)

Un moyen consisterait à les séparer puis à les transmuter en éléments à vie plus courte, voire non radioactifs.

2°) La loi de juin 2006

En 1990, les controverses sur la question des déchets radioactifs ont conduit le gouvernement français à ordonner un moratoire sur la recherche d'un site de stockage géologique et à préparer une loi pour encadrer les recherches sur la gestion à long terme des déchets radioactifs de haute activité et à vie longue. La loi n°91-1381⁴, communément appelée « Loi Bataille », du nom de son rapporteur, a été votée le 30 décembre 1991 et incluse en 2000 dans le code de l'environnement (article L/542).

Après seize années de recherches⁵ et avec de nouvelles considérations apportées par le développement des systèmes nucléaires de 4^{ème} génération (recherches initiées par la création du Forum International de Génération IV en 2000), le gouvernement a élaboré une nouvelle loi le 28 juin 2006⁶. Elle définit un programme de recherches sur l'ensemble des matières et déchets radioactifs. Pour les déchets de haute et moyenne activité à vie longue, les objectifs sont les suivants :

⁴ « Loi n°91-1381 du 30 décembre 1991 relative aux recherches sur la gestion des déchets radioactifs », *J. O. R. F.*, 1^{er} Janvier 1992.

⁵ C.N.E. des recherches sur la gestion des déchets radioactifs, *Rapport global d'évaluation des recherches conduites dans le cadre de la loi du 30 décembre 1991*, 13 Janvier 2006, 38p.

⁶ « Loi n°2006-739 du 28 juin 2006 relative à la gestion durables des matières et déchets radioactifs », *J. O. R. F.*, 29 Juin 2006.

- pour le premier axe, relatif à la séparation et à la transmutation, un bilan sera dressé en 2012 entre les différentes filières de transmutation. En fonction des résultats obtenus, un prototype d'installation pourra être construit à partir de 2020 pour une mise en service industrielle envisagée en 2040.
- pour le second axe, relatif aux possibilités de stockage des déchets en couche géologique profonde, la demande d'autorisation de stockage sera instruite en 2015 et la mise en exploitation du centre de stockage interviendra en 2025.
- pour le troisième axe, concernant l'étude des procédés de conditionnement et d'entreposage de longue durée en surface, la loi prévoit la création de nouvelles installations ou la modification d'installations existantes.

Les recherches concernant l'axe 1 ont été confiées au CEA et les axes 2 et 3 à l'ANDRA (Agence Nationale pour la gestion des Déchets RadioActifs). C'est dans le cadre des recherches menées au CEA pour répondre à l'axe 1 de la loi de 2006 que s'inscrivent ces travaux de thèse.

3°) La séparation des actinides mineurs

A la suite du procédé PUREX, les actinides mineurs se retrouvent mélangés aux produits de fission (lanthanides, césium, strontium ...). Parmi les produits de fission, les lanthanides posent un problème important, car ils agissent comme de véritables pièges à neutrons, rendant la transmutation des actinides impossible. Un procédé de « séparation poussée » est donc nécessaire en aval pour faciliter la transmutation des actinides dans les systèmes de IV^{ème} génération afin de réduire la radiotoxicité des déchets nucléaires.

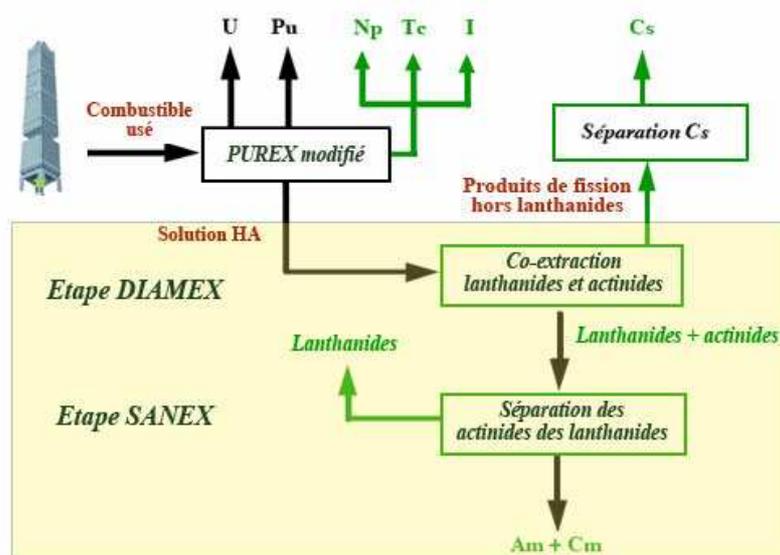


Figure 4 : Schéma de principe de la séparation poussée des actinides mineurs à l'étude au CEA

Outre la majorité pondérale des lanthanides dans le raffinat PUREX, il faut également tenir compte des propriétés physico-chimiques similaires des lanthanides et des actinides de degré d'oxydation +III : ce sont des acides « durs » selon la théorie Hard and Soft Acid Base (HSAB) de Pearson⁷. Enfin le combustible nucléaire étant dissous dans l'acide nitrique, il faut tenir compte du milieu réactionnel particulièrement acide.

Une des solutions à l'étude en Europe pour séparer les actinides(III) des lanthanides(III) repose sur un procédé d'extraction liquide-liquide dans lequel interviennent des molécules complexantes polyhétérocycliques azotées, sélectives des actinides. La 2,6-bis(5,6-*n*-propyl-triazine-3-yl)-pyridine (Figure 5 : 2,6-bis(5,6-*n*-propyl-triazin-3-yl)-pyridine ou n-PrBTP) a été la molécule précurseur. En effet, de nombreuses recherches ont été effectuées à partir de cette structure⁸.

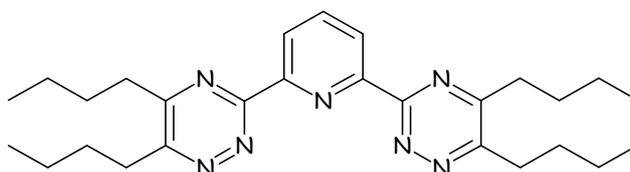


Figure 5 : 2,6-bis(5,6-*n*-propyl-triazin-3-yl)-pyridine ou n-PrBTP

Des essais en haute activité⁹, c'est-à-dire sur effluents réels, ont été réalisés dès 1999 avec des molécules BTP. Cependant, bien que de bons résultats d'extraction et de séparation aient été obtenus, de nombreux problèmes persistent :

- ces molécules sont sensibles à la dégradation dans le milieu : phénomènes d'hydrolyse et de radiolyse ;
- leurs mécanismes de séparation ne sont pas bien expliqués : cinétique lente ;
- l'influence de la nature et de la position des substituants sur leur complexation reste à démontrer.

4°) Objectifs des travaux de thèse

L'objectif de la thèse est de synthétiser de nouvelles molécules azotées satisfaisant différents critères, dans la poursuite des travaux réalisés en Europe, et d'en évaluer les capacités à complexer des cations métalliques et à séparer les actinides(III) notamment l'américium(III) et le curium(III), des lanthanides(III), notamment l'euporium(III).

Deux types de molécules ont été conçus pour répondre à deux objectifs différents :

⁷ Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 3533-3539.

⁸ Kolarik, Z.; Mülllich, U.; Gasner, F. Selective Extraction of Am(III) over Eu(III) by 2,6-ditriazol-and 2,6-ditriazinylpyridines, *Solv. Extr. Ion Exch.*, **1999**, 17, 22-23.

⁹ Hill, C.; Guillaneux, D.; Berthon, L.; Madic, C. Sanex BTP-process development studies *J. Nuc. Sci. Technol.*, **2002**, 3, 309-312.

- des molécules lipophiles pour extraire sélectivement les actinides(III) ;
- des molécules hydrophiles pour désextraire sélectivement les actinides(III) présents dans les solvants chargés.

De plus, ces molécules doivent être stables dans l'acide nitrique 3M, milieu dans lequel se trouvent les cations métalliques dans le raffinat PUREX, et stables à la radiolyse.

Après la présentation, en première partie, des outils bibliographiques nécessaires à la compréhension des travaux, la synthèse des molécules sera décrite dans une deuxième partie. La physico-chimie des molécules synthétisées sera étudiée avec notamment la détermination des constantes de protonation et de complexation avec les lanthanides(III) et les actinides(III), dans une troisième partie. Enfin les capacités à séparer les actinides (III) des lanthanides par extraction ou désextraction sélective (réaction inverse à l'extraction), selon la nature de la molécule, seront étudiées dans une quatrième et dernière partie.

Partie 1 :

Outils bibliographiques

Cette première partie propose un certain nombre d'outils bibliographiques théoriques et expérimentaux permettant de justifier et de mieux comprendre la démarche adoptée au cours des travaux.

Le cadre des ces études étant la séparation des actinides mineurs et des lanthanides au degré d'oxydation +III par extraction liquide-liquide, un rappel sur l'extraction liquide-liquide sera d'abord présenté. Les propriétés physico-chimiques des actinides et des lanthanides seront ensuite abordées puis l'interaction proton-ligand et métal ligand en particulier par l'intermédiaire de la théorie Hard and Soft Acid and Base (HSAB). Ceci conduira à l'étude de la littérature sur les structures extractantes afin de présenter l'intérêt des molécules synthétisées.

Chapitre 1: Extraction liquide-liquide

Différents procédés de séparation des actinides, dont certains très efficaces, ont été étudiés¹⁰. Ils reposent sur des techniques pyrochimiques, de précipitation, d'extraction liquide-liquide, d'échange d'ions et d'extraction chromatographique. Toutefois, l'objectif étant le retraitement des déchets nucléaires au niveau industriel, il s'agit de réduire les coûts de retraitement et les volumes des déchets générés. Les objectifs en termes de performance de séparation se traduisent par un rendement élevé de décontamination de l'effluent de haute activité et une pureté élevée des actinides séparés. L'extraction liquide-liquide, de par sa robustesse, sa simplicité de mise en œuvre de façon continue, se présente comme la technique la mieux adaptée. C'est la méthode la plus aboutie que propose le CEA pour la séparation industrielle actinides(III) mineurs / lanthanides(III)¹¹. En effet, un autre avantage est la possibilité de venir compléter les installations actuelles dédiées au recyclage de l'uranium et du plutonium (procédé PUREX), offrant ainsi une possibilité de mise en œuvre progressive d'options plus avancées.

D) Définition

L'extraction par solvant, ou extraction liquide-liquide, consiste à mettre en présence deux solutions non miscibles, pour transférer un ou plusieurs solutés d'un solvant à l'autre¹². Le transfert de solutés met en jeu des réactions d'extraction régies par des équilibres de distribution liquide-liquide. La phase organique est composée, dans la plupart des cas, d'une espèce réactive, appelée extractant, capable de former un complexe organosoluble avec l'ion métallique. Cet extractant est en solution dans un diluant, en général inerte. Le diluant doit posséder une densité assez différente de celle de l'eau, une solubilité dans l'eau et une viscosité très faibles, ainsi qu'une grande stabilité vis-à-vis des agents chimiques et des rayonnements.

Le coefficient de distribution d'un cation métallique entre une phase aqueuse et une phase organique à l'équilibre est défini par :

¹⁰ a) Schulz, W. W.; Penneman, R. A. *The chemistry and physics of actinide elements*, Katz, J. J.; Seaborg, G. T.; Morss, L. R. Eds.; Chapman et Hall, vol. 2, 887-961. b) Nash, L. K.; Madic, C.; Mathur, J. N.; Lacquement, J. Actinide Separation sciences and technology, in *The chemistry of Actinide and the Transactinide Element*, 4, 3rd Ed. L. R. Morss.; N. M. Edelstein, J. Fuger, J. J. Katz, Dordrecht : Springer, 2622-2798.

¹¹ Zaetta, A. « Les recherches pour la gestion des déchets nucléaires – Les résultats d'aujourd'hui, les solutions de demain ... », *Clés n°46*, **2002**, ISSN 0298-9248, 34-39.

¹² Trémillon, B. *Electrochimie analytique et réactions en solution* ; Masson, Ed. : Paris, **1993**, vol. 1, 139-185.

$$D_M = \frac{[M]_{org}}{[M]_{aq}} \quad \text{Équation 1}$$

où $[M]_{org}$ est la concentration totale du cation métallique en phase organique et $[M]_{aq}$ la concentration du cation métallique (sous toutes ses formes) en phase aqueuse.

Lorsque deux cations métalliques M_1 et M_2 sont présents en phase aqueuse, leurs coefficients de distribution D_{M_1} et D_{M_2} permettent de définir un facteur de séparation FS :

$$FS_{(M_1/M_2)} = \frac{D_{M_1}}{D_{M_2}} \quad \text{Équation 2}$$

Un $D_{M_1} > 1$ et un $FS_{M_1/M_2} > 5$ sont préconisés pour la bonne marche d'un procédé de séparation par extraction liquide-liquide à contre-courant, en colonnes pulsées, en batteries de mélangeurs-décanteurs ou d'extracteurs centrifuges.

La dés extraction est la réaction inverse de celle de l'extraction.

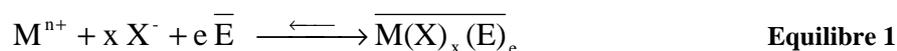
II) Les différents type d'extraction

L'extraction d'une espèce chargée est plus complexe que l'extraction d'une espèce neutre. En effet, chaque phase devant rester électriquement neutre, un ion ne peut être transféré d'une phase à l'autre sans qu'une autre espèce chargée soit transférée. Deux types de systèmes d'extraction d'ions peuvent ainsi être distingués : la coextraction d'un cation et d'un anion, c'est-à-dire l'extraction par solvation et l'extraction par échange d'ions.

1°) Coextraction par solvation :

Dans ce type d'extraction, l'extractant est une molécule neutre disposant d'hétéroatomes (O, S, P ou N) qui ont la faculté d'engager leurs doublets libres pour former une liaison de coordination avec un acide de Lewis (proton ou cation métallique).

Le système d'extraction est représenté par l'équilibre suivant :

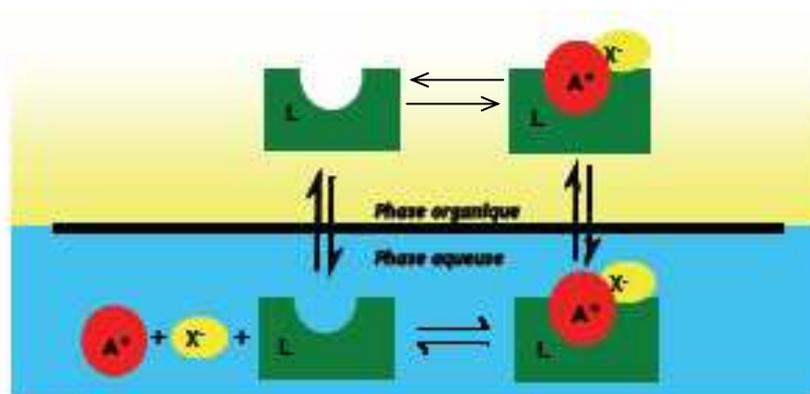


où E représente l'extractant neutre et X l'anion associé à l'ion métallique M^{n+} . Les deux ions (M^{n+} et X^-) sont présents initialement en solution aqueuse et transférés ensemble en phase organique pour assurer la neutralité de charge du complexe extrait.

Cet équilibre est caractérisé par sa constante d'équilibre d'extraction :

$$K = \frac{a(\overline{M(X)_x(E)_e})}{a(M^{n+}) a(X^-)^x a(E)^e} \quad \text{Équation 3}$$

où $a(Y)$ représente l'activité de l'espèce Y : $a(Y) = \gamma_Y [Y]$



L représente le ligand, A^+ le cation à extraire et X^- le contre-ion

Schéma 1 : Extraction d'un anion et d'un cation par solvation

La plupart des travaux entrepris dans notre étude par extraction liquide-liquide ont été faits par coextraction d'un cation et d'anions.

2°) Extraction par échange d'ions :

a) Définition :

Dans ce type d'extraction, la présence d'un échangeur d'ions (anion ou cation) joue le rôle d'agent d'extraction. Dans le cas de l'extraction de cations métalliques, des échangeurs de cations sont utilisés. Ils peuvent être purement ioniques ou constitués d'une molécule organique comportant un proton labile (acides carboxylique, sulfonique ou dérivés de l'acide phosphorique), représentée par le symbole HA . Le système d'extraction est représenté par l'équilibre suivant :



Cet équilibre est caractérisé par la constante d'extraction suivante :

$$K_{ex} = \frac{[\overline{MA_z}][H^+]^z}{[\overline{HA}]^z [M^{z+}]} \quad \text{Équation 4}$$

L'extraction par échange de cations sera abordée dans notre étude via l'extraction en mode synergique.

b) Le synergisme :

L'extraction par synergisme a été mise en évidence en 1954 par Cuninghame¹³, puis appelée synergisme par Blake¹⁴. Le coefficient de distribution observé expérimentalement, pour tout mélange de deux extractants S₁ et S₂, peut être décomposé selon¹⁵ :

$$D_{\text{exp}} = D_{S_1} + D_{S_2} + \Delta D \quad \text{Équation 5}$$

avec ΔD l'amplitude de l'accroissement synergique de l'extraction :

- si $\Delta D > 0$, le système est synergique ;
- si $\Delta D < 0$, il s'agit d'un effet antagoniste ;
- si $\Delta D = 0$, le système n'est pas synergique.

Le synergisme est en général caractérisé par une réaction qui a lieu en phase organique et qui est due :

- soit au pouvoir extractant du mélange, différent de celui des réactifs pris séparément,
- soit à la composition des espèces métalliques dans la phase organique, différente de celle obtenue en utilisant chaque réactif seul¹⁶.

Healy¹⁷ a classé les systèmes synergiques pour l'extraction liquide-liquide des transuraniens en six catégories :

- un échangeur de cations + un extractant neutre,
- deux échangeurs de cations,
- deux extractants neutres,
- un échangeur d'anions + un extractant neutre,
- un échangeur d'anions + un extractant acide,
- deux échangeurs d'anions.

Les systèmes « échangeur de cations + extractant neutre » sont les plus fréquemment utilisés lors de l'extraction d'actinides. Ils seront également utilisés dans notre étude.

¹³ Cuninghame, J. G.; Scargill, P.; Willis, H. H. *AERE C/M 215*, **1954**.

¹⁴ Blake, C. A.; Coleman, C. F.; Brown, K. B.; Base, C. F.; White J. C.; 2nd U.N. *International Conference Peaceful Uses Atomic Energy*, Genève, **1958**, 289.

¹⁵ Siekierski, S.; Taube, M. *Nukleonika*, **1961**, 6, 489-501.

¹⁶ Marcus, Y.; Kertes, A. S. *Ion Exchange and Solvent Extraction of Metal Complexes*, Wiley-Interscience, **1969**, 815-858.

¹⁷ Healy, T. V. *Gmelin Handbuch*, Springer Verlag, Berlin, **1975**, vol. 21-D2, 360.

Chapitre 2: Propriétés des actinides et des lanthanides

Les actinides et les lanthanides sont deux séries d'éléments occupant une place particulière au sein de la classification périodique. La famille des actinides commence avec l'actinium ($Z=89$) et finit avec le lawrencium ($Z=103$). La famille des lanthanides commence avec le cérium ($Z=57$) et finit avec le lutécium ($Z=71$).

I) Propriétés électroniques

1°) Structure électronique

Les actinides constituent la famille d'éléments de transition interne correspondant au remplissage de la sous-couche $5f$. Ces éléments sont considérés comme une famille analogue à celle des lanthanides, éléments de transition interne correspondant au remplissage de la sous-couche $4f$ (Tableau 1). Le remplissage des couches $4f$ pour les lanthanides et $5f$ pour les actinides se fait régulièrement, même si certains éléments sont davantage stabilisés dans des configurations où les couches $5d$ et $6d$ se remplissent régulièrement (Gd, Ce, U ..., Tableau 1).

Lanthanides				Actinides			
Z	Nom	Atome (gazeux)	M^{3+} (g)	Z	Nom	Atome (gazeux)	M^{3+} (g)
57		{Xe}5d ¹ 6s ²	{Xe}	89	Actinium	{Rn}6d ¹ 7s ²	{Rn}
58	<i>Lanthane</i>	{Xe}4f ¹ 5d ¹ 6s ²	{Xe}4f ¹	90	Thorium	{Rn}5f ¹ 6d ¹ 7s ²	{Rn}4f ¹
59	Cérium	{Xe}4f ³ 6s ²	{Xe}4f ²	91	Protactinium	{Rn}5f ³ 7s ²	{Rn}4f ²
60	Praséodyme	{Xe}4f ⁴ 6s ²	{Xe}4f ³	92	Uranium	{Rn}5f ⁴ 7s ²	{Rn}4f ³
61	Néodyme	{Xe}4f ⁵ 6s ²	{Xe}4f ⁴	93	Neptunium	{Rn}5f ⁵ 7s ²	{Rn}4f ⁴
62	Prométhéum	{Xe}4f ⁶ 6s ²	{Xe}4f ⁵	94	Plutonium	{Rn}5f ⁶ 7s ²	{Rn}4f ⁵
63	Samarium	{Xe}4f ⁷ 6s ²	{Xe}4f ⁶	95	Américium	{Rn}5f ⁷ 7s ²	{Rn}4f ⁶
64	Europium	{Xe}4f ⁷ 5d ¹ 6s ²	{Xe}4f ⁷	96	Curium	{Rn}5f ⁷ 6d ¹ 7s ²	{Rn}4f ⁷
65	Gadolinium	{Xe}4f ⁹ 6s ²	{Xe}4f ⁸	97	Berkélium	{Rn}5f ⁹ 7s ²	{Rn}4f ⁸
66	Terbium	{Xe}4f ¹⁰ 6s ²	{Xe}4f ⁹	98	Californium	{Rn}5f ¹⁰ 7s ²	{Rn}4f ⁹
67	Dysprosium	{Xe}4f ¹¹ 6s ²	{Xe}4f ¹⁰	99	Einsteinium	{Rn}5f ¹¹ 7s ²	{Rn}4f ¹⁰
68	Holmium	{Xe}4f ¹² 6s ²	{Xe}4f ¹¹	100	Fermium	{Rn}5f ¹² 7s ²	{Rn}4f ¹¹
69	Erbium	{Xe}4f ¹³ 6s ²	{Xe}4f ¹²	101	Mendélévium	{Rn}5f ¹³ 7s ²	{Rn}4f ¹²
70	Thulium	{Xe}4f ¹⁴ 6s ²	{Xe}4f ¹³	102	Nobélium	{Rn}5f ¹⁴ 7s ²	{Rn}4f ¹³
71	Ytterbium	{Xe}4f ¹⁴ 5d ¹ 6s ²	{Xe}4f ¹⁴	103	Lawrencium	{Rn}5f ¹⁴ 6d ¹ 7s ² ou {Rn}5f ¹⁴ 7s ² 7p ¹	{Rn}4f ¹⁴
	Lutécium						

Tableau 1 : Configuration électronique des lanthanides et des actinides à l'état fondamental

Ils possèdent des propriétés physico-chimiques très proches, tant au niveau électronique que du point de vue de leur comportement en solution¹⁸. Cependant, des différences existent pouvant être exploitées en vue de leur séparation.

2°) Localisation électronique

Les orbitales $4f$ dans la série des lanthanides sont des orbitales internes et les électrons ne participent pas directement à la liaison chimique¹⁹.

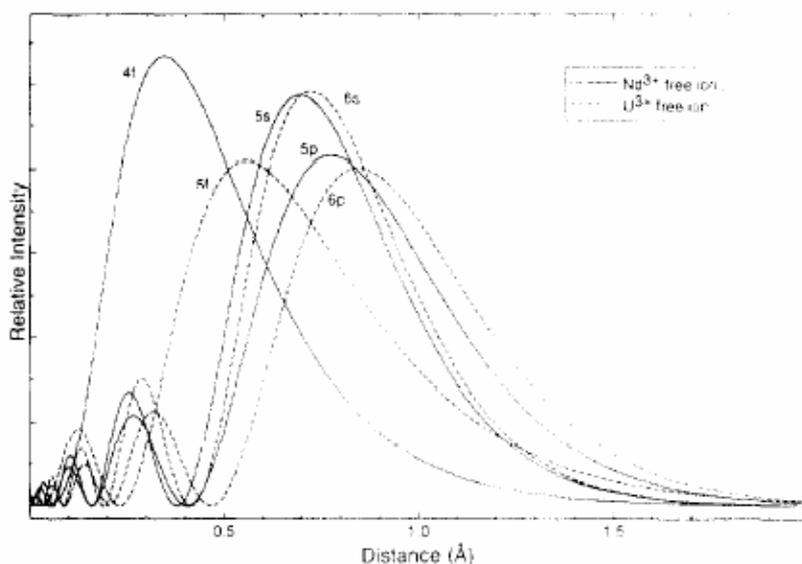


Figure 6 : Fonctions d'onde des orbitales $4f$, $5s$ et $5p$ de Nd^{3+} et des orbitales $5f$, $6s$ et $6p$ d' U^{3+}

Dans le début de la série des actinides, les orbitales $5f$ sont plus étendues. Les électrons $5f$ étant moins liés au noyau, ils sont plus sensibles à leur environnement chimique, ce qui confère aux actinides une chimie plus riche. Pour les actinides légers, les orbitales $5f$ sont très proches des orbitales $6d$. Il y a hybridation des deux orbitales, leur niveau d'énergie étant relativement proches. Lorsque le numéro atomique augmente, les orbitales $5f$ deviennent de plus en plus localisées et progressivement plus basses en énergie par rapport aux orbitales $6d$, ce qui confère aux actinides lourds des propriétés plus proches de celles des lanthanides (Figure 6).

¹⁸ Beitz, J. *Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths*, Gschneider, K. A.; Eyring, J. L.; Choppin, G. R.; Lander, G. H. Eds.; Elsevier Science B. V. **1994**, Vol. 18 – Lanthanides/Actinides : Chemistry, 159-193.

¹⁹ Edelstein, N. M. *J. Alloys Compds*, **1995**, 223, 197-203.

3°) Degrés d'oxydation

Les électrons *4f* des lanthanides étant des électrons de cœur, l'état d'oxydation le plus stable est homogène pour toute la famille. Il s'agit du degré +III. Certains lanthanides comme le samarium, l'euporium et l'ytterbium peuvent exister au degré d'oxydation +II. Le cérium, le praséodyme et le terbium possèdent également un état d'oxydation +IV.

Les actinides possèdent une plus grande diversité d'états d'oxydation qui s'échelonnent de +II à +VII. Ce phénomène peut être attribué aux énergies proches des niveaux électroniques *5f*, *6d* et *7s*, qui rendent possible une interpénétration entre ces niveaux énergétiques et une plus grande aptitude à l'ionisation. Une propriété remarquable des actinides de début de série par rapport aux lanthanides, est leur aptitude à former des entités oxo-cations de forme linéaire pour les éléments au degré d'oxydation +V ou +VI. On parle alors d'ions actinyles, -yle signifiant la présence d'une forme transdioxo AnO_2^{n+} . Seuls l'uranium, le neptunium, le plutonium et l'américium peuvent former des cations actinyles. A partir de l'américium, les électrons *5f* sont plus localisés et le degré d'oxydation +III est le plus stable. Le nobélium, dont l'état divalent est le plus stable, apparaît comme une exception de fin de série (Tableau 2).

Lanthanides														
<i>La</i>	<i>Ce</i>	<i>Pr</i>	<i>Nd</i>	<i>Pm</i>	<i>Sm</i>	<i>Eu</i>	<i>Gd</i>	<i>Tb</i>	<i>Dy</i>	<i>Ho</i>	<i>Er</i>	<i>Tm</i>	<i>Yb</i>	<i>Lu</i>
		(2)	(2)		2	2			(2)	(2)		(2)	2	
3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	4	4	(4)					4	(4)					

Actinides														
<i>Ac</i>	<i>Th</i>	<i>Pa</i>	<i>U</i>	<i>Np</i>	<i>Pu</i>	<i>Am</i>	<i>Cm</i>	<i>Bk</i>	<i>Cf</i>	<i>Es</i>	<i>Fm</i>	<i>Md</i>	<i>No</i>	<i>Lr</i>
						(2)			(2)	(2)	2	2	2	
3	(3)	(3)	3	3	3	3								
	4	4	4	4	4	4	4	4	(4)					
		5	5	5	5	5								
			6	6	6	6								
				7	7	(7)								

Les chiffres en **gras** indiquent les éléments les plus stables

Les chiffres entre parenthèses indiquent les états mal caractérisés

Les éléments en *italiques* sont ceux présents dans les solutions de dissolution du combustible nucléaire irradié

Tableau 2 : États d'oxydation des actinides et des lanthanides en solution aqueuse

Dans les solutions de dissolution des combustibles nucléaires irradiés, les actinides présents sont U(VI), Pu(IV), Np(V, VI), Am(III) et Cm(III). La majorité des lanthanides, du lanthane au lutécium, est présente au degré d'oxydation (III).

Les solutions d'ions actinides sont colorées. Chaque degré d'oxydation présente un spectre d'absorption électronique particulier. Cela permet de mieux connaître la spéciation des ions actinides, c'est-à-dire le degré d'oxydation et la formation du complexe en solution.

Pour l'américium, le potentiel d'oxydo-réduction du couple Am(IV)/Am(III) est très élevé, ce qui le rend très instable au degré +IV. Cela conduit, par dismutation, à la formation de Am(III) et Am(V). L'Am(V) est également instable. Il se dismute pour former Am(VI) et Am(IV). Pour le curium, seuls les degrés d'oxydation +III et +IV sont susceptibles d'exister.

II) Propriétés ioniques

1°) Nombre de coordination

Les nombres de coordination des ions lanthanides et actinides observés dans les composés solides varient entre 3 et 12, selon le degré d'oxydation et les ligands impliqués²⁰. Les structures 8 et 9 coordonnées sont les plus courantes pour les complexes en solution aqueuse et semblent l'être également dans les solvants non aqueux.

2°) Rayon ionique

Le rayon d'un ion est un paramètre fondamental influant sur ses propriétés et dépendant de l'état de cet ion (degré d'oxydation, nombre de coordination, etc). Les valeurs des rayons ioniques sont déterminées selon Shannon pour la série des lanthanides²¹, et selon David pour la série des actinides²² (Tableau 3).

Les rayons ioniques des lanthanides et des actinides sont similaires et varient entre 0,8Å et 1,2Å et ils décroissent lorsque le numéro atomique augmente.

Il existe une contraction régulière du rayon ionique le long des séries 4f et 5f lorsque le numéro atomique augmente. Cette variation résulte essentiellement de l'accroissement de la charge positive sur le noyau depuis le lanthane jusqu'au lutétium pour les lanthanides et de l'actinium jusqu'au lawrencium pour les actinides. Cette contraction des ions est

²⁰ Moseley, P. T. *Lanthanides and Actinides*. Press, B.-U. P., Ed.; Butterworths, **1975**, 65-110.

²¹ R. Shannon, Revised effective ionic radii and systematic studies of interatomic distances in halides and chalcogenides. *Acta Crystallographica Section A* **1976**, 32 (5), 751-767.

²² F. David, Thermodynamic properties of lanthanide and actinide ions in aqueous solution. *Journal of the Less-common Metals* **1986**, 121, 27-42.

accompagnée d'une augmentation de la force des interactions cation-cation, ion-dipôle et ion-dipôle induit. Les éléments lourds des deux séries devraient donc se lier plus fortement aux ligands que les éléments légers²³. Il a également été observé que pour un même nombre d'électrons *f*, le rayon de l'ion actinide(III) est toujours légèrement supérieur à celui de l'ion lanthanide correspondant. L'américium par exemple possède un rayon ionique similaire à celui du néodyme (0,98Å).

Lanthanides			Actinides		
Ion M ³⁺	Rayon ionique (Å)		Ion M ³⁺	Rayon ionique (Å)	
	NC = 6	NC = 8		NC = 6	NC = 8
La ³⁺	1,032	1,16	Ac ³⁺	1,12	1,26
Ce ³⁺	1,010	1,143	Th ³⁺	1,08	-
Pr ³⁺	0,990	1,126	Pa ³⁺	1,05	1,20
Nd ³⁺	0,983	1,109	U ³⁺	1,028	1,160
Pm ³⁺	0,970	1,093	Np ³⁺	1,011	1,141
Sm ³⁺	0,958	1,079	Pu ³⁺	0,995	1,123
Eu ³⁺	0,947	1,066	Am ³⁺	0,98	1,106
Gd ³⁺	0,938	1,053	Cm ³⁺	0,97	1,094
Tb ³⁺	0,923	1,04	Bk ³⁺	0,955	1,077
Dy ³⁺	0,912	1,027	Cf ³⁺	0,945	1,066
Ho ³⁺	0,901	1,015	Es ³⁺	0,934	1,053
Er ³⁺	0,890	1,004	Fm ³⁺	0,922	1,040
Tm ³⁺	0,880	0,994	Md ³⁺	0,912	1,028
Yb ³⁺	0,868	0,985	No ³⁺	0,902	1,017
Lu ³⁺	0,861	0,977	Lr ³⁺	0,896	1,010

NC = nombre de coordination

Tableau 3: Rayons ioniques des ions Ln³⁺ et An³⁺

En solution aqueuse, le rayon des cations hydratés est plus délicat à déterminer. Les rayons hydratés des lanthanides (III) sont compris entre 4,5Å et 4,7Å, alors que ceux des actinides varient entre 4,6Å et 5,0Å²⁴. La discrimination entre les deux séries d'éléments, basée sur la taille des ions, n'est donc pas possible en solution aqueuse.

²³ K. L. Nash, A review of the basic chemistry and recent developments in trivalent f-elements separations. *Solvent Extraction and Ion Exchange* **1993**, 11 (4), 729 - 768.

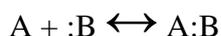
²⁴a) David, F. H.; Fourest, B. *New J. Chem.*, **1996**, 21, 167-176. b) Beitz, J. *Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths*, Gschneider, K. A.; Eyring, J. L.; Choppin, G. R.; Lander, G. H. Eds.; Elsevier Science B. V. **1994**, Vol. 18 – Lanthanides/Actinides : Chemistry, 529-558.

III) Concept de dureté/mollesse appliquée aux actinides(III) et lanthanides(III)

La capacité des ions à interagir ou à former des liaisons de coordination avec d'autres ions ou avec des ligands dépend de la disponibilité de leurs électrons de valence et des orbitales moléculaires vides²⁵. Cette caractéristique, plus importante que tout effet électrostatique et due à des interactions ion-ion, ion-dipôle et ion-multipôle (principalement gouvernées par la charge et la taille des ions), peut être décrite grâce aux paramètres de dureté/mollesse et aux paramètres d'acidité/basicité de Lewis des espèces.

1°) La théorie HSAB

Le concept de dureté chimique a été défini par Pearson⁷ en 1963 en relation avec une étude de la réaction générale acide-base de Lewis :



Equilibre 3

où *A* est un acide de Lewis, ou accepteur d'électrons, et *B* est une base, ou donneur d'électrons.

Pearson a classé les acides et les bases en deux catégories selon leur polarisabilité :

- espèces dures : difficiles à oxyder (acides) ou à réduire (bases), faible polarisabilité, petite taille, degrés d'oxydation élevés (acides), densité de charge élevées des sites accepteurs (acides) ou donneurs (bases).
- espèces molles : faciles à oxyder (acides) ou à réduire (bases), forte polarisabilité, grande taille, faible densité de charge des sites accepteurs (acides) ou donneurs (bases).

Il postule sur la préférence qu'ont les acides de Lewis à former des liaisons de coordination avec des ligands de même nature, d'où le principe HSAB (Hard and Soft Acids and Bases) : « *les acides durs interagissent plus fortement avec les bases dures, les acides mous avec les bases molles* ».

Les interactions acide dur – base dure sont de nature principalement ioniques et les interactions acide mou – base molle sont de nature principalement covalentes.

2°) Le cas des éléments *f*

Les cations actinides et lanthanides de degré d'oxydation +III possèdent une densité de charge élevée et sont peu polarisables. Ils sont donc considérés comme des acides durs²⁵. Ils

²⁵ Marcus, Y. *Ion properties* ; Marcel Dekker : New York, 1997.

interagissent préférentiellement avec des bases dures comme les ions fluorures et les molécules oxygénées, pour former des liaisons à caractère ionique. La liaison étant de type ionique, la stabilité de ce type de complexe va dépendre du potentiel ionique donc du rayon de l'ion. Or les rayons ioniques des cations Ln^{3+} et An^{3+} ne sont pas suffisamment différents pour permettre une séparation sur un critère géométrique.

Cependant, les électrons $5f$ étant plus délocalisés que les $4f$, leur polarisabilité est plus élevée. Par conséquent, les actinides sont légèrement moins durs que les lanthanides et l'interaction avec des atomes donneurs plus mous que l'oxygène, comme l'azote ou le soufre, sera plus forte dans le cas des actinides(III). Cette différence de comportement des deux séries permettra leur discrimination.

Les ions Ln(III) et An(III) se comportant comme des acides durs, ils sont fortement hydratés en solution aqueuse puisque l'eau est une base dure. Or, l'extraction d'un cation métallique en phase organique nécessite souvent sa déshydratation partielle (voire totale). En outre, les sites donneurs des bases molles peuvent difficilement déplacer l'eau de la sphère de coordination interne du cation métallique. Deux facteurs permettent cependant de favoriser l'interaction des bases molles avec les ions Ln(III) ou An(III) :

- ✓ *la préorganisation des atomes donneurs mous sur le ligand.* Un ligand donneur mou polydentate formera des complexes plus stables qu'un ligand mou monodentate. En effet, le nombre de ligands polydentates requis pour la chélation d'un ion métallique est inférieur à celui des molécules d'eau. De plus, alors que les molécules d'eau créent une sphère de solvatation désordonnée autour de l'ion métallique, les ligands polydentates s'organisent en structure ordonnée²⁶.
- ✓ *la densité de charge sur l'atome donneur mou.* Plus la densité de charge est forte sur l'atome donneur mou, plus le complexe formé avec l'ion An(III) est stable par rapport à celui formé avec l'ion Ln(III) homologue (orbitale $5f$ étendue). Ce résultat est attribué au caractère covalent de la liaison atome mou-actinide²⁷. Dans ce cas, plus l'enthalpie est minimale, plus la réaction de complexation est favorable.

IV) Propriétés de complexation

La capacité des cations actinides à être complexés varie selon le degré d'oxydation. Du fait du caractère majoritairement ionique de la liaison entre les cations actinides et les

²⁶ Martell, A. E.; Hancock, R. D. *Metal complexes in aqueous solutions*, Plenum Press : New York, **1996**.

²⁷ Smith, B. F.; Jarnien, G. D.; Jones, M. M.; Hay, P. J. *Solvent Extr. Ion Exch.*, **1989**, 7, 749-765.

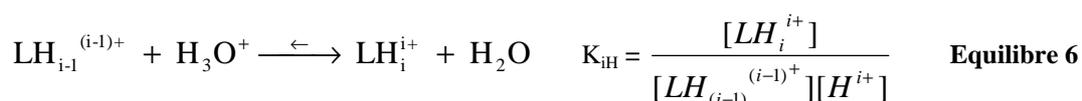
ligands, ce sera l'ion actinide au degré d'oxydation +IV qui sera le plus fortement complexé en solution aqueuse. La force des complexes dépend du potentiel ionique du cation métallique, c'est-à-dire du rapport entre la charge et le rayon de l'ion. Il faut également considérer la charge effective sur le cation métallique et l'accessibilité limitée à son plan équatorial (on parle de chimie de coordination du plan équatorial). De plus, les contraintes stériques du ligand peuvent intervenir.

Chapitre 3: Interactions proton-ligand et métal-ligand

Les interactions proton-ligand et métal-ligand sont des paramètres essentiels pour la compréhension des mécanismes mis en jeu au cours d'une séparation sélective par extraction liquide-liquide.

I) Equilibre de protonation et de complexation

Les équilibres successifs de protonation d'un ligand L, valables pour une quantité de méthanol inférieur à 85%, peuvent s'écrire de la façon suivante :



Les K_{iH} représentent les constantes apparentes de protonation ne tenant compte que des concentrations des espèces en solution à l'équilibre et non des activités de ces dernières.

Les équilibres successifs de complexation d'un ligand L par un métal M peuvent s'écrire de la façon suivante :



Les K_{iM} représentent les constantes apparentes de complexation, ne tenant compte que des concentrations des espèces en solution à l'équilibre et non des activités de ces dernières.

Les résultats seront présentés en $\log \beta$ avec $\beta_n = \prod_{i=1}^n K_{iM}$, soit $\beta_1=K_1$ et $\beta_2=K_1 K_2$.

II) Méthode de détermination des constantes de protonation et de complexation

1°) Les différentes méthodes utilisables

Il existe plusieurs méthodes pour déterminer la stabilité d'un complexe comme la potentiométrie, la spectroscopie, la spectrophotométrie, la RMN ou l'extraction liquide-liquide. La spectrophotométrie UV-visible a été choisie car nos ligands absorbent fortement dans l'UV ($\epsilon \geq 10^4 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$), ainsi que les actinides qui absorbent dans le visible. On peut donc avec une très faible concentration de ligand ou de cation obtenir un signal d'intensité suffisante pour effectuer une étude quantitative.

2°) Détermination par spectrophotométrie UV-Visible

L'analyse spectrophotométrique repose sur la loi de Beer-Lambert. Elle permet de calculer la quantité de lumière transmise après passage à travers une épaisseur donnée d'une solution d'un composé dans une matrice non absorbante. Son expression est :

$$A_\lambda = \epsilon_\lambda . l . C \quad \text{Équation 6}$$

Avec :

- A_λ : densité optique de la solution étudiée, à la longueur d'onde λ ,
- l : épaisseur (en cm) de la solution traversée,
- C : concentration molaire du composé (mol.L^{-1}),
- ϵ_λ : coefficient d'absorption molaire ($\text{L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$).

La loi de Beer-Lambert étant additive, on peut écrire pour un mélange contenant n espèces absorbantes :

$$A_\lambda = \sum_{i=0}^n \varepsilon^i_\lambda \cdot l \cdot C^i \quad \text{Équation 7}$$

Cette loi n'est vérifiée que dans certaines conditions :

- la lumière utilisée doit être monochromatique,
- les concentrations doivent être faibles,
- la solution ne doit être ni fluorescente ni hétérogène,
- l'échantillon ne doit pas donner lieu à des transformations photochimiques.

Les spectres d'absorption de solutions contenant deux espèces absorbantes X et Y avec $[X] + [Y] = \text{constante}$, peuvent présenter une longueur d'onde λ caractéristique pour laquelle $\varepsilon_X(\lambda) = \varepsilon_Y(\lambda)$. Ce point π est appelé *point isobestique*. Lorsque tous les spectres enregistrés passent par un point isobestique, on peut s'attendre à la présence de seulement deux espèces absorbantes. En revanche, si les spectres enregistrés présentent des points d'intersection, mais qu'il n'existe pas de point isobestique, on doit s'attendre à la présence d'au moins trois espèces absorbantes dans l'ensemble des solutions. Cependant, il est impossible d'en déterminer le nombre exact par simple observation de l'allure des spectres.

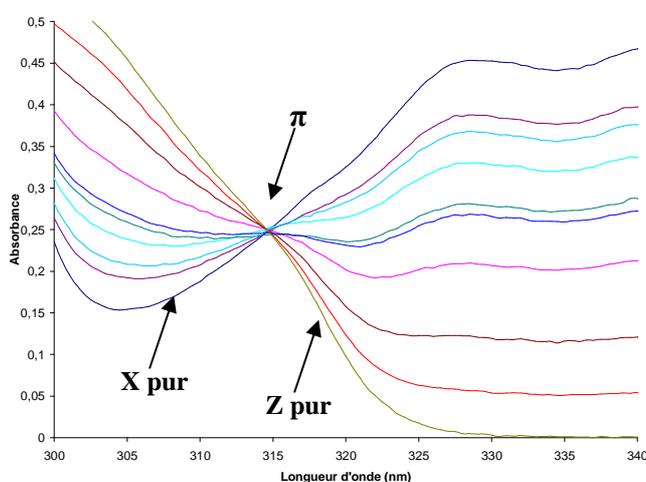


Figure 7 : Point isobestique

3°) Traitement mathématique des données

L'exploitation mathématique des spectres expérimentaux s'appuie sur une résolution matricielle de la loi de Beer-Lambert. Ainsi, si n spectres sont acquis à m longueurs d'ondes dans des conditions de concentrations différentes pour p espèces absorbantes, la loi de Beer-Lambert s'écrit alors :

$$A = l \cdot E \cdot C \quad \text{Équation 8}$$

Avec :

- A : matrice $m*m$ dont chaque colonne est un spectre expérimental,
- l : longueur de la cuve,
- C : matrice $p*n$ dont les colonnes contiennent les concentrations des espèces pour les différentes expériences,
- E : matrice $m*p$ dont les colonnes contiennent les spectres d'absorption des différentes espèces.

La technique d'analyse de ces données consiste tout d'abord à déterminer le nombre d'espèces absorbantes, c'est-à-dire le nombre d'équilibres de protonation ou de complexation. Le nombre d'équilibres est la dimension p manquante des matrices E et C. Compte tenu des concentrations initiales de ligand et de cation métallique ou des pH à l'équilibre, selon le cas, la matrice des concentrations est paramétrée à l'aide des constantes K_{iM} ou K_{iH} . La matrice des coefficients d'absorption molaire est calculée par une régression linéaire multiple. Les valeurs des constantes K_{iM} ou K_{iH} reproduisant le mieux les données expérimentales sont déterminées par le logiciel Hyperquad²⁸.

Chapitre 4: Etat de l'art des structures extractantes utilisées pour la séparation An(III)/Ln(III)

I) Contraintes du procédé

1°) Acide nitrique comme milieu réactionnel

Le procédé PUREX utilise l'acide nitrique (concentration de 3 à 5 mol.L⁻¹). Le choix de l'acide nitrique est basé sur ses propriétés oxydo-réductrices, acido-basiques et complexantes. En milieu acide nitrique, le contrôle de la présence ou non de l'acide nitreux, permet de maîtriser le degré d'oxydation des cations au degré d'oxydation +IV (U, Np, Pu).

Ces propriétés oxydo-réductrices modérées permettent une dissolution rapide et complète des combustibles nucléaires de type oxyde et limitent les phénomènes de corrosion des installations industrielles.

²⁸ Gans, P.; Sabatini, A.; Vacaab, A. Investigation of equilibria in solution. Determination of equilibrium constants with HYPERQUAD suite of programs. *Talanta*, **1996**, 43, 1739-1753.

De plus, l'acide nitrique est un acide moyennement fort. Une partie est dissociée en solution aqueuse et l'autre reste sous forme moléculaire. Cette propriété permet le recyclage de l'acide nitrique et ainsi une minimisation des déchets de procédé produits.

2°) Phénomène de radiolyse

Le phénomène de radiolyse est la conséquence de l'interaction entre un rayonnement et la matière. Il provoque des transformations chimiques et physiques sur les milieux irradiés. Du fait de la présence de nombreuses espèces radioactives dans le combustible irradié, le phénomène de radiolyse α , β et γ se manifeste.

Le solvant mis en œuvre dans les étapes d'extraction liquide-liquide peut-être partiellement dégradé sous l'effet des rayonnements. De plus la sensibilité à la radiolyse des molécules extractantes est un des paramètres à prendre en compte pour l'évaluation des performances de nouveaux extractants.

En plus des contraintes du milieu, les architectures élaborées pour l'extraction des An(III) doivent respecter le principe CHON afin de réduire les déchets secondaires, c'est-à-dire que les ligands composés de carbone, hydrogène, oxygène et azote sont favorisés car les produits issus de leur combustion sont peu nocifs.

II) Ligands O et S-donneurs

1°) Les ligands O-donneurs :

Les ligands *O*-donneurs possèdent de nombreuses fonctions oxygénés : les phosphates (TPB), les diamides, les malonamides (ex : le DMDOHEMA), les diglycolamides (ex : le TODGA), ...

L'oxygène possède un caractère dur ce qui donne à ces ligands de bonnes propriétés extractantes mais un manque de sélectivité vis-à-vis des actinides(III)²⁹.

a) Le DMDOHEMA :

²⁹ Dam, H. H.; Reinhoudt, D. N.; Verboom, W. *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, 36, 367-377.

Le DMDOHEMA (*N,N'*-diméthyl-*N,N'*-dioctyl-hexyléthoxy-malonamide) appartient à la famille des malonamides. C'est un ligand bidente, capable d'extraire les actinides au degré d'oxydation (III), (IV) et (V) à partir d'une phase aqueuse fortement acide ($\text{HNO}_3 \geq 3\text{M}$). C'est une base dure qui par conséquent interagit fortement avec les actinides et les lanthanides. Leur interaction est à caractère fortement électrostatique de type acide dur – base dure ce qui ne permet pas de différencier les actinides (III) des lanthanides (III).

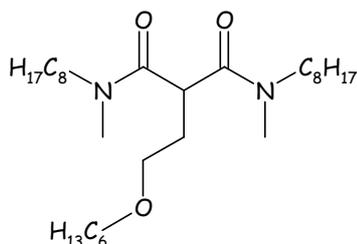


Figure 8 : Le *N,N'*-diméthyl-*N,N'*-dioctyl-hexyléthoxy-malonamide ou DMDOHEMA

Le DMDOHEMA est utilisé dans le procédé DIAMEX (DIAMide EXtraction)³⁰ pour coextraire les actinides(III) et les lanthanides(III) à partir d'un raffinat PUREX. Des essais sur effluents réels, menés au CEA de Marcoule ont montré qu'à partir d'un raffinat PUREX, 99,9% de l'américium, du curium et des lanthanides(III) peuvent être récupérés avec l'aide du DMDOHEMA.

b) Le TODGA :

Les diglycolamides sont des molécules principalement étudiées au Japon pour concurrencer les malonamides bidentes. Ils possèdent deux groupements C=O, qui les classent dans la catégorie des bases dures. L'oxygène central intervient également dans le processus de coordination, faisant de ces composés des ligands tridentes. La molécule de référence est le *N,N,N',N'*-tétraoctyldiglycolamide (TODGA).

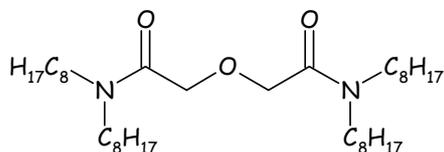


Figure 9 : Le *N,N,N',N'*-tétraoctyldiglycolamide ou TODGA.

³⁰ C. Madic, M. J. Hudson, J.-O. Liljenzin, J.-P. Glatz, R. Nannicini, A. Facchini, Z. Kolarik, R. Odoj, Recent achievements in the development of partitioning processes of minor actinides from nuclear wastes obtained in the frame of the NEWPART european programme (1996-1999). *Progress in Nuclear Energy* **2002**, 40 (3-4), 523-526.

Le TODGA est un extractant plus puissant que le DMDOHEMA mais présente des inconvénients comme une solubilité et une capacité de charge plus faible. L'affinité de cette molécule neutre vis-à-vis des actinides et des lanthanides est très bonne. Contrairement au DMDOHEMA, le TODGA extrait mieux Eu(III) que Am(III).

Le procédé TODGA, du même nom que la molécule utilisée, a été développé pour la coextraction des actinides(III) et des lanthanides(III) à partir d'un raffinat PUREX et possède les mêmes caractéristiques qu'un procédé DIAMEX.

2°) Les ligands S-donneurs :

Un des extractants les plus sélectifs des actinides(III) est le dioctylammonium *N,N*-dioctyldithiocarbamate développé par Miyasita *et al.*³¹. Il permet d'atteindre des facteurs de séparation Am(III)/Eu(III) de 30000 dans le nitrobenzène.

Un autre extractant soufré, l'acide dithiophosphinique, baptisé CYANEX 301 permet de séparer l'américium et l'euprium avec un facteur de séparation Am(III)/Eu(III) de 5900 à partir d'une phase aqueuse faiblement acide (pH = 3-4)³².

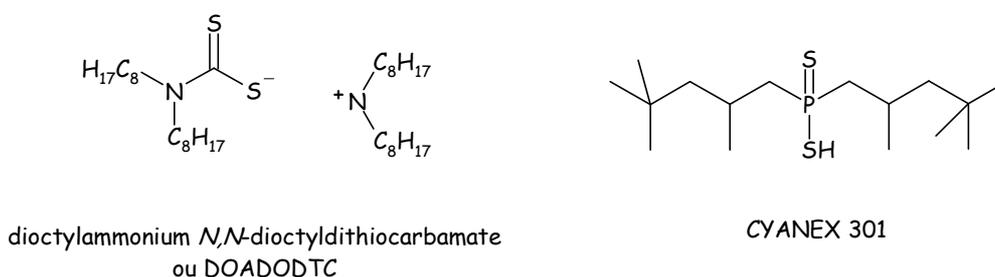


Figure 10 : Ligands S-donneurs utilisés pour séparer les An(III) des Ln(III)

Cependant, les ligands soufrés étant très sensibles à l'oxydation, leur application en procédé industriel en milieu fortement acide est compromise.

III) Ligands N-donneurs

Bien que moins sélectifs que les ligands soufrés, de nombreux ligands azotés multidentés ont été développés pour leur affinité vis-à-vis des actinides. Dans sa revue³³ Z. Kolarik

³¹ S. Miyashita, M. Yanaga, I. Satoh, H. Sugauma, Separation of Americium(III) from Europium(III) by Extraction Based on in situ Formation of Dioctylammonium Dioctyldithiocarbamate Extractant. *Journal of Nuclear Science and Technology* **2007**, 44 (2), 233-237.

³² P. Y. Cordier, C. Hill, P. Baron, C. Madic, M. J. Hudson, J. O. Liljenzin, Am(III)/Eu(III) separation at low pH using synergistic mixtures composed of carboxylic acids and neutral nitrogen polydetentate ligands. *Journal of Alloys and Compounds* **1998**, 271, 738.

résume les études effectuées sur ces ligands pour la complexation et la séparation des actinides(III) et des lanthanides(III) : les terpyridines (Tpy), les amino-*di*-pyridinyl-triazines (ADPTZ), les *tris*-pyridinyl-triazines (TPTZ), les pyridinyl-triazines (Pyr-TZ), les *bis*-triazinyl-pyridines (BTP), les *bis*-triazinyl-bipyridines (BTBP), ...

1°) Structures testées sur effluents réels

Il est vite apparu que les BTP possédaient de nombreux avantages par rapport aux autres molécules polyazotées testées. Ce sont les seules à pouvoir être utilisées sans l'aide d'un extractant acide et peuvent extraire à partir d'une solution d'acide nitrique supérieure à 1M. De plus, elles possèdent une très grande sélectivité pour les actinides(III) par rapport aux lanthanides(III) avec un facteur de séparation Am/Eu supérieur à 100.

Certaines structures, notamment celles possédant des chaînes alkyles en position 5 et 6 des triazines latérales ont montré des résultats remarquables en termes de performance d'extraction et de sélectivité vis-à-vis des actinides mineurs. Pour une concentration de 0,04M de *n*Pr-BTP dans le kérosène ou le *n*-octanol, le coefficient de distribution de l'américium(III) est de 13 pour $[HNO_3] = 1M$ et le facteur de séparation Am(III)/Eu(III) est de 130^{34, 35}.

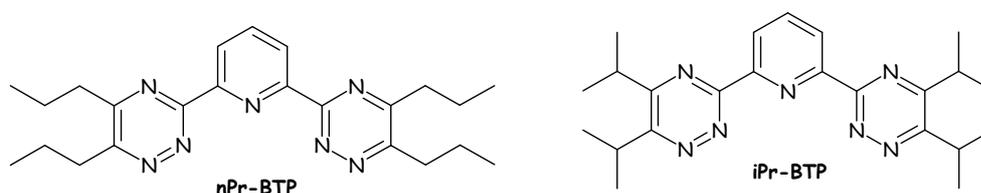


Figure 11 : Analogues de BPT testés sur effluents réels

Toutefois, lors des essais de démonstration sur effluents réels de haute activité, ces molécules se sont avérées présenter certaines difficultés, empêchant leur exploitation industrielle. En effet, elles sont très sensibles à l'hydrolyse acide et à la radiolyse car elles possèdent des carbones non substitués en position α des triazines. Des études de vieillissement ont démontré que la dégradation de telles structures provient en grande partie de l'oxydation des carbones en position benzylique³⁶. En effet, la première étape de l'hydrolyse est l'attaque du CH_2 en position benzylique avec formation d'un composé nitro

³³ Kolarik Z., Complexation and Separation of Lanthanides(III) and Actinides(III) by Heterocyclic N-Donors in Solutions. *Chemical Reviews* **2008**, 108 (10), 4208-4252.

³⁴ Kolarik, Z.; Müllich, U.; Gassner, F. Selective extraction of Am(III) over Eu(III) by 2,6-ditriazol- and 2,6-ditriazinylpyridines, *Solv. Ion. Exch.*, **1999**, 17, 23-32.

³⁵ Kolarik, Z.; Müllich, U.; Gassner, F. Extraction of Am(III) and Eu(III) nitrates by 2,6-di(5,6-dipropyl-[1,2,4]triazine-3-yl)pyridine, *Solv. Ion. Exch.*, **1999**, 17, 1155-1170.

³⁶ Hill, C.; Guillaneux, D.; Berthon, L.; Madic, C. *J. Nucl. Techn.*, **2002**, 3, 309-312.

qui est converti en alcool puis cétone³³. De plus, certaines BTP possèdent des cinétiques d'extraction ou de dés extraction trop lentes pour être mises en œuvre en contacteurs continus.

De nouvelles structures comportant 4 noyaux polyhétérocycliques ont été élaborées plus récemment. La CyMe₄BTBP a donné de très bons résultats d'extraction et de séparation³⁷. En extraction, pour une concentration de CyMe₄BTBP de 0,01M, en présence de DMODHEMA à 0,25M, un coefficient de distribution de l'ordre 10 est obtenu pour l'américium(III) et le facteur de séparation Am(III)/Eu(III) est d'environ 120.

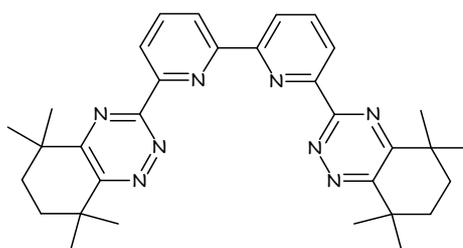


Figure 12 : CyMe₄BTBP

Cependant, même si l'essai de séparation An(III)/Ln(III) sur effluent de haute activité à été concluant³⁸, beaucoup d'incertitudes demeurent avant d'envisager un développement industriel.

2°) Etudes sur la compréhension de la complexation et de la sélectivité des BTP :

Des recherches sur les complexes de lanthanides(III) avec les BTP ont montré que leur géométrie et leurs propriétés conformationnelles sont des facteurs déterminants³⁹. De nombreuses études théoriques ont tenté de comprendre le processus qui explique la grande sélectivité des dérivés BTP vis-à-vis des actinides(III)^{40, 41}.

³⁷ Geist, A.; Hill, C.; Modolo, G.; Foreman, M.R.St.J., Weigl, M., Gompper, K.; Hudson, M.J. *Solv. Extr. Ion Exch.*, **2006**, *24*, 463-483.

³⁸ Magnusson, D.; Christiansen, B.; Foreman, M. R. S., Geist, A., Glatz, J. P.; Malmbeck, R.; Modolo, G.; Serrano-Purroy, D.; Sorel, C. Demonstration of a Sanex process in centrifugal contactors using the CyMe₄BTBP molecule on genuine fuel solution, *Solv. Extr. Ion Exch.*, **2009**, *27*, 97-106.

³⁹ Ionova, G.; Rabbe, C.; Guillaumont, R.; Ionov, S.; Madic, C.; Krpa, J.-C.; Guillauneux, D. *New J. Chem.*, **2002**, *26*, 234-242.

⁴⁰ Drew, M. G. B.; Hudson, M. J.; Youngs, T. G.A.; *J. Alloys Comp.*, **2004**, *374*, 408-415.

⁴¹ Miguiriditchian, M.; Guillauneux, D.; Guillaumont, D.; Moisy, P.; Madic, C.; Jensen, M. P.; Nash, K. L. *Inorg. Chem.*, **2005**, *44*, 1404-1412.

a) Protonation et complexation des BT(B)P

La protonation totale d'une molécule aromatique polyazotée, c'est-à-dire la fixation d'un proton sur chaque atome d'azote n'est que rarement observée, probablement en raison d'une distribution de charge défavorable résultant de la proximité des atomes d'azote. Dans le cas des BTP, la localisation des mono- et diprotonation ainsi que leurs conformations ont été déterminées par des calculs de mécanique quantique⁴². Il est apparu que l'azote de la pyridine était protoné dans le cas d'une BTP monoprotonée et que c'étaient les azotes en position 1 des triazines qui étaient protonés pour une BTP diprotonée.

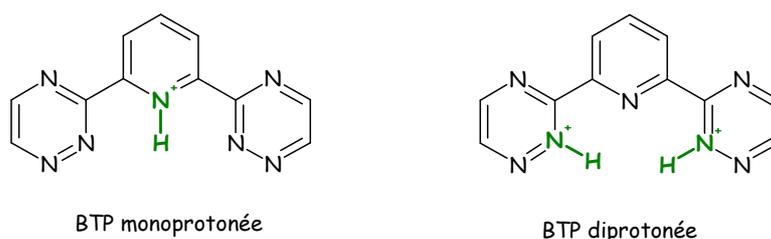


Figure 13 : Conformation stable de la BTP mono- et diprotonée en solution aqueuse

La libre rotation autour des liaisons intercycles et l'enchaînement NCCNCCN confèrent aux ligands azotés polydents la possibilité de former une cavité où les métaux viennent se fixer. Dans le cas des BTP, différentes études cristallographiques, RMN et théoriques ont montré que l'azote triazinique 2 et l'azote pyridinique étaient impliqués dans la complexation. Des complexes métal-ligand de type [ML] et [ML₃] sont principalement formés^{43,44}.

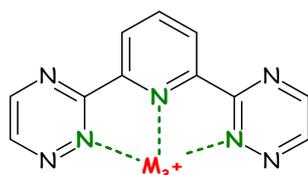


Figure 14 : complexation d'un métal(III) par la BTP

Une symétrie d'axe D_3 à été démontrée pour des complexes de BTP-4Me, *n*Pr-BTP et *i*Pr-BTP avec l'euporium(III)⁴⁵.

⁴² Kolarik, Z.; Müllich, U.; Gassner, F. *Solvent Extr. Ion Exch.* **1999**, *17*, 1155-1170.

⁴³ Boucher, C.; Drew, M.G.B.; Giddings, P.; Harwood, L.M.; Iveson, P.B.; Madic, C. *Inorg. Chem. Commun.* **2002**, *5*, 596-599.

⁴⁴ Drew, M.G.B.; Guillauneux, D.; Hudson, M.J.; Iveson, P.B.; Russel, M.L.; Madic, C. *Inorg. Chem. Commun.* **2001**, *4*, 12-15.

⁴⁵ Iveson, P. B.; Rivière, C.; Guillauneux, D.; Niederlich, M.; Thuéry, P.; Epheritkine, M.; Madic, C. *Chem. Comm.*, **2001**, 1512.

Pour les BTBP, des complexes de types [1:1] sont majoritaires avec les lanthanides(III)⁴⁶.

b) Sélectivité des BTP

Il n'a pas été démontré clairement que la capacité des BTP à former des complexes 1:3 est due à l'absence de liaisons hydrogène dans les complexes ou aux propriétés électroniques⁴⁷. Les charges positives de Mulliken sur les atomes de la pyridine, comparées aux charges négatives des triazines latérales, ne sont pas le facteur prépondérant pour la sélectivité An(III)/Ln(III). Les facteurs stériques jouent également un rôle important. Les liaisons N-An sont plus courtes que les liaisons N-Ln se qui renforce la stabilité des complexes.

c) Conformation des molécules

Des calculs de mécanique quantique ont permis de déterminer les énergies de conformation dans l'ordre suivant : *trans-trans* < *cis-trans* < *cis-cis*. La conformation *trans-trans* est donc la plus stable⁴⁸.

Pour les BTBP, la conformation *trans-trans* possède la plus faible énergie dans laquelle l'atome d'azote des pyridines et l'atome d'azote N₂ des triazines se trouvent en position *trans*⁴⁶.

d) Etudes sur l'influence des substituants

En 2006, Guillaumont a rapporté les résultats de travaux théoriques orientés sur les effets des substituants sur les triazines des BTP pour la liaison métal-ligand⁴⁹.

⁴⁶ Foreman, M. R. St J.; Hudson, M. J.; Drew, M. G. B.; Hill, C.; Madic, C. *Dalton Trans.*, **2006**, 1645-1653.

⁴⁷ Drew, M. G. B.; Hill, C.; Hudson, M. J.; Iverson, P. B.; Madic, C.; Marken F.; Youngs, T. G. A. *Dalton Trans.*, **2004**, 244.

⁴⁸ Hudson, M. J.; Boucher, C. E.; Braekers, D.; Desreux, J. F.; Drew, M. G. B.; Foreman, M. R. St J.; Harwood, L. M.; Hill, C.; Madic, C.; Marken, F.; Youngs, T. G. A. *New J. Chem.*, **2006**, 30, 1171.

⁴⁹ Guillaumont, D. *J. Mol. Struct.*, **2006**, 771, 105-110.

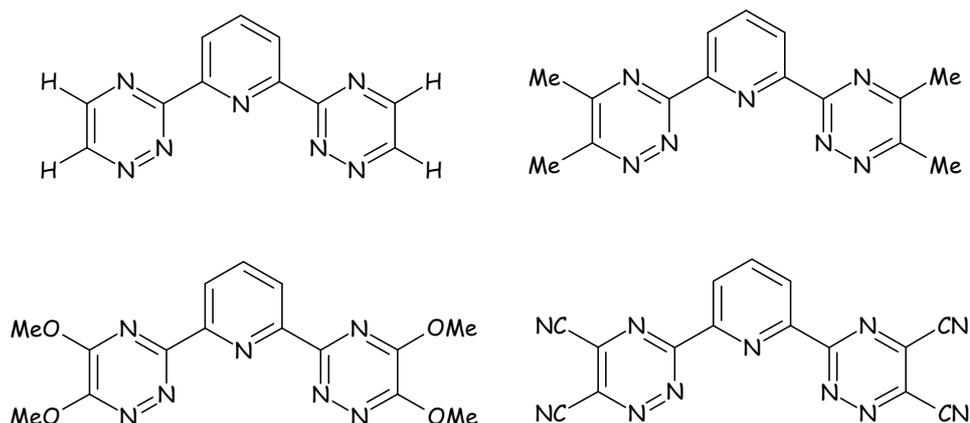


Figure 15 : Dérivés BTP étudiés par D. Guillaumont⁴⁹

Parmi les BTP étudiées, pour l'américium(III) et le curium(III), il semble que la présence des substituants sur les triazines latérales n'influence que légèrement la différence entre les distantes An(III)-L et Ln(III)-L. Cependant, la présence d'un groupement électro-donneur ou électro-attracteur n'a d'effet que sur les atomes d'azote des triazines (N_1).

Ces observations vont dans le sens où l'enrichissement en électrons de l'atome d'azote pyridinique contribuerait également à réduire la distance métal-ligand. Ce renforcement pourrait être induit par la présence de groupements électro-donneurs en position 4 de la pyridine et aurait pour conséquence d'accroître la participation du doublet de l'atome d'azote pyridinique dans le mécanisme de complexation.

Récemment, Geist⁵⁰ a réalisé une étude sur l'influence d'un groupement sur la pyridine centrale de la BTP.

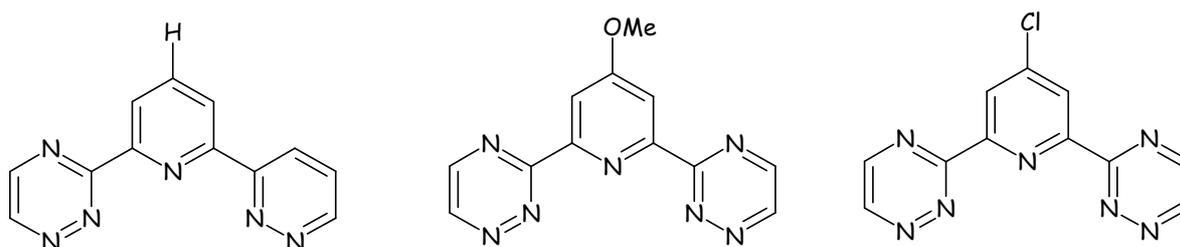


Figure 16 : Dérivés BTP étudiés par Geist⁵⁰

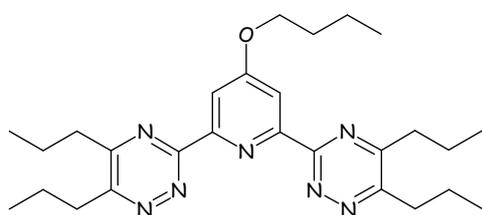
A partir d'études de spéciation par spectrofluorimétrie laser à résolution temporelle (SLRT), il a déterminé les constantes de complexation de l'Eu (III) et du Cm (III) pour des complexes de stœchiométrie 1:3. Pour l'euprium, le groupement donneur –OMe augmente la stabilité du complexe alors que le groupement attracteur –Cl diminue la stabilité de celui-ci.

⁵⁰ Banik, N. L.; Denecke, M. A.; Geist, A.; Panak, P.J.; Modolo, G.; Mülliche, U.; Trumm, S. Separation of long-lived minor actinides, *Annual Report*, **2008**, Institute for Nuclear Waste Disposal, Karlsruhe Institute of Technology, p. 1-5.

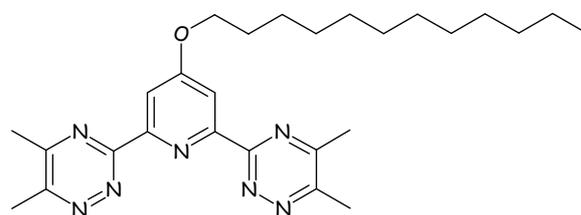
En revanche, pour le curium, il n'y a quasiment pas d'effet de ces deux substituants sur la stabilité du complexe. Les résultats obtenus sont confirmés par l'extraction liquide-liquide. En effet, les D_{Am} et D_{Eu} sont supérieurs avec la 4-MeO-BTP et inférieurs avec 4ClBTP à ceux de la BTP.

e) Structures étudiées à l'ICOA

Lors d'études précédentes menées au laboratoire par N. Leconte⁵¹, des BTP possédant des groupements alkoxy sur la pyridine centrale ont été synthétisées. En effet, dans le but d'assurer aux ligands de bonnes performances d'extraction, l'introduction de chaînes grasses ainsi qu'un atome d'oxygène sur la pyridine centrale a été envisagée.



2,6-bis(5,6-di-*n*-propyl-[1,2,4]-triazin-3-yl)-4-butyloxy pyridine
ou 4OBu-BTP-4nPr



2,6-bis(5,6-di-*n*-diméthyl-[1,2,4]-triazin-3-yl)-4-dodécyloxy pyridine
ou 4OC₁₂-BTP-4Me

Figure 17 : alkoxy-BTP testées par N. Leconte

Ces molécules possèdent un facteur de séparation intéressant mais une extraction faible. La chaîne alkoxy sur la pyridine centrale ne défavorise pas la sélectivité car le facteur de séparation reste compris entre 50 et 100. Toutefois ces molécules extraient très faiblement ($D_M < 1$).

⁵¹ Leconte, N. « Synthèse et caractérisation de molécules polyhétérocycliques azotées pour la complexation des cations métalliques polluants », *Thèse de doctorat*, Université d'Orléans, **2007**.

Chapitre 5: Choix des molécules extractantes synthétisées dans la thèse

Les différentes études de laboratoire et les essais de démonstration menés avec les BT(B)P sur effluents de haute activité ont conduit à des résultats prometteurs. Pourtant, de nombreux paramètres n'ont pas encore été compris et des problèmes persistent empêchant d'utiliser ces molécules dans un procédé. Les recherches menées actuellement sur la structure de ces molécules s'articulent donc autour des problématiques suivantes :

- Les molécules sont sensibles à la dégradation dans le milieu nitrique : les phénomènes d'hydrolyse et de radiolyse conduisent à une dégradation de la molécule. La solution serait d'avoir des groupements non oxydables en position benzylique des triazines.
- L'influence de la nature et de la place des substituants sur la BT(B)P n'est pas réellement connue. On sait que les chaînes grasses augmentent la lipophilie de la molécule et favorisent l'extraction.
- Des structures rigidifiées empêchant la rotation des cycles triaziniques, permettraient peut-être d'obtenir une plus grande sélectivité et des molécules moins sensibles au milieu acide.

Ainsi, en tenant compte de toutes les observations précédentes, trois familles de molécules ont été synthétisées : il s'agit de BTP lipophiles, de BTP hydrophiles et des BPBT.

La notion de lipophilie et d'hydrophilie peut être corrélée au nombre d'atomes de carbone par rapport au nombre d'atomes d'azote dans la molécule. Plus le nombre d'atomes de carbone sera important plus la molécule sera considérée comme lipophile en extraction liquide-liquide. Toutefois, une molécule n'est jamais totalement lipophile, ni totalement hydrophile. Ainsi les notions de lipophilie et d'hydrophilie sont difficilement quantifiables par des approches moléculaires. En effet, un extractant présente généralement des propriétés amphiphiles, c'est-à-dire qu'il peut être à la fois lipophile et hydrophile. Cette propriété est très importante dans le mécanisme d'extraction car l'ion interagit avec l'extractant pour l'amener en phase organique (extraction) soit en phase aqueuse (desextraction).

