



HAL
open science

**Synthèse et étude d'un complexe de cuivre(II)
tensioactif, fluorophile et photoréductible : application à
la chimie click en milieux biphasiques
perfluorocarbure-eau et hydrocarbure-eau**

Quentin Jochyms

► **To cite this version:**

Quentin Jochyms. Synthèse et étude d'un complexe de cuivre(II) tensioactif, fluorophile et photoréductible : application à la chimie click en milieux biphasiques perfluorocarbure-eau et hydrocarbure-eau. Chimie organique. Université de Bordeaux, 2015. Français. NNT : 2015BORD0401 . tel-01315559

HAL Id: tel-01315559

<https://theses.hal.science/tel-01315559>

Submitted on 13 May 2016

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.

THÈSE PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE GRADE DE

**DOCTEUR DE
L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX**

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

SPÉCIALITÉ : CHIMIE ORGANIQUE

Par Quentin JOCHYMS

**Synthèse et étude d'un complexe de cuivre(II) tensioactif,
fluorophile et photoréductible : Application à la chimie click
en milieux biphasiques perfluorocarbure-eau et
hydrocarbure-eau**

Sous la direction de : Jean-Marc Vincent
Co-directeur : Emmanuel Mignard

Soutenue le 17 décembre 2015 devant la commission d'examen :

Membres du jury :

M. BARET Jean-Christophe	Professeur, CRPP (Bordeaux)	Président du jury
M. ARNAUD Gautier	Directeur de Recherche, ICCF (Clermont-Ferrand)	Rapporteur
M. IN Martin	Directeur de Recherche, L2C (Montpellier)	Rapporteur
M. PANIZZA Pascal	Professeur, IPR (Rennes)	Examineur
M. VINCENT Jean-Marc	Directeur de Recherche, ISM (Bordeaux)	Directeur de thèse
M. MIGNARD Emmanuel	Chargé de recherche, LOF (Bordeaux)	Directeur de thèse

Remerciements

Les deux premières personnes que je souhaite remercier sont Emmanuel Mignard qui a eu confiance en moi pour mener à bien ce projet et pour m'avoir ouvert les portes du LOF, et Jean-Marc Vincent qui m'a accueilli au sein de l'ISM et du groupe NEO.

Ensuite, je souhaite remercier les membres du jury qui ont acceptés d'évaluer ce travail : Martin In, Arnaud Gautier, Pascal Panizza et Jean-Christophe Baret.

Ce travail n'aurait pas été possible sans l'aide de l'équipe du CESAMO à l'ISM et leur disponibilité pour réaliser toutes les analyses nécessaires, Chloé Moreau et Hugues Bodiguel pour m'avoir aidé sur les expériences de tension interfaciale et Reiko Oda pour m'avoir permis de réaliser l'étude des films de Langmuir.

Je n'oublie pas Lydie Harmand qui à jouer un rôle important au début de cette thèse en me formant sur son travail. Pierre Guillot a aussi été présent et disponible tout au long de cette thèse pour me donner quelques conseils. Romain Lambert et Angélique Lair m'ont aussi aidé pendant leur stage à réaliser une partie de ce travail. Enfin Marta m'a initié à la thermographie infrarouge.

La thèse est aussi une expérience humaine, à ce titre je voudrais remercier toutes les personnes qui m'ont accompagnée pendant ces trois années :

- Les membres du groupes NEO pour leur convivialité autant les permanents comme Damien, Pascale, Brigitte que les doctorants et post-doctorants en particulier Cédric, Robin, Peter, Gyuri, Arnaud, Hugo, Philip, Kars et Rédouane
- Les personnes du LOF qui m'ont accueilli les bras ouverts. Une pensée particulière pour le groupe de déjeuner au CAES avec Cédric, Johan, Éloïse, Hélène, Gaëlle, Marie et Simon. Gérald pour les longues conversations dans le bureau.
- Mes amis pour leur patience en particulier durant la rédaction du manuscrit
- Ma famille qui m'a toujours écouté et soutenu pendant ce temps en particulier mon père

Je tiens à remercier en particulier Aurélie qui a découvert les difficultés de la thèse avec moi. Son support infallible et ses encouragements m'ont permis de finir ce travail.

Table des matières

Liste des sigles et abréviations	6
Introduction Générale	8
Chapitre 1. Bibliographie : Réactions en système liquide-liquide.....	12
1.1 Introduction.....	13
1.2 Effets de l'interface dans les systèmes liquide-Liquide	14
1.2.1 Compartimentation des espèces chimiques.....	14
1.2.1.1 Systèmes à espèces séparées	14
1.2.1.2 Systèmes à espèces concentrées	16
1.2.2 Autres effets de la catalyse aux interfaces liquide-liquide	17
1.2.2.1 Localisation des espèces	17
1.2.2.2 Orientation des réactifs	18
1.3 Le rôle des tensioactifs.....	20
1.3.1 Définition d'un tensioactif	20
1.3.2 Générateur d'interface	21
1.3.3 Catalyse micellaire	22
1.3.4 Encapsulation de réactifs	23
1.3.5 Catalyseur tensioactifs	24
1.3.6 Extraction des tensioactifs	25
1.4 Cas particulier : les tensioactifs fluorés.....	26
1.4.1 Effets des tensioactifs	27
1.4.2 Les Catalyseurs Tensioactifs Fluorés	31
1.4.3 Les Catalyseurs fluorés non-tensioactifs.....	32
1.5 Conclusion	34
Chapitre 2. Conception et synthèse du complexe $[\text{Cu}(\text{TF}_6)(3\text{-benzoylbenzoate})_2]$ 39	35
2.1 La cycloaddition de Huisgen catalysée par le Cuivre(I).....	36
2.1.1 La Cycloaddition de Huisgen	36
2.1.2 La CuAAC	37
2.1.3 Introduction et réactivité des fonctions alcynes et azotures	43
2.1.4 Les applications	44
2.1.5 Conclusion	45
2.2 Conception d'un précatalyseur pour la CuAAC tensioactif et photoréductible .	46
2.2.1 Méthode d'introduction du Cu(I) pour la CuAAC.....	46
2.2.2 Ligand pour un atome de cuivre au degré d'oxydation I et II.....	48
2.2.3 Chaines hydrophobes fluorées	49

2.3	Préparation du complexe [Cu(TF ₆)(3-benzoylbenzoate) ₂]	49
2.3.1	Présentations des ligands 40 , 41 et 42	49
2.3.2	Synthèse du complexe [Cu(TF ₆)(3-benzoylbenzoate) ₂]	52
2.4	Conclusion	55
Chapitre 3.	Solubilités, photoréduction et propriétés tensioactives du complexe 39	56
3.1	Solubilités et coefficient de partage du complexe 23	57
3.1.1	Concentrations à saturation du complexe 39	57
3.1.2	Coefficients de partage	58
3.1.2.1	Partition entre une phase fluorée et une phase organique ou aqueuse	58
3.1.2.2	Lixiviation du complexe 39	60
3.2	Photoréduction du complexe 39	60
3.2.1	Mécanisme de la photoréduction	61
3.2.2	Photoréduction dans les solvants de référence	62
3.2.3	Photoréduction dans la PFD et le DIPE	63
3.2.3.1	Réduction dans la PFD	63
3.2.3.2	Réduction dans les éthers	63
3.2.4	Photoréduction du complexe 39 aux interfaces	65
3.2.5	Conclusion	67
3.3	Propriétés tensioactives	67
3.3.1	Méthode de la goutte pendante	68
3.3.2	Mesure de tension de surface	69
3.3.2.1	Propriétés tensioactives du complexe 39 dans le binaire PFD-eau	70
3.3.2.2	Propriétés tensioactives du complexe 39 dans le binaire DIPE-eau	75
3.3.3	Propriétés tensioactives du complexe 55	76
3.3.4	Génération de film de complexe 39 sur une surface d'eau	80
3.4	Conclusion	82
Chapitre 4.	Réactivité du complexe 39 en système biphasique	83
4.1	Catalyse en réacteur discontinu	84
4.1.1	CuAAC en condition homogène	84
4.1.2	CuAAC en condition hétérogène	85
4.1.2.1	Mise en œuvre d'une réaction type dans un réacteur discontinu	85
4.1.2.2	Estimation de la conversion	85
4.1.2.3	Méthode de détection du cuivre dans la phase aqueuse	87
4.1.3	Activité du complexe 39 en catalyse hétérogène	88
4.1.3.1	Système binaire DIPE-eau	88

4.1.3.2	Evolution de la réaction dans la phase aqueuse après extraction	90
4.1.3.3	Utilisation d'alcynes solubles dans la phase organique d'un système DIPE-eau	91
4.1.3.4	Réactivité du complexe 39 dans le système binaire PFD-eau	92
4.2	Catalyse biphasique dans un réacteur microfluidique.....	92
4.2.1	Conception du réacteur	93
4.2.2	Activité du complexe 39 dans un réacteur microfluidique.....	95
4.3	Conclusion	96
Conclusion générale.....		97
Chapitre 5. Partie Expérimentale		99
5.1	Techniques Générales	100
5.1.1	Solvants et réactifs.....	100
5.1.2	Chromatographie sur couche mince et sur colonne.....	100
5.1.3	RMN.....	100
5.1.4	Microanalyse	100
5.1.5	Spectrométrie de Masse	101
5.1.6	Spectroscopie Infrarouge.....	101
5.1.7	Spectroscopie d'absorption UV-Visible.....	101
5.1.8	Tension de surface	101
5.1.9	Film de Langmuir.....	101
5.2	Synthèse	102
5.2.1	Synthèse des précurseurs	102
5.2.2	Synthèse des complexes 54 et 39	105
5.2.3	Synthèse des réactifs.....	105
5.2.4	Catalyse en système biphasique :	107
Chapitre 6. Annexes		108
6.1	Etude par thermographie infrarouge de la réaction entre un alcyne et azoture sans catalyseur	109
6.1.1	Montage expérimental.....	110
6.1.2	Conditions de réaction	111
6.1.3	Résultats.....	111
6.2	Conclusion	113
Chapitre 7. Références		114
Chapitre 8. Publications		123

Liste des sigles et abréviations

Espèces Chimiques :

ACN	Acétonitrile
AcOH	Acide acétique
AIBN	Azobisisobutyronitrile
Ar	Argon
DCM	Dichlorométhane
DIPE	Diisopropyl éther
EtOAc	Acétate d'éthyl
HC	Hydrocarbure
IBX	Acide 2-iodoxybenzoïque
MeOH	Méthanol
KFOS	Perfluorooctylsulphate de potassium
LiOFS	Perfluorooctylsulphate de lithium
LiOS	Octylsulphate de potassium
LiOTs	Tosylate de lithium
NaAsc	Ascorbate de sodium
NaOH	Hydroxyde de sodium
PFC	Perfluorocarbure
PFD	Perfluorodécane
PFH	Perfluorohexane
PFMCH	Perfluorométhylcyclohexane
PFOSA	Acide perfluorooctylsulfonique
SDS	Dodécylsulfate de sodium
TBAF	Fluorure de tétra-n-butylammonium
TFE	Trifluoroéthanol
THF	Tétrahydrofurane
TREN	Tris(2-aminoéthyl)amine
TsCl	Chlorure de tosyle

Techniques de caractérisation

CCM	Chromatographie sur couche mince
HPLC	Chromatographie Liquide Haute Performance
IR	Infra-rouge
RMN	Résonance magnétique nucléaire
RX	Rayon X
UV-Vis	Ultraviolet-Visible

Unités :

°C	degré Celsius
µL	microlitre
µM	micromolaire
Å	angstrom
g	gramme
h	heure
mg	milligramme
MHz	Mégahertz
min	minute
mL	millilitre
mM	millimolaire
mN	millinewton
nm	nanomètre
ppm	partie par million

Sigles et symboles :

BASC	<i>Bronsted Acid Surfactant combined Catalysis</i>
CMC	Concentration Micellaire Critique
CuAAC	Cycloaddition entre un alcyne et un azoture catalysée par du cuivre(I)
D	Coefficient de diffusion
ECTFE	EthylChloroTriFluoroEthyl
FEP	Ethylènepropylène fluoré
g	Constante de gravité
LASC	<i>Lewis Acid Surfactant combined Catalysis</i>
n.d.	non déterminé
NHC	Carbène N-Hétérocyclique
R	Constante des gaz parfait
T	Température
TOF	<i>Turn-Over-Frequency</i>
t.a.	température ambiante
Vg	Volume de la goutte
Vmax	Volume maximal de la goutte
Wo	Nombre de Worthington
γ	Tension de surface
Γ	Excès de surface
ρ	Densité

Introduction Générale

L'industrie chimique représente une part importante de l'économie mondiale : la vente de produits issus des industries chimiques s'élève à près de 3 000 milliards d'euros en 2011.¹ En parallèle de ce développement industriel et au vu de ses conséquences, les considérations écologiques sont maintenant omniprésentes. Le concept de « chimie verte » et ses 12 principes proposés par Anastas et Warner sont devenus une référence pour le développement de nouvelles méthodes de synthèses.²

Pour satisfaire cette demande, il est nécessaire de développer des nouvelles méthodes de production de plus en plus rapides, efficaces, fiables. L'utilisation de catalyseur lors de réactions chimiques permet l'amélioration de la conversion, la sélectivité, la réactivité des molécules ou l'utilisation de conditions de réactions plus douces. Ainsi, le rendement sur les matières premières est meilleur, les étapes de purifications deviennent plus simples et les conditions opératoires sont plus accessibles. De ce fait, la catalyse permet de diminuer la quantité de déchets produits ou la quantité d'énergie nécessaire, et ainsi de réduire l'impact environnemental des procédés en plus de diminuer les coûts de production.

La catalyse est séparée en deux domaines distincts : En catalyse homogène, le catalyseur et les réactifs sont solubles dans le même solvant. Les réactions atteignent généralement de fortes conversions et est très sélective. Cependant, l'extraction du catalyseur en fin de réaction est souvent difficile. Cette étape est particulièrement importante lorsque le catalyseur est un complexe métallique à base de platine, palladium ou rhodium qui sont onéreux et toxiques. En catalyse hétérogène, l'espèce chimique responsable de la catalyse est solide ou fixée à la surface d'un support solide. Celle-ci est mise au contact d'un fluide contenant les réactifs pour effectuer la transformation chimique. En fin de réaction, le solide est facilement extrait et récupéré. De la même manière que les catalyseurs homogènes ils sont souvent onéreux et toxiques, mais cette méthode facilite la purification des produits et le recyclage du catalyseur. Ceci contribue à réduire davantage l'impact écologique des procédés. De ce fait, même si les résultats ne sont pas à la hauteur de ceux obtenus en catalyse homogène, cette voie est depuis largement adoptée : 90 % de procédés chimiques actuels font intervenir un catalyseur solide.³

Cependant, la mise en œuvre de la catalyse hétérogène n'est pas triviale. L'étape la plus délicate est la synthèse du catalyseur. Généralement, il s'agit d'un solide poreux dont la surface présente les espèces actives. La porosité permet de générer une grande surface sur un grain de solide (appelée surface spécifique) et donc d'augmenter la quantité d'espèces catalytiques disponibles.⁴ La préparation et la mise en forme de ces solides conditionnent le procédé qui sera mis en œuvre, car elles impactent les différentes étapes de la transformation chimique qui sont représentées sur la figure 1.⁵ Brièvement, les étapes 1 et 7 de transfert externe sont régies par l'écoulement du fluide autour des grains de catalyseur. La porosité impacte les étapes de transfert internes (2 et 6). Les étapes d'adsorption, de réaction et de désorption (3, 4 et 5) sont indépendantes de la mise en forme du catalyseur, mais peuvent dépendre du choix du matériau solide. Ainsi, la taille et la forme, ainsi que leur distribution, sont des paramètres qu'il faut maîtriser dès l'étape de synthèse des grains pour obtenir des écoulements optimisés selon le procédé utilisé. De nombreuses techniques spectroscopiques (diffraction des rayons X, microscopie électronique, spectroscopie Mössbauer, ...), et d'absorption (BET, Yardstick, microporosimétrie, ...), donnent accès à ces paramètres.⁶ Mais les processus de fabrication actuels de ces solides ne permettent pas toujours un parfait contrôle.

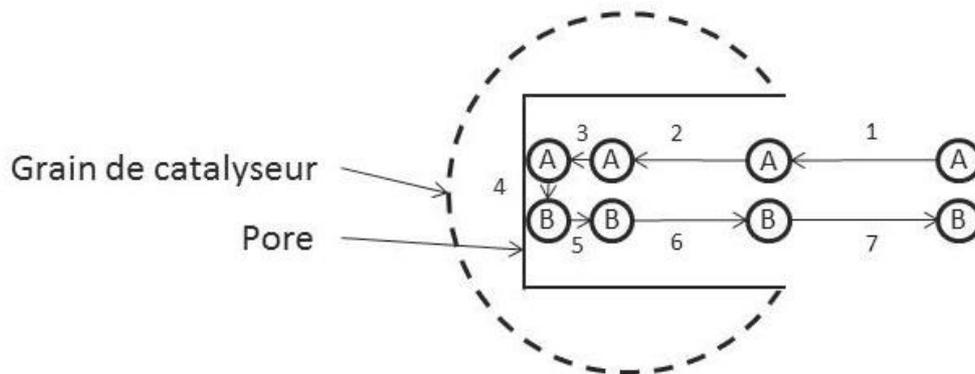


Figure 1 : Les étapes de la catalyse hétérogène

Pour toutes installations industrielles, il faut estimer la taille des cuves, la puissance des pompes, le diamètre des tuyaux, leur matériaux,⁷ etc. Mais la présence de solide dans le réacteur induit une perte de charge supplémentaire notamment dans un lit fixe.⁸ Cela demande aussi une conception plus robuste à cause de chocs entre les particules solides et les éléments du réacteur comme dans les réacteurs à lits fluidisés ou les réacteurs à dispersions (« slurry »).⁹ Par ailleurs, la manutention du catalyseur devient plus difficile, notamment lors de la phase critique de remplissage d'un réacteur à lit fixe afin d'éviter l'apparition de chemins préférentiels.⁷

Bien que, l'état solide du catalyseur offre l'avantage d'une extraction facile et rapide du milieu réactionnel, il apporte des contraintes non-négligeables dans le dimensionnement et la conduite du procédé. En 1973, pour simplifier ces contraintes, Manassen propose d'utiliser un liquide comme support catalytique ; immiscible avec la phase réactive.¹⁰ L'objectif est de rendre hétérogène le catalyseur homogène pour rassembler les avantages de la catalyse hétérogène et homogène, respectivement : une séparation facile pour une efficacité plus importante. Manassen propose de former une émulsion pour générer une interface par simple agitation assimilable à la surface spécifique des grains de catalyseur. Un tel système ne présente pas de porosité dans le milieu donc pas de limitation par transfert interne. Les phénomènes d'attrition et de pertes de charges sont alors inexistantes et la manutention du catalyseur est simplifiée.

Des systèmes industriels existent déjà sur ce principe, la plupart utilise un catalyseur hydrosoluble qui réagit avec les substrats en phase organique à l'interface.¹¹ L'exemple le plus connu est le procédé d'hydroformylation des oléfines.¹² En fin de réaction, Les phases sont séparées par décantation. L'important dans ces systèmes est la formation d'une grande interface pour maximiser le contact entre les espèces et ainsi accélérer la vitesse de transformation. Cette interface peut être obtenue par une vive agitation. Toutefois, l'utilisation de tensioactifs facilite l'émulsification et augmente la stabilité de l'émulsion. Cependant, l'ajout de molécules supplémentaires complexifie le milieu réactionnel ainsi que la purification en fin de procédé.

Récemment, Theberge *et al.* ont préparé un catalyseur-tensioactif.¹³ C'est-à-dire un système moléculaire capable d'une part de stabiliser une émulsion et d'autre part de catalyser une réaction à l'interface des fluides immiscibles. L'émulsion est décantée à la fin de la réaction

pour récupérer le produit et recycler le catalyseur. Dans ce cas, la mise en forme du « grain de catalyseur » est conditionnée par la physico-chimie et l'hydrodynamique mise en œuvre dans le procédé. Le système catalyseur-tensioactif offre une très grande flexibilité en comparaison des fastidieuses étapes de synthèse et de manutention d'un catalyseur solide. Et comme il a été montré par Theberge *et al.*, le choix judicieux de la phase liquide dans laquelle le catalyseur est soluble, permet une purification aisée du produit par décantation du système biphasique.

Le but de cette thèse est d'approfondir cette voie de recherche en proposant un nouveau catalyseur-tensioactif afin de réaliser la cycloaddition de Huisgen catalysée par le cuivre(I) à l'interface d'un système binaire. Cette réaction a été choisie en raison de son importance dans le domaine de la biologie et de son application en bioconjugaison. A ce titre, une des phases devra être une phase aqueuse, compatible avec ces substrats d'intérêt biologiques et la seconde phase un milieu organique ou fluoré immiscible (figure 2).

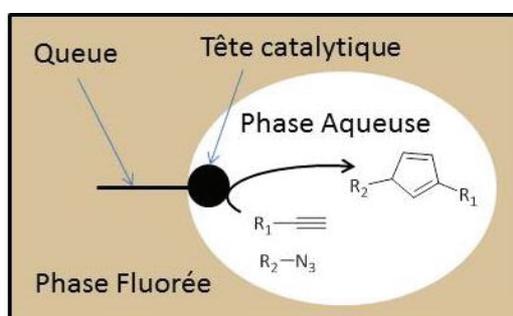


Figure 2 : Schéma représentant un catalyseur-tensioactif activant la cycloaddition de Huisgen aux interfaces de fluides immiscibles

Les complexes de cuivre(I) sont généralement sensibles à l'oxygène. Mais Harmand *et al.* proposent une solution intéressante : un complexe de cuivre(II) comportant un photosensibilisateur qui permet de réduire le complexe par irradiation lumineuse.¹⁴ Il est possible de manipuler ce complexe au degré d'oxydation +2 à l'air et de le réduire en présence des réactifs pour démarrer la réaction. Inspiré par ces travaux, le complexe catalyseur-tensioactif développé dans cette thèse est photosensible afin de faciliter sa manutention.

Ce manuscrit comporte quatre parties distinctes : tout d'abord l'état des connaissances sur la catalyse aux interfaces liquide-liquide est introduit, en particulier sur l'utilisation de tensioactifs fluorés pour la catalyse. La deuxième partie de ce manuscrit décrit la conception du catalyseur-tensioactif en vue de son utilisation pour la réalisation de la cycloaddition de Huisgen. C'est-à-dire, la synthèse et la caractérisation d'un complexe de cuivre(II) amphiphile et photoréductible. Puis, les propriétés physico-chimiques de ce complexe de cuivre sont étudiées dans une troisième partie. Enfin, l'étude de l'activité catalytique du complexe pour la cycloaddition de Huisgen aux interfaces liquide-liquide immiscibles est décrite dans le quatrième chapitre. Ce manuscrit de termine par une conclusion sur l'activité du complexe synthétisé et étudié ainsi que sur les perspectives à ce travail. Les informations concernant les parties expérimentales et les analyses effectuées sont décrites dans une partie dédiée. Les résultats préliminaires sur des expériences de thermographie infrarouge ainsi que les articles rédigés pendant cette thèse sont présentés en annexes.

Chapitre 1. Bibliographie : Réactions en système
liquide-liquide

1.1 Introduction

Dans un milieu réactionnel hétérogène, la présence d'interfaces entre deux phases liquides peut changer le cours d'une réaction chimique.¹⁵ En effet, ces interfaces ne sont pas sans effet sur le comportement des espèces chimiques. Parmi les plus importants, nous pouvons retenir les effets suivants :

- Compartimentation : plusieurs espèces chimiques sont réparties et maintenues de part et d'autre d'une interface.
- Localisation : les affinités entre les solvants et les solutés permettent d'anticiper la localisation de prédilection des espèces : une phase, l'autre phase ou l'interface.
- Orientation : les fonctions hydrophobes et hydrophiles sur chaque molécule induiront des forces d'attractions ou de répulsions avec les solvants organiques ou aqueux. Les molécules s'orienteront de manière à minimiser ces forces.

Les conséquences de ces effets sont significatives sur la cinétique, la thermodynamique ou la sélectivité de la réaction mise en jeu.¹⁶

Elles peuvent être aussi bien positives que négatives. Il revient donc au chimiste de choisir de générer ou non ces interfaces et c'est son travail que de contrôler leurs effets. Pour former cette interface, le chimiste dispose de molécules particulières : les tensioactifs. Il s'agit de composés qui abaissent l'énergie de surface. D'une part, ils permettent de générer une interface entre deux liquides immiscibles dont l'aire surfacique est beaucoup plus importante qu'en leur absence. Et d'autre part, ils stabilisent cette interface dans le temps.

Ce chapitre bibliographique est constitué de trois grandes parties. La première consiste en la description des effets d'interfaces liquide-liquide sur la réaction chimique. La seconde se focalise sur les tensioactifs ; définition, propriétés et usage en chimie. Quant à la troisième partie, celle-ci introduit le cas particulier des tensioactifs fluorés en développant l'importance des groupements fluorés sur leurs propriétés tensioactives, et surtout quels sont les avantages de leur utilisation en chimie. Il est important de préciser ici qu'il ne sera pas fait référence aux systèmes thermorégulés dans ce chapitre bibliographique.¹⁷ Ces systèmes se basent sur l'effet de la température sur la solubilité de composés ou la miscibilité entre phases. Par exemple, dans un mélange de deux solvants immiscibles contenant chacun des réactifs, la température permet soit de changer la solubilité de ces réactifs dans les deux phases, soit de rendre miscible les deux milieux. Ainsi la réaction chimique peut avoir lieu dans un système homogène. Un retour à la température ambiante permet de séparer les espèces chimiques par décantation. Ici, l'interface n'est donc pas utilisée.

1.2 Effets de l'interface dans les systèmes liquide-Liquide

1.2.1 Compartimentation des espèces chimiques

La compartimentation permet de maintenir des espèces chimiques séparées, de chaque côté de l'interface entre deux liquides immiscibles. Cependant, en raison du transfert de ces espèces chimiques à travers cette interface, la réaction chimique entre ces réactifs peut avoir lieu. La compartimentation des espèces est surtout intéressante du point de vue de la purification du milieu réactionnel. Chaque espèce est localisée dans une des phases et une décantation permet d'isoler chacune de ces phases. Les phases obtenues sont alors des mélanges moins complexes et les espèces sont plus faciles à purifier.

L'autre intérêt de la compartimentation est de concentrer les réactifs. En effet, pour obtenir un système homogène, les réactifs sont dissous ou dilués selon leur état initial dans un solvant commun. Si cette méthode est couramment utilisée en chimie, il n'en reste pas moins que cette dilution limite la cinétique de la réaction. En revanche, lorsque les réactifs ne sont pas miscibles avec le solvant, ils forment des domaines hétérogènes où les concentrations sont localement plus importantes que dans un système homogène.

1.2.1.1 Systèmes à espèces séparées

Ce principe de séparation des espèces est l'idée exploitée par Manassen pour passer d'un système de catalyse solide-liquide à un système liquide-liquide : une phase contient les réactifs et produits alors que la seconde contient le catalyseur.¹⁰ En fin de réaction, il est alors possible de purifier les produits par extraction de la phase contenant le catalyseur et de recycler ce dernier.

Industriellement il existe plusieurs procédés utilisant la compartimentation des réactifs et du catalyseur dans deux phases liquides différentes, en particulier lorsqu'une phase aqueuse est utilisée comme support du catalyseur.¹¹

1.2.1.1.1 Hydroformylation des oléfines

L'exemple le plus connu est le procédé d'hydroformylation des oléfines, développé par Ruhrchemie/Rhone-Poulenc.¹² Il s'agit de la réaction d'un alcène possédant au moins 1 atome d'hydrogène en alpha de la double liaison avec du monoxyde de carbone en présence d'hydrogène pour former un aldéhyde (figure 3), cette réaction est catalysée par un complexe de rhodium.

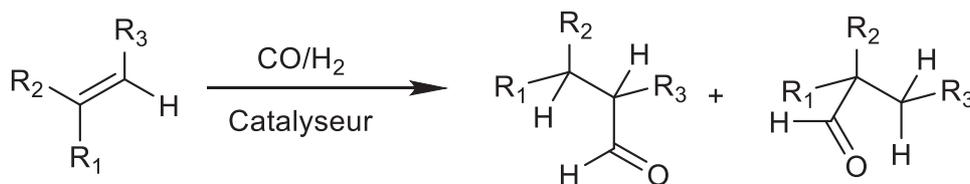


Figure 3 : Réaction d'hydroformylation des oléfines

Ce procédé, nommée aussi « oxo-process », met en jeu un catalyseur hydrosoluble à base de rhodium dans une phase aqueuse grâce au ligand hydrosoluble **1**: le sel tris(3-sulfophényl)-phosphine de sodium (figure 4). Les alcènes, dans ce cas le propylène, subissant la transformation chimique sont solubilisés dans une phase organique, et mis au contact de la phase aqueuse contenant le catalyseur.

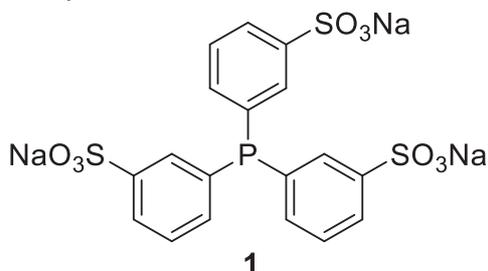


Figure 4 : tris(3-sulfophényl)phosphine de sodium

Le procédé original (figure 5) comporte le réacteur (1) où sont mélangés la phase aqueuse contenant le catalyseur, la phase organique contenant le propylène et une phase gazeuse contenant un mélange de monoxyde de carbone et de dihydrogène. Après la réaction, le mélange triphasique passe par un décanteur (2). L'excès de gaz est extrait et la phase aqueuse est réinjectée dans le réacteur après avoir été chauffée (3). Les restes de gaz qui n'ont pas réagi sont ensuite extrait (4). Enfin la phase organique est distillée (5) pour séparer les isomères : *n*-butyraldéhyde et *i*-butyraldéhyde.