I) Molécules lipophiles

La synthèse de BTP lipophiles a été envisagée pour extraire sélectivement les actinides(III) en phase organique. Elles possèdent des hétéroatomes ou des carbones quaternaires sur les triazines latérales afin de limiter les problèmes d'hydrolyse et de radiolyse.

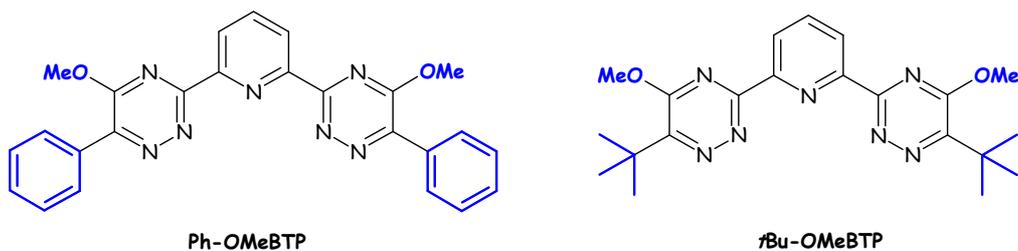


Figure 18 : BTP lipophiles

II) Molécules hydrophiles

Des BTP hydrophiles pour dés-extraire sélectivement les actinides(III) ont également été envisagés. Le but est l'étude de l'influence du groupement méthoxy en position 4 de la pyridine. Un motif simple sur les triazines, méthyle, permettra de comprendre les résultats d'extraction obtenus lors des travaux précédents⁵¹ sur des BTP possédant des groupements alkoxy en position 4 de la pyridine.

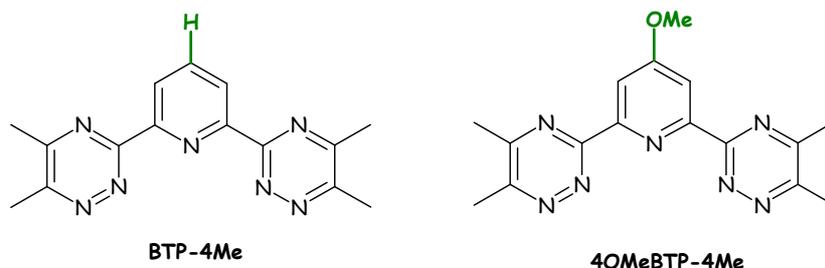
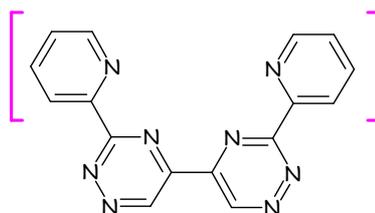


Figure 19 : BTP hydrophiles

III) Nouvelles molécules

Enfin, la synthèse d'une nouvelle famille de molécules, les bis(3-pyridin-2-yl)-bis([1,2,4]-triazine) ou BPBT a été explorée. Elles possèdent un enchaînement pyridine-triazine-triazine-pyridine, inverse des BTBP et n'ont jamais été synthétisées ni évaluées en extraction liquide-liquide. L'étude sera réalisée sur l'influence des substitutions sur les pyridines.



Substituées ou non sur les pyridines

Figure 20 : BPBT

Partie 2 :

Synthèse des molécules extractantes

Dans cette partie, la synthèse des molécules extractantes va être présentée, par type de molécules. La première famille concerne les ligands BTP ou 2,6-bis([1,2,4]triazin-3-yl)pyridines comportant une pyridine centrale et deux triazines latérales. La deuxième famille concerne les ligands BTBP ou bis-([1,2,4]triazin-3-yl)-pyridines). Elle comporte un enchaînement triazine-pyridine-pyridine-triazine. Enfin la troisième famille concerne les ligands BPBT ou bis(3-(pyridin-2-yl)-[1,2,4]-triazines) qui possèdent un enchaînement pyridine-triazine-triazine-pyridine inverse par rapport aux BTBP. Pour ces trois familles, la stratégie de synthèse consiste essentiellement à générer le noyau triazinique au cours de la synthèse. Une dernière partie présentera le début des travaux pour synthétiser les BPBT par couplage pallado-catalysé en créant la liaison pyridine-triazine.

Chapitre 1: Synthèse des BTP

Dans ce chapitre, la synthèse des BTP hydrophiles (c'est-à-dire possédant des chaînes alkyles courtes donnant à la molécule un caractère plus hydrophile en extraction liquide-liquide), substituées sur la pyridine centrale sera d'abord présentée, puis dans une seconde partie sera exposée, la synthèse de BPT possédant différents groupements alkyles, plus lipophiles en position 5 et 6 des triazines.

I) Analyse rétrosynthétique et étude de la littérature :

1°) Bilan rétrosynthétique

La méthode la plus couramment employée pour former le motif BTP consiste à construire les deux cycles triaziniques latéraux à partir de la pyridine centrale doublement fonctionnalisée.

Le schéma rétrosynthétique suivant est envisagé pour synthétiser les BTP souhaitées.

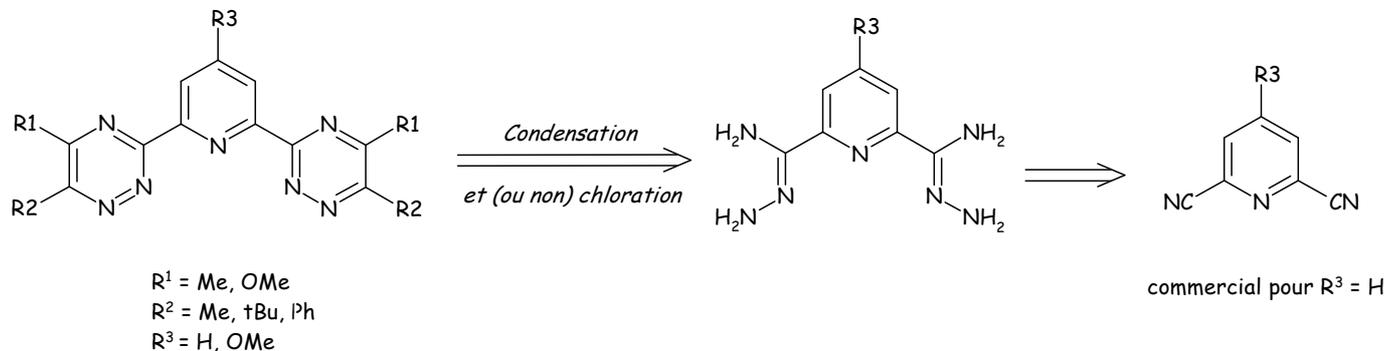


Schéma 2

Pour les BTP dissymétriques, une condensation avec une molécule dissymétrique va permettre d'introduire un premier groupement sur les triazines. L'intermédiaire triazinone, une fois chloré, permettra d'introduire le deuxième groupement par substitution nucléophile aromatique, comme décrit dans le schéma suivant.

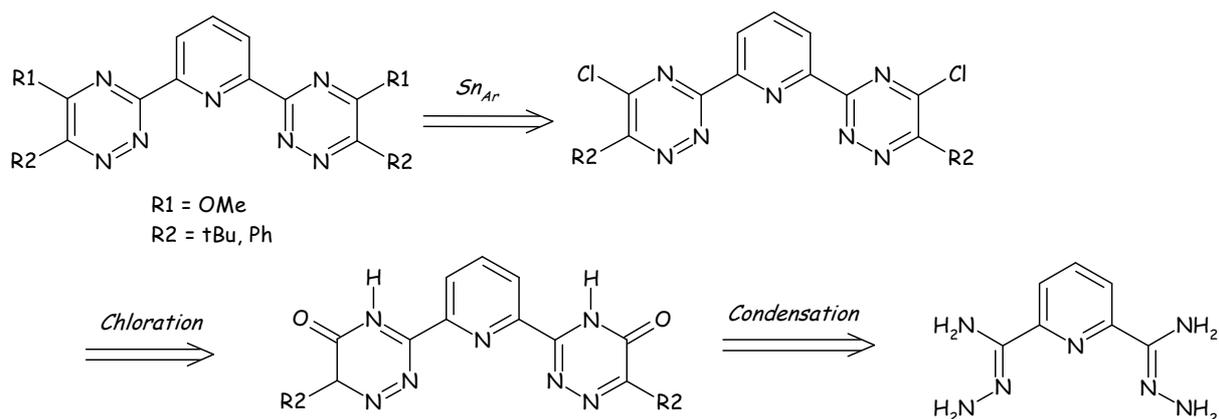


Schéma 3

2°) Formation du noyau 1,2,4 triazinique

Pour former le noyau 1,2,4-triazinique, la méthode la plus employée est la préparation d'une amidrazone judicieusement choisie à partir d'un nitrile, suivie de sa condensation avec le glyoxal⁵². Ainsi, l'addition d'hydrate d'hydrazine sur la 2,6-dicyanopyridine commerciale conduit à la 2,6-biscarbamidrazone-pyridine avec un rendement de 87% (Schéma 2)⁵³. Après détrimérisation par chauffage⁵⁴, le glyoxal est condensé sur l'amidrazone dans le méthanol pendant trois heures à température ambiante, ce qui permet d'isoler la BTP avec un rendement de 67% (Schéma 2)⁵⁵.

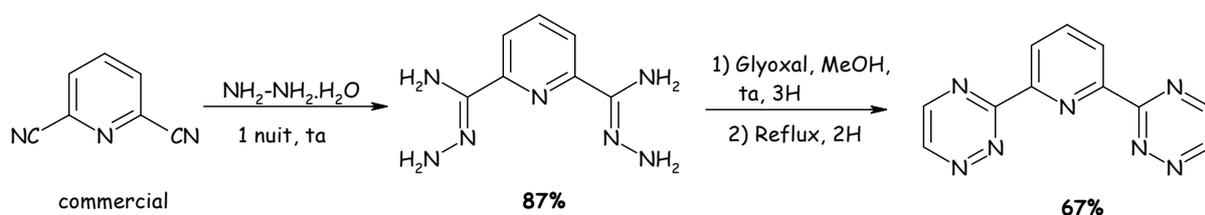


Schéma 4

L'emploi de glyoxal aqueux a également été rapporté pour la synthèse de la 3-(2-pyridyl)-[1,2,4]-triazine (Schéma 5)⁵⁶.

⁵² (a) Neunhoeffer, H.; "1,2,4-Triazines" in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry I* (Eds : Katritzky, A. R.; Rees, C. W.), Pergamon Press, Oxford, **1984**, vol. 3, 385-456. (b) Neunhoeffer, H.; "1,2,4-Triazines" in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II* (Eds : Katritzky, A. R.; Rees, C. W.), Pergamon Press, Oxford, **1996**, vol. 6, 507-574.

⁵³ Case, F. H. *J. Heterocycl. Chem.*, **1971**, 8, 1043-1046.

⁵⁴ (a) Neunhoeffer, H.; Weischedel, F. *Liebigs Ann. Chem.*, **1971**, 16-23. (b) Case, F. H. *J. Heterocycl. Chem.*, **1970**, 7, 1001-1005.

⁵⁵ Sauer, J.; Heldemann, D. K.; Pabst, G. R. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 313-321.

⁵⁶ Hage, R.; Prins, R.; Haasnoot, J. G.; Reedijk, J. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1987**, 1389-1395.

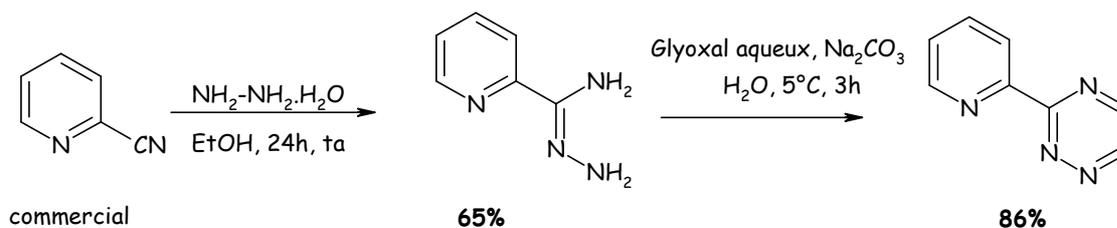


Schéma 5

Dans un premier temps, la 2-carbamidrazonopyridine est préparée par addition nucléophile de l'hydrazine sur la 2-cyanopyridine commerciale avec un rendement de 65%⁵⁷. Dans l'étape suivante, en essayant de condenser 1,1 équivalents de glyoxal monomère (gaz nocif et difficilement manipulable), la dégradation du dérivé pyridinique est observée⁵⁶. Finalement, l'utilisation de 1,2 équivalents de glyoxal aqueux (40% dans l'eau) a permis d'obtenir la pyridinyltriazine désirée avec un rendement de 86%.

3°) Substitution identique des [1,2,4]-triazines en position 5 et 6

Différentes conditions sont décrites dans la littérature pour la condensation entre la 2,6-biscarbamidrazone pyridine et les différentes dicétones nécessaires pour avoir les substitutions recherchées (Tableau 4 : Conditions de formation des 2,6-bis(5,6-dialkyl-[1,2,4]-triazin-3-yl)-pyridines).

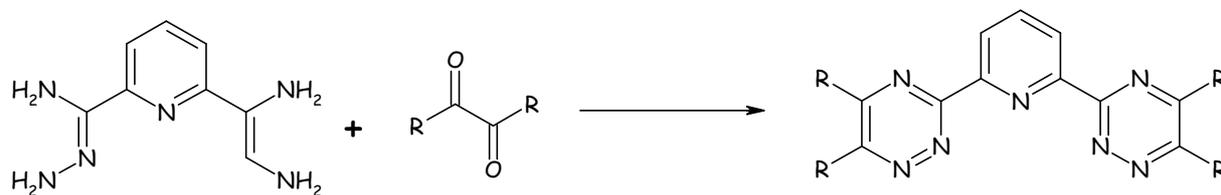


Schéma 6

⁵⁷ Case, F. H. *J. Org. Chem.*, **1965**, 30, 931-933.

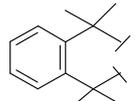
R	Conditions	Produit	Rendement	Référence
Me	NEt ₃ , THF, reflux, 2-3h	MeBTP	55%	53
Et		EtBTP	69%	53
<i>n</i> -Pr	MgSO ₄ , DCM, reflux	<i>n</i> Pr-BTP	81%	44
<i>i</i> -Pr		<i>i</i> Pr-BTP	42%	48
		MeCyBTP	100%	48
		PhCyBTP	100%	48

Tableau 4 : Conditions de formation des 2,6-bis(5,6-dialkyl-[1,2,4]-triazin-3-yl)-pyridines

4°) Disubstitution des [1,2,4]-triazines en position 5 et 6

Une voie d'accès aux triazines différemment substituées est décrite par Cirstescu⁵⁸. Dans l'acide acétique, l'oxomalonate de diéthyle réagit avec le thiosemicarbazide pour donner un produit unique, le 3-méthylthio-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazinyl-6-carboxylate d'éthyle. En présence d'hydrogénocarbonate de sodium et d'eau, deux isomères sont obtenus.

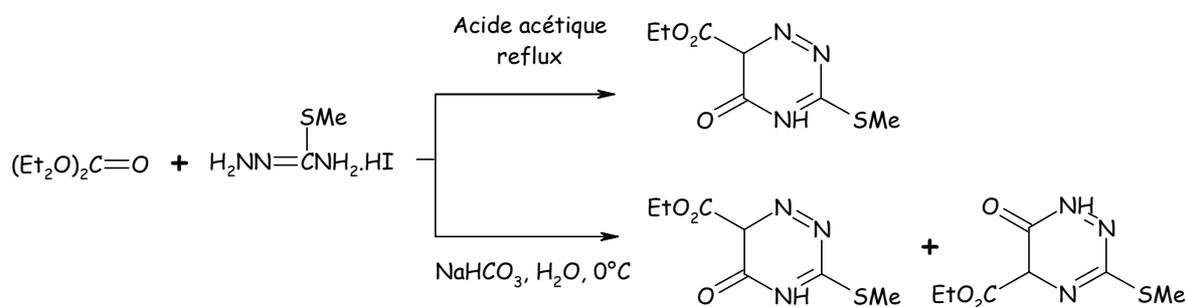


Schéma 7

Par la suite, la triazinone obtenue est mise en présence de chlorure de thionyle afin de former l'intermédiaire chloré⁵⁹.

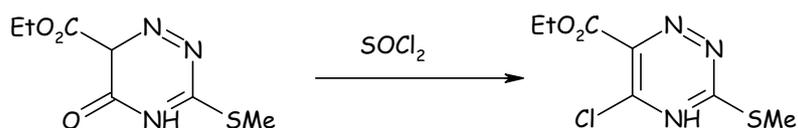


Schéma 8

⁵⁸ Cirstescu, C. *Rev. Roumaine, Chim.*, **1970**, *15*, 1409.

⁵⁹ Pesson, M.; Antoine, M.; Benichon, J. L.; De Lajudie, P.; Horvath, E.; Leriche, B.; Patte, S. *Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther.*, **1980**, *15*, 269.

Une substitution nucléophile aromatique est envisageable sur les chloro-triazines pour obtenir les entités souhaitées.

II) Synthèse des BTP hydrophiles

Les synthèses des BPT-4Me et 4-MeOBTP-4Me sont décrites dans cette partie. Le but est l'étude de l'influence du groupement méthoxy en position 4 de la pyridine. Le motif ne comportant que des groupements méthyles sur les triazines, permettra de comprendre les résultats d'extraction obtenus lors de la thèse de N. Leconte⁵¹ sur des BTP possédant des groupements alkoxy en position 4 de la pyridine.

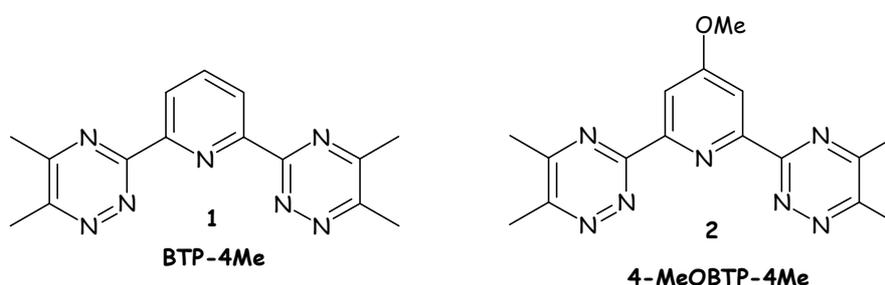


Figure 21

1°) Synthèse de la 2,6-bis-(5,6-diméthyl-[1,2,4]-triazin-3,yl)-pyridine (BTP-4Me)

La 2,6-biscarbamidrazone-pyridine **3** est obtenue avec un rendement quantitatif par addition de d'hydrazine hydrate sur la 2,6-dicyanopyridine commerciale pendant une nuit à température ambiante⁵³.

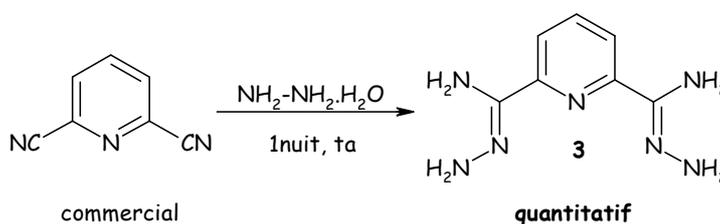


Schéma 9

La pyridine-2,6-biscarbamidrazone est alors condensée avec la 2,3-butanedione dans les conditions décrites par Hage⁶⁰ à savoir dans le THF en présence de 1,18 équivalents de

⁶⁰ Hage, R.; Prins, R.; Haasnoot, J. G.; Reedijk, J. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1987**, 1389-1395.

triéthylamine par rapport à la pyridine-2,6-biscarbamidrazone. La 2,6-bis-(5,6-diméthyl-[1,2,4]-triazin-3-yl)-pyridine **1** est ainsi obtenue avec un rendement de 83%.

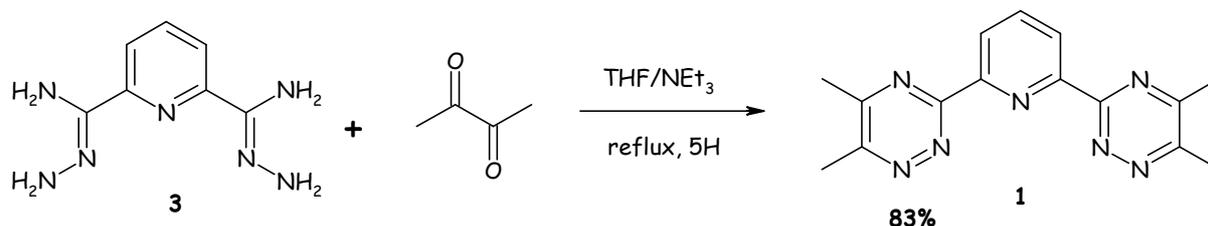


Schéma 10

La BTP-4Me est aisément obtenue en deux étapes à partir de la 2,6-dicyanopyridine commerciale avec un bon rendement global de 83%.

2°) Synthèse de la 2,6-bis-(5,6-diméthyl-1,2,4-triazin-3-yl)-4-méthoxy-pyridine (4-MeOBTP-4Me)

a) Rétrosynthèse

Selon le schéma de rétrosynthèse décrit précédemment (Schéma 2), la synthèse de la 4-MeOBTP-4Me implique l'utilisation de la 4-méthoxy-2,6-dicyanopyridine **4**. Dans la littérature, cette pyridine, décrite par Wangenen⁶¹, est obtenue, en 4 étapes à partir de l'acide chélidamique commercial.

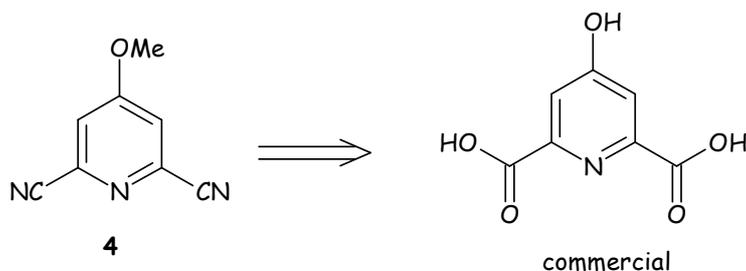


Schéma 11

b) Synthèse de la 2,6-bis-(5,6-diméthyl-1,2,4-triazin-3-yl)-4-méthoxy-pyridine

L'équipe de Wangenen décrit la réaction d'estérification de l'acide chélidamique monohydrate dans l'éthanol en présence de deux équivalents d'une solution d'acide chlorhydrique 1M dans l'éther diéthylique⁶¹. Pour notre part, une quantité catalytique d'acide sulfurique a suffi pour former la 2,6-diéthoxycarbonyl-4-hydroxy-pyridine avec un rendement de 95% (Schéma 12).

⁶¹ Wangenen, B. V.; Stormann, T. M.; Moe, S. T.; Sheehan, S. M.; McLeod, D. A.; Smith, D. L.; Isaac, M. B.; Slassi, A. *Brevet US20030055085* **2003**, 124 p.

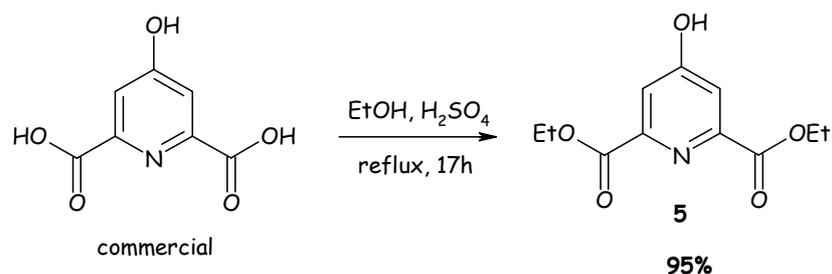


Schéma 12

L'étape de *O*-méthylation est ensuite réalisée en utilisant un excès de carbonate de potassium⁶². La réaction de la 2,6-diéthoxycarbonyl-4-hydroxy-pyridine **5** avec l'iodométhane, au reflux de l'acétonitrile, permet d'isoler la 2,6-diéthoxycarbonyl-4-méthoxypyridine avec un rendement de 88%.

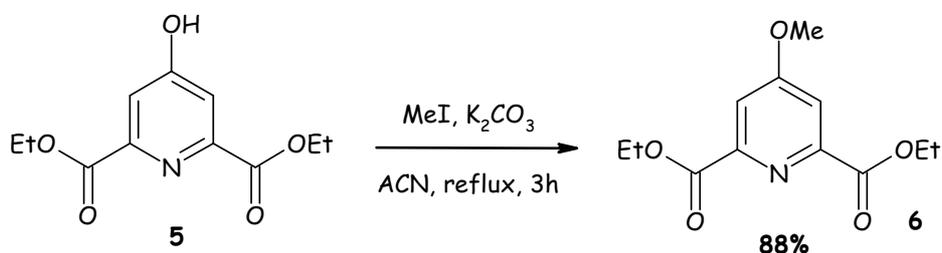


Schéma 13

L'aminolyse des deux fonctions ester est réalisée dans le méthanol avec un large excès d'ammoniac concentré d'après les conditions décrites par Wagenen⁶¹. La 2,6-dicarboxamido-4-méthoxypyridine **7** est obtenue avec un rendement de 84%.

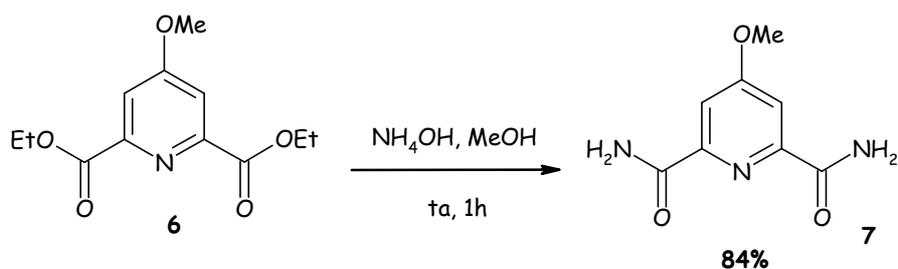


Schéma 14

Enfin, selon la procédure décrite^{61, 63}, l'action de l'anhydride trifluoroacétique sur le diamide, dans le dichlorométhane et présence de pyridine, conduit au produit de déshydratation, la 2,6-dicyano-4-méthoxypyridine **4**, avec un rendement de 81%.

⁶² Kelly, T. R.; Lang, F. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 4623-4633.

⁶³ Mercier, D.; Leconte, N.; Méthivier, C.; Suzenet, F.; Guillaumet, G.; Wuillaume, A.; Pradier, C. M. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2010**, *12*, 6099-6106.

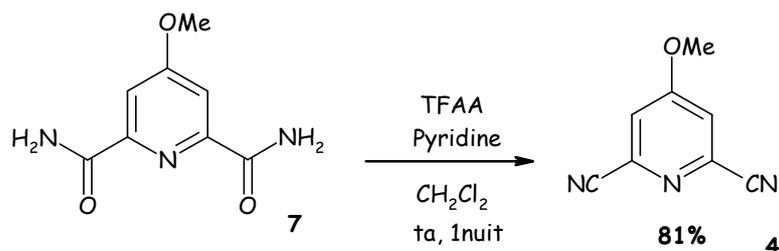


Schéma 15

Comme décrit précédemment (Partie 2 :Chapitre 1:I)2°) : Formation du noyau 1,2,4 triazinique), la 4-méthoxy-2,6-dicyanopyridine réagit avec l'hydrazine monohydrate dans l'éthanol⁶⁰ pour donner la 2,6-biscarbamidrazone-4-méthoxypyridine **8** avec un rendement de 95%.

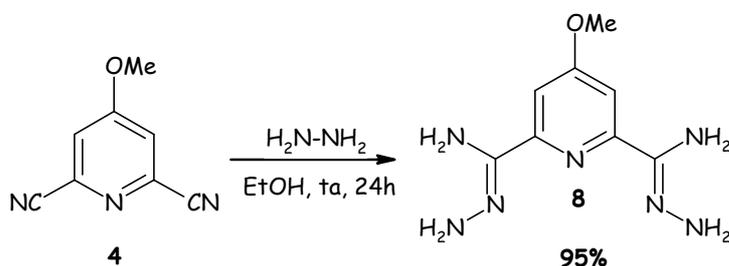


Schéma 16

Dans l'étape finale, le noyau triazinique est formé par condensation avec la 2,3-butanedione en présence de triéthylamine dans le THF à reflux⁶⁴. La 4-MeOBTP-4Me est ainsi obtenue avec un rendement de 88%.

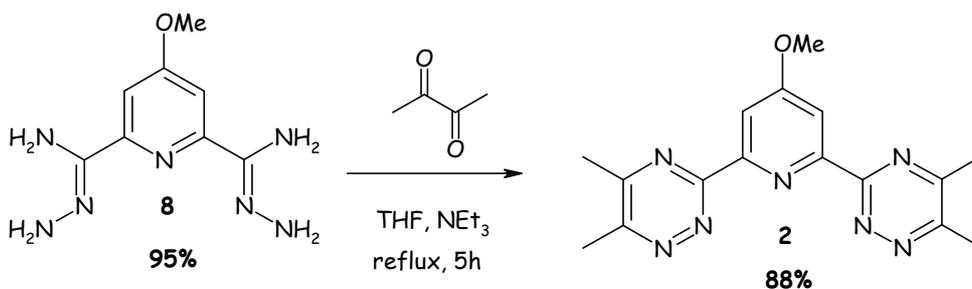


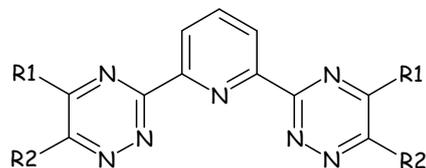
Schéma 17

Les BTP-4Me et 4-MeOBTP-4Me ont été synthétisées rapidement avec de bons rendements globaux 83% en deux étapes pour la BTP-4Me et 47% en 6 étapes pour la 4-MeOBTP-4Me. Leur synthèse est relativement facile de mise en œuvre ce qui renforce le potentiel de ces molécules dans l'application d'un procédé à visée industrielle.

⁶⁴ Drew, M. G. B.; Foreman, M. R. St. J.; Geist, A.; Hudson, M. J.; Marken, F.; Norman, V.; Weigl, M. *Polyhedron* **2006**, 25, 888-900.

III) Synthèse de BTP lipophiles

Dans cette partie est décrite la synthèse de BTP possédant des groupements non oxydables c'est-à-dire des hétéroatomes ou des carbones quaternaires en position benzylique des triazines.



R1 = OMe, tBu

R2 = Ph, tBu

Figure 22

1°) Synthèse de la di-*t*-butyl BTP

La di-*t*-butyl-BTP ne possède que des carbones quaternaires en α des triazines. La stratégie de synthèse envisagée pour obtenir cette BTP est la même que celle utilisée précédemment.

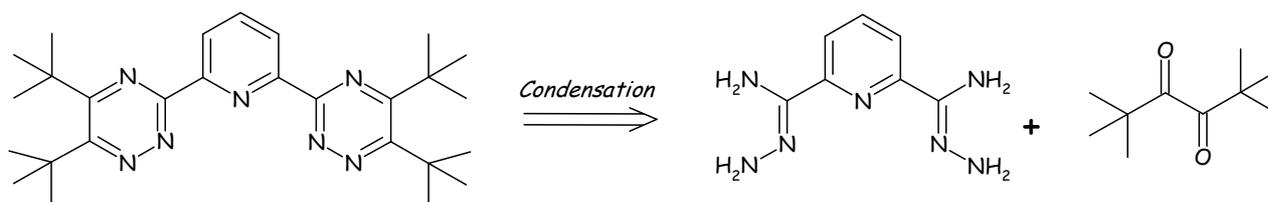


Schéma 18

La synthèse de la di-*t*-butyl dicétone est décrite par Olah et Wu⁶⁵. La méthode mise en œuvre en "one pot" permet l'accès à des dicétones symétriques à partir de leurs esters correspondants avec des rendements satisfaisants. Cette approche est basée sur la formation du diénolate de sodium *via* une réaction entre deux entités esters en présence de copeaux de sodium. Le diénolate est oxydé par du chlorure de thionyle pour obtenir la 1,2-dicétone voulue.

Ces conditions sont appliquées au triméthylacétate d'éthyle ce qui permet d'isoler la di-*t*-butyl-dicétone avec un rendement de 21%.

⁶⁵ G. A. Olah, A. H. Wu *Synthesis* **1991**, 1177-1179

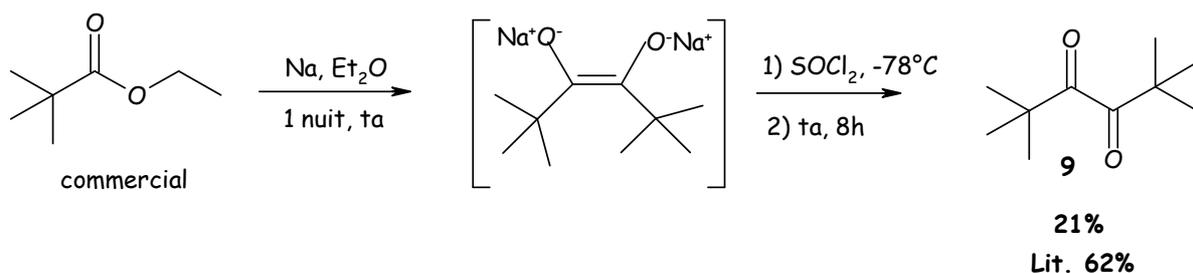


Schéma 19

Une série de condensations entre la pyridine 2,6-biscarbamidrazone pyridine **3** et la di-*t*-butyl dicétone a été réalisée par F.A. Alphonse⁶⁶ sans résultat positif (Tableau 5, entrées **1** à **4**). Un essai dans les conditions décrites par Hage⁶⁰ (THF/NEt₃) déjà utilisées pour la synthèse des BTP-4Me et 4-MeOBTP-4Me a été tenté (entrée **5**).

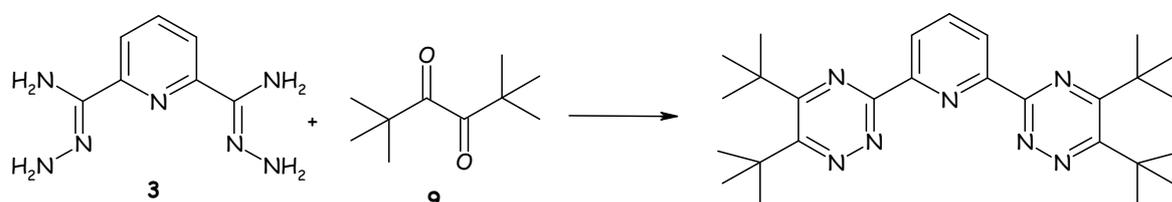


Schéma 20

Le tableau suivant regroupe les résultats obtenus pour cette condensation

Entrée	Solvant, base	Temps, température	Observations
1	Ethanol	80°C, 16h	Produit départ (qt.)
2	H ₂ O/THF, Na ₂ CO ₃ (2eq)	5°C, 16h	Produit de départ (25%) + dégradation
3	DMF, pyridine (2eq)	80°C, 16h	Dégradation
4	DCM, MgSO ₄	40°C, 24h	Produit de départ (qt.)
5	THF/Et ₃ N	Reflux, 3jours	Produit de départ (qt.)

Tableau 5

Contrairement aux autres BTP symétriques synthétisées, la di-*t*-butyl-BTP n'est pas obtenue par condensation de l'amidrazone sur la dicétone en milieu polaire et apolaire et ce, quelle que soit la nature de la base. Il semble que la di-*t*-butyl-dicétone soit trop encombrée pour permettre la condensation. Une condensation au micro-onde pourrait être envisagée.

⁶⁶ Alphonse, F. A. "Synthèse et caractérisation de molécules polyhétérocycliques azotées utilisables en tant que complexants sélectifs de cations métalliques", *Thèse de Doctorat*, Université d'Orléans, **2003**.

2°) Synthèses des Ph-BTP-OMe et tBu-BTP-OMe

La synthèse des Ph-BTP-OMe et tBu-BTP-OMe va être présentée dans cette partie. Ces molécules possèdent un groupement méhoxy en position 5 des triazines et un carbone quaternaire en position 6, carbone quaternaire qui correspond soit à un groupement phényl, soit à un groupement *t*-butyle. La rétrosynthèse envisagée est la suivante :

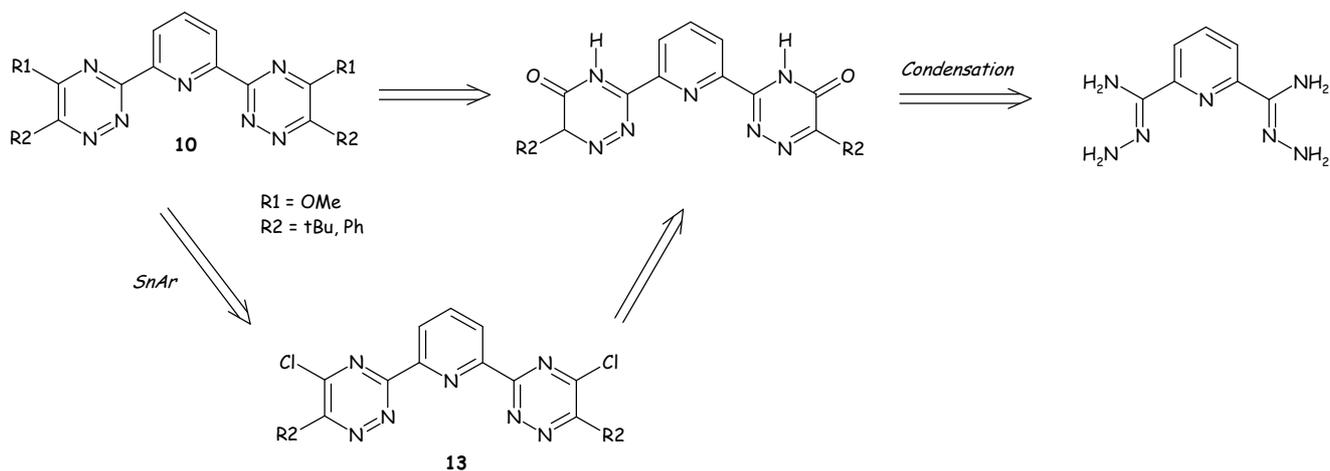


Schéma 21

a) BTP-one

Une série de condensations entre la pyridine 2,6-biscarbamidrazone pyridine et l'éthylbenzoylformate commercial a été réalisée.

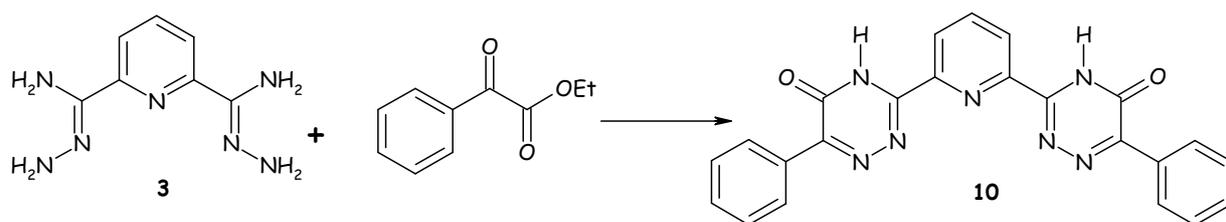


Schéma 22

Différentes conditions expérimentales ont été envisagées et sont présentées dans le tableau suivant :

Entrée	Conditions	10 (Rdt %)
1	THF/NEt ₃ , reflux ⁵³	produit 10 + impuretés
2	Acide acétique, reflux 6h ⁶⁷	quantitatif
3	H ₂ O, NaOH, reflux ⁶⁸	produit 10 + impuretés
4	EtOH, reflux ⁴⁸	68%

Tableau 6

La Ph-BTP-one **10** est obtenue dans les quatre conditions mise en oeuvre. Toutefois, elle est seulement obtenue pure soit dans l'acide acétique à reflux de manière quantitative soit dans l'éthanol à reflux avec un rendement de 68%. La purification sur colonne de silice n'est pas conseillée pour les BTP. En effet, du fait de leur faible solubilité, cette méthode de purification n'est pas efficace. Les spectres RMN des produits bruts obtenus pour les entrées **1** et **3** présentent les signaux de la molécule désirée accompagnés de ceux de plusieurs impuretés. Une purification par précipitation n'a pas permis de séparer le produit attendu des impuretés présentes (entrées **1** et **3**). La synthèse dans l'acide acétique sera retenue car donnant le meilleur résultat.

Concernant la tBu-BTP-one, une série de condensations entre la pyridine 2,6-biscarbamidrazone pyridine et l'acide triméthylpyruvique commercial a été tentée. Les conditions sont présentées dans le tableau suivant :

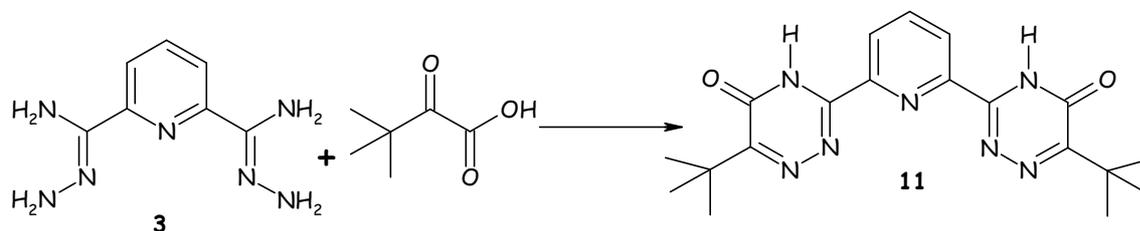


Schéma 23

Entrée	Conditions
1	THF/NEt ₃ reflux 6h
2	Acide acétique reflux 6h
3	EtOH, reflux 4h

Tableau 7

⁶⁷ Huang, J. J. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2293-2298.

⁶⁸ Arndt, F.; Franke, W.; Klose, W.; Lorenz, J.; Scharzw, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 1302-1307.

Dans aucun des cas le produit désiré n'a été obtenu, presque seulement de la dégradation est observée. Dans la littérature, vu qu'aucune condensation n'a été réalisée au départ d'une fonction acide, sachant que cette fonction acide peut entraîner des réactions secondaires lors de la condensation, nous avons donc envisagé d'utiliser l'ester éthylique de l'acide triméthylpyruvique.

L'acide triméthylpyruvique est estérifié selon les conditions décrites dans la littérature par Nelson⁶⁹. Ainsi, l'acide est d'abord déprotonné en milieu basique avec le 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène (DBU) dans le methyl *tert*-butyl ether (MTBE) puis alkylé avec le bromoéthane. Dans ces conditions, le 3,3-diméthyl-2-oxobutanoate d'éthyle **12** est obtenu avec 79% de rendement.

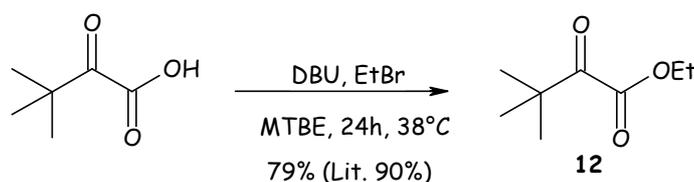


Schéma 24

La condensation entre le 3,3-diméthyl-2-oxobutanoate d'éthyle **12** et la pyridine-2,6-biscarbamhydrazone **3** est réalisée dans différentes conditions. Les essais tentés sont résumés dans le tableau suivant :

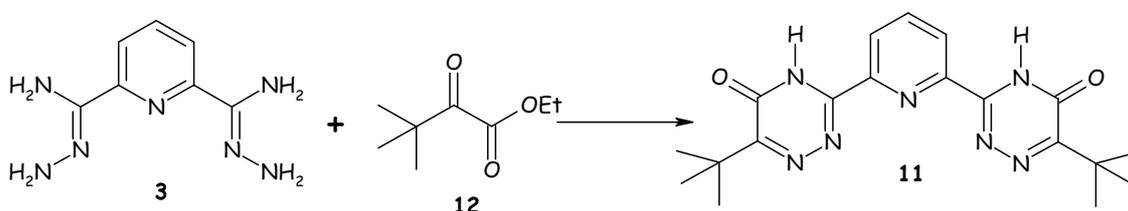


Schéma 25

Entrée	Conditions	Produits obtenus	Rendement
1	Na ₂ CO ₃ , eau, 5°C	Produit de départ	
2	EtOH, reflux 6h	<i>t</i> BU-BTP-one	18%
3	THF/NEt ₃ , reflux 6h	<i>t</i> BU-BTP-one	Quantitatif
4	AcOH, reflux 6h	<i>t</i> BU-BTP-one	Quantitatif

Tableau 8

⁶⁹ Nelson, T. D.; Leblond, C. R.; Frantz, D. E.; Matty, L.; Mitten, J. V.; Weaver, D. G.; Moore, J. C.; Kim, J. M.; Boyd, R.; Kim P. Y.; Gbewonyo, K.; Brower, M.; Sturr, M.; McLaughlin, K.; McMasters D. R.; Kress, M. H.; McNamara J. M.; Dolling, U. H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3620-3627.

L'emploi de carbonate de sodium dans l'eau comme décrit par Hage⁵⁶ pour la synthèse de la pyridinyl-triazine (Schéma 5) inhibe la réaction (entrée **1**). La bis-2,6-(6-*t*-butyl-[1,2,4]triazin-5-one-3yl)-pyridine est obtenue avec un rendement de 18% au sein de l'éthanol (entrée **2**) et avec un rendement quantitatif en présence d'acide acétique (entrée **4**) et en présence du mélange THF/NEt₃ (entrée **3**).

Par la suite, les deux intermédiaires BTP-ones possédant des groupements non oxydables sur les triazines seront synthétisés dans l'acide acétique car il s'agit du solvant qui donne les meilleurs rendements, avec de surcroît, un traitement de la réaction simple de mise en œuvre.

b) Synthèse de Ph-BTP- OMe et tBu-BTP- OMe :

i) A partir des BTP-ones

La synthèse des Ph-BTP-OMe et tBu-BTP-OMe est envisagée dans un premier temps au départ des intermédiaires BTP-ones.

Dans la littérature, Kleigrew⁷⁰ et coll. décrivent des conditions sélectives d'*O*-alkylation par rapport à la *N*-alkylation en utilisant le triméthylxoniumtétrafluoroborate.

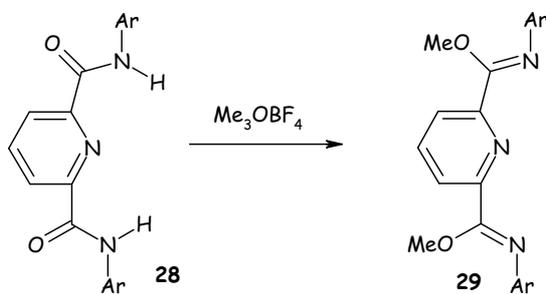


Schéma 26

Les conditions classiques de *O*-alkylation⁶² (base + iodométhane) ont également été utilisées, bien que la compétition entre *O*- et *N*-alkylation soit possible.

Les différentes conditions sont résumées dans les tableaux suivants :

⁷⁰ Kleigrew, N.; Steffen, W.; Blömer, T.; Keher, G.; Fröhlich, R.; Wibbeling, B.; Erker, G.; Wasilke, J. C.; Wu, G.; Bazan, G. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 13955-13968.

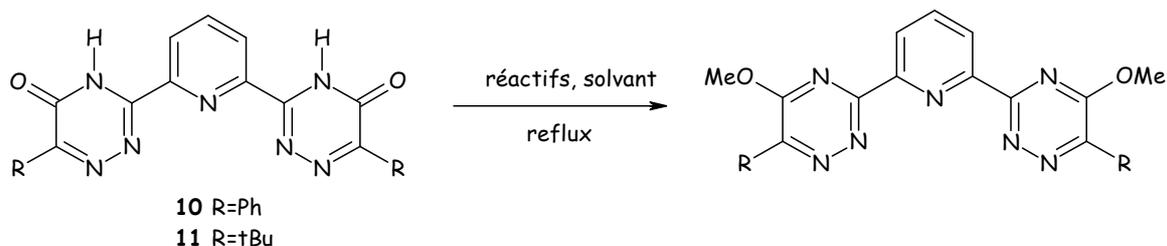


Schéma 27

- R = Ph :

Entrée	Réactifs	Solvant	Chauffage	Temps	Observations en RMN
1	Me ₃ OBF ₄ , 5eq	DCM	Reflux	6h	Mélange de produits
2	Me ₃ OBF ₄ , 5eq	DCM	Reflux	1 nuit	Mélange de produits
3	Me ₃ OBF ₄ , 8eq	DCE	Reflux	6h	Mélange de produits
4	MeI 10eq, K ₂ CO ₃	Acétone	Reflux	24h	Dégradation

Tableau 9

Pour les entrées 1 et 2, en spectrométrie de masse, le produit obtenu en fin de réaction présente les signaux de BTP contenant un groupement méthoxy et contenant deux groupements méthoxy. Toutefois ces produits n'ont pu être séparés par purification.

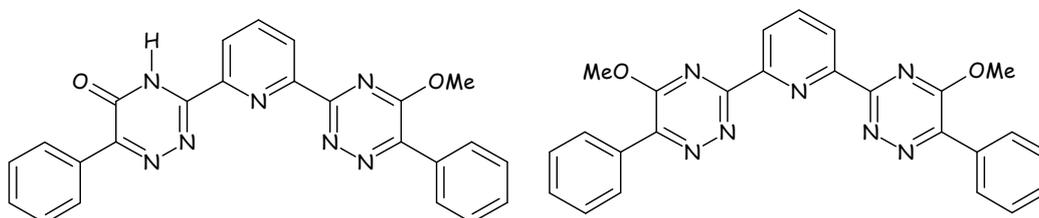


Figure 23

- R = tBu :

Entrée	Réactifs	Solvant	Chauffage	Temps	Observations en RMN
1	Me ₃ OBF ₄ 5eq	DCM	Reflux	6h	Mélange de produits
2	Me ₃ OBF ₄ 8eq	DCM	Reflux	24h	Mélange de produits
3	Me ₃ OBF ₄ 8eq	DCE	Reflux	24h	Mélange de produits
4	Me ₃ OBF ₄ 8eq	Toluène	Reflux	24h	Mélange de produits
5	MeI 10eq, K ₂ CO ₃	Acétone	Reflux	24h	Dégradation

Tableau 10

Dans aucun des essais le produit désiré n'est obtenu seul et pur. Quand la concentration de Me_3OBF_4 augmente ou la durée de chauffage, il n'y a plus de produit de départ dans le milieu. Toutefois, deux produits sont formés correspondant à une seule méthylation et à deux méthylations. Ces produits ne sont pas séparables par purification. En présence de DCE, la température à laquelle se déroule la réaction est augmentée mais cela ne favorise pas la formation d'un seul produit. Un mélange de produit est obtenu contenant les produits de mono et diméthoxylation et d'autres produits non identifiés sont observés. En milieu basique et en présence d'iodométhane, la dégradation des molécules est observée.

Une autre voie de synthèse des BTP-OMe est alors explorée.

ii) A partir des BTP-Cl

La deuxième méthode envisagée consiste à effectuer une chloration en position 5 des triazines puis d'effectuer une substitution nucléophile du chlore.

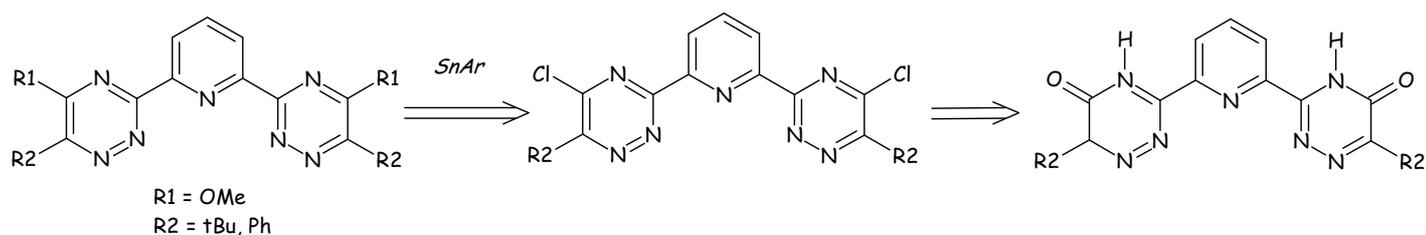


Schéma 28

La chloration est réalisée selon la méthode décrite par Pesson et Taylor^{59,71} sur des [1,2,4]-triazines avec du chlorure de thionyle.

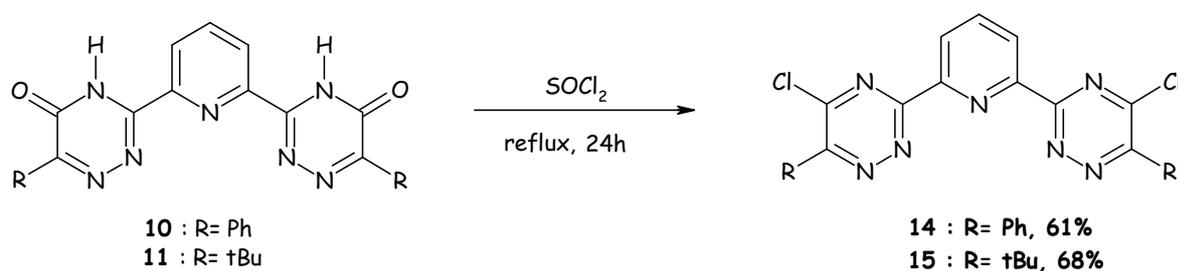


Schéma 29

⁷¹ Taylor, E. C.; Pont, J. L. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 4287-4292.

Entrée	R	Rendement
1	Ph	61%
2	tBu	68%

Tableau 11

Les deux intermédiaires BTP-Cl obtenues sont synthétisés avec de bons rendements. A noter que les intermédiaires chlorés sont relativement stables dans le temps.

Concernant la substitution des chlores, Konno⁷² décrit une méthode de préparation de 5-alkoxy-[1,2,4]-triazine à partir d'une solution d'alcoolate de sodium dans l'alcool correspondant.

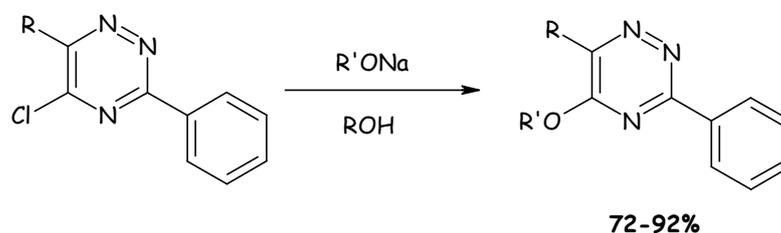


Schéma 30

Dans la littérature, Neunhoeffer⁷³ décrit différentes conditions pour réaliser des substitutions nucléophiles sur des 5-chloro-[1,2,4]-triazines comme l'utilisation de butanol déprotoné par du *n*-butyllithium ou bien à partir d'une solution d'alcoolate de sodium dans le xylène ou le chlorobenzène.

Konno⁷² décrit également la substitution nucléophile par des amines substituées et ce dans le benzène.

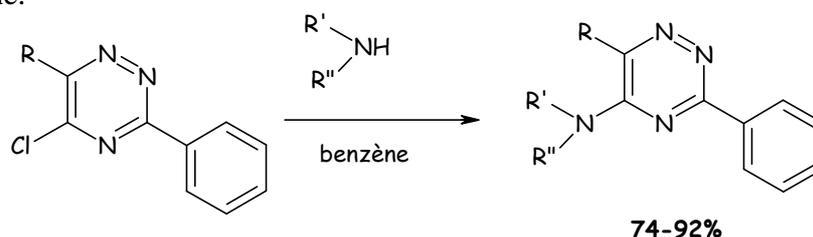


Schéma 31

Plusieurs auteurs décrivent des réactions de substitutions nucléophiles aromatiques du chlore sur les pyridinyl-[1,2,4]-triazines. Les mêmes conditions seront utilisées sur nos BTP.

⁷² Konno, S.; Setsuya, O.; Agata, M.; Aizawa, Y.; Sagi, M.; Yamanaka, T. *Heterocycles*, **1987**, 26, 3259-3264.

⁷³ Neunhoeffer, H.; Reichel, D.; Cullmann, B.; Rehn, I. *Liebigs Ann. Chem.*, **1990**, 631-640.

Les différents essais sont résumés dans les tableaux suivants :

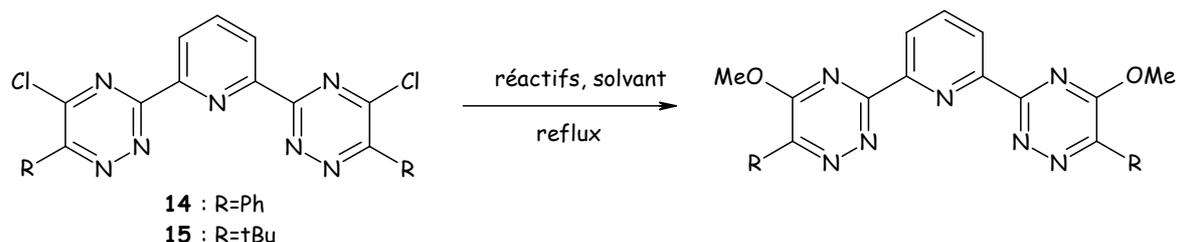


Schéma 32

- R = Ph :

Entrée	Réactif	Solvant	Température	Temps	Observation
1	MeONa 2eq	MeOH	Ta	4h	Triazinone : 40%
2	MeONa 6eq	MeOH	50°C	24h	Triazinone : 45%
3	MeONa 6eq	MeOH	Reflux	24h	Triazinone : 43%
4	MeONa 6eq	DMF	Reflux	20h	Mélange produit
5	MeONa 45eq, CuBr, CsCO ₃ , phénantroline	MeOH	150°C tube scellé	1 nuit	Triazinone 20%
6	NaH, Butanol 6eq	THF	Reflux	6h	Triazinone 15%

Tableau 12

L'augmentation du nombre d'équivalents de méthanolate de sodium n'a pas d'influence sur la réaction, l'intermédiaire triazinone est toujours le seul produit observé (entrées 1 et 2). Il en est de même lorsque l'on augmente la température de réaction (entrée 3). Si le DMF est utilisé comme solvant, un mélange de produits est observé mais aucun ne peut être caractérisé (entrée 4). En faisant appel à des conditions plus dures, à savoir chauffage à 150°C dans un tube scellé (entrée 5), ou en utilisant un autre nucléophile, le butanolate de sodium, la triazinone est de nouveau retrouvée (entrée 6).

- R = tBu :

Entrée	Réactif	Solvant	Température	Temps	Observation
1	MeONa 2eq	MeOH	Ta	4h	Triazinone : 50%
2	MeONa 8eq	MeOH	Reflux	1 nuit	Triazinone : 48%
3	MeONa 6eq	DMF	Reflux	24h	Dégradation
4	MeONa 10eq	Xylène	Reflux	1 nuit	Triazinone 30% + impureté
5	MeONa 10eq	Xylène	MW, 150°C	2h	Triazinone 18%
6	MeONa 10eq	MeOH/H ₂ O/ACN 1:1:2	Reflux	1 nuit	Triazinone 15%
7	nBuLi, butanol 2,5eq	THF	Reflux	1 nuit	Mélange de produits
8	nBuLi, butanol 2,5eq	Chlorobenzène	MW, 130°C	1h	Triazinone 10%

Tableau 13

L'augmentation du nombre d'équivalents de méthanolate de sodium n'a pas d'influence sur la réaction, la triazinone est observée (entrées **1** et **2**), de même que l'augmentation de la température de réaction en présence de méthanol. Lorsque l'on utilise le DMF comme solvant, la dégradation du milieu est observée (entrée **4**). Avec le xylène à reflux et au micro onde (entrées **5** et **6**), la triazinone est de nouveau observée. A reflux du xylène (entrée **5**), la spectrométrie de masse confirme la présence d'un intermédiaire mono-méthoxylé. En utilisant un autre nucléophile, le butanolate de lithium, formé in situ en présence de *n*BuLi et de butanol, un mélange de produits non caractérisés est obtenu lorsque l'on chauffe à reflux (entrée **7**) et la triazinone est de nouveau observée lorsque l'on chauffe au micro-onde (entrée **8**).

Avec le méthanolate de sodium, dans aucun des essais réalisés le produit désiré n'est obtenu. Le principal composé isolé est la BTP-one ce qui signifie que, dans les conditions utilisées, le chlore n'est pas stable et la triazinone se reforme. La température n'a pas d'influence sur la formation de la BTP-one tout comme le choix du solvant.

IV) Conclusion

Deux ligands « hydrophiles » ont été synthétisés : la BTP-4Me et la 4-MeOBTP-4Me. Les études physico-chimiques sur ces molécules porteront sur la détermination des constantes de protonation et de complexation. Des essais d'extraction seront également réalisés avec ces

ligands, le but étant de mieux comprendre l'influence d'un groupement alkoxy présent sur la pyridine centrale de la BTP.

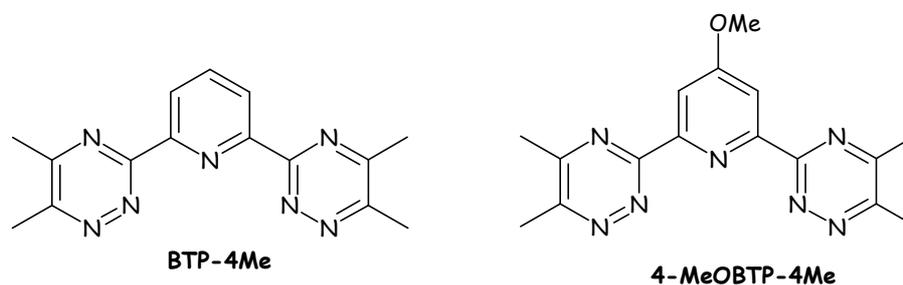


Figure 24

Les Ph-BTP-OMe et tBu-BTP-OMe désirées n'ont malheureusement jamais été obtenues. Les intermédiaires BTP-one et BTP-Cl ont tout de même été testés en extraction sans résultat satisfaisant. En effet, des études préliminaires ont montré que les molécules se dégradent rapidement en milieu radioactif du fait que les positions benzylique n'étaient pas substituées comme souhaité.

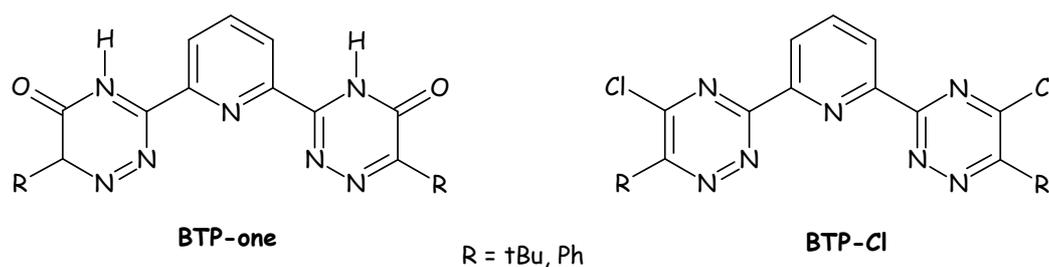


Figure 25

Chapitre 2: Synthèse des BTBP

Les enchaînements triazine-pyridine-pyridine-triazine ont été largement étudiés pour l'extraction liquide-liquide. La BTBP comme la CyMe4BTBP³⁷ (Partie 1 :Chapitre 4:III)1°) Structures testées sur effluents réels) est bon ligand pour l'extraction. Cependant, même si l'essai à contre courant en haute activité a été concluant (séparation An(III)/Ln(III)) beaucoup d'incertitudes demeurent avant son développement industriel. Pour y remédier, des BTBT lipophiles possédant des hétéroatomes ou des carbones quaternaires en position benzylique des triazines sont envisagées.

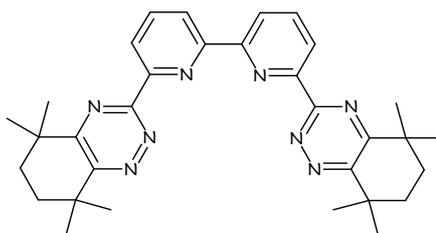


Figure 26 : CyMe4BTBP

L'analyse rétrosynthétique proposée pour obtenir les BTBP est la suivante :

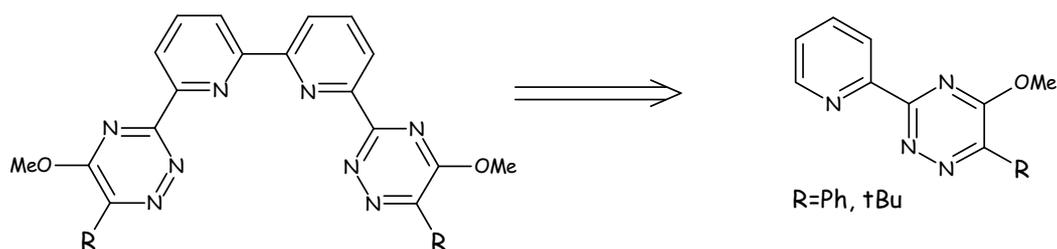


Schéma 33

Les BTBP seront synthétisées à partir des pyridinyl-triazines correspondantes. Après avoir présenté la synthèse des précurseurs pyridinyl-triazines, les différentes conditions imaginées pour réaliser l'assemblage des deux unités pyridinyl-triazine seront discutées.

I) Synthèse des intermédiaires pyridinyl-triazine

Les pyridinyl-triazines sont synthétisées dans les mêmes conditions que les BTP lipophiles décrites précédemment (Partie 2 :Chapitre 1:III)2°) Synthèses des Ph-BTP-OMe et tBu-BTP-OMe). La rétrosynthèse envisagée est la suivante :

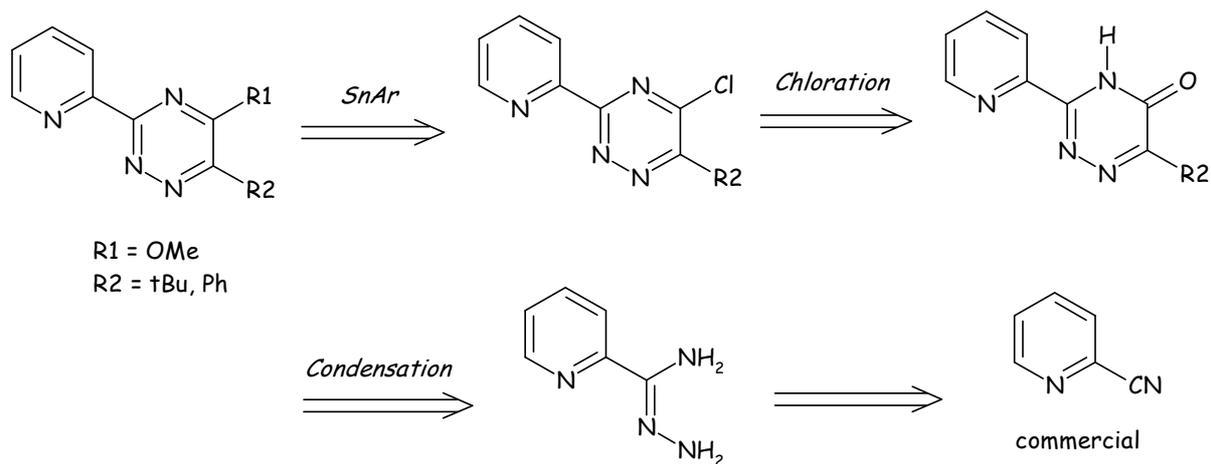


Schéma 34

Les 2-(6-*t*-butyl-[1,2,4]triazin-5-one-3yl)-pyridine **20** et 2-(6-phényl-[1,2,4]triazin-5-one-3yl)-pyridine **19** sont synthétisées à partir de la 2-cyanopyridine commerciale. La 2-pyridylcarbamidrazone **18** est obtenue quantitativement par addition d'hydrate d'hydrazine sur la 2-cyanopyridine commerciale dans l'éthanol pendant 24h. Le composé ainsi élaboré est ensuite condensé dans l'acide acétique en présence de benzoylformate d'éthyle commercial ce qui permet d'accéder à la 2-(6-phényl-[1,2,4]triazin-5-one-3yl)-pyridine **19** avec un rendement quantitatif. La même séquence menée sur le 3,3-diméthyl-2-oxobutanoate d'éthyle **12** conduit à la 2-(6-*t*-butyl-[1,2,4]triazin-5-one-3yl)-pyridine **20** (69%).

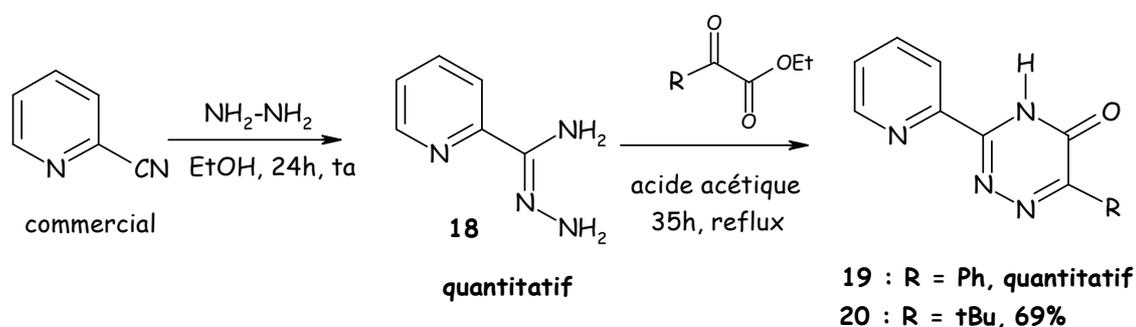


Schéma 35

La chloration est réalisée selon la méthode décrite par Pesson⁷¹ au moyen du chlorure de thionyle.

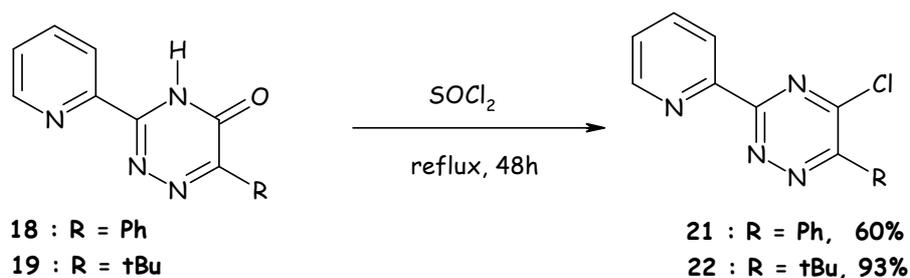


Schéma 36

Les 2-(5-méthoxy-6-phényl-[1,2,4]triazin-3yl)-pyridine **23** et 2-(5-méthoxy-6-*t*-butyl-[1,2,4]triazin-3yl)-pyridine **24** sont obtenues dans les conditions décrites par Konno⁷² via la substitution nucléophile du chlore par du méthanolate de sodium dans le méthanol.

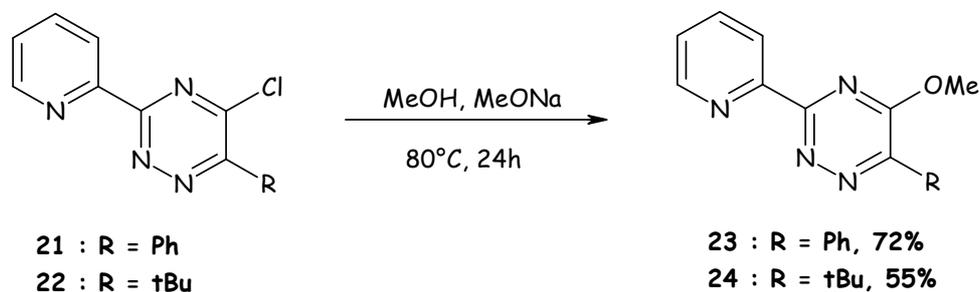


Schéma 37

Remarque :

La méthylation de triazinyl-pyridine ne pose aucun problème comparée aux difficultés rencontrées avec les BTP alors que les substituants sur les triazines sont les mêmes et que la synthèse des intermédiaires s'est déroulée dans les mêmes conditions. Un problème de solubilité des BTP ou un problème conformationnel peuvent être la cause de l'échec de la synthèse des Ph- et *t*Bu-BTP-OMe.

Les deux pyridinyl-triazines souhaitées sont générées en quatre étapes avec un rendement global satisfaisant de 43% pour le motif phényle et de 35% pour le motif *t*-butyle.

II) Synthèse des BTBP

Les intermédiaires pyridinyl-triazines étant synthétisés, cette partie va présenter les différents essais devant permettre le couplage des deux unités pyridinyl-triazines.

1°) Synthèse par voie radicalaire

Dans la littérature, Caubère⁷⁴ et coll. décrit la synthèse de 2,2'-bipyridine à partir de pyridine au moyen du complexe de BuLi.LiDMAE. Après formation du complexe BuLi.LiDMAE, la pyridine est ajoutée. Il se forme alors un intermédiaire radicalaire qui est dimérisé au sein de THF. La 2,2'-bipyridine est ainsi obtenue avec un rendement de 82%.