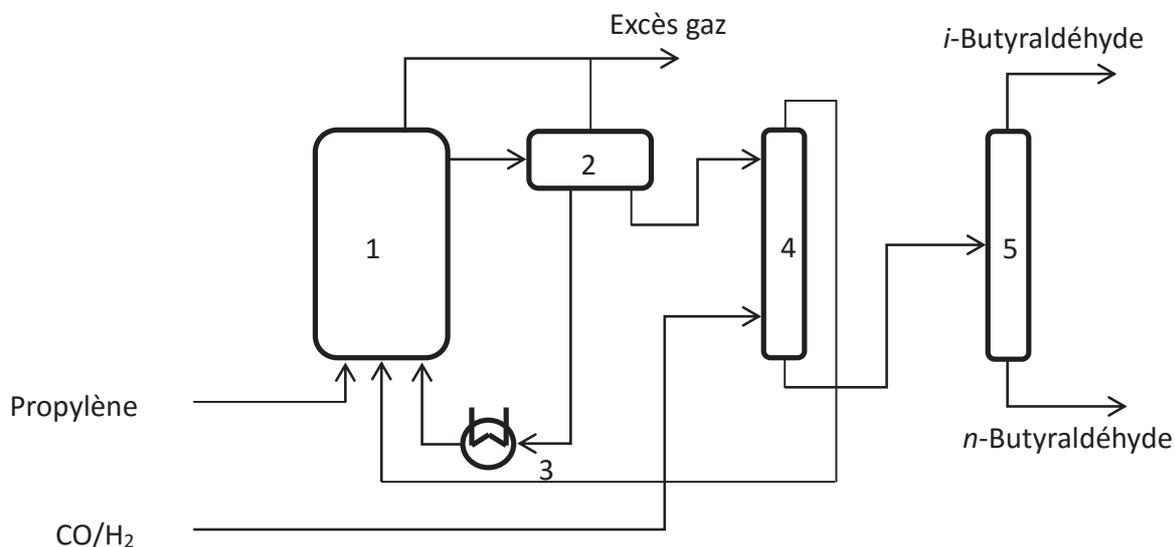


Figure 5 : Oxo-process

L'étude mécanistique de la réaction montre que l'alcène pénètre dans la phase aqueuse dans laquelle il réagit, puis retourne dans la phase organique après transformation.¹⁸ Les alcènes de petites tailles (< C₆) sont suffisamment solubles dans la phase aqueuse pour que la

transformation chimique ne soit pas dépendante du transfert des substrats. Pour les alcènes plus longs, leur solubilité n'est pas assez importante et ce procédé n'est pas assez efficace. Après décantation des deux phases, la quantité de rhodium détectée dans la phase organique est de l'ordre du ppb (de l'anglais *part-per billion*, partie par milliard). Cette faible perte en catalyseur à chaque cycle rend le système attrayant.¹⁹

Cet exemple montre que la compartimentation pour des systèmes substrats/catalyseur est envisageable : elle simplifie la purification et propose une alternative à l'utilisation de catalyseurs solides. Cependant, pour que la méthode soit viable et concurrentielle, il faut un transfert de matière à travers l'interface rapide vis-à-vis de la réaction, ainsi qu'une décantation spontanée et également rapide.

1.2.1.1.2 Catalyse par Transfert de Phase

Le système précédent exploite la compartimentation du catalyseur et des substrats, mais il est aussi possible de répartir les réactifs de part et d'autre de l'interface.

La Catalyse par Transfert de Phase, CTP (ou PTC pour Phase Transfer Catalysis) a pour but de faciliter la réaction entre les espèces d'une phase hydrophile et celles d'une phase hydrophobe²⁰. Cette méthode utilise un agent de transfert de phase qui va former un complexe avec un des réactifs et faciliter son transfert. On distingue deux mécanismes : soit les ions sont transférés dans la phase organique (CTP Normale, figure 6), soit les réactifs organiques peuvent être transférés dans la phase aqueuse (CTP Inverse). Dans ce cas il s'agit d'une catalyse car il y a interaction entre l'agent de transfert de phase et le réactif pour faciliter la réaction, et l'agent de transfert de phase est régénéré à la fin du cycle.

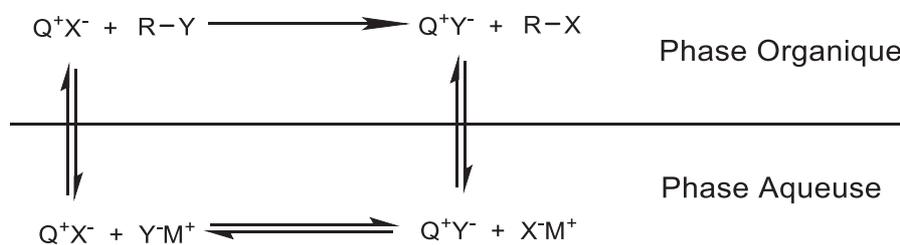


Figure 6 : Mécanisme de la catalyse par transfert de phase

Les agents de transfert de phase sont des molécules amphiphiles, il en existe différentes sortes²¹: les ammoniums et les phosphoniums (les plus courants), les éthers-couronnes et cryptands, voire les polyéthylènes glycols, les liquides ioniques, et les cyclodextrines et calixarènes (dans le cas d'une CTP inverse).

Cette méthode est d'ailleurs largement utilisée depuis la fin du XIX^{ème} siècle²². Ses applications sont essentiellement dans les domaines des polymères, de la pharmacie, et des produits phytosanitaires.

1.2.1.2 Systèmes à espèces concentrées

En synthèse organique, les solvants permettent d'obtenir des conditions homogènes qui garantissent une distribution des réactifs ainsi qu'une répartition de la température optimale.

Cependant, il existe des systèmes réactionnels où les réactifs organiques sont ajoutés à un milieu aqueux. Dans ce cas, les réactifs ne sont pas dissous mais dispersés dans la phase aqueuse sous forme de gouttes. Sharpless décrit ce phénomène comme réaction « On-water ».²³

L'intérêt de cette méthode est la concentration des réactifs dans des gouttes, sans solvant. Ainsi de manière artificielle, les concentrations en réactifs sont plus importantes et donc accélèrent les réactions.²⁴ Cela permet de reconstituer les réactions sans solvant, dites « neat ». L'avantage d'un tel système est que la température peut être mieux gérée que dans un système sans solvant car l'eau pourra absorber ou apporter l'énergie nécessaire.

Un des exemples les plus remarquables est la réaction de Diels-Alder, même si cet effet a pu être observé sur d'autres réactions²³. Il a été montré que cette réaction n'est pas très rapide dans des solvants tels que le toluène, alors que les cycles aromatiques et les diènes réactifs sont solubles. D'un autre côté, l'utilisation d'eau conduit à une augmentation significative de la vitesse de réaction. La première conclusion apportée par Breslow est un effet hydrophobique qui conduit les molécules organiques à se regrouper ensemble et ainsi favoriser les réactions intermoléculaires.²⁵ Les réactions de Diels-Alder en système « on-water » restent meilleures que les systèmes « neat ». L'utilisation de l'eau apporte d'autres effets bénéfiques à la transformation chimique. Le premier effet est la stabilisation des états de transition grâce aux liaisons hydrogène.²⁶ Le second effet est l'amélioration de la sélectivité entre les produits endo et exo. Il semblerait que cette sélectivité soit en faveur du produit qui présente la plus faible surface de contact avec l'eau.²⁵

Par ailleurs, la purification des produits est simplifiée et l'utilisation de l'eau comme solvant répond à une demande croissante pour des procédés plus propres.²⁷

1.2.2 *Autres effets de la catalyse aux interfaces liquide-liquide*

La compartimentation n'est pas le seul intérêt lié à la génération d'une interface lors d'une réaction chimique. En contrôlant la localisation des espèces dans un système biphasique, il est possible de jouer avec la cinétique ou la thermodynamique d'une réaction. La présence d'une interface peut également permettre d'orienter des molécules en raison d'interactions différentes de part et d'autre de cette interface.

1.2.2.1 Localisation des espèces

Lors d'une réaction chimique, la conversion maximale dans un milieu homogène dépend de la constante d'équilibre qui est une fonction des concentrations des différentes espèces impliquées. Pour les réactions où l'un des produits change d'état, par exemple la formation de solide ou de gaz dans une phase liquide, l'équilibre est toujours déplacé vers la formation des produits. La vitesse n'est pas modifiée, par contre la conversion est améliorée. Cette stratégie est d'ailleurs utilisée en synthèse organique lors de l'utilisation d'un Dean-Stark qui extrait l'eau générée par une réaction pour déplacer l'équilibre.

En jouant sur la thermodynamique, Shi *et al.*²⁸ ont amélioré les rendements de la formation d'hydrocarbure par le procédé Fischer-Tropsch. Cette transformation transforme le monoxyde de carbone et le dihydrogène en hydrocarbure. Dans ce procédé, les hydrocarbures

généralisés sont généralement soit des chaînes courtes (essentiellement le méthane), soit des chaînes longues (paraffines). Beaucoup de travaux, notamment sur les catalyseurs, se portent sur cette synthèse, surtout dans le but d'obtenir une meilleure sélectivité en hydrocarbures comportant entre 5 et 25 carbones, ce qui constitue la coupe essence et diesel.

Dans ce cas, ils utilisent un binaire décane/eau pour effectuer leurs réactions. Ils utilisent un catalyseur à base de ruthénium supporté sur des nanotubes de carbone. Ce catalyseur solide va se placer à l'interface entre la phase décane et la phase aqueuse. Les auteurs ont mis en évidence que lorsque la réaction a lieu uniquement dans l'eau, il y a formation de produits légers essentiellement. Par contre dès que la réaction a lieu dans une émulsion, la coupe C5 à C12 devient majoritaire. Le mécanisme proposé (figure 7) dépend, entre autre de la désorption des molécules d'eau (3a) et des molécules d'hydrocarbure générées (5b). Dans le cas d'un système uniquement aqueux ou uniquement organique, il y a peu de possibilité de désorber les molécules organiques ou l'eau : les équilibres entre les sites libres et les sites occupés ne permettent pas de faire avancer la réaction correctement. L'interface entre le milieu organique et le milieu aqueux permet d'avoir une extraction rapide et continue des produits et ainsi de déplacer l'équilibre vers la formation de ces produits. De plus ces équilibres permettent aussi de favoriser les hydrocarbures avec 5 à 12 carbones à cause de l'influence sur le cycle catalytique.

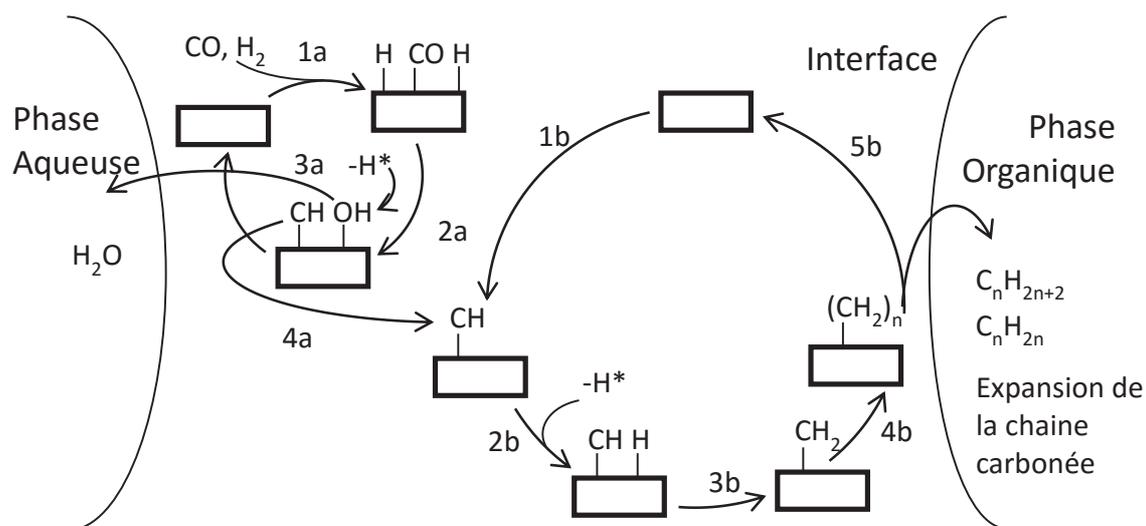


Figure 7 : Cycle catalytique du procédé Fischer-Tropsch

1.2.2.2 Orientation des réactifs

La présence d'une interface entre un domaine hydrophile et hydrophobe peut jouer un rôle dans la régiosélectivité d'une réaction. Si les réactifs se composent d'une partie hydrophobe et d'une partie hydrophile, ils vont avoir tendance à s'organiser de manière à satisfaire ces affinités antagonistes. Ainsi, ils seront répartis aux interfaces avec leurs parties hydrophiles orientées vers la phase aqueuse et leurs parties hydrophobes vers la phase organique comme présenté sur la figure 8, ou la partie hydrophile est représentée par un motif éthylène glycol et

la partie hydrophobe, par une chaîne butyle. S'il n'y a qu'une phase, les molécules vont s'organiser en agrégats de manière à minimiser le contact entre le solvant et la partie d'affinité contraire. Ainsi lors de la réaction, les réactifs vont s'organiser spontanément afin de favoriser la formation d'un des régioisomères.

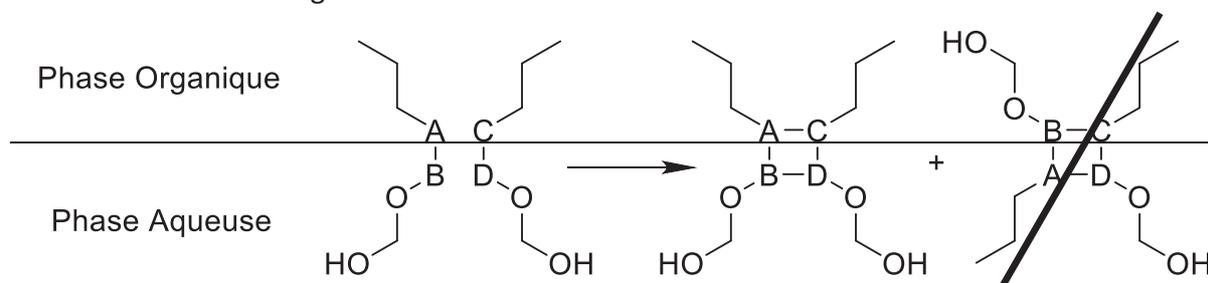


Figure 8 : Orientation des réactifs autour d'une interface

C'est la stratégie employée par Jaeger *et al.*, dans le cadre de la réaction de Diels-Alder (figure 9).²⁹ Ces travaux portent sur la réaction entre des diènes **2** et des diénophiles **3** tensioactifs. Les catalyses sont réalisées dans l'eau dans un système micellaire grâce à l'ajout d'un surfactant, le 4-tert-butylcatéchol. Les réactions réalisées entre les réactifs **2a** et **3a** dans l'eau donnent un ratio de 30:1 en moyenne entre les deux produits **4a** et **5a** respectivement. Lors de la réaction entre **2b** et **3b**, le produit **4b**, avec les deux ammoniums du même côté, est majoritaire par rapport au produit **5b**, mais avec un ratio de 6,6:1. Par comparaison, lors de la réaction entre les analogues sans ammonium, les produits sont obtenus dans des proportions presque équivalentes entre 1 :1 et 1,6 :1.

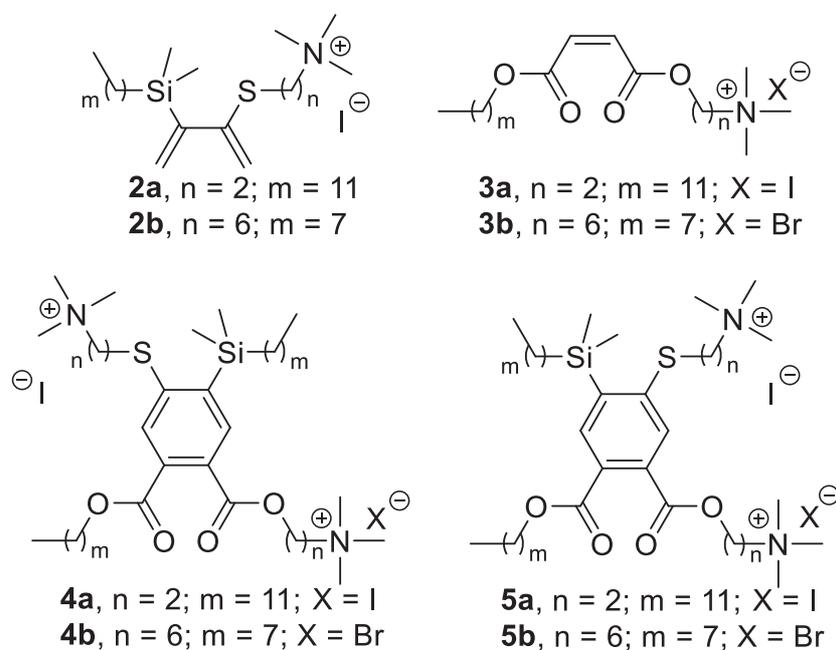


Figure 9 : Réactifs et produits de la réaction de Diels-Alder étudiée par Jaeger *et al.*

1.3 Le rôle des tensioactifs

1.3.1 Définition d'un tensioactif

Les tensioactifs sont des molécules amphiphiles formées de deux parties d'affinités différentes.²⁰ La partie appelée par convention « tête » est polaire hydrophile, l'autre partie dénommée « queue » est apolaire hydrophobe. Il existe un grand nombre de groupes hydrophobes²⁰ : hydrocarbure, fluorocarbure, polymère, siloxane, etc. Néanmoins les tensioactifs sont traditionnellement classés selon la nature de leur partie hydrophile. On différencie ainsi les tensioactifs cationiques (ammoniums, ...), des anioniques (carboxylates, sulfates, phosphates, ...), des zwitterioniques/amphotères (combinaison de têtes anioniques et cationiques) et des non-ioniques (polyéthylène glycol, ...).

Plus la chaîne hydrophobe des tensioactifs est importante, c'est-à-dire volumineuse, plus leur solubilité dans une phase polaire est faible en raison de l'incompatibilité de leur queue et du solvant. De ce fait, en phase aqueuse les molécules de tensioactif vont avoir tendance à s'agglomérer entre elles de façon à diminuer le nombre de molécules d'eau voisines de leur partie hydrophobe. Ce phénomène apparaît à partir d'une concentration seuil : la Concentration Micellaire Critique (CMC). La CMC peut être assimilée à la solubilité maximale de la molécule.³⁰ La CMC augmente avec la température. Dans l'eau on obtient des micelles directes. C'est-à-dire des agrégats constitués d'un cœur hydrophobe et d'une couronne extérieure hydrophile. Dans un solvant apolaire, la couronne extérieure est hydrophobe alors que le cœur est hydrophile. Ce sont des micelles inverses. Par ailleurs, en fonction de la température certains tensioactifs à leur CMC précipitent au lieu de former des micelles. La CMC devient alors la limite de solubilité de ces tensioactifs à une température donnée. Cette température est appelée le point de Krafft. Au-delà du point de Krafft, il y a formation de micelles, en deçà il y a précipitation. Les tensioactifs non-ioniques éthoxylés, présente une seconde température remarquable appelé point de trouble (en anglais, *cloud point*). Il s'agit de la température au-delà laquelle le tensioactif précipite.

Lorsque deux phases immiscibles sont mises en présence, il y a formation d'une interface qui traduit une instabilité. Au repos, ces deux phases vont avoir tendance à réduire l'interface au maximum pour minimiser l'énergie de cette instabilité. On utilise la notion de tension de surface (ou tension interfaciale dans le cas de deux liquides immiscibles) pour quantifier cette instabilité. En raison de leur structure amphiphile, les tensioactifs ont la capacité de diminuer cette tension de surface, car ils peuvent migrer aux interfaces, d'où leur nom de « tensio-actifs ».²⁰

Il est important de noter que toutes les molécules amphiphiles ne sont pas tensioactives. En effet, si l'une de ses parties (polaire ou apolaire) est plus volumineuse que l'autre, la molécule reste soluble dans l'une des phases sans migrer vers l'interface.

1.3.2 Générateur d'interface

Pour générer une émulsion entre deux phases liquide immiscibles, c'est-à-dire augmenter significativement l'aire surfacique de l'interface, il faut apporter de l'énergie. Et pour maintenir cette interface, cet apport d'énergie ne doit pas être arrêté. En effet, une émulsion décantera naturellement pour revenir à son état initial, quelle que soit la cinétique de ce phénomène. Cette énergie est souvent apportée par une vive agitation mécanique. Cependant, cet apport seul ne suffit pas et c'est pourquoi des tensioactifs sont utilisés. Comme indiqué précédemment, les tensioactifs permettent de faire varier la tension de surface. Par exemple, au-delà de sa CMC le dodécylsulfate de sodium (SDS), un des tensioactifs les plus étudiés, permet d'abaisser la tension de surface eau/air de 72 mN/m à 55,7 mN/m. De cette manière, il est possible de diminuer l'apport d'énergie pour générer une interface similaire à celle obtenue dans le cas d'une vive agitation seule, ou pour une même énergie apportée de générer plus d'interface. Dans ce dernier cas, une aire surfacique plus importante signifie que la taille des gouttes constituant l'émulsion est alors plus faible.

Une émulsion est caractérisée par la taille de ces gouttes, mais aussi par son sens. La phase dispersée constitue les gouttes et la phase qui contient ces gouttes est la phase continue. Lorsque la phase aqueuse est de l'eau et la phase continue est de l'huile il s'agit d'une émulsion eau dans huile. Le sens d'une émulsion est déterminé par la règle de Bancroft. La phase continue est la phase dans laquelle le tensioactif a la plus grande solubilité.

Dans le cadre d'une réaction chimique, si la vitesse dépend du transfert d'une espèce d'une phase à une autre, l'accroissement de l'interface permet d'augmenter la vitesse de réaction. Les travaux de Xu *et al.* confirment l'importance des tensioactifs lors de réactions qui ont lieu à travers une interface.³¹ Ces effets sont mis en évidence sur la réduction du *p*-nitroanisole **6** par le sulfure de sodium, Na₂S en *p*-anisidine **7**. Le *p*-nitroanisole est dissous dans le chlorobenzène et mis en présence d'une solution de Na₂S dans l'eau. Dans ce cas précis, les auteurs utilisent des tensioactifs pour stabiliser la dispersion de la solution de Na₂S dans le chlorobenzène. Ils comparent la conversion dans un système catalytique sans tensioactifs avec un système en présence de tensioactifs (figure 10). L'accroissement de l'aire interfaciale entre les deux milieux permet de favoriser l'interaction entre les réactifs et donc d'accélérer la réaction.

Plus l'aire est grande, plus la réaction est rapide. Cependant augmenter l'aire interfaciale implique de diminuer la taille des gouttes. Cela amène alors au domaine des microémulsions. Ces émulsions s'obtiennent dans des proportions particulières de phase aqueuse, phase organique et surfactant et nécessitent un co-surfactant. L'intérêt d'un tel système est sa stabilité : le mélange restera hétérogène alors qu'une émulsion, même stabilisée par un surfactant, finira par décanter. Leur efficacité par rapport à des émulsions a d'ailleurs déjà été prouvée.^{2,32} Si les objets sont encore plus petits, on obtiendra alors des micelles : des agrégats de tensioactifs sans solvant.

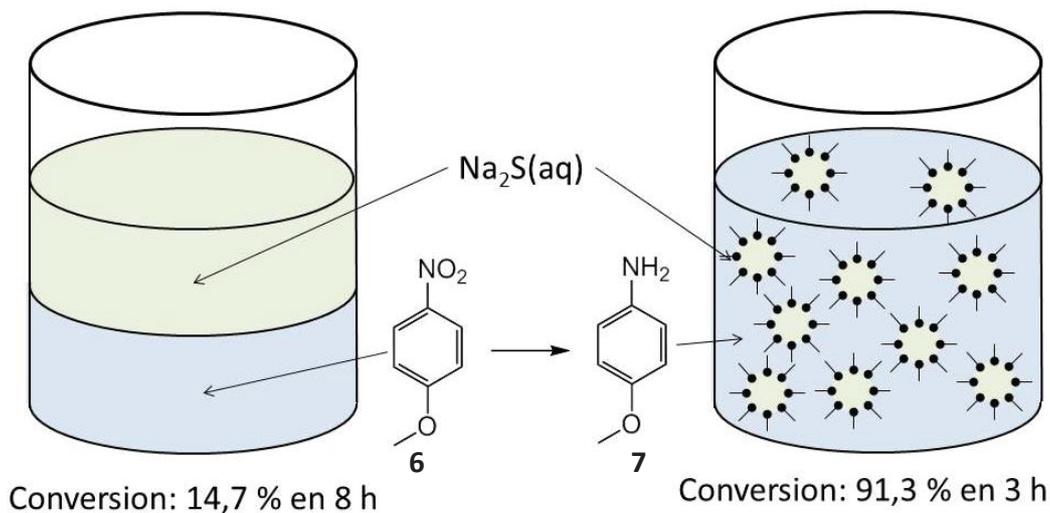


Figure 10 : comparaison de réactivité avec et sans tensioactif

1.3.3 Catalyse micellaire

Comme indiqué précédemment les micelles sont des agrégats de surfactants. Elles forment des domaines hétérogènes, considérés comme une pseudo-phase³⁰, dans une phase continue. Ces micelles peuvent être utilisées pour favoriser une réaction ; c'est la catalyse micellaire. Cette dénomination est justifiée car les tensioactifs, comme les catalyseurs, n'interviennent pas directement dans le mécanisme de la réaction³³. Ce sont les effets électrostatiques et/ou la répartition des réactifs entre les micelles et la phase continue qui vont avoir un effet sur la réaction¹⁶. En revanche, la notion de catalyse implique une accélération de la réaction, alors que l'effet dû aux micelles peut favoriser comme inhiber les réactions chimiques³³. Il ne s'agit donc pas d'une catalyse au sens propre du terme.

Les micelles formant une interface entre leur milieu intérieur et la phase continue, elles ont donc des effets similaires à ceux présentés précédemment, à savoir : compartimenter les réactifs et le catalyseur, mettre en contact des réactifs d'affinités différentes (typiquement des réactifs organiques ou un catalyseur dans une phase aqueuse³⁴), concentrer les réactifs au sein de la micelle, ou encore favoriser la formation de domaines aux interfaces³⁵.

Le tensioactif peut ainsi servir à stabiliser un intermédiaire réactionnel comme proposé par Liu et ses collaborateurs.³⁶ Dans leurs travaux, les auteurs montrent une amélioration de la réactivité d'un catalyseur à base de cuivre grâce à du SDS. Ils expliquent ce phénomène par la formation d'un complexe entre le cuivre et les groupements sulphates des tensioactifs.

Les tensioactifs portant une charge peuvent également intervenir dans la réaction en raison de leurs propriétés électrostatiques (figure 11). Les molécules de mêmes charges que les tensioactifs seront exclues de la micelle par répulsion,³³ tandis que les molécules de charges opposées seront attirées. Ainsi, selon que la réaction se passe dans la micelle ou à l'extérieur et selon les charges des réactifs et tensioactifs, il y aura un effet accélérateur ou inhibiteur sur la cinétique.²⁰

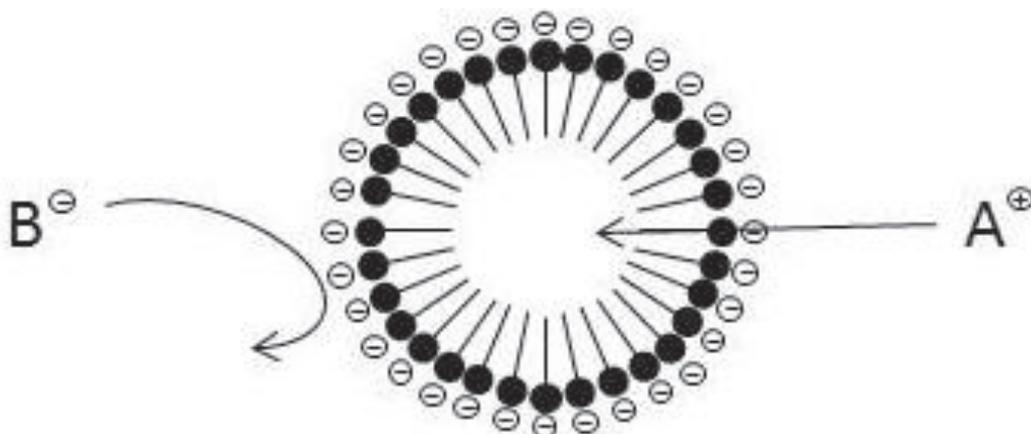


Figure 11 : Répulsion électrostatique des tensioactifs

Ces effets ont permis de développer des méthodes de synthèse alternatives plus propres. Lipshutz utilise un facteur : E, il s'agit du rapport de la masse de déchets en sur la masse de produit obtenu. Ce paramètre permet de qualifier une réaction en termes d'impact environnemental. Les réactions mises en œuvre en chimie fine ou pharmaceutique peuvent atteindre 100.

Il a ainsi montré qu'il était possible d'effectuer des réactions organiques dans l'eau plutôt que dans les solvants organiques, par l'intermédiaire de micelles formées par des tensioactifs.³⁷ Comme l'eau n'est pas comptabilisée comme déchet, le E-factor de ces réactions est considérablement réduit.²⁷

Toutefois, en fin de réaction l'eau devra être purifiée afin d'éliminer la contamination éventuelle. De ce fait l'utilisation de l'eau n'est pas toujours idéale

1.3.4 Encapsulation de réactifs

L'abaissement des tensions de surfaces permet de stabiliser les interfaces. La vitesse de décantation est de quelques secondes dans le cas de solvants purs mais peut atteindre des jours voire des mois en présence de tensioactifs. De plus les micelles ou les gouttes peuvent aussi se repousser à cause d'effets stériques ou électrostatiques des tensioactifs. Ainsi les tensioactifs peuvent aussi servir à isoler des espèces chimiques en les encapsulant dans des gouttes stabilisées par des tensioactifs. Il est ainsi possible compartimenter des réactifs d'une réaction, en particulier ceux qui ne sont pas compatibles.

Grâce à une compartimentation efficace, des chercheurs ont réussi à mettre en place une réaction en cascade dont les étapes font intervenir des réactifs incompatibles. Yang *et al.* ont réussi à faire cohabiter des gouttes de solution d'acide chlorhydrique (HCl) et de borohydrure de sodium (NaBH₄) dans le toluène comme phase continue.³⁸ Ce système leur a permis de réaliser la conversion du diméthylacétal benzaldéhyde **8** en alcool benzylique **10** avec une conversion totale impliquant une déprotection de l'aldéhyde **9** catalysée par HCl, puis une réduction via NaBH₄ en une seule étape (figure 12).

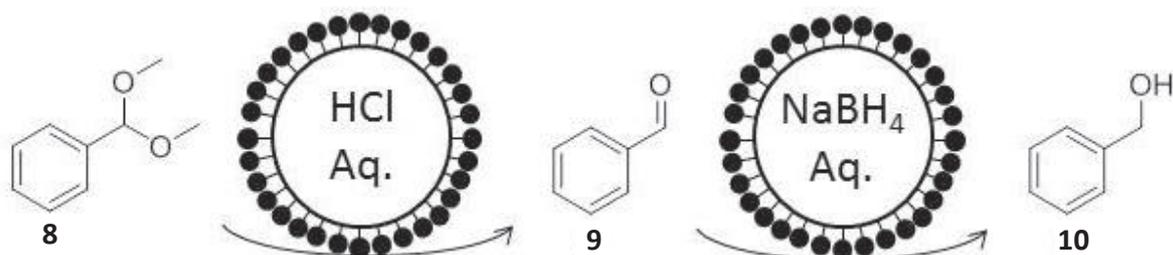


Figure 12 : Transformation du diméthylacétal benzaldéhyde en alcool benzylique en une étape

Après les résultats prometteurs obtenus lors de ces travaux, ils ont testé cette méthode sur d'autres transformations en deux étapes : Déacétalisation-Knoevenagel, déacétalisation-Henry, diazotisation-iodation. Ils ont finalement pu mettre en place la synthèse de la N-phényl-benzène-méthanamine à partir du benzaldéhyde de diméthylacétal et du nitrobenzène (figure 13) avec un rendement de 66 % par un procédé « one-pot » impliquant 4 réactions successives : 1) déprotection de l'aldéhyde **8**, 2) réduction du nitrobenzène **11**, 3) formation de l'imine **13** et 4) réduction en amine **14**.