⁷⁴ a) Gros, P; Fort, Y; Caubère, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1997**, 3597-3600. b) Gros, P; Fort, Y; Caubère, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1997**, 3071-3080.

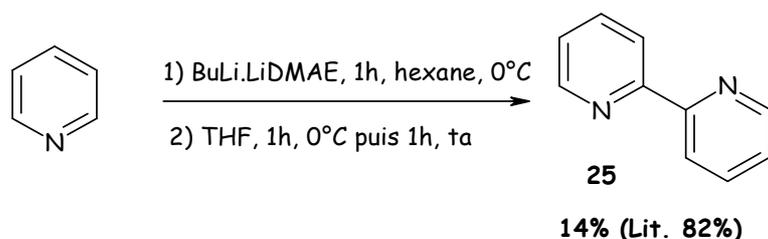


Schéma 38

Nous avons repris la séquence précédemment décrite, malheureusement, dans ces conditions, nous isolons la 2,2'-bipyridine avec un rendement de 14%.

Les auteurs proposent le mécanisme suivant pour la formation de la 6,6'-diméthoxy-2,2'-bipyridine :

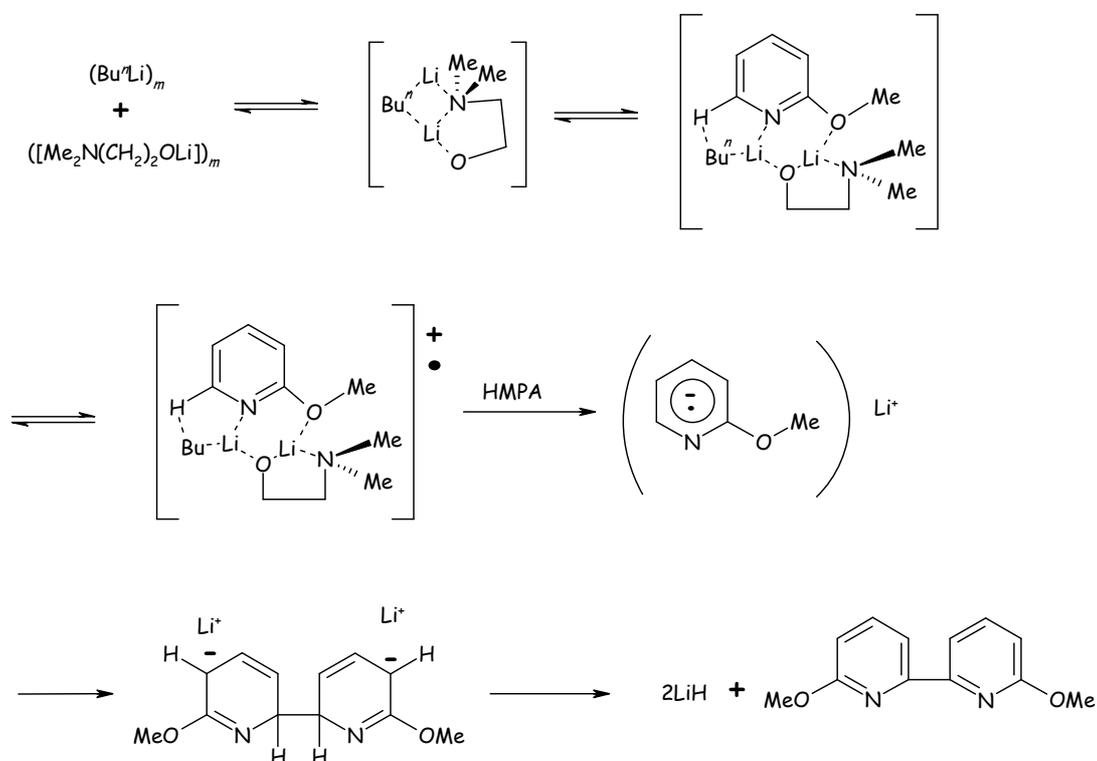


Schéma 39

La 6,6'-diméthoxy-2,2'-bipyridine est synthétisée dans les mêmes conditions. Toutefois, nous n'obtenons pas le produit attendu.

Les auteurs utilisent également un mélange HMPA/THF (1:1) pour accéder à la 2,2'-bipyridine. Dans les mêmes conditions, la 6,6'-diméthoxy-2,2'-bipyridine n'est pas obtenue.

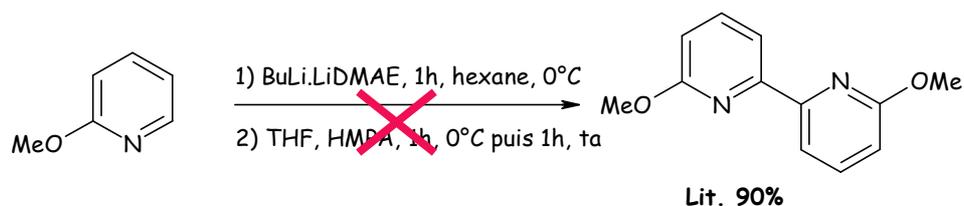


Schéma 40

Ce résultat négatif quoique surprenant peut s'expliquer par le fait que les auteurs font état de problème de reproductibilité.

De ce fait, une autre voie de synthèse a été envisagée pour obtenir les BTBP.

2°) Synthèse par homocouplage

Compte tenu des résultats décevants obtenus par voie radicalaire, nos recherches se sont orientées vers des homocouplages avec du cuivre (réaction de type Ulmann), du nickel⁷⁵, du zinc⁷⁶ ou éventuellement du palladium⁷⁷.

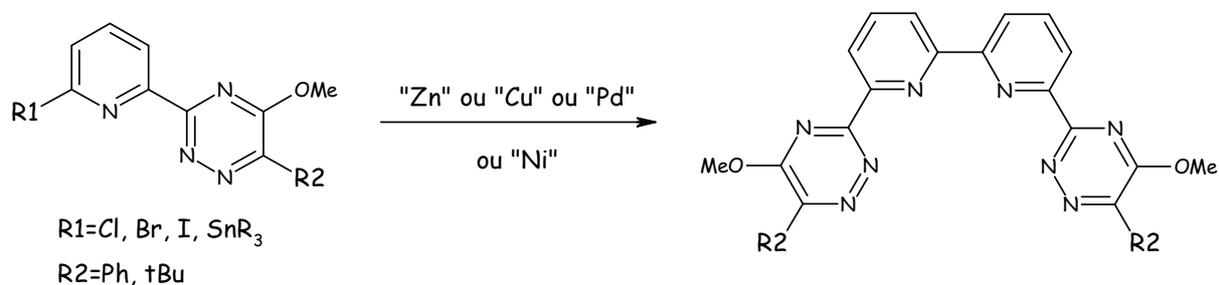


Schéma 41

Dans un premier temps, la position 6 de la pyridine devra être chlorée. Différentes méthodes de chloration, décrites dans la littérature, ont été utilisées.

⁷⁵ Fort, Y.; Becker, S.; Caubère, P. *Tetrahedron*, **1994**, *41*, 11893-11902.

⁷⁶ Abiraj, K.; Srinivas, G. R.; Gowda, D. C. *Synlett*, **2004**, 877-879.

⁷⁷ Lee, P. H.; Seomoon, D.; Lee, K. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 343-345.

a) Chloration avec le complexe BuLi.LiDMAE

Fort⁷⁸ décrit ce type de chloration en position 6 de la 2-chloropyridine par le complexe BuLi.LiDMAE. L'utilisation de ce complexe permet une lithiation sélective en position 6 de la pyridine. L'ajout d'un électrophile permet alors de fonctionnaliser la position 6, l'utilisation d'hexachloroéthane conduisant au dérivé chloré souhaité.

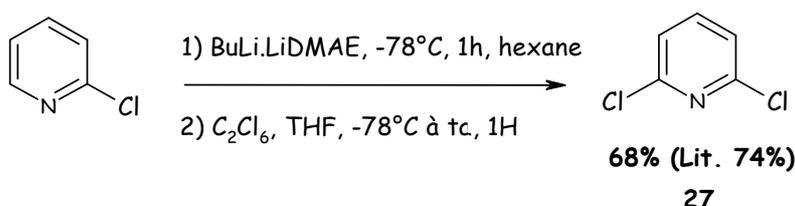


Schéma 42

La 2,6-dichloropyridine a été synthétisée dans les conditions décrites avec un rendement de 68%.

De même, la tributyl(6-chloro-2-pyridyl)stannane décrite également par Fort⁷⁸ a été synthétisée quantitativement.

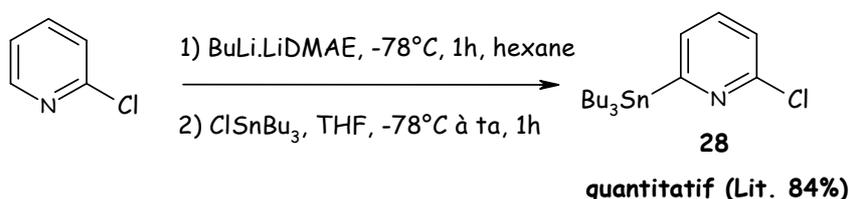


Schéma 43

Les séquences décrites dans la littérature ayant pu être reproduites, la 6-*t*-butyl-3-(6-chloropyridin-2-yl)-5-méthoxy-[1,2,4]-triazine et la 6-phényl-3-(6-chloropyridin-2-yl)-5-méthoxy-[1,2,4]-triazine seront synthétisées dans ces conditions.

i) Le groupement R est le *t*-butyl :

Les conditions préalablement mentionnées par Fort⁷⁸ ont donc été utilisées pour synthétiser la 6-*t*-butyl-3-(6-chloropyridin-2-yl)-5-méthoxy-[1,2,4]-triazine.

⁷⁸ Choppin, S.; Gros, P.; Fort, Y. *Org. Lett.*, **2000**, 2, 803-805.

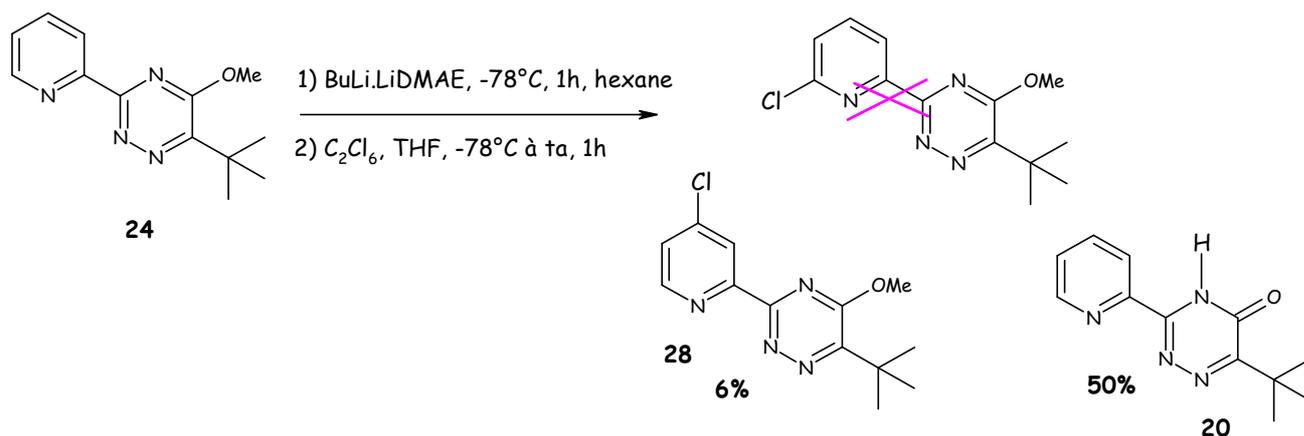


Schéma 44

Toutefois, le produit souhaité n'a pas été isolé puisque semble être obtenu la 6-*t*-butyl-3-(4-chloropyridin-2-yl)-5-méthoxy-[1,2,4]-triazine avec un rendement de 6% au côté de la triazinone avec un rendement de 50%.

La 2-(5-méthoxy-6-*t*-butyl-[1,2,4]triazin-3-yl)-pyridine s'avérant peu soluble dans l'hexane, d'autres conditions ont été essayées en modifiant le solvant. Elles sont résumées dans le tableau ci-dessous.

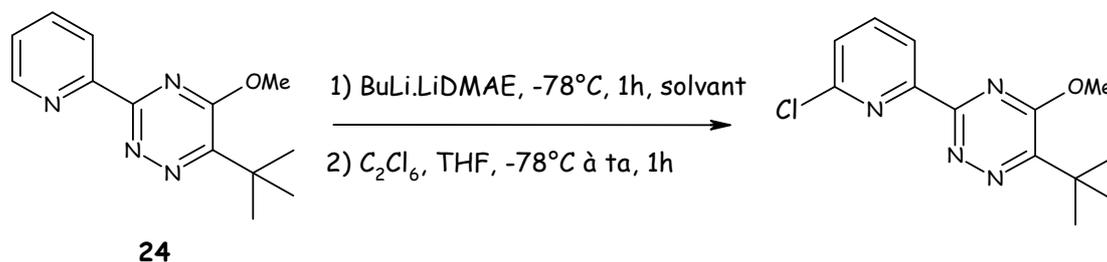


Schéma 45

Entrée	Formation du Complexe	Addition de la pyridyl-triazine	Observations
1	Hexane	Suspension dans l'hexane	6% de produit chloré en position 4 Triazinone récupérée (50%)
2	Hexane	Suspension dans l'hexane puis dissolution dans le THF (1:2)	6% de produit chloré en position 4 Triazinone récupéré (50%)
3	Hexane	Dissolution dans le THF puis ajout d'hexane : mélange visqueux	Dégradation
4	Hexane	Suspension dans l'éther diéthylique	Triazinone récupérée (10%) et traces de produit chloré
5	Hexane	Suspension dans le toluène	Triazinone récupérée (50%)
6	THF	THF	Triazinone récupéré (50%)

Tableau 14

Pour les entrées **2** et **3**, une quantité minimale de THF a été utilisée pour dissoudre la pyridinyl-triazine. Dans le cas de l'entrée **2**, le produit chloré en position 4 est observé avec le même rendement que sans dissolution dans le THF de la pyridinyl-triazine. Pour l'entrée **3**, l'ajout en premier de THF entraîne la dégradation du produit. La triazinone est récupérée lorsque l'intermédiaire pyridyl-triazine est mis en suspension dans l'éther diéthylique ou dans le toluène (entrées **4** et **5**). Lorsque la réaction est réalisée en intégralité dans le THF (entrée **6**), la triazinone est également récupérée.

Aucune des conditions tentées n'a permis d'accéder au produit souhaité, ce qui peut s'expliquer par le manque de solubilité de la 6-*t*-butyl-3-(pyridin-2-yl)-5-méthoxy-[1,2,4]-triazine dans l'hexane et dans l'éther.

ii) Le groupement R est le phényle :

Nous avons cherché à préparer la 6-phényl-3-(6-chloropyridin-2-yl)-5-méthoxy-[1,2,4]-triazine dans les conditions de Fort⁷⁸. Cependant, dans ce cas, nous n'obtenons que la dégradation du produit de départ.

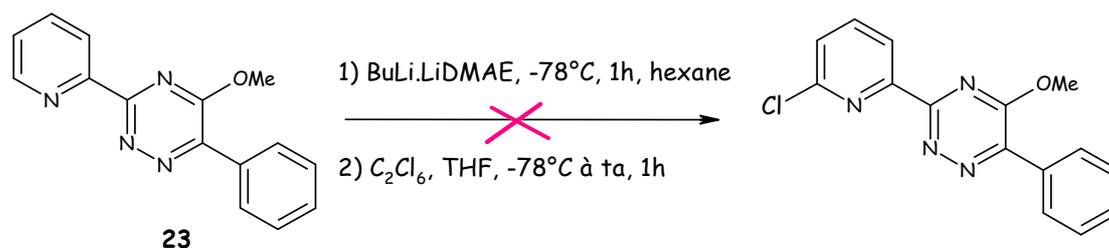


Schéma 46

Afin d'éviter les risques de métallation en α du groupement phényle, ce qui n'était pas possible avec la groupement *t*-butyle, nous n'avons pas insisté avec la 6-phényl -3-(pyridin-2-yl)-5-méthoxy-[1,2,4]-triazine.

La chloration en position 6 de la pyridine en utilisant le complexe BuLi.LiDMAE se révèle beaucoup plus difficile sur le motif pyridinyl-triazine que sur le noyau pyridinique.

b) Synthèse via la pyridine-*N*-oxyde :

Une autre voie de synthèse sera de faire la pyridine-*N*-oxyde. La rétrosynthèse envisagée est la suivante :

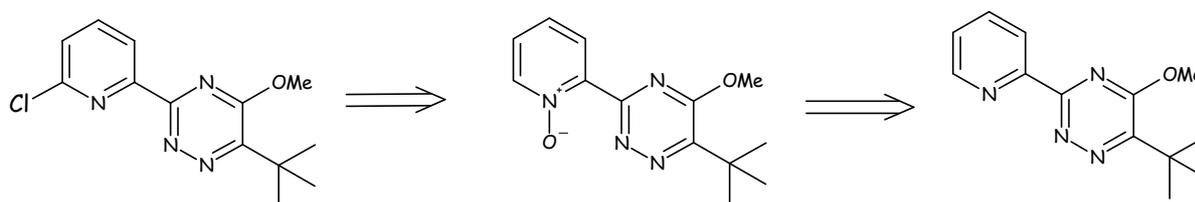


Schéma 47

La 6-*t*-butyl-3-(pyridin-2-yl)-5-méthoxy-[1,2,4]-triazine est mise en présence d'acide 3-chloroperoxybenzoïque (*m*-CPBA) dans le dichlorométhane à 0°C afin de former la pyridine-*N*-oxyde⁷⁹. Toutefois au bout de 24h, seule la triazinone est, une fois encore, récupérée avec un rendement de 20%.

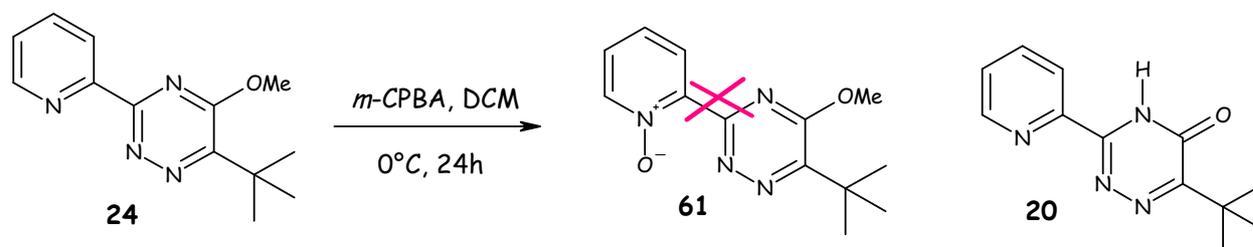


Schéma 48

⁷⁹ Connon, S. J.; Hegarty, A. F. *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 3477-3483.

Le passage par la voie *N*-oxyde pour accéder à la 6-*t*-butyl-3-(6-chloro-pyridin-2-yl)-5-méthoxy-[1,2,4]-triazine est également compliqué.

Le principal problème rencontré dans cette stratégie de synthèse est le manque de solubilité de la 6-*t*-butyl-3-(pyridin-2-yl)-5-méthoxy-[1,2,4]-triazine.

c) Augmentation de la lipophilie de la pyridinyl-triazine

Afin d'améliorer la solubilité de la pyridinyl-triazine, nous avons décidé d'augmenter la longueur de la chaîne alkoxy. Pour ce faire, est réalisée une substitution nucléophile de la 2-(5-chloro-6-*t*-butyl-[1,2,4]triazin-3-yl)-pyridine **21** par le butanolate de sodium formé *in situ* au moyen d'hydrure de sodium.

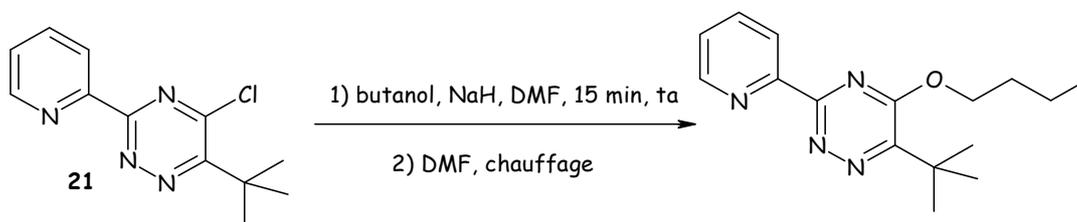


Schéma 49

Entrée	Type Chauffage	Produit obtenu
1	Reflux, 24h	Triazinone (<5%)
2	MW, 155°C, 1h	Dégradation

Tableau 15

Dans aucun des cas le produit désiré n'est obtenu. Il est possible que la chaîne en C₄ ne puisse s'insérer du fait de l'encombrement stérique. De ce fait, aucun essai de métallation n'a pu être réalisé.

3°) Synthèse à partir de la 6,6'-dibromo-2,2'-bipyridine :

Les BTBP peuvent également être obtenues à partir de la 6,6'-dibromo-2,2'-bipyridine commerciale selon le schéma de rétrosynthèse suivant :

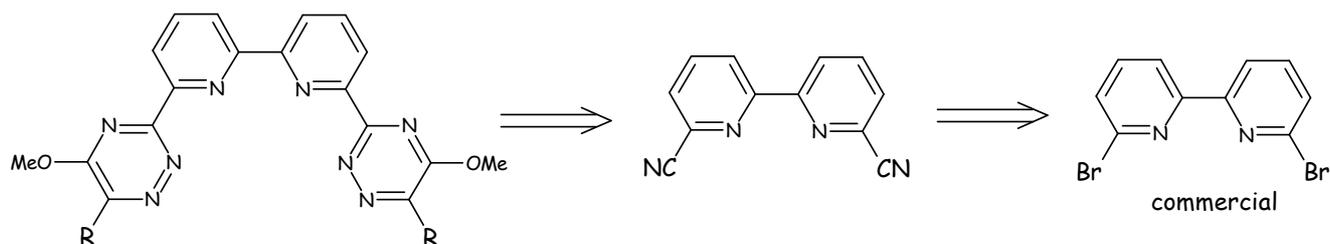


Schéma 50

La 6,6'-dibromo-2,2'-bipyridine commerciale est substituée par du cyanure de cuivre en présence de DMF. Il s'agit des conditions mises au point pour la synthèse des BPBT (Partie 2 :Chapitre 3:III) Synthèse des MeO-BPBT).

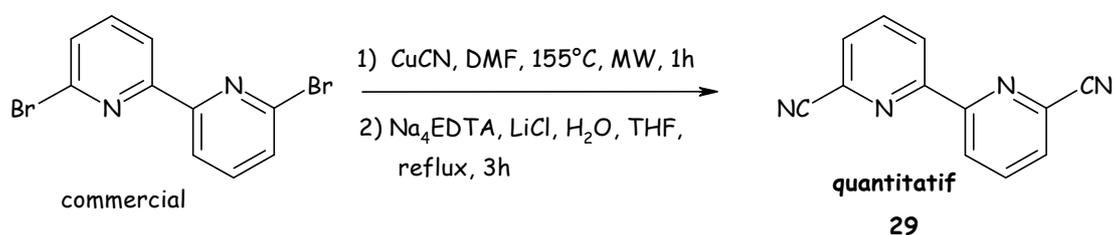


Schéma 51

La 6,6'-dicyano-2,2'-bipyridine **16** est obtenue quantitativement. Elle est ensuite mise en présence d'hydrazine au sein de l'éthanol afin de synthétiser la 6,6'-biscarbamhydrazone-2,2'-bipyridine dans les conditions utilisées pour la synthèse des BTP⁵⁶ (Partie 2 :Chapitre 1:1)2°) Formation du noyau 1,2,4 triazinique).

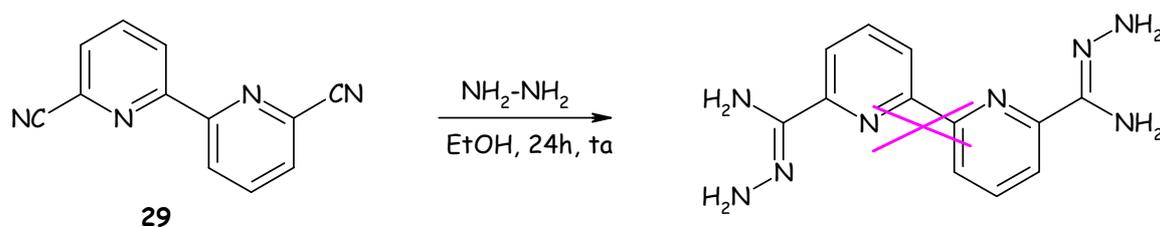


Schéma 52

Malheureusement, la 6,6'-biscarbamhydrazone-2,2'-bipyridine n'a pas été isolée ce qui n'est pas surprenant vue la faible solubilité de la 6,6'-dicyano-2,2'-bipyridine dans les solvants usuels. D'autres conditions seraient à essayer.

De plus, il est possible que d'autres étapes posent des difficultés, notamment l'étape de méthylation qui a certes donné de bons résultats sur la pyridinyl-triazine mais qui s'est avérée impossible sur la BTP.

III) Conclusion

Malgré tous les efforts entrepris dans la synthèse de BTBP originales, aucun ligand souhaité n'a été obtenu. Toutefois la synthèse des pyridinyl-triazine a permis d'éclaircir les problèmes rencontrés lors de l'étape de méthylation des BTP lipophiles. Les ligands pyridinyl-triazines ont été synthétisés dans les mêmes conditions que les BTP. Il s'agit donc probablement d'un problème de conformation ou de complexation des BTP qui empêche la réalisation de l'étape de méthylation.

Chapitre 3: Synthèse des BPBT

Une nouvelle famille de molécules complexante est envisagée : les bis-pyridinyl-bis-triazines. Ces molécules qui possèdent un enchaînement pyridine-triazine-triazine-pyridine présente une structure inverse aux BTBP. Elles présentent l'intérêt de ne jamais avoir été synthétisées ni évaluées en extraction liquide-liquide.

D) Analyse rétrosynthétique :

Dans la littérature, Branowska⁸⁰ fait état de la préparation de 5,5'-bi-[1,2,4]-triazines différemment substituées. Les [1,2,4]-triazines substituées en position 3 sont dimérisées avec un excès de cyanure de potassium dans l'eau, à température ambiante pendant 1h. Les auteurs présentent notamment la synthèse de la 3,3'-bis(méthylthio)-5,5'-bi-[1,2,4]triazine avec un rendement de 94%.

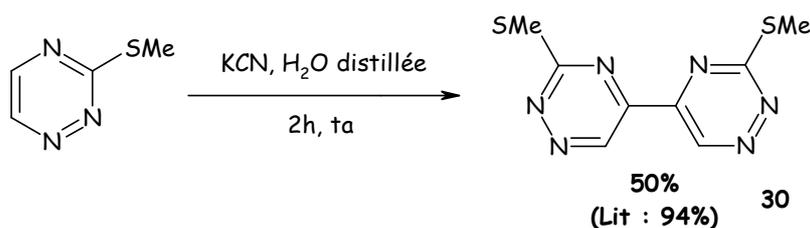


Schéma 53

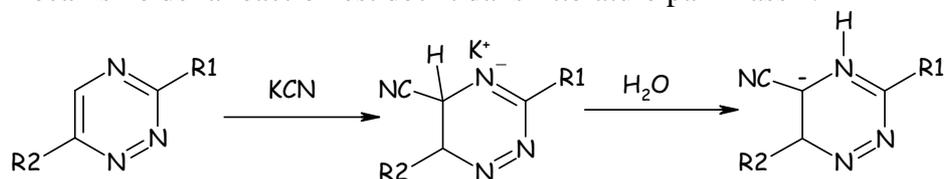
En utilisant les conditions décrites, la 3,3'-bis(méthylthio)-5,5'-bi-[1,2,4]triazine **30** a été obtenue lors d'un premier essais avec un rendement de 17%. Afin d'améliorer ce résultat, le cyanure de potassium a été recristallisé⁸¹. Ainsi, la 3,3'-bis(méthylthio)-5,5'-bi-

⁸⁰ Branowska, D. *Molecules*, **2005**, *10*, 274-278.

⁸¹ Amarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. *Purification of laboratory chemical, fifth edition*, Butterworth Heinemann, Elsevier Science, **2003**, 454.

[1,2,4]triazine est finalement synthétisée avec un rendement de 28%. En opérant à l'air, et non plus sous argon, la 3,3'-bis(méthylthio)-5,5'-bi-[1,2,4]triazine est obtenue avec un rendement de 50%. Il semble que la présence d'air soit importante dans le mécanisme de la réaction.

Le mécanisme de la réaction est décrit dans littérature par Krass⁸².



R1 = H, OMe, SMe
R2 = H, Me

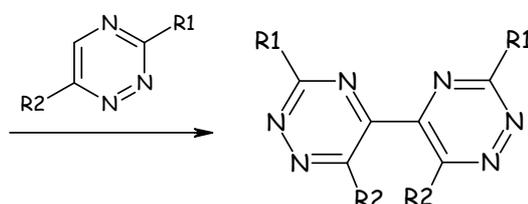
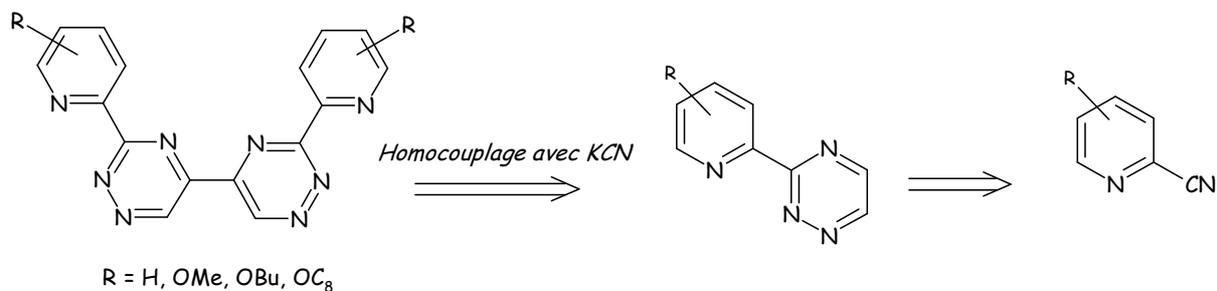


Schéma 54

La réaction décrite par Branowska constitue l'étape clé pour créer les BPBT souhaitées. Elle permet la création d'une liaison C-C entre les deux positions C5 des [1,2,4]-triazines. La BPBT non substituée sera synthétisée puis les BBTP possédant un groupement méthoxy sur les pyridines seront envisagés. La rétrosynthèse proposée est la suivante :



R = H, OMe, OBu, OC₈

Schéma 55

⁸² Krass, K. D. ; Paulder, W. W. *J. Heterocycl. Chem.*, **1974**, 11, 43-44.

II) Synthèse de la BPBT

La synthèse de la bis(3-pyridin-2-yl-[1,2,4]-triazine) c'est-à-dire la BPBT non fonctionnalisée est envisagée dans un premier temps afin d'optimiser les conditions opératoires du couplage à partir de la 3-pyridin-2-yl-[1,2,4]-triazine obtenue précédemment.

L'intermédiaire 3-pyridin-2-yl-[1,2,4]-triazinique est synthétisé en deux étapes à partir de la 2-cyanopyridine commerciale. La 2-pyridylcarbamidrazone est obtenue quantitativement à température ambiante par addition d'hydrate d'hydrazine sur la 2-cyanopyridine commerciale par agitation dans l'éthanol pendant 24h quantitativement. Pour générer la triazine désirée, la condensation a lieu dans l'eau en présence de glyoxal aqueux et de carbonate de sodium selon les conditions décrites par Hage⁵⁶.

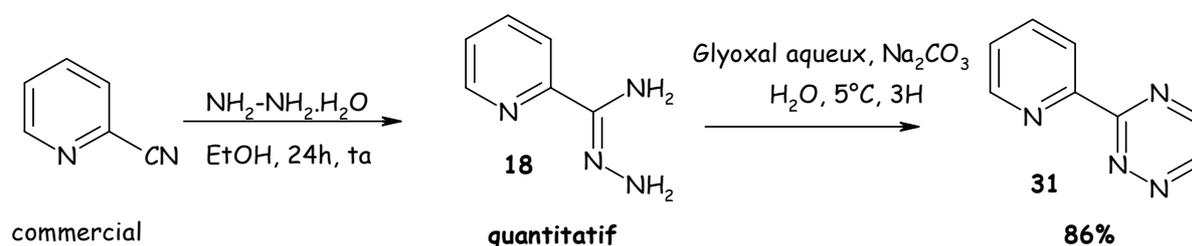


Schéma 56

En présence d'un excès de cyanure de potassium, la 3-pyridin-2-yl-[1,2,4]-triazine **31** est dimérisée sans difficulté.

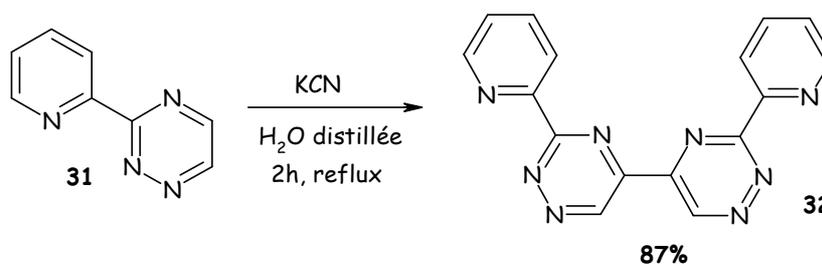


Schéma 57

Toutefois compte-tenu de la présence de 4 cycles azotés, la molécule est peu soluble. De ce fait, le traitement a été simplifié au maximum en purifiant par filtration et rinçage le précipité obtenu. La BPBT est générée avec un rendement de 87%.

III) Synthèse des MeO-BPBT

Les conditions étant optimisées, la synthèse des 3,3'-bis(méthoxypyridin-2-yl)-5,5'-bis([1,2,4]-triazine) (MeO-BPBT) où le groupement méthoxy, positionné sur les sommets 3, 4, 5 et 6 est alors envisagée.

1°) Synthèse des 2-cyanométhoxypyridines :

Les 2-cyanométhoxypyridines ne sont pas toutes préparées selon la même méthode.

a) Synthèse de la 2-cyano-6-méthoxypyridine

La 2-cyano-6-méthoxypyridine **33** n'est pas commerciale. Elle est synthétisée selon une méthode décrite dans la littérature par Bowmann⁸³ et coll. A partir de la 2-bromo-6-méthoxypyridine, une substitution nucléophile aromatique est réalisée entre le brome et le cyanure de cuivre pour donner la 2-cyano-6-méthoxypyridine avec un rendement de 62%.

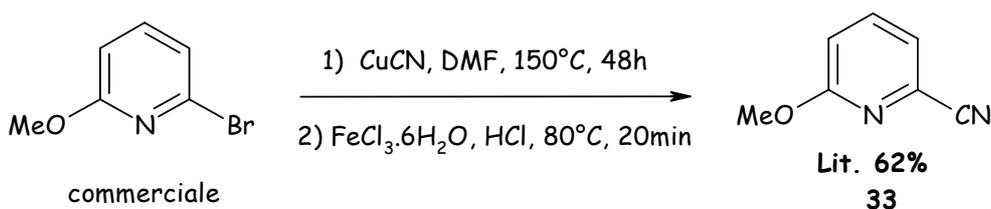


Schéma 58

Dans les conditions décrites par Bowmann, nous isolons la 2-cyano-6-méthoxypyridine avec un rendement seulement de 16%, le reste s'avérant être de la dégradation (Tableau 16, entrée 1). L'étape de décomplexation est réalisée au moyen d'une solution de chlorure de fer III et d'acide chlorhydrique.

D'autres conditions sont essayées pour décomplexer le cuivre. Il s'agit d'utiliser une solution aqueuse d'éthylènediaminetétraacétate de sodium (Na_4EDTA) et de chlorure de lithium dans le THF⁸⁴.

Les différents essais réalisés sont regroupés dans le tableau suivant :

⁸³ Bowmann, W. R.; Bridge, C. F.; Brookes, P.; Cloonan, M. O.; Leach, D. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 58-68.

⁸⁴ Richardson, C.; Rewcastle, G. W.; Hoyer, D.; Denny, W. A. *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 7436-7438.

Essai	Etape de substitution	Etape de décomplexation	Rendement
1	Reflux, 48h	FeCl ₃ .6H ₂ O, HCl, 20min, reflux	16%
2	Reflux, 48h	Na ₄ EDTA.LiCl, 3H, reflux	13%
3	Reflux, 3 jours	Na ₄ EDTA.LiCl, 3H, reflux	19%
4	Micro-onde, 155°C, 1h	Na ₄ EDTA.LiCl, 3H, reflux	75%

Tableau 16

La décomplexation en présence d'une solution aqueuse d'éthylènediaminetétraacétate de sodium (Na₄EDTA) et de chlorure de lithium dans le THF n'améliore pas le rendement de la réaction (entrée **2**), tout comme l'augmentation de la durée de chauffage (entrée **3**). Toutefois en changeant de méthode de chauffage c'est-à-dire en utilisant le micro-onde, lors de l'étape de substitution, le rendement est très largement amélioré.

La synthèse de la 2-cyano-6-méthoxypyridine a été optimisée en utilisant le micro-ondes. Le cuivre est décomplexé au moyen d'une solution aqueuse d'éthylènediaminetétraacétate de sodium (Na₄EDTA) et de chlorure de lithium et du THF, car ces conditions sont plus simples à traiter. Dans ces conditions, le rendement est de 75%.

b) Synthèse de la 2-cyano-5-méthoxypyridine :

La 2-bromo-5-méthoxypyridine **35** est synthétisée en deux étapes à partir de la 2,5-dibromopyridine commerciale.

L'échange brome-lithium sélectif au niveau de la position 5 de la 2,5-dibromopyridine est réalisé, suivi d'un piégeage par le borate de triisopropyle⁸⁵. L'ester boronique formé subit une réaction d'oxydation sous l'action du peroxyde d'hydrogène⁸⁶ pour donner la 2-bromo-5-hydroxypyridine **34** avec un rendement de 77%.

La fonction alcool est ensuite alkylée par réaction avec de l'hydrure de sodium et du iodométhane dans le DMF⁸⁷.

⁸⁵ Bouillon, A.; Lancelot, J. C.; Collot, V.; Bovy, P. R.; Rault, S. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 2885-2890.

⁸⁶ Krow, G. R.; Xiao, Y.; Cannon, K.; Swan, S. A.; Nickel, A. *Synth. Commun.*, **2000**, 30, 4093-4096.

⁸⁷ De Angelis, M.; Katzenellenbogen, J. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, 14, 5835-5839.

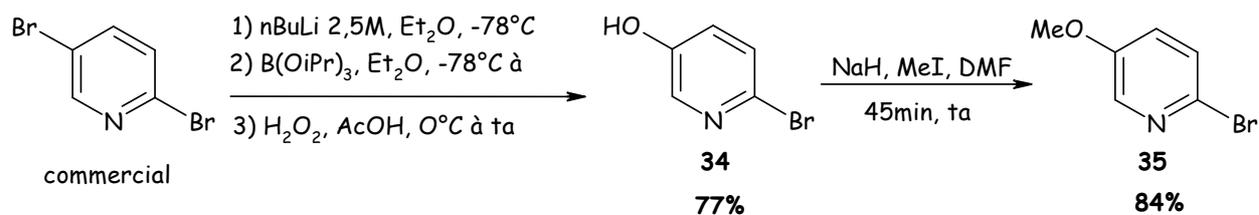


Schéma 59

La 2-bromo-5-méthoxypyridine est ainsi préparée avec un rendement de 84%.

A partir de la 2-bromo-5-méthoxypyridine **35**, la substitution nucléophile aromatique est réalisée entre le brome et le cyanure de cuivre dans les conditions optimisées préalablement (Partie 2 : Chapitre 3:III)1^a) Synthèse de la 2-cyano-6-méthoxypyridine) pour donner la 2-cyano-5-méthoxypyridine **36**.

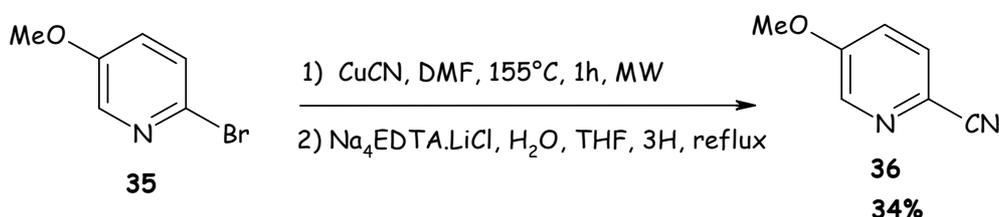


Schéma 60

La 2-cyano-5-méthoxypyridine est synthétisée avec un rendement de 34%.

c) Synthèse de la 2-cyano-4-méthoxypyridine :

La synthèse de la 2-cyano-4-méthoxypyridine **37** est décrite, avec de bons rendements, dans la littérature⁸⁸ à partir de la 4-méthoxypyridine-*N*-oxyde commerciale. En présence de cyanure de triméthylsilyle et de chlorure de diméthylcarbamyle, la cyanation se fait sélectivement en position 2 de la pyridine.

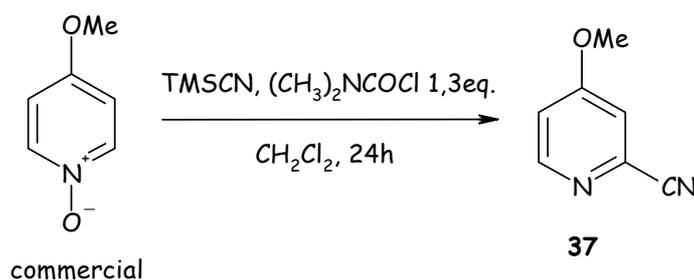


Schéma 61

Différents essais ont été réalisés et sont regroupés dans le tableau suivant :

⁸⁸ Shuman, R. T.; Ornstein, P. L.; Paschal, J. W.; Gesellchen, P. D. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 738-741.

Entrée	Equivalents de TMS-CN	Conditions	Rendement
1	1,3eq	24h, ta	23%
2	1,3eq	24h, reflux	14%
3	6eq	24h, reflux	80%

Tableau 17

Ainsi la 2-cyano-4-méthoxypyridine est obtenue avec un rendement de 80% en présence de 6 équivalents de TMS-CN.

d) Synthèse de la 2-cyano-3-méthoxypyridine :

La 2-bromo-3-méthoxypyridine **38** est préparée à partir de la 2-bromo-3-hydroxypyridine commerciale. En présence d'hydrure de sodium, l'alcool est déprotoné pour générer l'alcoolate puis une substitution nucléophile en présence d'iodométhane permet d'obtenir la 2-bromo-3-méthoxypyridine avec un rendement de 79%.

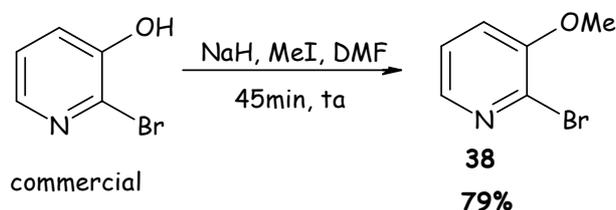


Schéma 62

A partir de la 2-bromo-3-méthoxypyridine, une substitution nucléophile aromatique est réalisée entre le brome et le cyanure de cuivre pour donner la 2-cyano-3-méthoxypyridine avec un rendement de 37% dans les conditions optimisées préalablement (Partie 2 :Chapitre 3:III)1°)a) Synthèse de la 2-cyano-6-méthoxypyridine).

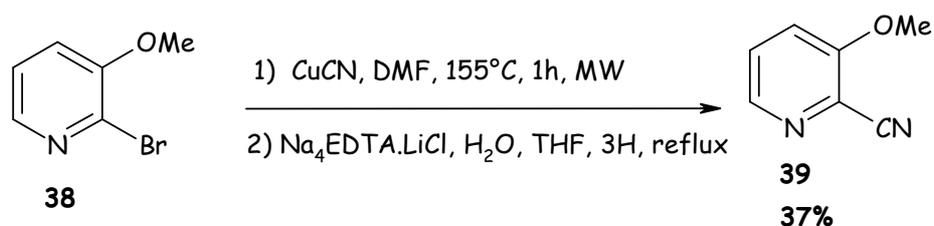


Schéma 63

2°) Synthèse des MeOBPBT

a) Synthèse de la 6-MeOBPBT

La 2-(6-méthoxy-pyridyl)carbamidrazone **40** est synthétisée à partir de la 2-carbonitrile-6-méthoxypyridine d'après une méthode décrite dans la littérature⁶⁰ et déjà utilisée pour les BTP.

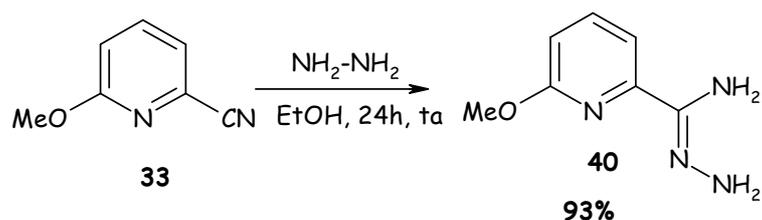


Schéma 64

La 2-(6-méthoxy-pyridyl)carbamidrazone **40** est condensée avec le glyoxal en présence de triéthylamine dans le THF à reflux. Ainsi, la 3-(6-méthoxypyridin-2-yl)-[1,2,4]-triazine **41** est obtenue avec un rendement de 50%.

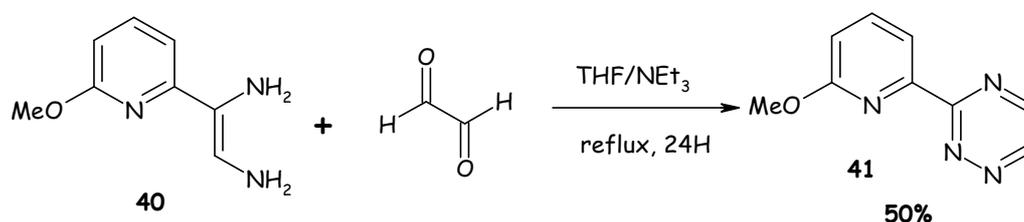


Schéma 65

Enfin, la 3,3'-bis(6-méthoxypyridin-2-yl)-5,5'-bis([1,2,4]-triazine) **42** est synthétisée par homocouplage de la 3-(6-méthoxypyridin-2-yl)-[1,2,4]-triazine **41** avec le cyanure de potassium avec un rendement de 63% selon les conditions optimisées pour la BPBT. A noter que cette molécule n'est soluble qu'à chaud dans le DMSO, ce qui oblige à faire une expérience RMN en température.

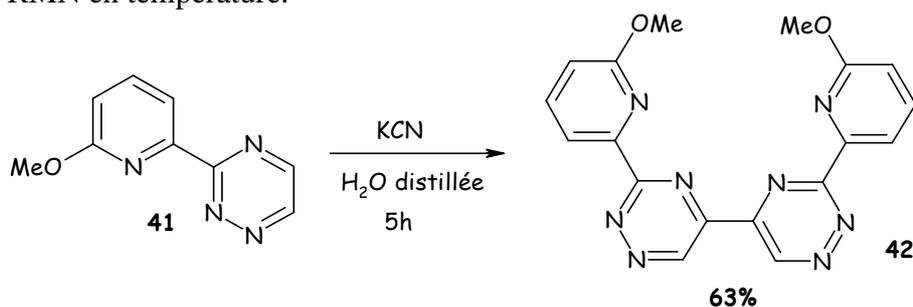


Schéma 66

Les autres MeO-BPBT seront préparées selon le même schéma réactionnel.

b) Synthèse des MeO-BPBT à partir des 2-cyano-méthoxyypyridine :

Les 4-MeO-BPBT et 5-MeO-BPBT sont synthétisées comme la 6-MeO-BPBT. L'ensemble des résultats sont présentés dans le schéma suivant.

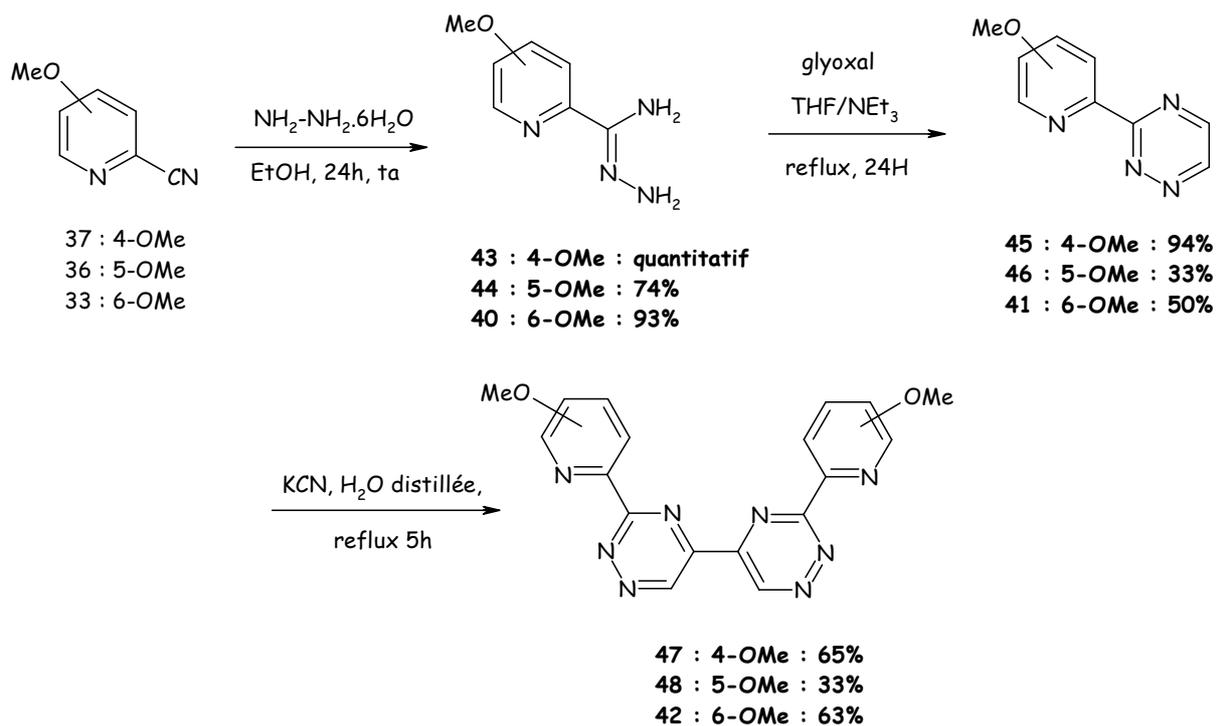


Schéma 67

* Cas particulier de la 3MeO-BPBT :

Au cours de la synthèse de ce ligand, l'étape d'addition de l'hydrazine sur la fonction nitrile s'est avérée infructueuse au bout de 24h à température ambiante puisque le produit de départ est récupéré en son intégralité. A noter que si l'on porte le milieu réactionnel à reflux, seule de la dégradation est observée.

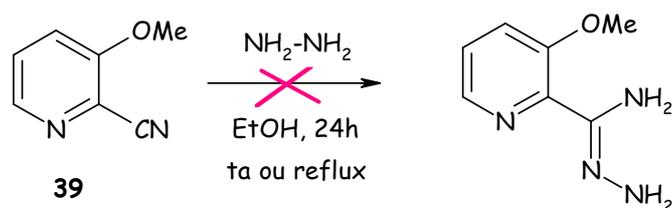


Schéma 68

De ce fait, nous avons du faire appel à une autre alternative mettant en jeu un couplage au palladium. La 3-(3-méthoxypyridin-2-yl)-[1,2,4]-triazine **49** a ainsi pu être synthétisée par couplage catalysé au palladium entre la 3-méthoxy-2-triméthylstannyldi-pyridine et la 3-méthylsulfanyl-[1,2,4]-triazine en présence de palladium tétrakis(triphénylphosphine) et de bromure de cuivre complexé au sulfure de diméthyle. Le détail de cette méthodologie sera présenté Partie 2 :Chapitre 4:III)2°) : Couplages avec la 3-méthoxy-2-triméthylstannyldi-pyridine :

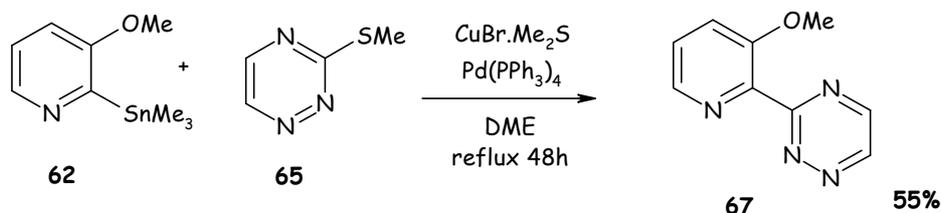


Schéma 69

Une fois l'intermédiaire 3-(3-méthoxypyridin-2-yl)-[1,2,4]-triazine **49** préparé, l'homocouplage en présence de cyanure de potassium est mis en œuvre ce qui permet d'accéder à la 3-MeOBPBT avec un rendement de 35%.

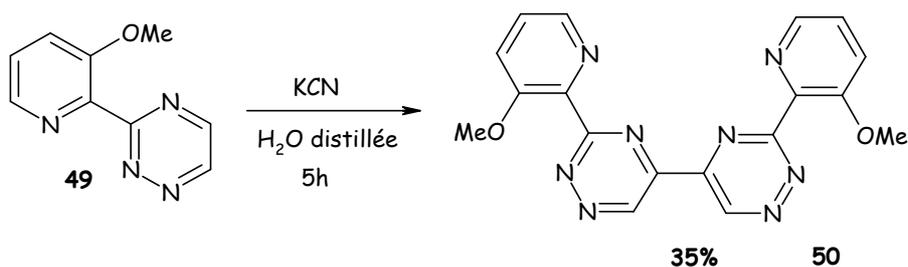


Schéma 70

Quatre BPBT-OMe ont ainsi été créés. Ce sont des molécules intéressantes pour étudier la complexation et l'influence de la position des groupements méthoxy sur la pyridine, toutefois elles ne pourront pas être utilisées en extraction car ne possédant pas de groupement suffisamment lipophile. Il est donc apparu intéressant de synthétiser une BPBT dotée d'un groupement alkoxy portant une chaîne plus longue afin d'augmenter la lipophilie de la molécule.

IV) Synthèse des RO-BPBT

Le groupement alkoxy des BPBT sera positionné sur le carbone 5 des pyridines. En effet, dans cette position, la chaîne lipophile ne risque de moins perturber la complexation de la molécule. Deux longueurs de chaînes sont envisagées : une chaîne OC₄ et une chaîne OC₈.

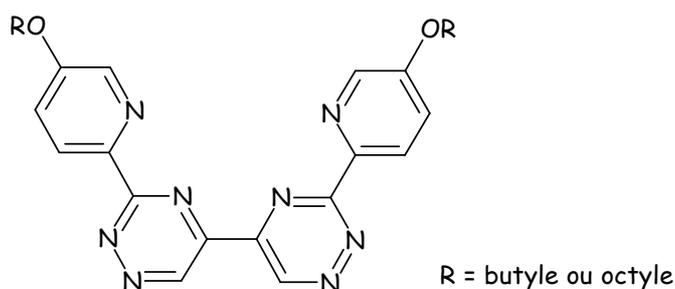


Figure 27

Les 3,3'-bis(5-butoxypyridin-2-yl)-5,5'-bis([1,2,4]-triazine) et la 3,3'-bis(5-octyloxypyridin-2-yl)-5,5'-bis([1,2,4]-triazine) sont synthétisées selon le même schéma réactionnel que celui utilisé pour les autres BPBT.

La 2-bromo-5-butoxypyridine **51** et la 2-bromo-5-octyloxypyridine **52** sont préparées en deux étapes à partir de la 2,5-dibromopyridine commerciale selon le procédé mis en œuvre pour la 2-bromo-5-méthoxypyridine.

L'échange brome-lithium sélectif au niveau de la position 5 de la 2,5-dibromopyridine est réalisé, suivi d'un piégeage au borate de triisopropyle⁸⁵. L'ester boronique formé subit une réaction d'oxydation sous l'action du peroxyde d'hydrogène⁸⁶ pour donner la 2-bromo-5-hydroxypyridine avec un rendement de 77%. Ensuite, la fonction alcool est déprotonée avec l'hydrure de sodium, pour générer l'alcoolate qui est fonctionnalisé avec l'iodobutane ou l'iodooctane dans le DMF⁸⁷.

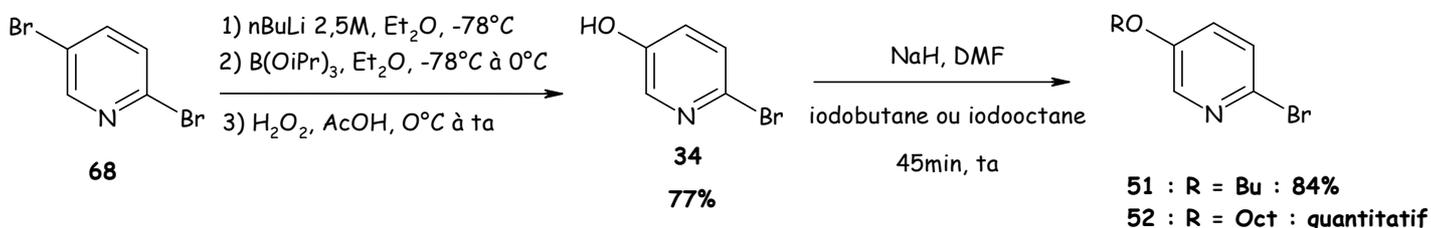


Schéma 71

Grâce à cette séquence réactionnelle, la 2-bromo-5-butoxypyridine est obtenue avec un rendement de 84% et la 2-bromo-5-octyloxypyridine quantitativement.

A partir des 2-bromo-5-alkoxy-pyridines préalablement isolées, la substitution nucléophile aromatique est réalisée entre le brome et le cyanure de cuivre pour donner la 2-cyano-5-alkoxy-pyridine dans les conditions déjà optimisées (Partie 2 :Chapitre 3:III)1°)a) Synthèse de la 2-cyano-6-méthoxy-pyridine).

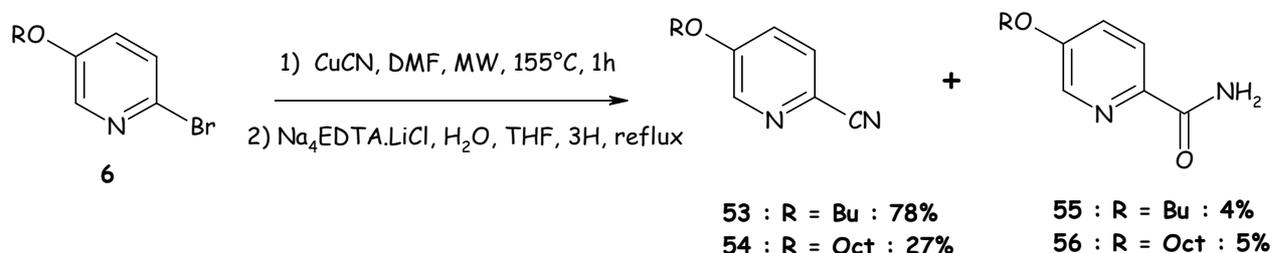


Schéma 72

La 2-cyano-5-butoxy-pyridine est préparée avec un rendement de 78% et la 2-cyano-5-octyloxy-pyridine avec un rendement de 27%. A noter que lors de la synthèse des 5-alkoxy-2-cyano-pyridines, un sous produit est obtenu, la 2-amido-5-alkoxy-pyridine avec un rendement de 40% pour le groupement butoxy et avec un rendement de 4,4% pour le groupement octyloxy. Aucun sous produit de type 2-amido-méthoxy-pyridine n'avait été obtenu dans ces conditions.

La 2-(6-alkoxy-pyridyl)carbamidrazone est synthétisée à partir de la 2-cyano-6-alkoxy-pyridine avec de l'hydrazine monohydrate dans l'éthanol comme décrit dans la littérature⁶⁰ et déjà utilisée pour les BTP.

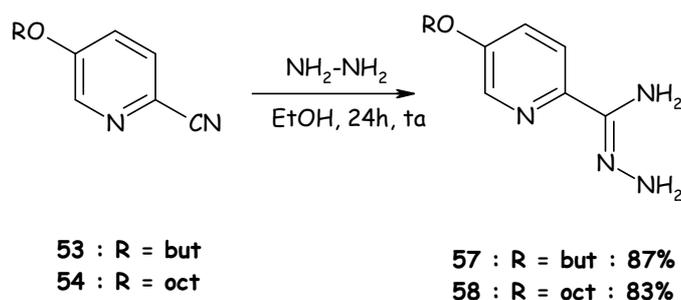


Schéma 73

La 2-(6-butoxy-pyridyl)carbamidrazone est obtenue avec un rendement de 87%. La 5-octyloxy-2-carbamidrazone-pyridine a été synthétisée avec un rendement de 83%. Toutefois ce dernier produit s'est dégradé très rapidement empêchant la poursuite de la synthèse et la réalisation des principales analyses.

Par manque de temps, la synthèse de la 5-C₈O-BPBT n'a pu être poursuivie.

La condensation de la 2-(6-butoxy-pyridyl)carbamidrazone avec le glyoxal en présence de THF et de triéthylamine conduit à la 3-(6-butoxypyridin-2-yl)-[1,2,4]-triazine avec un rendement de 76%.

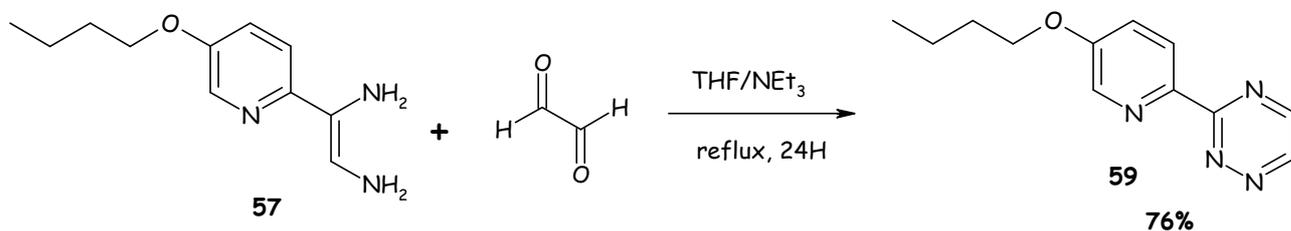


Schéma 74

Enfin, la 3,3'-bis(6-buxypyridin-2-yl)-5,5'-bis([1,2,4]-triazine) **60** est synthétisée par homocouplage de la 3-(6-butoxypyridin-2-yl)-[1,2,4]-triazine **59** au moyen de cyanure de potassium avec un rendement de 60% et ce, selon les conditions optimisées pour la BPBT.

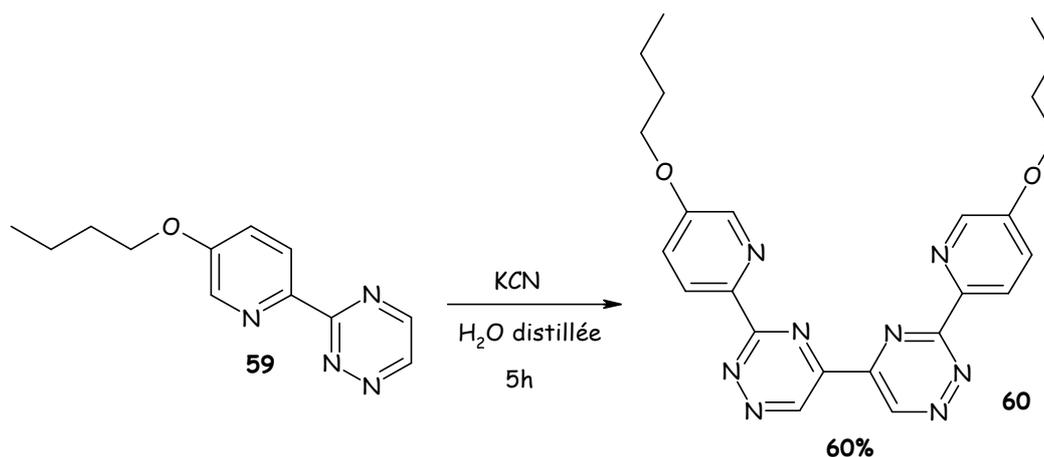


Schéma 75

La synthèse de la 5-BuOBPBT a été réalisée dans les conditions optimisées pour les MeO-BPBT et n'a posé aucun problème majeur.

V) Conclusion

Dans la famille des BPBT, cinq ligands hydrophiles ont été préparés et un ligand lipophile. La synthèse de la 5-C₈O-BPBT n'a malheureusement pu être achevée.

Les propriétés physico-chimiques de ces ligands notamment la détermination des constantes de protonation et de complexation seront évaluées. De plus, la 5-BuO-BPBT sera testée en extraction liquide-liquide.

Chapitre 4: Vers une nouvelle stratégie de synthèse pour les BPBT : par réaction de couplages pallado-catalysés

L'idée réside dans le développement d'une nouvelle voie de synthèse des intermédiaires pyridinyl-triaziniques en créant la liaison pyridine-triazine *via* une réaction de couplage au palladium, permettant ainsi l'accès à une plus large gamme de substituants sur les triazines et les pyridines, composés non accessibles par la méthode impliquant la formation du cycle triazinique décrite dans le chapitre précédent. De nombreuses recherches ont été réalisées au sein de l'ICOA par France-Aimée Alphonse⁶⁶ et Nicolas Leconte⁵¹ sur les réactions de couplages pallado-catalysés entre la 3-méthylsulfanyl-[1,2,4]-triazine et diverses pyridines métallées.

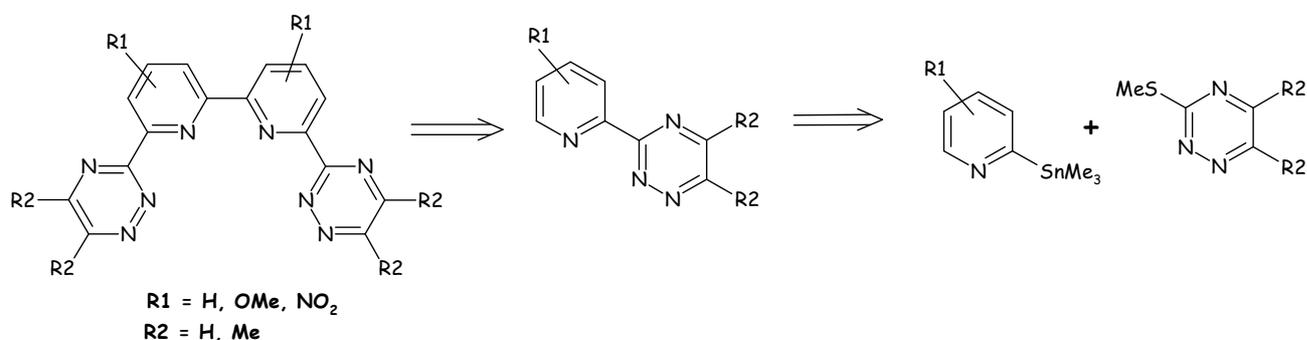


Schéma 76

I) Etudes précédentes du laboratoire

Au début des années 2000, il a été montré⁸⁹ qu'il était possible de créer une liaison C-C sur le carbone 3 des 1,2,4-triazine en utilisant la fonction méthylsulfanyle comme partenaire de couplage avec des acides boroniques.

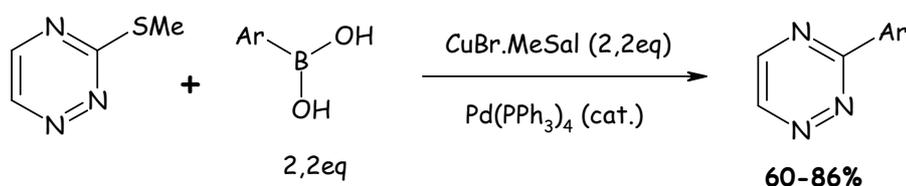


Schéma 77

⁸⁹ Alphonse, F. A.; Suzenet, F.; Keromnes, A.; Leuret, B.; Guillaumet, G. *Synlett*, **2002**, 447-451.

Afin d'appliquer cette réaction aux organostanniques, organométalliques parfois plus facilement accessibles que certains acides boroniques, de nouvelles conditions ont été développées en faisant appel au bromure de cuivre comme cofacteur au cuivre^{66,90}.

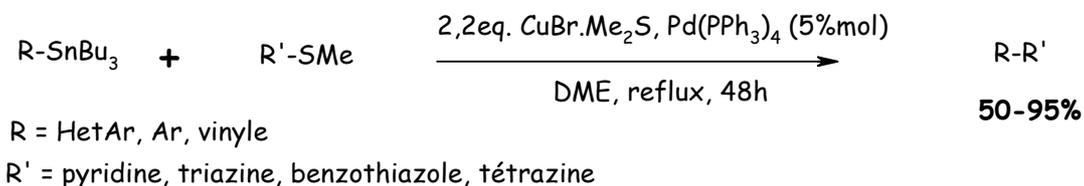


Schéma 78

A travers cette étude, il a été montré au sein de notre équipe et par Liebeskind⁹¹ et coll. que des systèmes hétéroaromatiques thiométhylés pauvres en électron pouvant réagir en présence d'une quantité stoechiométrique de cuivre (I) et d'une quantité catalytique de palladium avec des arylstannanes et des vinylstannanes.

Compte tenu de notre volonté d'accéder à des enchaînements N-C-C-N en vue de développer des molécules complexantes, nous avons envisagé le couplage entre la 3-méthylsulfanyl-[1,2,4]-triazine et la 2-tributylstannylpyridine. Malheureusement, dans ce cas précis, aucune trace de produit de couplage n'a été observée au bout de 48h de réaction. Seules des traces de 2,2'-bipyridine ont été isolées.

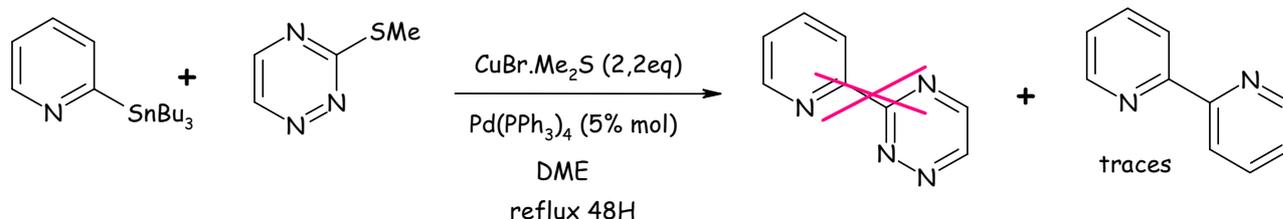


Schéma 79

Le cycle catalytique du palladium proposé pour la réaction de couplage entre la triazine et un dérivé organostannique semble montrer que le cuivre n'est pas essentiel à l'étape d'addition oxydante du palladium dans la liaison carbone-soufre (état **I**). Cependant, il contribuerait, d'une part, à l'activation de la liaison palladium-soufre (état **II**) et d'autre part, pour faciliter l'étape de transmétallation du palladium et celle de l'étain (étape **III**).

⁹⁰ Leconte, N.; Keromnes-Wuillaume, A.; Suzenet, F.; Guillaumet, G. *Synlett*, **2007**, 204-210.

⁹¹ a) Egi, M.; Liebeskind, L. *S. Org. Lett.*, **2003**, *5*, 801-802. b) Wittenberg, R.; Srogl, J.; Egi, M.; Liebeskind, L. *S. Org. Lett.*, **2003**, *5*, 3033-3035.

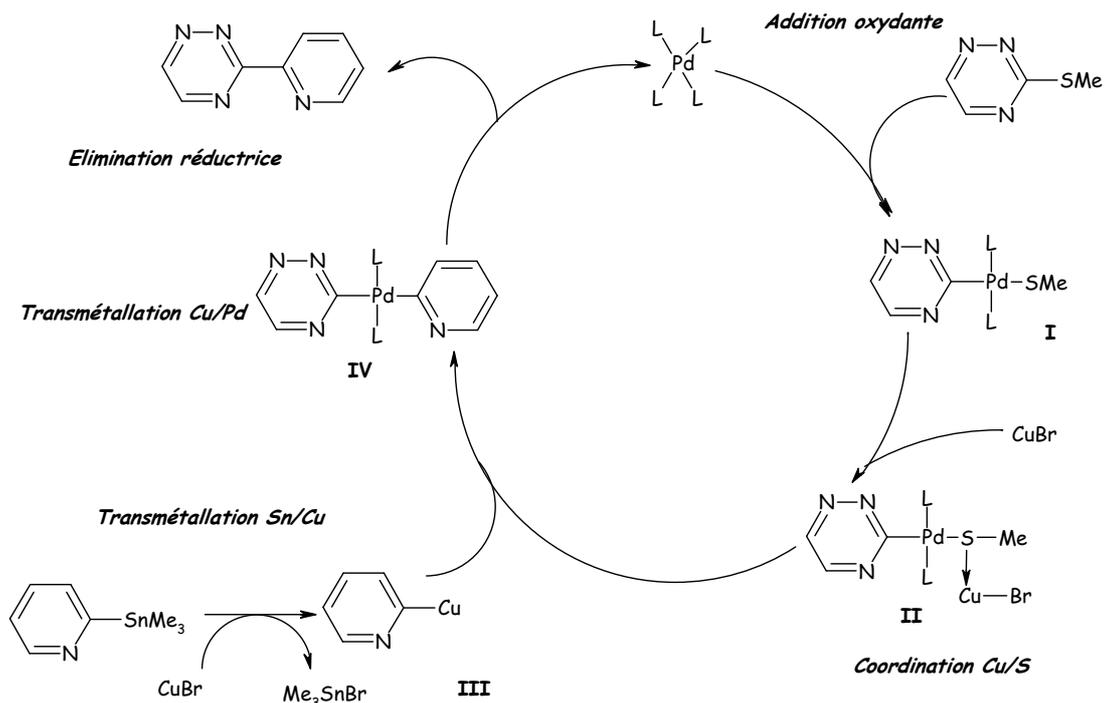


Schéma 80 : cycle catalytique du couplage au palladium

La présence du dérivé 2,2'-bipyridinique serait la conséquence d'une réaction d'homocouplage du dérivé organocuvreux obtenu par transmétallation Sn/Cu. L'idée avancée pour l'absence de réaction serait associée à l'étape de transmétallation Cu/Pd, la stabilisation de l'organocuvreux intermédiaire bloquant cette étape.

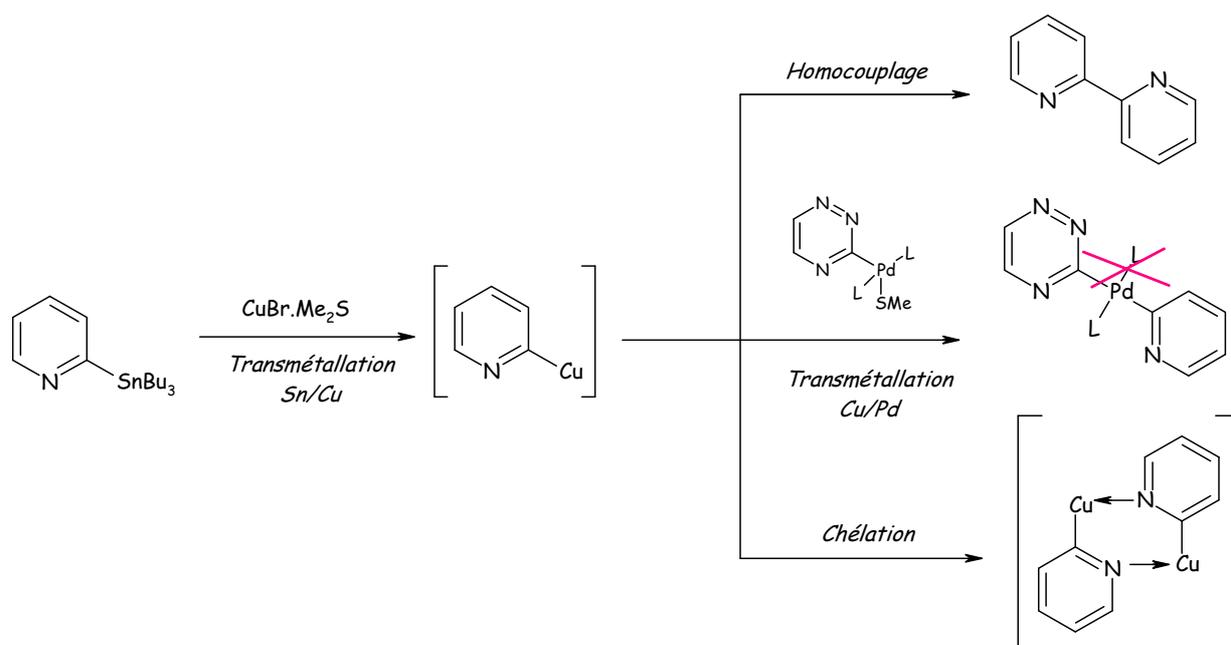


Schéma 81

Afin de mieux comprendre le mécanisme de la réaction, des études avaient été réalisées au laboratoire afin de déterminer l'influence de différents facteurs :

- la nature du métal en position 2 de la pyridine
- la présence de substituants sur les autres positions de la pyridine
- le rôle des paramètres réactionnels

a) Nature du métal

La réaction de couplage faisant appel aux trifluoroborates de potassium conduit à la formation de 3-(pyridin-2-yl)-[1,2,4]-triazine avec des rendements de 10% environ, d'après les observations de l'équipe de Molander⁹² sur d'autres substrats. Ces résultats sont attribués à la sensibilité de l'espèce organométallique à la protodéboranation⁹³.

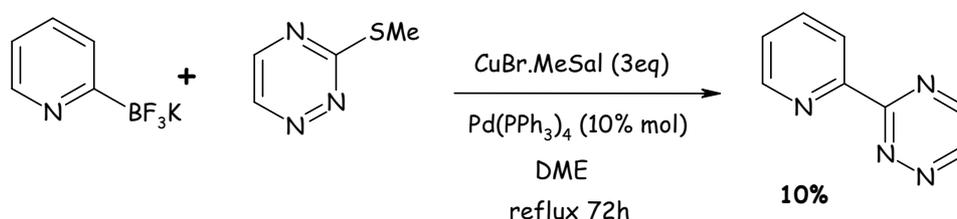


Schéma 82

L'utilisation d'un triméthylstannyle à la place d'un tributylstannyle en position 2 de la pyridine avait permis d'obtenir la 3-(pyridin-2-yl)-[1,2,4]-triazine avec un rendement de 15%, la 2,2'-bipyridine étant isolée avec un rendement de 10% en lieu et place des traces de 3-(pyridin-2-yl)-[1,2,4]-triazine mise en évidence lors de l'emploi de la 2-tributylstannylpyridine.

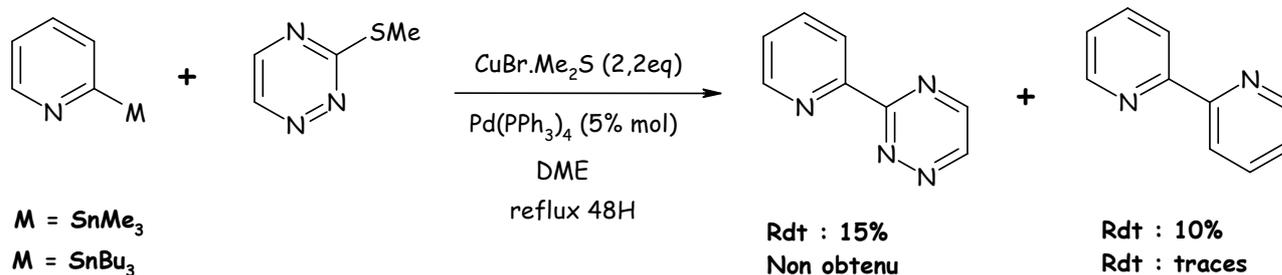


Schéma 83

⁹² Molander, G. A.; Biolatto, B. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 4302-4314.

⁹³ Hodgson, P. B.; Salingue, F. H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 682-687.

b) Présence de groupements sur la pyridine stannylée

L'étude de la réaction de couplage a ensuite été menée entre la 3-méthylsulfanyl-[1,2,4]-triazine et différentes pyridines stannylées substituées par différents groupements afin de connaître leur influence sur le rendement du couplage.

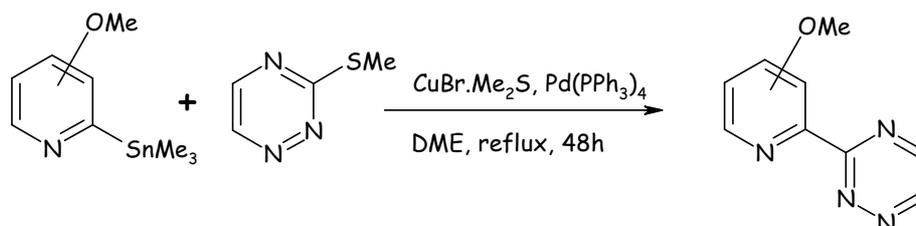


Schéma 84

Les différents résultats obtenus sont résumés dans le tableau ci-dessous :

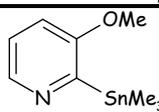
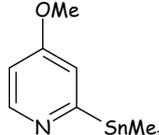
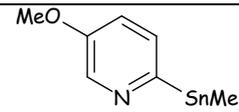
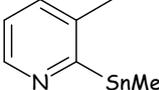
Entrée	Pyridine stannylée	Rendement
1		55%
2		8%
3		16%
4		33%

Tableau 18

Cette étude a permis de montrer que la présence d'un groupement méthoxy ou méthyle en position *ortho* par rapport à l'atome d'étain semble favoriser la formation du produit désiré, par un effet stabilisant.

c) Rôle des paramètres réactionnels de la réaction de couplage

L'utilisation de ligands plus favorables à la transmétallation que la triphénylphosphine n'a apporté aucune amélioration (utilisation de systèmes catalytiques palladium/ligand comme Pd(OAc)₂ ou Pd₂dba₃/Xantphos, XPhos, Cy₃P, tBu₃P...), les meilleurs résultats étant obtenus avec le palladium tétrakis triphénylphosphine.

Différents sels de cuivre(I) ont été utilisés, en particulier des carboxylates comme par exemple le CuTC (2-thiophène-carboxylate de cuivre(I)), le Cuπ (2-picolinate de cuivre(I)) et le Cu(ACN)₄PF₆ (hexafluorophosphate de tétrakis(acétonitrile)-cuivre(I)). Dans ces conditions, est formée très majoritairement de la bipyridine.

L'utilisation de solvant coordinant comme le DMF a, pour sa part, favorisé la formation de bipyridine. L'utilisation de toluène qui possède un point d'ébullition plus élevé que le DME permet d'augmenter légèrement le rendement en produit de couplage et en bipyridine comme le présente le tableau suivant :

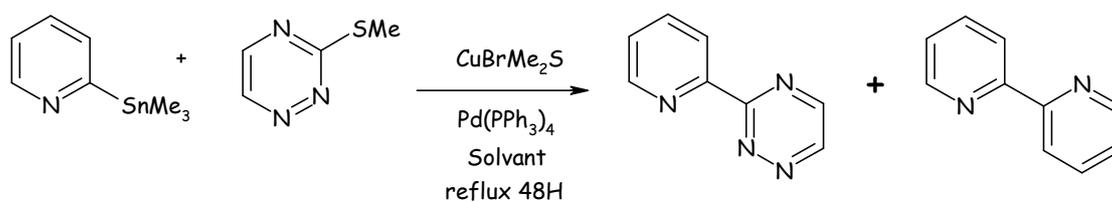


Schéma 85

Entrée	Solvant	Produit de couplage	Bipyridine
1	DME	15%	10%
2	DMF	0%	27%
3	Toluène	21%	20%

Tableau 19

Dans ces résultats, il ressort que les meilleures conditions de couplage entre la 2-triméthylstannylpyridine et la 3-méthylsulfanyl-1,2,4-triazine nécessitant l'emploi de palladium tétrakis(triphénylphosphine) et de bromure de cuivre complexé au sulfure de diméthyle en utilisant le toluène comme solvant et ce à reflux pendant 48h. De plus, l'étape de décomplexation du cuivre est réalisée en présence d'une solution aqueuse d'éthylènediaminetétraacétate de sodium (Na₄EDTA) et de chlorure de lithium.

L'objectif de notre étude est donc de comprendre, optimiser et généraliser ces conditions de couplage précédemment mises au point au laboratoire.

II) Synthèses de réactifs

La synthèse des différents réactifs nécessaires pour les réactions de couplage est présentée dans cette partie.

1°) Pyridines stannylées

La 2-triméthylstannylpyridine **61** est synthétisée d'après la méthode décrite par Yamamoto⁹⁴. En présence de sodium, le chlorure de triméthylétain est transformé *in situ*, en triméthylstannylure de sodium. Après ajout de la 2-chloropyridine, la substitution nucléophile aromatique du chlore conduit à la 2-triméthylstannylpyridine avec un rendement de 74%.

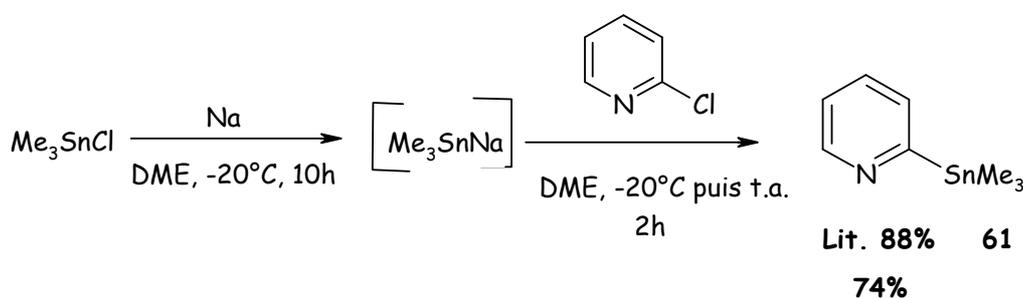


Schéma 86

Deux autres pyridines possédant un groupement en position 3 sont également préparées. L'une possède un groupement méthoxy, activant et l'autre un groupe nitro, désactivant. Les autres pyridines stannylées sont synthétisées dans les mêmes conditions. Elles sont obtenues avec de bons rendements comme le présente le tableau suivant :

⁹⁴ Yamamoto, Y.; Yanagi, A. *Heterocycles*, **1981**, *16*, 1161-1164

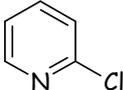
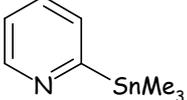
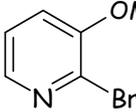
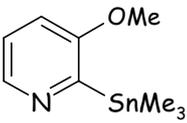
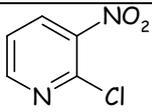
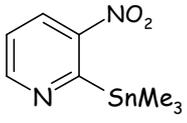
Entrée	Précurseur	Pyridine	Rendement
1	 commerciale	 61	74%
2	 38 Synthèse décrite Partie 2 :Chapitre 3:III)1°)d)	 62	quantitatif
4	 commerciale	 63	quantitatif

Tableau 20

2°) Hétérocycles portant la fonction méthylsulfanyle

Afin de réaliser les couplages organo-palladiés prévus, la 3-méthylsulfanyl-[1,2,4]-triazine est préparée selon un protocole déjà bien établi⁹⁵.

Pour synthétiser l'iodohydrate de *S*-méthylthiosemicarbazide, nous avons utilisé les conditions développées par Emilsson⁹⁶. L'iodohydrate de *S*-méthylthiosemicarbazide est généré avec un rendement de 74% à partir du thiosemicarbazide commercial par condensation sur l'iodométhane dans l'éthanol à reflux. Le sel ainsi isolé est ensuite condensé sur le glyoxal en présence de carbonate de sodium en milieu aqueux ce qui permet d'accéder à la 3-méthylsulfanyl-[1,2,4]-triazine avec 91% de rendement.

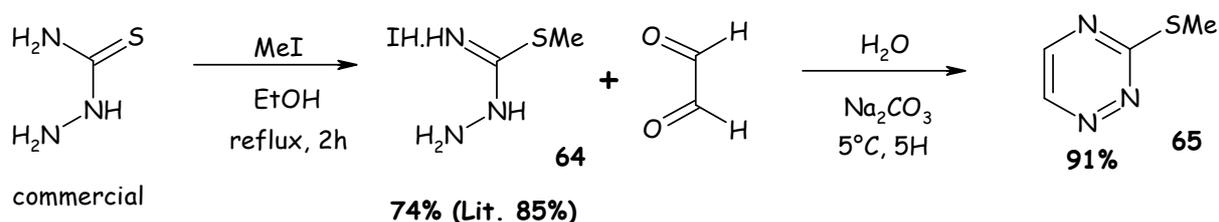


Schéma 87

⁹⁵ Schaefer, F. C.; Peters, G. A. *J. Org. Chem.*, **1961**, 26, 2778.

⁹⁶ Emilsson, H. J. *J. Heterocycl. Chem.*, **1989**, 26, 3783-3787.

Au bilan, ont été préparées trois pyridines stannylées qui seront couplées à la 3-méthylsulfanyl-[1,2,4]-triazine.

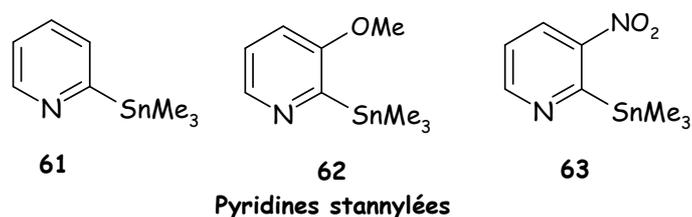
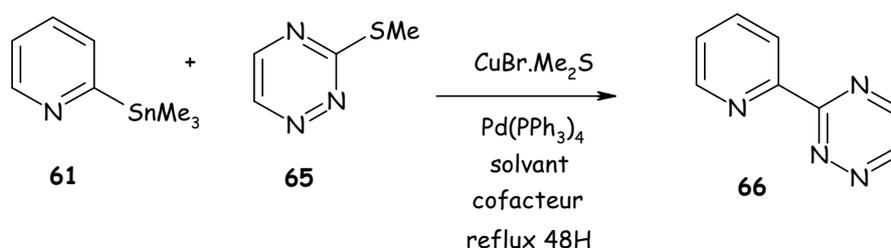


Figure 28

III) Couplages pallado-catalysés

1°) Couplages avec la 2-triméthylstannylpyridine :

La 2-triméthylstannylpyridine est couplée à la 3-méthylsulfanyl-[1,2,4]-triazine en présence de palladium tétrakis(triphénylphosphine) et de bromure de cuivre complexé au sulfure de diméthyle. Le rôle du solvant, l'utilisation d'un cofacteur et différentes méthodes d'addition de la pyridine stannylée ont été étudiés.



L'ensemble des résultats obtenus est résumé dans le tableau suivant :

Entrée	Pyridine stannylée	Solvant	Cofacteur	Rendement
1	2,2eq	DME		15%
2	2,2eq	Toluène		21%
3	2,2eq	Toluène	LiCl (1eq)	18%
4	2,2eq	Toluène	LiCl (1eq), CuI (catalytique)	RMN du brut : triazine + bipyridine
5	2eq + 1eq	Toluène		RMN du brut : bipyridine

Tableau 21

Parmi les deux solvants utilisés (entrée **1** et **2**), le toluène est celui qui permet d'obtenir la 3-(pyridin-2-yl)-[1,2,4]-triazine avec le meilleur rendement. Le toluène semble donc favoriser le couplage.

Sachant que les couplages de Stille échouent parfois dès le début de la réaction à cause du phénomène de décomposition-précipitation du complexe de palladium sous forme de « palladium métal », ce phénomène peut être évité en ajoutant au milieu réactionnel une source d'halogénure (LiBr, LiCl, ...) ⁹⁷. Toutefois, l'ajout de chlorure de lithium comme cofacteur n'améliore pas la formation de la 3-(pyridin-2-yl)-[1,2,4]-triazine (entrée **3**).

L'ajout d'iodure de cuivre favorise la formation de 2,2'-bipyridine au détriment du produit souhaité (entrée **4**). Comme observé par N. Leconte, avec les sels de cuivre, le cuivre stabilise l'intermédiaire cuivreux au sein du milieu réactionnel et améliore la formation de 2,2'-bipyridine.

Pour l'entrée **5**, deux équivalents de pyridine stannylée sont ajoutés en début de réaction. Après une heure d'agitation, on suppose que, si l'intermédiaire bipyridine s'est formé, il ne reste plus dans le milieu que de la triazine S-méthyle (Schéma 80: cycle catalytique du couplage au palladium). Par conséquent, un deuxième ajout de pyridine stannylée favoriserait la formation de la pyridinyl-triazine. Cependant, le produit brut obtenu est uniquement de la bipyridine.

En conclusion, le meilleur résultat est obtenu dans le toluène au reflux pendant 48h. L'ajout de cofacteurs, la modification de stoechiométrie, le changement d'ordre d'addition des réactifs voir l'ajout séquentiel de pyridine stannylée lors du déroulement de la réaction n'ont apporté aucune amélioration au résultat obtenu par N. Leconte.

⁹⁷ Joseph, B.; Da Costa, H.; Mérour, J. Y. *Tetrahedron*, **2000**, 56, 3189.

2°) Couplages avec la 3-méthoxy-2-triméthylstannylpyridine :

La 3-méthoxy-2-triméthylstannylpyridine est couplée avec la 3-méthylsulfanyl-[1,2,4]-triazine en présence de palladium tétrakis(triphénylphosphine) et de bromure de cuivre complexé au sulfure de diméthyle. Le solvant et le type de chauffage seront les paramètres optimisés.

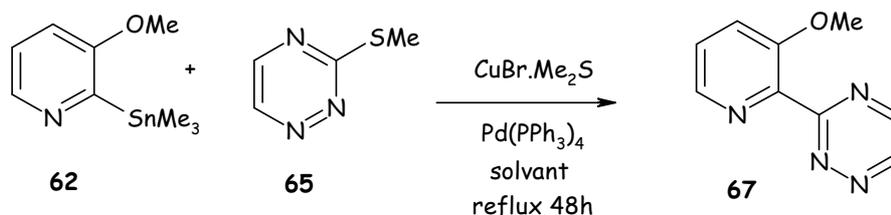


Schéma 89

L'ensemble des résultats obtenus est résumé dans le tableau suivant :

Entrée	Produit de départ	Solvant	Rendement
1	Triazine	DME	55%
2	Triazine	Toluène	22%

Tableau 22

Contrairement au couplage précédent, le toluène n'améliore pas le rendement de la réaction. Ce résultat va à l'encontre de celui observé pour la synthèse de la 3-(pyridin-2-yl)-[1,2,4]-triazine.

3°) Couplage avec la 3-nitro-2-triméthylstannylpyridine :

La 3-nitro-2-triméthylstannylpyridine est couplée avec la 3-méthylsulfanyl-1,2,4-triazine en présence de palladium tétrakis(triphénylphosphine) et de bromure de cuivre complexé au sulfure de diméthyle.

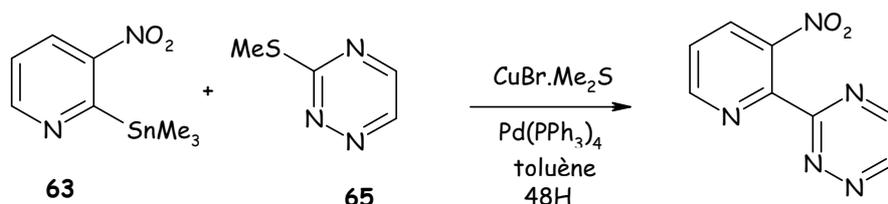


Schéma 90

Les résultats sont regroupés dans le tableau suivant :

Entrée	Produit de départ	Solvant	Type de chauffage	Observation
1	Triazine	Toluène	Reflux 48h	Triazine, bipyridine
2	Triazine	Toluène	Reflux 48h	Ajout des 2,2eq de pyridine stannylé au bout de 2h : triazine

Tableau 23

A reflux du toluène (entrée **1**), la formation de la 3-(3-nitro-pyridin-2-yl)-[1,2,4]-triazine n'est pas observée. La triazine S-méthyle est récupérée et de la bipyridine est formée.

Afin d'éviter la formation de la bipyridine, le milieu réactionnel est agité pendant quelques heures sans la pyridine stannylée afin d'activer la liaison palladium-soufre (état **II**) (Schéma 80 : cycle catalytique du couplage au palladium). La pyridine stannylée est additionnée dans un deuxième temps. A la fin de la réaction, seul est observé le produit de départ résiduel.

Dans aucun des cas le produit désiré est obtenu. Un groupement désactivant en position *ortho* comme le groupement nitro semble défavoriser le couplage.

4°) Couplages avec le 2-méthylsulfanyl-1,3-benzothiazole :

Afin de comprendre si les faibles rendements obtenus lors des réactions de couplage sont liés à la pyridine stannylée ou à la triazine-S-méthyle, un autre hétérocyle aromatique comportant une fonction S-méthyle est utilisé.

Le 2-méthylthio-1,3-benzothiazole, produit commercial, est couplé avec différentes pyridines portant une fonction stannylée. Le couplage est réalisé en présence de palladium tétrakis(triphénylphosphine) et de bromure de cuivre complexé au sulfure de diméthyle. Différents solvants sont utilisés.

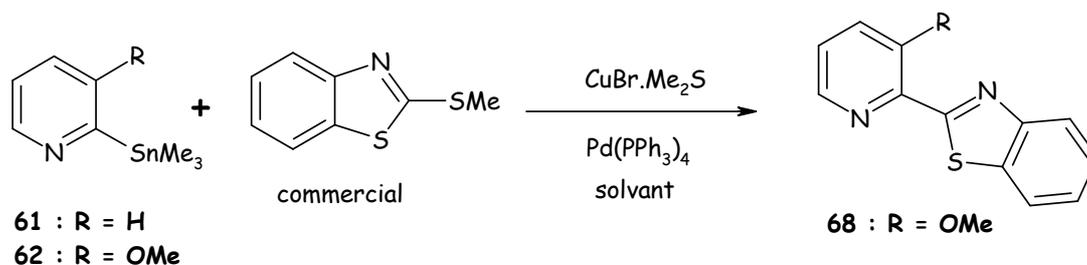


Schéma 91

Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau suivant :

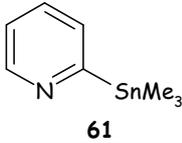
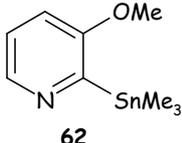
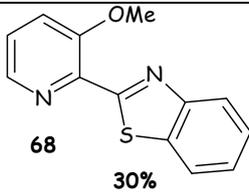
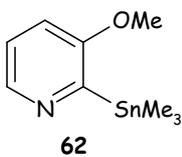
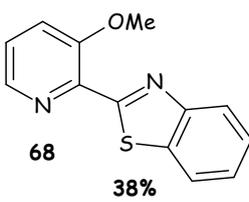
Entrée	Stannylé	Solvant	Type de chauffage	Produit et Rendement
1		DME	Reflux 48h	Produit de départ + dégradation
2		DME	Reflux 35h	 30%
3		Toluène	Reflux 35h	 38%

Tableau 24

Le même comportement est observé pour le couplage avec le 2-méthylsulfanyl-1,3-benzothiazole qu'avec 3-méthylsulfanyl-[1,2,4]-triazine. Les rendements de couplage restent faibles. Il ne dépasse pas 40% en comparaison avec les autres dérivés organostanniques de la littérature⁸⁹.

De plus, nous n'observons pas de couplage lorsque nous utilisons la 2-triméthylstannylpyridine (entrée 1 et 2), ce résultat prouve une nouvelle fois que le groupement méthoxy possède un effet stabilisant dans la réaction de couplage. L'importance de l'effet stérique de la réaction a également été mis en évidence lors de la synthèse de la 3-(3-méthylpyridin-2-yl)-[1,2,4]-triazine obtenue avec un rendement de 33% (Tableau 18).

Enfin, l'utilisation du toluène (entrée 3) ne favorise que très légèrement le rendement de la réaction.

5°) Discussion

L'utilisation du toluène comme solvant dans le couplage n'a pu être généralisée puisqu'en effet, pour le couplage entre la 3-méthoxy-2-triméthylstannylpyridine et la 3-méthylsulfanyl-[1,2,4]-triazine, le DME conduit aux meilleurs résultats.

Le groupement méthoxy en position *ortho* par rapport à l'étain favorise la réaction de couplage. En effet, en présence de la 3-méthylsulfanyl-[1,2,4]-triazine et du 2-méthylthio-1,3-benzothiazole, le rendement de couplage est meilleur. Un groupement en position 3 de la

pyridine doit intervenir dans le cycle catalytique de la réaction en apportant un effet stabilisateur durant l'étape de transmétallation grâce à l'effet stérique apporté par le groupement. Cet effet est renforcé en présence d'un groupement méthoxy, par rapport à un groupement méthyle.

Un groupement désactivant en *ortho* par rapport à l'étain comme le nitro défavorise la réaction de couplage. En effet, aucun produit de couplage ne s'est formé en sa présence.

Le changement d'hétérocycle portant une fonction méthylsulfanyle a permis de montrer que les rendements faibles obtenus lors du couplage sont dus à la pyridine stannylée. Il ne dépasse pas 40% en comparaison avec ceux obtenus par F. A. Alphonse⁶⁶ avec d'autres organoboroniques qui sont compris entre 50 et 95%.

En conclusion, la réaction de couplage entre une 2-triméthylstannylpyridine et un hétérocycle-S-méthyl est une réaction difficile et très sensible à la nature et la position des groupements sur la pyridine stannylée.

Chapitre 5: Conclusion

A travers toutes les voies de synthèses réalisées, dix ligands polyhétérocycliques azotés ont été synthétisés :

- deux BTP hydrophiles : la BTP-4Me et la 4-MeOBTP-4Me. Ces molécules serviront à comprendre les effets d'un groupement donneur par effet mésomère en position 4 de la pyridine centrale à travers des études physico-chimiques et d'extraction

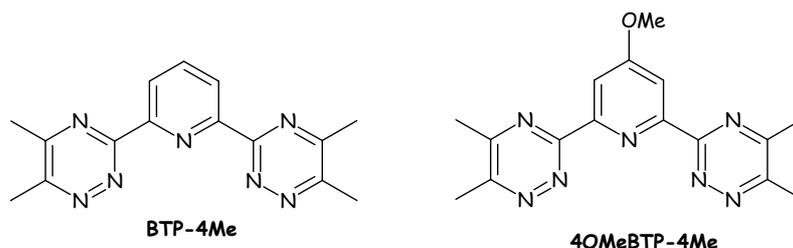


Figure 29

Le schéma réactionnel réalisé pour synthétiser les BTP est le suivant :

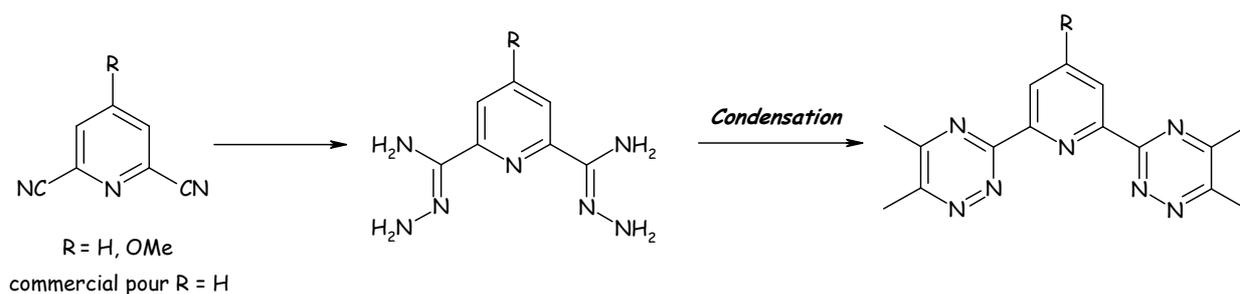


Schéma 92 : Synthèse des BTP hydrophiles

- cinq BPBT hydrophiles : la BPBT, la 3-MeO-BPBT, la 4-MeO-BPBT, la 5-MeO-BPBT et la 6-MeO-BPBT. Des études physico-chimiques permettront de connaître les constantes de complexation et de protonation de ces molécules

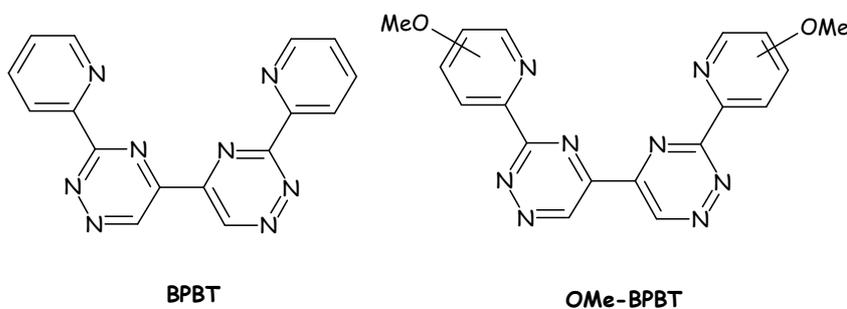
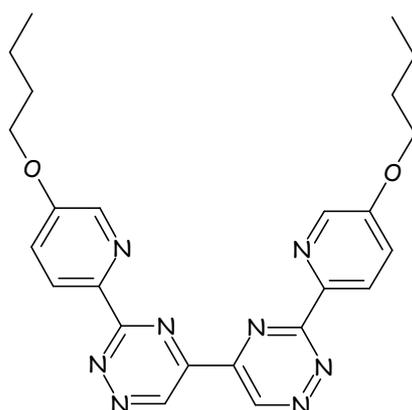


Figure 30

- une BPBT lipophile : la 5-BuO-BPBT qui sera étudiée en extraction liquide-liquide



5-BuO-BPBT

Figure 31

Le schéma réactionnel obtenu pour synthétiser les BPBT est le suivant :

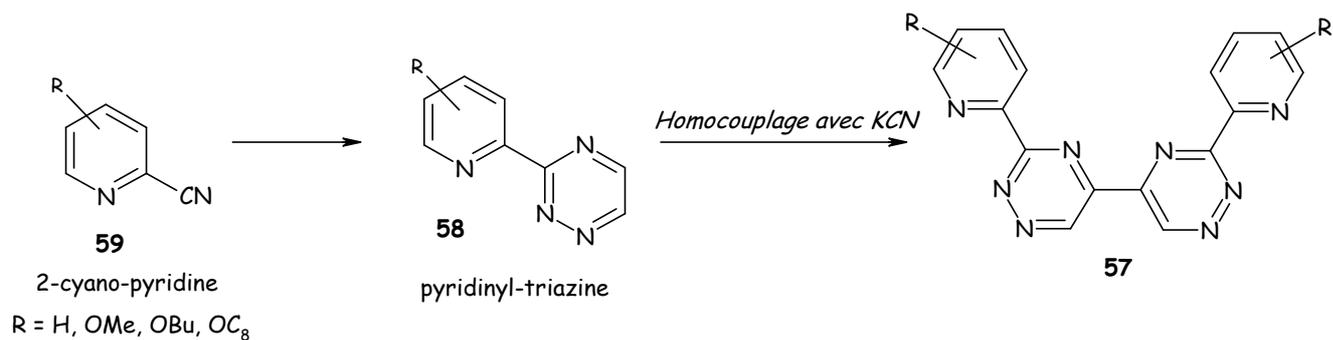


Schéma 93 : Synthèse de BPBT par création du noyau [1,2,4]-triazinique

La synthèse des BTP-Ph-OMe et BTP-tBu-OMe n'a pas abouti, tout comme la synthèse de BPBT. La synthèse de 5-C₈O-BPBT n'a pu être finalisée. Enfin de nombreux travaux restent à réaliser pour obtenir les BPBT par voie pallado-catalysée, même si de nombreux paramètres ont été étudiés pour la réaction de couplage.

Partie 3 :

Etudes physico-chimiques des ligands azotés synthétisés :
protonation et complexation par des lanthanides et actinides

(I I I)

Lors de l'extraction des actinides(III), initialement présents en milieu acide nitrique aqueux, une compétition a lieu entre la protonation de l'extractant et la formation de ses complexes avec les cations métalliques. Ainsi, au-delà d'une certaine concentration d'acide nitrique en phase aqueuse une baisse des performances d'extraction est souvent observée pour les extractants solvatants neutres. En outre, une fois protoné, l'extractant peut également se solubiliser dans la phase aqueuse et ne plus jouer son rôle. Pour éviter cela, il faut que :

- ❖ La constante apparente de protonation du ligand (K_H) (ne tenant compte que des concentrations des espèces à l'équilibre) soit la plus faible possible;
- ❖ La constante apparente de complexation du cation métallique (K_M) (ne tenant compte que des concentrations des espèces à l'équilibre) soit plus forte que K_H , avec $K_{An(III)} > K_{Ln(III)}$ pour favoriser la séparation An(III)/Ln(III).

Cette partie sera consacrée à la détermination des constantes de protonation et de complexation des différentes molécules synthétisées, en utilisant la spectrophotométrie UV-visible. De plus, les constantes de protonation et de complexation permettront d'étudier l'influence des substitutions sur les BTP et les BPBT.

Chapitre 1: Conditions expérimentales utilisées

I) Cations et contre ion

Bien que le combustible nucléaire soit dissous dans l'acide nitrique, les expériences de protonation et de complexation ont été réalisées en milieu chlorure. Contrairement aux nitrates, les ions chlorures n'absorbent pas en UV et ne devraient donc pas perturber la mesure. De plus, ils complexent très peu les ions lanthanides(III) et actinides(III) en solution aqueuse, à l'inverse des nitrates qui pourraient complexer les cations et ainsi interférer avec les molécules étudiées.

Afin d'être représentatif de la série des lanthanides, il a été choisi de déterminer les constantes de complexation du lanthane, du néodyme, de l'euporium et du gadolinium. Le lanthane est situé au début de la série des lanthanides alors que l'euporium est au centre ce qui permet d'observer l'effet de la diminution du rayon ionique avec l'augmentation du numéro atomique. De plus l'euporium a le même nombre d'électrons f que l'américium. Le néodyme possède un rayon ionique ($0,98\text{Å}$) proche de celui de l'américium. Le gadolinium, souvent utilisé en imagerie médicale pour former des complexes avec des molécules polyhétérocycliques azotées permet de compléter l'étude.

Dans le cas des actinides, l'étude n'a été réalisée que sur l'américium(III). Il est plus compliqué d'utiliser différents actinides(III) pour les études de complexation. En effet, la radioactivité, la faible disponibilité des radioéléments et l'instabilité du degré d'oxydation +III en solution aqueuse pour certains cations $5f$ rendent très contraignant ce type d'études. De plus, il est important de noter que l'américium a été manipulé à forte concentration ($5.10^{-2}\text{ mol.L}^{-1}$ soit 12g.L^{-1}) et que du fait de son rayonnement γ (59KeV), toutes les manipulations se sont déroulées en boîtes-à-gants avec l'utilisation d'une vitre au plomb quand cela était possible.

Les solutions mères de lanthanides ont été préparées par pesée des sels de chlorures correspondants et dosées par ICP-AES. La solution d'américium a été préparée à partir d'une solution d'oxyde d'américium (AmO_2), purifiée sur résine échangeuse d'ions et dosée par spectrométrie α et γ .

II) Solvant

Toutes les manipulations ont été effectuées en milieu méthanol/eau en proportion 75:25 en volume. Un milieu mixte alcool/eau a été utilisé car la plupart des ligands polyazotés aromatiques ne sont pratiquement pas solubles dans l'eau. De plus le méthanol est transparent dans la gamme de longueurs d'onde 200-800nm qui était le domaine d'étude.

III) Force ionique

La force ionique est un paramètre important car elle intervient dans le calcul des constantes de stabilité par le biais de l'activité des solutions. L'idéal serait donc de la maintenir constante. Cependant, il a été démontré que les sels de fond couramment utilisés (LiCl, NaCl, ...) interagissaient avec les ligands polyaromatiques azotés, entraînant des modifications spectrales⁹⁸. L'étude sera donc effectuée à force ionique variable.

La détermination des constantes d'acidité et de complexation à force ionique variable ne pose pas de problème car les solutions étudiées sont suffisamment diluées pour la supposer constante ($[Cation]_{la\ plus\ élevée} = 5 \cdot 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$) et le ligand est non chargé donc il n'intervient pas dans le calcul de la force ionique. On peut donc faire l'hypothèse de solutions quasi idéales.

IV) Préparation des solutions

Chaque solution de complexe a été préparée par pesées successives des réactifs afin de tenir compte de la concentration volumique entre le méthanol et l'eau. Les volumes exacts ajoutés ont ensuite été déterminés en prenant en compte la densité des solutions mères. La détermination des constantes de protonation ou de complexation s'effectue par ajouts croissants de cation pour une quantité fixée de ligand en suivant les modifications spectrales des bandes d'absorption du ligand dans l'UV (pour H^+ , La^{3+} , Nd^{3+} , Eu^{3+} et Gd^{3+}) ou par ajouts croissants de ligand pour une quantité fixée de cation en suivant les modifications spectrales des bandes d'absorption de l'américium à 503nm. Toutes les expériences ont été effectuées à température ambiante.

La méthode utilisée privilégie par conséquent l'observation des complexes de stoechiométrie ML en raison de la stabilité relativement faible des complexes ligand azoté-lanthanide et de la dilution. Les possibles complexes supérieurs (ML_n où $n \geq 2$) ne sont en effet observables que quand le ligand est fortement concentré. Pour les observer, il serait préférable de travailler à une concentration constante en métal et d'étudier la variation spectrale du cation métallique avec la concentration du ligand. Malheureusement, la faiblesse des coefficients d'absorption des lanthanides(III) dans la région spectrale de l'UV-visible (inférieurs à $10 \text{ L.mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), la sensibilité des transitions *f-f* vis-à-vis de l'environnement et la faible solubilité des ligands polyazotés étudiés rendent très difficile l'étude des modifications des bandes d'absorption du cation en fonction du ligand.

⁹⁸ Miguiriditchian, M. « Etude thermodynamique de la complexation des ions actinide(III) et lanthanide(III) par les ligands polyazotés en milieu homogène », *Thèse de doctorat*, Université Paris-Sud 11, **2004**.

Chapitre 2: Etude de la protonation et de la complexation des BTP : influence du groupement méthoxy

Pour les BTP, le but de l'étude est de comprendre, à travers la détermination des constantes de protonation et de complexation, l'influence d'un groupement électrodonneur mésomère en position 4 de la pyridine centrale. Quatre BTP ont été utilisées pour l'étude. La BTP-4Me et la 4OMe-BTP-4Me ont été synthétisées préalablement (cf. Partie 2 :Chapitre 1:II) Synthèse des BTP hydrophiles). La 4OC₁₂-BTP-4Me avait été synthétisée par N. Leconte⁵¹ (cf. Partie 1 :Chapitre 4:III)2°) Structures étudiées à l'ICOA) mais aucune détermination de constante n'avait été réalisée. Enfin, les constantes de protonation et de complexation de la BTP non substituée avaient été déterminées par N. François⁹⁹ mais en utilisant un programme matriciel pour effectuer le traitement mathématique. Ses données expérimentales ont été retraitées avec le logiciel Hyperquad.

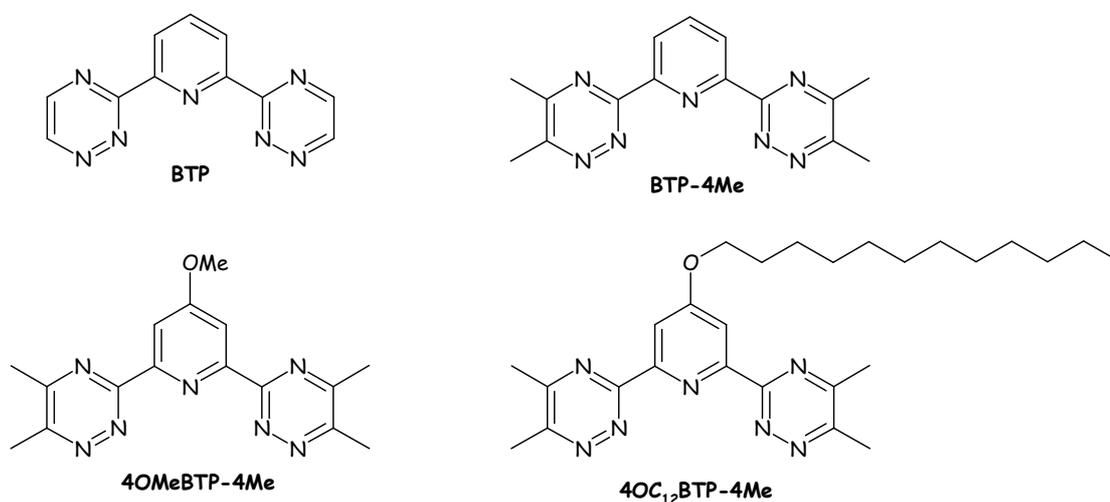
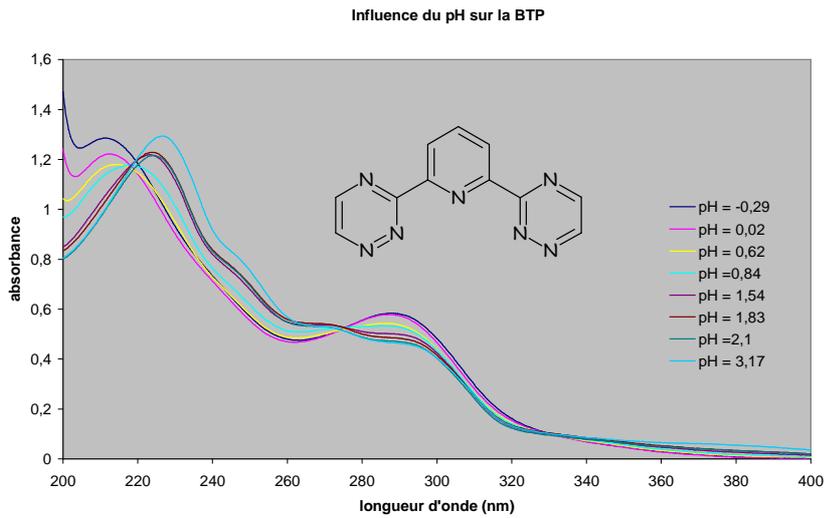


Figure 32 : BTP utilisées pour étudier l'influence des substitutions

D) Protonation

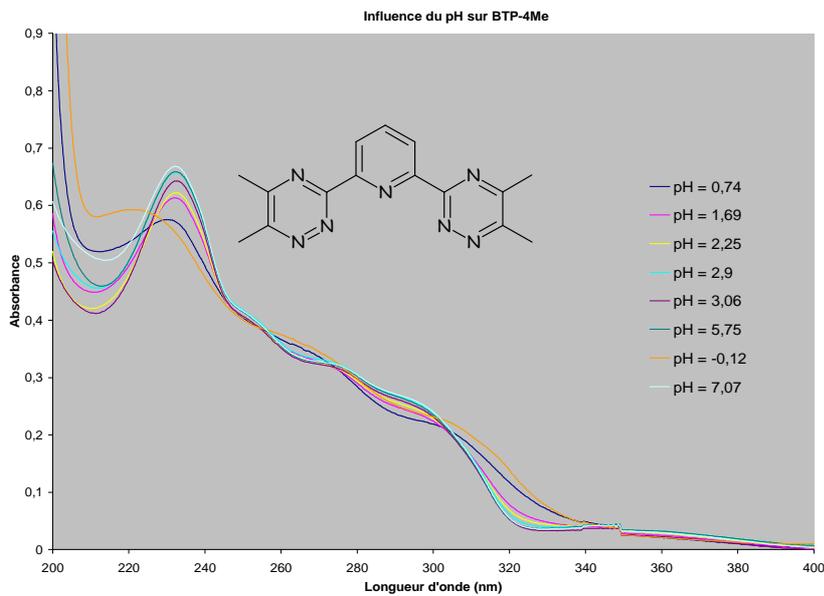
Les figures suivantes représentent les variations du spectre d'absorption de solutions de BTP en fonction de la concentration en proton (ajout croissant d'acide) dans un mélange MeOH/H₂O 75:25.

⁹⁹ François, N. « Vers une interprétation des mécanismes de la séparation actinides(III)/lanthanides(III) par extraction liquide-liquide synergique impliquant des ligands polyazotés », *Thèse de doctorat*, Université Henri Poincaré, Nancy, **1999**.



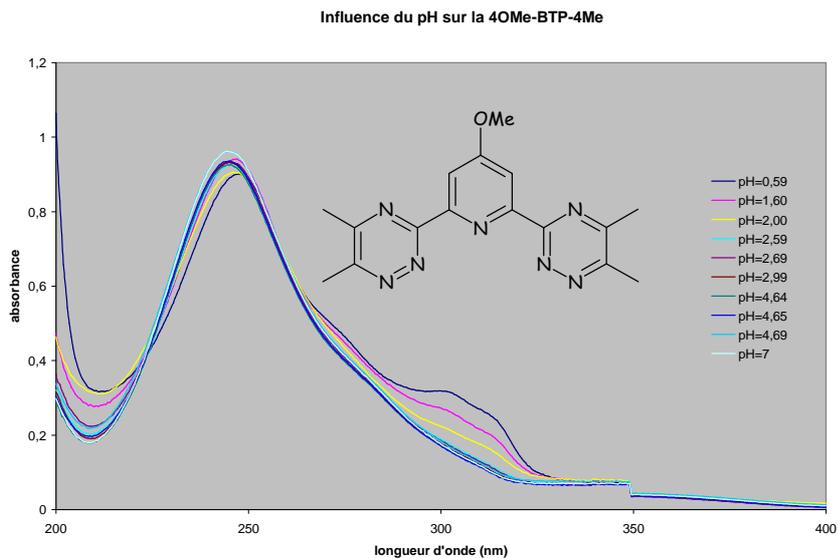
[BTP] = $5 \cdot 10^{-4}$ mol.L⁻¹, milieu chlorure, MeOH/H₂O 75:25, cellule 1cm, 20°C

Figure 33 : Variation du spectre d'absorption de la BTP en fonction pH



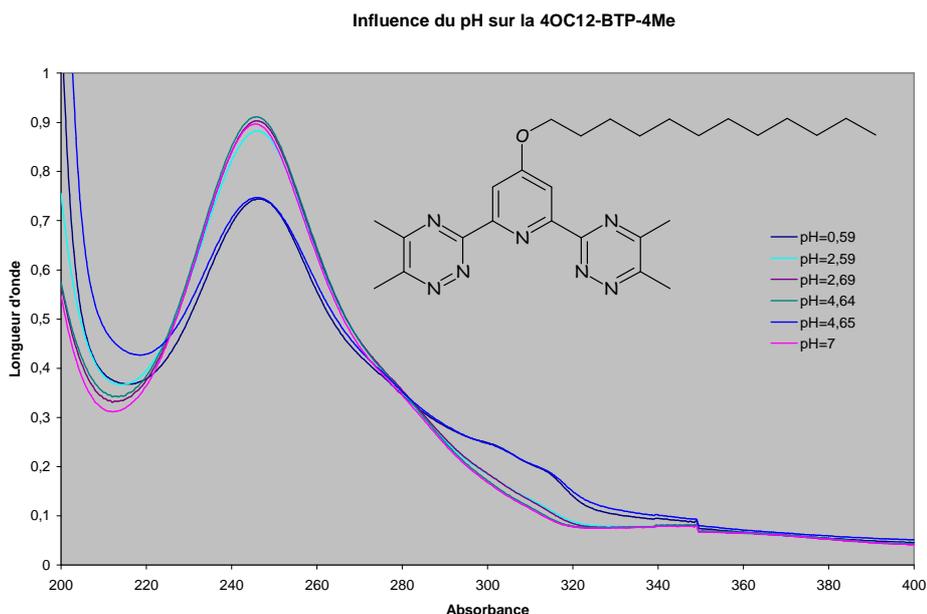
[BTP] = $5 \cdot 10^{-4}$ mol.L⁻¹, milieu chlorure, MeOH/H₂O 75:25, cellule 1cm, 20°C

Figure 34 : Variation du spectre d'absorption de la BTP-4Me en fonction pH



[BTP] = $5 \cdot 10^{-4}$ mol.L⁻¹, milieu chlorure, MeOH/H₂O 75:25, cellule 1cm, 20°C

Figure 35 : Variation du spectre d'absorption de la 4-MeO-BTP-4Me en fonction pH



[BTP] = $5 \cdot 10^{-4}$ mol.L⁻¹, milieu chlorure, MeOH/H₂O 75:25, cellule 1cm, 20°C

Figure 36 : Variation du spectre d'absorption de la 4-C₁₂O- BTP-4Me en fonction pH

L'allure des spectres d'absorption à pH neutre est semblable pour les 4 molécules. Ils présentent une bande d'absorption vers 235nm correspondant à la transition $\pi \rightarrow \pi^*$ des électrons des cycles aromatiques. La diminution du pH fait apparaître une bande à 290nm pour la BTP et une à 320 nm pour les autres BTP substituées, liées à la protonation des molécules. La présence de point isobestique permet de faire l'hypothèse de la présence de deux espèces absorbantes : la BTP libre et la BTP mono protonée. Toutefois, N. François⁹⁹

avait remarqué que la présence de point isobestique n'était pas aussi nette que pour d'autres ligands comme les terpyridines.

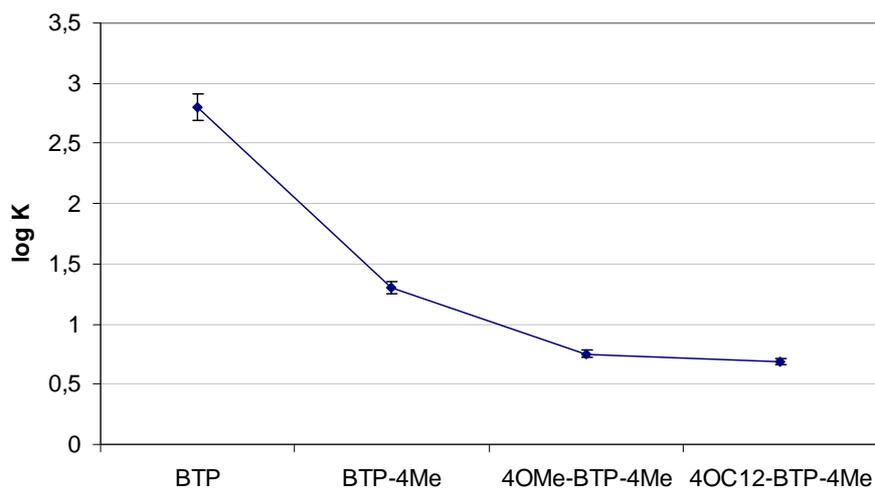
Après traitement avec le logiciel Hyperquad, les constantes de protonation obtenues sont les suivantes :

BTP	Log K_H
	$2,8 \pm 0,3$
	$1,3 \pm 0,1$
	$0,8 \pm 0,1$
	$0,7 \pm 0,1$

Tableau 25 : Constantes de protonation des BTP, milieu chlorure, MeOH/H₂O 75:25, 20°C

L'incertitude a été déterminée en faisant deux fois l'étude de la protonation de la BTP-4Me mais avec deux lots différents du même ligand. L'erreur sur la détermination de la constante de la BTP-4Me est fixée à 10%.

L'ajout des méthyles sur les triazines fait diminuer la basicité de la BTP. Un groupement alkoxy sur la pyridine centrale fait également diminuer la basicité. Ceci est surprenant car un groupement O-alkyl est électro-donneur par effet mésomère et devrait favoriser la protonation de la molécule, ce qui aurait pour but d'augmenter la basicité de celle-ci. Il n'y a donc pas que l'effet électronique qui intervient.



Graphique 1 : Influence des substitutions sur les BTP, milieu chlorure, MeOH/H₂O 75:25, 20°C

II) Complexation des lanthanides(III)

Les constantes de complexation ont été déterminées pour les quatre BTP avec le lanthane, le néodyme, l'euporium et le gadolinium. Les figures suivantes représentent les variations des spectres d'absorption de solutions de BTP en fonction de la concentration en europium (ajout croissant de solution EuCl₃).

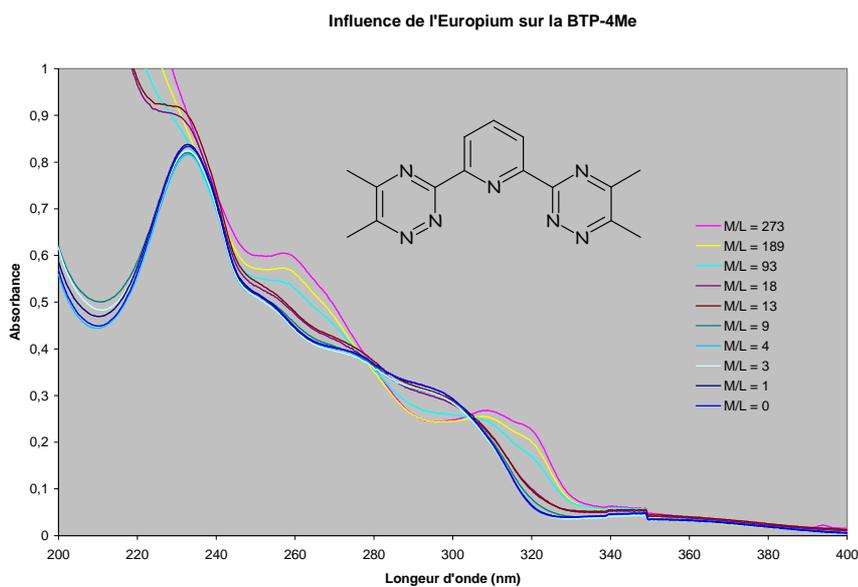
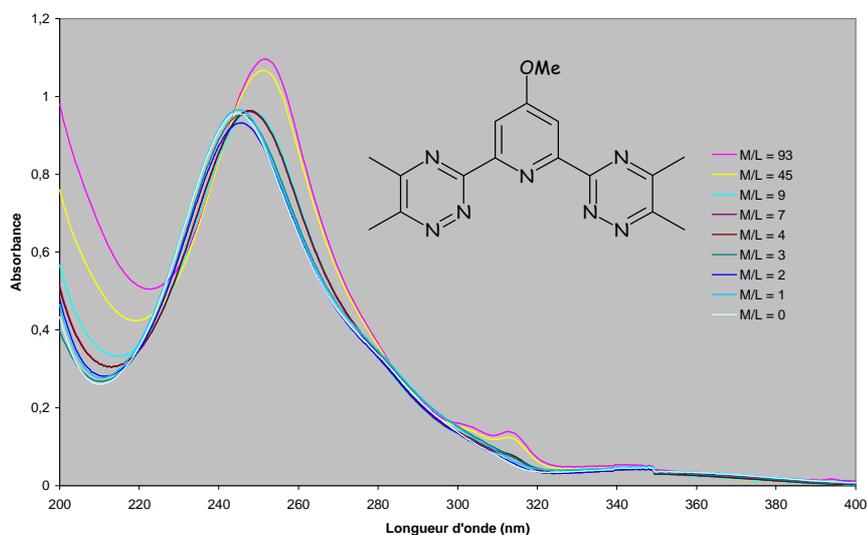


Figure 37 : Variation du spectre d'absorption de la BTP-4Me en fonction d'Eu³⁺

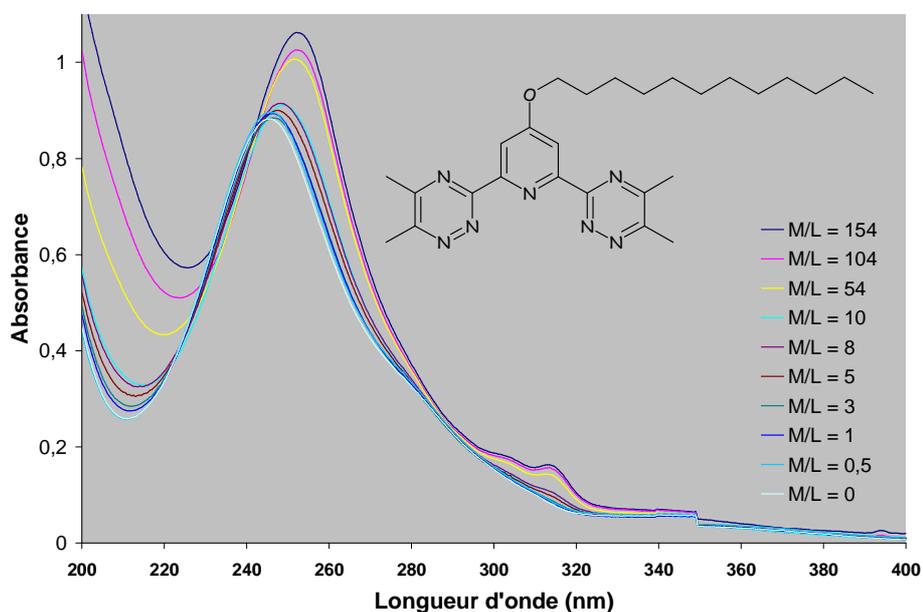
Influence de l'Europium sur la 4OMe-BTP-4Me



[BTP] = $5 \cdot 10^{-4}$ mol.L⁻¹, milieu chlorure, MeOH/H₂O 75:25, cellule 1cm, 20°C

Figure 38 : Variation du spectre d'absorption de la 4-MeO-BTP-4Me en fonction d'Eu³⁺

Influence de l'Europium sur la 4OC₁₂-BTP-4Me



[BTP] = $5 \cdot 10^{-4}$ mol.L⁻¹, milieu chlorure, MeOH/H₂O 75:25, cellule 1cm, 20°C

Figure 39 : Variation du spectre d'absorption de la 4OC₁₂ BTP-4Me en fonction d'Eu³⁺

Les transitions $\pi \rightarrow \pi^*$ du ligand sont également sensibles à la complexation d'Eu(III). L'ajout de la solution d'EuCl₃ fait apparaître des bandes à 260, 280 et 320 nm pour la BTP-4Me et une à 310nm pour les autres BTP substituées, liées à la complexation de la molécule par l'euporium. Comme pour les spectres de protonation, l'allure des spectres de complexation de la 4-MeO-BTP-4Me et de la 4OC₁₂BTP-4Me est semblable. Les mêmes

remarques sont applicables pour les spectres de complexation du lanthane, du néodyme et du gadolinium.

Après traitement avec le logiciel Hyperquad, les constantes de complexation des différents lanthanides obtenues sont les suivantes :

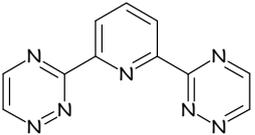
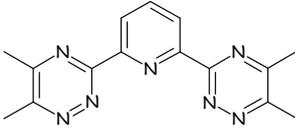
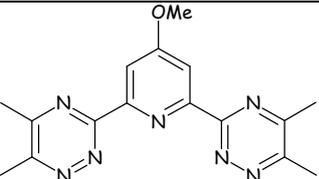
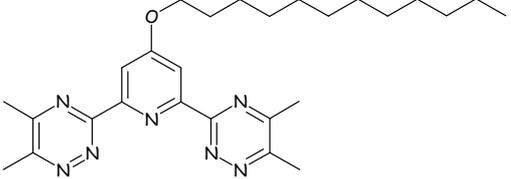
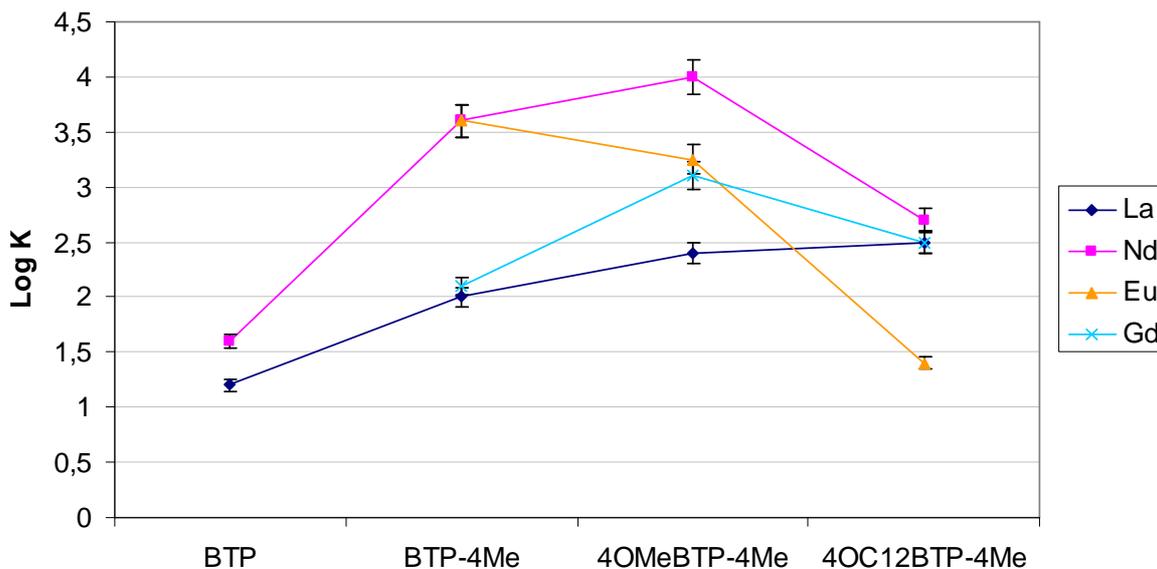
BTP	Log K_{La}	Log K_{Nd}	Log K_{Eu}	Log K_{Gd}
	$1,2 \pm 0,1$	$1,6 \pm 0,2$	Non déterminée avec Hyperquad	Non déterminée avec Hyperquad
	$2,0 \pm 0,2$	$3,6 \pm 0,4$	$3,6 \pm 0,4$	$2,1 \pm 0,2$
	$2,4 \pm 0,2$	$4,0 \pm 0,4$	$3,1 \pm 0,3$	$3,1 \pm 0,3$
	$2,5 \pm 0,2$	$2,7 \pm 0,3$	$1,4 \pm 0,1$	$2,5 \pm 0,3$

Tableau 26 : Constantes de complexation des BTP, milieu chlorure, MeOH/H₂O 75:25, 20°C

Le graphique suivant présente pour chaque lanthanide la variation de la constante de complexation en fonction des substitutions sur la BTP.



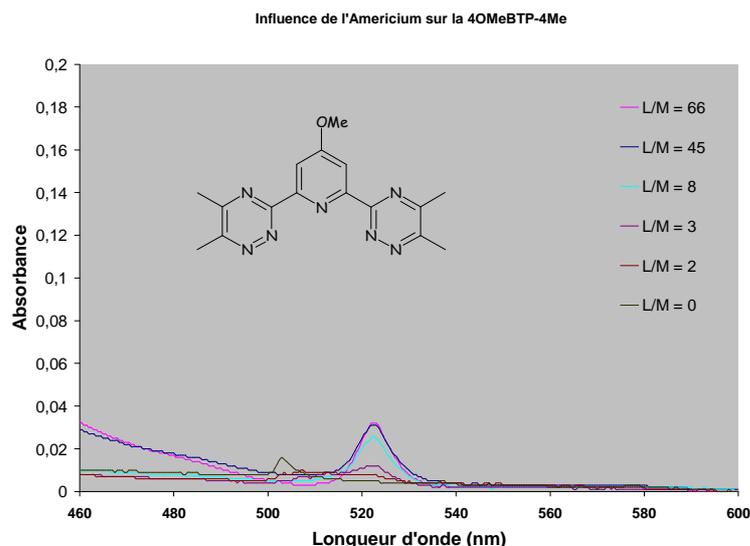
Graphique 2 : Constantes de complexation des BTP, milieu chlorure, MeOH/H₂O 75:25, 20°C

Comme précisé précédemment (Partie 3 :Chapitre 1:IV) Préparation des solutions), les BTP ne forment, dans ces conditions expérimentales, que des complexes de stœchiométrie 1:1. Les principales tendances que l'on peut tirer sont :

- la substitution sur les triazines améliore la complexation;
- la substitution sur la pyridine par le groupement OMe améliore la complexation (excepté avec l'euprium);
- l'augmentation de la longueur de la chaîne du groupement O-alkyl sur la pyridine a pour effet de diminuer la complexation;
- le néodyme est le cation le plus complexé et le lanthane le moins complexé.

III) Complexation de l'américium(III)

Les constantes de complexation ont été déterminées pour la BTP-4Me, la 4OMe-BTP-4Me et la 4OC₁₂BTP-4Me. La figure suivante représente les variations du spectre d'absorption de l'américium en fonction de la concentration en 4-MeO-BTP-4Me (ajout croissant de solution de 4-MeO-BTP-4Me).



[Am] = $1,2 \cdot 10^{-4}$ mol.L⁻¹, milieu chlorure, MeOH/H₂O 75:25, cellule 1cm, 20°C

Figure 40 : Variation du spectre d'absorption de l'américium en fonction de la 4-MeO-BTP-4Me

La variation de la bande d'absorption de l'Am(III) est suivie à 503nm. Cette bande correspond à une transition $5f \rightarrow 5f$, transition interdite par les règles de symétrie, donc habituellement peu intense mais qui a la particularité de posséder un coefficient d'extinction molaire assez élevé (entre 350 et 400L.mol⁻¹.cm⁻¹ selon le milieu)¹⁰⁰. De plus cette bande présente l'avantage d'être sensible à la complexation et aux variations spectrales associées.

L'ajout de la solution de BTP fait disparaître progressivement la bande spectrale de l'américium à 503nm pour en former une autre à 523nm. L'allure des spectres de complexation de la BTP-4Me et la 4OC₁₂BTP-4Me est semblable.

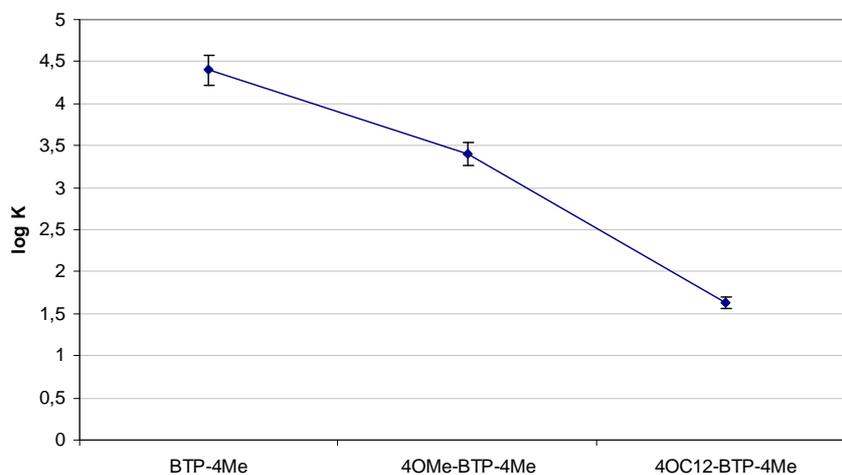
Après traitement avec le logiciel Hyperquad, les constantes de complexation de l'américium obtenues sont les suivantes :

¹⁰⁰ Richland, W. Chemistry of americium, **1976**, Atlantic Richfield Hanford Co., Ed. U.S. Department of commerce-NTIS, 72-75.

BTP	Log K_{Am}
	$4,4 \pm 0,4$
	$3,4 \pm 0,3$
	$1,6 \pm 0,2$

Tableau 27 : Constantes de complexation avec l'américium des BTP, milieu chlorure, MeOH/H₂O 75:25, 20°C

Le graphique suivant présente la variation de la constante de complexation de l'américium en fonction des substitutions sur la BTP.



Graphique 3 : Influence des substitutions sur les BTP pour la complexation de l'américium, milieu chlorure, MeOH/H₂O 75:25, 20°C

Comme précisé précédemment (Partie 3 :Chapitre 1:IV) Préparation des solutions), les BTP ne forment, dans ces conditions expérimentales, que des complexes de stœchiométrie 1:1. Les principales tendances que l'on peut tirer sont :

- la substitution sur la pyridine par un groupement O-alkyl diminue la complexation;
- l'augmentation de la longueur de la chaîne du groupement O-alkyl sur la pyridine a pour effet de diminuer la complexation.