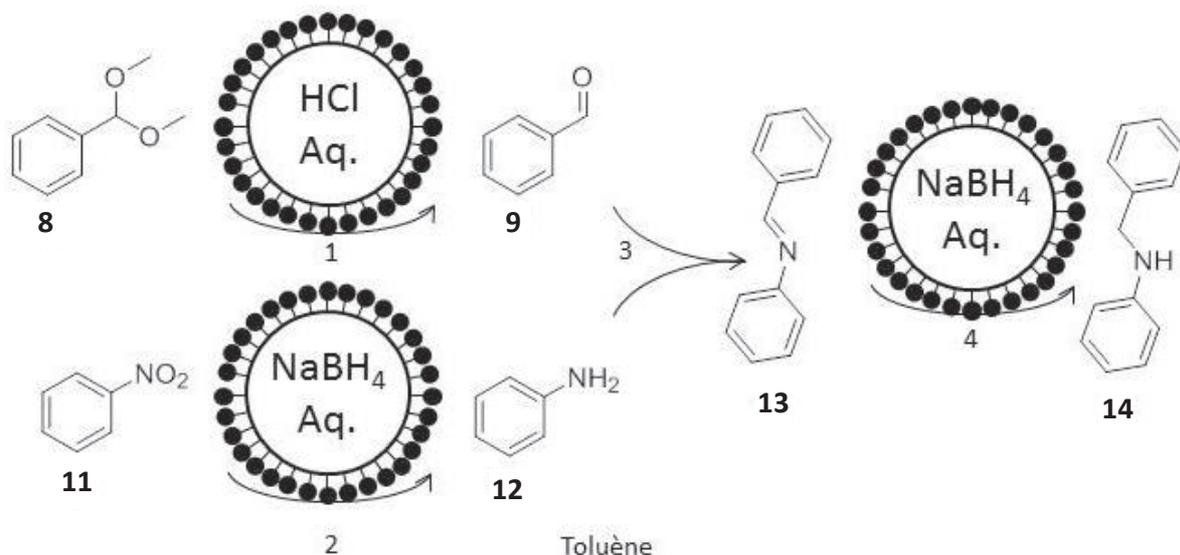


Figure 13 : Réaction en 4 étapes à l'interface des gouttes de réactifs

1.3.5 Catalyseur tensioactifs

La catalyse micellaire a notamment été utilisée pour disperser des espèces catalytiques dans une phase continue qui contenait les réactifs. Cela impliquait souvent un complexe métallique stabilisé par des tensioactifs dans une phase aqueuse.³⁹ Cependant dès 1986, des tensioactifs catalyseurs sont apparus. Ces espèces chimiques ont une tête constituée d'un complexe métallique qui va agir comme un catalyseur et une queue hydrophobe pour lui conférer des propriétés tensioactives et former des micelles dans l'eau.⁴⁰

Les premiers exemples ont été rapportés par Kobayashi et Manabe. Ils ont d'abord découvert les propriétés d'acide de Lewis des lanthanides, notamment le scandium et l'ytterbium, dans l'eau et leur activité en catalyse.⁴¹ Ils ont cherché à ajouter des propriétés tensioactives à ces complexes, notamment avec la synthèse du STDS (Scandium TriDodecyl Sulphate, **15**, figure 14) pour pouvoir solubiliser les substrats organiques dans l'eau.⁴² Cette méthodologie a ensuite été adaptée aux acides de Bronsted. Ils ont ainsi baptisé ces nouveaux types de catalyse LASC (Lewis-Acid-Surfactant-combined Catalysis) et BASC (Bronsted-Acid-Surfactant-combined-Catalysis).^{43,44} D'autres auteurs ont aussi utilisé l'avantage des catalyseurs tensioactifs: soit des catalyseurs métalliques, soit des organocatalyseurs.⁴⁵

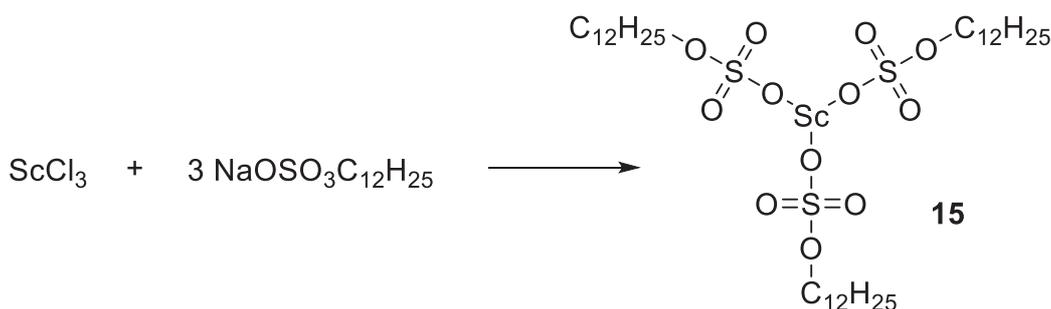


Figure 14 : Synthèse du STDS

Le but initial de cette approche est de pouvoir utiliser le catalyseur aussi comme un tensioactif et ainsi être capable de disperser les réactifs dans l'eau pour faire la réaction. Mais le fait de rassembler ces propriétés de catalyse et de tensioactif dans la même molécules peut avoir d'autres effets : L'aspect tensioactif peut permettre de créer des domaines hydrophobes et ainsi éviter que l'eau nuise à la réaction.⁴⁶

Lorsque ces tensioactifs catalyseurs sont utilisés dans des émulsions voir des microémulsions, l'intérêt est de n'avoir besoin que d'un seul composé qui catalyse la réaction, maintient l'émulsion et simplifie la purification.

De plus, l'aspect tensioactif du catalyseur permet de le fixer à l'interface. Dans un système compartimenté, la vitesse de réaction dépend du déplacement du catalyseur et des réactifs vers l'interface et transfert à travers l'interface d'une des deux espèces. Dans le cas d'un tensioactif-catalyseur la vitesse de réaction est uniquement dépendante du déplacement des réactifs jusqu'à l'interface.⁴⁴

1.3.6 Extraction des tensioactifs

De manière générale, les tensioactifs permettent de faciliter la formation d'interfaces et donc tous les processus chimiques qui dépendent d'une interface. Cependant, la récupération de ces tensioactifs doit être simple, afin d'exploiter au mieux les avantages décrits précédemment, en particulier pour des tensioactifs catalyseurs. Si l'extraction est complexe, longue ou partielle, il n'y a pas d'intérêt à utiliser cette méthode par rapport aux procédés de catalyse hétérogène solide-liquide. Plusieurs méthodes de récupération des tensioactifs ont fait leur apparition dans le but de les rendre plus attrayant.

La première est l'ultrafiltration de micelles.⁴⁷ Des membranes, dont la taille des pores est parfaitement maîtrisée, de 0,1 μm à 0,001 μm , permettent de filtrer les micelles afin, d'une part de les concentrer pour les récupérer et d'autre part d'extraire les produits. Cependant, cette technique nécessite d'appliquer une pression, souvent importante, sur la membrane pour que le filtrat passe à travers celle-ci. Il est aussi possible d'utiliser la température qui influe sur la solubilisation du tensioactif dans la phase continue. Au-dessous du point de Krafft et au-dessus du point de trouble, les tensioactifs forment des particules, au lieu de micelles, qu'il est possible de filtrer.⁴⁸ D'autres techniques existent où un solide (i.e. charbon actif, silice,...) est plongé dans le milieu et les tensioactifs s'adsorbent à la surface.⁴⁹ Lorsque le solide est récupéré, le milieu est purifié des tensioactifs. Cependant, cette méthode nécessite l'utilisation et la manipulation de solides. De plus, la désorption du tensioactif n'étant pas évidente, le tensioactif n'est pas facilement recyclable.

La décantation d'une émulsion permet de récupérer les deux phases : une contenant le tensioactif et une contenant le produit. Cependant, les vitesses de décantation peuvent être incompatibles avec les conditions expérimentales au laboratoire, voire en milieu industriel. De plus, les tensioactifs étant amphiphiles, ils ont une affinité pour les deux phases et sont donc partiellement solubles dans les deux phases.⁵⁰ De ce fait, même l'extraction du tensioactif ou des produits, par un autre solvant comme proposé par Lipshultz, peut s'avérer délicate.

1.4 Cas particulier : les tensioactifs fluorés

Les molécules perfluorées sont des molécules organiques où tous les atomes d'hydrogène sont remplacés par des atomes de fluor. Ces composés ont été largement décrits dans la littérature et leurs propriétés physico-chimiques ont été étudiées de manière intensive.^{51,52}

L'atome de fluor est l'élément le plus électronégatif. Cette propriété du noyau permet de maintenir les électrons proche,⁵³ ce qui induit une faible polarisabilité de l'atome de fluor, proche de celle de l'hydrogène.⁵⁴ De plus la liaison C-F est la liaison la plus forte (120 kcal.mol⁻¹).⁵⁵ Ces caractéristiques rendent les molécules perfluorées inertes.

D'un point de vue structural, le volume et la densité électronique au niveau des atomes de fluor induisent une répulsion. Ainsi, les angles de torsion des chaînes carbonées sont de 163° plutôt que de 180°, représentés figure 15. Cette contrainte supplémentaire rend ces chaînes perfluorées plutôt rigides.^{56,57}

De plus, les molécules perfluorées sont très hydrophobes et lipophobes. Elles forment des systèmes hétérogènes avec l'eau ou les solvants organiques. Cependant il faut noter que les systèmes binaires organique/fluoré peuvent devenir homogène si le mélange est chauffé.

Enfin, les gaz possèdent une solubilité dans ces solvants environ 2 fois supérieures à celle dans les solvants organiques.

Le caractère hydrophobe de ces composés a conduit les chercheurs à les utiliser en tant que chaînes de tensioactif.⁵⁸ De manière générale, ces tensioactifs diminuent plus efficacement les tensions de surface que leurs homologues hydrocarbonés et à des concentrations plus basses. Ils montrent aussi des CMCs plus basses.⁵⁹

Ces propriétés particulières de tensioactifs sont utilisées dans un grand nombre de domaines. Par exemple, l'aspect hydrophobe et lipophile trouve une application dans le traitement des textiles, l'aspect inerte a permis la formulation de mousses d'extincteurs et la solubilisation des gaz a permis de développer des substituts du sang. Ces propriétés ont aussi été mises à profit pour accélérer des réactions.⁶⁰

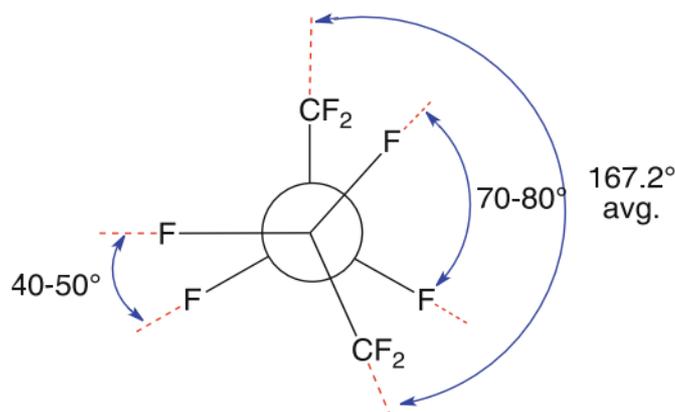


Figure 15 : Angle de torsion des chaînes carbonées dans les perfluorocarbures⁵³

1.4.1 Effets des tensioactifs

Ainsi qu'il a été présenté précédemment, la réaction de Diels-Alder est plus efficace dans l'eau qu'en milieu organique en raison de la présence de la compartimentalisation des réactifs et de l'interface. Mais qu'en est-il en présence de tensioactifs ?

Les travaux de Chiba et al. confirment que la réaction de Diels-Alder est bien plus efficace dans l'eau que dans un solvant organique, l'ajout de tensioactifs permet de d'atteindre des vitesses plus importantes.³⁵ D'ailleurs, ils comparent plusieurs tensioactifs : Triflate de lithium (LiOTf), Octanesulfonate de lithium (LiOS), Trifluoroéthanol (TFE), Dodécylsulfate de sodium (SDS) et perfluorooctanesulfonate de lithium (LiFOS). Celui qui améliore le plus la réactivité est le LiFOS. Les auteurs ont ensuite l'idée d'ajouter du perfluorohexane (PFH). Ils observent que la réaction est encore accélérée, surtout quand la quantité de PFH équivaut à la quantité de LiFOS dans le milieu. Une analyse de la distribution des tailles de particules permet de montrer que ce rapport molaire 1:1 permet de générer des micelles plutôt qu'une émulsion pour des quantités de PFH plus importantes.

Cet effet a aussi été rapporté dans le cadre de la synthèse de benzodiazépines. La réaction a lieu dans un système binaire eau/perfluorooctane, stabilisé par le perfluorooctanesulfonate de potassium (KFOS).⁶¹ De la même manière, la réaction en milieu organique est très lente, moins de 1 % de conversion en 72 h. Dans l'eau la réaction atteint 2 % en 72 h. L'ajout de tensioactifs ou d'une phase fluorée augmente légèrement le rendement, respectivement 13 % et 6 %. Par contre, l'utilisation combinée de la phase fluorée, de l'eau et du tensioactif permet d'atteindre des rendements plus importants, supérieur à 37 %.

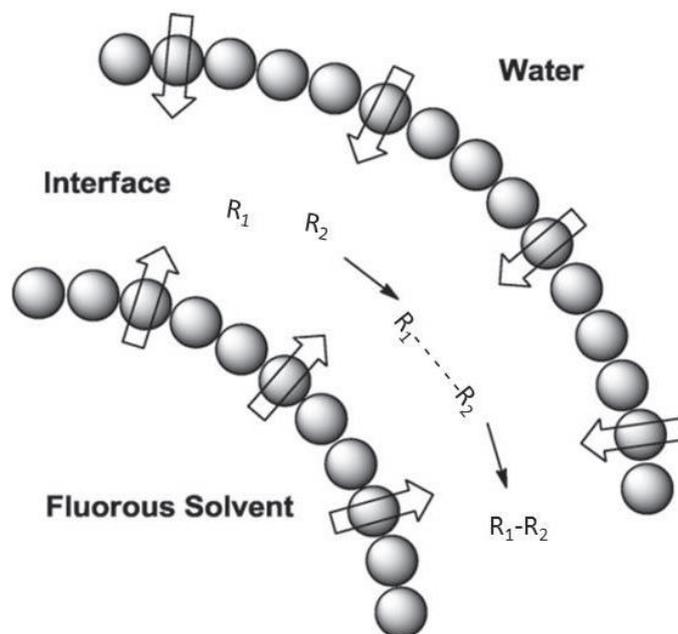


Figure 16 : Localisation des réactifs dans l'interface entre l'eau et un solvant fluoré

Ces travaux ont permis de montrer que plus il y a d'interface, plus la réaction est rapide. Cet effet est dû à un confinement particulier des réactifs *dans* une interface large. Plus précisément, ils sont confinés entre les phases aqueuse et fluorée en raison de la répulsion des réactifs par ces deux phases (figure 16). Ce phénomène engendre une double interface, interne et externe, qui permet d'y localiser les réactifs. Dans le cas d'une réaction « on-water », la transformation peut avoir lieu à l'interface mais également à l'intérieur des gouttes. Ici, d'après les auteurs les réactifs ne peuvent se trouver que dans cette double interface, et ce confinement semble être à l'origine de l'accélération supplémentaire de la réaction.

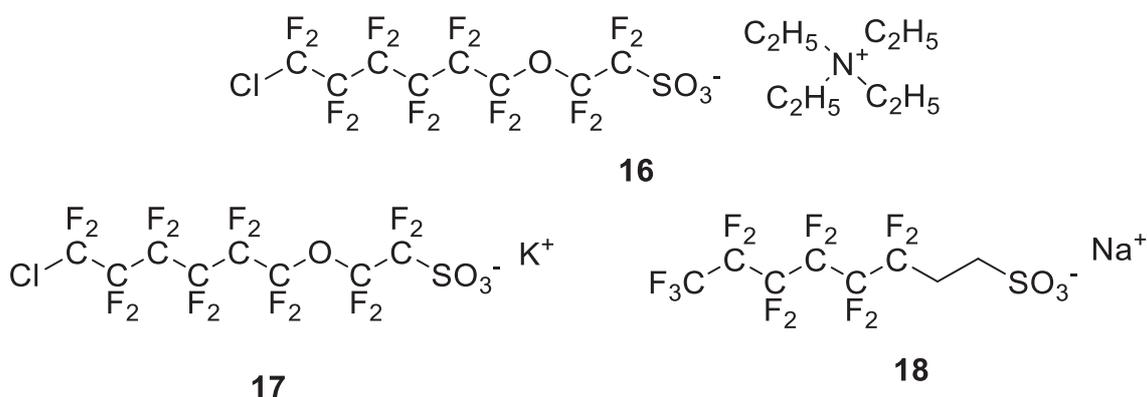


Figure 17 : Tensioactifs synthétisés par Guo *et al.*

Guo *et al.* ont réalisé la réaction entre un iodure de perfluoroalcane et un alcène en présence de dithionite.⁶² Au lieu d'utiliser un solvant tel que l'acétonitrile pour que chaque réactif soit un peu soluble dans le milieu, ils ont préféré faire la réaction dans l'eau et disperser les réactifs grâce à des tensioactifs. Pour cela ils ont synthétisé trois tensioactifs (figure 17), le tensioactif **16** s'est révélé particulièrement efficace comparé aux deux autres car il permet d'atteindre des tensions de surface de 21 mN/m par rapport à 41 et 50 mN/m pour **17** et **18**. Lors de leurs utilisations en réaction, c'est le tensioactif **16** qui permet d'atteindre les conversions les plus importantes, il est raisonnable de dire que c'est sa plus grande capacité de dispersion qui a permis d'atteindre ces résultats.

Kondo *et al.* ont étudié l'influence de différents tensioactifs sur le couplage d'un acide arylboronique et d'un imidazole dans l'eau (réaction de type Chan-Lam).⁶³ Ils ont essayé un panel de tensioactifs dont 3 sont apparus plus efficaces : le Brij 30 **19**, le Triton-X 100 **20** et le F-PEG **21** (figure 18). La réaction est catalysée par du cuivre stabilisé par un ligand de type bipyridine. Pour les tensioactifs Brij 30 et Triton-X 100, le ligand utilisé était le ligand **22** et pour le F-PEG, le ligand était **23** (figure 18). Les auteurs ont pu montrer que l'utilisation du F-PEG permet d'améliorer la réactivité par rapport aux autres tensioactifs. Cependant dans certains cas l'utilisation du Brij 30 ou du Triton-X 100 s'est avérée plus efficace. Les auteurs concluent que les tensioactifs fluorés peuvent avoir un effet supplémentaire unique sur certaines réactions, voire certains substrats.

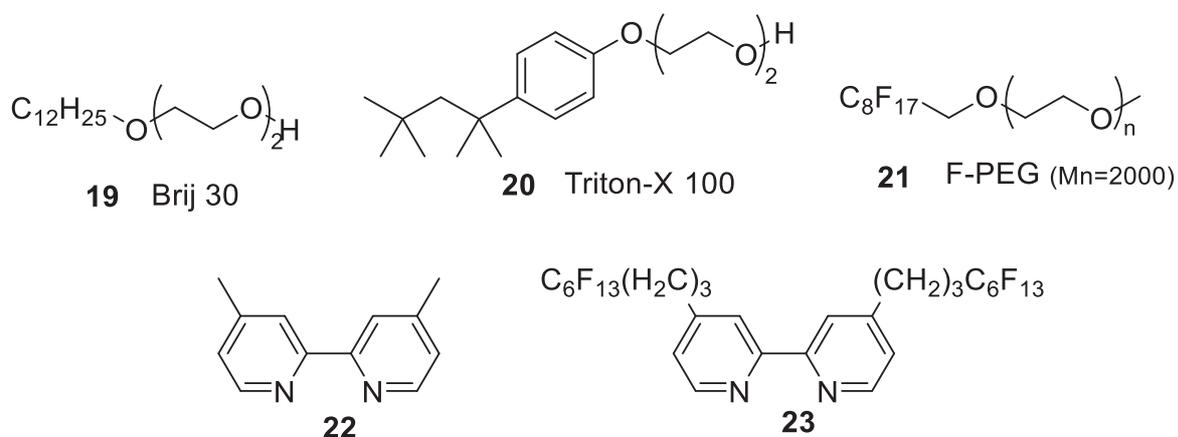


Figure 18 : Ligands et tensioactifs utilisé par Kondo *et al.*

Les composés fluorés sont connus pour leur affinité avec le CO₂ supercritique, l'ajout de groupement fluorés permet alors d'augmenter la solubilité de molécules dans ce type de milieu.⁵³ Dans leurs travaux, Laurency *et al.* préparent des complexes de palladium(II) de type [PdCl₂(NCPH)₂]/PR₃ avec les différents ligands phosphorés, présentés figure 19.⁶⁴

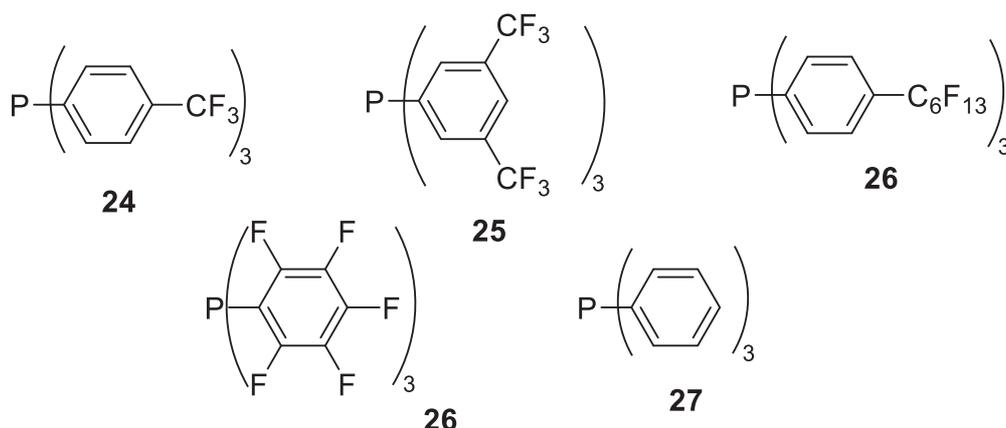


Figure 19 : Ligands phosphorés du palladium pour l'hydrocarboxylation d'alcènes terminales

L'utilisation de ligands fluorés (**20 à 23**) permet de solubiliser le complexe dans le CO_{2sc} , au-delà d'une température et d'une pression en CO_2 différents pour chaque ligand. Toutefois, aucune condition ne permet de solubiliser le complexe comportant le ligand **24**.

Ces complexes catalysent l'hydrocarboxylation d'alcènes terminaux dans le CO_2 supercritique en présence d'eau (figure 20). Cette réaction permet la formation de deux isomères de l'acide carboxylique correspondant, une isomérisation de l'alcène peut aussi avoir lieu durant le processus.

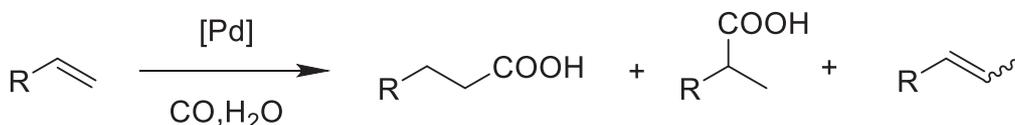


Figure 20 : Hydrocarboxylation des alcènes terminaux

Lors de la mise en œuvre de la réaction, une conversion de 55% est atteinte tant que le catalyseur n'est pas soluble dans le CO_{2sc} , mais la réaction s'arrête quand la pression et la température sont suffisamment élevées pour solubiliser le complexe. D'après les auteurs, la réaction est due à la présence du complexe à l'interface entre le CO_2 et l'eau. Ainsi, tous les réactifs sont accessibles depuis l'interface. Lorsque le complexe devient soluble dans le CO_{2sc} , il n'y a plus de contact avec l'eau ce qui entraîne une perte de réactivité. L'ajout des tensioactifs **28** et **29**, présentés figure 21, au milieu réactionnel permet de disperser l'eau dans tout le milieu sous forme de gouttelettes. Ceci a pour conséquence de réactiver la réaction et d'atteindre une conversion de 93%.

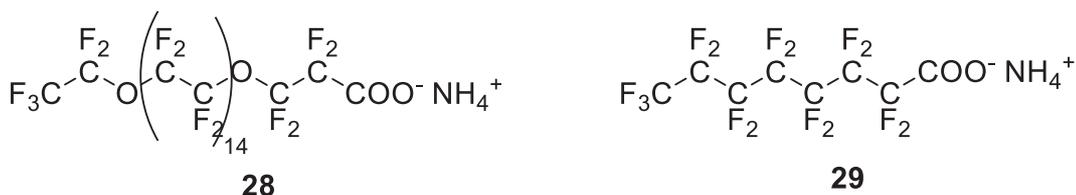


Figure 21 : Tensioactifs stabilisant les réactifs en milieu CO_{2sc}

Dans l'exemple précédent, le tensioactif sert à disperser un des réactifs, mais il peut aussi être utilisé pour stabiliser le catalyseur. Tsang *et al.* utilisent des tensioactifs pour stabiliser des micelles qui contiennent des nanoparticules de palladium.⁶⁵ Ils forment des microémulsions d'eau dans le CO_{2sc} dans lesquelles sont formées les nanoparticules de palladium qui permettent ensuite de catalyser l'hydrogénation du Citral (**30**, figure 22). Ce système catalytique permet de changer la sélectivité de la réaction. Quand celle-ci est conduite en phase vapeur ou dans un solvant le produit est majoritairement le dihydrocitraonellal (**32**, figure 22) alors que dans un système Eau/CO_{2sc}, le produit est majoritairement le Citronellal (**31**, figure 22). Cette sélectivité ne s'observe que lorsque des microémulsions sont présentes dans le CO_{2sc}. D'après les auteurs, ces résultats s'expliquent par le fait que le citral s'aligne avec les chaînes des tensioactifs, l'aldéhyde vers l'intérieure des gouttes. La double liaison la plus accessible pour les nanoparticules de palladium est alors la liaison la plus proche de l'aldéhyde, ce qui induit une forte sélectivité. Ceci fournit une nouvelle utilisation pour maîtriser les réactions et la formation des produits d'intérêts.

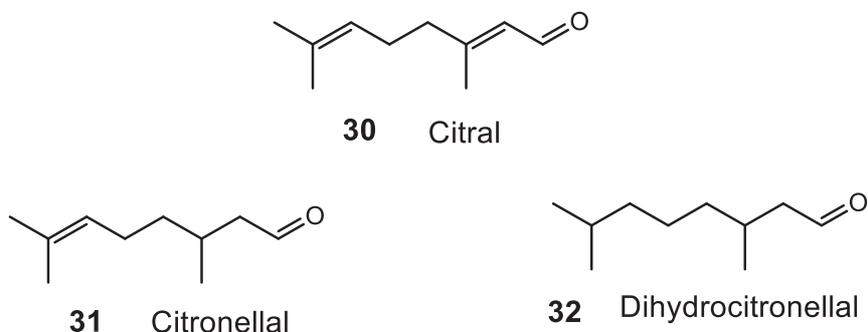


Figure 22 : Réactif et produits d'hydrogénation au palladium dans le CO_{2sc}

1.4.2 Les Catalyseurs Tensioactifs Fluorés

Dans la lignée de la méthodologie proposée par Manabe et Kobayashi, des exemples de BASC et LASC fluorées ont été décrites. La réaction de Pictet-Spengler a pu être catalysée par l'acide perfluorooctylsulfonique (PFOSA)⁶⁶ (exemple de BASC) et la synthèse de Quinazolinones a été effectuée avec des complexes de zinc perfluorés (exemple de LASC).⁶⁷ Dans les deux cas, les effets hydrophobes et lipophobes permettent plusieurs choses en plus de l'effet catalytique

apporté par la tête des tensioactifs : disperser les réactifs dans l'eau tout en l'excluant du cœur des gouttes et concentrer les réactifs au sein de gouttes pour favoriser les réactions.

Il existe d'autres exemples de tensioactifs catalyseurs. Tsang et al. ont utilisé des complexes de cobalt fluorés pour catalyser l'oxydation du toluène en acide benzoïque dans le CO_2sc .^{68,69} Ils montrent que la combinaison des propriétés tensioactives et catalytiques dans la même molécule peut donner de meilleurs résultats que d'avoir un catalyseur et un tensioactif séparés : L'utilisation de $[\text{CF}_3(\text{CF}_2)_8\text{COO}]_2\text{Co}$ donne de meilleur résultat que l'utilisation de $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_8\text{COONa}$, $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_8\text{COOK}$ ou $(\text{CF}_3(\text{CF}_2)_8\text{COO})_2\text{Mg}$ en présence de $\text{Co}(\text{OAc})_2$. Ils montrent aussi que la longueur des chaînes fluorées des tensioactifs a une influence sur la réaction.

Reiser *et al.* ont développé un catalyseur fluoré, à base de triazole qui supporte une fonction TEMPO.⁷⁰ Ce dérivé est insoluble dans le DCM et l'eau, mais permet la formation d'une émulsion entre ces deux solvants qui contiennent chacun des réactifs. Bien que les propriétés tensioactives ne soient pas le but de ces travaux, elles permettent de favoriser l'échange entre les deux phases. De plus, le tensioactif peut être récupéré à la fin de la réaction par simple filtration.

1.4.3 Les Catalyseurs fluorés non-tensioactifs

En 1994, Horvath et Rabai prennent avantage des propriétés thermomorphiques des solvants perfluorés pour développer le concept de Fluorous Biphasic Catalysis (FBC).⁷¹ L'objectif est de solubiliser un catalyseur dans une phase perfluorée, et les réactifs dans une phase organique : à chaud, le système biphasique est homogène et la réaction peut avoir lieu, à froid le système peut être décanté pour séparer les produits du catalyseur. Ils montrent que l'ajout de fragments perfluorés (typiquement $-\text{C}_8\text{F}_{17}$) qu'ils nomment « ponytails » permet de solubiliser les catalyseurs dans ces nouveaux solvants.