IV) Discussion

Les constantes de protonation des différentes BTP et leurs constantes de complexation vis-à-vis des cations La^{3+} , Nd^{3+} , Eu^{3+} , Gd^{3+} et Am^{3+} ont été déterminées. Elles sont rappelées dans le tableau suivant :

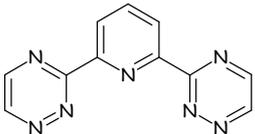
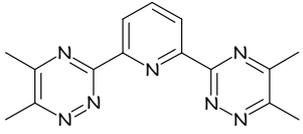
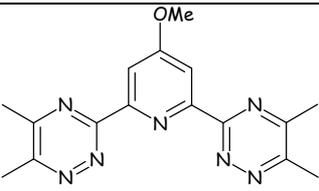
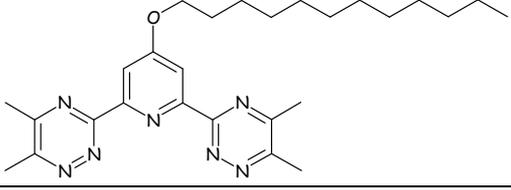
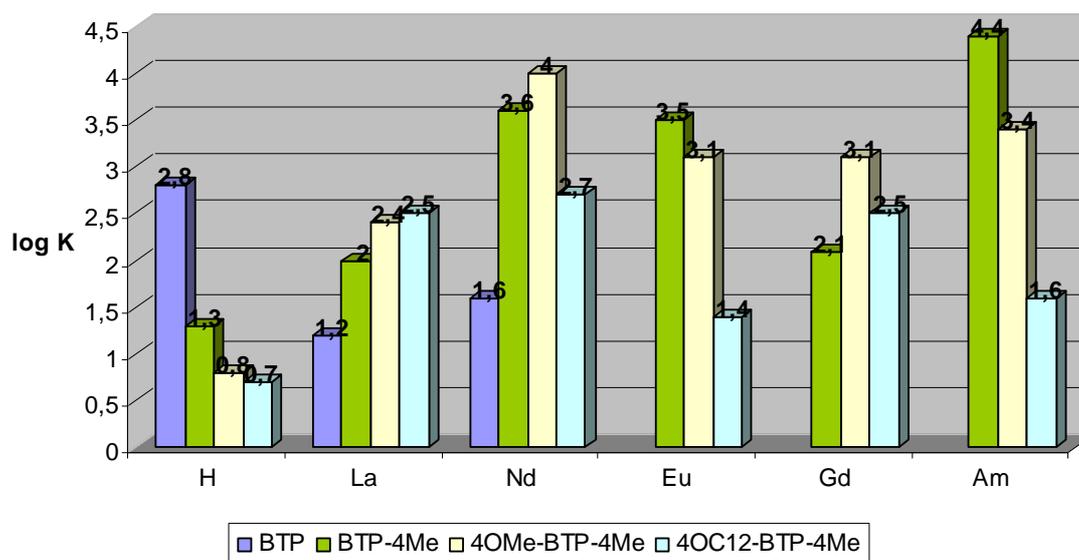
BTP	Log K_H	Log K_{La}	Log K_{Nd}	Log K_{Eu}	Log K_{Gd}	Log K_{Am}
	$2,8 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,1$	$1,6 \pm 0,1$	Non déterminée avec Hyperquad	Non déterminée avec Hyperquad	Non déterminée avec Hyperquad
	$1,3 \pm 0,1$	$2,0 \pm 0,2$	$3,6 \pm 0,4$	$3,6 \pm 0,4$	$2,1 \pm 0,2$	$4,4 \pm 0,4$
	$0,8 \pm 0,1$	$2,4 \pm 0,2$	$4,0 \pm 0,4$	$3,1 \pm 0,3$	$3,1 \pm 0,3$	$3,4 \pm 0,3$
	$0,7 \pm 0,1$	$2,5 \pm 0,2$	$2,7 \pm 0,3$	$1,4 \pm 0,1$	$2,5 \pm 0,2$	$1,6 \pm 0,2$

Tableau 28 : Constantes de protonation et de complexation pour les BTP, milieu chlorure, MeOH/H₂O 75:25, 20°C

Le graphique suivant présente l'influence des substitutions des BTP sur les différents cations étudiés.

Influence des substitutions sur les BTP



Graphique 4 : Influence des substitutions sur les BTP, milieu chlorure, MeOH/H₂O 75:25, 20°C

La variation de la constante de stabilité des complexes 1:1 le long de la série des lanthanides présente une forme en cloche du lanthane au gadolinium. Ceci est concordant avec les résultats obtenus par M. Miguiritchian⁹⁸. En effet, pour le complexe LnAdptz³⁺, la stabilité des complexes augmente du lanthane au samarium puis diminue jusqu'au dysprosium avant d'augmenter sensiblement en fin de série.

En protonation, l'ajout de substituants sur les triazines ou sur la pyridine fait diminuer la basicité de la molécule. Le groupement OMe qui est électrodonneur par effet mésomère et ne devrait pas faire diminuer la basicité mais la faire augmenter. Or, ce n'est pas le cas. Il n'y a pas que les propriétés électroniques mésomères du groupement -OMe qui influent sur la protonation de la molécule.

En complexation, l'effet des substituants est inverse à celui observé en protonation. Les groupements méthyles sur les triazines augmentent la stabilité du complexe et le groupement méthoxy également. Par contre l'augmentation de la longueur de la chaîne du groupement O-alkyle fait diminuer la stabilité du complexe. Il a été démontré que la stabilité des complexes de lanthanides(III) augmentait avec la longueur des substituants alkyles sur les chaînes latérales des BTP³³. Le phénomène inverse se produit pour la position 4 de la pyridine.

Wipff¹⁰¹ a réalisé une étude en phase gaz de la protonation et de la complexation des lanthanides par les R-BTP-4Me (R=H, Me, OMe, NH₂, Cl, ...). L'énergie de protonation est

¹⁰¹ Wipff, G. QM studies on R_(para)-BTP protonation and complexation by Ln(III) ions, Half Yearly Beneficiary Activity Report n°3, ACSEPT, 2009.

plus négative pour la 4-MeO-BTP-4Me que pour la MeBTP-4Me et la BTP-4Me. Ce qui signifie que l'ordre de stabilité des BTP protonées est le suivant : $BTP-4Me < MeBTP-4Me < 4-MeO-BTP-4Me$. Le problème de l'étude en phase gaz est qu'elle ne tient pas compte des différentes conformations que peut prendre la molécule. Les effets électroniques des substituants sont augmentés, mais pas les effets de complexation. C'est pourquoi en spectrophotométrie UV, l'ordre de stabilité est inverse : $4-MeO-BTP-4Me < BTP-4Me$. Pour la complexation avec l'euporium et le lanthane, Wipff trouve une très faible différence d'énergie de complexation entre la BTP-4Me, la MeBTP-4Me et la 4-MeO-BTP-4Me.

Pour l'américium, l'ajout de substituants sur les triazines puis sur la pyridine a pour effet de diminuer la stabilité du complexe formé. Le même phénomène est observé pour l'euporium mais pas pour les autres lanthanides.

Chapitre 3: Etude de la protonation et de la complexation de la BPBT : influence des substitutions

Pour les BPBT, le but de l'étude, à travers la détermination des constantes de protonation et de complexation, est de comprendre l'influence de groupements O-alkyles situés sur la pyridine. De plus, les valeurs des constantes obtenues seront comparées à celles obtenues pour les BTP et à celles d'autres ligands polyhétérocycliques.

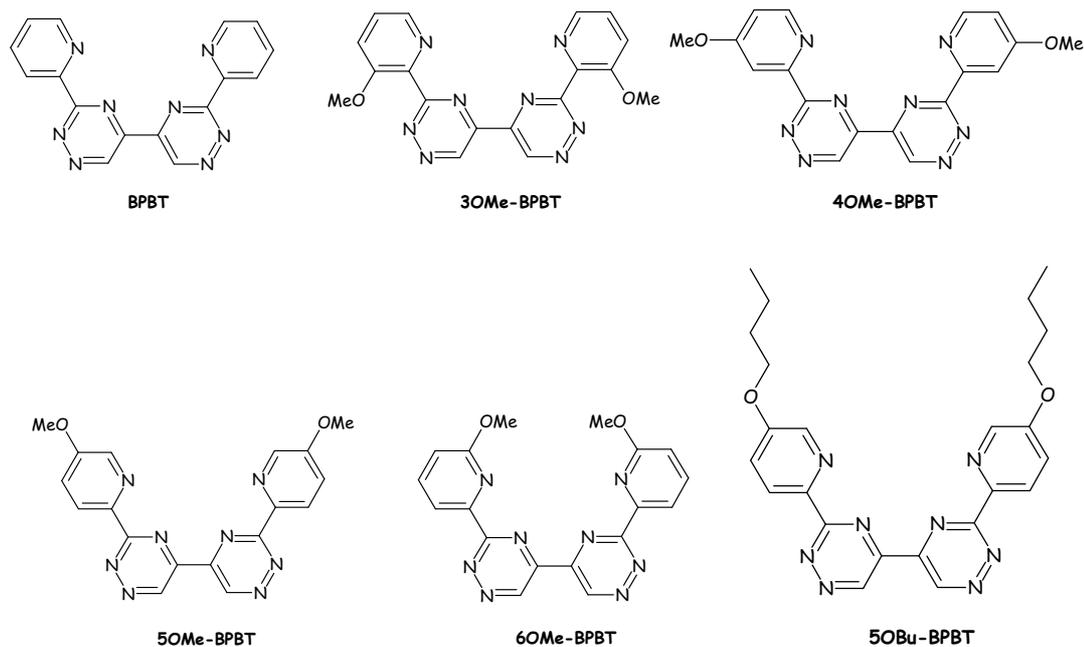
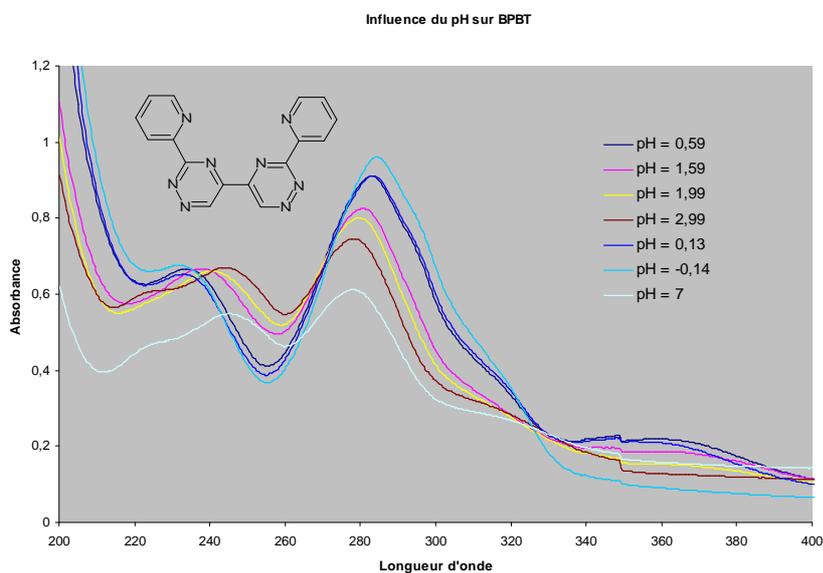


Figure 41 : BPBT utilisées pour déterminer l'influence des substitutions

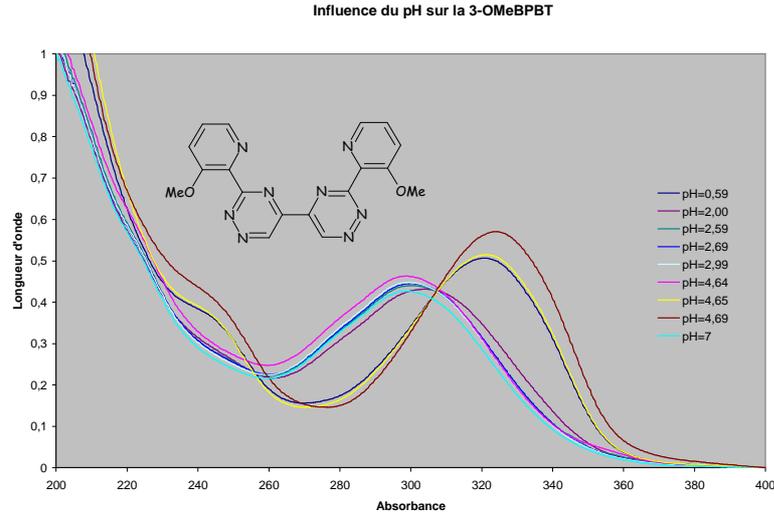
I) Protonation

Les figures suivantes représentent les variations des spectres d'absorption des solutions de BPBT en fonction de la concentration en proton (ajout croissant d'acide).



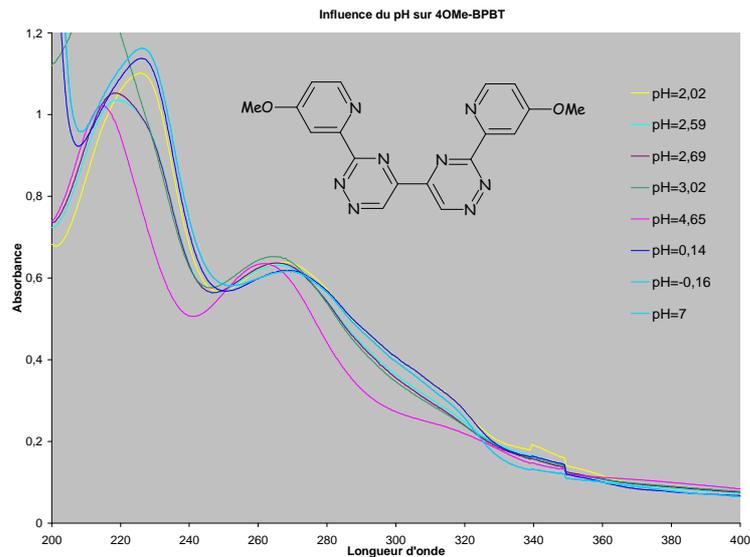
[BPBT] = 5.10^{-4} mol.L⁻¹, milieu chlorure, MeOH/H₂O 75:25, cellule 1cm, 20°C

Figure 42 : Variation du spectre d'absorption de la BPBT en fonction pH



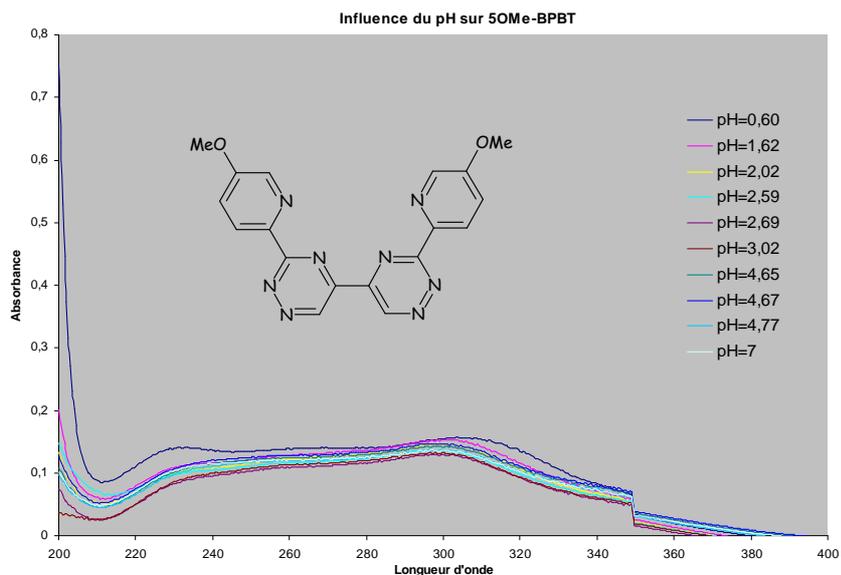
[BPBT] = $5 \cdot 10^{-4}$ mol.L⁻¹, milieu chlorure, MeOH/H₂O 75:25, cellule 1cm, 20°C

Figure 43 : Variation du spectre d'absorption de la 3OMe-BPBT en fonction pH



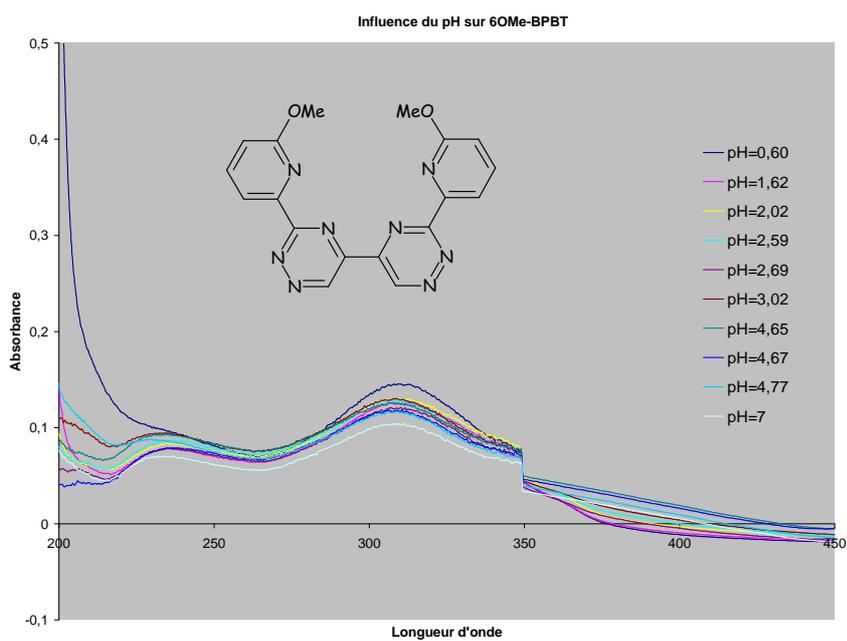
[BPBT] = $5 \cdot 10^{-4}$ mol.L⁻¹, milieu chlorure, MeOH/H₂O 75:25, cellule 1cm, 20°C

Figure 44 : Variation du spectre d'absorption de la 4OMe-BPBT en fonction pH



[BPBT]= $5 \cdot 10^{-4}$ mol.L⁻¹, milieu chlorure, MeOH/H₂O 75:25, cellule 1cm, 20°C

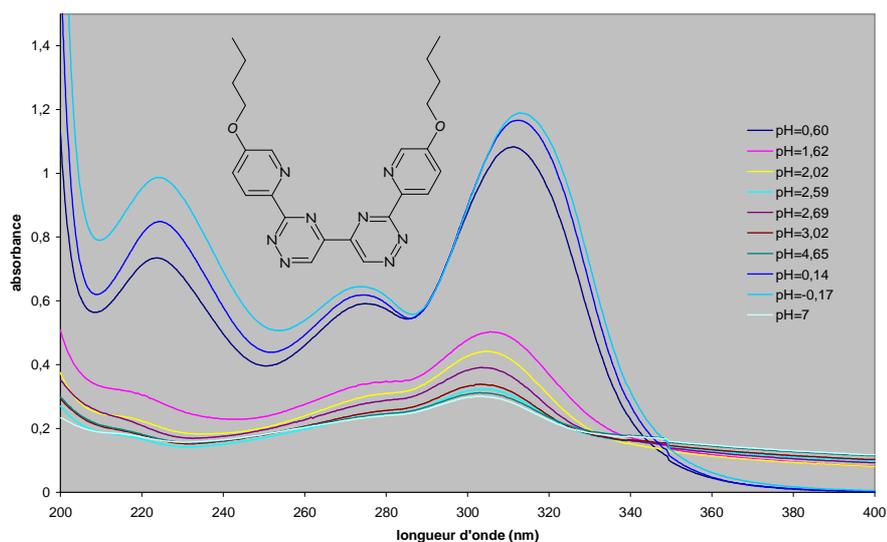
Figure 45 : Variation du spectre d'absorption de la 5OMe-BPBT en fonction pH



[BPBT]= $5 \cdot 10^{-4}$ mol.L⁻¹, milieu chlorure, MeOH/H₂O 75:25, cellule 1cm, 20°C

Figure 46 : Variation du spectre d'absorption de la 6OMe-BPBT en fonction pH

Influence du pH sur la 5OBuBPBT



[BPBT] = 5.10^{-4} mol.L⁻¹, milieu chlorure, MeOH/H₂O 75:25, cellule 1cm, 20°C

Figure 47 : Variation du spectre d'absorption de la 5OBu-BPBT en fonction pH

L'allure des spectres d'absorption à pH neutre est différente pour les 6 molécules. La bande d'absorption correspondant à la transition $\pi \rightarrow \pi^*$ des électrons des cycles aromatiques est très faible pour la 5-OBu-BPBT et la 6OMe-BPBT et quasiment inexistante pour la 5OMe-BPBT. Ceci peut être également dû au nombre trop important de transitions $\pi \rightarrow \pi^*$ qui saturent l'absorption. En revanche, elle est bien marquée à 280nm pour la BPBT, 300nm pour la 3-MeO-BPBT et à 260nm pour la 4-MeO-BPBT.

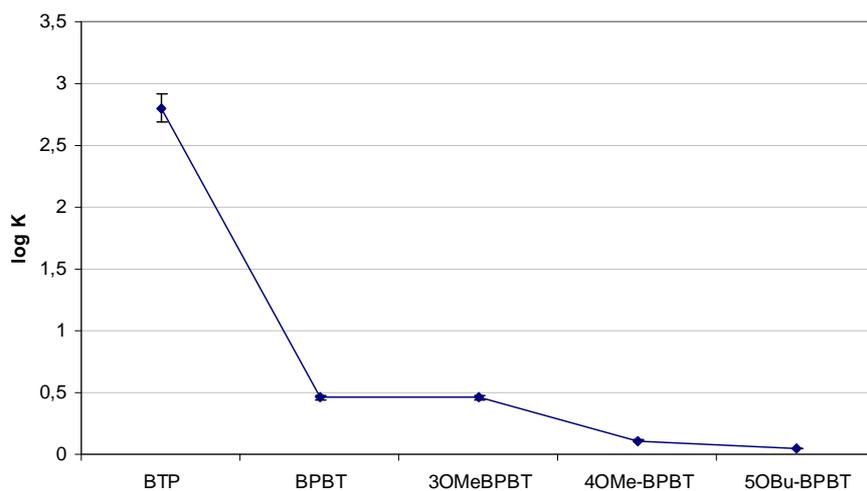
La diminution du pH n'a pas d'effet sur l'allure des spectres de la 5OMe-BPBT et de la 6OMe-BPBT. Pour ces deux molécules, la constante de protonation n'a pu être déterminée. Pour cela, il aurait fallu utiliser une autre méthode de détermination comme une étude en phase gaz¹⁰¹.

Après traitement avec le logiciel Hyperquad, les constantes de protonation obtenues sont les suivantes :

BPBT	Log K_H
	$0,5 \pm 0,1$
	$0,5 \pm 0,1$
	$0,1 \pm 0,1$
	$0,05 \pm 0,1$

Tableau 29 : Constantes de protonation des BPBT, milieu chlorure, MeOH/H₂O 75:25, 20°C

Contrairement à la BTP non substituée, la BPBT non substituée est beaucoup moins basique, comme le montre le graphique suivant :



Graphique 5 : Influence des substitutions sur les BPBT, milieu chlorure, MeOH/H₂O 75:25, 20°C

En effet, en ajoutant un cycle fortement azoté, la basicité diminue alors que la densité de charge augmente. Ceci a également été observé par N. François⁹⁹ pour les ligands Terpyridine et TPTZ : la TPTZ est moins basique que la Terpyridine.

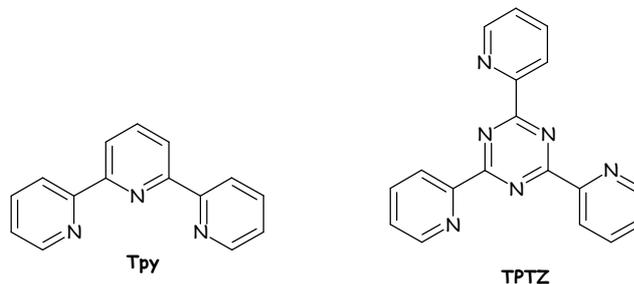


Figure 48

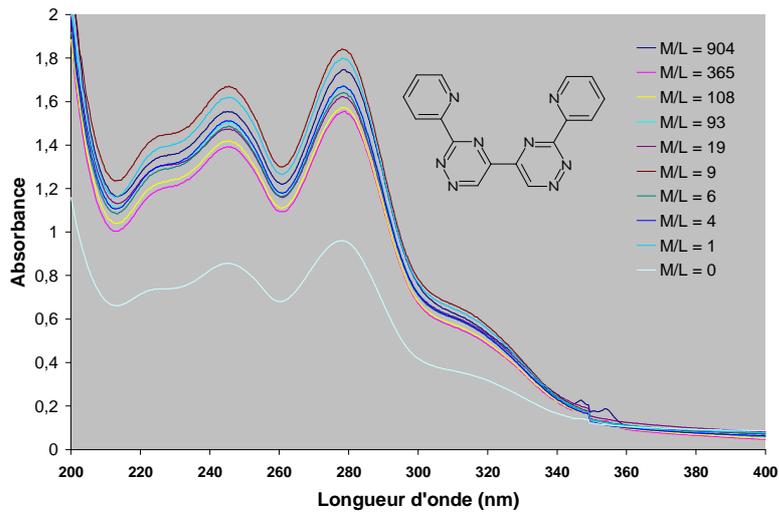
La position des substituants a une influence sur la protonation : plus le groupement O-alkyle s'éloigne de la triazine, plus la basicité diminue. Comme pour la BTP, le groupement O-alkyle étant électrodonneur par effet mésomère, la basicité devrait être renforcée, or ce n'est pas le cas. De plus l'augmentation de la longueur de la chaîne fait légèrement diminuer la basicité de la molécule. Il n'y a donc pas uniquement l'effet électronique mésomère qui intervient mais probablement la conformation de la molécule qui doit favoriser ou non la pénétration du proton dans le site de protonation.

II) Complexation des lanthanides(III)

L'étude de la complexation par spectrophotométrie UV-visible est réalisée pour les six BPBT avec le lanthane, le néodyme et l'euporium. L'ajout de métal ne change pas l'allure des spectres de la 5OMe-BPBT et de la 6OMe-BPBT, comme pour l'étude de la protonation. Pour la complexation de ces deux molécules, les constantes n'ont pu être déterminées. Pour cela, il aurait fallu utiliser une autre méthode.

Les figures suivantes représentent les variations des spectres d'absorption des solutions de BPBT en fonction de la concentration en néodyme (ajout croissant de solution NdCl₃).

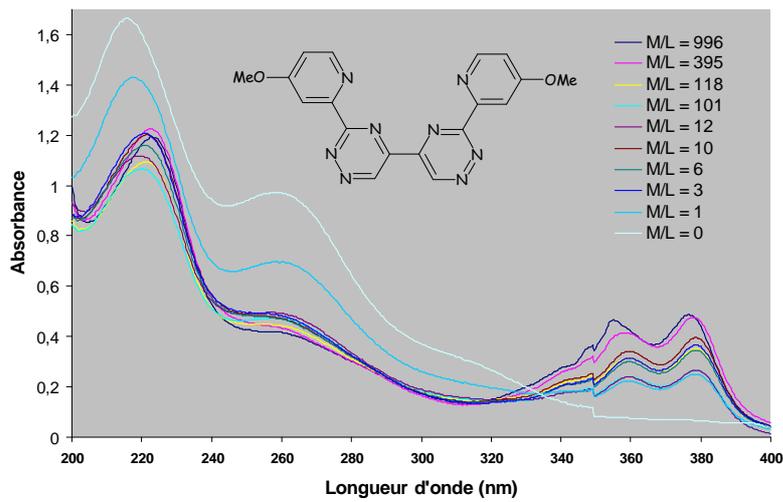
Influence du Néodyme sur la BPBT



[BPBT] = 5.10^{-4} mol.L⁻¹, milieu chlorure, MeOH/H₂O 75:25, cellule 1cm, 20°C

Figure 49 : Variation du spectre d'absorption de la BPBT en fonction de Nd

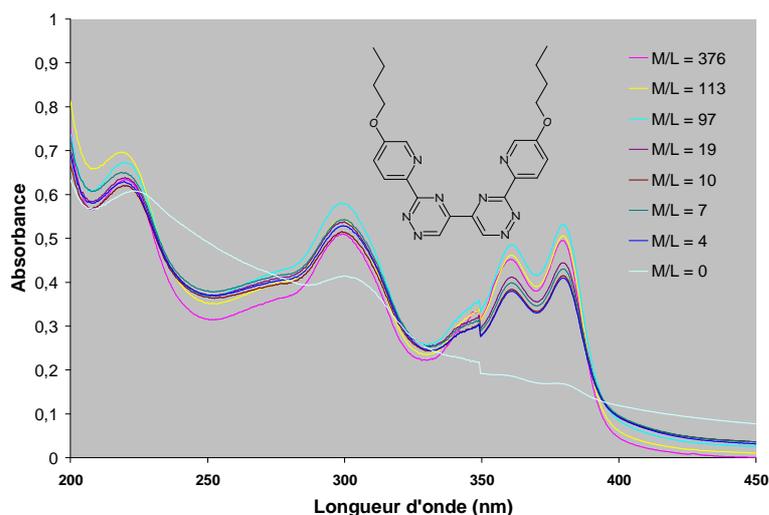
Influence du Néodyme sur la 4OMe-BPBT



[BPBT] = 5.10^{-4} mol.L⁻¹, milieu chlorure, MeOH/H₂O 75:25, cellule 1cm, 20°C

Figure 50 : Variation du spectre d'absorption de la 4-MeO-BPBT en fonction de Nd

Influence du Néodyme sur la 5OBu-BPBT



[BPBT] = 5.10^{-4} mol.L⁻¹, milieu chlorure, MeOH/H₂O 75:25, cellule 1cm, 20°C

Figure 51 : Variation du spectre d'absorption de la 5OBuBPBT en fonction de Nd

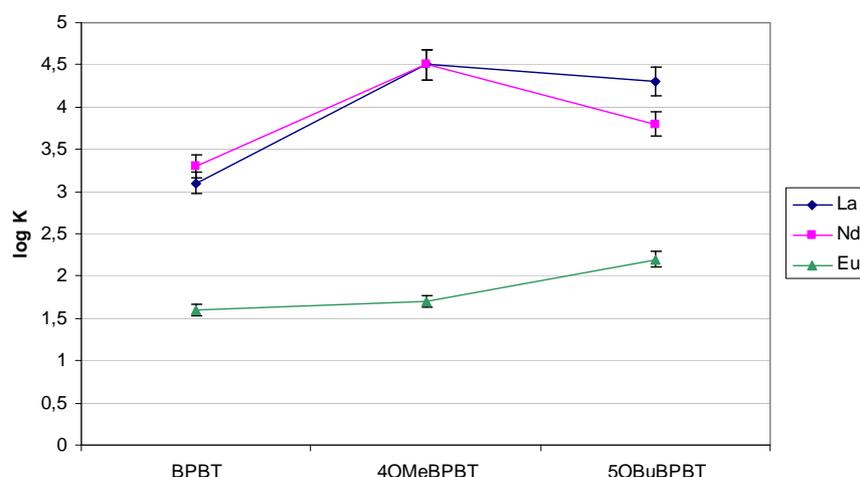
L'ajout d'une solution de NdCl₃ fait apparaître principalement des bandes d'absorption à 360 et 380nm pour les O-alkylBPBT alors que pour la BPBT seulement une accentuation des bandes d'absorption existantes est observée. Les mêmes remarques sont applicables pour le lanthane et l'euprium.

Après traitement avec le logiciel Hyperquad, les constantes de complexation des différents lanthanides sont les suivantes :

BPBT	Log K _{La}	Log K _{Nd}	Log K _{Eu}
	3,1 ± 0,3	3,3 ± 0,3	1,6 ± 0,2
	4,5 ± 0,4	4,5 ± 0,4	1,7 ± 0,2
	4,3 ± 0,4	3,8 ± 0,4	2,2 ± 0,2

Tableau 30 : Constantes de complexation des lanthanides(III) par des BPBT, milieu chlorure, MeOH/H₂O 75:25, 20°C

Le graphique suivant présente la variation de la constante de complexation de chaque lanthanide en fonction des substitutions sur les BPBT :



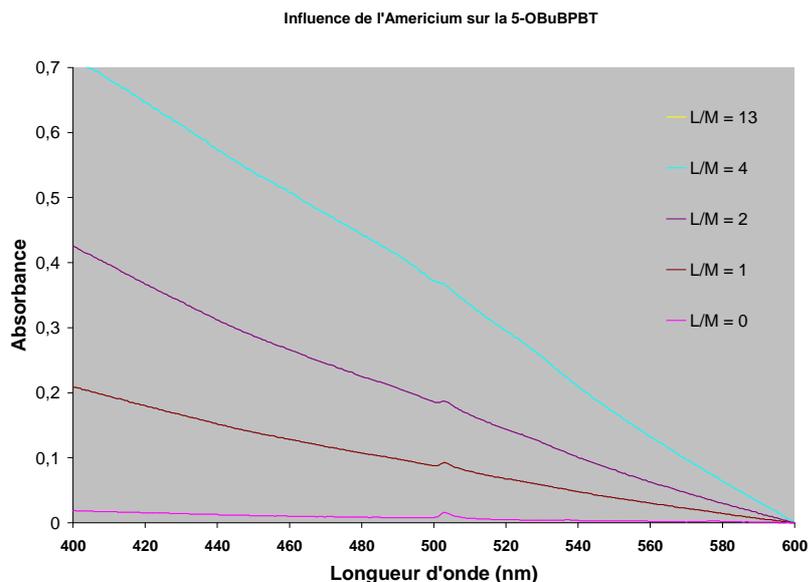
Graphique 6 : Influence des substitutions des BPBT, milieu chlorure, MeOH/H₂O 75:25, 20°C

Les complexes formés avec le lanthane et le néodyme sont beaucoup plus stables que ceux formés avec l'euporium. La différence n'était pas aussi significative pour les BTP. Cela est peut-être dû au rayon atomique des lanthanides. En effet, avec des rayons importants, la BPBT aurait tendance à chélater plus l'ion en se mettant dans une conformation plus adaptée (on peut imaginer une forme de cage faisant intervenir les 4 cycles). Pour un métal de rayon ionique plus faible, une complexation par uniquement une partie de la molécule (triazine-pyridine par exemple) peut être envisagée (intervention de 2 ou 3 cycles). Ceci pourrait expliquer également qu'un complexe plus stable pour l'euporium se forme avec la 5OBuBPBT, le groupement -OBu agirait comme un bras qui augmenterait la chélation de l'ion.

Quel que soit le lanthanide, le groupement O-alkyle renforce la stabilité du complexe, comme observé pour les BTP.

III) Complexation de l'américium(III)

Pour l'américium(III), seule la constante de complexation pour la 5OBuBPBT a été déterminée. En effet, c'est la seule BPBT qui sera utilisée en extraction liquide-liquide. La figure suivante représente les variations du spectre d'absorption de l'américium en fonction de la concentration en 5OBuBPBT (ajout croissant de solution de 5OBuBPBT).



[Am] = $1,2 \cdot 10^{-4}$ mol.L⁻¹, milieu chlorure, MeOH/H₂O 75:25, cellule 1cm, 20°C

Figure 52 : Variation du spectre d'absorption de l'américium en fonction de la 5OBuBPBT

L'ajout de solution de 5OBuBPBT fait disparaître rapidement la bande spectrale de l'américium à 503nm. Il n'y a pas d'apparition d'autres bandes observées. De plus, le rapport L/M est faible car la limite de solubilité de la molécule est rapidement atteinte. Ce résultat n'est donc pas exploitable.

IV) Discussion

Les constantes de protonation de différentes BPBT et leurs constantes de complexation vis-à-vis des cations La³⁺, Nd³⁺, Eu³⁺, et Am³⁺ ont été déterminées. Elles sont rappelées dans le tableau suivant.

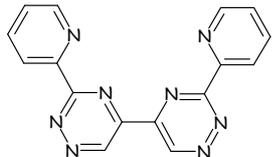
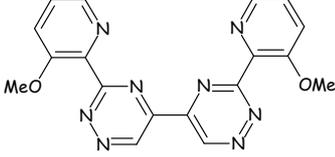
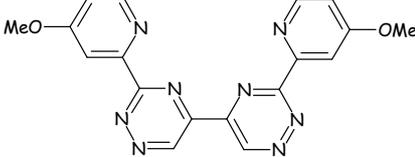
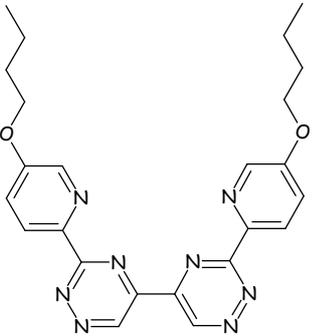
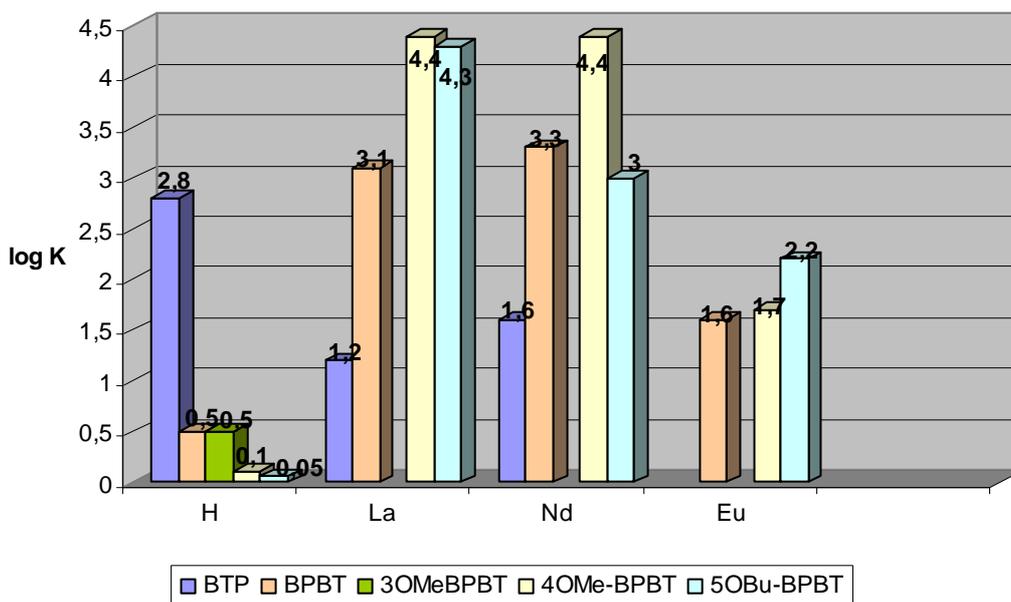
BPBT	Log K_H	Log K_{La}	Log K_{Nd}	Log K_{Eu}
	0,5 ± 0,1	3,1 ± 0,3	3,3 ± 0,3	1,6 ± 0,2
	0,5 ± 0,1	Non déterminée avec Hyperquad	Non déterminée avec Hyperquad	Non déterminée avec Hyperquad
	0,1 ± 0,1	4,5 ± 0,4	4,5 ± 0,4	1,7 ± 0,2
	0,05 ± 0,1	4,3 ± 0,4	3,8 ± 0,4	2,2 ± 0,2

Tableau 31 : Constantes de protonation et de complexation pour les BPBT, milieu chlorure, MeOH/H₂O 75:25, 20°C

Le graphique suivant présente l'influence des substitutions des BPBT sur les différents cations étudiés.

Influence des substitutions sur la BPBT



Graphique 7 : Influence des substitutions sur les BPBT, milieu chlorure, MeOH/H₂O 75:25, 20°C

La BPBT est beaucoup moins basique que la BTP et est bien plus complexante dans les conditions expérimentales retenues, favorisant les complexes 1:1 non propices aux BTP. En protonation, la présence d'un groupement électrodonneur par effet mésomère comme le méthoxy fait diminuer légèrement la basicité de la molécule tout comme l'augmentation de la longueur de la chaîne du groupement O-alkyle. La conformation est un paramètre important à prendre en compte pour ces molécules.

Pour les lanthanides, la variation de la constante de complexation entraîne une diminution de la stabilité du complexe en suivant la diminution du rayon atomique. De plus le groupement OMe sur la BPBT augmente la stabilité de la molécule. La longueur de la chaîne du groupement O-alkyle fait diminuer la constante de complexation comme pour les BTP, sauf pour l'Europium.

Chapitre 4: Discussion

Concernant les substitutions des molécules par le groupement -OMe ou par une chaîne O-alkyle plus longue (OC₄ ou OC₁₂), les mêmes remarques peuvent être faites pour les deux familles de molécules :

- en protonation : le groupement électrodonneur par effet mésomère fait diminuer la basicité de la molécule alors que l'effet devrait être inverse et l'augmentation de la longueur de la chaîne alkyle fait également diminuer la basicité

- en complexation des lanthanides : le groupement électrodonneur par effet mésomère augmente la stabilité du complexe formé et l'augmentation de la longueur de la chaîne alkyle fait diminuer la stabilité du complexe.

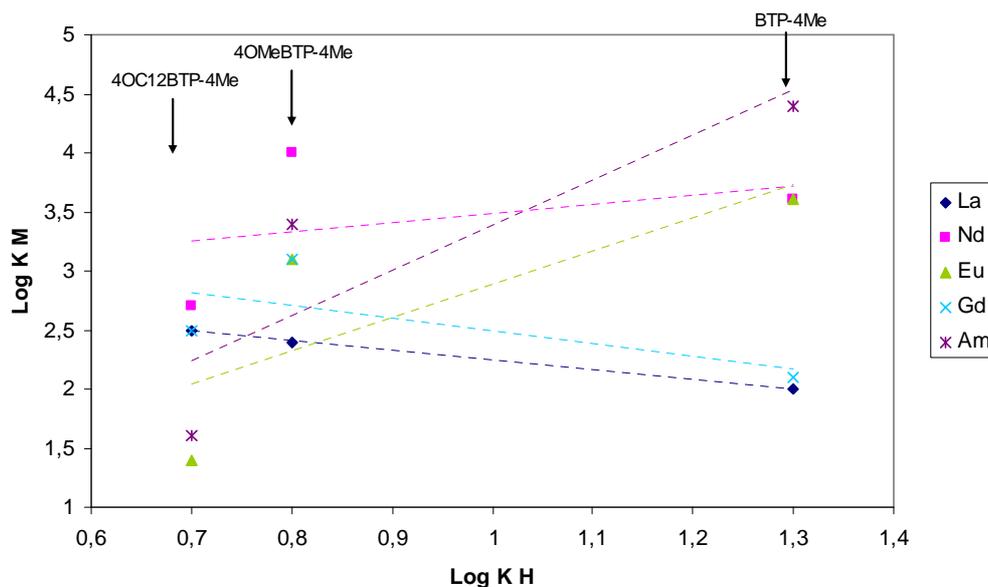
L'effet électronique apporté par le groupement -OMe n'est pas le seul à prendre en compte. La conformation que prend la molécule en fonction du cation semble être bien plus importante.

Les BTP sont des molécules plus basiques que les BPBT mais ces dernières sont plus complexantes que les BTP dans les conditions opératoires retenues, privilégiant la formation de complexes de type 1:1 non favorables aux BTP. Pour les BTP, la constante de stabilité des complexes de lanthanides varie en cloche en suivant la série de ces derniers. Or pour les BPBT, la constante de stabilité diminue le long de la série comme le rayon ionique du cation métallique.

La prédominance du caractère ionique des liaisons formées entre un acide dur et une base dure suggère que l'affinité des bases dures pour les cations métalliques durs soit corrélée avec l'affinité de ces ligands pour le proton, qui est l'acide le plus dur dans le principe HSAB. Plusieurs auteurs ont pu établir des relations linéaires entre les constantes de protonation de ligands oxygénés et leurs constantes de complexation de cations métalliques en particulier les lanthanides(III)^{26, 102}. Une linéarité de cette relation démontre que les facteurs qui augmentent la constante d'acidité, en augmentant la densité électronique, affectent la valeur de la constante de complexation de la même manière.

Toutefois, s'il est possible de trouver des relations linéaires entre les constantes de protonation et de complexation pour des ligands durs, une telle corrélation est plus difficile à mettre en évidence pour les valeurs des différentes constantes de complexation de nos ligands de type mous (Tableau 28, Tableau 31). Comme le montre le Graphique 8 pour les BTP, aucune relation n'apparaît clairement entre la constante de protonation des ligands et leur constante de complexation avec des lanthanides. Des tendances semblent montrer que l'aptitude des ligands à complexer le gadolinium et le lanthane décroît lorsque la basicité des ligands augmente et que plus le ligand est basique, mieux l'américium, l'euporium et le néodyme sont complexés.

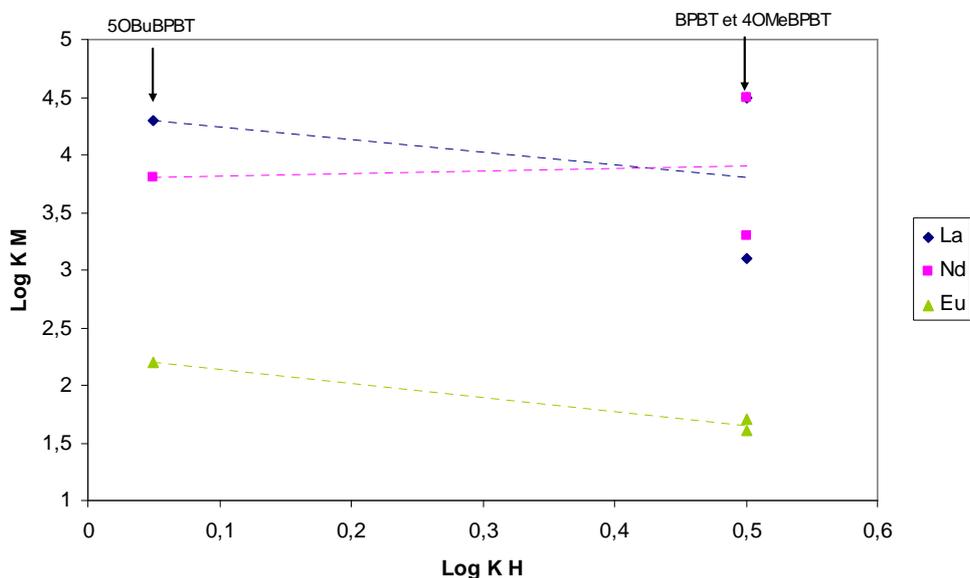
¹⁰² Choppin, G. R.; Riskalla, E. N. *Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths*; Gschneider, K. A.; Eyring, J. L.; Choppin, G. R.; Lander, G. H., Ed. Elsevier Science, **1994**, vol. 18 – Lanthanide/actinides : chemistry, 559-590.



Les droites de régression linéaire sont représentées en pointillés.

Graphique 8 : Relation entre $\log K_M$ et $\log K_H$ des BTP, milieu chlorure, MeOH/H₂O 75:25, 25°C

Pour les BPBT (Graphique 9), les tendances semblent montrer que l'aptitude des ligands à complexer le lanthane et l'euprium décroît lorsque la basicité des ligands augmente. Une linéarité est presque obtenue pour le néodyme.



Les droites de régression linéaire sont représentées en pointillés.

Graphique 9 : Relation entre $\log K_M$ et $\log K_H$ des BPBT, milieu chlorure, MeOH/H₂O 75:25, 25°C

Les ligands polyazotés étudiés forment avec le cation américium(III) des complexes plus stables qu'avec l'euprium(III). En effet, les valeurs des constantes de complexation de l'Am³⁺ sont toutes supérieures à celles de l'Eu³⁺ (Tableau 28, Tableau 31). Ceci montre la plus

grande affinité des ligands polyazotés aromatiques pour les cations actinides(III) par rapport aux cations lanthanides(III) et montre bien le caractère plus mou des cations actinides(III) par rapport aux cations lanthanides(III). Ces remarques sont cohérentes avec l'hypothèse d'un caractère covalent plus marqué pour la liaison N-An(III) que la liaison N-Ln(III).

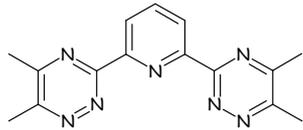
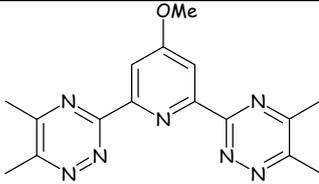
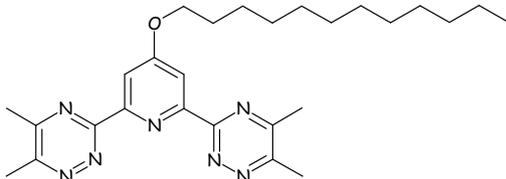
Ligands	Log K_{Am} – Log K_{Eu}
	0,8 ± 0,1
	0,3 ± 0,1
	0,2 ± 0,1

Tableau 32 : Comparaison des constantes de complexation d'Eu³⁺ et Am³⁺ pour les BTP-4Me, 4-MeO-BTP-4Me et 4OC₁₂BTP-4Me

Le tableau précédant montre qu'en milieu méthanol/eau (75:25% vol), la BTP-4Me est la molécule la plus sélective. La présence du groupement O-alkyle sur la pyridine fait chuter la sélectivité. La 4OC₁₂BTP-4Me est quant à elle la moins sélective. Une chaîne grasse fait diminuer la sélectivité du ligand. La sélectivité de ces molécules sera déterminée dans la partie suivante à travers des études d'extraction liquide-liquide cette fois ci en milieu nitrique et dans divers solvants. D'autres paramètres interviendront donc pour modifier la sélectivité du ligand.

Partie 4 :

Séparation Actinides(III)/Lanthanides(III)

Une fois les constantes de protonation et de complexation des molécules synthétisées déterminées, les performances d'extraction et de séparation de ces mêmes molécules ont été évaluées en extraction liquide-liquide, pour tenter d'établir des relations entre leurs comportements en phase homogène et en mélanges biphasiques (aqueux/organique). L'américium(III), le curium(III) et l'euporium(III) (et dans certains cas le lanthane(III), le cérium(III), le praséodyme(III), le néodyme(III), le samarium(III) et le gadolinium(III)) ont été utilisés pour simuler la séparation Ac(III)/Ln(III).

Chapitre 1: Extraction liquide/liquide

I) Extraction avec des molécules lipophiles

1°) Conditions utilisées

La sélectivité d'extraction Am(III)/Eu(III) des molécules synthétisées de caractère lipophile (molécules plus solubles en phase organique qu'en phase aqueuse) a été étudiée dans les conditions suivantes :

- L'extractant, la molécule lipophile, est solubilisée en phase organique.
- La phase aqueuse, composée essentiellement d'acide nitrique ou de nitrate alcalin en concentration variable, est dopée en $^{241}\text{Am(III)}$ et en $^{152}\text{Eu(III)}$.
- Les solutions sont agitées pendant 1h en bain thermostaté à 25°C.
- Chaque phase est ensuite analysée par spectrométrie γ .
- Un bilan des concentrations d'activité est calculé grâce au comptage des deux phases après contact et à leur comparaison avec l'activité initiale en phase aqueuse.

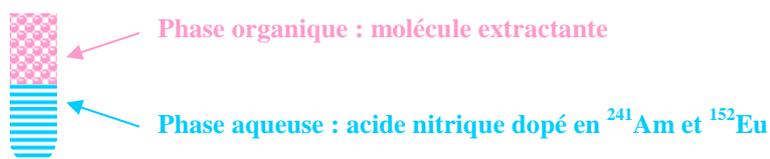
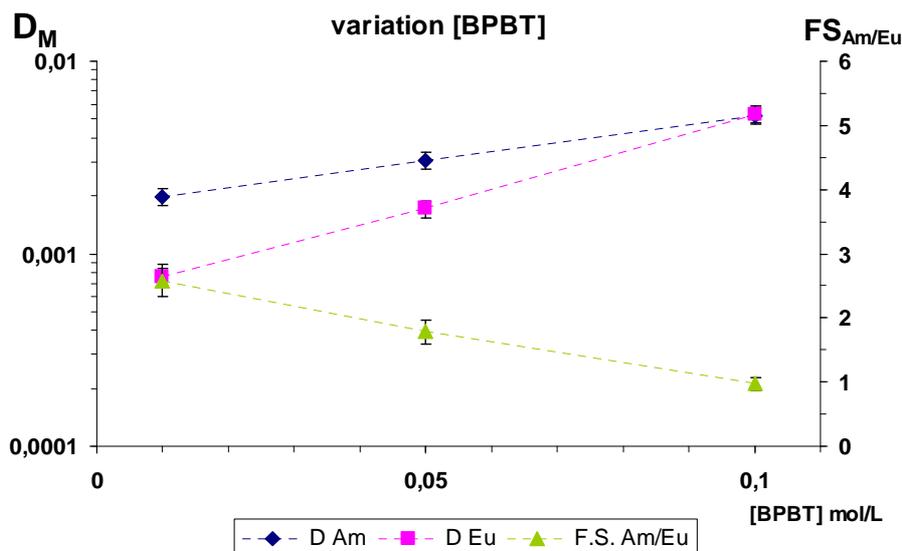


Schéma 94 : Extraction sélective Am(III)/Eu(III)

2°) Avec la 5OBuBPBT

Un diluant organique classiquement utilisé en extraction, le *n*-octanol a d'abord été utilisé. Toutefois à une concentration de 10^{-2} M, la 5OBuBPBT n'est pas soluble. En utilisant un solvant plus polaire, comme le 2-nitrophényl-octyl-éther (NPOE), la solubilité est légèrement améliorée mais un précipité se forme en mélangeant les solutions les plus concentrées en BPBT et une phase aqueuse d'acide nitrique molaire. Finalement, le 1,1,2,2-tétrachloroéthane, un solvant polaire mais non protique, est utilisé car il ne provoque pas de précipitation des complexes de BPBT.

Le graphique suivant représente la variation des coefficients de distribution d'Eu(III) et d'Am(III), ainsi que le facteur de séparation Am(III)/Eu(III) mesurés en fonction de la concentration de 5OBuBPBT dans la phase organique. La concentration initiale en acide nitrique est maintenue constante à 1M.



Phase aqueuse : $[\text{HNO}_3] = 1 \text{ M}$ dopée en $^{241}\text{Am(III)}$ et en $^{152}\text{Eu(III)}$
 Phase organique : $0,01 \text{ M} \leq [\text{BPBT}] \leq 0,1 \text{ M}$ dans le 1,1,2,2-tétrachloroéthane

Graphique 10 : Extraction sélective Am(III)/Eu(III) par la 5OBuBPBT

Les coefficients de distribution de l'américium et de l'euprium sont faibles, largement inférieurs à 1 (moins de 1% des radioéléments sont extraits), et le facteur de séparation est lui aussi petit pour un ligand hétéropolycyclique azoté ($FS_{\text{Am/Eu}} < 10$) : les BT(B)P présentent en effet des coefficients de distribution d'Am(III) supérieurs 10 et des facteurs de séparation Am(III)/Eu(III) supérieurs à 100. L'enchaînement pyridine-triazine-triazine-pyridine de la BPBT ne semble donc pas approprié à l'extraction des cations métalliques 4f et 5f ni à la sélectivité actinides(III)/lanthanides(III).

A faible concentration, la BPBT est plus sélective de l'américium qu'à forte concentration. La conformation de la molécule doit avoir son importance et une étude cristallographique pourrait apporter des éléments de réponse. En effet, des facteurs stériques pourraient expliquer ce résultat : la molécule, assez encombrée, doit saturer le milieu à plus forte concentration. Compte-tenu de la faible valeur de la constante de protonation pour cette molécule, ce n'est pas la protonation qui influence la séparation Am(III)/Eu(III). De plus la concentration de l'acide nitrique à l'état initial et à l'équilibre ne varie pas.

Les variations logarithmiques des coefficients de distribution d'Eu(III) ou d'Am(III) en fonction de la concentration initiale de la 5OBuBPBT en phase organique donnent une pente proche de 1 pour l'américium et proche de 0,5 pour l'euprium. Une seule molécule de BPBT semble donc intervenir dans la complexation des cations métalliques. En comparaison, trois BTP interviennent dans la complexation d'Eu(III) ou d'Am(III).

II) Extraction avec mélanges synergiques

1°) Conditions utilisées

La BPT-4Me, la 4OMeBTP-4Me et la 5OBuBPBT ont fait l'objet d'une étude spécifique d'extraction par mélange synergique, en présence d'acide α -bromodécanoïque ($\text{H}\alpha\text{BrC}_{10}$).

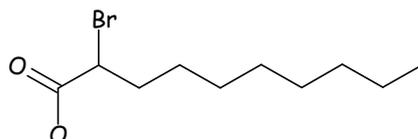


Figure 53 : acide α -bromodécanoïque ($\text{H}\alpha\text{BrC}_{10}$)

Le choix de l'acide α -bromodécanoïque, bien qu'il ne réponde pas aux critères CHON (il n'est pas composé uniquement d'atomes de carbone, d'hydrogène, d'oxygène et d'azote), a été retenu car il possède de nombreuses propriétés :

- c'est un produit commercial liquide, miscible dans beaucoup de solvants organiques utilisés en extraction liquide-liquide;
- c'est un acide carboxylique de faible pKa, du fait de l'effet inductif électro-attracteur de l'atome de brome, ce qui favorise l'échange cationique avec le métal;
- c'est un composé suffisamment lipophile;
- il a été largement utilisé avec des ligands polyazotés comme la terpyridine¹⁰³ ou la TPTZ¹⁰⁴;
- il nécessite de travailler à faible acidité ($1 < \text{pH} < 2$), réduisant les risques d'hydrolyse des ligands polyazotés étudiés.

La variation des coefficients de distribution des deux cations métalliques a été étudiée en fonction de l'influence de l'acide nitrique en solution aqueuse.

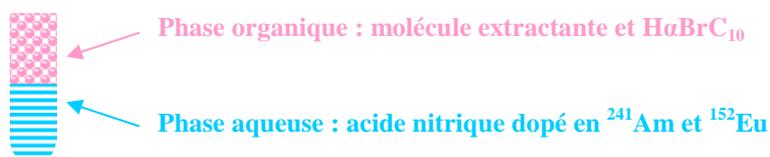


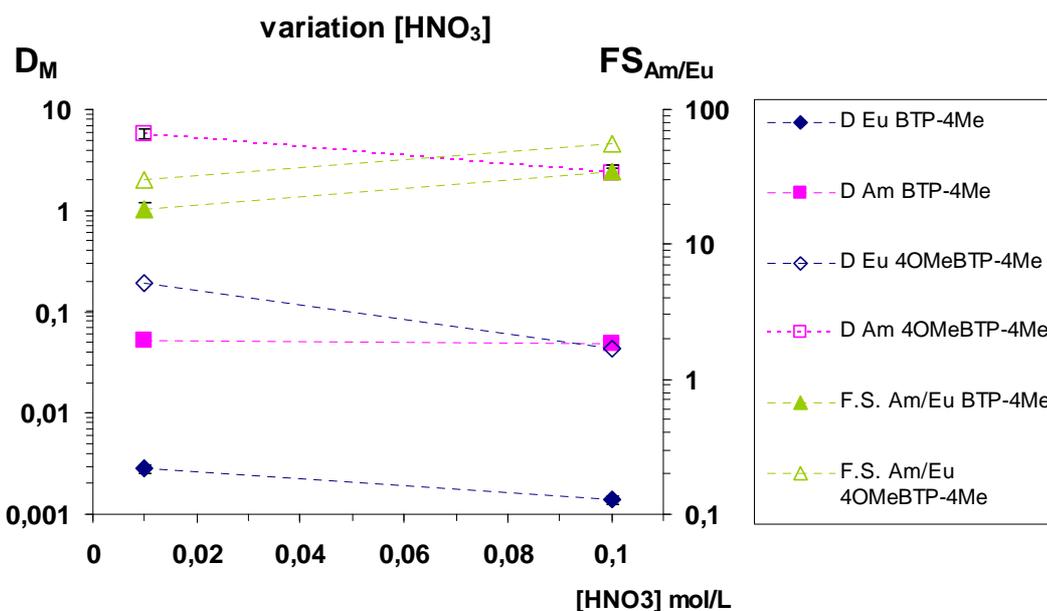
Schéma 95 : Extraction Am(III)/Eu(III) par mélange synergique

¹⁰³ Hagström, I.; Spjuth, L.; Enarsson, A.; Liljenzin, J. O.; Skälberg, M.; Hudson, M. J.; Iveson, P. B.; Madic, C.; Cordier, P. Y.; Hill, C.; François, N. *Solv. Extr. Ion Exch.*, **1999**, 17, 221-242.

¹⁰⁴ Vitorge, P. « Complexation de lanthanides et d'actinides trivalents par la tripyridyl-triazine – Application en extraction liquide-liquide », *Thèse de doctorat*, Université Pierre et Marie Curie, Paris VI, **1984**.

2°) Résultats

Le graphique suivant représente la variation des coefficients de distribution d'Eu(III) et d'Am(III), ainsi que du facteur de séparation Am(III)/Eu(III), en fonction de la concentration initiale en acide nitrique de la phase aqueuse pour deux BTP : la BTP-4Me et la 4OMeBTP-4Me (leur concentration initiale étant maintenue constante).



Phase aqueuse : $0,01\text{M} \leq [\text{HNO}_3] \leq 0,1\text{M}$ dopée en $^{241}\text{Am(III)}$ et en $^{152}\text{Eu(III)}$

Phase organique : [BTP] = 0,1 M dans le 1,1,2,2-tétrachloroéthane et [acide α -bromocaprique] = 1M

Graphique 11 : extraction par les BTP en mélange synergique, variation [HNO₃]

Les coefficients de distribution des cations diminuent avec l'augmentation de l'acidité de la phase aqueuse. L'acide carboxylique joue donc bien le rôle d'échangeur cationique dans le système étudié.

Les coefficients de distribution obtenus avec la BTP-4Me sont faibles : ils sont inférieurs à 1. Avec la terpyridine, dans ces mêmes conditions, des coefficients de distribution bien supérieurs sont observés¹⁰³. Il est vrai que le 1,1,2,2-tétrachloroéthane n'est pas le meilleur diluant à utiliser, car il ne favorise pas l'échange de proton. Les coefficients de distribution augmenteraient certainement si l'on utilisait comme diluant le tétrapropylène hydrogéné (TPH, utilisé dans le procédé PUREX). En effet, la substitution du 1,1,2,2-tétrachloroéthane par le TPH augmente les coefficients de distribution d'un facteur 10 environ dans le cas d'autres BTP étudiées. Cependant la solubilité de nos molécules est meilleure dans le 1,1,2,2-tétrachloroéthane.

De meilleurs résultats d'extraction sont obtenus avec la 4OMeBTP-4Me. En effet le groupement -OMe augmente le caractère lipophile de la molécule. La 4OMeBTP-4Me étant

moins basique, une fraction moins importante est protonnée. La compétition proton-métal est donc plus faible.

Les facteurs de séparation Am(III)/Eu(III) obtenus pour ces deux molécules sont importants ($FS_{Am/Eu} \gg 10$). Ces deux BTP sont donc bien sélectives de l'Am(III) et la 4OMeBTP-4Me est la plus sélective des deux molécules testées. Or, d'après les valeurs des constantes de complexation, un résultat inverse aurait été attendu. Le caractère plus lipophile de la 4OMeBTP-4Me explique peut-être ce résultat.

Le tableau suivant présente les coefficients de distribution d'Eu(III) et d'Am(III), ainsi que le facteur de séparation Am(III)/Eu(III), obtenus avec la 5OBuBPBT (solubilisée à une concentration de 0,1M dans le 1,1,2,2-tétrachloroéthane) et pour une concentration en acide nitrique de 0,1M en phase aqueuse.

D_{Eu}	$2,4 \cdot 10^{-4}$
D_{Am}	$4,8 \cdot 10^{-3}$
$F.S._{Am/Eu}$	20

Phase aqueuse : $[HNO_3] = 0,1M$ dopée en $^{241}Am(III)$ et en $^{152}Eu(III)$

Phase organique : $[BTP] = 0,1 M$ dans le 1,1,2,2-tétrachloroéthane et $[acide \alpha\text{-bromocaprique}] = 1M$

Tableau 33 : Extraction par la 5OBuBPBT en milieu synergique

Les coefficients de distribution de l'américium et de l'euprium sont très faibles. Ils sont similaires à ceux obtenus sans échangeur cationique (voir Partie 4 :Chapitre 1:I)2°)). La sélectivité Am(III)/Eu(III) a par contre été améliorée : elle passe de 1 à 20. Cependant elle reste faible par rapport à celles de BTP classiques. Les BPBT sont moins sélectives des actinides que les BTP.

III) Discussion

Les deux études menées sur la 5OBuBPBT en extraction liquide-liquide montre que l'enchainement pyridine-triazine-triazine-pyridine des BPBT ne semble donc pas approprié à l'extraction sélective des actinides(III). D'après les valeurs des constantes de complexation, les BPBT forment des complexes 1:1 stables avec les cations métalliques étudiés, mais leur sélectivité Am(III)/Eu(III) est moins importante que celle des BTP. La conformation prise par les molécules doit avoir son importance.

Concernant l'étude de l'influence du groupement -OMe sur les BTP, on peut conclure que ce dernier favorise l'extraction liquide-liquide en milieu synergique. De meilleurs résultats d'extraction sont obtenus avec la 4OMeBTP-4Me et la sélectivité, bien que très importante pour les deux BTP, est supérieure pour la 4OMeBTP-4Me. Au vu des résultats

obtenus, il est probable que la 4OC₁₂BTP-4Me aurait donné de bons résultats d'extraction en mélange synergique (car son caractère lipophile est augmenté par la chaîne grasse), mais peut-être de moins bons résultats de séparation. En effet, la différence des constantes de complexation pour l'Am(III) et l'Eu(III) est faible. Toutefois cette dernière n'a pu être testée car possédée en quantité insuffisante.

Chapitre 2: Dés extraction sélective

En dés extraction sélective, deux molécules organiques interviennent :

- une molécule extractante en phase organique qui va permettre l'extraction des lanthanides. C'est une base dure qui possède une très bonne affinité vis-à-vis des actinides(III) et des lanthanides(III). Le DMDOHEMA et le TODGA seront utilisés.
- une molécule complexante en phase aqueuse. Il s'agit d'une base molle, préférée des actinides pour la complexation, et hydrophile pour rester en phase aqueuse. La BTP-4Me et la 4OMeBTP-4Me seront utilisées.

Normalement, en dés extraction sélective, la phase organique, initialement chargée en cations métalliques, est mélangée à la phase aqueuse contenant le complexant hydrophile pour dés extraire sélectivement les éléments voulus.

Toutefois, pour simplifier le protocole expérimental, la phase aqueuse est chargée en cations métalliques et l'on réalise l'extraction liquide-liquide en présence d'un complexant, la BTP, en phase aqueuse. Le résultat est identique car l'on considère que la réaction d'extraction est réversible.

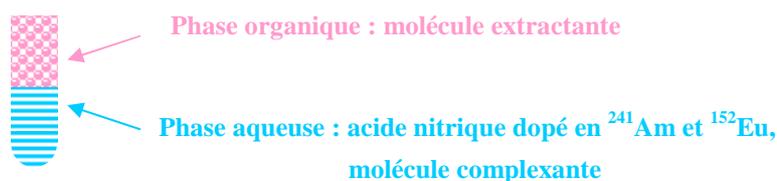
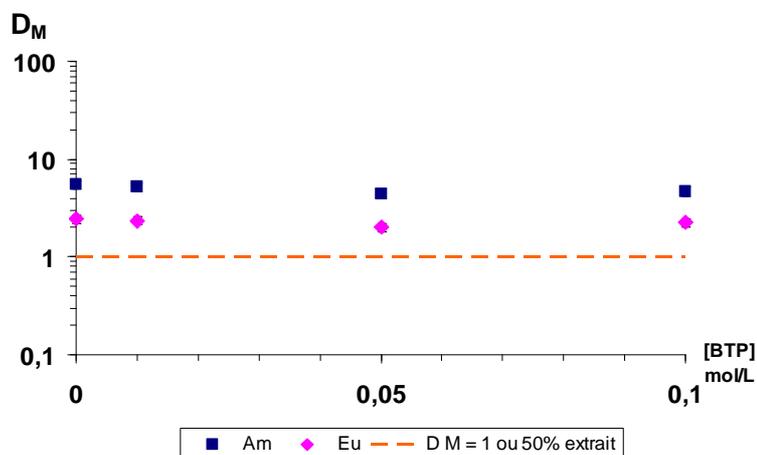


Schéma 96 : Extraction sélective Am(III)/Eu(III) en présence de BTP en phase aqueuse

I) Dans les conditions d'un raffinat PUREX avec le DMDOHEMA

La séparation de Am(III)/Eu(III) est réalisée en utilisant la 4OMe-BTP-4Me comme complexant et le DMDOHEMA comme extractant. Le DMDOHEMA présente l'avantage d'extraire à forte acidité, dans les conditions d'un raffinat PUREX. De plus, il est soluble dans le TPH.

Le graphique suivant représente la variation des coefficients de distribution d'Eu(III) et d'Am(III), en fonction de la concentration initiale de 4OMeBTP-4Me dans la phase aqueuse. La concentration initiale du DMDOHEMA est maintenue constante ainsi que celle de l'acide nitrique.



Phase aqueuse : $0M \leq [BTP] \leq 0,1M$, $[HNO_3] = 3M$, dopée en $^{241}Am(III)$ et en $^{152}Eu(III)$

Phase organique : $[DMDOHEMA] = 0,65M$ dans le TPH

Graphique 12 : Extraction sélective en présence de 4OMeBTP-4Me en phase aqueuse à forte acidité

Le DMDOHEMA seul extrait mieux l'américium(III) que l'euporium(III). En présence de la 4OMeBTP-4Me, les coefficients de distribution diminuent très légèrement quand la concentration du complexant augmente. Cependant le D_{Am} ne diminue pas en dessous de 1 et reste constamment supérieur à D_{Eu} : la 4OMeBTP-4Me n'a donc pas d'effet sur la séparation Am(III)/Eu(III) ni sur la dés extraction de l'Am(III). Une hypothèse est que la molécule se protonne dans l'acide nitrique 3M.

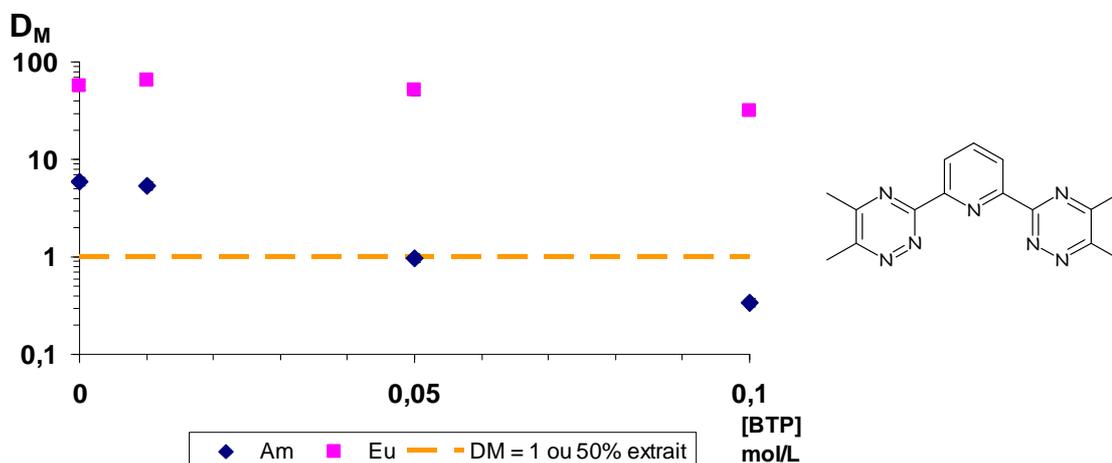
Dans ces mêmes conditions, la BTP-4Me, n'a pas non plus d'influence sur la dés extraction sélective d'Am(III).

II) A acidité modérée avec le TODGA

L'utilisation du TODGA comme extractant permet de travailler à plus faible acidité ($[HNO_3] = 1M$). De plus comme le TODGA est un meilleur extractant que le DMDOHEMA, une quantité moindre sera utilisée ($[TODGA] = 0,05M$) ce qui sature moins le milieu.

1°) Séparation Am(III)/Eu(III)

Le graphique suivant représente la variation des coefficients de distribution d'Eu(III) et d'Am(III) en fonction de la concentration initiale de BTP-4Me dans la phase aqueuse. La concentration initiale du TODGA est maintenue constante ainsi que celle de l'acide nitrique.



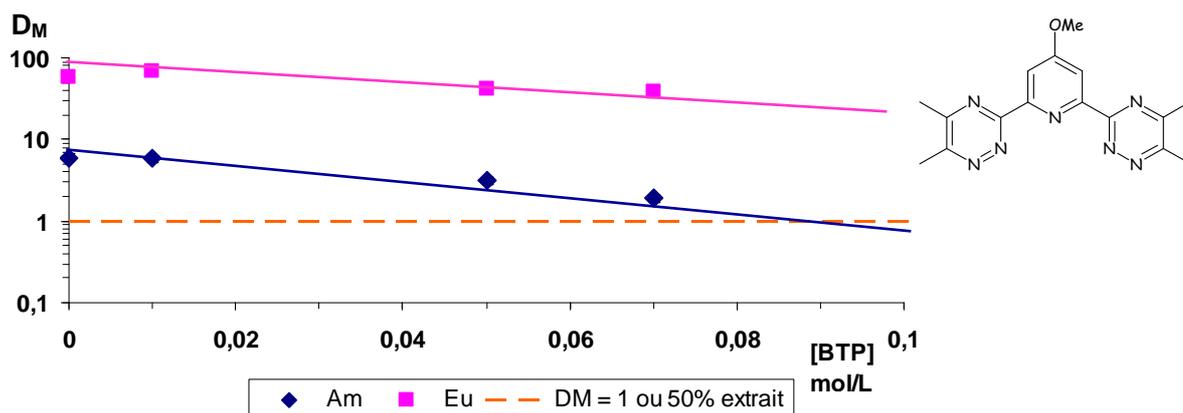
Phase aqueuse : $0M \leq [BTP] \leq 0,1M$, $[HNO_3] = 1M$, dopée en $^{241}Am(III)$ et en $^{152}Eu(III)$

Phase organique : $[TODGA] = 0,05M$ dans le TPH

Graphique 13 : Extraction sélective de Am(III) en présence de la BTP-4Me en phase aqueuse

Le TODGA seul extrait mieux l'euprium(III) que l'américium(III). En présence de la BTP-4Me, le D_{Eu} reste très élevé quand la concentration du complexant augmente, alors que le D_{Am} diminue très fortement. Pour une concentration de BTP-4Me de 0,1M, le D_{Am} est inférieur à 1 alors que le D_{Eu} reste largement supérieur à 10, ce qui signifie que plus de 50% de l'américium sont désextraits en phase aqueuse tandis que plus de 90% de l'euprium restent extraits en phase organique. Le facteur de séparation Eu/Am est alors de 30. La BTP complexe donc sélectivement l'Am(III). Les bons résultats obtenus en désextraction seront à consolider en utilisant une solution comportant plusieurs lanthanides.