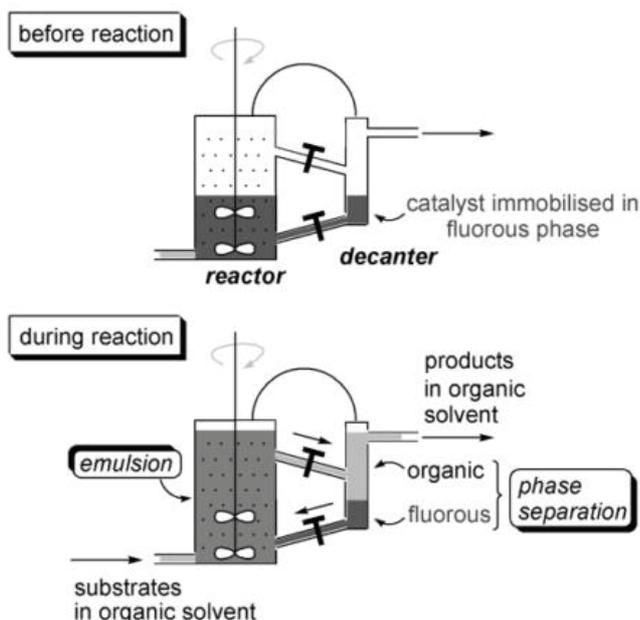


Figure 23 : Procédé continu développé par Nishikido⁷⁴

Cependant, il existe des exemples où les réactions sont menées dans un système biphasique hydrocarbure/perfluorocarbure. Nishikido *et al.* utilisent ainsi des complexes fluorophiles, notamment à base d'étain, d'hafnium, d'yttrium ou de zirconium comme catalyseur dans des systèmes biphasiques sous vive agitation pour la mise en œuvre de l'oxydation de Bayer-Villiger,⁷² de réaction d'estérification ou de transestérification,⁷³ ou encore l'acétylation de la cyclohexanone.⁷⁴ En fin de procédé, l'émulsion est décantée afin de purifier les produits et recycler le catalyseur (figure 23).

Friesen *et al.*⁷⁵ ont aussi utilisé des mélanges organique/fluoré, constitués de toluène, hexanes, perfluorométhylcyclohexane (PFMCH) ou Krytox K6 en proportions différentes à 45°C pour obtenir soit des mélanges hétérogènes soit des mélanges homogènes. La réaction suivie dans ces mélanges est l'hydrogénation de la 2-cyclohexène-1-one en cyclohexanone par un complexe de rhodium de type Wilkinson, ici le complexe **33** présenté figure 24.

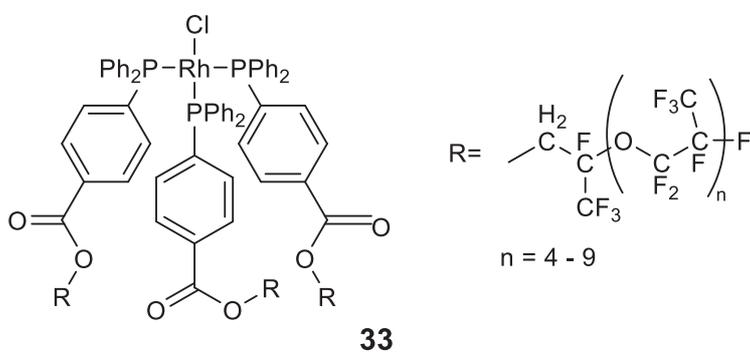


Figure 24 : Catalyseur de type Wilkinson pour l'hydrogénation de la 2-cyclohexène-1-one

Les auteurs effectuent la réaction lorsque la conversion atteint 99%, séparent le produit et les réactifs et réutilisent le catalyseur dans une nouvelle réaction. Ils font plusieurs cycles afin de déterminer un TOF (Turn-Over-Frequency) et une perte en rhodium moyenne sur l'ensemble des cycles. Les résultats sont présentés dans le tableau 1.

Conditions	TOF moyen (h ⁻¹)	Perte de Rhodium moyenne (%)
Biphasique toluène/PFMCH (1 : 1)	30,7	0,35
Monophasique toluène/hexanes/PFMCH (1 : 3 : 3)	20,6	0,30
Biphasique toluène/hexanes/Krytox K6 (1 : 3 : 3)	17,1	0,17

Tableau 1 : Résultats de catalyse et lixiviation

Ces résultats montrent que le système binaire toluène/PFMCH est un système plus efficace que le système homogène toluène/hexanes/PFMCH. Le système biphasique atteint un TOF meilleur pour une perte de rhodium relativement proche. L'autre avantage est la purification. Pour le système monophasique, le mélange doit être refroidi avant d'être décanté alors que le système biphasique peut être traité juste après réaction. Les résultats montrent aussi que l'utilisation d'un tensioactif (krytox K6) n'améliore pas la vitesse de réaction, au contraire. Par contre cela permet de diminuer de moitié la quantité de rhodium perdu à chaque cycle de moitié. Ces deux résultats montrent l'intérêt d'utiliser les binaires fluoré/organique pas seulement pour la FBC mais aussi pour effectuer des réactions en systèmes binaires.

Cependant, la structure de ces complexes rappelle celle d'un tensioactif : une tête hydrophile (cation métallique) et une queue hydrophobe (chaines fluorées). Ils pourraient donc avoir des propriétés tensioactives qui pourraient avoir un impact sur les réactions aux interfaces. Cette idée peut s'étendre à la majorité des catalyseurs synthétisés pour être utilisés en FBC.

1.5 Conclusion

A l'heure actuelle, des méthodes alternatives à l'utilisation de catalyseur homogène ou hétérogène sont développées pour accélérer les réactions chimiques tout en facilitant la purification en fin de réaction. L'utilisation de tensioactifs comme catalyseur font partie des solutions envisagées.

Le but de cette thèse est donc de développer un tensioactif-catalyseur. D'une part pour pouvoir compartimenter les réactifs et le catalyseur et d'autre part pour faciliter la formation d'interface entre deux phases. Les parties qui formeront la queue du tensioactif seront des chaines fluorées plutôt qu'hydrocarbonées, pour apporter de meilleures propriétés tensioactives et la possibilité de travailler aux interfaces PFC-HC, PFC-eau ou HC-eau.

Chapitre 2. Conception et synthèse du complexe
[Cu(TF₆)(3-benzoylbenzoate)₂] **39**

Le but du projet est de développer un procédé catalytique innovant et performant pour la CuAAC appliquée aux substrats hydrosolubles. Cette méthode pourra être utilisée pour des applications notamment dans les milieux biologiques.

D'abord la cycloaddition entre un alcyne et un azoture catalysée par du cuivre au degré d'oxydation +I sera présentée pour comprendre l'enjeu de ce projet et le choix de cette réaction comme exemple. Ensuite les propriétés requises pour le précatalyseur et sa conception seront décrites. Enfin la synthèse sera présentée.

2.1 La cycloaddition de Huisgen catalysée par le Cuivre(I)

En 2001, Sharpless propose le concept de « Chimie Click » qui s'appuie sur des réactions performantes qui permettent de lier deux molécules par un lien Carbone-Hétéroatome-Carbone.⁷⁶ Il définit une liste de critères pour qu'une réaction puisse être appelée « click » :

- Grande modularité permettant des applications dans des domaines variés
- Rendements élevés
- Pas de sous-produits ou sous-produits inoffensifs
- Produits facilement isolés, pas besoin de chromatographie
- Réactions stéréospécifiques, pas nécessairement énantiosélectives
- Conditions réactionnelles standards
- Réactions sans solvant ou dans des solvants bénins
- Produits stables dans les milieux biologiques

Cette définition s'applique à plusieurs réactions comme la cycloaddition de Huisgen entre un alcyne et un azoture et autres cycloadditions 1,3-dipolaires, les additions tel que Diels-Alder, Thiol-Ynes, Thiol-Vinyl ou Thiol-Isocyanates.⁷⁷ La cycloaddition de Huisgen lorsqu'elle est catalysée par du Cu(I) est appelée CuAAC pour Copper(I)-catalyzed Alkyne-Azide-Cycloaddition.. Cette réaction azoture est l'une des réactions « click » les plus utilisées à l'heure actuelle dans de nombreux domaines.

2.1.1 La Cycloaddition de Huisgen

La cycloaddition de Huisgen est une cycloaddition 1,3-dipolaire entre un dipôle-1,3 et un dipolarophile pour former un hétérocycle à 5 chaînons.⁷⁸ Les dipôles-1,3 possèdent 4 électrons- π délocalisés, répartis sur 3 atomes, dont au moins 1 hétéroatome. Le doublet non liant est susceptible d'attaquer une liaison multiple pour former un hétérocycle (figure 25).

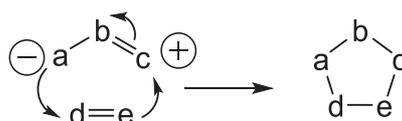


Figure 25 : Mécanisme de la cycloaddition 1,3-dipolaire

La cycloaddition de Huisgen entre un azoture comme dipôle-1,3 et un alcyne comme dipolarophile conduit à la formation de triazole. Sans catalyseur, la réaction est initiée par la température (~100°C) et deux produits régioisomères sont obtenus : le triazole-1,4 et le triazole-1,5 (figure 26), avec des ratios proches de 1 :1.

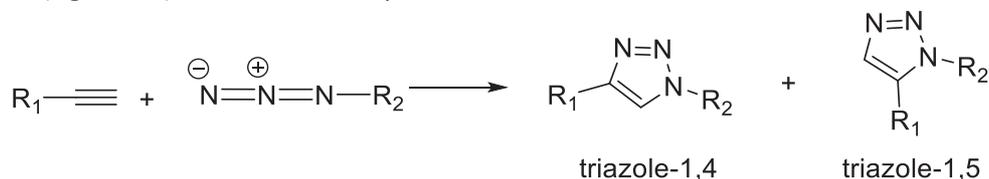


Figure 26 : Réaction entre un alcyne et un azoture

2.1.2 La CuAAC

En 2002, les groupes de Sharpless⁷⁹ et Meldal⁸⁰ montrent simultanément que lorsque la réaction est catalysée par du Cu(I), seul le triazole-1,4 est formé. En plus de la sélectivité de la réaction, la catalyse au Cu(I) permet d'effectuer la transformation à température ambiante et nécessite des temps de réaction plus courts. Les travaux de Sharpless mettent en avant cet aspect grâce à la réaction entre le phénylpropargyléther **34** et l'azoture de benzyle **35** (figure 27).⁷⁹ Lorsque la réaction n'est pas catalysée (entrée 1), un mélange des produits **36** et **37** est obtenu après 18 h à 98 °C. Lorsqu'elle est catalysée (entrée 2), au bout de 8 h à température ambiante, le produit **36** est obtenu avec un rendement de 91 %.

	34	35	36	37			
	34	35	36	37			
	Entrée	Solvant	Catalyseur	Température (°C)	Temps de réaction (h)	Rendement (%)	Produits
1	-	-	-	98	18	n.d.	36 et 37 (1,6 :1)
2	eau/t-butanol (2 :1)	CuSO ₄ .5 H ₂ O 1 mol% AscNa, 5 mol%	t.a.	8	91		36

Figure 27 : Réaction entre l'azoture de benzyle et le phénylpropargyléther

Fokin et Sharpless proposent un premier mécanisme pour la réaction (figure 28).⁸¹ La première étape est la déprotonation de l'alcyne et formation d'un acétylure de cuivre, puis l'azoture se lie au Cu(I) via l'azote interne. Dans ce mécanisme, il est envisagé qu'un ou deux

ligands pourront être décoordinés afin de laisser des sites de coordination libres pour l'azoture et l'alcyne. Ensuite il y a formation d'un métallacycle vinylidène, suivi d'une contraction de cycle. Celui-ci est ensuite protoné pour obtenir le triazole et régénérer le catalyseur.

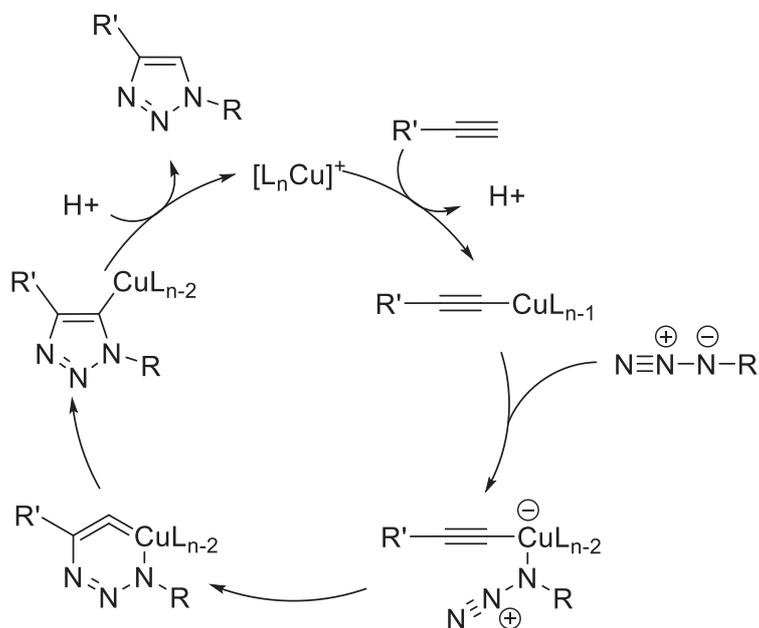


Figure 28 : Mécanisme de la CuAAC proposé par Sharpless et Fokin en 2002

En 2005, Fokin et Finn proposent un second mécanisme qui fait intervenir un dimère de cuivre dans le cas d'un système où le cuivre n'est pas trop encombré par ses ligands (figure 29).⁸²

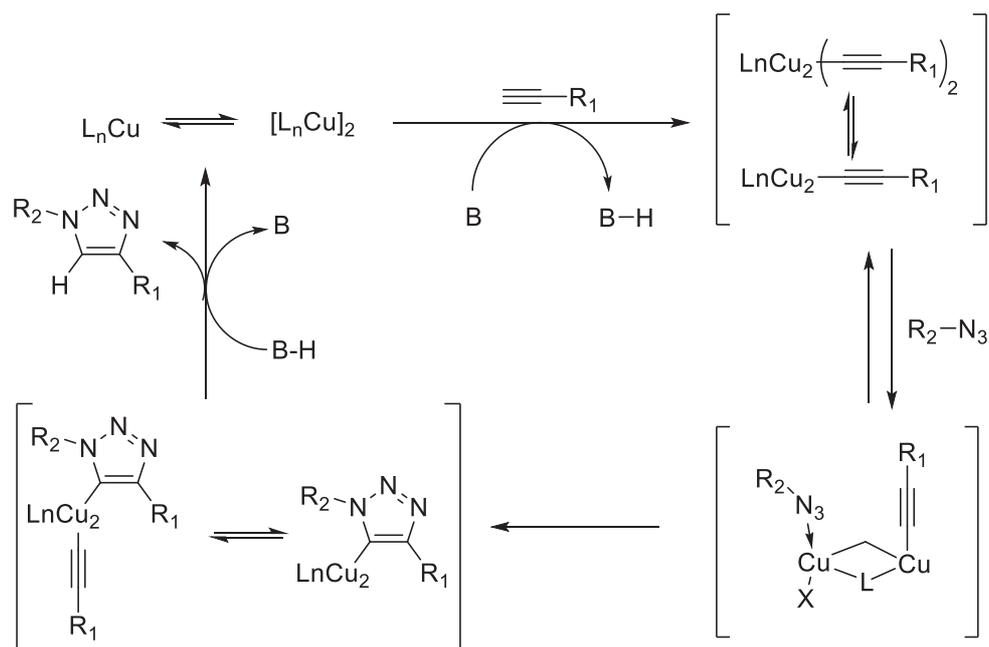


Figure 29: Mécanisme proposé par Fokin et Finn en 2005

Les récents travaux de Fokin en 2013 et de Bertrand en 2015 permettent de confirmer la formation d'une espèce catalytique comportant deux atomes de cuivre.^{83,84} Fokin utilise deux isotopes du cuivre afin de montrer l'implication de deux complexes de cuivre différents lors de la catalyse. Bertrand, quant à lui, parvient à isoler deux intermédiaires qui confirment clairement la formation d'espèces bimétalliques.

Dans ses travaux, Bertrand montre aussi que l'espèce monométallique est présente et compare sa réactivité à celle de l'espèce bimétallique. Il montre ainsi que les deux espèces catalysent la réaction mais que l'espèce bimétallique est clairement plus efficace. Il arrive ainsi

au

mécanisme

présenté

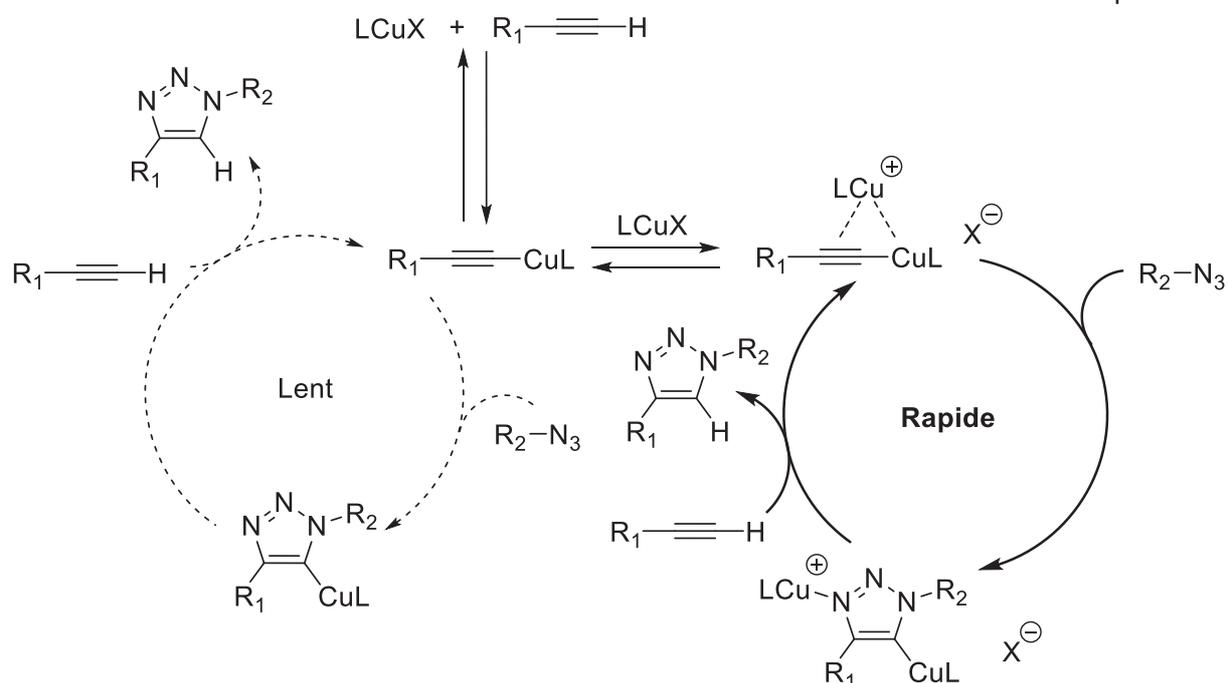


figure 30, qui fait intervenir la formation d'un alcynure de cuivre via déprotonation de l'alcyne. Il est alors possible que l'alcyne engagé dans une liaison σ puisse former une liaison π avec un second atome de cuivre. Les deux espèces étant présentes, elles peuvent chacune catalyser la réaction. La conversion obtenue en fin de réaction étant principalement due à l'espèce bimétallique.

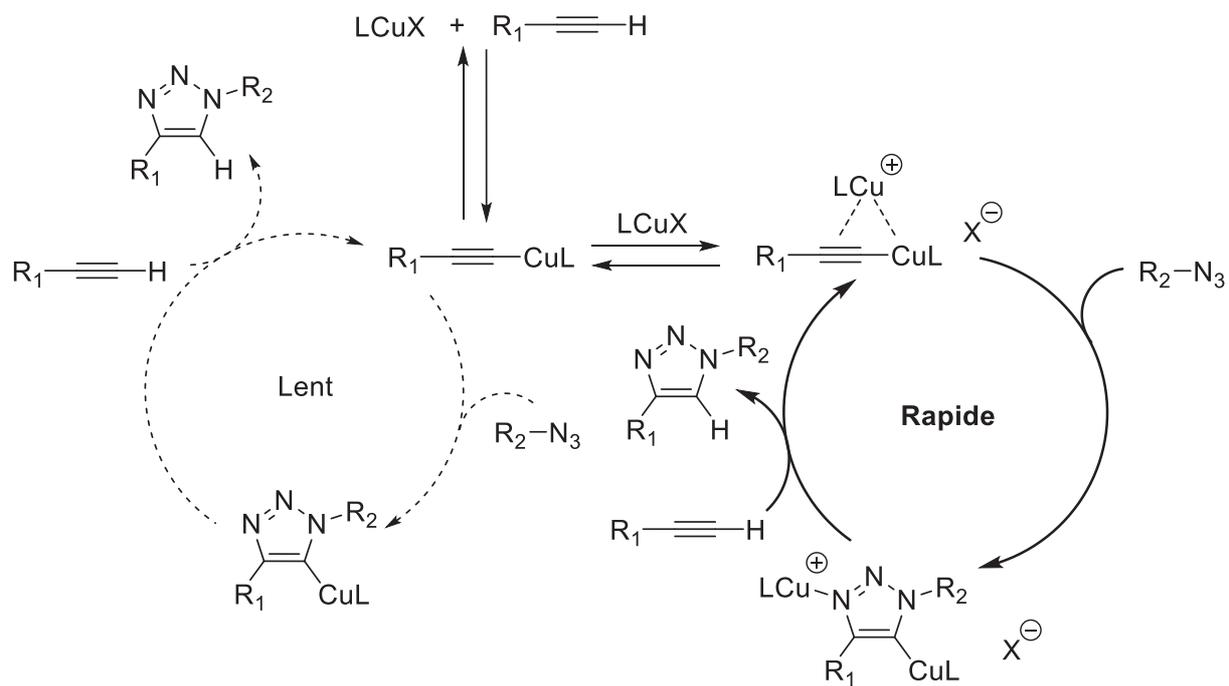


Figure 30 : Mécanisme proposé par Bertrand⁸⁴

Il est admis que la CuAAC fonctionne avec des alcynes terminaux. Toutefois, Nolan montre en 2006 la possibilité de faire cette réaction avec des alcynes internes lorsque qu'elle est catalysée par des carbènes de cuivre.⁸⁵ Du point de vue mécanistique, la première étape reste la formation d'une liaison π avec l'alkyne. Cependant, il ne peut pas y avoir de formation de liaison σ , il est donc envisagé qu'un cycle à 3 chaînons se forment entre le cuivre et l'alkyne.

Dans ces travaux, Nolan utilise un alkyne symétrique, il n'est donc pas possible de conclure quant à la régiosélectivité dans cet exemple. Il est toutefois possible qu'un des produits soit privilégié en raison d'un encombrement stérique.

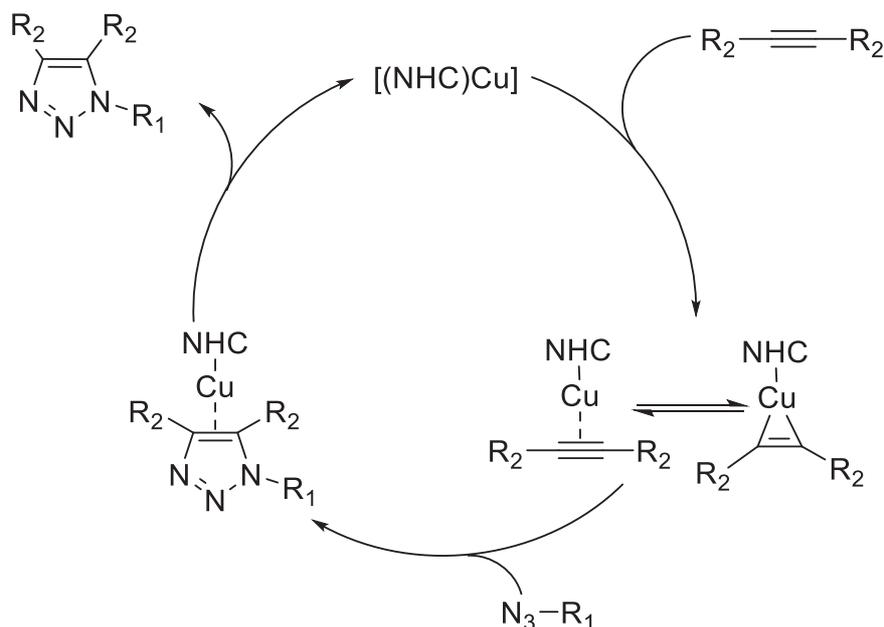


Figure 31 : Mécanisme de la CuAAC avec un alcyne interne⁸⁵

La CuAAC est sélective vis-à-vis du triazole-1,4. Toutefois, cette réaction entre un alcyne et un azoture peut aussi être catalysée avec du ruthénium(II), comportant un ligand pentaméthylcyclopentadienyl, Cp^* .⁸⁶ Dans ce cas aussi, la réaction est sélective et le produit formé est majoritairement le triazole-1,5. La réaction fonctionne aussi bien avec des alcynes terminaux qu'avec des alcynes internes. Ceci suggère que le mécanisme de cette réaction ne passe pas par la formation d'un alcyne de ruthénium.

Le mécanisme proposé par Nolan en 2012 est présenté figure 32.⁸⁷ La première étape est la formation d'une liaison π entre l'alcyne et le ruthénium. L'espèce obtenue $[\text{RuCl}(\text{Cp}^*)(\text{P}(\text{Pr})_3)(\text{PhCCH})]$ est en équilibre avec le complexe de ruthénium ayant perdu un ligand phosphine, $[\text{RuCl}(\text{Cp}^*)(\text{PhCCH})]$. C'est cette seconde espèce qui permettrait d'initier la réaction, l'azoture se coordonnant par son azote interne au ruthénium. Suite à un couplage oxydant, il y a formation d'un ruthénacycle. La liaison formée entre l'azote terminal de l'azoture et le carbone terminal de l'alcyne induit alors la régiosélectivité de la réaction. Ensuite, une élimination permet de générer le triazole coordonné au ruthénium. Un alcyne peut alors se coordonner au ruthénium ce qui conduit à la décoordination du triazole et à la régénération de l'espèce active.

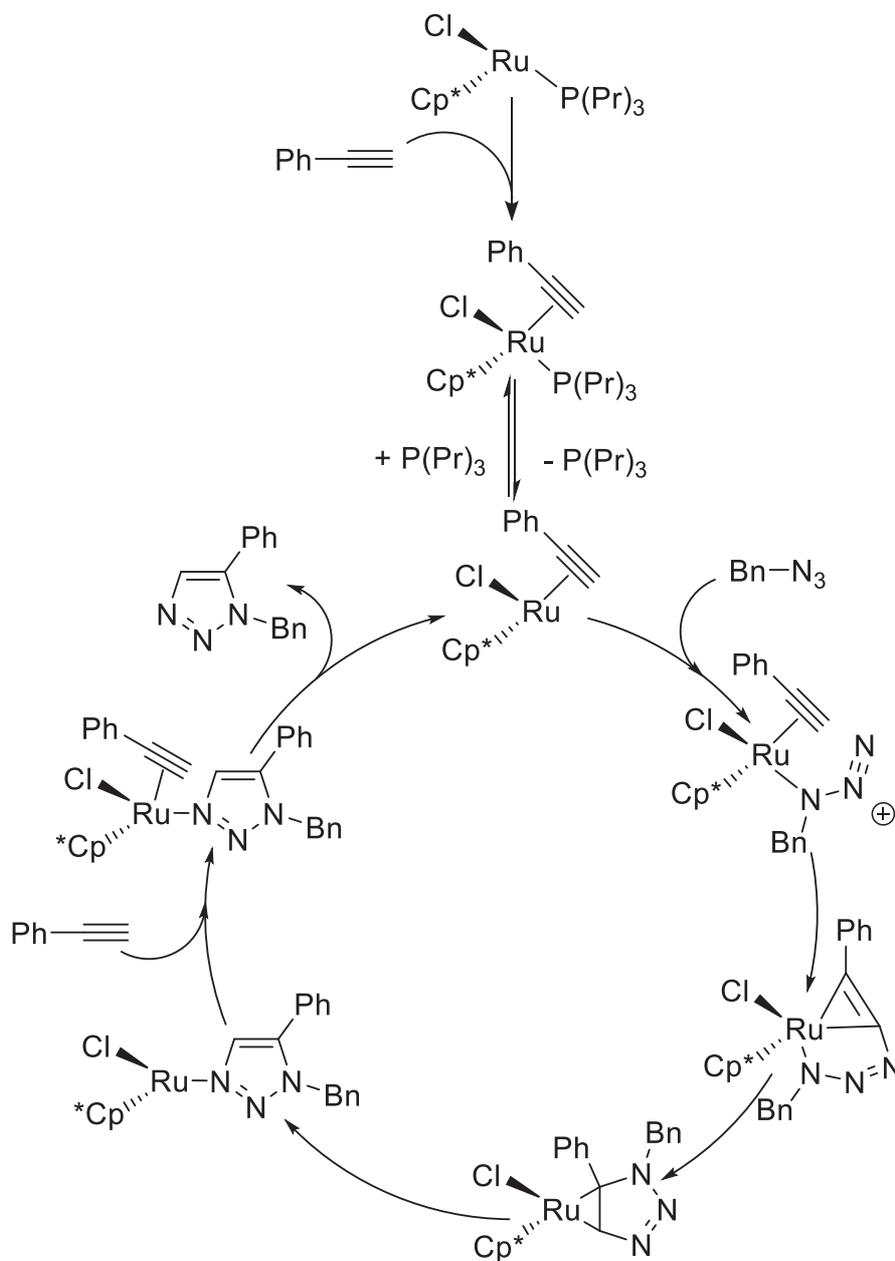


Figure 32 : Mécanisme de formation du triazole 1,5 catalysé par $[\text{Ru}(\text{Cp}^*)\text{Cl}(\text{P}(\text{Pr})_3)]$ ⁸⁷

2.1.3 Introduction et réactivité des fonctions alcynes et azotures

De manière générale, la CuAAC fonctionne sur un grand nombre de substrats et dans un grand nombre de solvants.^{80,88} Il paraît donc assez simple de lier une grande diversité de molécules tant qu'elles comportent les fonctions adéquates. Ceci est d'autant plus intéressant que les fonctions azotures et alcynes peuvent être relativement simples à introduire.

L'azoture de sodium en présence d'un agent de transfert de phase peut substituer un halogène.⁸⁹ Dans le cas des alcynes terminaux, il existe un grand nombre de méthodes (réaction de Corey-Fuchs, homologation de Seyferth-Gilbert, utilisation de précurseur tel que l'alcool propargylique ou le 3-bromoprop-1-yne, etc.). Une d'elle consiste à substituer un halogène par l'éthynyltriméthylsilyl,⁹⁰ puis désilyler le composé formé.⁹¹ Cette méthode est intéressante car le groupement silylé peut être laissé afin de protéger l'alcyne lors d'éventuelles réactions ultérieures. Une voie est proposée figure 33, la première étape est un couplage de Sonogashira. L'étape suivante est une désilylation par l'intermédiaire du fluorure de tétrabutylammonium (TBAF).

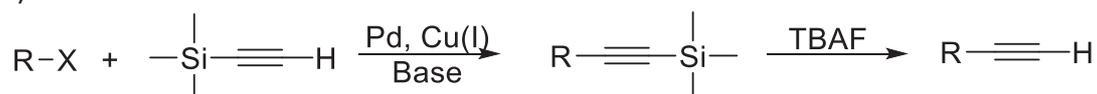


Figure 33 : Préparation d'un alcyne terminal à partir de l'éthynyltriméthylsilyl

Le second avantage de ces fonctions chimiques est leur orthogonalité. La fonction azoture est particulièrement stable vis-à-vis de l'eau, du dioxygène ou de la plupart des conditions de synthèse organique. Cette fonction peut toutefois servir à introduire une amine via une hydrogénation en présence de platine ou via l'utilisation de triphénylphosphine (réaction de Staudinger). Elle est également sensible à la température et à une irradiation trop importante. Il est ainsi possible d'introduire cette fonction en prévision de son utilisation lors d'une étape de CuAAC ultérieure, bien que le substrat ait d'autres transformations à subir auparavant.

Quant à elle, la fonction alcyne est plus réactive que l'azoture et peut subir des modifications sous certaines conditions, elle nécessite donc plus d'attention. D'ailleurs dans les conditions de la CuAAC, les alcynes terminaux peuvent former des sous-produits à cause du couplage de Glaser. En présence de cuivre(I), d'oxygène et d'une base, deux alcynes peuvent réagir ensemble pour former un diyne (figure 34).

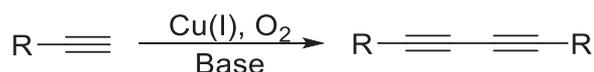


Figure 34 : Couplage de Glaser

2.1.4 Les applications

En raison de ces caractéristiques, la CuAAC a été mise à profit dans un grand nombre de domaines : bien évidemment en synthèse organique,⁹² mais également dans le domaine des polymères,⁹³ traitement de surface, découverte et développement de molécules à application pharmaceutique,⁹⁴ bionconjugaison,⁹⁵ etc.

Il est possible de polymériser des monomères difonctionnels via leurs fonctions azotures et/ou alcynes par CuAAC, et ainsi de contrôler la taille des chaînes et leur polymolécularité.⁹⁶ Cette méthode a d'ailleurs été utilisée en ajoutant des monomères trifonctionnels pour préparer des architectures complexes comme les dendrimères.⁹⁷ Il existe aussi des exemples de

synthèse de polymères avec des monomères portant des fonctions azotures ou alcynes non-impliquées dans la réaction de polymérisation. Une fois obtenus, ces polymères peuvent être couplés ou réticulés en utilisant ces fonctions. Enfin, il est possible de fonctionnaliser uniquement les bouts de chaînes de polymères pour obtenir des copolymères à bloc,⁷⁷ notamment en utilisant des amorceurs portant l'une ou l'autre de ces fonctions.

La CuAAC est aussi devenue une méthode efficace pour traiter et changer les propriétés des surfaces.⁹⁸ Les fonctions azotures ou alcynes peuvent être attachées à la surface d'un matériau. Il est alors possible de fixer sur ces matériaux tous types de molécules portant la fonction correspondante. Dans ce domaine, des progrès ont été effectués notamment sur la localisation du traitement des surfaces. Certaines réactions clicks sont initiées par une irradiation lumineuse.⁹⁹ Il est alors possible de contrôler le lieu de la fonctionnalisation en maîtrisant le lieu de l'irradiation.⁷⁷ Ainsi, la CuAAC a permis de proposer une nouvelle méthode de photopatterning.

La CuAAC a aussi trouvé un grand nombre d'applications dans les milieux biologiques. Les fonctions azotures et alcynes y sont peu présentes, ainsi ces fonctions induisent peu de réactions parasites, cette propriété est appelée bioorthogonalité.^{100,101} De plus, les triazoles permettent de former des liaisons stables et irréversibles entre différents fragments.

La bioconjugaison utilise ces propriétés.¹⁰² Ce domaine à la frontière de la chimie et de la biologie a pour but de lier des molécules présentes dans les milieux biologiques (ex : sucres, protéines, acides nucléiques, acides aminés, etc.) à d'autres types de molécules (fluorophores,¹⁰³ ligands, chélatants ou isotopes radioactifs,¹⁰⁴ etc.). Cela permet de créer des traceurs sélectifs ou de nouveaux médicaments plus performants.

Enfin, comme la plupart des hétérocycles, les triazoles sont actifs dans les milieux biologiques. De plus en plus d'études montrent que les triazoles affectent certaines fonctions cellulaires.¹⁰⁵ Dans une autre mesure, ces liaisons sont utilisées pour mimer les liaisons peptidiques et créer de nouvelles protéines.¹⁰⁶

Un des inconvénients majeurs de la CuAAC est la présence de cuivre dans le milieu réactionnel en fin de réaction, notamment pour les applications biologiques car le cuivre peut agir comme un biocide. L'extraction du cuivre en fin de réaction est donc primordiale pour la préparation de molécules destinées aux applications médicales. De plus, le développement d'une catalyse dans l'eau sans contamination pourrait permettre de catalyser des réactions *in vivo*

2.1.5 Conclusion

De manière générale, la CuAAC est une réaction simple d'utilisation, rapide et sélective. Les alcynes et azotures tolèrent un grand nombre de fonctions chimiques. Grâce à ces caractéristiques, elle est utilisée dans de nombreux domaines, en particulier dans les milieux biologiques et donc dans les milieux aqueux.

Du fait de ces nombreuses applications dans les milieux biologiques, le but sera de catalyser la réaction dans l'eau tout en gardant le complexe dans une phase organique. Il faut donc préparer un complexe de Cu(I) capable de catalyser la réaction entre un alcyne terminal et un azoture à une interface organique/eau.

2.2 Conception d'un précatalyseur pour la CuAAC tensioactif et photoréductible

Afin de pouvoir remplir toutes les exigences du projet, le précatalyseur devra comporter 4 aspects importants, qui sont :

- Un complexe fort pour éviter une décooordination pendant la réaction
- Des propriétés tensioactives pour stabiliser une émulsion et se placer aux interfaces
- Photoréductible pour générer l'espèce catalytique
- Soluble dans une phase organique ou perfluoré et insoluble dans l'eau pour une bonne compartimentation

2.2.1 Méthode d'introduction du Cu(I) pour la CuAAC

Au degré d'oxydation (I), le cuivre s'oxyde facilement former du Cu(II) en présence d'oxygène. Sa manipulation exige donc quelques précautions comme de travailler sous atmosphère inerte pour générer des complexes *in situ* à partir de sels de Cu(I) tels que le bromure de cuivre ou iodure de cuivre. Ceci rend l'utilisation des complexes de Cu(I) délicate et peut conduire à une perte non-négligeable en espèce réactive avant même de mettre en œuvre la réaction de catalyse. Aussi pour ce travail de thèse, le catalyseur est donc synthétisé à partir d'un complexe de Cu(II), manipulable à l'air et facilement réductible *in situ*. Dans ce but, il existe trois méthodes couramment utilisées :

- La médiامتutation du cuivre permet la génération de Cu(I) à partir de Cu(II) et de Cu(0).⁸¹ Cependant, l'ajout de Cu(0) n'est pas en faveur d'une mise en œuvre aisée du catalyseur.
- L'ajout d'un réducteur sacrificiel, capable de réduire *in situ* les complexes de Cu(II). Le réducteur sacrificiel le plus employé pour la réduction du cuivre est l'ascorbate de sodium. Il permet de réduire le cuivre sans avoir à dégazé la solution au préalable. D'ailleurs Sharpless et Meldal utilisent cette méthode dans leurs travaux.^{79,80} Toutefois, l'ascorbate de sodium peut réagir avec l'oxygène ambiant.^{107,108} Des espèces oxydantes ainsi que le produit d'oxydation de l'ascorbate, le déhydroascorbate, sont formés.¹⁰⁹ Ces espèces réactives peuvent à leur tour réagir, en particulier sur des substrats d'intérêts biologiques (peptides, acides aminés,...) qui y sont particulièrement sensibles.^{110,111}
- Il est possible de réduire le cuivre(II) par irradiation lumineuse via l'ajout d'un photosensibilisateur. Chow et Buono-Core ont ainsi étudié la réduction du complexe [Cuivre(II)(Acétylacétonate)₂] en présence de benzophénone dans le méthanol.^{112,113} Ainsi, ils forment le complexe [Cu(I)(Acac)] après une irradiation à 350 nm.

Pour ce travail de thèse, la solution retenue est celle de la photoréduction. Cette méthode à l'avantage de ne pas nécessiter d'ajout de composés supplémentaires dans le milieu réactionnel qui pourrait générer des sous-produits, ou complexifier le milieu réactionnel à purifier en fin de réaction. Par ailleurs, un pré-catalyseur photoréductible a déjà été mis en œuvre au laboratoire et d'excellents résultats ont été obtenus en CuAAC (**38**, figure 35).¹⁴

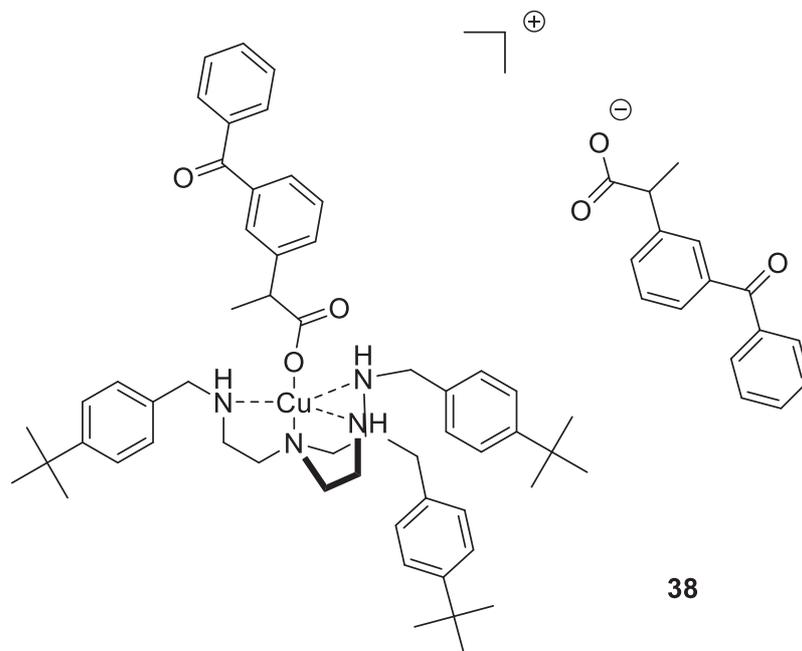


Figure 35 : Complexe $[\text{Cu}(\text{tBuBz}_3\text{Tren})(\text{kétoprofénate})_2]$ **38** développé au laboratoire

Ce complexe de Cu(II) possède un ligand Tris(2-((4-tert-butylbenzyl)amino)éthyl)amine (noté tBuBz3Tren) qui permet une meilleure solubilité du cuivre dans les différents solvants organiques usuels. Un des ions kétoprofénates complète la sphère de coordination, le second sert de contre-ion. A partir de cette structure, un second complexe, **39** présenté figure 36, a été envisagé dans le cadre de ces travaux de thèse. Le ligand est le Tris(2-aminoéthyl)amine (noté TREN) dont les amines terminales ont été alkylées avec des chaînes partiellement fluorées. Les ions kétoprofénates sont remplacés par des ions 3-benzoylbenzoates.

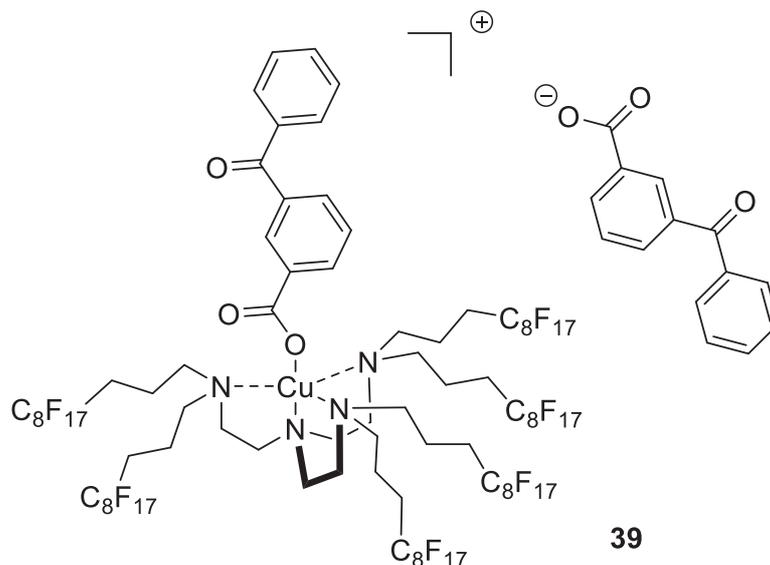


Figure 36 : Complexe $[\text{Cu}(\text{TF}_6)(3\text{-benzoylbenzoate})_2]$ **39** proposé à partir du complexe **38**

2.2.2 Ligand pour un atome de cuivre au degré d'oxydation I et II

Comme expliqué plus tôt, les ligands doivent être suffisamment labiles pour libérer des sites disponibles pour les réactifs. Cependant, le ligand et le métal devront aussi rester liés pour que le complexe garde ses propriétés tensioactives et catalytiques. Ces caractéristiques sont possibles grâce à un ligand polydentate, c'est-à-dire possédant plusieurs atomes donneurs. Certains atomes pourront se décoordonner pour laisser des sites libres, d'autres maintiendront un lien entre le métal et le ligand.

Les ligands tripodaux tétradentates en sont un exemple. Ces ligands sont constitués d'un atome central donneur duquel partent trois bras qui portent chacun un autre atome donneur.^{114,115,116,117} Ces ligands forment avec les métaux des complexes particulièrement forts, ainsi la présence de 4 atomes devrait prévenir toute décomplexation complète.

Parmi les différents ligands tétradentates utilisés dans la littérature, ceux possédants des azotes sont souvent utilisés pour stabiliser des complexes de Cu(II) et de Cu(I).^{118,119} Certains montrent d'ailleurs une bonne activité en catalyse. Par exemple, le complexe Cu(C18Tren) a déjà montré une bonne activité en CuAAC et a permis la préparation de dendrimère.¹²⁰

L'utilisation du TREN comme molécule de base pour la conception du ligand permet d'assurer une bonne coordination, la constante de formation des complexes $[\text{Cu}(\text{Tren})]^{2+}$ et $[\text{Cu}(\text{Me}_6\text{Tren})]^{2+}$ ($\text{Me}_6\text{Tren} = \text{Tris}((\text{N},\text{N}\text{-diméthyl})2\text{-aminoéthyl})\text{amine}$) sont respectivement de $\log K = 18,8$ et $15,43$.¹²¹ De plus, les amines libres sont susceptibles d'être fonctionnalisées pour apporter les propriétés supplémentaires nécessaires à ce projet. Cette approche a été utilisée au laboratoire pour concevoir un complexe de cuivre(II) photosensible. Le complexe **38** est capable de former des complexes supramoléculaires avec la cyclodextrine (RAME- β -CD) via les groupements tert-butylbenzyl présents sur chaque amine. Ainsi le complexe peut être solubilisé dans l'eau.^{14,122}

2.2.3 Chaines hydrophobes fluorées

Afin d'ajouter des propriétés tensioactives, le complexe doit d'abord être amphiphile. Des expériences complémentaires de mesures de tension de surface permettront de conclure si le complexe est effectivement tensioactif.²⁰ La structure du complexe devra donc clairement faire apparaître une partie hydrophile et une partie hydrophobe. Il existe deux approches pour obtenir un complexe amphiphile : soit le ligand joue le rôle de partie hydrophobe et le métal sert de partie hydrophile,¹²³ soit le ligand est lui-même amphiphile.¹²⁴ Dans ce cas, le choix s'est porté sur la première organisation : un ligand hydrophobe et un métal cationique servant de partie hydrophile.

Le lieu de la réaction pourra alors être l'interface entre une phase hydrophobe et une phase aqueuse. Toutefois, les tensioactifs possédant une affinité à la fois pour l'eau et les solvants hydrophobes, ils se partagent souvent entre les deux phases. Par exemple, dans un système biphasique eau/hexane, le SDS se trouve à plus de 60% dans la phase aqueuse.⁵⁰ Une des contraintes supplémentaire apporter par le projet est d'avoir le complexe-tensioactif soluble dans les solvants organiques ou les perfluorocarbures et insoluble dans l'eau.

Les groupements alkyles perfluorés sont les plus hydrophobes, et également lipophobes. Aussi, l'utilisation de chaines alkyles perfluorées comme queue hydrophobe des complexes doit apporter les propriétés tensioactives recherchées et permettre d'avoir une solubilité faible voire nulle dans l'eau. De plus, avec une telle structure il devient également envisageable de travailler aux interfaces entre des solvants organiques et perfluorés.

Les chaines fluorées greffées sur le ligand seront des chaines $-C_8F_{17}$. Des espaceurs méthyléniques sont intercalés entre les chaines fluorées et les azotes. Ces $-CH_2-$ atténuent l'effet électronique inductif attracteur des fluors sur les azotes et donnent de la mobilité aux chaines car les groupes $-C_8F_{17}$ sont rigides. Une étude, menée par Gladysz, sur la basicité d'amines substituées par des chaines partiellement fluorées montre qu'un espaceur à 3 méthylènes permet d'atténuer fortement l'effet des groupes $-C_8F_{17}$.¹²⁵

2.3 Préparation du complexe $[Cu(TF_6)(3\text{-benzoylbenzoate})_2]$

2.3.1 Présentations des ligands **40**, **41** et **42**

Les différents ligands imaginés pour ce projet sont présentés figure 37. Le ligand **40**, noté aussi TF_6 , a déjà été proposé par Verhlaac *et al.* en 1999.¹²⁶ Les travaux de Gladysz ont permis d'envisager une seconde voie de synthèse de ce même ligand, et aussi celle du ligand **41**. Ce ligand comporte une seule chaîne fluorée par amine libre du TREN. Ainsi les amines secondaires devraient être plus hydrophiles et ainsi renforcer le caractère amphiphile du complexe. Cependant, le taux de fluor de ce ligand est plus faible que le ligand **40**. A partir de l'idée d'avoir des amines secondaires pour augmenter l'hydrophilie et de garder une forte proportion de fluor, le ligand **42** a été envisagé.

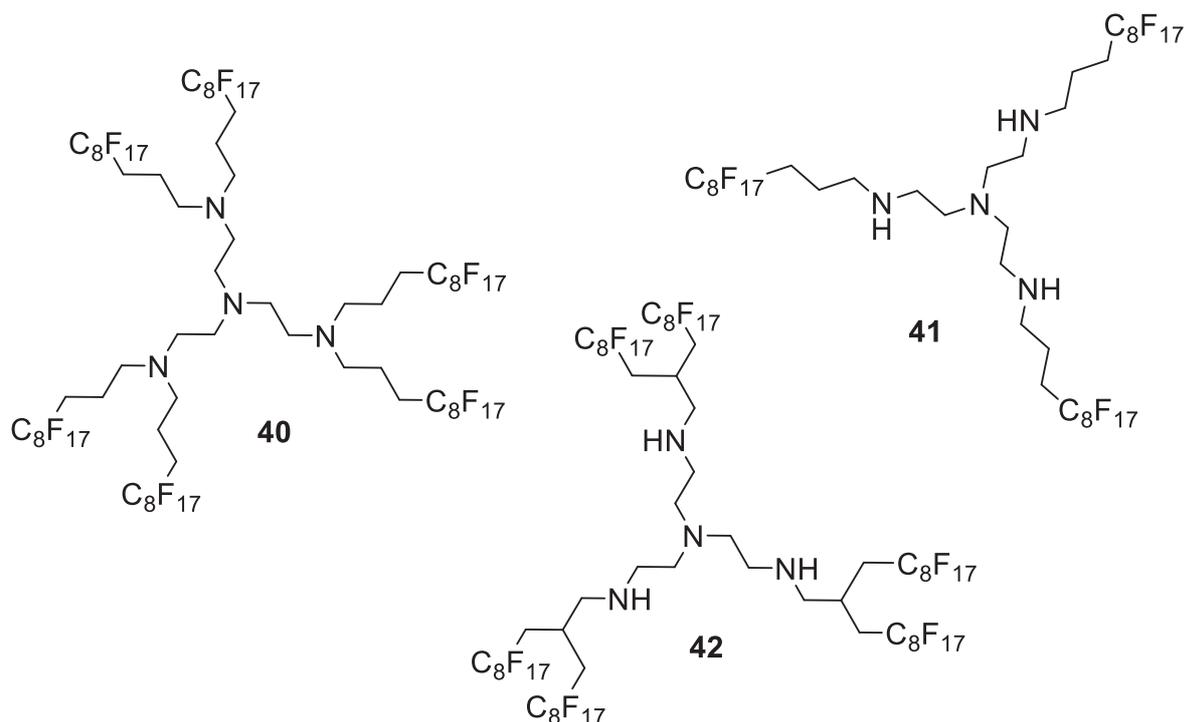


Figure 37 : Ligands **40**, **41** et **42**

La première synthèse proposée par Verlhac *et al.* est décrite sur la figure 38. Elle débute par l'addition radicalaire de l'iodure de perfluorooctyl sur l'alcool allylique. Ensuite, l'iode est éliminé grâce à l'hydruide de tributylétain, puis l'alcool obtenu est tosylé. Enfin, une alkylation des amines du Tren par les chaînes fluorées donne le ligand **40**. Le rendement global de cette synthèse est de 44 %.

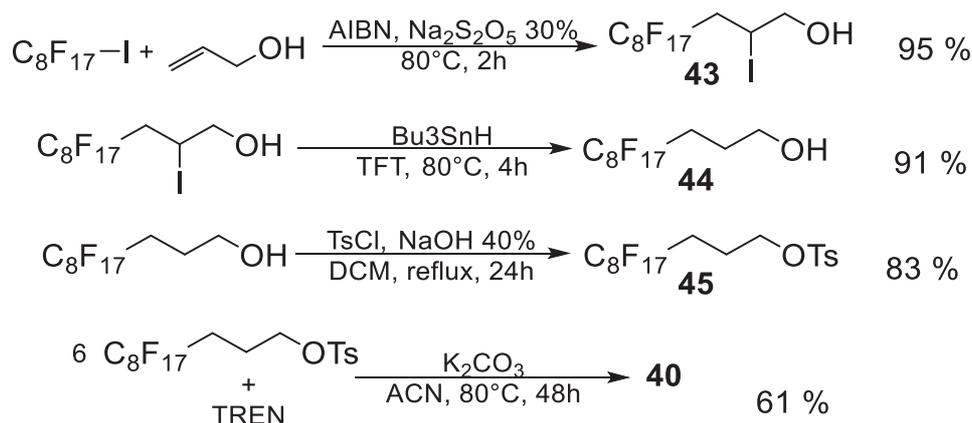


Figure 38 : Synthèse du Ligand **40**

Une seconde approche, exploitée par Gladysz,¹²⁵ est d'utiliser un aldéhyde pour effectuer une amination réductrice sur le Tren. Dans un premier temps, l'aldéhyde fluoré **46** est

préparé à partir du composé **44** (figure 39). L'oxydation est faite avec l'acide 2-iodoxybenzoïque, connu sous le nom d'IBX,¹²⁷ précurseur du réactif de Dess-Martin. L'IBX est préparé à partir de l'acide 2-iodobenzoïque (IBA) qui est oxydé avec le peroxymonosulfate de potassium (Oxone®). Pendant la réaction, l'IBX qui réagit avec l'alcool est réduit en IBA. L'IBX et l'IBA sont solubles à chaud dans l'acétate d'éthyle et peu solubles à froid. Ainsi il suffit de refroidir le milieu réactionnel en fin de réaction pour faire précipiter l'IBX et l'IBA et récupérer le composé en solution après filtration. De plus la préparation de l'IBX nécessite une étape de moins que celui du réactif de Dess-Martin.

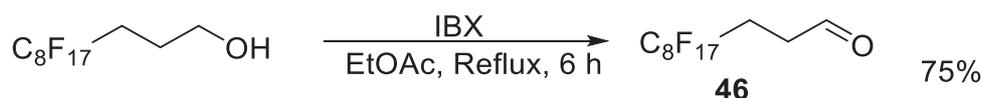


Figure 39 : Oxydation de l'alcool fluoré **46** en aldéhyde

Une mono-substitution des amines été ensuite tentée par une amination réductrice classique avec NaBH₄ (figure 40), mais celle-ci ne permet pas d'obtenir les produits recherchés. L'analyse par spectrométrie de masse du brut réactionnel en fin de réaction présente un pic m/z=1527, correspondant au pic de l'ion moléculaire [M+H]⁺ du ligand **41**. Cependant la purification n'a pas pu être faite. En chromatographie sur couche mince (CCM), le produit reste au niveau du dépôt et l'élution est très difficile, quel que soit les conditions. Une extraction avec du dichlorométhane ou du THF ne permet pas d'extraire les sous-produits de la phase fluorée contenant le ligand. Une recristallisation dans l'hexane ne permet pas non plus de récupérer le produit pur. Il a aussi été tenté de préparer des complexes de cuivre à partir du ligand non purifié, le but étant d'utiliser la cristallisation du complexe comme purification, mais aucun cristal n'a été obtenu.

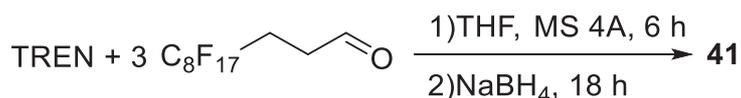


Figure 40 : Amination-Réductrice pour la synthèse du ligand **41**

Le dernier ligand envisagé (ligand **42**), s'inspire des travaux de Bertani.¹²⁸ Chaque amine primaire du TREN est liée à un deuxième carbone qui porte deux chaînes fluorées -CH₂C₈F₁₇ reliées à un même carbone. La synthèse du précurseur consiste en la préparation d'un composé iodé, substitué par les deux chaînes fluorées (figure 41). La première étape est la même que celle présentée précédemment. Ensuite, une déhalogénéation suivi d'une élimination d'eau permet de former le 3-perfluorooctylprop-1-ène (**47**). L'addition radicalaire de l'iodure de perfluorooctyle sur l'alcène **47** permet d'obtenir le composé **48** avec un rendement de 97%.

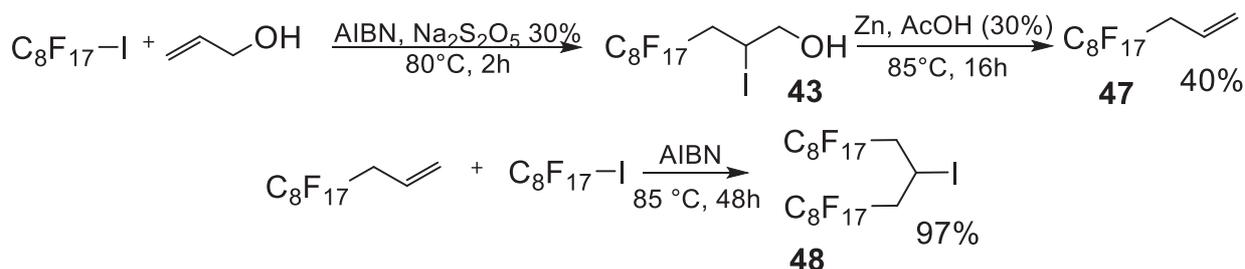


Figure 41 : Synthèse du composé **48**

L'idée est de fonctionnaliser chaque amine du TREN avec une seule molécule **48**. L'intérêt d'une telle structure est de garder la même quantité de fluor que la structure du ligand **40**, et d'avoir des amines secondaires et non tertiaires, pour conserver leur hydrophilie. Malheureusement lors de l'addition de trois chaînes **48** sur le TREN, l'analyse RMN montre la formation du produit d'élimination **49** de l'iode et non le produit d'alkylation des amines (figure 42). Il aurait pu être envisagé d'effectuer plutôt des réactions de couplage plutôt qu'une réaction d'alkylation pour éviter la formation du produit d'élimination

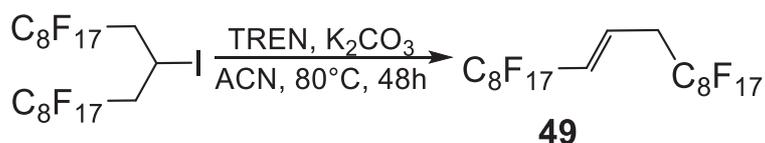


Figure 42 : Formation du composé **49**

2.3.2 Synthèse du complexe $[\text{Cu}(\text{TF}_6)(3\text{-benzoylbenzoate})_2]$

Le premier pré-catalyseur photosensible (complexe **38**, figure 35) développé au laboratoire utilise le kétoprofène (**50**, figure 43) comme photosensibilisateur.^{14,129} Le rôle de ce photosensibilisateur dans le processus de photoréduction sera détaillé dans le chapitre suivant. Cependant, le kétoprofène peut subir une décarboxylation lors d'une irradiation trop importante.¹³⁰ Par contre, Saüberlich *et al.* ont montré que l'acide 3-benzoylbenzoïque **51** a une stabilité supérieure à celle du kétoprofène **50**, de l'acide 2-benzoylbenzoïque **52** et de l'acide 4-benzoylbenzoïque **53** (figure 43).¹³¹

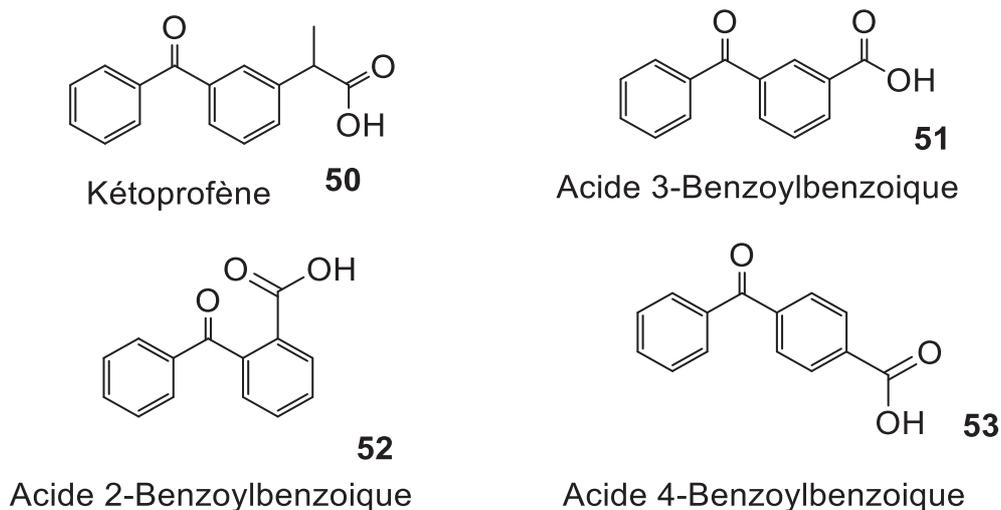


Figure 43 : Dérivés de la benzophénone

Pour la formation des complexes de cuivre (II) photoréductibles, c'est l'acide 3-benzoylbenzoïque qui sera donc utilisé pour remplacer le kétoprofène.