La même étude a été réalisée avec la 4OMe-BTP-4Me. Le graphique suivant représente la variation des coefficients de distribution d'Eu(III) et d'Am(III) en fonction de la concentration initiale de 4OMeBTP-4Me dans la phase aqueuse. La concentration initiale du TODGA est maintenue constante ainsi que celle de l'acide nitrique.



Phase aqueuse : $0M \leq [BTP] \leq 0,07M$, $[HNO_3] = 1M$, dopée en $^{241}Am(III)$ et en $^{152}Eu(III)$

Phase organique : $[TODGA] = 0,05M$ dans le TPH

Graphique 14 : Extraction sélective d'Am(III) en présence de 4OMe-BTP-4Me en phase aqueuse

Comme pour la BPT-4Me, les coefficients de distribution diminuent quand la concentration de la 4OMeBTP-4Me augmente. Toutefois la diminution est moins significative pour l'américium(III). La limite de solubilité de la molécule est atteinte pour 0,08M. Une extrapolation permettrait de dire qu'à 0,1M le D_{Am} serait inférieur à 1, mais de manière moins significative que dans le cas de la BPT-4Me. Deux raisons peuvent expliquer ce phénomène :

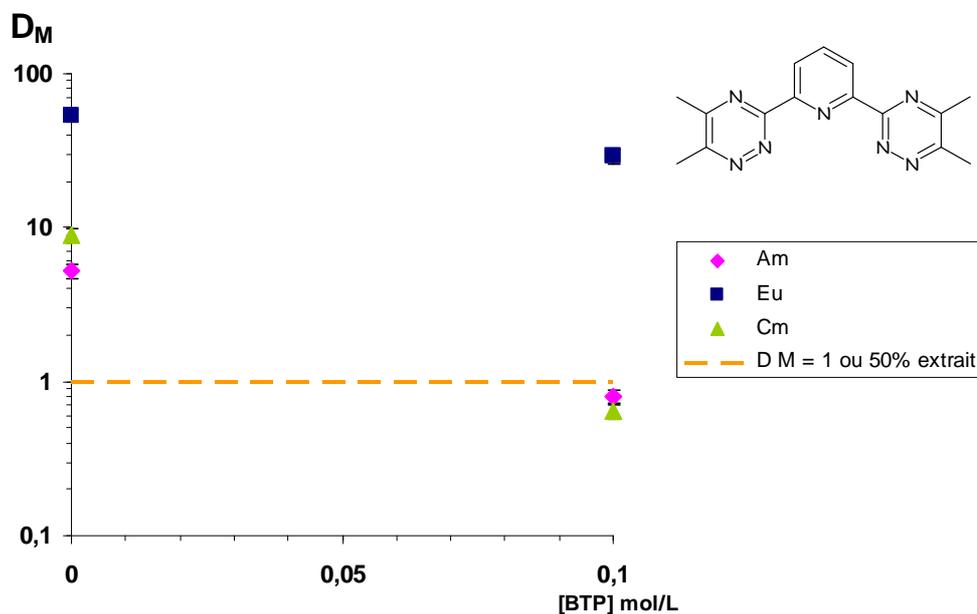
- la 4OMeBPT-4Me est moins sélective de l'américium(III) que la BTP-4Me d'après les constantes de complexation déterminées (Partie 3 :Chapitre 2:, Etude de la protonation et de la complexation des BTP : influence du groupement méthoxy)
- la présence du -OMe rend la molécule plus lipophile, donc une partie de celle-ci peut passer en phase organique.

Pour obtenir un coefficient de distribution de l'américium inférieur à 1, tout en conservant un coefficient de distribution de l'euprium supérieur à 1 dans ces conditions d'acidité, il suffirait de diminuer la concentration de l'extractant TODGA. Toutefois, cela pourrait avoir un impact sur la capacité de charge du solvant en cas de traitement d'effluent concentré en lanthanides.

2°) Séparation Am(III)/Eu(III)/Cm(III)

Pour compléter les résultats de désélection sélective Am(III)/Eu(III), il est intéressant de regarder si les BTP sont sélectives également du curium(III). Pour ce faire, l'extraction est réalisée dans les meilleures conditions obtenues, soit pour une concentration égale à 0,1M pour la BTP-4Me et à 0,05M pour la 4OMeBTP-4Me.

Le graphique suivant représente la variation des coefficients de distribution de Eu^{3+} , Am^{3+} et Cm^{3+} en fonction de la concentration initiale de BTP-4Me dans la phase aqueuse. La concentration initiale du TODGA est maintenue constante ainsi que celle de l'acide nitrique.

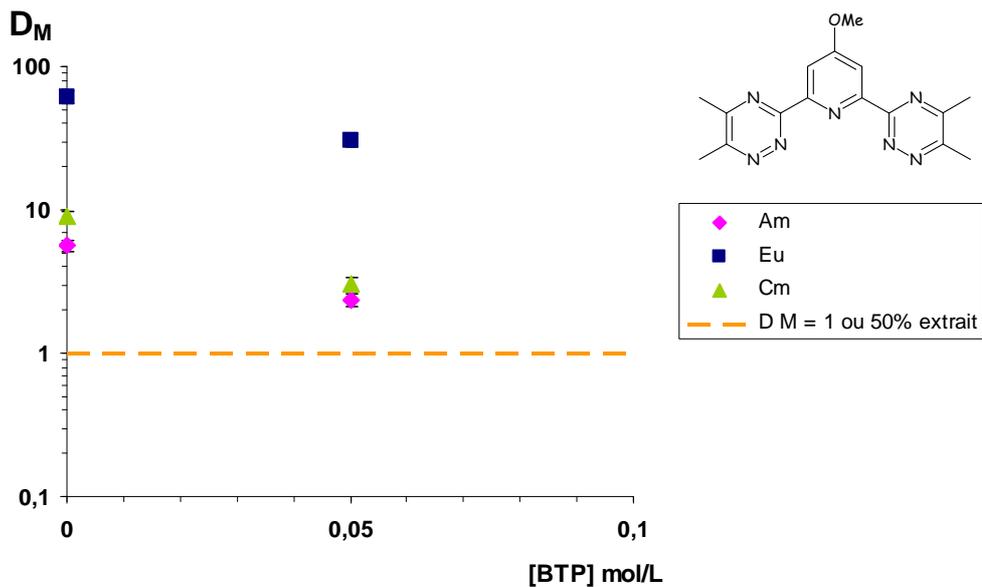


Phase aqueuse : [BTP] = 0 ou 0,1M, $[\text{HNO}_3] = 1\text{M}$, dopée en ^{241}Am , ^{244}Cm et en ^{152}Eu
 Phase organique : [TODGA] = 0,05M dans le TPH

Graphique 15 : Extraction sélective Am(III)/Eu(III)/Cm(III) en présence de BTP-4Me en phase aqueuse

Le curium(III) suit le même comportement que l'américium(III). Il est désextrait sélectivement par rapport à l'europlum(III). La séparation Ac(III)/Ln(III) est donc possible dans ces conditions.

La même étude est réalisée avec la 4OMeBTP-4Me. Le graphique suivant représente la variation des coefficients de distribution de Eu^{3+} , Am^{3+} et Cm^{3+} en fonction de la concentration initiale de BTP-4Me dans la phase aqueuse. La concentration initiale du TODGA est maintenue constante ainsi que celle de l'acide nitrique.



Phase aqueuse : [BTP] = 0 ou 0,05M, [HNO₃] = 1M, dopée en ²⁴¹Am, ²⁴⁴Cm et en ¹⁵²Eu

Phase organique : [TODGA] = 0,05M dans le TPH

Graphique 16 : dés extraction sélective Am(III)/Eu(III)/Cm(III) par la 4OMeBTP-4Me

Comme pour la BTP-4Me, les coefficients de distribution diminuent quand la concentration de la 4OMeBTP-4Me augmente et le curium présente le même comportement que l'américium. Une extrapolation permettrait de dire qu'à 0,1M, le D_{Am} et le D_{Cm} seraient tous deux inférieurs à 1 mais de manière moins significative que dans le cas de la BTP-4Me.

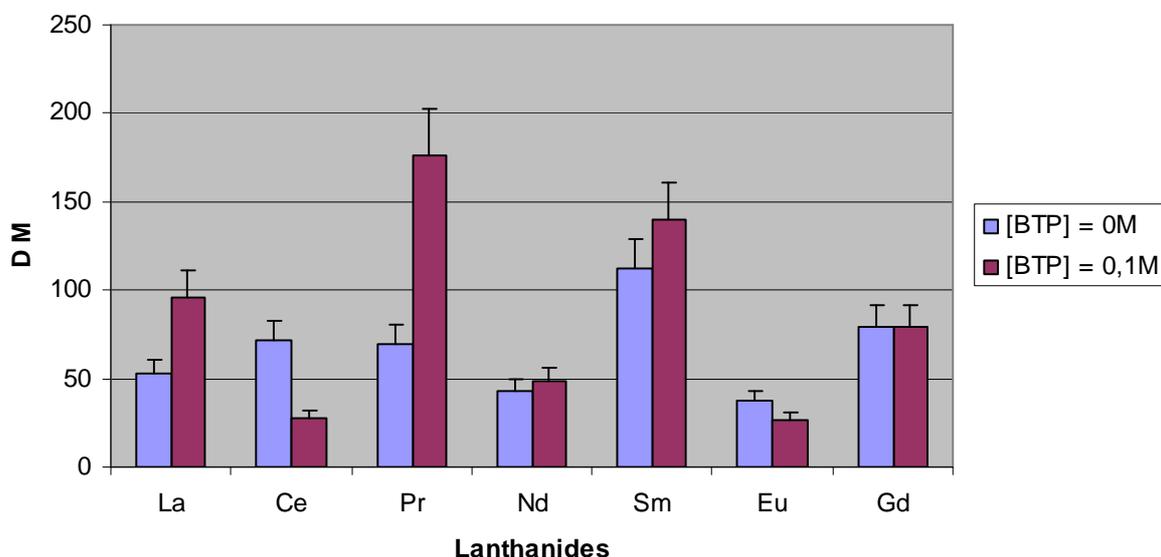
Les résultats observés en présence de curium renforcent donc ceux obtenus en présence d'euporium et d'américium : les BTP dés extraient les actinides(III) sélectivement à l'euporium(III). Cependant, le comportement des autres lanthanides(III) présents dans un raffinat de type PUREX est à vérifier.

3°) Séparation par la BTP-4Me en présence d'une solution multi-lanthanides

L'extraction liquide-liquide par le TODGA est réalisée à partir d'une solution aqueuse contenant de nombreux lanthanides, en présence de BTP-4Me en phase aqueuse, et contenant ou non de l'euporium et de l'américium radioactifs en traces (pour un suivi radiométrique). La solution multi-lanthanides est représentative d'une solution aqueuse de type UOX1 (taux de combustion 33 GWj/t, 3 ans de refroidissement). Le coefficient de distribution de chaque lanthanide est déterminé en analysant les phases aqueuses par ICP-AES, ceux de ²⁴¹Am(III) et de ¹⁵²Eu(III) sont déterminés en analysant les phases aqueuses et organiques par spectrométrie gamma.

Le graphique suivant représente la variation des coefficients de distribution des différents lanthanides en fonction de la concentration initiale de BTP-4Me dans la phase aqueuse. La concentration initiale du TODGA est maintenue constante ainsi que celle de l'acide nitrique.

Influence de la BTP-4Me sur les lanthanides



Phase aqueuse : [BTP] = 0 ou 0,1M, [HNO₃] = 1M, solution multi-lanthanides simulant un raffinat de type UOX1

Phase organique : [TODGA] = 0,05M dans le TPH

Graphique 17 : Extraction sélective en présence de BTP-4Me et d'une solution multi-lanthanides en phase aqueuse

Dans cette série d'expériences, les coefficients de distribution de l'euprimum, déterminés par analyse ICP, sont légèrement inférieurs à ceux mesurés avec le traceur (voir par exemple le [Graphique 13 : Extraction sélective de Am\(III\) en présence de la BTP-4Me](#)), ce qui pourrait s'expliquer par une diminution de la concentration libre de BTP-4Me du fait de la présence de macro concentrations de lanthanides.

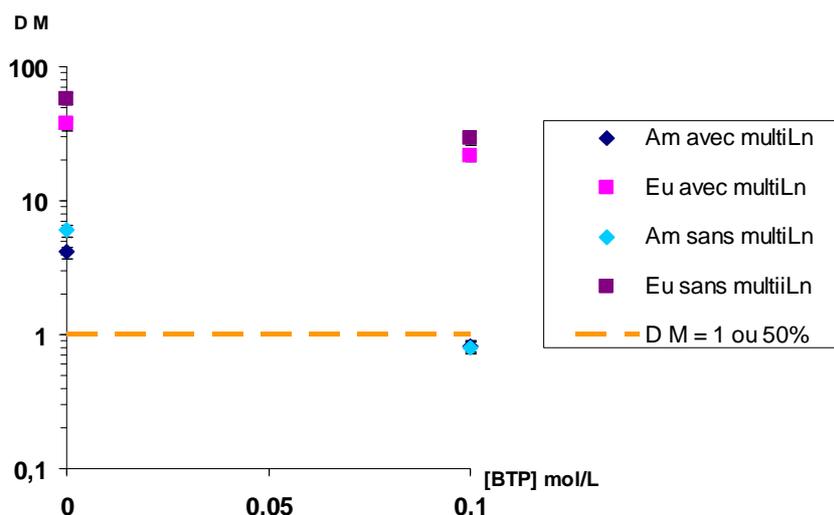
En l'absence de BTP-4Me, le cérium et l'euprimum possèdent tous deux des coefficients de distribution plus importants qu'en sa présence. En revanche, de façon inattendue, les autres cations métalliques comme le lanthane, le samarium et le praséodyme présentent des coefficients de distribution plus importants en présence de BTP-4Me (sensée diminuer leur extraction). Le fait que ces cations soient mieux extraits en présence de BTP, ne s'explique donc que par la formation de complexes mixtes TODGA/BTP/Métal plus organophiles que ceux formés avec le TODGA seul.

Les différences observées parmi les lanthanides pourraient être reliées aux constantes de complexation déterminées en phase homogène dans la partie 3. En effet, prenons pour

hypothèse la formation de complexes mixtes TODGA/BTP/Métal plus organophiles que ceux formés avec le TODGA seul pour tous les lanthanides : tous les coefficients de distribution des lanthanides devraient être supérieurs en présence de BTP-4Me. Or s'oppose à cet équilibre d'extraction la réaction de complexation des lanthanides par la BTP-4Me en phase aqueuse, qui suit la variation observée dans la partie 3. Par exemple, la constante de complexation La/BTP-4Me, déterminée en phase homogène, est faible par rapport à celle déterminée dans le cas de l'euporium. La BTP-4Me aura donc tendance à plus complexer l'euporium que le lanthane en phase aqueuse nitrique : la résultante étant un D_{Eu} plus faible en présence de BTP-4Me alors que dans le cas du Lanthane, le D_{La} augmente en présence de BTP-4Me.

Il est également intéressant de regarder si la BTP-4Me reste toujours sélective de l'américium(III) en présence de nombreux cations métalliques. De ce fait, l'extraction est réalisée dans les meilleures conditions obtenues, soit pour une concentration égale à 0,1M pour la BTP-4Me.

Le graphique suivant représente la variation des coefficients de distribution d'Eu(III) et d'Am(III) en fonction de la concentration initiale de BTP-4Me dans la phase aqueuse. La concentration initiale du TODGA est maintenue constante ainsi que celle de l'acide nitrique.



Phase aqueuse : [BTP] = 0 ou 0,1M, [HNO₃] = 1M, dopée en ²⁴¹Am et en ¹⁵²Eu, présence ou non d'une solution multiLn simulant un raffinat de type UOX1,
Phase organique : [TODGA] = 0,05M dans le TPH

Graphique 18 : Extraction sélective Am(III)/Eu(III) en présence ou non d'une solution multi-lanthanides

En présence de la solution multi-lanthanides, les coefficients de distribution de l'euporium et de l'américium diminuent légèrement. Les coefficients de distribution de l'euporium(III) sont proches dans les deux séries d'expériences réalisées. Les analyses ICP et gamma sont donc cohérentes.

L'américium présente toujours un coefficient de distribution inférieur à 1. L'étude en présence d'une solution de type UOX1 (taux de combustion 33 GWj/t, 3 ans de refroidissement) contenant les différents cations lanthanides a permis de montrer que la BTP-4Me favorisait toujours la séparation de l'américium(III).

III) Discussion

L'objectif était de montrer la possibilité de réaliser une « désélection sélective des An(III) ». Toutefois, les expériences réalisées sont des expériences d'extraction, en présence d'un complexant en phase aqueuse, puisque la phase organique est initialement exempte de cation. Le résultat est pratiquement le même car la réaction est parfaitement réversible.

A forte acidité ($[HNO_3] = 3M$, acidité d'un raffinat PUREX), avec le DMDOHEMA comme extractant, la 4OMeBTP-4Me n'a presque pas d'effet sur l'extraction de l'américium(III). La protonation de la molécule peut-être une hypothèse. Par contre, à une acidité moindre ($[HNO_3] = 1M$), la BTP-4Me est capable de séparer un mélange An(III)/Ln(III), lorsque celles-ci sont associées au TODGA comme extractant en phase organique.

Concernant l'influence du groupement -OMe sur la séparation An(III)/Ln(III), de meilleurs résultats sont obtenus en son absence sur la BTP. En effet, le premier problème de la 4OMeBTP-4Me est sa moins bonne solubilité dans l'acide nitrique 1M, du fait du groupement -OMe qui renforce le caractère hydrophobe de la molécule. Ainsi, on ne peut travailler à une concentration élevée avec la 4OMeBTP-4Me. Toutefois, l'extrapolation des valeurs expérimentales permet de les comparer à celles obtenues avec la BTP-4Me : les D_{Am} et D_{Cm} seraient inférieurs à 1, mais de manière moins significative qu'avec la BTP-4Me. Ceci peut s'expliquer aussi par la différence de stabilité des complexes formés avec l'euporium(III) et l'américium(III) qui est plus importante dans le cas de la BTP-4Me (plus sélective que la 4OMeBTP-4Me). De plus, le groupement -OMe va faciliter le passage d'une partie de la BTP en phase organique et par conséquent limiter la complexation des actinides(III) en phase aqueuse.

La présence de différents cations lanthanides simulant le contenu d'une solution de type UOX1 a été étudiée. En présence de macro-concentrations de lanthanides, les coefficients de distribution de l'euporium et de l'américium diminuent légèrement par rapport au cas de la solution aqueuse uniquement dopée en euporium(III) et américium(III). Si l'on regarde plus précisément l'extraction des différents cations métalliques présents dans la solution multi-lanthanides, on remarque de façon inattendue que certains cations sont mieux extraits en présence de BTP-4Me qu'en son absence. La formation de complexes mixtes TODGA/BTP/cation, plus extractibles que les complexes TODGA/cation formés sans la BTP et plus forts que les complexes BTP/cation formés en phase aqueuse, pourrait expliquer cette observation.

La BTP-4Me apparait donc comme un bon candidat pour une application dans un procédé de désextraction sélective des An(III) d'un solvant chargé en Ln(III) lorsqu'elle est utilisée dans l'acide nitrique 1M et en présence du TODGA comme extractant (en phase organique). Il suffira ensuite de laver le solvant à faible acidité pour désextraire les lanhanides et le réutiliser en amont du procédé de séparation.

D'autres facteurs seraient intéressants à évaluer comme le comportement de la BTP-4Me avec la température et le vieillissement de celle-ci dans le milieu acide.

Conclusion Générale

Le sujet de thèse qui m'a été confié se place dans le projet de « séparation poussée » confié au CEA à la suite de la loi de juin 2006. Il vise à compléter le procédé industriel PUREX par le développement de procédés d'extraction liquide-liquide afin de séparer les actinides mineurs des produits de fission contenus dans le raffinat PUREX. Parmi les produits de fission, les lanthanides posent un problème important, car ils agissent comme de véritables pièges à neutrons, rendant la transmutation des actinides (transformation en radioéléments à durée de vie plus courte, voire non radioactifs) impossible. Une des solutions à l'étude en Europe pour séparer les actinides(III) des lanthanides(III) repose sur un procédé d'extraction liquide-liquide dans lequel interviennent des molécules extractantes polyhétérocycliques azotées, sélectives des actinides : les BTP. Si des essais en haute activité ont déjà permis de démontrer les potentialités de ces molécules, il reste encore de nombreux challenges à surmonter. L'objectif de cette thèse consistait donc, dans un premier temps, à concevoir des molécules polyhétérocycles azotées différemment substituées, en tenant compte des travaux précédemment effectués, et dans un second temps à déterminer certaines propriétés physico-chimiques de ces molécules et à évaluer leur application en extraction. Trois familles de ligands ont ainsi été proposées :

➤ Des ligands BTP ou 2,6-bis([1,2,4]-triazin-3-yl)-pyridine

Dans un premier temps des BTP hydrophiles comportant des substituants simples ont été synthétisées. Il s'agit des BTP-4Me et 4OMeBTP-4Me. La synthèse n'a posé aucune difficulté.

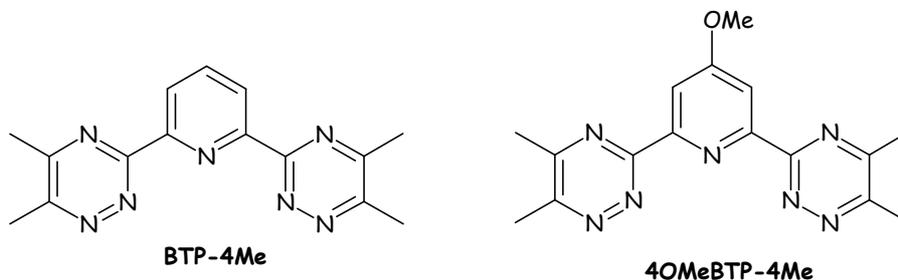


Figure 54 : BTP hydrophiles synthétisées

Les constantes de protonation et de complexation ont été déterminées pour ces deux molécules ainsi que celles de la BTP non substituée et de la 4OC₁₂BTP-4Me afin d'étudier l'influence d'un groupement O-alkyle en position 4 de la pyridine. L'étude a montré qu'en protonation le groupement O-alkyle qui est électro-attracteur par effet mésomère fait diminuer la basicité de la molécule (idem pour l'augmentation de la longueur de la chaîne alkyle). Les constantes de complexation ont été déterminées pour le lanthane, le néodyme, l'euprimum, le gadolinium et l'américium. Le groupement -OMe augmente la stabilité du complexe, sauf pour l'américium, et une longue chaîne alkyle fait diminuer la stabilité. Le caractère électrodonneur mésomère du groupement méthoxy n'est pas le seul paramètre qui influe sur la stabilité du complexe. Les conformations que prend la molécule influent également.

En extraction liquide-liquide en milieu synergique, la 4OMeBTP-4Me sépare mieux l'américium(III) de l'euprium(III) que la BTP-4Me grâce à son caractère lipophile plus marqué. Toutefois les coefficients de distribution obtenus sont trop faibles pour envisager un procédé industriel de séparation.

En extraction avec le TODGA en présence de BTP en phase aqueuse, de meilleurs résultats sont obtenus avec la BTP-4Me. Cette molécule serait un bon candidat pour une application dans un procédé de dés extraction sélective. Outre une bonne séparation entre l'américium, le curium et l'euprium, elle donne de bons résultats en présence d'une solution contenant les lanthanides présents dans un raffinat PUREX. D'autres conditions seraient néanmoins intéressantes à évaluer comme l'étude cinétique de la molécule, son vieillissement ...

Dans un deuxième temps la synthèse de BTP lipophiles a été envisagée. Elles possèdent des hétéroatomes ou des carbones quaternaires sur les triazines latérales afin de limiter les problèmes d'hydrolyse et de radiolyse.

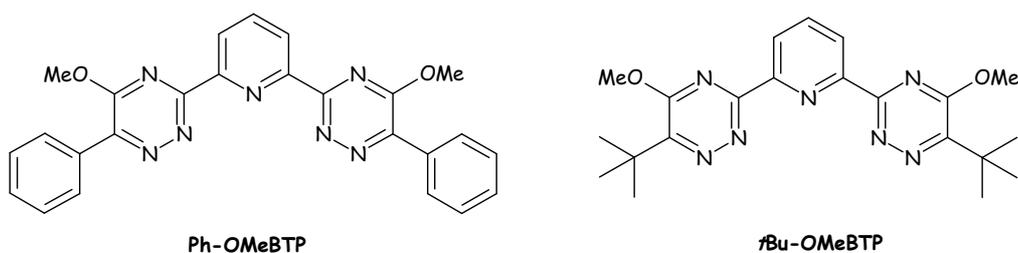


Figure 55 : BTP lipophiles envisagées

Après de nombreux efforts de synthèse, ces ligands n'ont jamais pu être synthétisés. Les intermédiaires BTP-one et BTP-Cl ont quant à eux, été obtenus.

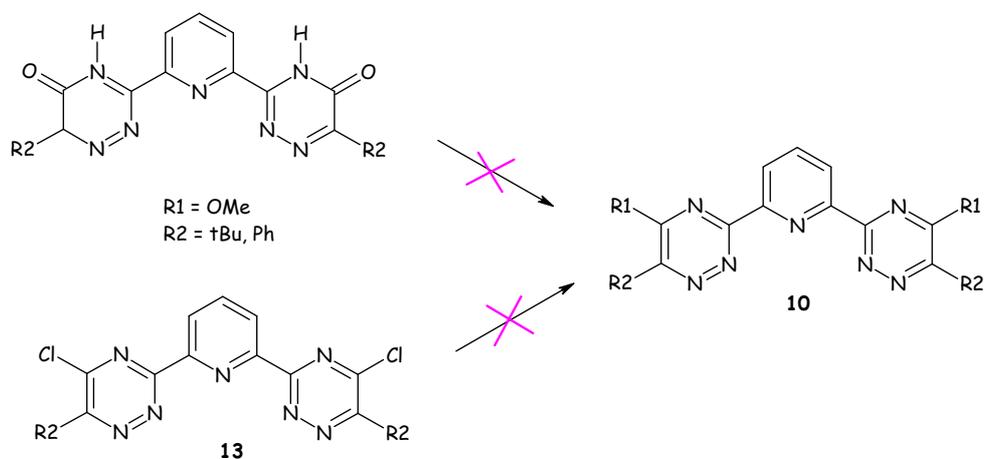


Schéma 97 : Synthèse des Ph-BTP-OMe et t-BU-BTP-OMe

➤ Les ligands BTBP ou bis(2-[1,2,4]-triazin-3-yl)-pyridine)

Malgré tous les efforts entrepris pour la synthèse de BTBP originales, aucun ligand souhaité n'a été obtenu.

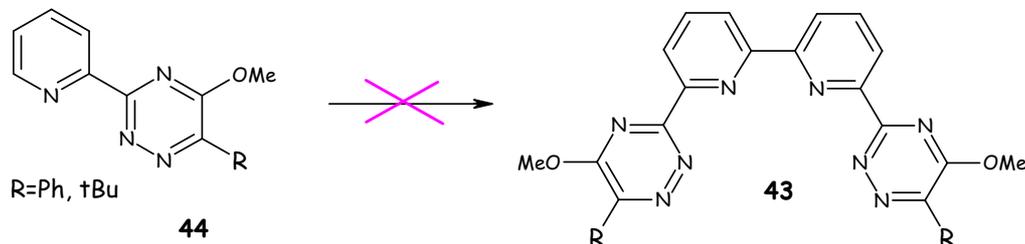


Schéma 98 : Synthèse des BTBP

La synthèse des intermédiaires pyridinyl-triazine a permis d'éclaircir les problèmes rencontrés lors de l'étape de méthylation des BTP lipophiles. Les ligands pyridinyl-triazines ont été synthétisés dans les mêmes conditions que les BTP. Il s'agit donc probablement d'un problème de conformation ou de complexation des BTP dans le mécanisme de la réaction qui empêche la réalisation de l'étape de méthylation.

➤ Les ligands BPBT ou bis(3-(pyridin-2-yl)-[1,2,4]-triazine)

La synthèse de ces ligands a été envisagée selon deux voies.

La première voie consiste à synthétiser les intermédiaires pyridinyl-triazine par création du noyau triazinique à partir de 2-cyano-pyridine. La synthèse de différentes 2-cyano-pyridines a été optimisée. Enfin une réaction d'homocouplage en présence de cyanure de potassium permet d'obtenir les différents BPBT.

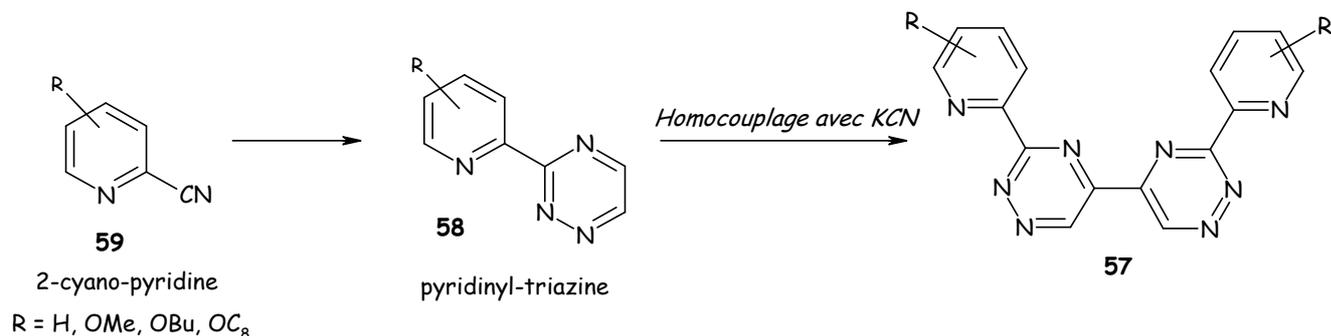


Schéma 99 : Synthèse de BPBT par création du noyau [1,2,4]-triazinique

La deuxième voie consiste à créer la liaison pyridine-triazine des intermédiaires pyridinyl-triazines par une réaction de couplage au palladium. Les travaux entrepris se sont appuyés sur les nombreuses recherches réalisées au laboratoire à l'ICOA par France-Aimée

Alphonse⁶⁶ et Nicolas Leconte⁵¹ sur les réactions de couplage pallado-catalysé entre la 3-méthylsulfanyl-[1,2,4]-triazine et diverses pyridines métallées.

Les études entreprises ne concernent que la synthèse des intermédiaires pyridinyl-triazines où de nombreux facteurs restent à optimiser. Toutefois l'étude méthodologique a permis de trouver certains paramètres importants dans le couplage comme l'utilisation de toluène en solvant de réaction qui améliore les rendements de couplage.

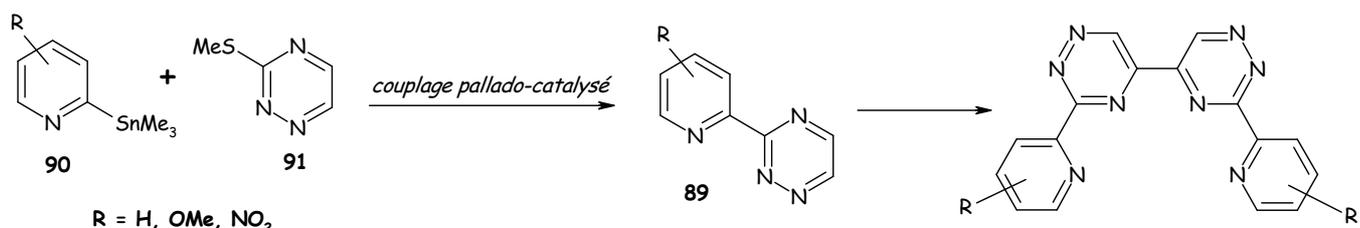


Schéma 100 : Synthèse de BPBT par création de la liaison pyridine-triazine

Cinq BPBT hydrophiles ont été synthétisées : la BPBT non substituée et les quatre OMe-BPBT où la place du groupement OMe varie sur les quatre positions possibles de la pyridine. Deux BPBT lipophiles ont également été envisagées : la 5OBuBPBT a été synthétisée et les premières étapes de synthèse de la 5OC₈-BPBT ont été réalisées.

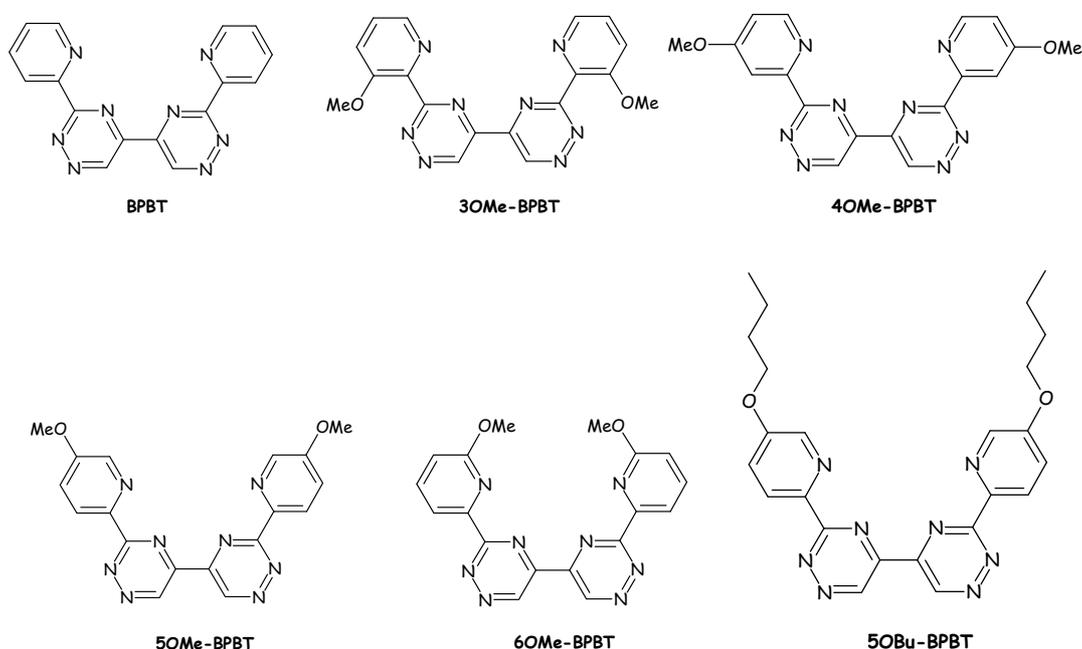


Figure 56 : BPBT synthétisées

La détermination des constantes de protonotation a montré que les BPBT sont moins basiques que les BTP mais qu'elles suivent les mêmes remarques observées pour les BTP : le

groupement O-alkyle, électro-donneur par effet mésomère, fait diminuer la basicité de la molécule ainsi que l'augmentation de la longueur de la chaîne alkyle. La détermination des constantes de complexation a été réalisée pour le lanthane, le néodyme, l'euporium et l'américium (uniquement dans le cas de la 5OBuBPBT). Les constantes n'ont pu être déterminées en UV-visible pour la 5OMe-BPBT et la 6OMe-BPBT. Dans les conditions expérimentales choisies, les complexes formés sont préférentiellement de type 1:1. Dans ce cas, les BPBT sont des molécules plus complexantes que les BTP mais sont moins sélectives de l'américium par rapport à l'euporium. Les conformations que prend la molécule semblent jouer un rôle plus important que les différents substituants de la molécule.

L'enchaînement pyridine-triazine-triazine-pyridine de la BPBT ne semble pas approprié à l'extraction sélective des actinides(III). Les deux études menées sur la 5OBuBPBT en extraction liquide-liquide et en extraction par mélange synergique ont montré que les BPBT ne sont pas de bonnes molécules extractantes. Les BPBT restent néanmoins des molécules complexantes.

Les travaux entrepris ont permis de mieux connaître l'influence de certains groupements des BTP sur l'extraction liquide-liquide. La synthèse d'une nouvelle famille de molécules complexantes a permis d'enrichir les données concernant les structures des ligands polyhétérocycles. Toutefois de nombreuses recherches restent encore à réaliser pour trouver le meilleur candidat qui permette de développer un procédé de séparation actinides(III)/lanthanides(III) robuste et applicable aux effluents de haute activité.

Partie Expérimentale

I) Synthèse des ligands

1°) Réactifs et solvant

Le palladium-tétrakis(triphénylphosphine) a été préparé selon la méthode décrite par Coulson¹⁰⁵. Le cyanure de potassium a été recristallisé d'après la méthode décrite par Amarego¹⁰⁶.

Les solvants utilisés sont de qualité HPLC sauf indication contraire. Ceux qui doivent être anhydres sont distillés selon les procédés décrits ci-dessous¹⁰⁷ :

- l'éther diéthylique, le 1,2-diméthoxyéthane, l'hexane et le tétrahydrofurane sur sodium et benzophénone
- le toluène, le méthanol et le dichlorométhane sur hydrure de calcium
- le *N,N*-diméthylformamide est séché sur hydrure de calcium, filtré puis distillé sous pression réduite.

1°) Appareillages et outils d'analyse

Les CCM ont été réalisées sur des feuilles d'aluminium recouvertes de silice Merck 60F₂₅₄ (épaisseur 0,2 mm). La révélation est réalisée sous lampe ultra-violet à 254 nm puis par un traitement chimique adéquat :

- immersion rapide dans une solution de sulfate ferrique pour les solutions complexantes
- immersion rapide dans une solution de permanganate de potassium et chauffage
- immersion rapide dans le sulfate de cérium (IV) puis chauffage

Les purifications par chromatographie sur colonne sont effectuées sur gel de silice Merck 40-70 nm (230-400 mesh) sous pression d'azote.

Les points de fusion ont été déterminés dans des tubes capillaires au moyen d'un appareil Büchi et ne sont pas corrigés.

¹⁰⁵ Coulson, D. *Inorg. Synth.*, **1972**, 13, 121-124.

¹⁰⁶ Amarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. *Purification of laboratory chemical, fifth edition*, Butterworth Heinemann, Elsevier Science, **2003**, 454.

¹⁰⁷ Perrin, D. D.; Amarego, W. L. F. in *Purification of laboratory chemicals*, 3rd ed., Pergamon Press, Sydney, **1998**, 391.

Les spectres de masse ont été obtenus à partir d'un spectromètre Perkin Elmer Sciex de type API 300. Les échantillons sont préalablement solubilisés dans une solution MeOH/H₂O (95:5) ou dans l'acétonitrile en présence ou non d'acide acétique ou d'ammoniac, puis sont ionisés par la technique de spray ionique.

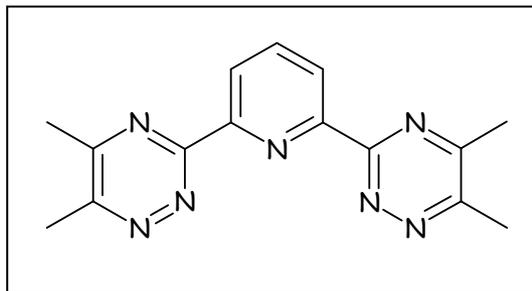
Les spectres infra-rouge sont enregistrés sur un spectromètre ATR Nicolet iS10 doté d'un cristal en diamant (ATR-D).

Les spectres de RMN ¹H et ¹³C ont été enregistrés à 25°C avec un spectromètre Bruker DPX-250MHz ou Bruker Advance II Ultrashield 400MHz ou Bruker MS 400 US Plus VT, et Me₄Si est le standard interne. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en partie par millions (ppm) par rapport :

- au tétraméthylsilane pris comme référence interne pour les spectres effectués dans le chloroforme deutéré (CDCl₃),
- aux signaux résiduels du diméthylsulfoxyde deutéré (DMSO-d₆) et du méthanol deutéré (CD₃OD) pour les spectres réalisés dans ces solvants.

La multiplicité des signaux est représentée de la manière suivante : singulet (s), singulet large (br s), doublet (d), doublet dédoublé (dd), triplet (t), triplet dédoublé (dt), quadruplet (q) et multiplet (m). Les constantes de couplages (*J*) sont exprimées en Hertz (Hz). Dans le cas de l'étain, elles sont données respectivement pour $J_{117Sn-X}$ et $J_{119Sn-X}$ avec ($J_{117Sn-X} < J_{119Sn-X}$) lorsqu'elles sont toutes les deux mesurables. L'attribution des protons et des carbones est effectuée grâce à des expériences de corrélation proton-proton ou proton-carbone courte et longue distance.

2°) Modes opératoires



2,6-bis-(5,6-diméthyl-[1,2,4]-triazin-3,yl)-pyridine (1)

MW : 293,33 g.mol⁻¹

C₁₅H₁₅N₇

Sous argon, à une solution de 2,6-pyridinebiscarbamidrazone (1,5g, 7,7mmol) dans le THF distillé (50mL) sont ajoutées goutte à goutte la 2,3-butanedione (1,5mL, 17mmol, 2,2eq) et de la triéthylamine p.a. (1,18mL, 8,5mmol, 1,1eq). Le mélange est porté à reflux, sous agitation pendant 5h. Après retour à température ambiante, de l'éther (15mL) est ajoutée et le précipité formé est filtré sur millipore, lavé à l'éther pour donner le produit souhaité (1,87g).

Rendement : 83%

Aspect : solide orange

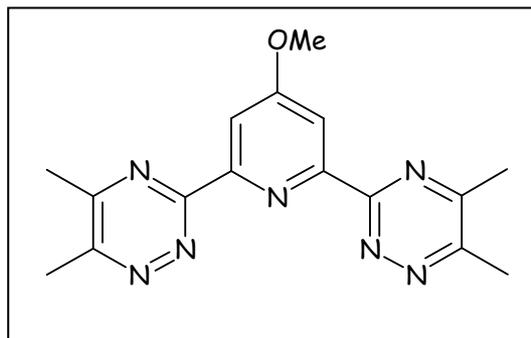
Point de fusion : 215-220°C

δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 8.79 (2H, d, ³J=7.9Hz, H3, H5), 8.73 (1H, t, ³J=7.9Hz, H4), 2.79 (2x6H, 2xs, 4xCH₃).

δ_C (CDCl₃, 100 MHz) 161.3, 159.7, 157.2, 153.5 (2x4Cquat), 138.3 (C4), 125.3 (C3, C5), 21.9 (4xCH₃).

IS-MS : 294.0 [M+H]⁺, 316.5 [M+Na]⁺, 332.5 [M+K]⁺.

IR ν (cm⁻¹) 3065 (C-H), 1567, 1523, 1386, 1355, 1287 (C=C, C=N).



2,6-bis-(5,6-diméthyl-1,2,4-triazin-3,yl)-4-méthoxypyridine (2)

MW : 323.36 g.mol⁻¹

C₁₆H₁₇N₇O

A une suspension de 2,6-biscarbamidrazone-4-méthoxypyridine (800mg, 3,6mmol) dans le THF distillé (28mL) sous argon sont ajoutées goutte à goutte la triéthylamine p.a. (553μL, 3,9mmol, 1,1eq) et la 2,3-butanedione (692μL, 7,9mmol, 2,2eq). Le mélange est agité 5h à reflux sous argon. Après retour à température ambiante, le précipité jaune obtenu est filtré sur filtre millipore et rincé à l'éther pour donner le composé désiré (1,02g).

Rendement : 88%

Aspect : solide jaune

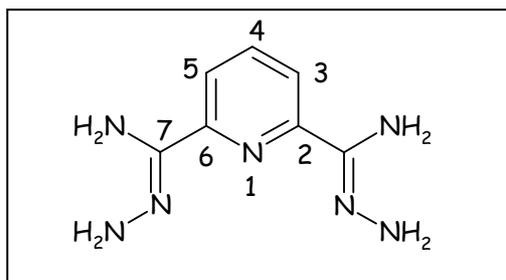
Point de fusion : 202-203°C

δ_H (CDCl₃, 400MHz) 8.35 (2H, s, H3/H5), 4.08 (3H, s, OMe), 2.78 (6H, s, 2xCH₃), 2.72 (6H, s, 2xCH₃).

δ_C (CDCl₃, 100MHz) 167.7 (C4), 161.2, 159.7, 157.2, 154.9 (4Cquat.), 111.4 (C3/C5), 55.9 (OMe), 21.9, 19.6 (4Me).

IS-MS : 324.0 [M+H]⁺, 346.0 [M+Na]⁺.

IR v (cm⁻¹) 1684 (C=N), 1598 (pyridine), 1134 (OMe).



2,6-pyridinedicarboxamide dihydrazone (3)

MW : 193,21 g.mol⁻¹

C₇H₁₁N₇

Sous argon, la 2,6-dicyanopyridine (2g, 15,5mmol) dans l'hydrazine monohydratée (9,4mL, 0,22mol, 14,5eq) est agitée une nuit à température ambiante. Le précipité blanc formé est filtré sur Büchner et rincé plusieurs fois à l'eau glacée. Après avoir été séché sous vide, le produit voulu est obtenu quantitativement.

Rendement : quantitatif

Aspect : solide blanc

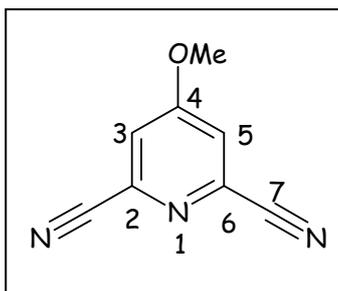
Point de fusion : 120°C

δ_H (DMSO-d₆, 400MHz) 7.80 (2H, d, ³J=8.0Hz, H5, H3), 7.65 (1H, dd, ³J=8.0Hz, H4), 6.03 (4H, s, NH₂), 5.25 (4H, s, NH₂).

δ_C (DMSO-d₆, 100MHz) 150.22 (C7), 143.47 (C2, C6), 135.85 (C4), 117.83 (C3, C5).

IS-MS : 194.0 [M+H]⁺.

IR ν (cm⁻¹) 3455 (NH₂), 3142 (NH), 1668, 1585, 1569 (CN_{pyr}).



2,6-dicyano-4-méthoxypyridine (4)

MW : 159.15 g.mol⁻¹

C₈H₅N₃O

A une suspension de 2,6-dicarboxamido-4-méthoxypyridine (1,21g, 6,2mmol) dans le CH₂Cl₂ p.a. (63mL) sous argon sont ajoutées goutte à goutte de la pyridine (2,24mL, 27,8mmol, 4,4eq) puis lentement de l'anhydride trifluoroacétique (2,05mL, 14,8mmol, 2,4eq). Après une nuit sous agitation, à température ambiante, une solution verte est obtenue. De l'eau (40mL) est ajoutée et le mélange est extrait avec du CH₂Cl₂ (3x60mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄, filtrées sur coton puis évaporées à sec. Le résidu brut est purifié par colonne sur gel de silice (CH₂Cl₂/MeOH 98:2) pour donner le composé désiré (799mg).

Rendement : 81%

Aspect : solide blanc

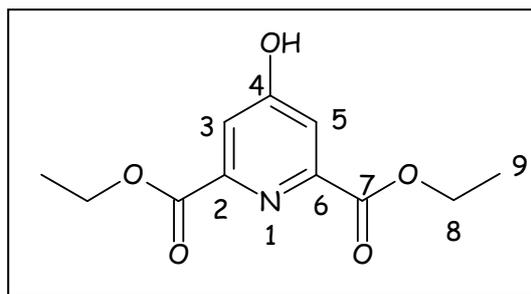
Point de fusion : 142-143°C

δ_H (CDCl₃, 250MHz) 7.38 (2H, s, H3/H5), 3.99 (3H, s, OMe).

δ_C (CDCl₃, 62.5MHz) 166.8 (C4), 136.2 (C2/C6), 117.6 (C3/C5), 115.5 (C7), 56.7 (OMe).

IS-MS : 160.0 [M+H]⁺, 182.0 [M+Na]⁺.

IR v (cm⁻¹) 2244 (C≡N), 1594 (pyridine), 1150 (OMe).



2,6-diéthoxycarbonyl-4-hydroxypyridine (5)

MW : 239,23g.mol⁻¹

C₁₁H₁₃NO₅

A une suspension d'acide chélidamique monohydraté commercial (5g, 25mmol) dans l'éthanol (150mL) est ajoutée goutte à goutte de l'acide sulfurique concentré (200µL, 5mmol, 20% mol). Le mélange est agité et porté à reflux pendant 17h. Après retour à température ambiante, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu huileux est repris dans l'acétate d'éthyle et dans de l'eau. La phase organique est récupérée, séchée sur MgSO₄ anhydre et évaporée sous pression réduite. Le brut est précipité dans le pentane aux ultra-sons. Après évaporation, le composé est obtenu (5,8g).

Rendement : 95%

Aspect : solide blanc

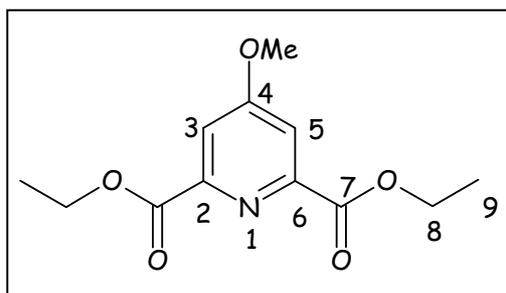
Point de fusion : 121-122°C

δ_H (DMSO-d₆, 250MHz) 7.57 (2H, s, H3/H5), 4.34 (4H, q, ³J=7.0, 2xH8), 1.33 (6H, t, ³J=7.0, 2xH9).

δ_C (DMSO-d₆, 62,5MHz) 166.0 (C4), 164.3 (C7), 149.9 (C2/C6), 115.2 (C3/C5), 61.4 (C8), 14.1 (C9).

IS-MS : 240.0 [M+H]⁺, 262.0 [M+Na]⁺.

IR v (cm⁻¹) 2985 (alkyl), 1738, 1722 (C=O).



2,6-diéthoxycarbonyl-4-méthoxypyridine (6)

MW : 253.26 g.mol⁻¹

C₁₂H₂₅NO₅

A une solution de 2,6-diéthoxycarbonyl-4-hydroxypyridine **15** (2,32g, 9,7mmol) dans l'acétonitrile (110mL) sont ajoutés du carbonate de potassium (6,7g, 48,5mmol, 5eq) et goutte à goutte, de l'iodométhane (953μL, 19,4mmol, 2eq). Le mélange est porté à reflux, sous agitation pendant 3h. Après retour à température ambiante, de l'eau (30mL) est ajoutée et l'acétonitrile est évaporé sous pression réduite. La phase aqueuse restante est extraite avec du CH₂Cl₂ (3x50mL). Les phases organiques sont regroupées, séchées sur MgSO₄, filtrées sur coton et évaporées à sec pour donner le composé désiré (2,46g).

Rendement : 88%

Aspect : solide blanc

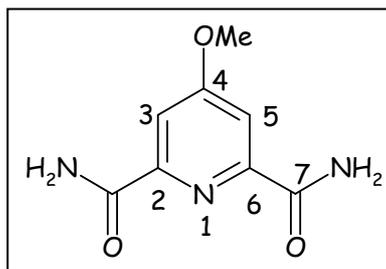
Point de fusion : 64-65°C

δ_H (CDCl₃, 400MHz) 7.79 (2H, s, H3/H5), 4.48 (4H, q, ³J=7.2, 2xH8), 3.98 (3H, s, OMe), 1.46 (6H, t, ³J=7.2, 2xH9).

δ_C (CDCl₃, 100MHz) 167.51 (C4), 164.73 (C7), 150.19 (C2/C6), 113.92 (C3/C5), 62.40 (C8), 55.98 (OMe), 14.18 (C9).

IS-MS : 254.2 [M+H]⁺, 276 [M+Na]⁺.

IR v (cm⁻¹) 2979 (alkyl), 1746.8, 1720 (C=O), 1150 (OMe).



2,6-dicarboxamido-4-méthoxypyridine (7)

MW : 195.18 g.mol⁻¹

C₈H₉N₃O₃

A une solution de 2,6-diéthoxycarbonyl-4-méthoxypyridine (5,1g, 20mmol) dans le méthanol (80mL) sous argon est additionné goutte à goutte de l'ammoniac concentré (0,4mol, 54mL, 20eq). Après une heure d'agitation à température ambiante, le précipité formé est filtré sur Büchner puis séché pour donner le composé désiré (3,3g).

Rendement : 84%

Aspect : solide blanc

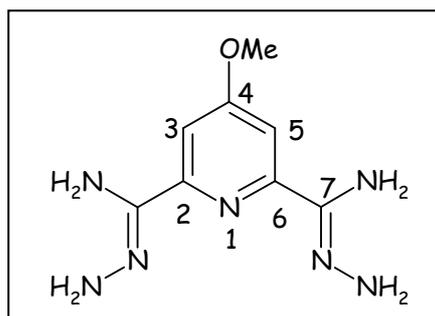
Point de fusion : 287-288°C

δ_H (DMSO-d₆, 250MHz) 8.84 (2H, s, NH₂), 7.70 (2H, s, NH₂), 7.66 (2H, s, H3/H5), 3.95 (3H, s, OMe).

δ_C (DMSO-d₆, 62.5MHz) 167.6 (C4), 165.1 (C7), 151.1 (C2/C6), 109.7 (C3/C5), 55.9 (OMe).

IS-MS : 196.0 [M+H]⁺, 218.5 [M+Na]⁺.

IR v (cm⁻¹) 3423, 1676, 1598 (amide).



2,6-bis(carbamidrazono)-4-méthoxy-pyridine (8)

MW : 223.24 g.mol⁻¹

C₈H₁₃N₇O

A une solution de 2,6-dicyano-4-méthoxy-pyridine (1,2g, 7,7mmol) dans l'éthanol (13mL) sous argon est ajouté goutte à goutte de l'hydrazine monohydrate (7,4mL, 0,15mol, 20eq). Le mélange est agité 24h à température ambiante. Le précipité blanc formé est filtré sur Büchner et rincé à l'eau glacée. Après séchage sous vide puis au P₂O₅, le composé désiré est obtenu (1,6g).

Rendement : 95%

Aspect : solide blanc

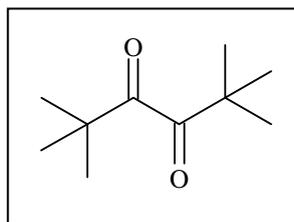
Point de fusion : 182-183°C

δ_H (DMSO-d₆, 250MHz) 7.36 (2H, s, H3/H5), 6.09 (4H, s, 2xNH₂), 5.30 (4H,s, 2xNH₂), 3.81 (3H, s, OMe).

δ_C (DMS-d₆, 62.5MHz) 165.2 (C4), 151.97, 143.61 (C2/C6, C7), 103.80 (C3/C5), 55.11 (OMe).

IS-MS : 224.5 [M+H]⁺.

IR v (cm⁻¹) 3278, 3172 (amine), 1660 (C=N), 1590 (pyridine), 1118 (OMe).



di-*t*-butyl-dicétone (9)

MW : 170,25 g.mol⁻¹

C₁₀H₁₈O₂

A une solution de copeaux de sodium (303mg, 2eq) dans l'éther diéthylique anhydre (25mL) sous argon, est additionnée à température ambiante, une solution de triméthylacétate d'éthyle (1mL, 6,57mmol) dans l'éther diéthylique anhydre (5mL). Après une nuit, sous agitation, à température ambiante, le mélange réactionnel est refroidi à -78°C et du chlorure de thionyle (1,9mL, 4eq) est additionné lentement. Le mélange est ensuite agité à température ambiante pendant 8h. Après hydrolyse du sodium au méthanol, le solvant est évaporé. De l'acétate d'éthyle est ajouté (20mL) et la phase organique est lavée avec une solution de Na₂CO₃ saturée (2x20mL) puis avec une solution de NaCl saturée (20mL), séchée sur MgSO₄, filtrée puis évaporée. Le produit brut est purifié sur colonne de gel de silice (CH₂Cl₂/MeOH 99:1). Le produit **3** est obtenu sous forme d'une huile marron (231mg).

Rendement : 21%

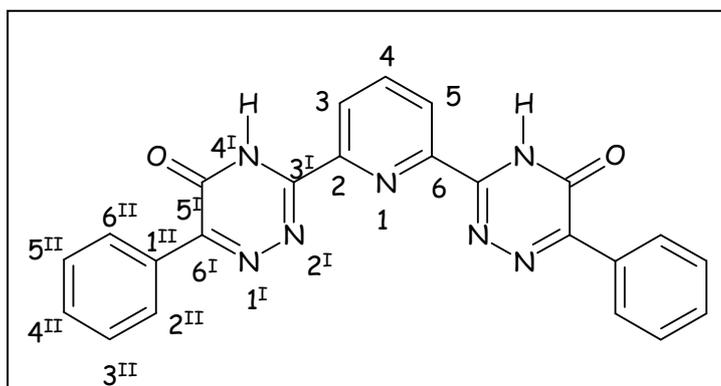
Aspect : huile marron

δ_H (CDCl₃, 250MHz) 1.22 (18H, s, CH₃).

δ_C (CDCl₃, 100MHz) 211.3 (C=O), 42.0 (C_{quat}), 26.4 (CH₃).

IS-MS : 187.0 [M+H]⁺.

IR ν (cm⁻¹) 2990 (alkyl), 1701 (C=O).



bis-2,6-(6-phényl-[1,2,4]triazin-5-one-3-yl)-pyridine (10)

MW : 422,41 g.mol⁻¹

C₂₃H₁₅N₇O₂

A une solution pyridine 2,6-biscarbamidrazone-pyridine (1g, 5mmol) dans 16mL d'acide acétique sous argon est ajouté goutte à goutte l'éthylbenzoylformate (1,8mL, 11mmol, 2,15eq). Le mélange est porté à reflux, sous agitation, pendant 6h. Après retour à température ambiante, le précipité jaune obtenu est filtré sur filtre millipore et séché à l'éther diéthylique. **8** est obtenu sous forme d'un solide jaune (2,1g).

Rendement : quantitatif

Aspect : solide jaune

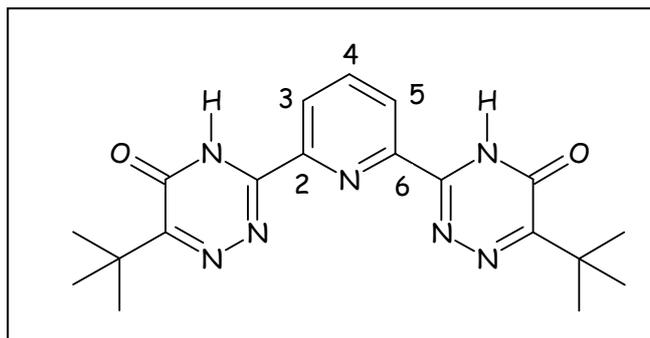
Point de fusion : 205-210°C

δ_H (DMSO, 400 MHz) 8.56 (2H, m, H₃, H₅), 8.37 (1H, t, ³J 8.0, H₄), 8.19 (4H, m, H₂^{II}, H₆^{II}), 7.52 (6H, m, H₃^{II}, H₄^{II}, H₅^{II}).

δ_C (DMSO, 100 MHz) 155.3 (C=O), 147.2 (C₁^{II}), 140.6 (C₄), 132.8 (C₂/C₆), 130.5 (C₄^{II}), 128.6 (C₂^{II}/C₆^{II}, C₃^{II}/C₅^{II}), 125.6 (C₃/C₅).

IS-MS : 422.5 [M+H]⁺; 445.5 [M+Na]⁺.

IR ν (cm⁻¹) 3084, 2898 (C=N, C=C triazine), 1684, 1653 (C=O), 1536 (triazine).



bis-2,6-(6-*t*-butyl-[1,2,4]triazin-5-one-3yl)-pyridine (11)

MW : 381,44 g.mol⁻¹

C₁₉H₂₃N₇O₂

A une solution pyridine 2,6-biscarbamidrazone (300mg, 1,15mmol) dans 7mL d'acide acétique sous argon est ajouté goutte à goutte l'éthyl 3,3-diméthyl-2-oxobutanoate (528mg, 3,3mmol, 2,15eq). Le mélange est porté à reflux, sous agitation, pendant 6h. Après retour à température ambiante, le précipité blanc obtenu est filtré sur büchner. Le filtrat obtenu précipite dans l'éther diéthylique. Le précipité obtenu est filtré sur filtre millipore et le produit désiré sous forme d'un solide blanc (433mg).

Rendement : 98%

Aspect : solide blanc

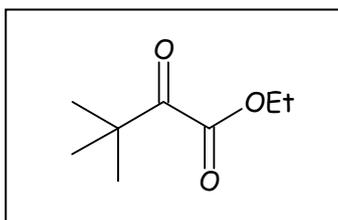
Point de fusion : > 250°C

δ_H (DMSO, 250 MHz) 8.54 (2H, d, ³J=8.0, H3, H5), 8.35 (1H, t, ³J=8.0, H4), 1.39 (18H, s, tBu).

δ_C (DMSO, 100 MHz) : 171.9 (C=O), 147.3 (C2/C6), 140.6 (C4) 125.3 (C3/C5), 36.9 (C-tBu), 27.0 (CH3).

IS-MS : 382.0 [M+H]⁺, 404.0 [M+Na]⁺.

IR ν (cm⁻¹) 3084 3038 (C-H triazine, pyridine), 2898 (alkyl), 1686, 1666, 1633 (C=O), 1544, 1466, 1392, 1300 (C=N, C=C triazine), 1155 (C-H triazine).



3,3-diméthyl-2-oxobutanoate d'éthyl (12)

MW : 158,20 g.mol⁻¹

C₈H₁₄O₃

A une suspension d'acide triméthylpyruvique (1g, 7,7mmol) dans le MTBE p.a. (8mL) sous argon, est additionné lentement le DBU (1,3mL, 8,7mmol, 1,1eq). Le mélange est porté à 37°C puis du bromure d'éthyle (1,1mL, 14,9mmol, 1,9eq) est additionné. Après 24h, sous agitation à 38°C puis retour à température ambiante, le mélange est lavé avec HCl 1N (2x20mL) puis avec NaCl saturé (2x20mL). La phase organique récupérée est séchée sur MgSO₄ anhydre, filtrée puis évaporée pour donner le produit souhaité sous forme d'une huile jaune (954mg).

Rendement : 79%

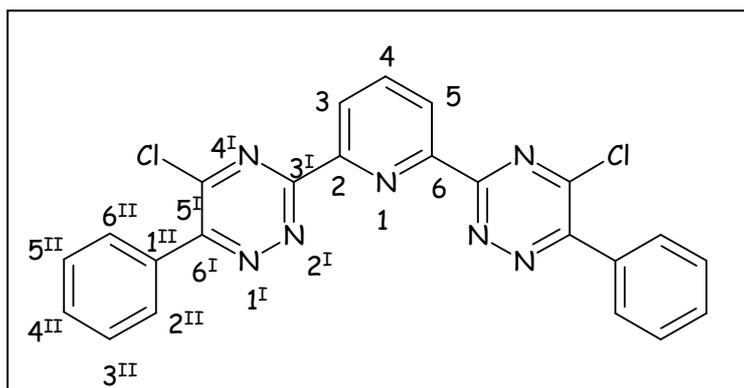
Aspect : huile jaune

δ_H (CDCl₃, 400MHz) 4.32 (2H, q, ³J=7.2 Hz, CH₂), 1.36 (3H, t, ³J=7.2 Hz, CH₃), 1.25 (9H, s, tBu).

δ_C (CDCl₃, 100MHz) 202.10 (C=O cétone), 163(C=O ester), 61.67 (OCH₂), 42.56 (C-tBu), 26.91 (tBu), 14.04 (CH₃).

IS-MS : 159.0 [M+H]⁺, 181.5 [M+Na]⁺.

IR v (cm⁻¹) 2974 (alkyl), 1713 (C=O), 1052 (C-O).



bis-2,6-(5-chloro-6-phényl-[1,2,4]triazin-3-yl)-pyridine (14)

MW : 457 g.mol⁻¹

C₂₃H₁₃Cl₂N₇

Une solution de bis-2,6-(6-phényl-[1,2,4]triazin-5-one-3-yl)-pyridine (150mg, 0,36mmol) dans du chlorure de thionyle (2mL, 17,8mmol, 50eq) est agitée sous argon, à reflux pendant 24h. Après retour à température ambiante, le mélange est évaporé. 3 coévaporations avec 2mL d'hexane sont nécessaires pour enlever le SOCl₂ restant et obtenir un solide (99mg) correspondant au produit désiré.

Rendement : 61%

Aspect : solide marron

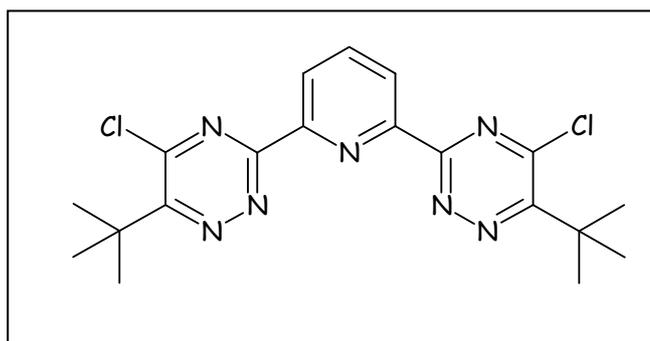
Point de fusion : 225-230°C

δ_H (DMSO, 400 MHz) 8.61 (2H, d, ³J=8.0 Hz, H₃/H₅), 8.39 (1H, t, ³J=8.0 Hz, H₄), 8.20 (4H, m, H₂^{II}/H₆^{II}), 7.52 (6H, m, H₃^{II}/H₄^{II}/H₆^{II}).

δ_C (DMSO, 100 MHz) 147.29 (C₁^{II}), 140.66 (C₄), 140.65 (C₅^I), 132.72 (C₂/C₆), 130.43 (C₄^{II}), 128.59 (C₂^{II}/C₆^{II}, C₃^{II}/C₅^{II}), 125.60 (C₃/C₅), 128.72, 128.32 (C₃^I/C₅^I).

IS-MS : 458.0, 460.0 [M+H]⁺, 480.0, 482.0 [M+Na]⁺.

IR v (cm⁻¹) 3084 (aromatique), 1570 (pyridine), 1548, 1338, 803 (triazine), 632 (C-Cl).



bis-2,6-(5-chloro-6-*t*-butyl-[1,2,4]triazin-3-yl)-pyridine (15)

MW : 418,33 g.mol⁻¹

C₁₉H₂₁Cl₂N₇

Une solution de bis-2,6-(6-*t*-butyl-[1,2,4]triazin-5-one-3-yl)-pyridine (100mg, 0,26mmol) dans du chlorure de thionyle (1mL, 13,1mmol, 50eq) est agitée sous argon, à reflux pendant 24h. Après retour à température ambiante, le mélange est évaporé. 3 coévaporations avec 2mL d'hexane sont nécessaires pour enlever le SOCl₂ restant et obtenir un solide (75mg) correspondant au produit désiré.

Rendement : 68%

Aspect : solide jaune

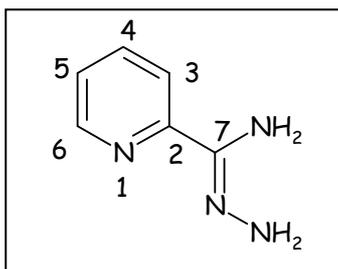
Point de fusion : 235-240°C

δ_H (DMSO, 400 MHz) 8.51 (2H, d, ³J=8.0 Hz, H3/H5), 8.33 (1H, t, ³J=8.0 Hz, H4), 1,37 (18H, s, CH₃).

δ_C (DMSO, 100 MHz) 160.39, 159.83, 153.39 (3Cquat), 147.34 (C2/C6), 140.63 (C4) 125.31 (C3/C5), 36.97 (C-*t*Bu), 30.92 (CH₃).

IS-MS : 418.0, 420.0 [M+H]⁺, 440.0, 442.0 [M+Na]⁺.

IR ν (cm⁻¹) 3060 (aromatique), 1540, 1384, 802 (triazine), 688 (C-Cl).



2-pyridylcarbamidrazone (18)

MW : 136,15 g.mol⁻¹

C₆H₈N₄

A un mélange de 2-cyanopyridine (5g, 48mmol) dans l'hydrazine monohydrate (23mL, 0,48mol, 10eq) est ajouté de l'éthanol absolu jusqu'à dissolution complète. Le mélange est agité pendant 24h, à température ambiante et sous argon, puis évaporé. Le solide obtenu est lavé au pentane, filtré sur büchner pour donner quantitativement le composé désiré.

Rendement : quantitatif

Aspect : solide marron

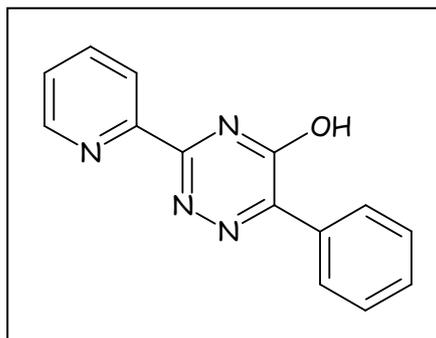
Point de fusion : 95°C

δ_H (DMSO-d₆, 250MHz) 8.48 (1H, dq, ³J=8.0 Hz, ⁴J=2.0 Hz, ⁵J=1.0 Hz H6), 7.90 (1H, dt, ³J=8.0 Hz, ³J=5.0 Hz, H3), 7.73 (1H, td, ³J=8.0 Hz, ⁴J=2.0 Hz, H4), 7.30 (1H, ddd, ³J=8.0 Hz, ³J=4.0 Hz, ³J=1.0 Hz, H5), 5.72 (2H, br s, NH)

δ_C (DMSO-d₆, 62,5MHz) 151.8 (C7), 147.7 (C2), 143.1 (C3), 136.2 (C6), 122.9, 119.0 (C4,C5).

IS-MS : 137.0 [M+H]⁺.

IR ν (cm⁻¹) 3447 (amine), 3288, 1658 (pyridine).



2-(6-phényl-[1,2,4]triazin-5-one-3-yl)-pyridine (19)

MW : 250,26 g.mol⁻¹

C₁₄H₁₀N₄O

A la 2-pyridylcarbamidrazone (2g, 15mmol) dans l'acide acétique (25mL) est ajouté lentement l'éthylbenzoylformate (2,9mL, 15mmol, 1,1eq). Le mélange est agité à reflux pendant 35h. Après retour à température ambiante, du CH₂Cl₂ (2x30mL) ainsi que Na₂CO₃ saturé (2x30mL) sont ajoutés. La phase organique est extraite, séchée sur MgSO₄ anhydre, filtrée sur coton et évaporée. Le produit obtenu est purifié sur colonne de gel de silice (AcEt/MeOH 9:1 + 1% NEt₃) puis précipité dans CH₂Cl₂/pentane pour donner le produit désiré (3,7g).

Rendement : quantitatif

Aspect : solide jaune-marron

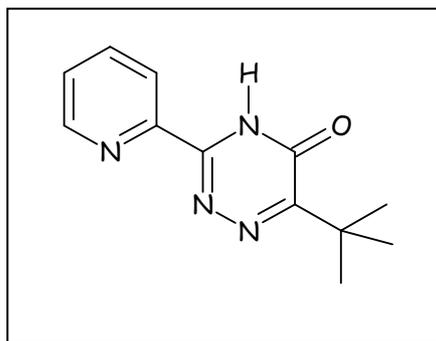
Point de fusion : 158-160°C

δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 11.77 (1H, OH), 8.68 (1H, d, ³J=4Hz, H6), 8.57 (1H, d, ³J=8Hz, H3), 8.29 (2H, m, H-phényl), 7.96 (1H, td, ³J=8Hz, ⁴J=1Hz, H4), 7.55 (1H, td, ³J=8Hz, ⁴J=1Hz, H5), 7.47 (3H, m, H-phényl).

δ_C (CDCl₃, 100 MHz) 153.26, 151.84 (Cquat), 149.13 (C6), 146.94 (Cquat), 137,99 (C4), 132.30, 130.81 (2xCquat), 128.97, 128.26 (C-phényl), 127.36 (C5), 122.79 (C3).

IS-MS : 251.0 [M+H]⁺, 273.0 [M+Na]⁺.

IR ν (cm⁻¹) 3438, 1255 (alcool), 3168, 3080, 1644, 1544, 802 (pyridine, triazine, phényl).



2-(6-*t*-butyl-[1,2,4]triazin-5-one-3yl)-pyridine (20)

MW : 230,12 g.mol⁻¹

C₁₂H₁₄N₄O

A la 2-pyridylcarbamidrazone (2g, 15mmol) dans l'acide acétique (40mL) est ajouté lentement l'éthyl 3,3-diméthyl-2-oxobutanoate (2,6g, 17mmol, 1,1eq). Le mélange est agité à reflux pendant 35h. Après retour à température ambiante, du CH₂Cl₂ (2x30mL) ainsi que Na₂CO₃ saturé (2x30mL) sont ajoutés. La phase organique est extraite, séchée sur MgSO₄ anhydre, filtrée sur coton et évaporée. Le produit obtenu est purifié sur colonne de gel de silice (AcOEt/MeOH 9:1 + 1% NEt₃) puis précipité dans le pentane et filtré sur filtre millipore pour donner le produit désiré (2,4g).