Dans un premier temps, le complexe **54** est synthétisé par ajout de triflate de cuivre à une solution de 3-benzoylbenzoate dans l'eau. Un solide bleu précipite, il est isolé par purification puis recristallisé pour obtenir des cristaux du complexe **54** (figure 44).

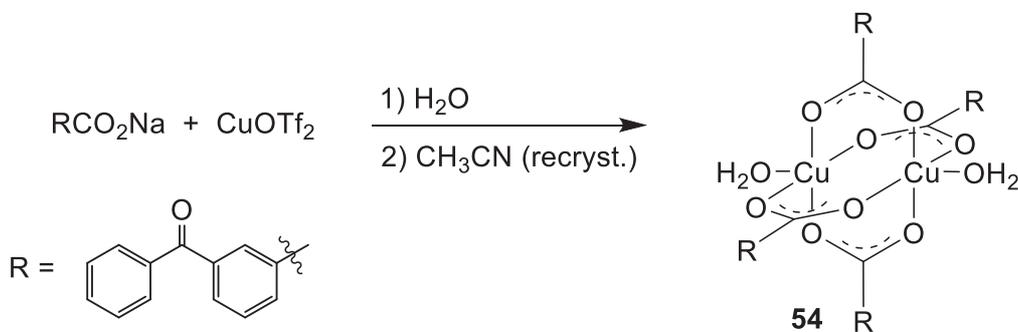


Figure 44 : Synthèse du complexe **54**

L'analyse de la diffraction des rayons X a permis d'obtenir la structure montrée figure 45. Il s'agit d'un dimère de cuivre(II) ponté par 4 carboxylates à 90°. La sphère de coordination est complétée par deux molécules d'eau.

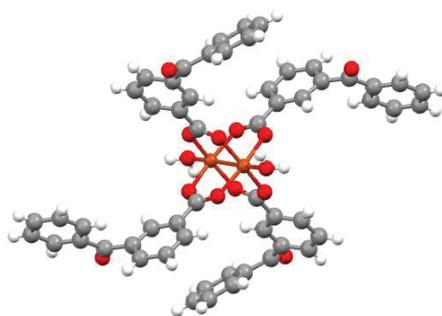


Figure 45 : Structure cristallographique du complexe **54**

Dans un deuxième temps, le complexe **39** est préparé. Deux méthodes ont été essayées pour la synthèse de ce complexe. La première consistait à utiliser un système biphasique acétonitrile/perfluorohexane. La phase fluorée contenant le ligand et la phase acétonitrile comprenant le complexe **54**, sont agitées et passées aux ultrasons afin de favoriser la génération d'interface et l'échange entre les deux phases. Le milieu réactionnel est ensuite décanté afin de récupérer la phase fluorée comportant le complexe. Une huile bleue est obtenue, cependant sa caractérisation par analyse élémentaire montre la présence de trois molécules de ligands pour un atome de cuivre. Il y a donc complexation partielle, sûrement due à un mauvais transfert de la phase acétonitrile vers la phase fluorée.

La seconde approche consiste à solubiliser le complexe **54** et le ligand **40** dans le même solvant (figure 46). Les deux composés sont faiblement solubles dans le THF à température ambiante. Toutefois, leur solubilité augmente avec la température, ces deux composés sont donc introduits avec un excès de complexe **54** dans un ballon avec du THF. Puis, le milieu est chauffé à reflux pendant 1 heure après dissolution complète des réactifs. Ensuite, le chauffage est arrêté et le milieu réactionnel est laissé une nuit sous agitation à température ambiante. Une huile bleue se forme au fond du ballon. Le solvant est évaporé et le résidu est repris dans le perfluorohexane. La solution obtenue est ensuite filtrée sur célite pour éliminer l'excès de complexe **54**. Le solvant est alors évaporé et le produit **39** est obtenu sous forme d'une huile bleue très visqueuse avec un rendement de 95%.

Élément	% Théorique	% Mesuré	Ecart-relatif (%)
C	35,11	34,63	1,4
H	1,94	1,95	0,5
N	1,64	1,86	13,4
F	56,64	54,04	4,6
Cu	1,86	1,97	5,9

Tableau 2 : Résultats de l'analyse élémentaire du complexe **39**

L'analyse élémentaire confirme la présence d'un seul ligand par atome de cuivre. Toutefois, l'analyse présente un écart supérieur à 13% entre les quantités théoriques et mesurées d'azote. Cet écart s'explique par la difficulté à brûler complètement les chaînes fluorées. Une combustion incomplète peut générer des espèces CF_2 qui sont détectées en même temps que l'azote. D'ailleurs, les quantités de fluor et de carbone sont aussi légèrement inférieures à celles attendues. La spectrométrie de masse du complexe ne présente aucun pic correspondant à l'ion moléculaire, mais plusieurs pics correspondant au complexe ayant perdu une ou plusieurs chaînes fluorées et un ou deux contre-ions. Le spectre d'absorption UV-Visible présente un maximum d'absorption à 800 nm et un épaulement à 690 nm, similaire au complexe **38**.

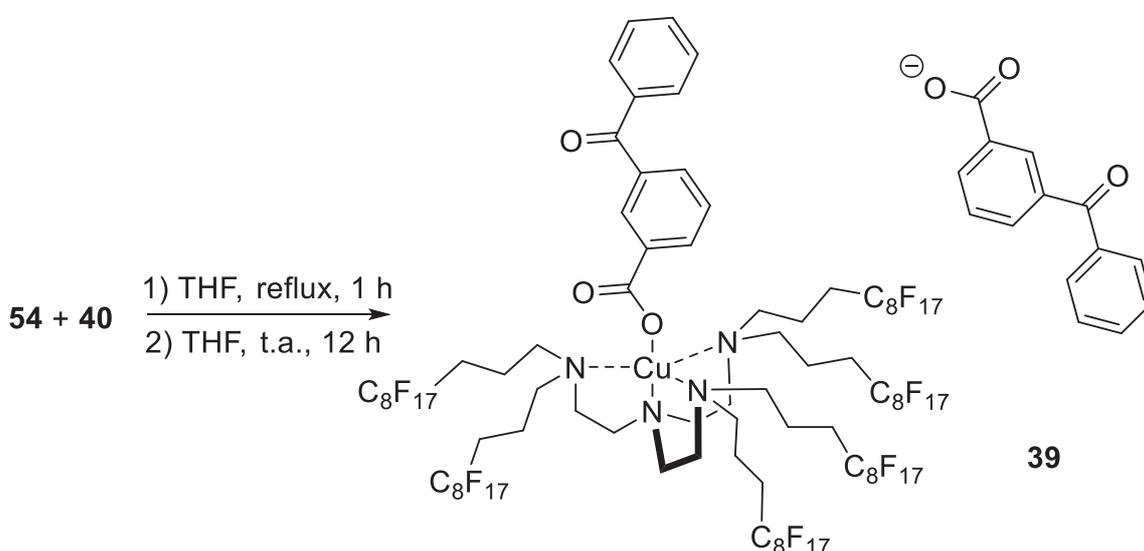


Figure 46 : Synthèse du complexe $[\text{Cu}(\text{TF}_6)(3\text{-benzoylbenzoate})_2]$

2.4 Conclusion

Le complexe $[\text{Cu}(\text{TF}_6)(3\text{-benzoylbenzoate})_2]$, **39** comportant un ligand Tren fonctionnalisé avec 6 chaînes fluorées $\text{C}_8\text{F}_{17}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ et un motif photosensible, l'ion 3-benzoylbenzoates, a été synthétisé. Le Tren doit permettre une liaison forte entre le ligand et le métal. Les chaînes fluorées liées aux azotes doivent apporter de bonnes propriétés tensioactives tout en le rendant hydrophobe. Enfin, la présence de dérivé de la benzophénone doit permettre de réduire par irradiation lumineuse le complexe. La synthèse des autres ligands n'ayant pas aboutie, les études dans la suite du projet se feront sur le complexe **39**.

Chapitre 3. Solubilité, photoréduction et propriétés tensioactives du complexe **39**

Le complexe $[\text{Cu}(\text{TF}_6)(3\text{-benzoylbenzoate})_2]$ (**23**) a été préparé de manière à présenter plusieurs propriétés remarquables. L'objectif de ce chapitre est de confirmer qu'il est : tensioactif, photoréductible et insoluble dans l'eau. L'aspect catalyseur est développé dans la partie suivante.

3.1 Solubilité et coefficient de partage du complexe 23

Les expériences de photoréduction s'effectuent en solution, et l'aspect tensioactif s'étudie à l'interface entre deux liquides. Les solubilités et les coefficients de partage sont nécessaires pour choisir les solvants à utiliser lors de ces expériences. Ces données permettront aussi d'établir les systèmes biphasiques pour lesquels le complexe **39** est soluble dans une seule des deux phases. Le but final est d'avoir une compartimentation des réactifs et du catalyseur dans deux phases différentes.

3.1.1 Concentrations à saturation du complexe 39

La solubilité du complexe **39** a été déterminée dans différents solvants organiques ainsi qu'un solvant perfluoré : perfluorodécane (PFD), diisopropyléther (DIPE), méthanol (MeOH), tétrahydrofurane (THF), toluène et dichlorométhane (DCM).

Pour déterminer les solubilités, une masse précise du complexe **39** (environ exactement 10 mg) est pesée dans un pilulier, préalablement taré, puis 500 μL de solvant sont ajoutés. Chaque pilulier est ensuite bouché hermétiquement et placé dans une enceinte à 25 °C sans agitation. Après 72 h, les phases liquides sont retirées à l'aide d'une pipette. Puis, les résidus solides sont rincés et séchés. Enfin, les piluliers sont pesés. La différence de masse par rapport à la tare donne la quantité de complexe solubilisé dans le volume de solvant ajouté. Les résultats sont présentés dans le tableau 3.

Solvant	Concentrations déterminées (mM)
Perfluorodécane (PFD)	> 5,85
Diisopropylether (DIPE)	> 5,85
Méthanol (MeOH)	1,5
Tétrahydrofurane (THF)	5
Toluène	0,2
Dichlorométhane (DCM)	3
Eau	Insoluble

Tableau 3 : Concentrations à saturation du complexe **39**

A 25 °C, le complexe **39** possède une solubilité dans la PFD et dans le DIPE compatible avec les concentrations nécessaires en catalyse. Il est légèrement soluble dans les solvants organiques tels que le MeOH, le THF et le DCM. Il est peu soluble dans le toluène et insoluble dans l'eau. D'après ces résultats, seuls les systèmes PFD-eau et DIPE-eau sont exploitables.

3.1.2 Coefficients de partage

Le coefficient de partage, K , d'un composé entre deux solvants est le rapport des activités chimiques de ce composé dans chaque solvant. Dans le cas de solutions diluées (concentrations inférieures à 1 M), ces activités sont assimilées aux concentrations. Ainsi, le coefficient de partage devient le rapport des concentrations dans chaque solvant.

Dans un premier temps, les coefficients de partage du complexe **39** entre une phase fluorée et différents solvants sont déterminés grâce à la spectrométrie UV-Vis. Dans un second temps, d'autres techniques sont utilisées pour confirmer que le complexe **39** n'est pas soluble dans l'eau au contact d'une phase organique ou fluorée.

3.1.2.1 Partition entre une phase fluorée et une phase organique ou aqueuse

Les solvants utilisés dans ces travaux de thèse qui permettent de former un système binaire avec la PFD sont : le THF, le MeOH, le toluène, le DCM et l'eau. Il n'est pas possible de former un système biphasique PFD-DIPE car ils sont miscibles.¹³²

Pour chaque combinaison PFD-solvant, 3 mL d'une solution du complexe **39** à 1 mM dans la PFD et 3 mL de solvant sont introduits dans un même tube. Ils sont ensuite agités sur une table d'agitation pendant 30 min à température ambiante. Après centrifugation et séparation des deux phases, chacune d'elle est analysée par spectrométrie UV-Visible. La figure 47 regroupe les spectres des phases fluorées mises au contact des différents solvants. La figure 48 regroupe les spectres des solvants mis au contact de la solution de complexe **39** dans la PFD.

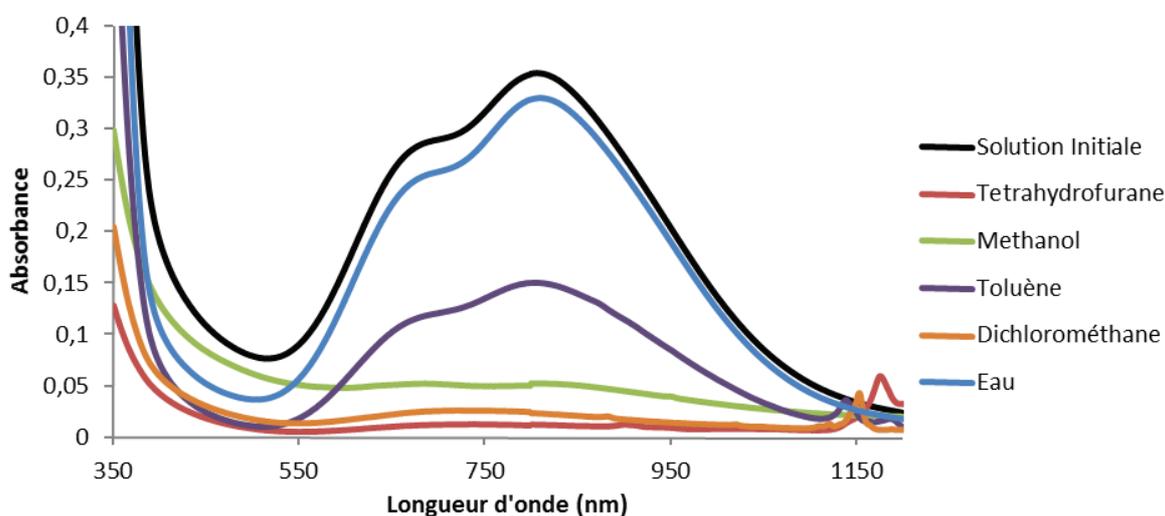


Figure 47: Spectres d'absorption de solution du complexe **39** dans la PFD après extraction

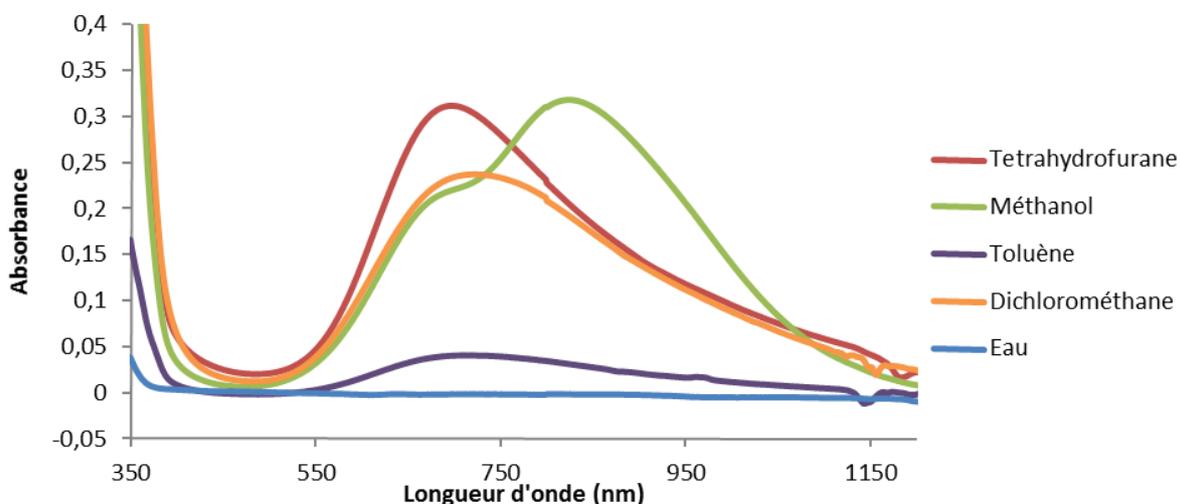


Figure 48: Spectres d'absorption des phases organiques et aqueuses après extraction

Lors de la décantation par centrifugation des solutions, un solide apparaît à l'interface. La figure 49 est une photographie du solide obtenu à l'interface PFD-eau. Cette perte de matière explique que le spectre de la phase fluorée montre une légère décroissance de l'absorbance alors que la phase aqueuse ne montre aucune absorbance. Ce phénomène est également observé avec les autres systèmes étudiés. A cause de cette perte de matière, il n'est pas possible de déterminer les coefficients de partage.

Toutefois, les résultats montrent qu'une part importante du complexe **39** est extraite à température ambiante dans le THF, le MeOH et le DCM. Une part plus faible est détectée dans le toluène. De ce fait, les solvants organiques ne peuvent donc pas être utilisés comme phase contenant les réactifs lorsque le complexe **39** est solubilisé dans la PFD. L'utilisation d'un binaire entre une phase organique et une phase fluorée ne sera donc pas envisageable pour ce projet. Seuls les systèmes biphasiques comportant une phase aqueuse présentent un intérêt.

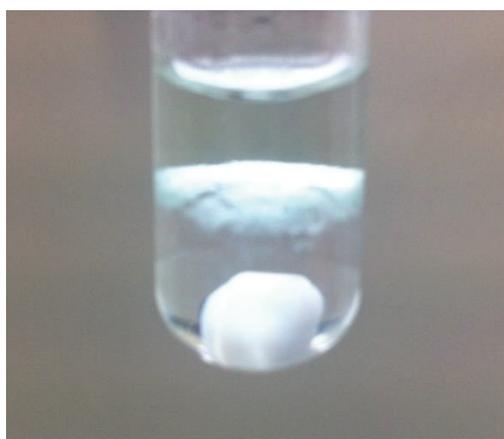


Figure 49 : Solide à l'interface PFD-Eau

3.1.2.2 Lixiviation du complexe **39**

L'eau est le seul solvant dans lequel le complexe **39** n'est pas soluble. D'après les résultats précédents, la PFD et le DIPE sont de bons candidats pour former un système compartimenté avec l'eau. Afin de confirmer l'utilisation d'un système PFD-eau ou DIPE-eau comme système binaire pour la catalyse, des études de lixiviation ont été réalisées.

Un système binaire comportant 1 mL d'une solution du complexe **39** dans la PFD ou le DIPE et 1 mL de D₂O sont introduits dans un tube et agités pendant 4 heures à température ambiante. Puis, la phase aqueuse est récupérée et analysée directement par RMN ¹⁹F, et le taux de cuivre est également déterminé par une méthode colorimétrique au Zincon (Cf. Paragraphe 4.2.1.3).

L'analyse RMN ¹⁹F ne montre aucune de trace de fluor décelable dans la phase aqueuse. Des concentrations de cuivre de 7 et 5 μM dans la phase aqueuse ont été détectées respectivement pour les systèmes DIPE-eau et PFD-eau. Ces résultats montrent que le composé **39** est maintenu dans la phase PFD ou DIPE.

Par ailleurs, pour chaque spectre RMN ¹⁹F un spectre RMN ¹H est réalisé. Ces spectres montrent des pics aux alentours de 9 ppm. Ces pics correspondent aux protons de l'ion 3-benzoylbenzoate. Ainsi, une partie de ces ions est extraite vers la phase aqueuse. La quantité présente dans cette phase n'a pu être quantifiée avec ces mesures.

Dans ces systèmes binaires et dans les conditions mises en œuvre, le ligand **40** et le centre métallique restent coordonnés dans les phases PFD ou DIPE. En revanche, l'ion 3-benzoylbenzoate est plus labile.

3.2 Photoréduction du complexe **39**

Les systèmes binaires dans lesquels la réaction peut avoir lieu ont été déterminés. Maintenant, il faut vérifier que le complexe **39** peut être photoréduit pour générer le complexe **55** (figure 50), potentiellement actif en catalyse. Dans un premier temps, les prérequis de cette transformation sont exposés, puis les résultats de réduction en système homogène et hétérogène sont présentés.

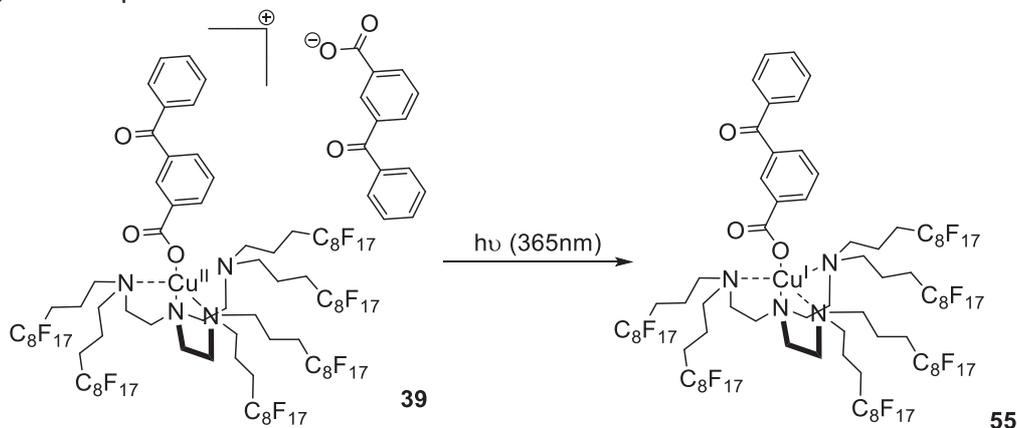


Figure 50 : Schéma de la photoréduction du complexe **39** en complexe **55**

3.2.1 Mécanisme de la photoréduction

Dans leurs travaux, Chow et Buono-Core ont photoréduit le complexe Cu(II)(acac)₂, en présence de benzophénone. L'étude de cette transformation leur a permis de proposer le mécanisme figure 51.^{113,112}

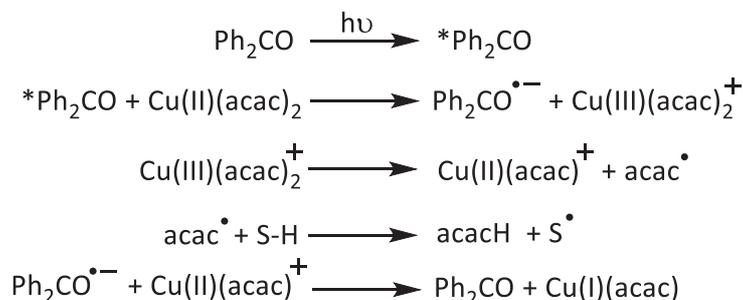


Figure 51 : Mécanisme de la photoréduction du complexe Cu(Acac)₂ en présence de benzophénone proposé par Chow et Buono-Core^{113,112}

L'irradiation à 350 nm de la benzophénone excite les électrons de la liaison π du carbonyle et celle-ci passe de l'état fondamental (S₀) à l'état excité (S₁). Puis cet état S₁ passe à un état triplet (T₁) après une conversion intersystème. Ensuite, la benzophénone à l'état excitée permet l'oxydation du complexe par transfert d'électron. Le radical anion de la benzophénone et le complexe Cu(III)(acac)₂⁺ sont obtenus. Ce complexe oxyde à son tour un des ligands acétylacétonates. Puis le radical formé arrache un hydrogène à une espèce du milieu. Dans ce cas, les auteurs utilisent le solvant comme donneur d'hydrogène, noté S-H. Enfin, l'oxydation du radical anion de la benzophénone conduit à l'espèce Cu(I)(acac). S'il n'y a pas de donneur d'hydrogène, cette dernière étape (*electron back transfer*) s'effectue sur le ligand et non sur le métal. Le système revient alors à l'état initial.

Afin de pouvoir réduire le Cu(II), la présence d'un photosensibilisateur et d'un solvant bon donneur d'hydrogène est nécessaire. Le photosensibilisateur est déjà intégré grâce aux ions 3-benzoylbenzoates présents dans la structure du complexe **39**. Ensuite il faut un donneur d'hydrogène dans le milieu : soit une molécule ajoutée au système, soit le solvant lui-même. Parmi les solvants usuels, les bons donneurs d'hydrogène sont les alcools primaires et secondaires, les éthers cycliques (THF, dioxane) et le toluène.¹³³ Dans le cas des alcools et des éthers, l'hydrogène donné est celui porté par le carbone placé en α de l'oxygène. Les auteurs ont d'ailleurs classifié l'efficacité de certains alcools en fonction de leur capacité à donner un hydrogène : MeOH < EtOH < i-PrOH. Aucune réduction n'est possible avec le t-BuOH car il ne possède pas d'hydrogène sur le carbone placé en α de l'oxygène. Quant au toluène, les hydrogènes proviennent du groupement méthyle.

3.2.2 Photoréduction dans les solvants de référence

Dans la littérature, ces expériences de réduction ont déjà été menées dans le THF et le MeOH.¹⁴ Dans un premier temps ces solvants sont utilisés pour étudier la réductibilité du complexe **39** par rapport à des systèmes connus.

Une solution de complexe **39** à 1 mM dans le THF ou le MeOH est préparée. Cette solution est introduite dans une cuvette en quartz, fermée à l'aide d'un septum et purgée avec de l'argon afin d'enlever toutes traces d'oxygène. Cette étape est nécessaire pour éviter la réoxydation du Cu(I) généré lors de l'irradiation.

Dans leurs travaux, Chow et Buono-core irradient la benzophénone à 350 nm. Cette bande correspond à celle de l'acide 3-benzoylbenzoïque entre 320 et 370 nm.¹³⁴ Comme les lampes de révélation CCM sont capables d'émettre un rayonnement à 365 nm, c'est cet outil qui a été utilisé dans ce travail de thèse.

La configuration électronique du Cu(II) est [Ar] 3d⁹. Il y a donc une transition électronique possible dans la couche d, responsable de sa couleur et de l'absorbance aux alentours de 800 nm. La configuration électronique de Cu(I) est [Ar] 3d¹⁰, il n'y a plus de transition observable en UV-Visible. Il est donc possible d'observer la réduction du Cu(II) en Cu(I) par UV-Visible en suivant la disparition de cette bande à 800 nm.

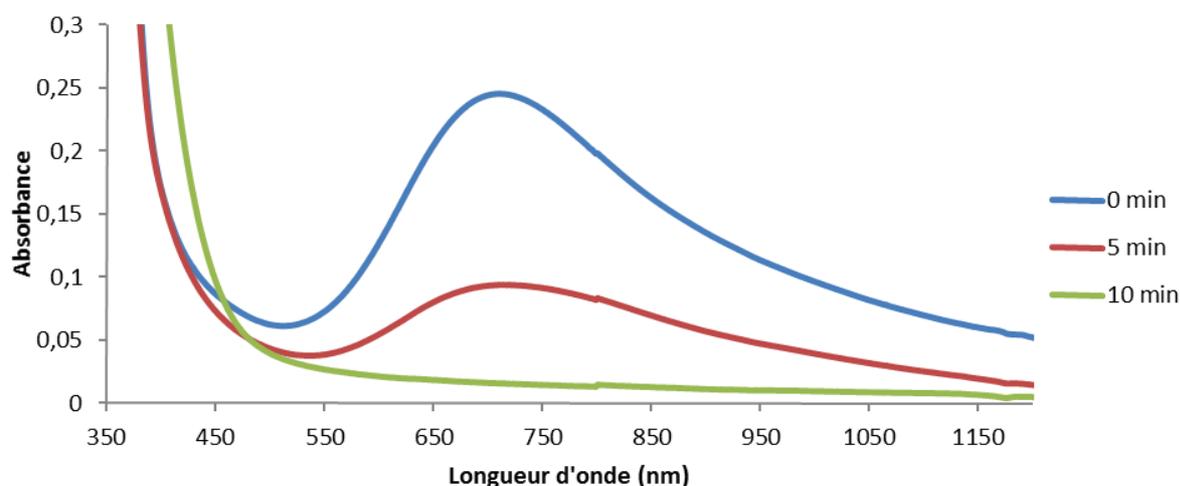


Figure 52: Photoréduction du complexe **39** dans le THF

Afin d'évaluer la vitesse de la réduction, des spectres UV sont pris pendant la réduction. La figure 52 correspond au suivi de la réduction du complexe **39** dans le THF. Celle-ci est complète en 10 min. La même expérience a été menée dans le MeOH, cette fois la réduction n'atteint que 10 % conversion en 10 min. Par comparaison, la photoréduction du complexe **38** à 1,85 mM dans le THF ou le MeOH est complète au bout de respectivement 16 et 30 minutes.

Cependant, le THF et le MeOH ne permettent pas de former un système binaire avec l'eau pour compartimenter le catalyseur et les réactifs, contrairement au DIPE et à la PFD. Par la suite, la photoréduction est étudiée dans le DIPE et la PFD.

3.2.3 Photoréduction dans la PFD et le DIPE

3.2.3.1 Réduction dans la PFD

Les solvants perfluorés ne possédant pas d'hydrogène, la photoréduction du complexe **39** n'est donc pas possible. L'ajout de molécules susceptibles de donner un hydrogène est donc nécessaire.

Précédemment, il a été montré que le toluène et les alcools sont de bons donneurs d'hydrogène. Aussi, le toluène et l'alcool fluoré **44** sont utilisés comme donneurs d'électrons potentiels. Dans le cas de systèmes binaires, ils restent solubles dans la phase fluorée portant le complexe, et ne migrent pas vers la phase aqueuse. Les réductions atteintes après une heure sont reportées dans le tableau 4.

L'utilisation de l'alcool fluoré **44** à 2 mM (entrée 2) est la solution la plus intéressante par rapport à l'utilisation de toluène (entrée 1). Toutefois la réduction reste lente, il faut 5 heures pour terminer la réduction. Par comparaison, il faut 10 min dans le THF. L'utilisation d'une quantité plus importante d'alcool pour accélérer le processus n'est pas possible à cause de la limite de solubilité (entrée 3).

Entrée	Solvant + additif	Réduction après une heure
1	PFD saturée avec toluène	6,0 %
2	Solution de l'alcool fluorée 44 (2 mM) dans la PFD	18,4 %
3	Solution de l'alcool fluorée 44 (10 mM) dans la PFD	N.D.

Tableau 4 : Effet d'additifs sur la réduction dans la PFD

3.2.3.2 Réduction dans les éthers

Le deuxième type de solvant envisagé pour la photoréduction est celui des éthers non cycliques. Ils sont semblables aux éthers cycliques bons donneurs d'hydrogène. Le premier essai est effectué avec le diéthyléther. Une solution à 1 mM en complexe **39** dans le diéthyléther est préparée, purgée par un bullage d'argon puis irradiée, le complexe est réduit au bout de 20 min. Cependant, le diéthyléther est un solvant volatil, sa température d'ébullition est de 34,6 °C, il peut donc facilement s'évaporer, notamment lors de la purge à l'argon de la solution.

Le deuxième éther non cyclique utilisé est le diisopropyléther, plus pratique car sa température d'ébullition est de 69 °C. De plus, la solubilité de l'eau est nettement moins importante dans ce solvant que dans le diéthyléther. La réduction est complète en environ 20 minutes.

La phase portant le complexe **39** est mise en contact d'eau lors de la catalyse. Afin de déterminer l'effet de l'eau sur la photoréduction, une solution du complexe **39** dans du DIPE au préalable saturée en eau est irradiée. La photoréduction est identique à celle dans le DIPE sec. La photoréduction est présentée figure 53. La bande à 800 nm décroît, pour atteindre une

absorbance nulle au bout de 18 min. Le temps de réduction est donc similaire à celui obtenu dans le diéthyléther. Si la solution est irradiée plus longtemps, jusqu'à 40 min, une bande à 590 nm apparaît. Dans leurs travaux, Chow et Buono-Core observent le même phénomène et montrent qu'il s'agit de la formation de nanoparticules de cuivre.

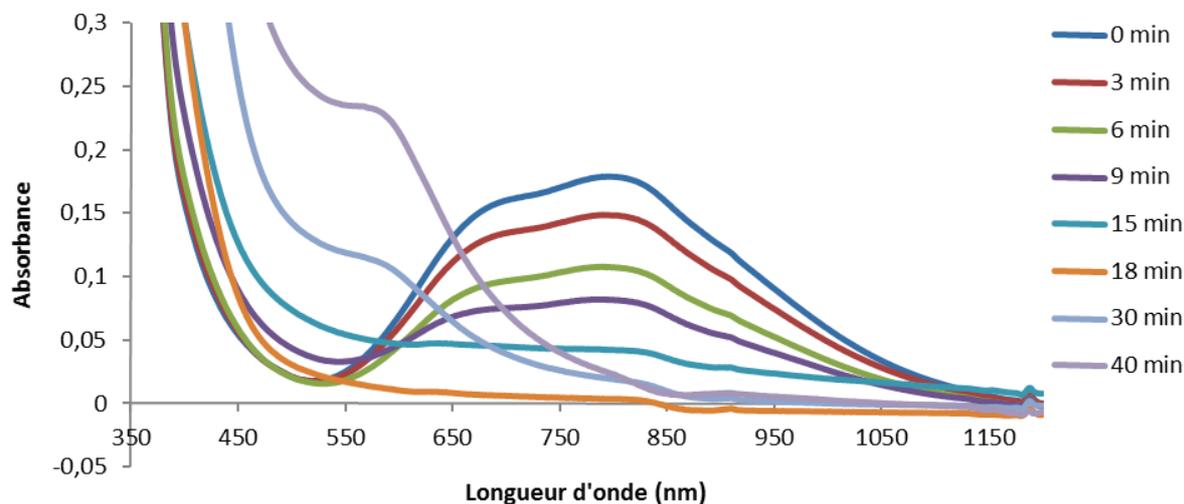


Figure 53: Phtoréduction de complexe **39** dans le DIPE

Ces solvants ont été choisis car ils sont communément utilisés. Toutefois, des solvants alternatifs, notamment fluorés ont fait leur apparition,⁵³ comme le solvant perfluorobutyl éthyl éther (**56**, HFE-7200, figure 54). L'idée est de combiner l'affinité des molécules fluorées avec une fonction chimique capable de donner un hydrogène.

Cependant, aucune réduction n'est possible dans ce solvant. La présence de la chaîne fluorée rend les hydrogènes moins susceptibles de donner leur électron, vraisemblablement à cause de la forte électronégativité des fluors.

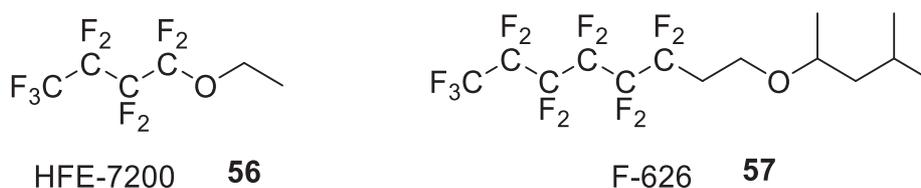


Figure 54 : Structure des solvants HFE-7200 et F-626

Afin de réduire l'effet inductif attracteur des fluors sur la molécule, des espaceurs méthylénique peuvent être insérés entre la chaîne fluorée et l'oxygène. De plus, la présence de carbone tertiaire et non secondaire devrait diminuer l'énergie de dissociation des liaisons C-H et donc rendre plus disponible l'hydrogène. Le solvant 1H,1H,2H,2H-perfluorooctyl 1,3-diméthylbutyl éther (**57**, F-626, figure 54) est un des solvants qui seraient envisageable.¹³⁵ Malheureusement, il n'a pu être testé lors de ce travail de thèse.

3.2.4 Photoréduction du complexe **39** aux interfaces

Ainsi qu'il a déjà été présenté, l'objectif est de mettre en œuvre la CuAAC à l'interface de deux phases immiscibles de façon à confiner d'une part les réactifs et produits de la catalyse dans la phase dispersée aqueuse, et d'autre part les complexes **39** et **55** dans la phase continue DIPE ou PFD. Ici, le but est d'étudier la photoréduction du complexe **39** dans ces systèmes hétérogènes incluant un potentiel donneur d'hydrogène. En effet, dans le cas du système binaire PFD-eau, ce composé peut être un des réactifs de la catalyse à l'interface des deux fluides. Dans leurs travaux, Chow et Buono-Core mettent en évidence que les alcynes peuvent jouer le rôle de donneur d'hydrogène.¹³⁶ Afin de mettre cet effet en évidence, les deux alcynes hydrosolubles choisis sont l'alcool propargylique (**58**) et le 2-propynyl- β -D-glucopyranoside (**59**) (figure 55).

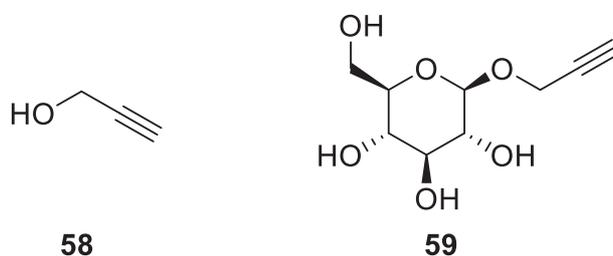


Figure 55: Alcynes hydrosolubles pour la photoréduction en milieu hétérogène

Dans les expériences suivantes, 2,5 mL d'une solution du complexe **39** à 1 mM dans la PFD sont mis au contact de 0,5 mL d'une solution aqueuse à 10 mM. Un barreau aimanté est introduit dans la cuve afin de maintenir une légère agitation. Le but est d'induire de la convection dans la phase fluorée sans générer d'émulsion. Ainsi, les molécules peuvent migrer plus rapidement à l'interface, et la cinétique de la réduction n'est pas dépendante de la diffusion du complexe **39** dans la phase fluorée. Toutefois, l'agitation devra rester assez faible pour ne pas produire d'émulsion et garder une solution limpide analysable par spectrométrie UV-Vis.

La photoréduction du complexe **39** en présence du composé **58** est présentée sur la figure 56. L'intensité de la bande d'absorption à 800 nm, témoin de la disparition du complexe **39**, diminue au cours du temps. Parallèlement, une bande d'absorption intense à 427 nm apparaît, ce qui conduit à la coloration progressive de la phase fluorée en jaune. Cette bande est caractéristique de la formation d'un alcynure de cuivre. Pour que la photoréduction ait lieu, il faut que le composé donneur d'hydrogène soit voisin du complexe de cuivre. Donc, cette réaction a au moins lieu à l'interface des deux fluides immiscibles. Cependant, l'alcool propargylique (**58**) est une petite molécule hydrophile et lipophile, il est donc possible qu'elle diffuse jusque dans la phase fluorée. En revanche, l'alcynure de cuivre formé (**60**, figure 58) lors de la réduction étant principalement fluorophile, il doit rester dans la PFD, ce qui explique l'absence de coloration jaune de la phase aqueuse.

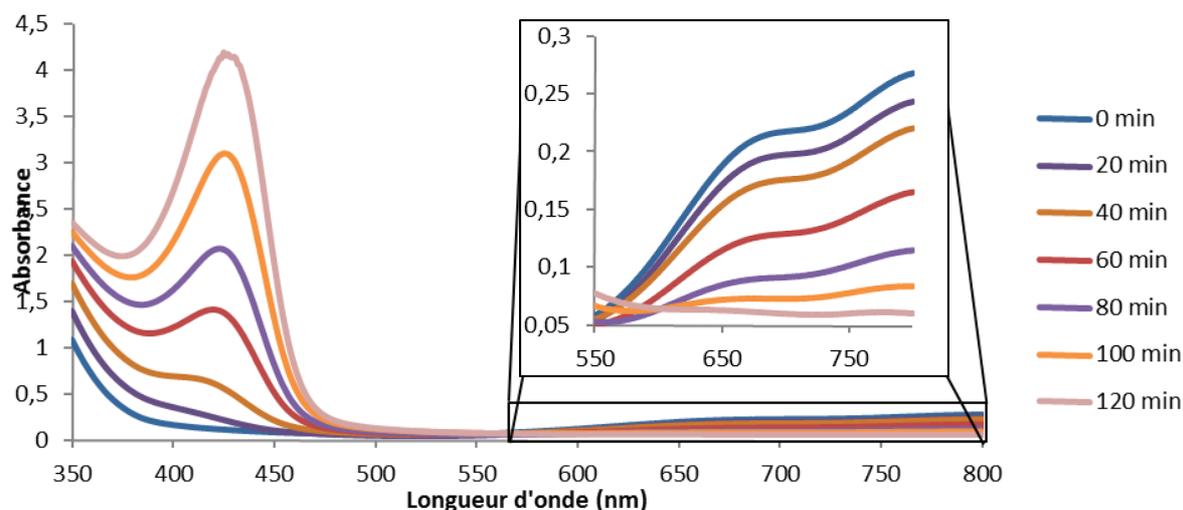


Figure 56 : Photoréduction du complexe **39** dans un système PFD-eau en présence d'alcool propargylique **37**

Une expérience similaire est conduite avec le composé **59** dans la phase aqueuse (figure 57). A nouveau l'intensité de la bande d'absorption à 800 nm diminue. Toutefois, la vitesse de la photoréduction est nettement plus faible, et la bande d'absorption à 427 nm n'apparaît pas. La phase fluorée reste bleu-vert, caractéristique de la présence du complexe **39**.

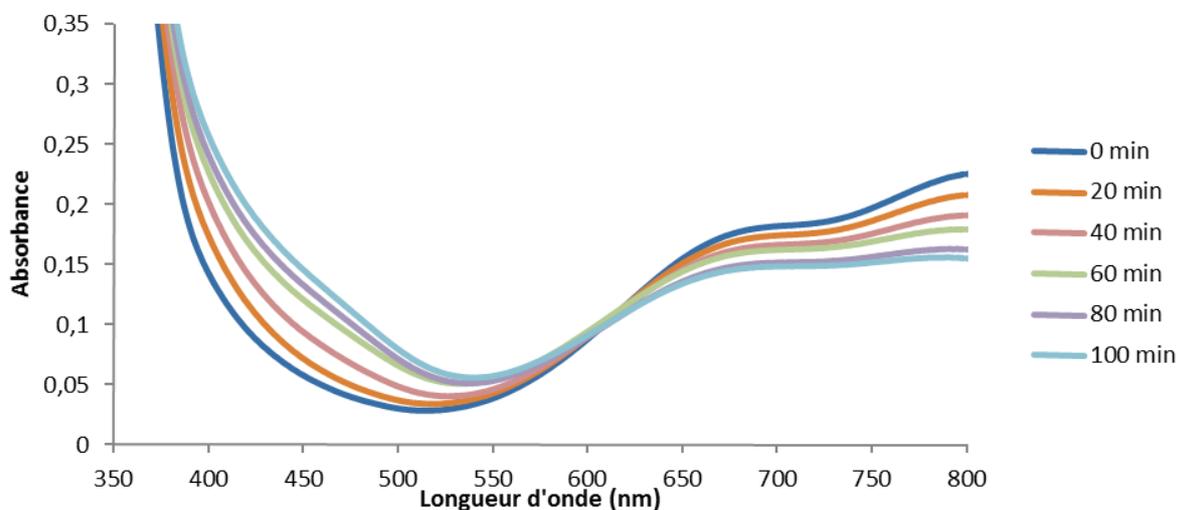


Figure 57: Photoréduction de complexe **39** dans un système PFD-eau en présence de 2-propynyl- β -D-glucopyranoside **59**

A température ambiante, le 2-propynyl- β -D-glucopyranoside (**59**) est insoluble dans la phase fluorée ; il ne diffuse pas dans la PFD. La photoréduction dans ce cas, doit avoir lieu à l'interface, là où les deux espèces sont à proximité. Cette limitation peut expliquer la

décroissance plus lente de la bande à 800 nm par rapport à l'utilisation de l'alcool propargylique. L'absence de coloration jaune n'est pas en faveur de la formation d'un alcynure de cuivre (**61**, figure 58). Toutefois, il peut être situé préférentiellement à l'interface en raison de sa structure amphiphile plus équilibrée que le composé **39**.

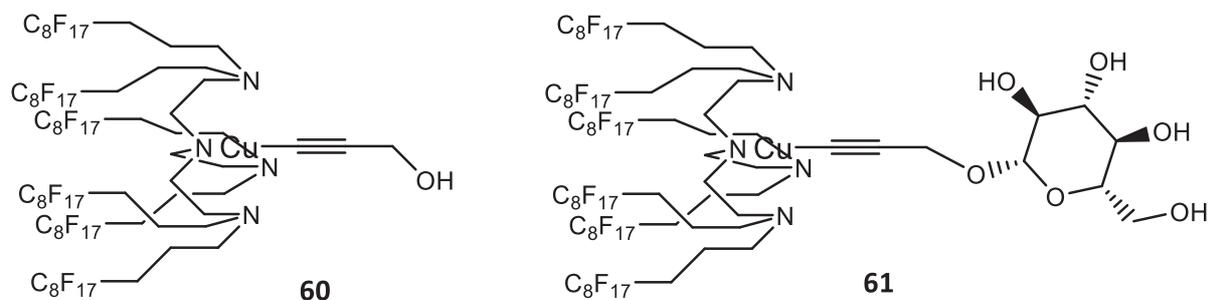


Figure 58: Structures possibles des alcynures de cuivre formés entre le complexe **39** et les composés **58** et **59**

3.2.5 Conclusion

La réduction du complexe **39** est possible dans le DIPE ainsi que dans le système binaire PFD-eau en présence d'un composé portant une fonction alcyne. Toutefois, la photoréduction réalisée dans le DIPE est environ 5 fois plus rapide.

Une émulsification de ce système a pour conséquence d'augmenter l'interface et donc d'accélérer le processus. Cependant, la présence d'une émulsion devrait entraîner une diffusion du rayonnement nécessaire à la réduction et donc une irradiation moins efficace. Cette limitation peut être contournée en utilisant un procédé miniaturisé.

3.3 Propriétés tensioactives

Une attention particulière a été accordée à la conception du complexe **39** pour que celui-ci présente clairement une partie hydrophile et une partie hydrophobe. Afin d'être qualifié de tensioactif, le complexe **39** doit permettre la diminution des tensions de surface (ou tensions interfaciales), notée γ . Les deux systèmes biphasiques retenus sont les systèmes PFD-eau et DIPE-eau.

Dans un premier temps, la méthode de la goutte pendante utilisée pour déterminer les tensions interfaciales est présentée. Puis, dans un second temps, les résultats obtenus à l'interface PFD-eau et DIPE-eau sont détaillés.

3.3.1 Méthode de la goutte pendante

Lorsque qu'une goutte d'eau est générée dans un milieu immiscible, la différence de pression hydrostatique entre l'intérieur de la goutte et le milieu extérieur dépend des forces de pesanteur et capillaires. Ces forces capillaires sont proportionnelles à la tension de surface et inversement proportionnel au rayon de la goutte. Cette relation est établie par la loi de Young-Laplace (équation [1], figure 59).¹³⁷

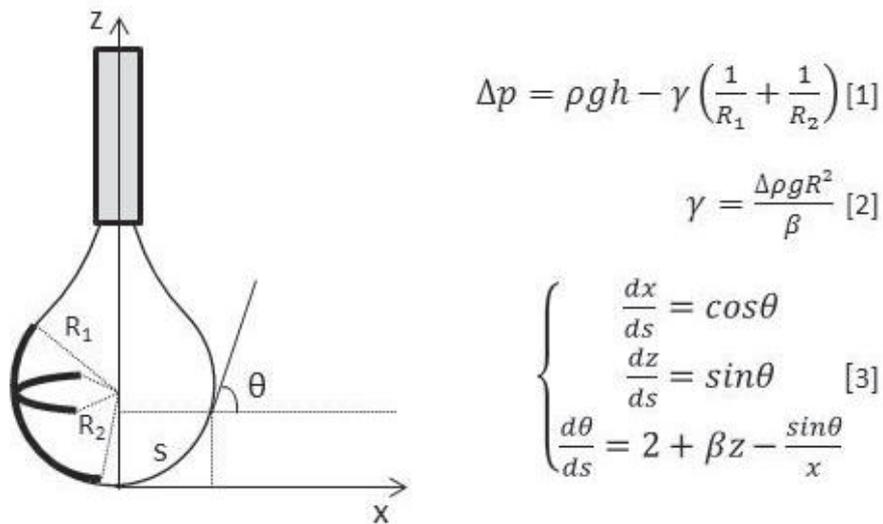


Figure 59 : Schéma d'une goutte pendante représentée dans le plan (x,z)

A l'équilibre, la différence de pression est nulle, il est alors possible d'exprimer la tension de surface en fonction de la pesanteur et de la géométrie de la goutte (équation [2], figure 59). Les termes R_1 et R_2 font référence aux rayons de courbures de la goutte. Il est possible aussi d'assimiler la goutte à une sphère de rayon R et d'appliquer un facteur de forme ici nommé β . Le terme $\Delta\rho$ correspond à la différence de densité entre le fluide constituant la goutte et celui de la phase continue. Lorsqu'une goutte de liquide est générée dans un gaz, $\Delta\rho$ correspond à la valeur de densité de la phase liquide car la densité du gaz est négligeable devant celle du liquide. Lorsque les deux phases sont liquides, ce terme permet de prendre en compte la poussée d'Archimède qui induit une force contraire à celle de la pesanteur, équivalente à poids de liquide déplacé.

Grâce à une analyse d'image, il est possible de déterminer le contour d'une goutte. Ensuite, les différents paramètres γ , x , s , θ et β sont ajustés selon une méthode itérative de manière à faire correspondre chaque point du contour de la goutte, déterminé plus tôt, au système d'équation [3] (figure 59). Le repère (x,z) a son origine à l'apex de la goutte, le point le plus bas. Le paramètre s est la longueur de l'arc de cercle que forme la goutte de l'apex jusqu'au point étudié. θ est l'angle entre la normale et l'axe de révolution. Une fois la valeur du facteur β défini, la tension à la surface de la goutte est calculée grâce à l'équation [2] (figure 59).

3.3.2 Mesure de tension de surface

Afin de pouvoir comparer les analyses, les émulsions PFD-eau et DIPD-eau doivent être réalisées dans le même sens (eau dans huile). Or, l'eau est moins dense que la PFD et plus dense que le DIPE. Lorsque l'on génère une goutte d'eau avec une aiguille droite dans du DIPE, la goutte pend, comme présenté sur la figure 60. Mais quand la goutte d'eau est générée dans la PFD, elle monte. De ce fait, les expériences à l'interface PFD-eau nécessite une aiguille recourbée vers le haut. La méthode de calcul de la tension de surface reste valable quel que soit la géométrie de l'aiguille.

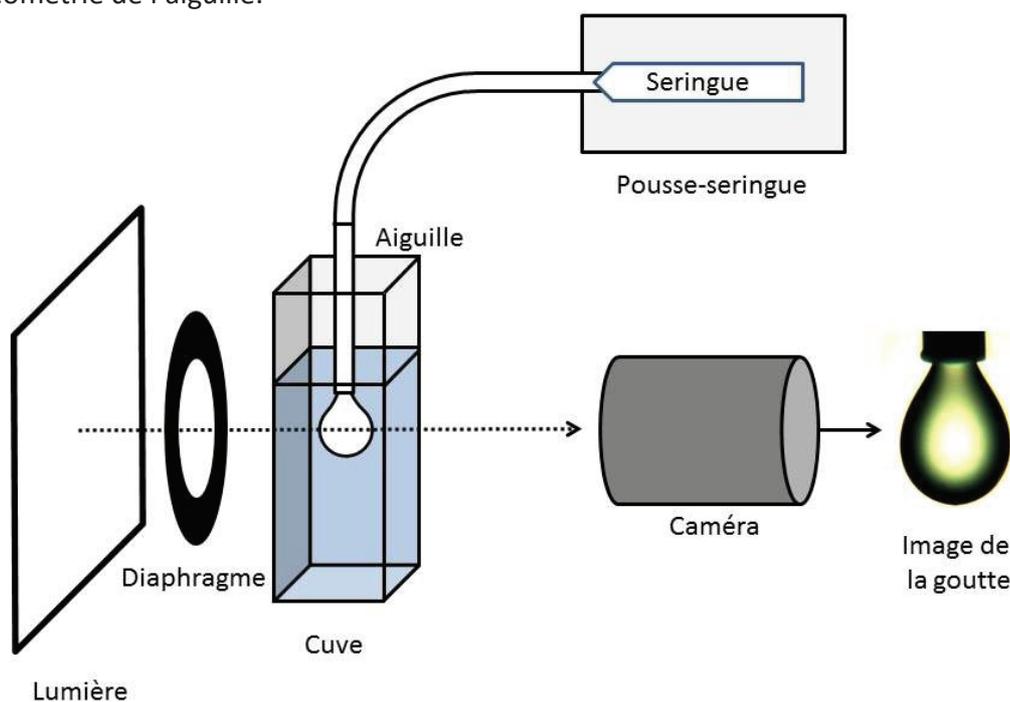


Figure 60 : Schéma de montage de la mesure de goutte pendante

Une seringue remplie d'eau est placée sur une pousse-seringue et connectée à une aiguille via un capillaire. Le bout de cette aiguille est plongé dans une cuve contenant une solution du complexe **39** dans le DIPE ou la PFD. L'eau est ensuite injectée dans la cuve grâce à l'aiguille pour former des gouttes au bout de celle-ci.

Le diamètre des aiguilles pour les mesures de tension de surface est de 600 μm et 1,26 mm pour les interfaces DIPE-eau et PFD-eau respectivement.

Le débit permettant de générer la goutte est un facteur à ne pas négliger. Un débit trop important engendre une perte de charge dans le système. Cela induit d'une part une pression hydrostatique supplémentaire qui modifie la forme de la goutte (cf. équation de Young-Laplace [1]). Et d'autre part, après l'arrêt du pousse-seringue un débit résiduel persiste afin de rééquilibrer les pressions. De ce fait le volume présent dans la goutte n'est pas celui estimé. Le débit utilisé avec notre matériel pour la détermination des tensions de surface est le débit minimal atteignable avec précision, soit 0,3 $\mu\text{L}/\text{min}$.

Enfin, une source lumineuse avec un diaphragme sont placés derrière la goutte pour qu'une caméra puisse prendre des photographies dans des conditions optimales d'éclairage. Ces images sont acquises à intervalle de temps constant pendant la génération de la goutte, i.e. 1 min. La forme de la goutte servant de lentille déformante, le diaphragme apparait sur les contours de la goutte, comme montrée sur l'image de la figure 60. La mise au point sur la goutte et le fort contraste optique entre les phases continue et dispersée permettent de déterminer avec précision le profil de la goutte et de déterminer avec précision la tension de surface.

Afin de valider ce montage ainsi que l'analyse d'images, des mesures de γ ont été effectuées pour les systèmes binaires de solvants purs : PFD-eau et DIPE-eau. Les images analysées sont celles qui ont été prises juste avant que la goutte ne se détache de l'aiguille. Le traitement des données a permis de retrouver les valeurs en accord avec celle de la littérature scientifique : 55 mN/m et 22 mN/m respectivement pour 56,6 et 19,7 mN/m mesuré à l'aide de la goutte tournante et de la goutte vibrante.^{138,139} Ces valeurs sont conformes et valides la technique. La précision des mesures est de l'ordre de 0,5 mN/m.

3.3.2.1 Propriétés tensioactives du complexe **39** dans le binaire PFD-eau

La première expérience consiste à vérifier d'une part que le complexe **39** est bien un tensioactif et d'autre part à déterminer sa vitesse d'adsorption à l'interface. Dans ce but, une goutte d'eau de 1,5 μL est générée à un débit de 0,3 $\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ dans une cuve contenant une solution de complexe **39** à 0,1 mM dans la PFD. Une fois ce volume de goutte atteint, le débit de la phase aqueuse est arrêté et des images sont prises à intervalle de temps régulier puis analysées afin de déterminer γ au cours du temps restant (figure 61). Le temps t_0 correspond donc au temps où la goutte a atteint ce volume de 1,5 μL et où les débits sont arrêtés.

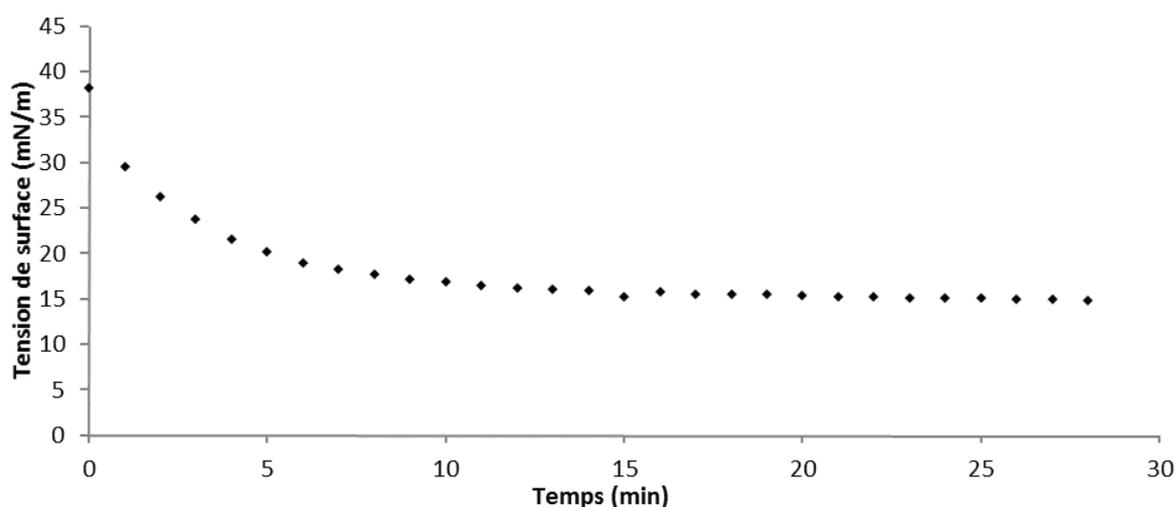


Figure 61: Evolution de la tension interfaciale PFD-eau au cours du temps pour une concentration en complexe **39** à 0,1 mM dans la PFD

La tension interfaciale pour le binaire PFD-eau en présence du complexe **39** au temps t_0 de la figure 61 est de 38 mN/m puis diminue progressivement pour atteindre un plateau à 15,2 mN/m au bout de 15 min. La diminution significative de la valeur de γ quand le complexe **39** est présent dans le binaire PFD-eau prouve que celui-ci est un tensioactif. Cependant, la stabilisation de l'interface n'est pas immédiate. Ce phénomène traduit une adsorption lente du complexe **39** à l'interface par rapport à la vitesse de formation de cette interface. En d'autres termes, l'interface n'est donc pas encore stabilisée quand le débit d'eau est arrêté.

Cette observation peut s'expliquer par la structure amphiphile du complexe 39 et son taux de fluor élevé, 54 %, qui peut favoriser la présence de micelles ou d'agrégats possédant une bonne affinité pour la phase PFD. Le transfert du complexe vers l'interface eau-PFD serait alors limité par la diffusion de ces espèces, de leur désagrégation et de l'insertion des molécules dans le film de tensioactif. Par ailleurs, il est également possible d'envisager une réorganisation ultérieure du complexe à l'interface.

Le volume de la goutte au moment de la mesure de la tension interfaciale est un paramètre important à prendre en compte. Tabor *et al.* définissent un nouveau nombre adimensionnel, le nombre de Worthington Wo (Equation [4]) qui est le rapport du volume de la goutte générée V_g sur le volume théorique maximal V_{max} :

$$Wo = \frac{V_g}{V_{max}} \quad [4]$$

Ce volume maximal s'exprime en fonction de la différence de densité entre la phase de la goutte et celle de la phase externe $\Delta\rho$, de la constante de gravité g , du diamètre de l'aiguille D_a et de la tension interfaciale γ :¹⁴⁰

$$V_{max} = \frac{\pi\gamma D_a}{\Delta\rho g} \quad [5]$$

Les auteurs montrent que lorsque $Wo \ll 1$, la mesure de la tension interfaciale n'est pas fiable. Il faut que Wo soit proche de 1 pour que la mesure soit valide, c'est-à-dire que le volume de la goutte générée soit le plus proche possible de la valeur maximale.

Ainsi Une méthode alternative développée au laboratoire pour ce travail consiste à injecter la phase dispersée par paliers. Elle consiste à ajouter à intervalle régulier un volume faible bien déterminé à une goutte. Entre chaque injection, la goutte est laissée au repos. L'intérêt de cette méthode est de pouvoir approcher le volume maximal d'une goutte sans connaître la tension interfaciale *a priori*, notamment lorsque le tensioactif s'adsorbe lentement à l'interface. De cette manière, la mesure de γ est réalisée avec un volume de goutte optimal, i.e. Wo proche de 1, garantissant une bonne précision.