Rendement : 69%

Aspect : solide blanc rosé

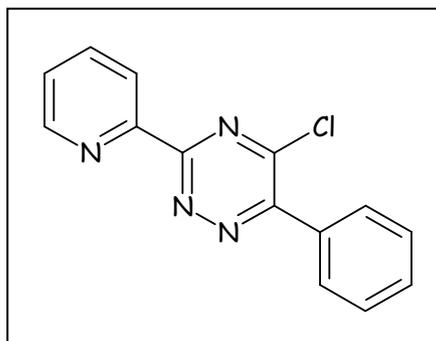
Point de fusion : 87°C

δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 8.68 (1H, d, ³J=5Hz, H6), 8.53 (1H, d, ³J=8Hz, H3), 7.94 (1H, dd, ³J=8Hz, ⁴J=1,5Hz, H4), 7.54 (1H, dd, ³J=8Hz, ³J=5Hz, H5), 1.44 (9H,s, tBu).

δ_C (CDCl₃, 100 MHz) 176.2 (C=O), 149.1 (C6), 147.0 (Cquat), 137,9 (C4), 127.2 (C5), 123.1 (Cquat), 122.7 (C3), 120.9 (Cquat), 27.3 (tBu), 14.3 (CH₃).

IS-MS : 231.0 [M+H]⁺, 253.5 [M+Na]⁺.

IR v (cm⁻¹) 2967 (alkyl), 3059, 1657, 1571, 1545, 1357, 1289 (pyridine, triazinone), 1263 (tBu).



2-(5-chloro-6-phényl-[1,2,4]triazin-3-yl)-pyridine (21)

MW : 268,71 g.mol⁻¹

C₁₄H₉ClN₄

Une solution de bis-2-(6-phényl-[1,2,4]triazin-5-one-3-yl)-pyridine (300mg, 1,9mmol) dans du chlorure de thionyle (9mL, 19mmol, 100eq) est agitée sous argon, à reflux pendant 35h. Après retour à température ambiante, une solution de NaOH 1M (10mL) est ajoutée et le mélange est agité pendant 2h. La phase organique est extraite avec du CH₂Cl₂ (3x30mL), séchée sur MgSO₄ anhydre, filtrée sur coton puis évaporée. Le solide obtenu est purifié sur colonne de gel de silice (AcOEt/MeOH 9:1 + 1% NEt₃) pour obtenir un solide (195mg) correspondant au produit désiré.

Rendement : 60%

Aspect : solide marron

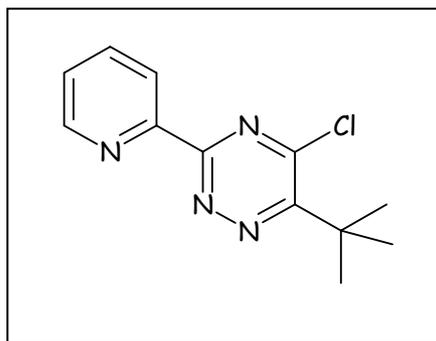
Point de fusion : 80-82°C

δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 8.88 (1H, d, ³J=5Hz, H6), 8.59 (1H, d, ³J=8Hz, H3), 8.20 (2H, m, H-phényl), 7.90 (1H, td, ³J=7.6Hz, H4), 7.52 (3H, m, H-phényl) 7.46 (1H, dd, ³J=7.6Hz, H5).

δ_C (CDCl₃, 100 MHz) 160.81 (C-Cl), 152.88 (Cquat), 150.20 (C6), 148.99 (Cquat), 136,92 (C4), 132.55 (Cquat), 130.33 (Cquat phényl), 129.26, 128.37 (C-phényl), 125.25 (C5), 124.02 (C3).

IS-MS : 269.0, 271.0 [M+H]⁺.

IR v (cm⁻¹) 3053 (C-H triazine, pyridine), 2994, 2939 (alkyl), 1581, 1515, 1443, 1392 (C=N, C=H, triazine), 1140, 1113 (C-H triazine).



2-(5-chloro-6-*t*-butyl-[1,2,4]triazin-3-yl)-pyridine (22)

MW : 248,08 g.mol⁻¹

C₁₂H₁₃ClN₄

Une solution de 2-(6-*t*-butyl-[1,2,4]triazin-5-one-3-yl)-pyridine (2,4g, 10mol) dans du chlorure de thionylee (38mL, 0,5mol, 50eq) est agitée sous argon, à reflux pendant 48h. Après retour à température ambiante, une solution de NaOH 1M (20mL) est ajoutée. La phase organique est extraite avec du CH₂Cl₂ (3x30mL), séchée sur MgSO₄ anhydre, filtrée sur coton puis évaporée. L'huile obtenue est purifiée sur colonne de gel de silice (AcOEt/MeOH 9:1 + 1% NEt₃) pour obtenir un solide (1,64g) correspondant au produit désiré.

Rendement : 93%

Aspect : solide marron

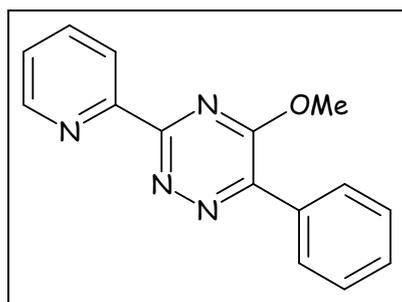
Point de fusion : 83-85°C

δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 8.90 (1H, d, ³J=4,0Hz, H6), 8.65 (1H, d, ³J=8Hz, H3), 7.92 (1H, td, ³J=8.0Hz, H4), 7.49 (1H, m, H5) n 1.49 (9H, s, tBu).

δ_C (CDCl₃, 100 MHz) 164.4, 161.0, 157.5, 150.3 (4Cquat), 150.6 (C6), 137.2 (C4), 125.8 (C5), 124.1 (C3), 38.1 (C9), 28.1 (tBu).

IS-MS : 249.0, 251.0 [M+H]⁺, 271.0, 273.0 [M+Na]⁺.

IR ν (cm⁻¹) 2970 (alkyl), 1572, 1513, 1381, 1293 (triazine, pyridine), 1246 (tBu), 764 (C-Cl).



2-(5-méthoxy-6-phényl-[1,2,4]triazin-3-yl)-pyridine (23)

MW : 264,29 g.mol⁻¹

C₁₅H₁₂N₄O

Sous argon, à une solution de 2-(5-chloro-6-phényl-[1,2,4]triazin-3-yl)-pyridine (100mg, 0,4mmol) dans le méthanol distillé (6mL) est ajouté du méthanolate de sodium (60mg, 1,1mmol, 3eq). Le mélange est agité pendant 24h à 50°C, sous argon. Après retour à température ambiante, le solvant résiduel du brut réactionnel est évaporé. De l'eau distillée (15mL) est ajoutée puis la phase organique est extraite avec du dichlorméthane (3x20mL). Les phases organiques sont regroupées, séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées sur coton et évaporées. Le produit obtenu est lavé au pentane pour donner le produit désiré (71mg).

Rendement : 72%

Aspect : solide beige

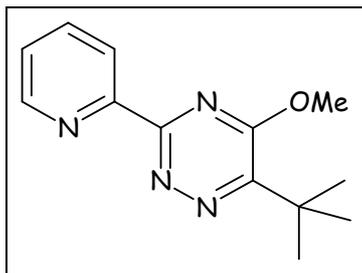
Point de fusion : 91-94°C

δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 8.89 (1H, m, H6), 8.62 (1H, d, ³J=7.6Hz, H3), 8.17 (2H, m, H-phényl), 7.91 (1H, t, ³J=7.6Hz, H4), 7.52 (3H, m, H-phényl), 7.47 (1H, m, ³J=7.6Hz, H5), 4.29 (3H, s, OMe).

δ_C (CDCl₃, 100 MHz) 161.27 (C-OMe), 152.83 (Cquat), 150.21 (C6), 136,96 (C4), 132.38 (Cquat), 130.43 (C-phényl), 129.41 (Cquat), 129.31, 128.42 (C-phényl), 128.27 (C-quat) 125.40 (C5), 124.18 (C3), 54.37 (OMe).

IS-MS : 265.0 [M+H]⁺, 287.0 [M+Na]⁺.

IR v (cm⁻¹) 3057 (C-H triazine, pyridine), 2918, 2850 (alkyl), 1580 (C=N, C=C pyridine), 1542, 1516, 1444, 1393, 1266 (C=N, C=C triazine), 1140, 1088, 1011 (C-H triazine).



2-(5-méthoxy-6-*t*-butyl-[1,2,4]triazin-3yl)-pyridine (24)

MW : 244.13 g.mol⁻¹

C₁₃H₁₆N₄O

Sous argon, à une solution de 2-(5-chloro-6-*t*-butyl-[1,2,4]triazin-3yl)-pyridine (667mg, 2,7mmol) dans le méthanol distillé (35mL) est ajouté du méthanolate de sodium (435mg, 8,1mmol, 3eq). Le mélange est agité pendant 24h à 150°C, sous argon. Après retour à température ambiante, le solvant résiduel du brut réactionnel est évaporé. De l'eau distillée (50mL) est ajoutée puis la phase organique est extraite avec du dichlorméthane (3x60mL). Les phases organiques sont regroupées, séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées sur coton et évaporées. Le produit obtenu est précipité dans un mélange pentane/éther pour donner le produit désiré (362mg).

Rendement : 55%

Aspect : solide marron

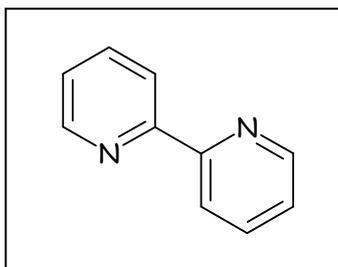
Point de fusion : > 250°C

δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 8.84 (1H, br d, H6), 8.57 (1H, d, ³J=8.0Hz, H3), 7.88 (1H, t, ³J=8.0Hz, H4), 7.43 (1H, m, H5), 4.24 (3H, s, OMe), 1.50 (9H, s, tBu).

δ_C (CDCl₃, 100 MHz) 163.0, 161.9, 160.9, 157.8 (4Cquat), 150.1 (C6), 136,9 (C4), 125.1 (C5), 123.9 (C3), 53.8 (OMe), 36.9 (C-tBu), 27.8 (tBu).

IS-MS : 245.0 [M+H]⁺, 267.0 [M+Na]⁺.

IR ν (cm⁻¹) 2958 (alkyl), 1517, 1480, 1364 (C=N, C=C triazine, pyridine), 1011 (OMe).



2,2'-bipyridine (25)

MW : 156,19 g.mol⁻¹

C₁₀H₈N₂

Une solution de nBuLi à 1,6M dans l'hexane (10mL, 16mmol, 4eq) et de *N,N*-diméthylaminoéthanol (0,8mL, 8mmol, 2eq) dans l'hexane distillé (10mL) est refroidi à 0°C. Après 15min d'agitation sous argon, une solution de pyridine (322µL, 4mmol) dans l'hexane distillé (5mL) est ajoutée par cannulation et agitée pendant 1h à 0°C. Du THF distillé (25mL) est ajouté à la solution orangée. Après 1h d'agitation à 0°C, puis une 1h d'agitation à température ambiante, de l'eau (20mL) est ajoutée. La phase organique est extraite avec de l'acétate d'éthyl (2x40mL), séchée sur MgSO₄, filtrée sur coton et évaporée. L'huile obtenue est purifiée sur colonne de gel de silice (AcOEt/Hexane 9:1) pour donner un solide correspondant au produit attendu (85mg).

Rendement : 14%

Aspect : solide marron

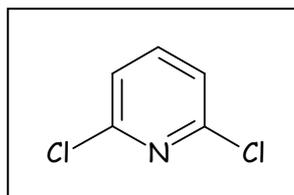
Point de fusion : 74°C

δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 8.69 (2H, d, ³J=4.5Hz, H6-H6'), 8.40 (2H, d, ³J=8.0Hz, H3-H3'), 7.82 (2H, td, ³J=8.0Hz, ⁴J=2.0Hz, H4-H4'), 7.31 (2H, ddd, ³J=8.0Hz, ³J=4.0Hz, ⁴J=2.0Hz, H5-H5').

δ_C (CDCl₃, 100 MHz) 156.1 (C2), 149.2 (C6), 136.9 (C4), 123.7 (C5), 121.2 (C3).

IS-MS : 157.0 [M+H]⁺, 179.0 [M+Na]⁺.

IR v (cm⁻¹) 3054, 2957 (CH pyridine), 1578, 1556 (C=C, C=N pyridine), 753 (déformation CH pyridine).



2,6-dichloropyridine (26)

MW : 146,96 g.mol⁻¹

C₅H₃Cl₂N

Sous argon, une solution de *N,N*-diméthylaminoéthanol (663 μ L, 7mmol, 3eq) dans l'hexane distillé (5mL) est refroidi à -5°C et du *n*-butyllithium à 1,6M dans l'hexane (8,1mL, 13mmol, 6eq) est ajouté. Après 30min d'agitation sous argon à 0°C, le mélange est refroidi à -78°C et une solution de 2-chloropyridine (250 μ L, 2,2mmol) dans l'hexane distillé (5mL) est ajoutée par cannulation. Après 1h d'agitation à -78°C, une solution d'hexachloroétane (2,1g, 9mmol, 4eq) dans du THF distillé (20mL) est ajouté par cannulation à la solution orangée et le mélange est agité pendant 1h en remontant progressivement la température jusqu'à température ambiante. Le mélange est refroidi à 0°C et de l'eau (40mL) est ajoutée. La phase organique est extraite avec de l'éther (40mL) puis du dichlorométhane (40mL), séchée sur MgSO₄ anhydre, filtrée sur coton et évaporée. L'huile obtenue est purifiée sur colonne de gel de silice (Hexane/AcOEt 9:1) pour donner un solide correspondant au produit attendu (220mg).

Rendement : 68%

Aspect : solide blanc

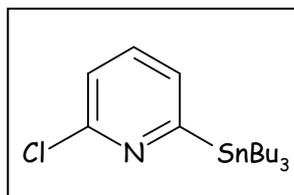
Point de fusion : 94°C

δ_{H} (CDCl₃, 400 MHz) 7.62 (1H, t, ³J=7.8Hz, H4), 7.28 (2H, d, ³J=7.8Hz, H3/H5).

δ_{C} (CDCl₃, 100 MHz) 150.5 (C2/C6), 140.5 (C4), 122.7 (C3/C5).

IS-MS : 147.0 [M+H]⁺.

IR ν (cm⁻¹) 3086, 3049 (CH pyridine), 1555 (C=C, C=N pyridine), 787 (C-Cl).



2-chloro-6-(tributylstannyl)pyridine (27)

MW : 403,11 g.mol⁻¹

C₁₇H₃₀ClNSn

Sous argon, une solution de *N,N*-diméthylaminoéthanol (663 μ L, 7mmol, 3eq) dans l'hexane distillé (5mL) est refroidi à -5°C et du *n*-butyllithium à 1,6M dans l'hexane (8,1mL, 13mmol, 6eq) est ajouté. Après 30min d'agitation sous argon à 0°C, le mélange est refroidi à -78°C et une solution de 2-chloropyridine (250 μ L, 2,2mmol) dans l'hexane distillé (5mL) est ajoutée par cannulation. Après 1h d'agitation à -78°C, une solution de chlorure de tributylétain (2,4mL, 9mmol, 4eq) dans du THF distillé (20mL) est ajouté par cannulation à la solution orangée et le mélange est agité pendant 1h en remontant progressivement la température jusqu'à température ambiante. Le mélange est refroidi à 0°C et de l'eau (40mL) est ajoutée. La phase organique est extraite avec de l'éther (40mL) puis du dichlorométhane (40mL), séchée sur MgSO₄ anhydre, filtrée sur coton et évaporée. L'huile obtenue est purifiée sur colonne de gel de silice (Hexane/AcOEt 9:1) pour donner une huile correspondant au produit attendu.

Rendement : quantitatif

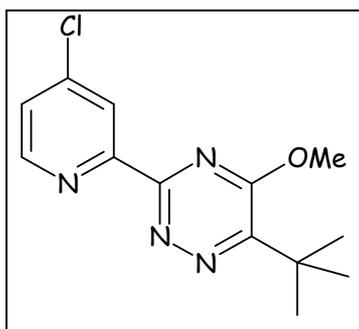
Aspect : huile incolore

δ_{H} (CDCl₃, 400 MHz) 7.43 (1H, dd, ³*J*=7.0Hz, ³*J*=8.0Hz, H4), 7.30 (1H, d, ³*J*=7.0Hz, H3), 7.12 (1H, d, ³*J*=8.0Hz, H5), 1.61-1.41 (6H, m, CH₂), 1.39-1.24 (6H, m, CH₂), 1.16-1.08 (6H, m, CH₂), 0.93-0.81 (9H, m, CH₃).

δ_{C} (CDCl₃, 100 MHz) 175.9 (C2), 151.2 (C6), 135.7 (³*J*_{Sn-C}=31Hz, C4), 130.8 (³*J*_{Sn-C}=77Hz C3), 122.5 (C5), 29.3(³*J*_{Sn-C}=20Hz 3xCH₂), 27.4(²*J*_{Sn-C}=54/57Hz, 3xCH₂), 13.7 (3xCH₃), 7.1 (¹*J*_{Sn-C}=321/336Hz 3xSn-CH₂).

IS-MS : 400.5, 404.0, 406.5 [M+H]⁺.

IR ν (cm⁻¹) 2955, 2921, 2871, 2850 (alkyl), 1552, 1415, 872 (pyridine), 781 (C-Cl).



4-chloro-2-(5-méthoxy-6-*t*-butyl-[1,2,4]triazin-3-yl)-pyridine (28)

MW : 278,09 g.mol⁻¹

C₁₃H₁₅ClN₄O

Sous argon, une solution de *N,N*-diméthylaminoéthanol (183μL, 1,8mmol, 3eq) dans l'hexane distillé (5mL) est refroidi à -5°C et du *n*-butyllithium à 1,6M dans l'hexane (2,3mL, 3,7mmol, 6eq) est ajouté. Après 30min d'agitation sous argon à 0°C, le mélange est refroidi à -78°C et la 2-(5-méthoxy-6-*t*-butyl-[1,2,4]triazin-3-yl)-pyridine (150mg, 0,6mmol) est ajoutée rapidement. Après 1h d'agitation à -78°C, une solution d'hexachloroéthane (577mg, 2,4 mmol, 4eq) dans du THF distillé (15mL) est ajouté par cannulation et le mélange est agité pendant 1h en remontant progressivement la température jusqu'à température ambiante. Le mélange est refroidi à 0°C et de l'eau (30mL) est ajoutée. La phase organique est extraite avec de l'éther (30mL) puis du dichlorométhane (30mL), séchée sur MgSO₄ anhydre, filtrée sur coton et évaporée. L'huile obtenue est purifiée sur colonne de gel de silice (AcOEt/MeOH 9:1) pour donner le produit attendu (10mg).

Rendement : 6%

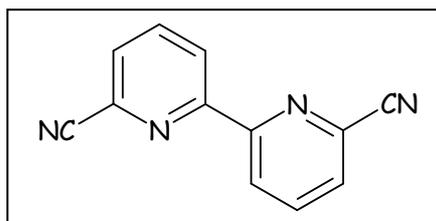
Aspect : huile marron

δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 8.74 (1H, d, ³*J*=5.2Hz, H6), 8.58 (1H, s, H3), 7.44 (1H, d, ³*J*=5.2Hz, H5), 4.24 (3H, s, OMe), 1.50 (9H, s, tBu).

δ_C (CDCl₃, 100 MHz) 178.1, 161.9, 158.2, 154.6 (4Cquat), 150.9 (C6), 145.1 (Cquat), 125.3 (C5), 124.2 (C3), 54.0 (OMe), 37.0 (C-*t*Bu), 27.3 (*t*-Bu).

IS-MS : 279.0 [M+H]⁺, 301.5 [M+Na]⁺.

IR ν (cm⁻¹) 2959, 2869 (alkyl), 1548, 1518, 1478, 1361 (pyridine, triazine), 1061 (OMe).



6,6'-dicarbonitrile-2,2'-bipyridine (29)

MW : 206,06 g.mol⁻¹

C₁₂H₆N₄

Sous argon, une solution de 6,6'-dibromo-2,2'-bipyridine (150mg, 0,5mmol) et de CuCN (365mg, 4,2mmol, 8,8eq) dans le DMF anhydre (3mL) est chauffée à 155°C pendant 1h au micro-ondes. Après retour à température ambiante, une solution aqueuse (6mL) d'éthylènediaminetétraacétate de sodium (Na₄EDTA, 3,4g) et de chlorure de lithium (3,5g) et du THF p.a. (6mL) est versée dans le milieu et le mélange est chauffé à reflux, à l'air, sous vive agitation pendant 3h. Après retour à température ambiante, le solide obtenu est filtré sur Büchner puis séché sous P₂O₅ sous pression réduite pour donner le produit désiré.

Rendement : quantitatif

Aspect : solide marron

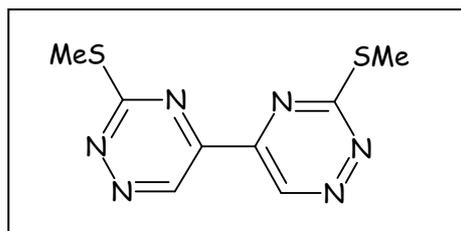
Point de fusion : > 250°C

δ_H (DMSO-d₆, 400 MHz) 8.65 (1H, d, ³J=8.0Hz, H3), 8.27 (1H, t, ³J=8.0Hz, H4), 8.19 (1H, d, ³J=8.0Hz, H5).

δ_C (DMSO-d₆, 100 MHz) 155.2 (C2), 140.3 (C4), 132.9 (C6), 130.5 (C5), 125.4 (C3), 117.8 (CN).

IS-MS : 206.0 [M+Na]⁺.

IR ν (cm⁻¹) 3081, 1586, 1453, 802 (pyridine), 2169 (CN).



3,3'-bis(méthylthio)-5,5'-bi-[1,2,4]triazine (30)

MW : 252,32 g.mol⁻¹

C₈H₈N₆S₂

A l'air, une solution de 3-méthylsulfanyl-5-[1,2,4]triazine (150mg, 1,18mmol) dans l'eau distillée (7mL) est agitée jusqu'à dissolution. Un excès de cyanure de potassium recristallisé (116mg, 1,77mmol, 1,5eq) dans 2mL d'eau est ajouté progressivement et un précipité orange se forme immédiatement. Après une heure d'agitation à température ambiante, le brut est extrait avec un mélange de chloroforme et de THF (9:1) (3x20mL). Les phases organiques mises en commun sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées. Le produit obtenu est purifié par recristallisation dans l'éthanol pour donner le composé voulu (74mg).

Rendement : 50%

Aspect : solide orange

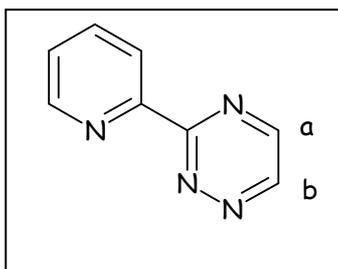
Point de fusion : 169-170°C

δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 9.92 (2H, s, H-triazine), 2.77 (6H, s, SMe).

δ_C (CDCl₃, 100 MHz) 174.46 (C3), 149.88 (C5), 141.97 (C6), 14.04 (SMe).

IS-MS : 253.0 [M+H]⁺, 275.0[M+Na]⁺.

IR ν (cm⁻¹) 3091, 3008 (CH triazine), 2930 (alkyl), 1533, 1480, 1236 (C=N, C=C triazine), 1148, 1114 (CH déformation triazine).



3-pyridin-2-yl-[1,2,4]-triazine (31)

MW : 158,16 g.mol⁻¹

C₈H₆N₄

A une solution de 2-pyridinylcarbamidrazone (1g, 7,35mmol) dans 10mL d'eau glacée refroidie à 5°C est additionnée une solution de glyoxal à 40% (1,3g, 1,2eq) et de carbonate de sodium (857mg, 1,1eq) dans 17mL d'eau glacée. Le mélange réactionnel est agité pendant 3 heures à 5°C et est extrait au dichlorométhane (3 x 30mL). Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées. La 3-pyridin-2-yl-[1,2,4]-triazine est obtenue après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (DCM/MeOH 99:1) sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 86%.

Rendement : 86%

Aspect : solide jaune

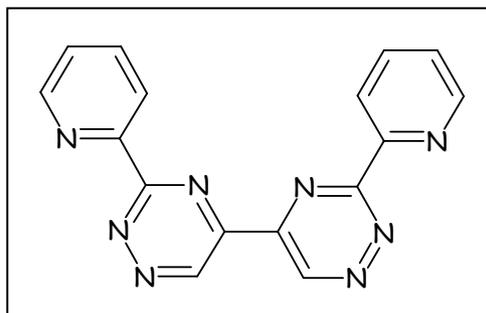
Point de fusion : 81°C

δ_H (DMSO-d₆, 250MHz) 9.35 (1H, d, ³J=2.5 Hz, Hb), 8.90-8.87 (2H, m, Ha, H6), 8.66 (1h ? d, ³J=8.0 Hz, H3), 7.93 (1H, dt, ³J=8.0 Hz, ⁴J=1.0 Hz, H4), 7.50 (1H, ddd, ³J=8.0 Hz, ³J=4.7 Hz, ³J=1.0 Hz, H5).

δ_C (DMSO-d₆, 62,5MHz) 162.9 (C7), 151.9 (C6), 150.0 (Ca), 149.0 (Cb), 148.4 (C3), 136.8 (C6), 125.4 (C4), 123.6 (C5).

IS-MS : 159.0 [M+H]⁺.

IR ν (cm⁻¹) 3056, 3006 (alkyl, pyridine), 1585 (pyridine, triazine).



bis(3-pyridin-2-yl-[1,2,4]-triazine) (32)

MW : 314,31 g.mol⁻¹

C₁₆H₁₀N₈

A l'air, une solution de 3-(pyridin-2-yl)-[1,2,4]-triazine (150mg, 1mmol) dans l'eau distillée (7mL) est portée à reflux pendant 10min. Du cyanure de potassium recristallisé (94mg, 1,5mmol, 1,5eq) est ajouté en une seule fois et le mélange est porté à reflux pendant 5h. Après retour à température ambiante, le précipité obtenu est filtré sur filtre millipore, lavé avec de l'éther diéthylique (10mL) puis séché sous P₂O₅ à pression réduite pendant 2 jours puis quelques jours à l'étuve pour donner le composé souhaité (129mg).

Rendement : 87%

Aspect : solide vert

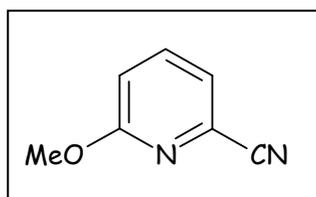
Point de fusion : 180-185°C

δ_H (CDCl₃, 400MHz) 10.54 (2H, s, H-triazine), 8.89 (2H, d, ³J=4.5 Hz, H6), 8.75 (2H, d, ³J=8.0 Hz, H3), 8.03 (2H, dt, ³J=8.0 Hz, ⁴J=1.6 Hz, H4), 7.58 (2H, dd, ³J=8.0 Hz, ³J=4.5 Hz, H5).

δ_C (CDCl₃, 100MHz) 162.94, 151.89, 151.37 (Cquat), 150.71 (C6), 145.97 (C-Htriazine), 137.42 (C4), 126.28 (C5), 124.86 (C3).

IS-MS : 315.0 [M+H]⁺, 337.0 [M+Na]⁺.

IR v (cm⁻¹) 3148, 1586, 730 (pyridine), 1517, 1356, 910 (triazine).



2-carbonitrile-6-méthoxypyridine (33)

MW : 134,05 g.mol⁻¹

C₇H₆N₂O

Sous argon, une solution de 2-bromo-6-méthoxypyridine (1mL, 8,1mmol) et de CuCN (3,2g, 36mmol, 4,4eq) dans le DMF anhydre (20mL) est chauffée à 155°C pendant 1h au micro-ondes. Après retour à température ambiante, une solution aqueuse (40mL) d'éthylènediaminetétraacétate de sodium (Na₄EDTA, 3,4g) et de chlorure de lithium (3,5g) et du THF p.a. (40mL) sont versés dans le milieu et le mélange est chauffé à reflux, à l'air, sous vive agitation pendant 3h. Après retour à température ambiante, les insolubles sont filtrés sur célite et rincés avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3x100mL), lavée avec une solution de chlorure de sodium saturée (3x200mL), séchée sur MgSO₄ anhydre, filtrée et concentrée. L'huile obtenue est purifiée sur colonne de gel de silice (CH₂Cl₂/EP 7:3) pour donner le produit désiré (812mg).

Rendement : 75%

Aspect : solide blanc

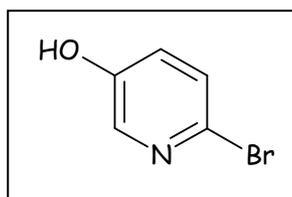
Point de fusion : 64°C

δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 7.66 (1H, dd, ³J=8.5Hz, ³J=7.0Hz, H4), 7.30 (1H, d, ³J=7.0Hz, H5), 6.96 (1H, d, ³J=8.5Hz, H3), 3.96 (3H, s, OMe).

δ_C (CDCl₃, 100 MHz) 164.3 (C6), 138.9 (C4), 130.4 (C2), 122.1 (C5), 117.3 (CN), 116.1 (C3), 54.1 (OMe).

IS-MS : 157.0 [M+Na]⁺.

IR v (cm⁻¹) 3078, 1589, 1564, 1465, 1329 (pyridine), 2992, 2951 (alkyl), 2232 (CN), 1271, 1027 (OMe).



2-bromo-5-hydroxypyridine (34)

MW : 174,00 g.mol⁻¹

C₅H₄NOBr

Sous argon, du *n*-butyllithium à 1,6M dans l'hexane (16mL, 27mmol, 1,6eq) est dilué dans de l'éther diéthylique distillé (60mL). Le mélange est refroidi à -78°C et la 2,5-dibromopyridine (4g, 17mmol) est ajoutée. Le milieu réactionnel est agité 1 heure à -78°C puis du borate de triisopropyle (4,7mL, 21mmol, 1,2eq) est ajouté goutte à goutte. Le mélange est laissé revenir à -10°C sous agitation. Au bout de 45min, de l'acide acétique (1,5mL, 26mmol, 1,5eq) est versé dans le milieu puis une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène (625µL, 21mmol, 1,2eq) est ajoutée. Le milieu réactionnel est laissé revenir à température ambiante, sous agitation pendant une période de 30min puis est hydrolysé avec de l'eau (50mL). La phase organique est extraite à l'acétate d'éthyle (3x50mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le résidu brut est purifié sur colonne de gel de silice (AcOEt/MeOH 99:1) pour donner le composé souhaité (2,28g).

Rendement : 77%

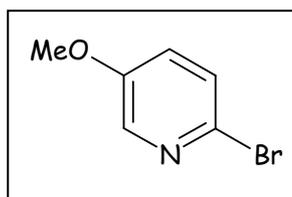
Aspect : solide jaune

δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 7.93 (1H, d, ⁴J=3.1Hz, H6), 7.33 (1H, t, ³J=8.5Hz, H3), 7.10 (1H, dd, ³J=8.5Hz, ⁴J=3.1Hz, H4).

δ_C (CDCl₃, 100 MHz) 153.5 (C5), 137.6(C6), 129.9 (C2), 128.3 (C3), 126.3 (C4).

IS-MS : 174.0, 176.0 [M+H]⁺, 204.0, 206.0 [M+K]⁺.

IR v (cm⁻¹) 2985 à 2635 (OH), 1600, 1565, 1448 (C=C, C=N pyridine), 834, 817 (déformation CH pyridine), 764 (Br).



2-bromo-5-méthoxypyridine (35)

MW : 188,02 g.mol⁻¹

C₆H₆NOBr

Sous argon, à une solution de 2-bromo-5-hydroxypyridine (205mg, 1,2mmol) dans le DMF distillé (3mL) à 0°C est ajouté de l'hydrure de sodium (60% dans l'huile minérale ; 35mg, 1,4mmol, 1,2eq). Le mélange est agité à 0°C pendant 15min et du iodométhane (88µL, 1,8mmol, 1,5eq) est ajouté. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est agité pendant 45min puis est hydrolysé avec une solution saturé de chlorure d'ammonium (3mL). Le mélange est dilué avec de l'eau (25mL) et la phase organique est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3x25mL). Les phases organiques sont réunies, lavées avec NaCl saturé (20mL), séchées sur MgSO₄ anhydre et concentrées sous pression réduite pour donner le produit désiré (189,3mg).

Rendement : 84%

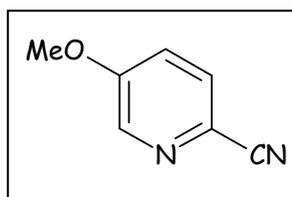
Aspect : huile marron

δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 8.06 (1H, d, ⁴J=3.0Hz, H6), 7.38 (1H, d, ³J=8.5Hz, H3), 7.13 (1H, dd, ³J=8.5Hz, ⁴J=3.0Hz, H4), 3.85 (3H, s, OMe).

δ_C (CDCl₃, 100 MHz) 155.5 (C5), 136.9 (C6), 131.0 (C2), 128.4 (C3), 124.5 (C4), 55,9 (OMe).

IS-MS : 188.0, 190.0 [M+H]⁺, 213.0, 215.0 [M+Na]⁺, 229.0 [M+K]⁺.

IR v (cm⁻¹) 2924 (alkyl), 1565, 1458 (C=C, C=N pyridine), 1271, 1022 (OMe), 824 (déformation CH pyridine), 731 (Br).



2-cyano-5-méthoxypyridine (36)

MW : 134,05 g.mol⁻¹

C₇H₆N₂O

Sous argon, une solution de 2-bromo-5-méthoxypyridine (130mg, 0,7mmol) et de CuCN (275mg, 3,1mmol, 4,4eq) dans le DMF anhydre (2mL) est chauffée à 155°C pendant 1h au micro-ondes. Après retour à température ambiante, une solution aqueuse (4mL) d'éthylènediaminetétraacétate de sodium (Na₄EDTA, 3,4g) et de chlorure de lithium (3,5g) et du THF p.a. (4mL) sont versés dans le milieu et le mélange est chauffé à reflux, à l'air, sous vive agitation pendant 3h. Après retour à température ambiante, les insolubles sont filtrés sur célite et rincés avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3x20mL), lavée avec une solution de chlorure de sodium saturée (3x50mL), séchée sur MgSO₄ anhydre, filtrée et concentrée. L'huile obtenue est purifiée sur colonne de gel de silice (AcOEt/MeOH 9:1) pour donner le produit désiré (23mg).

Rendement : 24%

Aspect : huile jaune

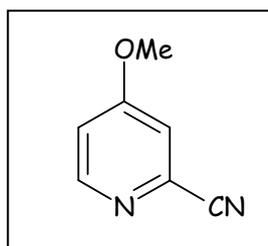
Point de fusion : 115°C

δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 8.06 (1H, d, ⁴J=3.0Hz, H6), 7.37 (1H, d, ³J=8.7Hz, H3), 7.10 (1H, dd, ³J=8.7Hz, ⁴J=3.0Hz, H4), 3.85 (3H, s, OMe).

δ_C (CDCl₃, 100 MHz) 155.4 (C5), 137.0(C6), 132.1 (C2), 128.1 (C3), 124.4 (CN), 124.3 (C4), 55.9 (OMe).

IS-MS : 135.0 [M+H]⁺.

IR v (cm⁻¹) 3066, 1587, 1565, 1450, 1311 (pyridine), 2993, 2952 (alkyl), 2233 (CN), 1283, 1032 (OMe).



2-carbonitrile-4-méthoxypyridine (37)

MW : 134,05 g.mol⁻¹

C₇H₆N₂O

Sous argon, à la 4-méthoxy-*N*-oxyde pyridine hydrate commerciale (500mg, 4mmol) dans le dichlorométhane distillé (7mL) sont ajoutés le cyanure de triméthylsilyle (2,2mL, 18mmol, 4,4eq) et le chlorure de diméthylcarbamylyle (478μL, 5,3mmol, 1,3eq). Le mélange est porté à reflux pendant 24h. Après retour à température ambiante, 5mL d'une solution de Na₂CO₃ à 10% est ajoutée. La phase organique est extraite avec du dichlorométhane (3x20mL), séchée sur MgSO₄ anhydre, filtrée et concentrée. Le produit désiré (431mg) est ainsi obtenu sans aucune purification.

Rendement : 80%

Aspect : solide beige

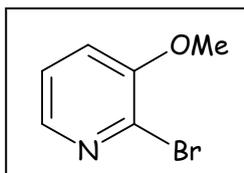
Point de fusion : 122°C

δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 8.51 (1H, d, ³J=5.8Hz, H6), 7.22 (1H, d, ⁴J=2.5Hz, H3), 7.01 (1H, dd, ³J=5.8Hz, ⁴J=2.5Hz, H5), 3.92 (3H, s, OMe).

δ_C (CDCl₃, 100 MHz) 165.9 (C4), 152.3 (C6), 135.0 (C2), 117.1 (CN), 115.4 (C3), 112.7 (C5), 55.8 (OMe).

IS-MS : 135.0 [M+H]⁺.

IR v (cm⁻¹) 3066, 1587, 1565, 1450, 1311 (pyridine), 2993, 2952 (alkyl), 2233 (CN), 1283, 1032 (OMe).



2-bromo-3-méthoxypyridine (38)

MW : 188,02 g.mol⁻¹

C₆H₆NOBr

Sous argon, à une solution de 2-bromo-3-hydroxypyridine (2g, 11mmol) dans le DMF distillé (35mL) à 0°C est ajouté de l'hydrure de sodium (60% dans l'huile minérale ; 331mg, 14mmol, 1,2eq). Le mélange est agité à 0°C pendant 15min et du iodométhane (810µL, 17mmol, 1,5eq) est ajouté. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est agité pendant 45min puis est hydrolysé avec une solution saturée de chlorure de sodium (50mL). La phase organique est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3x25mL). Les phases organiques sont réunies, lavées avec NaCl saturé (80mL), séchées sur MgSO₄ anhydre et concentrées sous pression réduite pour donner le produit désiré (1,6g).

Rendement : 78%

Aspect : solide beige

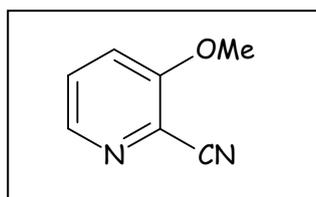
Point de fusion : 46-47°C

δ_H (CDCl₃, 250MHz) 7.99 (1H, dd, ³J=4.5 Hz, ⁴J=1.5 Hz, H6), 7.24 (1H, dd, ³J=8.0, ³J=4.5Hz, H5), 7.15 (1H, dd, ³J=8.0 Hz, ⁴J=1.5 Hz, H6), 3.92 (3H, s, CH₃).

δ_C (CDCl₃, 62.5MHz) 155.1 (C3), 141.4 (C6), 132.8 (C2), 123.6 (C5), 118.6 (C4), 56.3 (CH₃).

IS-MS : 188.0, 190.0 [M+H]⁺.

IR v (cm⁻¹) 3056 (aromatique), 1560 (pyridine), 1299 (OMe), 669 (C-Br).



2-carbonitrile-3-méthoxypyridine (39)

MW : 134,05 g.mol⁻¹

C₇H₆N₂O

Sous argon, une solution de 2-bromo-3-méthoxypyridine (1,6g, 8,6mmol) et de CuCN (3,4g, 38mmol, 4,4eq) dans le DMF anhydre (20mL) est chauffée à 155°C pendant 1h au micro-ondes. Après retour à température ambiante, une solution aqueuse (40mL) d'éthylènediaminetétraacétate de sodium (Na₄EDTA, 3,4g) et de chlorure de lithium (3,5g) et du THF p.a. (5mL) sont versés dans le milieu et le mélange est chauffé à reflux, à l'air, sous vive agitation pendant 3h. Après retour à température ambiante, les insolubles sont filtrés sur célite et rincés avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3x100mL), lavée avec une solution de chlorure de sodium saturée (3x200mL), séchée sur MgSO₄ anhydre, filtrée et concentrée. L'huile obtenue est purifiée sur colonne de gel de silice (CH₂Cl₂/EP 7:3) pour donner le produit désiré (425mg).

Rendement : 37%

Aspect : solide beige

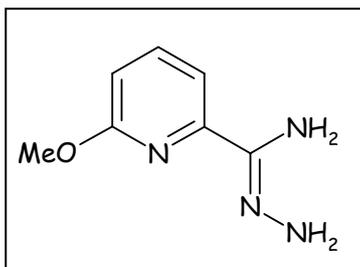
Point de fusion : 110°C

δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 8.30 (1H, dd, ³J=4.6Hz, ⁴J=1.1Hz, H6), 7.48 (1H, dd, ³J=4.6Hz, ³J=8.7Hz, H5), 7.35 (1H, dd, ³J=8.7Hz, H4), 4.01 (3H, s, OMe).

δ_C (CDCl₃, 100 MHz) 158.6 (C3), 142.7 (C6), 127.8 (C5), 123.9 (C2), 119.0 (C4), 115.0 (CN), 56.1 (OMe).

IS-MS : 135.0 [M+H]⁺.

IR v (cm⁻¹) 3070, 1573, 1470, 1430 (pyridine), 2994, 2955 (alkyl), 2226 (CN), 1289, 1064 (OMe).



2-(6-méthoxy-pyridyl)carbamidrazone (40)

MW : 166,09 g.mol⁻¹

C₇H₁₀N₄O

A un mélange de 2-carbonitrile-6-méthoxypyridine (690mg, 5mmol) dans l'hydrazine monohydrate (2,5mL, 51mol, 10eq) est ajouté de l'éthanol absolu jusqu'à dissolution complète (environ 2,5mL). Le mélange est agité pendant 24h, à température ambiante et sous argon, puis évaporé. L'huile obtenue est précipitée dans un mélange pentane/éther aux ultrasons, filtré sur millipore pour donner le composé désiré (782mg).

Rendement : 93%

Aspect : solide blanc

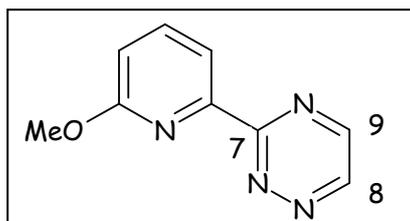
Point de fusion : 90°C

δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 7.60 (2H, m, H3-H5), 6.73 (1H, dd, ³J=5.2Hz, H4), 5.18 (2H, br s, NH₂), 4.87 (2H, br s, NH₂), 3.97 (3H, s, OMe).

δ_C (CDCl₃, 100 MHz) 162.9 (C6), 148.6, 148.3 (C2, C7), 139.0, 112.2 (C3, C5), 110.6 (C4), 53.2 (OMe).

IS-MS : 167.0 [M+Na]⁺.

IR ν (cm⁻¹) 3448, 3293, 3196, 1664, 1625 (amine), 2957 (alkyl), 1625, 1573, 1463, 1339 (pyridine), 1284, 1025 (OMe).



3-(6-méthoxy-pyridin-2-yl)-[1,2,4]-triazine (41)

MW : 188.19 g.mol⁻¹

C₉H₈N₄O

Synthèse par condensation

Sous argon, à une suspension de 2-(6-méthoxy-pyridyl)carbamidrazone (140mg, 0,85mmol) dans le THF distillé (4mL) sont ajoutés du glyoxal (78μL, 1,7mmol, 2eq) et de la triéthylamine (130μL, 0,93mmol, 1,1eq). Le mélange est agité pendant 15h à reflux. Après retour à température ambiante, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (AcOEt/MeOH 9:1 + 1% NEt₃). Après un lavage dans le pentane, le produit désiré est obtenu (80mg).

Rendement : 50%

Aspect : solide jaune

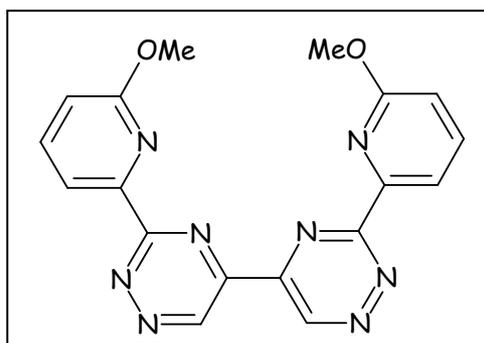
Point de fusion : 125-126°C.

δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 9.26 (1H, d, ³J=2.4Hz, H8), 8.80 (1H, d, ³J=2.4Hz, H9), 8.20 (1H, d, ³J=8.0Hz, H5), 7.79 (1H, t, ³J=8.0Hz, H4), 6.95 (1H, d, ³J=8.0Hz, H3), 4.17 (3H, s, OMe).

δ_C (CDCl₃, 100 MHz) 164.47 (C7), 163.61 (C2), 150.02 (C6), 149.02 (C9), 148.25 (C8), 139.31 (C4), 117.63 (C5), 113.82 (C3), 53.62 (OMe).

IS-MS : 189.0 [M+H]⁺, 211.0 [M+Na]⁺, 227.0 [M+K]⁺, 157.0 [M-OMe]⁺.

IR ν (cm⁻¹) 3085, 1590, 1574, 816 (pyridine), 3006, 1530, 1441, 1387, 1288, 1163, 1053, 981 (triazine), 2954 (alkyl), 1265, 1027 (OMe).



bis(3-(6-méthoxy-pyridin-2-yl)-[1,2,4]-triazine) (42)

MW : 374,12 g.mol⁻¹

C₁₈H₁₄N₈O₂

A l'air, une solution de 3-(6-méthoxy-pyridin-2-yl)-[1,2,4]-triazine (80mg, 0,4mmol) dans l'eau distillée (5mL) est portée à reflux pendant 10min. Du cyanure de potassium recristallisé (42mg, 0,6mmol, 1,5eq) est ajouté en une seule fois et le mélange est porté à reflux pendant 5h. Après retour à température ambiante, le précipité obtenu est filtré sur filtre millipore, lavé avec de l'éther diétylique (10mL) puis séché sous P₂O₅ à pression réduite pendant 2 jours pour donner le composé souhaité (50mg).

Rendement : 63%

Aspect : solide jaune

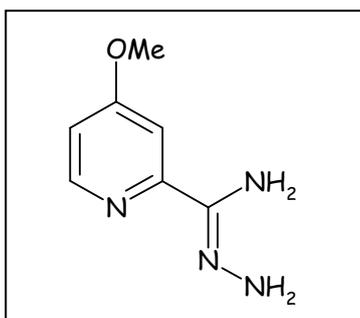
Point de fusion : > à 260°C

δ_H (DMSO-d₆, 400 MHz) 10.41 (2H, s, 2xH triazine), 8.33 (2H, d, ³J=7.0Hz, 2xH5), 8.02 (2H, dd, ³J=7.0Hz, ³J=8.0Hz, 2xH4), 7.12 (2H, d, ³J=8.0Hz, 2xH3), 4.11 (6H, s, 2xOMe).

δ_C (DMSO-d₆, 100 MHz) : 162.8 (C2), 157.1 (Cquat), 153.3 (C6), 147.6 (C9), 140.7 (Cquat), 139.8 (C4), 114.6 (C5), 112.6(C3), 53.4 (OMe).

IS-MS : 374.0 [M+H]⁺

IR v (cm⁻¹) 3085, 1590, 1574, 816 (pyridine), 3006, 1530, 1441, 1387, 1288, 1163, 1053, 981 (triazine), 2954 (alkyl), 1265, 1027 (OMe).



2-(4-méthoxy-pyridyl)carbamidrazone (43)

MW : 166,09 g.mol⁻¹

C₇H₁₀N₄O

A un mélange de 2-carbonitrile-5-méthoxypyridine (419mg, 3mmol) dans l'hydrazine monohydrate (1,5mL, 31mmol, 10eq) est ajouté de l'éthanol absolu jusqu'à dissolution complète (environ 1,5mL). Le mélange est agité pendant 24h, à température ambiante et sous argon, puis évaporé. Le solide obtenu est lavé dans le pentane pour donner le composé désiré (530mg).

Rendement : quantitatif

Aspect : solide orangé

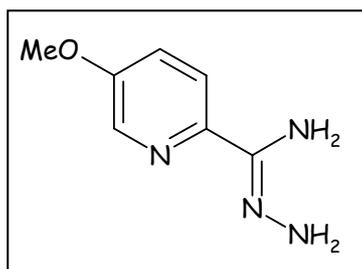
Point de fusion : 91°C

δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 8.32 (1H, d, ³J=5.6Hz, H6), 7.54 (1H, d, ⁴J=2.4Hz, H3), 6.82 (1H, dd, ³J=5.6Hz, ⁴J=2.4Hz, H5), 5.30 (2H, br s, NH₂), 3.89 (3H, s, OMe).

δ_C (CDCl₃, 100 MHz) 166.4 (C4), 152.7, 148.8 (C2, C7), 148.9 (C6), 111.8 (C5), 103.7 (C3), 55.3 (OMe).

IS-MS : 167.0 [M+H]⁺.

IR ν (cm⁻¹) 3411, 3322, 3165 (amine), 3022, 1588, 1449 (pyridine), 2945 (alkyl), 1297, 1022 (OMe).



2-(5-méthoxy-pyridyl)carbamidrazone (44)

MW : 166,09 g.mol⁻¹

C₇H₁₀N₄O

A un mélange de 2-carbonitrile-5-méthoxypyridine (127mg, 0,9mmol) dans l'hydrazine monohydrate (0,5mL, 9mmol, 10eq) est ajouté de l'éthanol absolu jusqu'à dissolution complète (environ 0,5mL). Le mélange est agité pendant 24h, à température ambiante et sous argon, puis évaporé. L'huile obtenue est précipitée dans le pentane aux ultrasons, puis évaporé pour donner le composé (115mg).

Rendement : 74%

Aspect : solide marron

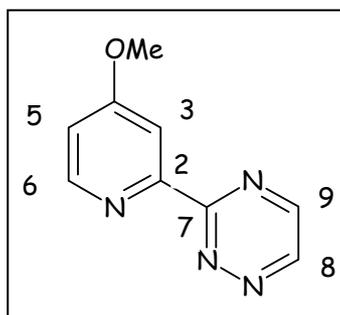
Point de fusion : 68°C

δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 8,19 (1H, d, ⁴J=2.8Hz, H6), 7,96 (1H, d, ³J=8.8Hz, H3), 7,23 (1H, dd, ³J=8.8Hz, ⁴J=2.8Hz, H4), 5.30 (2H, br s, NH₂), 3.91 (3H, s, OMe).

δ_C (CDCl₃, 100 MHz) 143.4, 140,1 (2Cquat), 135.1 (C6), 129,5 (Cquat), 121.2 (C4), 120.5 (C3), 55.7 (OMe).

IS-MS : 167.0 [M+H]⁺.

IR v (cm⁻¹) 3341 (amine), 2941 (alkyl), 1649, 1570, 1487 (pyridine), 1274, 1240, 1024 (OMe).



3-(4-méthoxy-pyridin-2-yl)-[1,2,4]-triazine (45)

MW : 188.19 g.mol⁻¹

C₉H₈N₄O

Sous argon, à une suspension de 2-(4-méthoxy-pyridyl)carbamidrazone (694mg, 4,2mmol) dans le THF distillé (25mL) sont ajoutés du glyoxal (385µL, 8,4mmol, 2eq) et de la triéthylamine (649µL, 4,6mmol, 1,1eq). Le mélange est agité pendant 24h à reflux. Après retour à température ambiante, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le solide obtenu est dilué dans un minimum de dichlorométhane, précipité dans le pentane puis concentré pour donner le produit désiré (743mg).

Rendement : 94%

Aspect : solide jaune

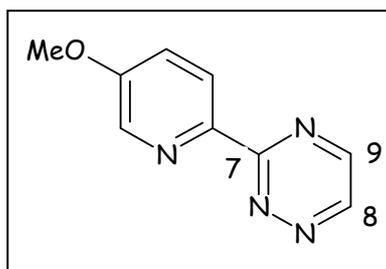
Point de fusion : 180°C

δ_H (DMSO-d₆, 400 MHz) 9.49 (1H, d, ³J=2.4Hz, H8), 9.01 (1H, d, ³J=2.4Hz, H9), 8.63 (1H, d, ³J=5.6Hz, H6), 7.96 (1H, d, ⁴J=2.6Hz, H3), 7.20 (1H, dd, ³J=5.6Hz, ⁴J=2.6Hz, H5), 3.92 (3H, s, OMe).

δ_C (DMSO-d₆, 100 MHz) 165.6 (C4), 162.3, 153.7 (C2, C7), 150.9 (C6), 149.7 (C9), 148.1 (C8), 111.3 (C5), 109.3 (C3), 55.1 (OMe).

IS-MS : 190.0 [M+H]⁺, 212.0 [M+Na]⁺.

IR v (cm⁻¹) 3002 (alkyl), 1593, 1571, 1545, 822 (pyridine), 1530, 1453, 1396, 1298, 992 (triazine), 1224, 1031 (OMe).



3-(5-méthoxy-pyridin-2-yl)-[1,2,4]-triazine (46)

MW : 188.19 g.mol⁻¹

C₉H₈N₄O

Sous argon, à une suspension de 2-(4-méthoxy-pyridyl)carbamidrazone (126,4mg, 0,8mmol) dans le THF distillé (6mL) sont ajoutés du glyoxal (69μL, 1,5mmol, 2eq) et de la triéthylamine (117μL, 0,8mmol, 1,1eq). Le mélange est agité pendant 24h à reflux. Après retour à température ambiante, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le solide obtenu est dilué dans un minimum de dichlorométhane, précipité dans le pentane puis filtré sur büchner pour donner le produit désiré (47mg).

Rendement : 33%

Aspect : solide marron

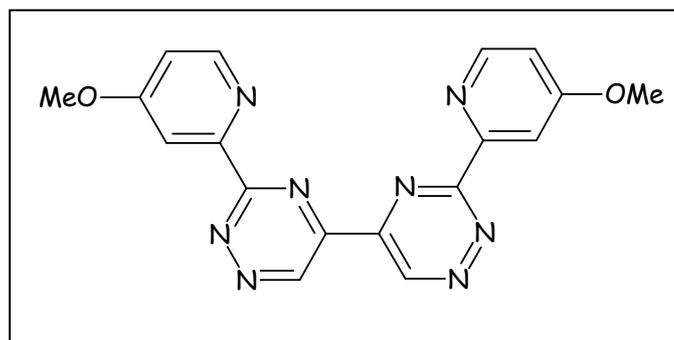
Point de fusion : 140-142°C

δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 9.23 (1H, d, ³J=2.3Hz, H8), 8.78 (1H, d, ³J=2.3Hz, H9), 8.66 (1H, d, ³J=8.9Hz, H3), 8.56 (1H, d, ⁴J=3.0Hz, H6), 7.39 (1H, dd, ³J=8.9Hz, ⁴J=3.0Hz, H4), 3.97 (3H, s, OMe).

δ_C (CDCl₃, 100 MHz) 163.2 (C3), 157.7 (C5), 149.3 (C9), 148.2 (C8), 144.7 (C2), 138.9 (C6), 125.1 (C3), 55.9 (OMe).

IS-MS : 189.0 [M+H]⁺.

IR v (cm⁻¹) 1586, 1396 (pyridine, triazine), 1238, 1026 (OMe).



bis(3-(4-méthoxy-pyridin-2-yl)-[1,2,4]-triazine) (47)

MW : 374,12 g.mol⁻¹

C₁₈H₁₄N₈O₂

A l'air, une solution de 3-(4-méthoxy-pyridin-2-yl)-[1,2,4]-triazine (200mg, 1,1mmol) dans l'eau distillée (10mL) est portée à reflux pendant 10min. Du cyanure de potassium recristallisé (105mg, 1,6mmol, 1,5eq) est ajouté en une seule fois et le mélange est porté à reflux pendant 5h. Après retour à température ambiante, le précipité obtenu est filtré sur filtre millipore, lavé avec de l'éther diéthylique (10mL), séché sous P₂O₅ à pression réduite pendant 2 jours, puis pendant 3 jours à l'étuve à 110°C pour donner le composé souhaité (130mg).

Rendement : 65%

Aspect : solide vert

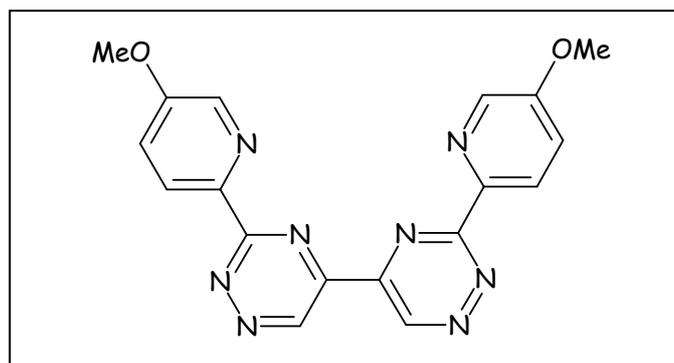
Point de fusion : > à 265°C

δ_H (DMSO-d₆, 400 MHz) 10.50 (2H, s, 2xH triazine), 8.73 (2H, d, ³J=5.6Hz, 2xH6), 8.24 (2H, dd, ⁴J<1.0Hz, 2xH3), 7.29 (2H, d, ³J=3.0Hz, 2xH5), 3.96 (6H, s, 2xOMe).

δ_C (DMSO-d₆, 100 MHz) 169.5 (C9), 166.8 (C4), 162.7, 154.1 (C2, C7), 152.1 (C6), 112.6 (C8), 111.1 (C5), 107.3 (C3), 56.0 (OMe).

IS-MS : 376.0 [M+H]⁺, 188.0 [monomère+H]⁺.

IR v (cm⁻¹) 1591, 1562 (pyridine), 1535, 1462, 1349, 1305 (triazine), 2972 (alkyl), 1245, 1030 (OMe).



bis(3-(5-méthoxy-pyridin-2-yl)-[1,2,4]-triazine) (48)

MW : 374,12 g.mol⁻¹

C₁₈H₁₄N₈O₂

A l'air, une solution de 3-(5-méthoxy-pyridin-2-yl)-[1,2,4]-triazine (366mg, 1,9mmol) dans l'eau distillée (10mL) est portée à reflux pendant 10min. Du cyanure de potassium recristallisé (192mg, 2,9mmol, 1,5eq) est ajouté en une seule fois et le mélange est porté à reflux pendant 5h. Après retour à température ambiante, le précipité obtenu est filtré sur filtre millipore, lavé avec de l'éther diéthylique (10mL). Le solide obtenu est purifié dans l'eau à reflux. Après retour à température ambiante le précipité est filtré sur filtre millipore, séché sous P₂O₅ à pression réduite pendant 2 jours, puis pendant 3 jours à l'étuve à 110°C pour donner le composé souhaité (116mg).

Rendement : 33%

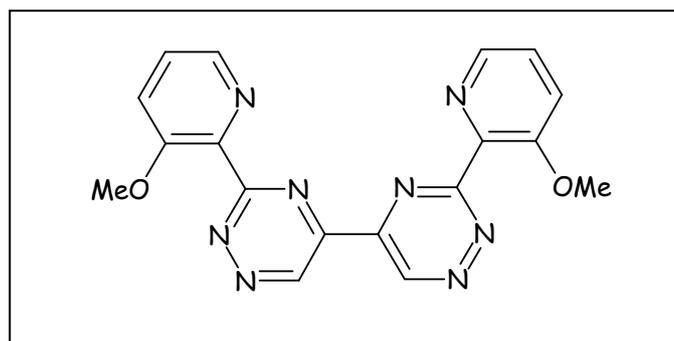
Aspect : solide marron

Point de fusion : > 250°C

δ_H (DMSO-d₆, 400 MHz) 10.38 (2H, s, 2xH triazine), 8.74 (2H, d, ³J=8.8Hz, 2xH3), 8.62 (2H, d, ⁴J=3.0Hz, 2xH6), 7.69 (2H, dd, ³J=8.8Hz, ³J=3.0Hz, 2xH4), 3.99 (6H, s, 2xOMe).

IS-MS : 375.0 [M+H]⁺.

IR ν (cm⁻¹) 1578 (pyridine), 1531, 1467, 1351(triazine), 1273, 1016 (OMe).



bis(3-(3-méthoxy-pyridin-2-yl)-[1,2,4]-triazine) (50)

MW : 374,12 g.mol⁻¹

C₁₈H₁₄N₈O₂

A l'air, une solution de 3-(3-méthoxy-pyridin-2-yl)-[1,2,4]-triazine (100mg, 1,1mmol) dans l'eau distillée (5mL) est portée à reflux pendant 10min. Du cyanure de potassium recristallisé (53mg, 0,08mmol, 1,5eq) est ajouté en une seule fois et le mélange est porté à reflux pendant 5h. Après retour à température ambiante, le précipité obtenu est filtré sur filtre millipore, lavé avec de l'éther diéthylique (10mL), séché sous P₂O₅ à pression réduite pendant 2 jours, puis pendant 3 jours à l'étuve à 110°C pour donner le composé souhaité (35mg).

Rendement : 35%

Aspect : solide marron

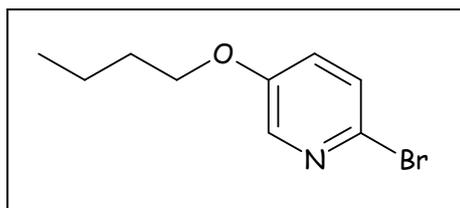
Point de fusion : 258°C

δ_H (DMSO-d₆, 400 MHz) 10.25 (2H, s, 2xH triazine), 8.38 (2H, dd, ³J=4.6Hz, ⁴J=1.0Hz, 2xH6), 7.80 (2H, dd, ³J=8.0Hz, ⁴J=1.0Hz, 2xH4), 7.68 (2H, d, ³J=4.6Hz, ³J=8.0Hz, 2xH5), 3.87 (6H, s, 2xOMe).

δ_C (DMSO-d₆, 100 MHz) 167.7, 163.0, 151.3 (3Cquat), 153.9 (C-Htriazine), 142.5 (Cquat), 140.6 (C6), 126.0 (C4), 120.1 (C5), 55.6 (OMe).

IS-MS : 374.5 [M]⁺, 397.0 [M+Na]⁺, 413.0 [M+K]⁺.

IR ν (cm⁻¹) 1578 (pyridine), 1531, 1467, 1351(triazine), 1273, 1016 (OMe).



2-bromo-5-butoxypyridine (51)

MW : 230,11 g.mol⁻¹

C₉H₁₂NOBr

Sous argon, à une solution de 2-bromo-5-hydroxypyridine (100mg, 0,6mmol) dans le DMF distillé (7mL) est ajouté de l'hydruire de sodium (60% dans l'huile minérale ; 16mg, 0,7mmol, 1,2eq). Le mélange est agité à température ambiante pendant 15min et du iodobutane (97μL, 0,9mmol, 1,5eq) est ajouté. Le milieu réactionnel est agité pendant 45min puis est hydrolysé avec une solution saturée de chlorure de sodium (10mL). La phase organique est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3x10mL) puis lavée avec NaCl saturé (3x25mL), séchée sur MgSO₄ anhydre et concentrée sous pression réduite pour donner le produit désiré (110mg).

Rendement : 84%

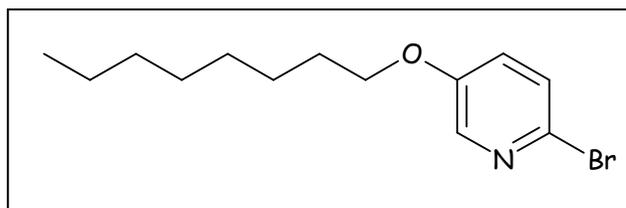
Aspect : huile jaune

δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 8.04 (1H, d, ⁴J=3.1Hz, H6), 7.35 (1H, d, ³J=8.7Hz, H3), 7.08 (1H, dd, ³J=8.7Hz, ⁴J=3.1Hz, H4), 3.98 (2H, t, ³J=6.5Hz, OCH₂), 1.82 (2H, m, CH₂), 1.49 (2H, m, CH₂), 0.98 (3H, t, ³J=7.4Hz, CH₃),

δ_C (CDCl₃, 100 MHz) 154.9 (C5), 137.4 (C6), 131.8 (C2), 128.0 (C3), 124.8 (C4), 68.5 (OCH₂), 31.1 (CH₂), 19.1 (CH₂), 13.7 (CH₃).

IS-MS : 230.5, 232.5 [M+H]⁺.

IR ν (cm⁻¹) 2958, 2932 (alkyl), 1562, 1450 (C=C, C=N pyridine), 1271, 1089 (Oalkyl), 824 (déformation CH pyridine), 739 (Br).



2-bromo-5-octyloxy pyridine (52)

MW : 285,07 g.mol⁻¹

C₁₃H₂₀BrNO

Sous argon, à une solution de 2-bromo-5-hydroxypyridine (1,05g, 6mmol) dans le DMF distillé (25mL) est ajouté de l'hydruure de sodium (60% dans l'huile minérale ; 347mg, 14mmol, 2,4eq). Le mélange est agité à température ambiante pendant 15min et du iodooctane (3,33mL, 18mmol, 3eq) est ajouté. Le milieu réactionnel est agité pendant 1 nuit puis est hydrolysé avec une solution saturée de chlorure de sodium (30mL). La phase organique est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3x50mL) puis lavée avec NaCl saturé (3x80mL), séchée sur MgSO₄ anhydre et concentrée sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée sur colonne de gel de silice (AcOEt/MeOH 99:1) pour donner le produit désiré.

Rendement : quantitatif

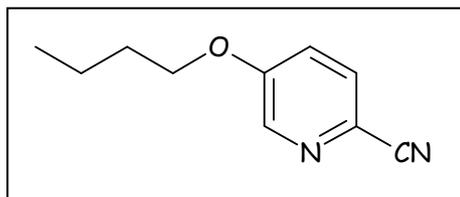
Aspect : huile jaune

δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 8.04 (1H, d, ⁴J=3.0Hz, H6), 7.35 (1H, d, ³J=8.7Hz, H3), 7.08 (1H, dd, ³J=8.7Hz, ⁴J=3.0Hz, H4), 3.97 (2H, t, ³J=6.5Hz, OCH₂), 1.82 (2H, m, CH₂), 1.37 (10H, m, 5xCH₂), 0.87 (3H, t, m, CH₃),

δ_C (CDCl₃, 100 MHz) 159.4 (C5), 137.4 (C6), 131.8 (C2), 128.1 (C3), 124.8 (C4), 68.8 (OCH₂), 31.7, 29.3, 29.2, 28.5, 25.9, 22.6 (6xCH₂), 14.1 (CH₃).

IS-MS : 286.0 [M+H]⁺.

IR v (cm⁻¹) 2924, 2852 (alkyl), 1563, 1453 (C=C, C=N pyridine), 1271, 1091 (Oalkyl), 826 (déformation CH pyridine), 721 (Br).



2-carbonitrile-4-butoxypyridine (53)

MW : 176,09 g.mol⁻¹

C₁₀H₁₂N₂O

Sous argon, une solution de 2-bromo-5-butoxypyridine (110mg, 0,5mmol) et de CuCN (182mg, 2,3mmol, 4,4eq) dans le DMF anhydre (3mL) est chauffée à 155°C pendant 1h au micro-ondes. Après retour à température ambiante, une solution aqueuse (6mL) d'éthylènediaminetétraacétate de sodium (Na₄EDTA, 3,4g) et de chlorure de lithium (3,5g) et du THF p.a. (6mL) sont versés dans le milieu et le mélange est chauffé à reflux, à l'air, sous vive agitation pendant 3h. Après retour à température ambiante, les insolubles sont filtrés sur célite et rincés avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3x10mL), lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium (3x50mL), séchée sur MgSO₄ anhydre, filtrée et concentrée. Le brut obtenu est purifié sur colonne de gel de silice (AcOEt/MeOH 9:1) pour donner le produit désiré (66mg).

Rendement : 78%

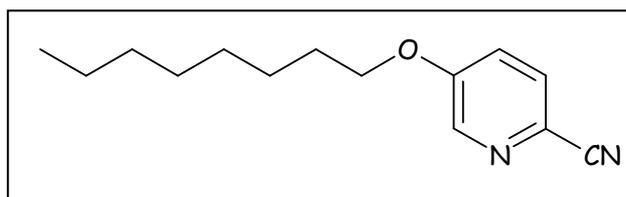
Aspect : huile jaune

δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 8.37 (1H, d, ⁴J=2.9Hz, H6), 7.64 (1H, d, ³J=8.6Hz, H3), 7.23 (1H, dd, ³J=8.6Hz, ⁴J=2.9Hz, H4), 4.08 (2H, t, ³J=6.5Hz, OCH₂), 1.83 (2H, m, CH₂), 1.53 (2H, m, CH₂), 1.00 (3H, t, ³J=7.4Hz, CH₃).

δ_C (CDCl₃, 100 MHz) 157.5 (C5), 140.4 (C6), 129,5 (C3), 125.0 (C2), 120.2 (C4), 117.6 (CN), 68.7 (OCH₂), 30.8 (CH₂), 19.0 (CH₂), 13.7 (CH₃).

IS-MS : 177.5 [M+H]⁺.

IR v (cm⁻¹) 2959, 2874 (alkyl), 2231 (CN), 1570, 1460 (C=C, C=N pyridine), 1251, 1010 (O-alkyl), 837 (déformation CH pyridine).



2-carbonitrile-4-octyloxy pyridine (54)

MW : 232,16 g.mol⁻¹

C₁₄H₂₀N₂O

Sous argon, une solution de 2-bromo-5-octyloxy pyridine (240mg, 0,8mmol) et de CuCN (319mg, 4mmol, 4,4eq) dans le DMF anhydre (3mL) est chauffée à 155°C pendant 1h au micro-ondes. Après retour à température ambiante, une solution aqueuse (6mL) d'éthylènediaminetétraacétate de sodium (Na₄EDTA, 510mg) et de chlorure de lithium (525mg) et du THF p.a. (6mL) sont versés dans le milieu et le mélange est chauffé à reflux, à l'air, sous vive agitation pendant 3h. Après retour à température ambiante, les insolubles sont filtrés sur célite et rincés avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3x50mL), lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium (3x100mL), séchée sur MgSO₄ anhydre, filtrée et concentrée. Le brut obtenu est purifié sur colonne de gel de silice (AcOEt/MeOH 9:1) pour donner le produit désiré (53mg).

Rendement : 27%

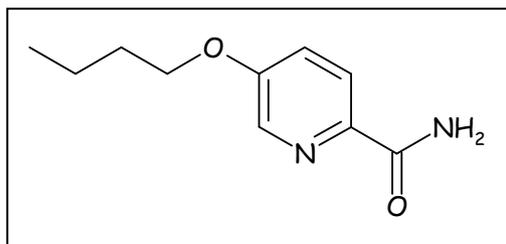
Aspect : huile marron

δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 8.36 (1H, d, ⁴J=2.8Hz, H6), 7.63 (1H, d, ³J=8.6Hz, H3), 7.21 (1H, dd, ³J=8.6Hz, ⁴J=2.8Hz, H4), 4.08 (2H, t, ³J=8.0Hz, OCH₂), 1.83 (2H, m, CH₂), 1.46 (2H, m, CH₂), 1.28 (8H, m, 4xCH₂), 0.88 (3H, m, CH₃).

δ_C (CDCl₃, 100 MHz) 157.5 (C5), 140.4 (C6), 129,5 (C3), 125.0 (C2), 120.1 (C4), 117.6 (CN), 69.0 (OCH₂), 31.7, 29.2, 29.1, 28.8, 25.8, 22.6 (6xCH₂), 14.1 (CH₃).

IS-MS : 233.0 [M+H]⁺, 250.0 [M+Na]⁺.

IR ν (cm⁻¹) 2925, 2855 (alkyl), 2232 (CN), 1571, 1461 (C=C, C=N pyridine), 1276 (O-alkyl).



5-butoxypicolamide (55)

MW : 194,11 g.mol⁻¹

C₁₀H₁₄N₂O₂

Le produit est isolé en tant que produit secondaire dans la synthèse du composé précédent.

Rendement : 4%

Aspect : solide blanc

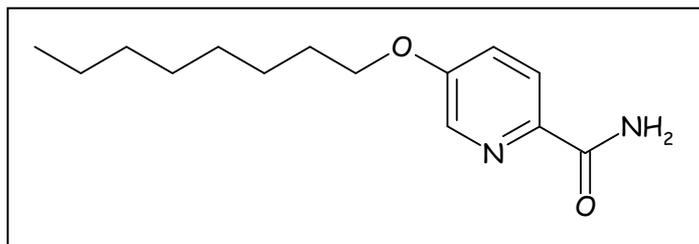
Point de fusion : 136°C

δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 8.21 (1H, d, ⁴J=2.8Hz, H6), 8.14 (1H, d, ³J=8.7Hz, H3), 7.67 (1H, br s, NH), 7.27 (1H, dd, ³J=8.7Hz, ⁴J=2.8Hz, H4), 5.52 (1H, br s, NH), 4.06 (2H, t, ³J=6.5Hz, OCH₂), 1.81 (2H, m, CH₂), 1.52 (2H, m, CH₂), 0.99 (3H, t, ³J=7.4Hz, CH₃).

δ_C (CDCl₃, 100 MHz) 166.7 (C=O), 157.5 (C5), 141.9 (C2), 137.0 (C6), 123.7 (C3), 120.5 (C4), 68.4 (OCH₂), 31.0 (CH₂), 19.1 (CH₂), 13.7 (CH₃).

IS-MS : 195.5 [M+H]⁺.

IR v (cm⁻¹) 3417, 3157 (NH₂ amide), 2959, 2938, 2871 (alkyl), 1683 (C=O amide), 1586 (C=C, C=N pyridine), 1236 (O-alkyl), 847 (déformation CH pyridine).



5-octyloxypicolamide (56)

MW : 250,17 g.mol⁻¹

C₁₄H₂₂N₂O₂

Le produit est isolé en tant que produit secondaire dans la synthèse du composé précédent.

Rendement : 4%

Aspect : solide blanc

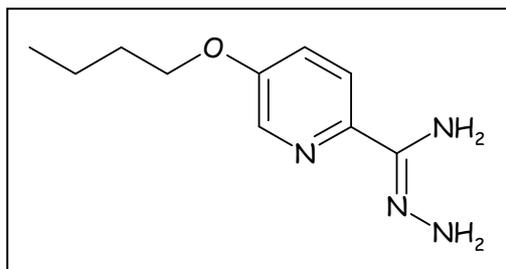
Point de fusion : 143-144°C

δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 8.22 (1H, d, ⁴J=2.5Hz, H6), 8.15 (1H, d, ³J=8.5Hz, H3), 7.68 (1H, br s, NH), 7.27 (1H, dd, ³J=8.5Hz, ⁴J=2.5Hz, H4), 5.48 (1H, br s, NH), 4.06 (2H, t, ³J=6.5Hz, OCH₂), 1.82 (2H, m, CH₂), 1.47 (2H, m, CH₂), 1.33 (8H, m, 4xCH₂), 0.90 (3H, t, ³J=6.6Hz, CH₃).

δ_C (CDCl₃, 100 MHz) 166.6 (C=O), 157.6 (C5), 141.8 (C2), 136.9 (C6), 123.6 (C3), 120.5 (C4), 68.6 (OCH₂), 31.7, 29.2, 29.1, 28.9, 25.8, 22.6 (6xCH₂), 14.0 (CH₃).

IS-MS : 251.0 [M+H]⁺, 273.0 [M+Na]⁺.

IR v (cm⁻¹) 3418, 3163 (NH₂ amide), 2922, 2853 (alkyl), 1669 (C=O amide), 1585, 1413 (C=C, C=N pyridine), 1241 (O-alkyl), 845 (déformation CH pyridine).



2-carbamidrazone-5-butoxypyridine (57)

MW : 208,13 g.mol⁻¹

C₁₀H₁₆N₄O

A un mélange de 2-carbonitrile-5-butoxypyridine (318mg, 1,8mmol) dans l'hydrazine monohydrate (1,7mL, 36mmol, 20eq) est ajouté de l'éthanol absolu jusqu'à dissolution complète (environ 1,5mL). Le mélange est agité pendant 24h, à température ambiante et sous argon, puis évaporé. L'huile obtenue est précipitée dans le pentane aux ultrasons, puis évaporé pour donner le composé désiré (325mg).

Rendement : 87%

Aspect : solide jaune

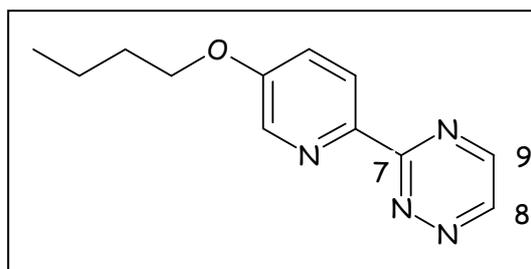
Point de fusion : 88-89°C

δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 8.17 (1H, d, ⁴J=4.0Hz, H6), 7.94 (1H, d, ³J=8.5Hz, H3), 7.21 (1H, dd, ³J=8.5Hz, ⁴J=4.0Hz, H4), 5.27 (2H, br s, NH₂), 4.05 (2H, t, ³J=8.0Hz, OCH₂), 1.80 (2H, m, CH₂), 1.50 (2H, m, CH₂), 1.00 (3H, t, ³J=8.6Hz, CH₃).

δ_C (CDCl₃, 100 MHz) 155.9 (C5), 149.3, 143.3 (C2/C7), 135.4 (C6), 121,8 (C4), 120.4 (C3), 68.2 (OCH₂), 31.1 (CH₂), 19.1 (CH₂), 13.8 (CH₃).

IS-MS : 209.0 [M+H]⁺.

IR ν (cm⁻¹) 3449, 3288, 3169 (amine), 2956, 2933, 2872 (alkyl), 1651, 1565, 1481 (C=C, C=N pyridine), 1237, 1066 (O-alkyl), 836 (déformation CH pyridine).



3-(5-butoxypyridin-2-yl)-[1,2,4]-triazine (59)

MW : 230,12 g.mol⁻¹

C₁₂H₁₄N₄O

Sous argon, à une suspension de 2-carbamidrazone-5-butoxypyridine (325mg, 1,5mmol) dans le THF distillé (15mL) sont ajoutés du glyoxal (143µL, 3mmol, 2eq) et de la triéthylamine (230µL, 1,65mmol, 1,1eq). Le mélange est agité pendant 24h à reflux. Après retour à température ambiante, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le solide brut obtenu est purifié sur colonne de gel de silice (AcOEt/MeOH 9:1) pour donner le produit désiré (261mg).

Rendement : 76%

Aspect : solide jaune

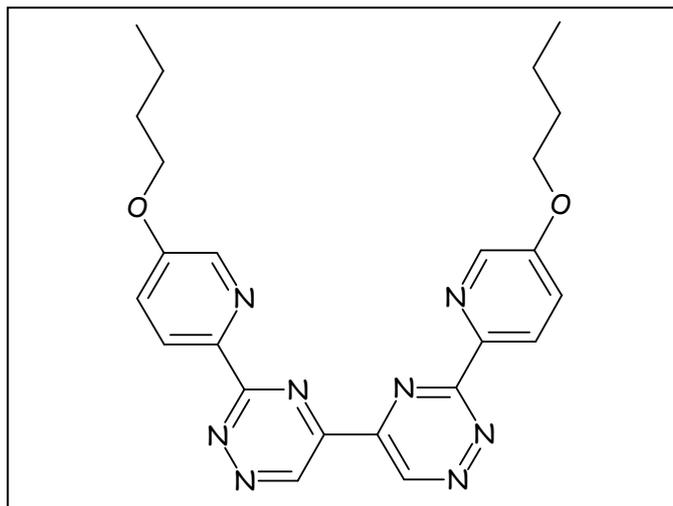
Point de fusion : 112-113°C

δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 9.22 (1H, d, ³J=2.0Hz, H8), 8.77 (1H, d, ³J=2.0Hz, H9) 8.65 (1H, d, ³J=8.0Hz, H3), 8.55 (1H, s, H6), 7.37 (1H, dd, ³J=8.8Hz, ⁴J=2.8Hz, H4), 4.13 (2H, t, ³J=6.5Hz, OCH₂), 1.85 (2H, m, CH₂), 1.53 (2H, m, CH₂), 1.00 (3H, t, ³J=7.4Hz, CH₃).

δ_C (CDCl₃, 100 MHz) 163.2 (C7), 157.2 (C5), 149.2 (C9), 148.0 (C8), 144.2 (C2), 139.1 (C6), 125,0 (C3), 121.0 (C4), 68.4 (OCH₂), 31.0 (CH₂), 19.1 (CH₂), 13.8 (CH₃).

IS-MS : 231.0 [M+H]⁺, 253.0 [M+Na]⁺.

IR v (cm⁻¹) 2941, 2874 (alkyl), 3061, 1573, 1469, 1398, 851 (pyridine, triazine), 1237, 1040 (O-alkyl).



bis(3-(5-butoxypyridin-2-yl)-[1,2,4]-triazine) (60)

MW : 458,22 g.mol⁻¹

C₂₄H₂₆N₈O₂

A l'air, une solution de 3-(5-butoxypyridin-2-yl)-[1,2,4]-triazine (260,7mg, 1,1mmol) dans l'eau distillée (10mL) est portée à reflux pendant 10min. Du cyanure de potassium recristallisé (112mg, 1,7mmol, 1,5eq) est ajouté en une seule fois et le mélange est porté à reflux pendant 5h. Après retour à température ambiante, le précipité obtenu est filtré sur filtre millipore, lavé avec de l'éther diéthylique (10mL), séché sous P₂O₅ à pression réduite pendant 2 jours, puis pendant 3 jours à l'étuve à 110°C pour donner le composé souhaité (151mg).

Rendement : 60%

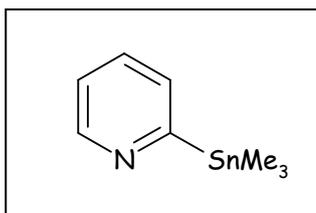
Aspect : solide jaune-marron

Point de fusion : > 250°C

δ_H (DMSO-d₆, 250 MHz) 10.33 (2H, s, 2xH triazine), 8.66 (2H, d, ³J=8.8Hz, 2xH3), 8.59 (2H, d, ⁴J<1.0Hz, 2xH6), 7.65 (2H, dd, ³J=8.8Hz, ⁴J<1.0Hz, 2xH4), 4.25 (4H, t, ³J=6.5Hz, 2xOCH₂), 1.79 (4H, m, 2xCH₂), 1.51 (4H, m, 2xCH₂), 0.99 (6H, t, ³J=7.3Hz, 2xCH₃).

IS-MS : 459.0 [M+H]⁺, 481.0 [M+Na]⁺.

IR v (cm⁻¹) 2964, 2939, 2875 (alkyl), 3056, 1571, 1369, 867 (pyridine, triazine), 1238 (O-alkyl).



2-triméthylstannylpyridine (61)

MW : 241,89 g.mol⁻¹

C₈H₁₃NSn

Sous atmosphère d'argon, à une suspension de sodium (1,9g, 81mmol, 4eq) dans la DME distillée (20mL) refroidie à -20°C est ajoutée au goutte à goutte une solution de chlorure de triméthylétain (8g, 40mmol, 2eq) dans la DME distillée (10mL). Le mélange est agité une nuit à -20°C sous argon. La solution verte obtenue est cannulée dans un ballon propre et sec, sous argon. Une solution contenant un mélange de 2-chloropyridine (2mL, 20mmol) dans la DME distillée (10mL) est alors ajoutée lentement sans que la température du milieu réactionnel ne dépasse -15°C. Le mélange est agité 2h à -20°C. Après retour à température ambiante, 5mL d'une solution de KF saturée et 5mL d'acétone sont ajoutés et les insolubles sont filtrés sur célite, lavés à l'éther diéthylique et le filtrat est évaporé sous pression réduite. Le solide jaune obtenu est lavé au pentane puis évaporé à nouveau pour donner le composé désiré (4,9g).

Rendement : quantitatif

Aspect : solide jaune

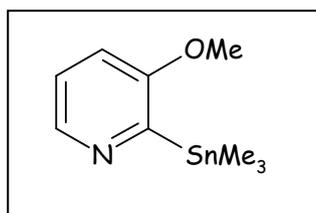
Point de fusion : 90-93°C

δ_H (CDCl₃, 400MHz) 8.73 (1H, d, ³J=4.8 Hz, H6), 7.49 (2H, m, H3-H4), 7.13 (1H, dt, ³J=4.8 Hz, ⁴J=1.5 Hz, H5), 0,34 (9H, s, ²J_{Sn-H}=54/56 Hz, SnMe₃).

δ_C (CDCl₃, 100MHz) 173.5 (C2), 150.5 (³J_{Sn-C}=65 Hz, C6), 133.6 (³J_{Sn-C}=34 Hz, C4), 131.6 (³J_{Sn-C}=85/88 Hz, C3), 122.3 (C5), -9.5 (¹J_{Sn-C}=335/351 Hz, CH₃).

IS-MS : 195.0, 197.0, 199.0 [M-3Me]⁺; 163.0, 165.0, 167.0 [SnMe₃]⁺.

IR ν (cm⁻¹) 3155, 1557, 752 (pyridine), 2988, 2898 (alkyl).



3-méthoxy-2-triméthylstannyl-pyridine (62)

MW : 273,02 g.mol⁻¹

C₉H₁₅NOSn

Sous atmosphère d'argon, à une suspension de sodium (1,3g, 5,6mmol, 4eq) dans la DME distillée (20mL) refroidie à -20°C est ajoutée au goutte à goutte une solution de chlorure de triméthylétain (2,6g, 28mmol, 2eq) dans la DME distillée (10mL). Le mélange est agité une nuit à -20°C sous argon. La solution verte obtenue est cannulée dans un ballon propre et sec, sous argon. Une solution 2-bromo-3-méthoxypyridine (2,6g, 14mmol) dans la DME distillée (10mL) est alors ajoutée lentement sans que la température du milieu réactionnel ne dépasse -15°C. Le mélange est agité 2h à -20°C. Après retour à température ambiante, 10mL d'une solution de KF saturé et 10mL d'acétone p.a. sont ajoutés et la solution est agitée vigoureusement pendant 1h. Le précipité formé est filtré sur cellite et le filtrat est récupéré puis évaporé. Le solide blanc récupéré est lavé au pentane pour donner quantitativement le composé désiré.

Rendement : quantitatif

Aspect : solide blanc

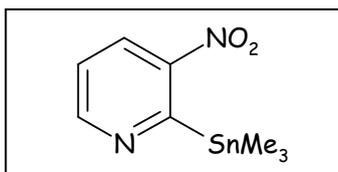
Point de fusion : 86-90°C

δ_H (CDCl₃, 250MHz) 8.38 (1H, dd, ³J=4.8Hz, ⁴J=1.2Hz, H6), 7.13 (1H, dd, ³J=4.8Hz, ³J=8.4Hz, H5), 7.00 (1H, dd, ³J=8.4Hz, ⁴J=1.2Hz, H4), 3.80 (3H, s, OMe), 0.33 (9H, s, ²J_{Sn-H} = 54,3/56,5 Hz, SnMe₃).

δ_C (CDCl₃, 62,5MHz) 163.7 (C2), 160.9 (C3), 143.5 (³J_{Sn-C}=68 Hz, C6), 122.8 (⁴J_{Sn-C}=11 Hz, C5), 114.4 (³J_{Sn-C}=18 Hz, C4), 55.5 (OMe), -9.0 (¹J_{Sn-C}=340/356 Hz, SnMe₃).

IS-MS : 274.0 [M+H]⁺, 258.0 [M-CH₃]⁺.

IR ν (cm⁻¹) 1404, 1192, 793 (pyridine), 1267 (OMe).



3-nitro-2-triméthylstannylpyridine (63)

MW : 287,99 g.mol⁻¹

C₈H₁₂N₂O₂Sn

Sous atmosphère d'argon, à une suspension de sodium (920mg, 40mmol, 4eq) dans la DME distillée (20mL) refroidie à -20°C est ajoutée au goutte à goutte une solution de chlorure de triméthylétain (4g, 20mmol, 2eq) dans la DME distillée (7mL). Le mélange est agité une nuit à -20°C sous argon. La solution grise obtenue est canulée dans un ballon propre et sec, sous argon. Une solution 2-chloro-6-méthoxypyridine (1,6g, 10mmol) dans la DME distillée (8mL) est alors ajoutée lentement sans que la température du milieu réactionnel ne dépasse -15°C. Le mélange est agité 2h à -20°C. Après retour à température ambiante, 10mL d'une solution de KF saturé et 10mL d'acétone p.a. sont ajoutés et la solution est agitée vigoureusement pendant 1h. Le précipité formé est filtré sur büchner et le filtrat est récupéré puis évaporé. Après un lavage au pentane et à l'éther, le composé est obtenu (2,8g).

Rendement : quantitatif

Aspect : solide jaune

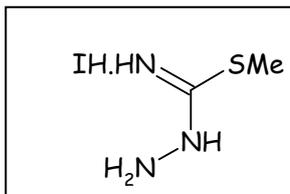
Point de fusion : 78-80°C

δ_H (CDCl₃, 400MHz) 8.64 (1H, dd, ³J=4.5Hz, ⁴J=1.2Hz, H6), 8.24 (1H, dd, ³J=8.0Hz, ⁴J=1.2Hz, H4), 7.49 (1H, dd, ³J=4.5Hz, ³J=8.0Hz, H5), 0.49 (9H, s, ²J_{Sn-H}=54/56Hz, SnMe₃).

δ_C (CDCl₃, 100MHz) 152.4 (³J_{Sn-C}=68Hz, C6), 144.7 (Cquat), 143.5 (Cquat), 134.2 (³J_{Sn-C}=18Hz, C4), 122.9 (⁴J_{Sn-C}=11Hz, C5), -1.5 (¹J_{Sn-C}=356/368Hz, SnMe₃).

IS-MS : 163.0 [SnMe₃]⁺.

IR ν (cm⁻¹) 3047 (alkyl), 1629 (C=C, C=N), 1564, 1413 (NO₂).



Iodohydrate de S-méthylthiosemicarbazide (64)

MW : 233,08 g.mol⁻¹

C₂H₈IN₃S

A une solution de thiosemicarbazide commercial (60g, 0,66mol) dans l'éthanol absolu (500mL) sous argon, est ajouté l'iodométhane (41mL, 0,66mol, 1eq). Le mélange est agité à reflux pendant 2h. Après retour à température ambiante, le mélange est refroidi une nuit au réfrigérateur. Le solide formé est filtré sur Büchner, rincé à l'éthanol et séché sous vide en présence de P₂O₅ pour donner le produit.

Rendement : 74%

Aspect : solide beige

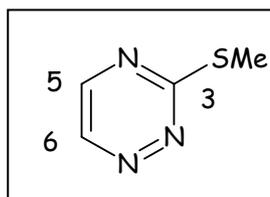
Point de fusion : 134°C (Lit. 138°C)

δ_H (DMSO-d₆, 250MHz) 8.97 (3H, br s, NH), 2.64 (3H, s, CH₃).

δ_C (DMSO-d₆, 62.5MHz) 167.7 (C=N), 13.3 (CH₃).

IS-MS : 106.0 [M-HI+H].

IR ν (cm⁻¹) 3022, 1210 (amine), 2402, 762 (SMe).



3-méthylsulfanyl-[1,2,4]-triazine (65)

MW : 127,17 g.mol⁻¹

CAS : 28735-21-9

A une solution d'iodohydrate de S-méthylthiosemicarbazide (5g, 21mmol) dans l'eau glacée (30mL) est additionnée une solution de glyoxal 40% (1,2mL, 25,8mmol, 1,2eq) et de carbonate de sodium (2,5g, 23mmol, 1,1eq) dans l'eau glacée (55mL). Le mélange est agité pendant 5h à 5°C et, après retour à température ambiante, est extraite au chloroforme (3 x 100mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium anhydre puis concentrées sous pression réduite. L'huile jaune obtenue cristallise sous vide et correspond au produit désiré(2,45g).

Rendement : 91%

Aspect : solide jaune

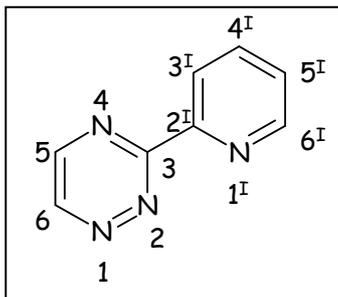
Point de fusion : 29-30°C

δ_H (CDCl₃, 250MHz) 8.94 (1H, d, ³J=2.3Hz, H6), 8.38 (1H, d, ³J=2.3Hz, H5), 2.68 (3H, s, SMe) ;

δ_C (CDCl₃, 62.5MHz) 177.6 (C3), 148.2 (C5), 145.3 (C6), 13.8 (SMe).

IS-MS : 127.0 [M+H]⁺.

IR ν (cm⁻¹) 2360, 758 (SMe), 1540, 1373, 1032 (triazine).



3-(pyridin-2-yl)-1,2,4-triazine (66)

MW : 158.16 g.mol⁻¹

C₈H₆N₄

CAS : 30091-53-3

Sous atmosphère d'argon, à la 3-méthylsulfanyl-[1,2,4]-triazine (150mg, 1.18mmol) dans le toluène distillée (12mL) sont ajoutés le bromure de cuivre (I) complexé au sulfure de diméthyle (534mg, 2.6mmol, 2.2eq), et la 2-triméthylstannyl-pyridine (628mg, 2.6mmol, 2.2eq). Après dégazage du milieu, le palladium tétrakis(triphénylphosphine) (68mg, 0,06mmol, 5%mol) est ajouté et le mélange est alors chauffé à reflux sous vive agitation pendant 48h. Après retour à température ambiante, une solution aqueuse (5mL) d'éthylènediaminetétraacétate de sodium (Na₄EDTA, 1,2g) et de chlorure de lithium (1,1g) et du THF p.a. (5mL) sont versées dans le milieu et le mélange est chauffé à reflux, à l'air, sous vive agitation pendant 3h. Après retour à température ambiante, les insolubles sont filtrés sur célite et rincés avec du CH₂Cl₂. Le filtrat est lavé avec une solution aqueuse (3 x 20mL) de Na₄EDTA (3 x 4,8g) et de LiCl (3 x 4,4g). Les phases aqueuses sont réunies, extraites au CH₂Cl₂ (3 x 20mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ anhydre et évaporées sous pression réduite. Le résidu brut obtenu est purifié sur une première colonne de silice (AcOEt/MeOH 9:1 + 1% de NEt₃) pour donner le composé désiré (40mg).

Rendement : 21%

Aspect : solide jaune

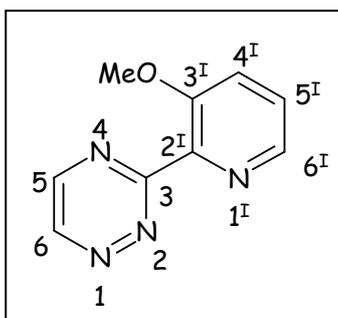
Point de fusion : 83-85°C

δ_H (CDCl₃, 250MHz) : 9.31 (1H, d, ³J=2.3Hz, H6), 8.90 (1H, dd, ³J=4.7Hz, ⁴J=1.1Hz, H6^I), 8.84 (1H, d, ³J=2.3Hz, H5), 8.69 (1H, d, ³J=7.8Hz, H3^I), 7.95 (1H, dt, ³J=7.7Hz, ⁴J=1.1Hz, H4^I), 7.49 (1H, dd, ³J=7.8Hz, ³J=4.7Hz, H4^I).

δ_C (CDCl₃, 62,5MHz) : 163.5 (C3), 152.4 (C2^I), 150.6 (C6^I), 149.5 (C5), 148.8 (C6), 137.4 (C4^I), 126.0 (C3), 124.1 (C5^I).

IS-MS : [M+H]⁺ 159.0

IR ν (cm^{-1}) 3057, 3008 (C-H triazine, pyridine), 1611, 1585 (C=C, C=N pyridine), 1561, 1521, 1438, 1401 (C=C, C=N triazine), 1149, 1117 (C-H triazine).



3-(3-méthoxypyridin-2-yl)-1,2,4-triazine (67)

MW : 188.19 g.mol⁻¹

C₉H₈N₄O

Sous atmosphère d'argon, à la 3-méthylsulfanyl-[1,2,4]-triazine (100mg, 0,8mmol) dans le toluène distillé (4 mL) sont ajoutés le bromure de cuivre (I) complexé au sulfure de diméthyle (350mg, 1,7mmol, 2,2eq), et la 3-méthoxy-2-triméthylstannyl-pyridine (470mg, 1,7mmol, 2,2eq). Après dégazage du milieu, le palladium tétrakis(triphénylphosphine) (90mg, 0,08mmol, 10% mol) est ajouté et le mélange est alors chauffé à reflux pendant 48h. Après retour à température ambiante, une solution aqueuse (5mL) d'éthylènediaminetétraacétate de sodium (Na₄EDTA, 1,2g) et de chlorure de lithium (1,1g) et du THF p.a. (5mL) sont versées dans le milieu et le mélange est chauffé à reflux, à l'air, sous vive agitation pendant 3h. Après retour à température ambiante, les insolubles sont filtrés sur célite et rincés avec du CH₂Cl₂. Le filtrat est lavé avec une solution aqueuse (3 x 20mL) de Na₄EDTA (3 x 4,8g) et de LiCl (3 x 4,4g). Les phases aqueuses sont réunies, extraites au CH₂Cl₂ (3 x 20mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ anhydre et évaporées sous pression réduite. Le résidu brut obtenu est purifié sur colonne de silice (AcOEt/MeOH 95:5 + 0,1% de NEt₃) pour donner le composé désiré.

Rendement : 55%

Aspect : solide jaune

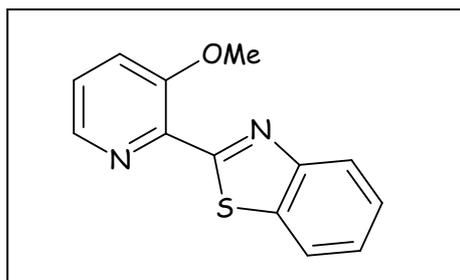
Point de fusion : 82-83°C

δ_H (CDCl₃, 250MHz) : 9.30 (1H, d, ³J=2.3Hz, H6), 8.81 (1H, d, ³J=2.3Hz, H5), 8.44 (1H, dd, ³J=3.0Hz, ⁴J=2.8Hz, H6^I), 7.46 (2H, dd, ³J=3.0Hz, ⁴J=2.8Hz, H4^I, H5^I), 3.92 (3H, s, OMe).

δ_C (CDCl₃, 62,5MHz) : 164.5 (C3), 155.1 (C2^I), 148.9 (C5), 148.1 (C6), 143.4 (C3^I), 141.8 (C6^I), 126.0 (C4^I), 119.8 (C5^I), 56.1 (OMe).

IS-MS : 189.0 [M+H]⁺.

IR v (cm⁻¹) 1524, 1468, 1280, 1095, 804.



2-(3-méthoxypyridin-2-yl)-1,3-benzothiazole (68)

MW : 242,05 g.mol⁻¹

C₁₃H₁₀N₂OS

Sous atmosphère d'argon, le 2-méthylthio-1,3-benzothiazole (100mg, 0,6mmol), le bromure de cuivre (I) complexé au sulfure de diméthyle (247mg, 1,2 mmol, 2,2eq), et la 3-méthoxy-2-triméthylstannyl-pyridine (330mg, 1,2mmol, 2,2eq) sont mis en suspension dans la DME distillée et dégazée. Après 10 min d'agitation sous argon, le palladium tétrakis(triphénylphosphine) (63mg, 0,06mmol, 10%mol) est ajouté et le mélange est alors chauffé à reflux sous vive agitation pendant 48h. Après retour à température ambiante, une solution aqueuse (5mL) d'éthylènediaminetétraacétate de sodium (Na₄EDTA, 1,2g) et de chlorure de lithium (1,1g) et du THF p.a. (5mL) sont versées dans le milieu et le mélange est chauffé à reflux, à l'air, sous vive agitation pendant 3h. Après retour à température ambiante, les insolubles sont filtrés sur célite et rincés avec de l'acétate d'éthyle. Le filtrat est lavé avec une solution aqueuse (3 x 20mL) de Na₄EDTA (3 x 4,8g) et de LiCl (3 x 4,4g). Les phases aqueuses sont réunies, extraites avec une solution d'acétate d'éthyle et de THF (9:1) (3 x 20mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ anhydre et évaporées sous pression réduite. Le résidu brut obtenu est purifié sur colonne de silice (AcOEt/EP 9:1 + 1% de NEt₃) pour donner le composé souhaité (52mg).

Rendement : 38%

Aspect : solide blanc orangé

Point de fusion : 127-128°C

δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 8.43 (1H, dd, ³J=4.3Hz, ⁴J=1.3Hz, H13), 8.23 (1H, d, ³J=8.0Hz, H4), 7.96 (1H, d, ³J=8.0Hz, H7), 7.45 (4H, m, H5, H6, H11, H12), 4.09 (3H, s, OMe).

δ_C (CDCl₃, 100 MHz) 165.4 (C2), 154.2 (C10), 153.8 (C8a), 141.8 (C13), 140.0 (C9), 135.8 (C8b), 125.8 (C12), 125.4, 125.3 (C5, C6), 124.2 (C4), 121.2 (C7), 119.8 (C11), 56.1 (OMe).

IS-MS : 243.0 [M+H]⁺, 265.0 [M+Na]⁺.

IR v (cm⁻¹) 3053, 1573, 1497 (pyridyle), 1511 (phenyle), 1249, 1134, 1016 (C-O-C).

IV) Protonation et Complexation

1°) Appareillages utilisés

a) Spectrophotomètre UV-Visible

Les solutions à analyser sont versées dans des cellules en quartz à 2 faces QS HELMA de trajet optique 1 cm, maintenues à température ambiante, soit 21°C.

En inactif, un spectrophotomètre UV-visible VARIAN Cary 500 à double faisceau a été utilisé. Le logiciel de traitement est Carywin UV scan Application 3.00(182).

En actif, un spectrophotomètre UV-visible-proche IR SHIMADZU UV3101PC N2 à double faisceau a été utilisé. Il est installé directement en boîte-à-gants (sans fibres optiques). Le logiciel de traitement est UV-PC.

b) ICP-AES

Les solutions mères de chlorures de lanthanides ont été dosées pour chaque cation étudié par un appareil ICP-AES (Inductively Coupled Plasma – Atomic Emission Spectroscopy) de type JOBIN YVON 2000S. L'appareil est équipé d'un passeur d'échantillons et du logiciel d'analyse ICP JY V5.1.

La solution à doser est aspirée à l'aide d'une pompe péristaltique. Un gaz plasmagène, généralement de l'argon, est injecté parallèlement au liquide de façon à produire un spray en sortie de nébuliseur. Ce mélange est envoyé vers le plasma constitué d'argon et dont la température est voisine de 10000K. L'échantillon est alors ionisé et les atomes sont excités au centre du plasma. Le retour à l'état fondamental se fait par émission de photons de longueurs d'ondes caractéristiques de l'élément. Un système optique composé d'un réseau de capteur CCD permet de récupérer la longueur d'onde choisie pour doser l'élément. L'intensité lumineuse détectée permet de remonter à la concentration. Un étalonnage est indispensable avant chaque analyse. Typiquement, 5 points sont utilisés à 0, 1, 2, 5 et 10 mg.L⁻¹ pour déterminer l'équation de la droite d'étalonnage.

L'avantage de l'ICP est sa capacité à doser un mélange de plusieurs éléments si les longueurs d'ondes de ses derniers n'interfèrent pas entre elles. Une calibration et un réglage préalable des longueurs d'ondes sont nécessaires.

Une méthode propre à chaque cation métallique est définie dans le logiciel en se basant sur la raie d'émission la plus intense de l'élément considéré. La procédure pour la création d'une méthode consiste à analyser un échantillon d'une solution étalon de l'élément et à optimiser les paramètres suivants :

- la recherche de pic pour déterminer « l'offset » (écart entre la valeur théorique d'émission et la valeur mesurée de la longueur d'onde de la raie),
- l'optimisation de la haute tension pour régler la tension du photomultiplicateur en fonction de l'intensité reçue.

La gamme de sensibilité de l'appareil pour les cations considérés est 0 - 100 mg.L⁻¹. Les étalons utilisés contiennent 1 ou 10 mg.L⁻¹ d'élément à doser dans 2% d'acide nitrique en volume. Les solutions analysées sont diluées dans l'acide nitrique 0,3M.

c) Densimètre

Le densimètre utilisé pour déterminer la densité des solutions mères de cations et de ligands est un DMA48 de marque Anton Paar. L'échantillon à analyser (environ 0,8 mL) est introduit par le biais d'une seringue dans le tube en U oscillant et est porté à la température de mesure choisie (soit 21°C). La présence de deux thermomètres de platine Pt 100 assure une précision de température de 0,01°C. La mesure de la densité accessible entre 0 et 3 g.cm⁻³ est précise à 10⁻⁵ g.cm⁻³. Après chaque analyse, le tube du densimètre est soigneusement lavé à l'éthanol absolu et séché à l'air. Le densimètre est à nouveau utilisable lorsque la densité de l'air à 20°C est mesurée à 0,0012 g.cm⁻³.

2°) Mode opératoire pour la détermination des constantes de protonation et de complexation

a) Solutions mères des ligands

Une solution mère de chaque ligand, de concentration 5.10⁻² mol.L⁻¹ dans le méthanol, est préparée par dissolution de y mg du ligand dans 5mL de méthanol. Une dilution est ensuite réalisée pour obtenir 10mL de solution à 5.10⁻⁴ mol.L⁻¹.

b) Solutions mères des lanthanides

Une solution mère de chlorure de lanthanide de concentration 0,1M dans l'eau est préparée pour chaque lanthanide par dissolution d'une masse m de LnCl₃, 6 ou 7 H₂O dans 100mL d'eau ultrapure. Cette solution est ensuite diluée 10 et 100 fois dans l'eau ultrapure afin de disposer de trois solutions de concentrations 10⁻¹, 10⁻² et 10⁻³ M en [Ln³⁺].

Les solutions sont dosées par ICP-AES en analysant 1 dilution de chaque solution. Dans le but d'arriver dans la gamme des étalons de l'appareil (0 à 20 mg.L⁻¹), des dilutions respectivement de 1000, 100 et 10 des solutions à 10⁻¹, 10⁻² et 10⁻³ M sont réalisées. Ainsi, 3 solutions de même concentration sont obtenues.

c) Solution mère d'américium(III)

De l'oxyde d'américium AmO_2 (30mg, 0,124mmol) est dissous dans 5mL d'acide nitrique 4M, sous agitation, pendant une nuit. La purification est réalisée sur colonne échangeuse d'ion de type A 6 50W x 4 (200,00 mesh) de marque Bio Rad et permet de purifier l'ion Am^{3+} des impuretés présentes dans la solution dissoute. La résine est préalablement rincée plusieurs fois avec l'acide nitrique à 0,1M (50mL). Le pH de la solution de nitrate d'américium est ajusté à 1,02 en ajoutant environ 3mL de soude à 8M. La solution d'américium est passée sur la colonne pour fixer l'ion. La résine est rincée avec 15mL d'acide nitrique à 0,1M. L'américium est élué avec un débit très faible par 3 passages successifs de 5mL d'acide nitrique à 5M en vérifiant par un contrôle radiologique à la babyline qu'il ne reste plus rien sur la colonne. L'éluat est réparti dans 3 tubes de 15mL et 5mL de soude 8M sont ajoutés dans chaque tube. Après centrifugation, un précipité orange saumoné est obtenu. Il est lavé 3 fois avec de l'eau et repris dans 600 μL d'acide chlorhydrique à 0,1M et 100 μL d'acide chlorhydrique à 1M. Le pH est ajusté à 3,5 avec quelques microlitres de solution de NH_4OH à 0,1M.

La concentration de la solution mère de chlorure d'américium est dosée par spectrométrie alpha et gamma et une vérification qualitative par spectrophotométrie UV-visible est effectuée à la longueur d'onde de 503nm. Une solution de chlorure d'américium à $5 \cdot 10^{-4}\text{M}$ est alors préparée.

d) Solutions mères d'acide chlorhydrique

Cinq solutions d'acide chlorhydrique de concentration décroissante (5M ; 3M ; 1M; 10^{-2}M ; 10^{-4}M) ont été préparées dans le but de réaliser une gamme de pH. Les densités ont été mesurées à l'aide du densimètre. L'acidité a été déterminée par dosage potentiométrique à la soude 0,1M avec un titrateur automatique pour les solutions supérieures à 10^{-2}M et par mesure de pH pour la solution à 10^{-4}M .

e) Solutions complexes en milieu méthanol/eau

➤ En inactif :

Plusieurs solutions avec des quantités croissantes d'acide chlorhydrique ou de solution de LnCl_3 , pour une quantité fixe de ligand, dans une solution $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (75:25) ont été préparées en suivant le protocole décrit par M. Miguiritchian⁹⁸.

Dans une fiole jaugée, sont ajoutés successivement :

- 500 μL de solution mère de ligand à $5 \cdot 10^{-4} \text{mol.L}^{-1}$,

- x μL de solution de chlorure de cation,

- (2500-x) μ L d'eau distillée,
- du méthanol jusqu'au trait de jauge.

Tous les ajouts ont été pesés précisément et les volumes sont corrigés grâce aux mesures de densité. La correction des volumes ajoutés permet d'obtenir une plus grande précision sur les valeurs des concentrations et de tenir compte de la contraction volumique entre le méthanol et l'eau. Chaque solution est analysée par spectrophotométrie UV-visible.

➤ En actif en boîte à gants :

Plusieurs solutions avec des quantités croissantes de ligand, pour une quantité fixe de solution d' AmCl_3 , ont été préparées avec le protocole suivant.

Dans un tube jaugé, sont ajoutés successivement :

- x μ L de solution mère de ligand à des concentrations entre 10^{-2} et $5 \cdot 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$,
- 250 μ L d'eau distillée,
- (3750-x) μ L de méthanol,
- 1000 μ L de solution de chlorure d'américium ajouté

Tous les ajouts, jusqu'au méthanol ont été pesés précisément et les volumes sont corrigés grâce aux mesures de densité. Chaque solution est analysée par spectrophotométrie UV-visible en actif.

3°) Hyperquad

Le traitement mathématique est réalisé avec le logiciel Hyperquad. Sur la figure suivante, une impression écran d'Hyperquad présente le diagramme de spéciation ainsi que les absorbances molaires des espèces qui ont permis le calcul²⁸.

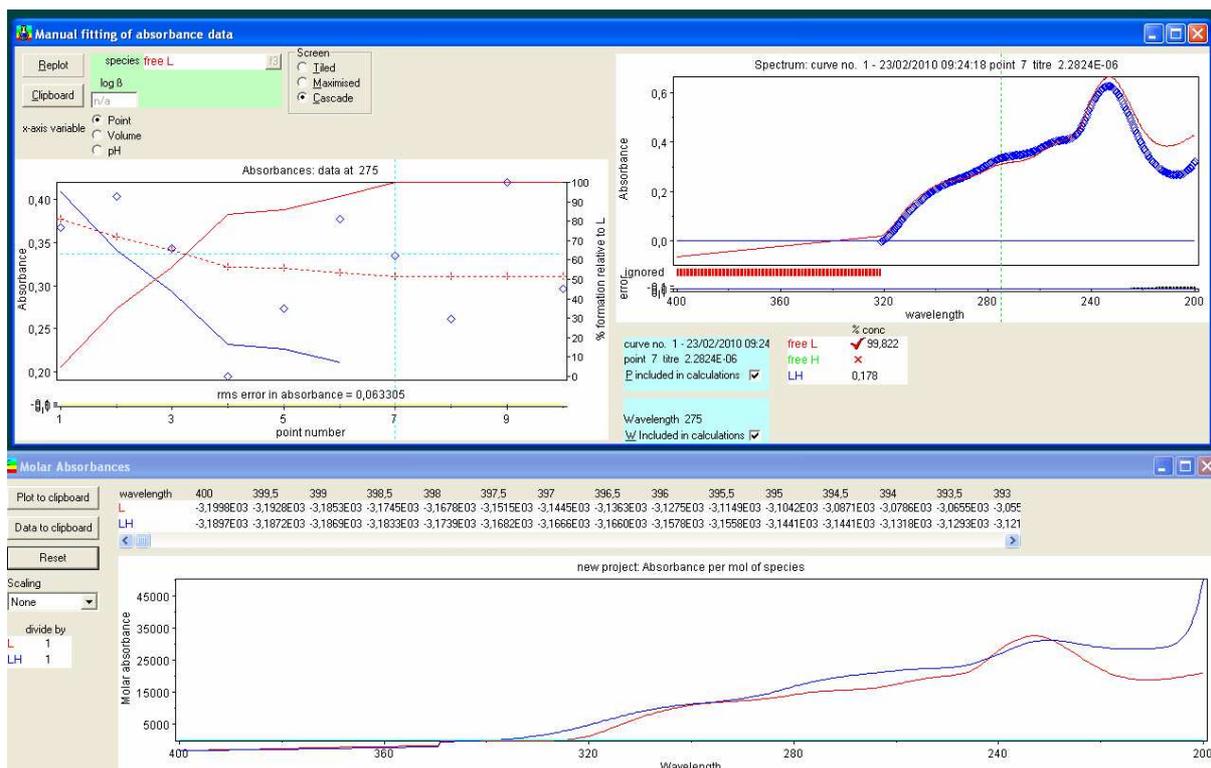


Figure 57 : Impression d'écran Hyperquad

V) Séparation actinides (III)/lanthanides (III)

1°) Appareillages utilisés

a) Spectromètre alpha

Le spectromètre alpha utilisé pour déterminer l'activité des solutions d'américium-241 et de curium-244 est de marque CANBERRA. Il est composé d'un détecteur au silicium à jonction implantée et passivée. Ces détecteurs minces à haut pouvoir de résolution sont utilisés car les particules alpha possèdent une très faible pénétration dans la matière. Le détecteur est formé par la juxtaposition d'un semi-conducteur de type P avec un semi-conducteur de type N. La particule ionisante émise par l'échantillon analysé apporte de l'énergie aux électrons du milieu en accroissant temporairement la population des porteurs de charge mobiles responsables de la conduction. Un circuit extérieur relié à une résistance impose un champ électrique qui permet de collecter l'accumulation de charge et de mesurer ainsi l'impulsion électrique résultante, proportionnelle à l'activité de l'échantillon à analyser. Le signal recueilli est amplifié et envoyé à un ordinateur qui reconstruit le spectre selon l'amplitude du signal.

L'étalonnage en énergie est réalisé grâce à une source étalon alpha de ^{241}Am et de ^{244}Cm . L'étalonnage en efficacité est effectué grâce à une source étalon monoélémentaire

d'américium-241 dans la géométrie utilisée pour le comptage des échantillons correspondant à nos solutions.

b) Spectromètre gamma

Le spectromètre gamma utilisé pour le dosage des solutions d'américium-241 et d'euporium-152 est de marque CANBERRA. L'appareil est constitué d'un détecteur au germanium pur, coaxial type P dont l'efficacité relative est de 20%.

Le principe de la détection des photons γ est le suivant : un photon cède une partie ou la totalité de son énergie à un ou plusieurs électrons du germanium du détecteur. Les électrons vont créer des lacunes électroniques dans le semi-conducteur dont la quantité est proportionnelle à l'énergie cédée par le photon γ . Les charges alors créées sont rapidement collectées sur une capacité qui se décharge au travers d'une résistance. La tension aux bornes de celle-ci produit une impulsion dont l'intégrale est proportionnelle à l'énergie initiale du photon γ . Afin d'obtenir une bonne résolution en énergie, les semi-conducteurs au germanium sont refroidis à l'azote liquide.

La calibration du spectromètre en énergie est réalisée grâce à une solution multi-élémentaire, mélange de dix radioéléments provenant de CERCA LEA, permettant de couvrir la gamme 50 à 1500keV. La calibration en efficacité est réalisée à partir de la même source étalon CERCA LEA, diluée et conditionnée dans une géométrie comparable à celle que nous avons utilisée pour déterminer l'activité des solutions.

Les échantillons à analyser sont préparés sous sorbonne active dans des tubes NALGENE de 2ml contenant 500 μ L de solution.

c) pH-mètres et titroprocesseurs

La mesure de l'acidité des phases aqueuses a été effectuée par pH-métrie ou par dosage selon la gamme considérée.

L'appareil utilisé, en actif en boîte à gants est un METROHM 808 Titrande avec des électrodes en verre combinées Ag/AgCl METROHM. Les tampons de calibration utilisés dans l'eau sont à pH = 7 et pH = 4. Le dosage est effectué par NaOH à 0,1mol.L⁻¹.

En inactif, l'appareil utilisé est un METROHM 716 DMS Titrino avec des électrodes en verre combinées Ag/AgCl METROHM. Les tampons de calibration utilisés dans l'eau sont à pH = 7 et pH = 4. Le dosage est effectué par NaOH à 0,1mol.L⁻¹.

2°) Modes opératoires pour l'extraction liquide-liquide

a) Préparation des phases aqueuses

Les phases aqueuses dopées sont préparées à partir des solutions mères d'Eu-152, d'Am-241 et de Cm-244 par dilution dans HNO₃. Les volumes des radionucléides introduits sont calculés pour obtenir une concentration d'activité d'environ 8000 kBq/L pour chacun des trois radioéléments.

b) Extraction liquide-liquide

En boîte à gants, dans un microtube EPPENDORF de 2 mL, x µL de phase aqueuse contenant les radioéléments Eu-152 et Am-241, en traces dans l'acide nitrique, sont mis en contact avec x µL de phase organique constituée de l'extractant dilué dans le solvant. Après agitation pendant 1h à l'aide d'un agitateur vortex IKA de type Vibrax VXR, muni d'un porte-tubes, thermostaté à la température souhaitée, puis centrifugation pendant 3 min, y µL de chaque phase sont prélevés, dilués ou non dans 560 µL de solvant pour la phase organique ou d'acide nitrique 1M pour la phase aqueuse (x = 700µL et y = 600µL si pas de dilution avant mesure radiométrique; x = 200µL et y = 40µL si dilution avant mesure radiométrique) pour analyses radiométriques.

c) Extraction en milieu synergique

En boîte à gants, dans un microtube EPPENDORF de 2 mL, 700µL de phase aqueuse contenant les radioéléments Eu-152 et Am-241, en traces dans l'acide nitrique, sont mis en contact avec 700µL de phase organique constituée de l'extractant et de l'échangeur cationique : l'acide α-bromocabrique dilué à 1M dans le solvant. Après agitation pendant 1h à l'aide d'un agitateur vortex IKA de type Vibrax VXR, muni d'un porte-tubes, thermostaté à la température souhaitée, puis centrifugation pendant 3 min, 600µL de chaque phase sont prélevés pour analyses radiométriques.

d) « Désextraction sélective »

En boîte à gants, dans un microtube EPPENDORF de 2 mL, 700µL de phase aqueuse contenant la molécule complexante et les radioéléments Eu-152, Am-241 et Cm-244, en traces dans l'acide nitrique, sont mis en contact avec 700µL de phase organique constituée de l'extractant dilué dans le solvant. Après agitation pendant 1h à l'aide d'un agitateur vortex IKA de type Vibrax VXR, muni d'un porte-tubes, thermostaté à la température souhaitée, puis

centrifugation pendant 3 min, 600µL de chaque phase sont prélevés pour analyses radiométriques.

e) Analyses gamma

Après transfert sous sorbonne active, pour une analyse gamma, 500 µL de chacune des phases sont prélevés et conditionnés dans un double flaconnage approprié au comptage gamma, à savoir un tube de 2 mL, à bouchon vissé avec joint Téflon (NALGENE) dans un tube de 5 mL à bouchon vissé (polypropylène).

Les échantillons sont analysés par spectrométrie gamma. Le temps de comptage varie de 5 min pour les échantillons les plus concentrés à 10 h pour les échantillons contenant l'activité la plus faible. Le nombre de coups est déterminé par intégration sur un intervalle de ± 2 keV autour de l'énergie d'émission de chaque radioélément.

Les raies utilisées pour la détermination de l'activité des radioéléments sont celles à 121,78 ; 244,70 ; 344,28 ; 778,90 ; 964,13 ; 1085,91 ; 1112,12 et 1408,01 keV pour l'euporium-152 et celle à 59,54 keV pour l'américium-241.

f) Analyses alpha

Après transfert sous sorbonne active, pour une analyse alpha, les échantillons sont préparés par dépôt de 10 µL d'une solution diluée de la solution à analyser sur des disques en inox. Le dépôt s'effectue par calcination progressive au moyen de deux épiradiateurs. Les disques sont ensuite comptés dans une chambre à vide de géométrie fixée.

g) Acidité des solutions

Les solutions organiques n'étant pas pré-équilibrées avant leur mise en contact avec les solutions aqueuses (pour éviter de solubiliser une partie du ligand en phase aqueuse et ainsi fausser les concentrations), l'acidité de la solution aqueuse d'extraction est vérifiée après la mise à l'équilibre des phases, par dosage acido-basique avec une solution de soude à 0,1M ou bien par mesure du pH de la solution aqueuse.

h) Bilan d'extraction

Un bilan de l'activité des deux phases est réalisé après comptage selon l'équation suivante :

$$Ecart = \frac{[M]_{init} - ([M]_{aq} + [M]_{org})}{[M]_{init}} \times 100$$

Équation 9

Des bilans inférieurs de plus ou moins 10% garantissent la réussite de l'extraction.

3°) Exemple de tableau de bilan

Dés extraction sélective Am(III)/Eu(III) par la BTP-4Me

- Phase aqueuse : $0 \text{ M} \leq [\text{BPBT}] \leq 0,1 \text{ M}$, $[\text{HNO}_3] = 1 \text{ M}$ dopée en ^{241}Am et en ^{152}Eu
- Phase organique : $[\text{TODGA}] = 0,5 \text{ M}$ dans le TPH

	$[\text{HNO}_3]_{ini}$ (mol/L)	1,01	1,01	1,01	1,01
activité Eu (KBq/L)	initiale	7877	7877	7877	7877
	phase organique	6790	7180	7090	7040
	phase aqueuse	690	510	660	810
	bilan	7480	7690	7750	7850
	écart (%)	5,0	2,4	1,6	0,3
activité Am (KBq/L)	initiale	11920	11920	11920	11920
	phase organique	6730	7390	5760	2930
	phase aqueuse	5450	4550	6010	8650
	bilan	12180	11940	11770	11580
	écart (%)	-2,2	-0,2	1,3	2,9

Extraction :
(spectro gamma)

$[\text{BTP}]_{ini}$ (mol/L)	0,00	0,01	0,05	0,10
$[\text{HNO}_3]_{\acute{e}q}$ (mol/L)	1,00	1,00	1,00	0,96
D Am	6,0	5,4	1,0	0,3
D Eu	57,3	65,8	51,1	31,5
F.S. Am/Eu	0,105	0,082	0,019	0,011

Tableau 34 : Tableau récapitulatif de la dés extraction d'Am(III) et d'Eu(III) par la BTP-4M

Références Bibliographiques

- 1 Durret, L.F.; Capus, G. *Revue Générale Nucléaire*, **1998**, 4, 38-57.
- 2 Schapira, J.P. *Les déchets nucléaires – Un dossier scientifique* ; Turlay, R., Ed.; Les Editions de Physique, **1997**, 3-24.
- 3 Bouquin, B. « Déchets radioactifs, des solutions en progrès continu », *Les clés du CEA*, **Hiver 2005-2006**, 94,13-42.
- 4 « Loi n°91-1381 du 30 décembre 1991 relative aux recherches sur la gestion des déchets radioactifs », *J. O. R. F.*, **1^{er} Janvier 1992**.
- 5 C.N.E. des recherches sur la gestion des déchets radioactifs, *Rapport global d'évaluation des recherches conduites dans le cadre de la loi du 30 décembre 1991*, **13 Janvier 2006**, 38p.
- 6 « Loi n°2006-739 du 28 juin 2006 relative à la gestion durables des matières et déchets radioactifs », *J. O. R. F.*, **29 Juin 2006**.
- 7 Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 3533-3539.
- 8 Kolarik, Z.; Müllich, U.; Gasner, F. Selective Extraction of Am(III) over Eu(III) by 2,6-ditriazol-and 2,6-ditriazinylpyridines, *Solv. Extr. Ion Exch.*, **1999**, 17, 22-23.
- 9 Hill, C.; Guillaneux, D.; Berthon, L.; Madic, C. Sanex BTP-process development studies *J. Nuc. Sci. Technol.*, **2002**, 3, 309-312.
- 10 a) Schulz, W. W.; Penneman, R. A. *The chemistry and physics of actinide elements*, Katz, J. J.; Seaborg, G. T.; Morss, L. R. Eds.; Chapman et Hall, vol. 2, 887-961. b) Nash, L. K.; Madic, C.; Mathur, J. N.; Lacquement, J. Actinide Separation sciences and technology, in *The chemistry of Actinide and the Transactinide Element*, 4, 3rd Ed. L. R. Morss; N. M. Edelstein, J. Fuger, J. J. Katz, Dordrecht : Springer, 2622-2798.
- 11 Zaetta, A. « Les recherches pour la gestion des déchets nucléaires – Les résultats d'aujourd'hui, les solutions de demain ... », *Clés n°46*, **2002**, ISSN 0298-9248, 34-39.
- 12 Trémillon, B. *Electrochimie analytique et réactions en solution* ; Masson, Ed. : Paris, **1993**, vol. 1, 139-185.
- 13 Cuninghame, J. G.; Scargill, P.; Willis, H. H. *AERE C/M 215*, **1954**.
- 14 Blake, C. A.; Coleman, C. F.; Brown, K. B.; Base, C. F.; White J. C.; 2nd U.N. *International Conference Peaceful Uses Atomic Energy*, Genève, **1958**, 289.
- 15 Siekierski, S.; Taube, M. *Nukleonika*, **1961**, 6, 489-501.
- 16 Marcus, Y.; Kertes, A. S. *Ion Exchange and Solvent Extraction of Metal Complexes*, Wiley-Interscience, **1969**, 815-858.
- 17 Healy, T. V. *Gmelin Handbuch*, Springer Verlag, Berlin, **1975**, vol. 21-D2, 360.
- 18 Beitz, J. *Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths*, Gschneider, K. A.; Eyring, J. L.; Choppin, G. R.; Lander, G. H. Eds.; Elsevier Science B. V. **1994**, Vol. 18 – Lanthanides/Actinides : Chemistry, 159-193.
- 19 Edelstein, N. M. *J. Alloys Compds*, **1995**, 223, 197-203.
- 20 Moseley, P. T. *Lanthanides and Actinides*. Press, B.-U. P., Ed.; Butterworths, **1975**, 65-110.
- 21 R. Shannon, Revised effective ionic radii and systematic studies of interatomic distances in halides and chalcogenides. *Acta Crystallographica Section A* **1976**, 32 (5), 751-767.

- 22 F. David, Thermodynamic properties of lanthanide and actinide ions in aqueous solution. *Journal of the Less-common Metals* **1986**, *121*, 27-42.
- 23 K. L. Nash, A review of the basic chemistry and recent developments in trivalent f-elements separations. *Solvent Extraction and Ion Exchange* **1993**, *11* (4), 729 - 768.
- 24 a) David, F. H.; Fourest, B. *New J. Chem.*, **1996**, *21*, 167-176. b) Beitz, J. *Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths*, Gschneider, K. A.; Eyring, J. L.; Choppin, G. R.; Lander, G. H. Eds.; Elsevier Science B. V. **1994**, Vol. 18 – Lanthanides/Actinides : Chemistry, 529-558.
- 25 Marcus, Y. *Ion properties* ; Marcel Dekker : New York, **1997**.
- 26 Martell, A. E.; Hancock, R. D. *Metal complexes in aqueous solutions*, Plenum Press : New York, **1996**.
- 27 Smith, B. F.; Jarnien, G. D.; Jones, M. M.; Hay, P. J. *Solvent Extr. Ion Exch.*, **1989**, *7*, 749-765.
- 28 Gans, P.; Sabatini, A.; Vaccaab, A. Investigation of equilibria in solution. Determination of equilibrium constants with HYPERQUAD suite of programs. *Talanta*, **1996**, *43*, 1739-1753.
- 29 Dam, H. H.; Reinhoudt, D. N.; Verboom, W. *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, *36*, 367-377.
- 30 Madic, C.; Hudson, M. J.; Liljenzin, J.-O.; Glatz, J.-P.; Nannicini, R.; Facchini, A.; Kolarik, Z.; Odoj, R. Recent achievements in the development of partitioning processes of minor actinides from nuclear wastes obtained in the frame of the NEWPART european programme (1996-1999). *Progress in Nuclear Energy* **2002**, *40* (3-4), 523-526.
- 31 Miyashita, S.; Yanaga, M.; Satoh, I.; Suganuma, H. Separation of Americium(III) from Europium(III) by Extraction Based on in situ Formation of Diocetylammmonium Diocetylthiocarbamate Extractant. *Journal of Nuclear Science and Technology* **2007**, *44* (2), 233-237.
- 32 Cordier, P. Y.; Hill, C.; Baron, P.; Madic, C.; Hudson, M. J.; Liljenzin, J. O. Am(III)/Eu(III) separation at low pH using synergistic mixtures composed of carboxylic acids and neutral nitrogen polydetentate ligands. *Journal of Alloys and Compounds* **1998**, *271*, 738.
- 33 Kolarik Z., Complexation and Separation of Lanthanides(III) and Actinides(III) by Heterocyclic N-Donors in Solutions. *Chemical Reviews* **2008**, *108* (10), 4208-4252.
- 34 Kolarik, Z.; Müllich, U.; Gassner, F. Selective extraction of Am(III) over Eu(III) by 2,6-ditriazol- and 2,6-ditriazinylpyridines, *Solv. Ion. Exch.*, **1999**, *17*, 23-32.
- 35 Kolarik, Z.; Müllich, U.; Gassner, F. Extraction of Am(III) and Eu(III) nitrates by 2,6-di(5,6-dipropyl-[1,2,4]triazine-3-yl)pyridine, *Solv. Ion. Exch.*, **1999**, *17*, 1155-1170.
- 36 Hill, C.; Guillaneux, D.; Berthon, L.; Madic, C. *J. Nucl. Techn.*, **2002**, *3*, 309-312.
- 37 Geist, A.; Hill, C.; Modolo, G.; Foreman, M.R.St.J., Weigl, M., Gompper, K.; Hudson, M.J. *Solv. Extr. Ion Exch*, **2006**, *24*, 463-483.
- 38 Magnusson, D.; Christiansen, B.; Foreman, M. R. S., Geist, A., Glatz, J. P.; Malmbeck, R.; Modolo, G.; Serrano-Purroy; D.; Sorel, C. Demonstration of a Sanex process in centrifugal contactors using the CyMe₄BTBP molecule on genuine fuel solution, *Solv. Extr. Ion Exch.*, **2009**, *27*, 97-106.
- 39 Ionova, G.; Rabbe, C.; Guillaumont, R.; Ionov, S.; Madic, C.; Krpa, J.-C.; Guillaneux, D. *New J. Chem.*, **2002**, *26*, 234-242.
- 40 Drew, M. G. B.; Hudson, M. J.; Youngs, T. G.A.; *J. Alloys Comp.*, **2004**, *374*, 408-415.
- 41 Miguiditchian, M.; Guillaneux, D.; Guillaumont, D.; Moisy, P.; Madic, C.; Jensen, M. P.; Nash, K. L. *Inorg. Chem.*, **2005**, *44*, 1404-1412.
- 42 Kolarik, Z.; Müllich, U.; Gassner, F. *Solvent Extr. Ion Exch.* **1999**, *17*, 1155-1170.
- 43 Boucher, C.; Drew, M.G.B.; Giddings, P.; Harwood, L.M.; Iveson, P.B.; Madic, C. *Inorg. Chem. Commun.* **2002**, *5*, 596-599.

- 44 Drew, M.G.B.; Guillaneux, D.; Hudson, M.J.; Iveson, P.B.; Russel, M.L.; Madic, C. *Inorg. Chem. Commun.* **2001**, *4*, 12-15.
- 45 Iveson, P. B.; Rivière, C.; Guillaneux, D.; Niederlich, M.; Thuéry, P.; Ephéritikine, M.; Madic, C. *Chem. Comm.* , **2001**, 1512.
- 46 Foreman, M. R. St J.; Hudson, M. J.; Drew, M. G. B.; Hill, C.; Madic, C. *Dalton Trans.*, **2006**, 1645-1653.
- 47 Drew, M. G. B.; Hill, C.; Hudson, M. J.; Ivenson, P. B.; Madic, C., Marken F.; Youngs, T. G. A. *Dalton Trans.*, **2004**, 244.
- 48 Hudson, M. J.; Boucher, C. E.; Braekers, D.; Desreux, J. F.; Drew, M. G. B.; Foreman, M. R. St J.; Harwood, L. M.; Hill, C.; Madic, C.; Marken, F.; Youngs, T. G. A. *New J. Chem.*, **2006**, *30*, 1171.
- 49 Guillaumont, D. *J. Mol. Struct.*, **2006**, *771*, 105-110.
- 50 Banik, N. L.; Denecke, M. A.; Geist, A.; Panak, P.J.; Modolo, G.; Mülliche, U.; Trumm, S. Separation of long-lived minor actinides, *Annual Report*, **2008**, Institute for Nuclear Waste Disposal, Karlsruhe Institute of Technology, p. 1-5.
- 51 Leconte, N. « Synthèse et caractérisation de molécules polyhétérocycliques azotées pour la complexation des cations métalliques polluants », *Thèse de doctorat*, Université d'Orléans, **2007**.
- 52 (a) Neunhoffer, H.; "1,2,4-Triazines" in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry I* (Eds : Katritzky, A. R.; Rees, C. W.), Pergamon Press, Oxford, **1984**, vol. 3, 385-456. (b) Neunhoffer, H.; "1,2,4-Triazines" in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II* (Eds : Katritzky, A. R.; Rees, C. W.), Pergamon Press, Oxford, **1996**, vol. 6, 507-574.
- 53 Case, F. H. *J. Heterocycl. Chem.*, **1971**, *8*, 1043-1046.
- 54 (a) Neunhoffer, H.; Weischedel, F. *Liebigs Ann. Chem.*, **1971**, 16-23. (b) Case, F. H. *J. Heterocycl. Chem.*, **1970**, *7*, 1001-1005.
- 55 Sauer, J.; Heldemann, D. K.; Pabst, G. R. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 313-321.
- 56 Hage, R.; Prins, R.; Haasnoot, J. G.; Reedijk, J. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1987**, 1389-1395.
- 57 Case, F. H. *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 931-933.
- 58 Cristescu, C. *Rev. Roumaine, Chim.*, **1970**, *15*, 1409.
- 59 Pesson, M.; Antoine, M.; Benichon, J. L.; De Lajudie, P.; Horvath, E.; Leriche, B.; Patte, S. *Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther.*, **1980**, *15*, 269.
- 60 Hage, R.; Prins, R.; Haasnoot, J. G.; Reedijk, J. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1987**, 1389-1395.
- 61 Wagenen, B. V.; Stormann, T. M.; Moe, S. T.; Sheehan, S. M.; McLeod, D. A.; Smith, D. L.; Isaac, M. B.; Slassi, A. *Brevet US20030055085* **2003**, 124 p.
- 62 Kelly, T. R.; Lang, F. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 4623-4633.
- 63 Mercier, D.; Leconte, N.; Méthivier, C.; Suzenet, F.; Guillaumet, G.; Wuillaume, A.; Pradier, C. M. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2010**, *12*, 6099-6106.
- 64 Drew, M. G. B.; Foreman, M. R. St. J.; Geist, A.; Hudson, M. J.; Marken, F.; Norman, V.; Weigl, M. *Polyhedron* **2006**, *25*, 888-900.
- 65 Olah, G. A.; Wu, A. H. *Synthesis* **1991**, 1177-1179
- 66 Alphonse, F. A. "Synthèse et caractérisation de molécules polyhétérocycliques azotées utilisables en tant que complexants sélectifs de cations métalliques", *Thèse de Doctorat*, Université d'Orléans, **2003**.
- 67 Huang, J. J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2293-2298.
- 68 Arndt, F.; Franke, W.; Klose, W.; Lorenz, J.; Scharwz, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 1302-1307.
- 69 Nelson, T. D.; Leblond, C. R.; Frantz, D. E.; Matty, L.; Mitten, J. V.; Weaver, D. G.; Moore, J. C.; Kim, J. M.; Boyd, R.; Kim P. Y.; Gbewonyo, K.; Brower, M.; Sturr, M.; McLaughlin, K.; McMasters D. R.; Kress, M. H.; McNamara J. M.; Dolling, U. H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3620-3627.

- 70 Kleigrewe, N.; Steffen, W.; Blömer, T.; Keher, G.; Fröhlich, R.; Wibbeling, B.; Erker, G.; Wasilke, J. C.; Wu, G.; Bazan, G. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 13955-13968.
- 71 Taylor, E. C.; Pont, J. L. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 4287-4292.
- 72 Konno, S.; Setsuya, O.; Agata, M.; Aizawa, Y.; Sagi, M.; Yamanaka, T. *Heterocycles*, **1987**, *26*, 3259-3264.
- 73 Neunhoeffer, H.; Reichel, D.; Cullmann, B.; Rehn, I. *Liebigs Ann. Chem.*, **1990**, 631-640.
- 74 a) Gros, P.; Fort, Y.; Caubère, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1997**, 3597-3600. b) Gros, P.; Fort, Y.; Caubère, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1997**, 3071-3080.
- 75 Fort, Y.; Becker, S.; Caubère, P. *Tetrahedron*, **1994**, *41*, 11893-11902.
- 76 Abiraj, K.; Srinivas, G. R.; Gowda, D. C. *Synlett*, **2004**, 877-879.
- 77 Lee, P. H.; Seomoon, D.; Lee, K. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 343-345.
- 78 Choppin, S.; Gros, P.; Fort, Y. *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 803-805.
- 79 Cannon, S. J.; Hegarty, A. F. *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 3477-3483.
- 80 Branowska, D. *Molecules*, **2005**, *10*, 274-278.
- 81 Amarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. *Purification of laboratory chemical, fifth edition*, Butterworth Heinemann, Elsevier Science, **2003**, 454.
- 82 Krass, K. D.; Paulder, W. W. *J. Heterocycl. Chem.*, **1974**, *11*, 43-44.
- 83 Bowmann, W. R.; Bridge, C. F.; Brookes, P.; Cloonan, M. O.; Leach, D. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 58-68.
- 84 Richardson, C.; Rewcastle, G. W.; Hoyer, D.; Denny, W. A. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 7436-7438.
- 85 Bouillon, A.; Lancelot, J. C.; Collot, V.; Bovy, P. R.; Rault, S. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 2885-2890.
- 86 Krow, G. R.; Xiao, Y.; Cannon, K.; Swan, S. A.; Nickel, A. *Synth. Commun.*, **2000**, *30*, 4093-4096.
- 87 De Angelis, M.; Katzenellenbogen, J. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, *14*, 5835-5839.
- 88 Shuman, R. T.; Ornstein, P. L.; Paschal, J. W.; Gesellchen, P. D. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 738-741.
- 89 Alphonse, F. A.; Suzenet, F.; Keromnes, A.; Lebret, B.; Guillaumet, G. *Synlett*, **2002**, 447-451.
- 90 Leconte, N.; Keromnes-Wuillaume, A.; Suzenet, F.; Guillaumet, G. *Synlett*, **2007**, 204-210.
- 91 a) Egi, M.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 801-802. b) Wittenberg, R.; Srogl, J.; Egi, M.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 3033-3035.
- 92 Molander, G. A.; Biolatto, B. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 4302-4314.
- 93 Hodgson, P. B.; Salingue, F. H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 682-687.
- 94 Yamamoto, Y.; Yanagi, A. *Heterocycles*, **1981**, *16*, 1161-1164
- 95 Schaefer, F. C.; Peters, G. A. *J. Org. Chem.*, **1961**, *26*, 2778.
- 96 Emilsson, H. J. *J. Heterocycl. Chem.*, **1989**, *26*, 3783-3787.
- 97 Joseph, B.; Da Costa, H.; Mérour, J. Y. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 3189.
- 98 Miguirditchian, M. « Etude thermodynamique de la complexation des ions actinide(III) et lanthanide(III) par les ligands polyazotés en milieu homogène », *Thèse de doctorat*, Université Paris-Sud 11, **2004**.
- 99 François, N. « Vers une interprétation des mécanismes de la séparation actinides(III)/lanthanides(III) par extraction liquide-liquide synergique impliquant des ligands polyazotés », *Thèse de doctorat*, Université Henri Poincaré, Nancy, **1999**.
- 100 Richland, W. *Chemistry of americium*, **1976**, Atlantic Richfield Hanford Co., Ed. U.S. Department of commerce-NTIS, 72-75.
- 101 Wipff, G. QM studies on R_(para)-BTP protonation and complexation by Ln(III) ions, Half Yearly Beneficiary Activity Report n°3, ACSEPT, **2009**.

- 102** Choppin, G. R.; Riskalla, E. N. *Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths*; Gschneider, K. A.; Eyring, J. L.; Choppin, G. R.; Lander, G. H., Ed. Elsevier Science, **1994**, vol. 18 – Lanthanide/actinides : chemistry, 559-590.
- 103** Hagström, I.; Spjuth, L.; Enarsson, A.; Liljenzin, J. O.; Skälberg, M.; Hudson, M. J. ; Iveson, P. B.; Madic, C.; Cordier, P. Y.; Hill, C.; François, N. *Solv. Extr. Ion Exch.*, **1999**, *17*, 221-242.
- 104** Vitorge, P. « Complexation de lanthanides et d'actinides trivalents par la tripyridyl-triazine – Application en extraction liquide-liquide », *Thèse de doctorat*, Université Pierre et Marie Curie, Paris VI, **1984**.
- 105** Coulson, D. *Inorg. Synth.*, **1972**, *13*, 121-124.
- 106** Amarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. *Purification of laboratory chemical, fifth edition*, Butterworth Heinemann, Elsevier Science, **2003**, 454.
- 107** Perrin, D. D.; Amarego, W. L. F. in *Purification of laboratory chemicals*, 3rd ed., Pergamon Press, Sydney, **1998**, 391.

Conception, synthèse et caractérisation de nouvelles molécules polyhétérocycles azotées pour la complexation spécifique de cations métalliques

RESUME

La loi du 6 juin 2006 sur la gestion des déchets radioactifs de haute activité et à vie longue prévoit la recherche de solutions permettant la séparation et la transmutation des radioéléments à vie longue, pour réduire les quantités et la nocivité des déchets radioactifs ultimes. Ces déchets issus du retraitement du combustible nucléaire usé sont actuellement vitrifiés à La Hague. Ainsi, le projet « séparation poussée » vise à compléter le procédé industriel PUREX par le développement de procédés permettant d'extraire les actinides mineurs des raffinats PUREX où se trouvent également des produits de fission constitués principalement de lanthanides, neutrophages. Pour réaliser la séparation poussée, les actinides mineurs des raffinats PUREX doivent être séparés par des molécules spécifiques. Les BTP ou bis-triazinyl-pyridines ont été largement étudiées au CEA pour la séparation actinides(III)/lanthanides(III). Elles complexent sélectivement les actinides, mais l'origine de cette sélectivité n'est pas complètement expliquée : notamment l'influence des groupements (attachés à leur structure) sur la complexation ou la sélectivité reste à démontrer. En outre, elles sont sensibles à l'hydrolyse et à la radiolyse.

La première partie du travail présente la synthèse de BTP ou de BTBP, différemment substituées pour améliorer leur résistance face à l'hydrolyse ou à la radiolyse, et une nouvelle famille de ligands polyaromatiques azotés : les BPBT, présentant un enchaînement original de cycles pyridine et triazine, différent de toutes les structures décrites jusqu'à présent dans la littérature. La seconde partie de ce travail est consacrée à l'étude physico-chimique de nouvelles molécules obtenues, en déterminant leurs constantes de protonation et de complexation, pour connaître l'influence des différents groupements sur la complexation et la sélectivité. Enfin, le troisième volet concerne l'étude des propriétés de ces ligands en extraction liquide-liquide, utilisés soit comme extractants lipophiles, soit comme complexants hydrophiles.

Mots clés : Ligands polyazotés, BTP, BPBT, BTBP, [1,2,4]-triazines, pyridines, couplages palladiés de Stille, dimérisation, actinides(III), lanthanides(III), protonation, complexation, extraction liquide-liquide

Creation, synthesis and characterisation of nitrogenous polyheterocyclic new molecules for specific complexation of metallic cations

ABSTRACT

In France, the nuclear waste issued from the industrial reprocessing of spent nuclear fuels (by the PUREX process) are currently vitrified at the La Hague plant, waiting for a final disposal in a deep geological repository. The law voted in June 2006 on the management of highly active nuclear waste plans to look for solutions enabling the separation and transmutation of long-lived radionuclides so as to reduce the quantity and noxiousness of the final nuclear waste. To address this issue, the CEA investigates and elaborates advanced separation processes based on specially designed complexing or extracting molecules to selectively extract minor actinides from PUREX raffinates containing fission products like lanthanides, which are neutron scavengers. BTP or bis-triazinyl-pyridines have been extensively studied at the CEA (and in Europe) for actinides(III)/lanthanides(III) separation. They complex actinides(III) selectively. However, they are sensitive to degradation by hydrolysis and radiolysis. Besides, their separation mechanisms are not well understood, especially the influence of their substituting groups on their complexing and extracting properties.

The first part of work reports the syntheses of various BTP and BTBP molecules, differently substituted, as well as a new family of polyaromatic nitrogen-contained ligands: BPBT, presenting a pyridine/triazine sequence that has never been reported in the literature. The second part is devoted to the physico-chemistry studies of the synthesized molecules, such as the determination of their protonation and complexation constants to describe the influence of different substituting groups. Finally, the last part outlines solvent extraction studies by using these ligands either like extractants or like complexants.

Key Words: Polynitrogenous ligands, BTP, BPBT, BTBP, [1,2,4]-triazines, pyridines, Stille-type cross-coupling, dimerisation, actinides(III), lanthanides(III), protonation, complexation, solvent extraction



Institut de chimie Organique et Analytique (ICOA) – Université d'Orléans
Rue de Chartres - BP 6759, 45067 Orléans cedex 2, France
Laboratoire d'Elaboration des Procédés de Séparation – CEA Marcoule
BP 17171, 30207 Bagnols sur Cèze cedex, France