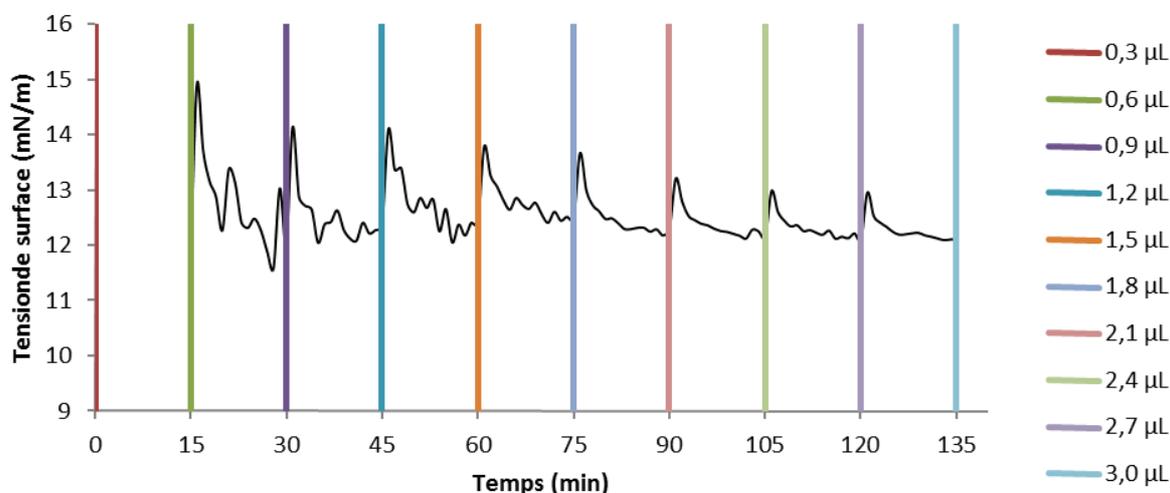


Figure 62: Evolution de la tension interfaciale PFD-eau au cours du temps pour une concentration en complexe **39** à 1 mM dans la PFD lors d'une génération de goutte par paliers

Ainsi, de l'eau est injectée à un débit de 0,3 µL/min pendant 1 min dans une solution du complexe **39** dans la PFD. Puis la goutte est laissée au repos pendant les 14 minutes suivantes. Pour chaque palier, la première image est prise environ 10 secondes après le début de l'injection d'eau, les suivantes sont prises toutes les minutes pendant la relaxation de la goutte. Chaque image est ensuite traitée de façon à déterminer la tension interfaciale au cours du temps. Les résultats sont reportés sur la figure 62.

De 0 à 15 minutes, les tensions de surface obtenues par analyse d'images sont de l'ordre de 10 à 14 mN/m, ce qui est proche de la valeur mesurée précédemment. Toutefois, la précision de ces mesures est faible en raison du petit volume de la goutte générée (0,3 µL). Puis à chaque palier suivant, un pic de tension interfaciale est immédiatement observé suivi d'une décroissance jusqu'à une valeur limite : environ 12,7 mN/m quel que soit le palier. C'est cette valeur de γ qui est considérée à cette concentration. Par contre, le pic observé est de moins en moins intense (de 15 à 13 mN/m) alors que le rapport signal/bruit est nettement amélioré.

A chaque palier, l'ajout d'eau induit une expansion de la surface de la goutte. Ces pics, après chaque injection, traduisent la déstabilisation de l'interface que provoque cette expansion. Les temps de repos suivants permettent d'observer des phénomènes de diffusion, d'adsorption et de réorganisation des tensioactifs à l'interface, ce qui se traduit par la diminution non instantanée de la tension interfaciale au cours du temps. Il faut noter que les ajouts de volume, i.e. 100 % au premier ajout puis 50 % au second et ainsi de suite, induisent des expansions de surface de plus en plus faible ce qui explique que les pics de déstabilisation sont de moins en moins importants.

Cette méthode par palier est utilisée pour déterminer la tension interfaciale induite par différentes concentrations en complexe **39** dans la PFD. Ainsi que présenté sur la figure 63, la tension interfaciale diminue de 25 à 12,7 mN/m pour des concentrations en complexe **39** de 0,00017 à 1 mM. Pour des concentrations plus élevées, il n'y a pas variation de tension interfaciale. Ainsi, la CMC du tensioactif dans la PFD est de 0,7 mM environ.

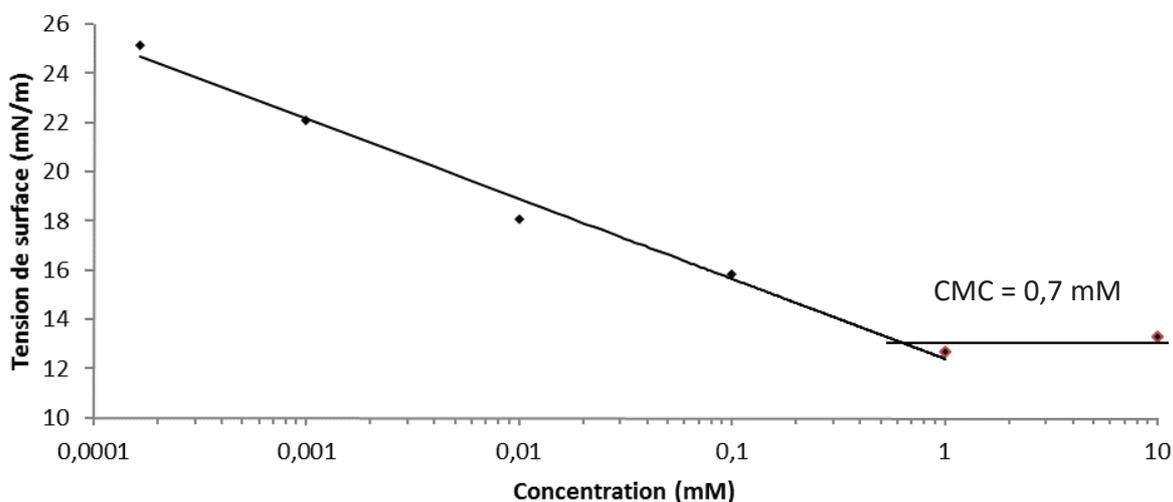


Figure 63 : Détermination de la CMC du complexe **39** dans la PFD au contact de l'eau

A partir de la figure 63, il est possible de déterminer l'excès de surface, noté Γ . Il s'agit de la concentration en espèce à l'interface son unité est le mol/m². Cet excès de surface est relié à la tension interfaciale par l'équation de Gibbs (équation [6]). Cet excès de surface permet ensuite de remonter à la surface qu'occupe une molécule à l'interface (équation [7]).

$$\Gamma = - \frac{1}{nRT} \frac{d\gamma}{d \ln c} \quad [6]$$

Et

$$A = \frac{1}{N_A \Gamma} \quad [7]$$

Le facteur n permet de prendre en compte les interactions électrostatiques. Ce facteur vaut 1 lorsque le tensioactif considéré est neutre ou lorsqu'un tensioactif ionique est utilisé dans un milieu possédant une force ionique suffisamment importante pour que ces forces puissent être négligées. Dans le cas d'un tensioactif ionique sans sel, comme celui-ci, n vaut 2. R est la constante des gaz parfait et T est la température en °K. Le terme $-dy/d \ln c$ est la tangente à la courbe en dessous de la CMC. Cette méthodologie, appliquée à notre système, permet de calculer un excès de surface de $2,89 \cdot 10^{-7}$ mol/m². L'aire par molécule obtenue est de 573,5 Å²/molécule.

L'excès de surface permet aussi de déterminer la cinétique d'adsorption du complexe aux interfaces. Ce phénomène est dépendant en partie de la diffusion. Ainsi, le modèle de Ward et Tordai permet de prendre en compte cette diffusion lente à l'interface sous la forme d'équations décrivant deux comportements aux conditions limites.¹⁴¹ La première équation (équation [8]) correspond à l'évolution de la tension interfaciale aux temps court, lorsque

l'interface vient d'être créée. La seconde équation [9] modélise la tension interfaciale lorsque l'interface s'approche de son état d'équilibre.

$$\gamma_{t \rightarrow 0} = \gamma_0 - 2nRTc_0 \sqrt{\frac{Dt}{\pi}} \quad [8]$$

$$\gamma_{t \rightarrow \infty} = \gamma_{eq} + \frac{nRT\Gamma_{eq}^2}{c} \sqrt{\frac{\pi}{Dt}} \quad [9]$$

Les temps sont considérés comme court lorsqu'ils sont inférieurs à la seconde et long lorsqu'ils sont supérieurs. Comme l'échelle de temps pour les mesures de tensions interfaciales est de l'ordre de la minute, uniquement les temps longs sont considérés et seule l'équation [9] est utilisée pour modéliser l'évolution de la tension interfaciale en fonction du temps lors la stabilisation lente présentée sur la figure 61.

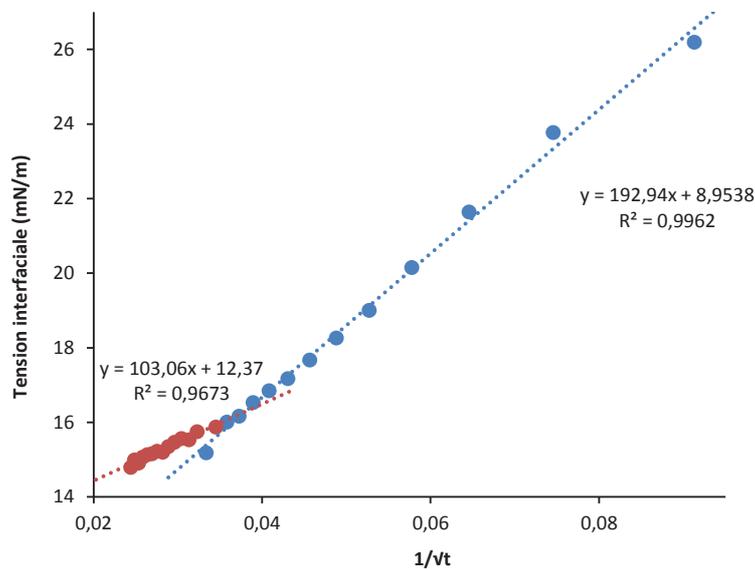


Figure 1 : Evolution de la tension interfaciale en fonction de $1/vt$

La figure 1 présente l'évolution de γ en fonction de $1/vt$. Nous obtenons deux droites de pente différente : $193 \text{ kg/s}^{3/2}$ entre 0 et 1 000 s et $103 \text{ kg/s}^{3/2}$ entre 1 000 à 1 500 s. Cette observation montre qu'il y a 2 temps caractéristiques différents, correspondant chacun à la diffusion d'une espèce du volume de PFD jusqu'à l'interface PFD-eau. Cela peut signifier que le complexe 39 serait associé à une impureté capable de s'adsorber également à l'interface, comme un composé fonctionnalisé par un nombre de groupements fluorés inférieur à 6. Auquel cas, chaque espèce pourrait s'adsorber à l'interface PFD-eau selon des temps caractéristiques différents. Malheureusement, la nature et le taux de cette éventuelle impureté sont inconnus. Dans ce cas, l'excès de surface Γ_{eq} déterminé précédemment serait une valeur moyenne incluant les contributions du complexe 39 et de cette possible impureté. Aucun coefficient de diffusion D ne peut donc être obtenu à partir des 2 pentes de la figure 64.



Figure 65 : Gel PFD-eau en présence du complexe **39**

De façon inattendue, le complexe **39** permet aussi de former des gels avec le système PFD-eau. La photographie ci-dessous montre un de ces gels (figure 65) obtenu avec 3 mL d'une solution du complexe **39** à 1 mM dans la PFD et 3 mL d'eau. Après un mélange vigoureux de ces deux phases pendant 4 heures, le système a été décanté par centrifugation à 2000 tr/min pendant 10 min. C'est après cette étape de centrifugation que le gel est apparu. Sur l'image de la figure 65, la partie de gauche est la phase aqueuse gélifiée et la partie de droite est la phase fluorée.

3.3.2.2 Propriétés tensioactives du complexe **39** dans le binaire DIPE-eau

La même expérience de cinétique d'adsorption a été menée à l'interface entre l'eau et le DIPE : une goutte de 1,5 μL d'eau a été générée dans une solution du complexe **39** à 0,1 mM dans le DIPE. Les images des gouttes sont prises à intervalle de temps régulier puis analysées.

Ainsi qu'il est présenté sur la figure 66, le complexe **39** diminue la tension interfaciale de 22 mN/m (système DIPE-eau seul) jusqu'à 8 mN/m. Il agit comme un tensioactif également dans le système DIPE-eau. Toutefois, le tracé de la figure 66 ne montre pas de décroissance progressive de la tension interfaciale au cours du temps. Dans l'échelle de temps de l'expérience, l'adsorption du complexe **39** à l'interface DIPE-eau est plus rapide qu'à l'interface PFD-eau.

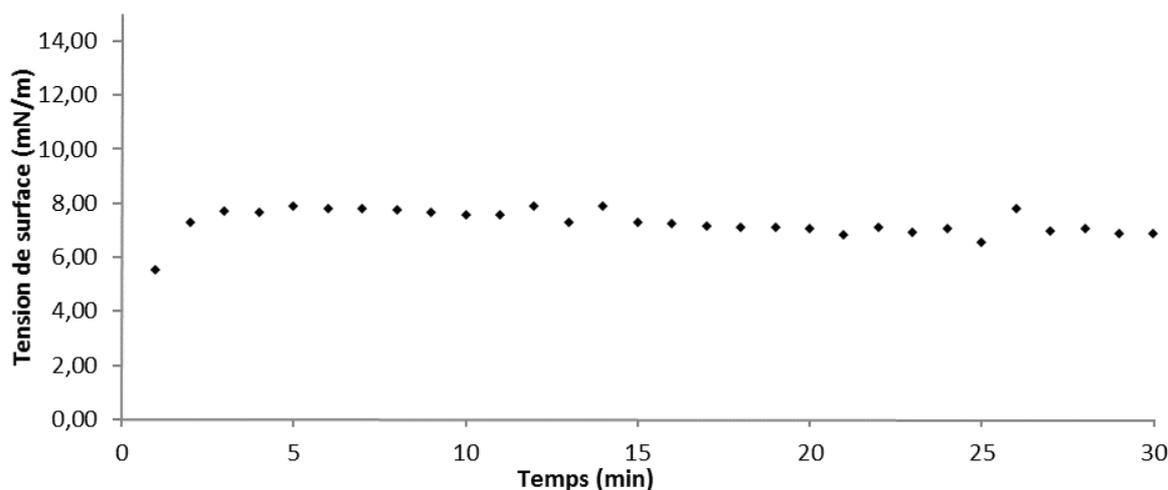


Figure 66 : Evolution de la tension interfaciale DIPE-eau au cours du temps pour une concentration en complexe **39** à 0,1 mM le DIPE

L'effet de la concentration sur la tension interfaciale est représenté sur la figure 67. De 0,001 à 0,025 mM la tension interfaciale diminue de 15,3 à 9,1 mN/m. Pour des concentrations supérieures, la tension interfaciale reste constante environ 8,7 mN/m. La CMC du complexe **39** dans le DIPE au contact de l'eau est de 0,28 mM.

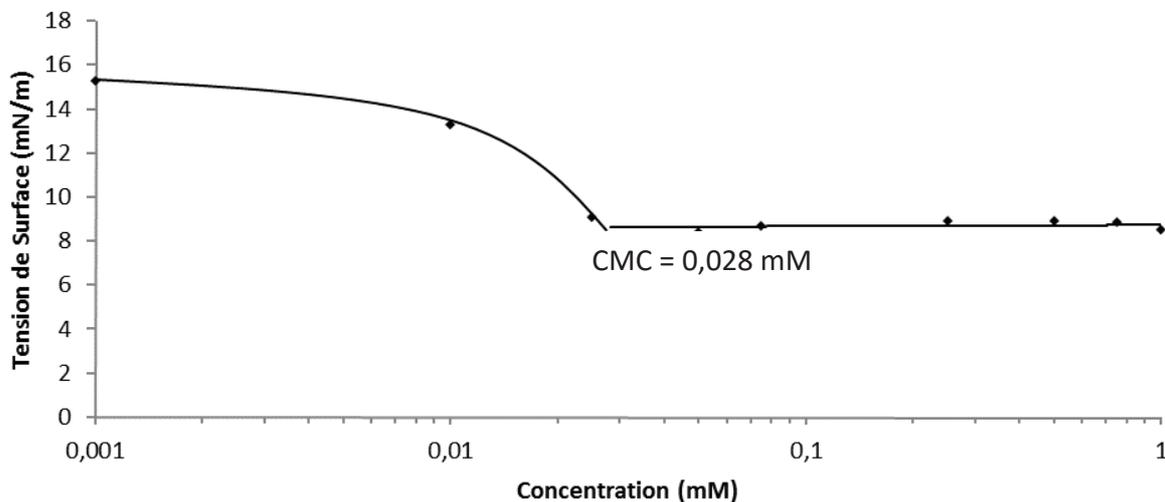


Figure 67 : Tension interfaciale du système DIPE-eau en fonction de la concentration en complexe **39**

3.3.3 Propriétés tensioactives du complexe **55**

Les mesures de tension interfaciale présentées dans le paragraphe précédent sont celles du complexe **39**. Or la réaction a lieu en présence du complexe **55**. Le dispositif de mesure de tension interfaciale a donc été modifié afin de pouvoir suivre par UV-Vis la photoréduction du complexe **39** puis mesurer la tension interfaciale. Cette méthode a été appliquée au système binaire DIPE-eau uniquement car c'est dans ce seul système pour lequel la photoréduction a pu être effectuée de façon quantitative et rapide.

La figure 68 décrit les 4 étapes de l'expérience :

1. 2,5 mL de solution du complexe **39** dans le DIPE et 0,5 mL d'eau sont introduits dans une cellule de fluorimétrie fermée hermétiquement par un septum. De l'argon est stocké dans un ballon de baudruche. Il est prélevé par une seringue de 1 mL puis injecté dans la cellule via une vanne 3 voies et l'aiguille qui sert à générer la goutte. Celle-ci est placée au fond de la cellule afin de purger l'ensemble du système binaire. Une seconde aiguille est utilisée comme fuite. Le débit de gaz appliqué pour purger la cellule est de 100 $\mu\text{L}/\text{min}$ pendant 10 min. Cette étape est répétée 6 fois.
2. Une fois que les solutions sont dégazées, la seconde aiguille est ensuite connectée au ballon d'argon pour maintenir une légère surpression d'argon. Puis, la phase aqueuse est prélevée avec l'aiguille principale.

3. Dès que le prélèvement de la phase aqueuse est terminé, l'aiguille principale est remontée et la solution de complexe **39** dans le DIPE est irradiée. La réduction est suivie par spectrométrie UV-Vis.
4. Quand la réduction est terminée, la lampe CCM est retirée du montage et l'aiguille principale est plongée dans la phase DIPE. A ce moment, des gouttes sont générées et l'acquisition d'image peut commencer.

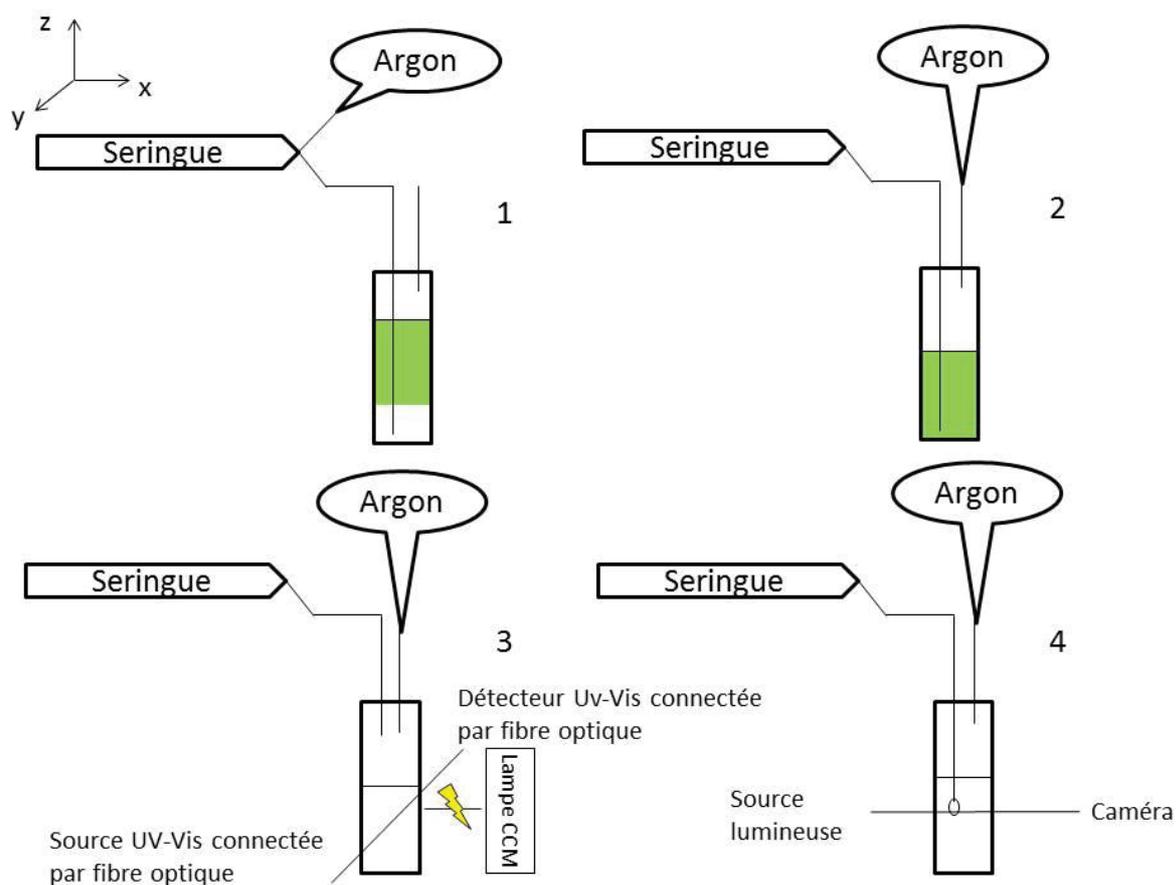


Figure 68 : Méthode pour la génération in-situ du complexe **55** et mesure de ces propriétés tensioactives

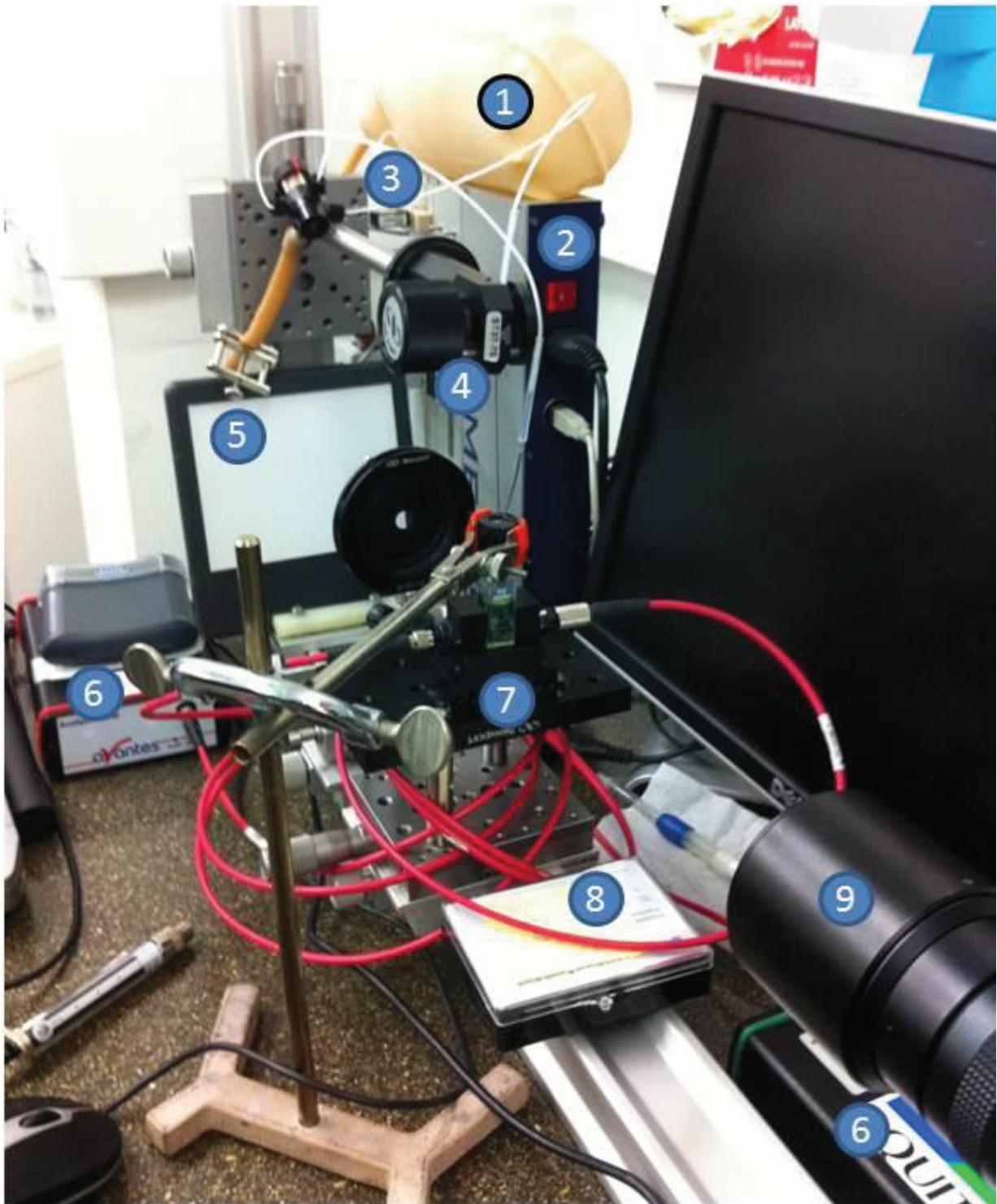


Figure 69 : Photo du montage

La photographie (figure 69) montre le montage de l'expérience. Chaque élément est numéroté :

1. Le ballon d'argon
2. Le pousse seringue (la seringue est derrière l'élément 4)
3. La vanne qui permet de faire écouler l'argon et les liquides
4. L'aiguille principale maintenue par une pince
5. La source lumineuse nécessaire pour obtenir une image analysable
6. Source et détecteur UV-Vis connectés à la cellule de fluorimétrie par fibre optique
7. Le support de la cuve UV contenant la solution à analyser
8. Espace disponible pour placer la lampe UV
9. Objectif de la caméra

Comme présenté sur la figure 70, lors de la photoréduction la bande à 800 nm ne diminue pas. Ce résultat est différent de celui attendu. En effet, ainsi qu'il a été montré au paragraphe 1.2.3.2., la photoréduction du complexe **39** dans le DIPE seul permet de générer le complexe **55** en 20 minutes en l'absence d'oxygène. Ce phénomène se traduit par la diminution de la bande à 800 nm. Dans ce cas, le complexe **55** n'est pas formé. Il est possible que lors de la mise en contact de la phase DIPE et de l'eau, tout ou partie des ions 3-benzoylbenzotates sont extraits dans la phase aqueuse. Le photosensibilisateur serait ensuite prélevé en même temps que la phase aqueuse et empêchant la photoréduction de se dérouler correctement.

De plus, sur la figure 70 l'absorbance à 500 nm augmente. Ce phénomène a déjà été mis en évidence lors d'une irradiation excessive (au-delà de 20 min), avec la formation de nanoparticules. Cependant, comme les ions cuivriques n'ont pas été réduits, il est probable que l'absorbance à 500 nm ne soit pas liée à cette formation de nanoparticules.

Ces résultats montrent que l'irradiation à 365 nm du complexe **39** dans une phase homogène de DIPE après un contact avec une phase aqueuse ne permet pas de générer le complexe **55** selon la méthode développée plus tôt. La simple mesure par spectrométrie UV-Vis ne peut permettre de conclure sur la nature des espèces éventuellement formées et des mécanismes pour y parvenir.

Par ailleurs, la tension interfaciale mesurée après 81 minutes d'irradiation reste faible. Il n'y a pas de perte des propriétés tensioactives ; la valeur de γ diminue de 8,5 à 5,5 mN/m. Il semblerait que la photoréduction soit inefficace dans ces conditions expérimentales.

De plus et de façon surprenante, après avoir injecté de l'air dans la solution de DIPE, la tension interfaciale augmente jusqu'à 21 mN/m, soit une valeur proche de celle mesurée pour une interface DIPE-eau sans tensioactif. Cette dernière observation laisse supposer que l'irradiation du complexe **39** dans ces conditions n'est pas sans effet. Et que l'ajout d'oxygène détruit complètement le tensioactif altéré lors de la photoréduction.

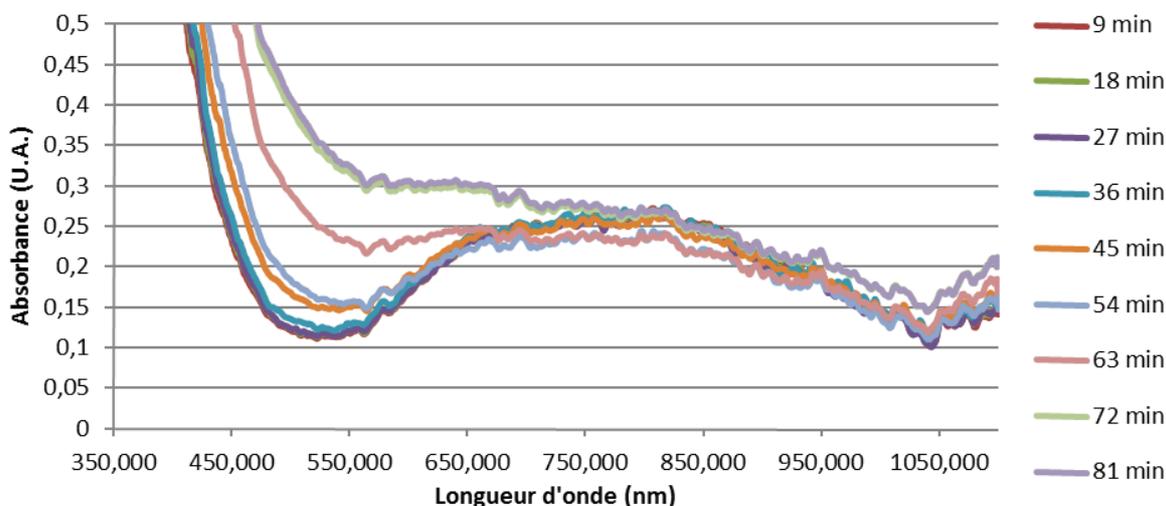


Figure 70 : Photoréduction du complexe **39** utilisant le montage expérimental (figure 69)

3.3.4 Génération de film de complexe **39** sur une surface d'eau

Afin de pouvoir évaluer le nombre d'atomes cuivre présents à la surface d'une goutte (assimilable aux sites actifs d'un catalyseur solide), l'aire occupée par chaque molécule est une information nécessaire. Elle peut être obtenue grâce à la méthode du film de Langmuir. A partir d'une quantité connue de tensioactif situé sur une surface de dimensions contrôlées, il est possible de calculer une aire par molécule à une interface.

Le dispositif expérimental (figure 71) comporte une cuve remplie d'eau et deux parties mobiles, contrôlées par un moteur pas-à-pas. Une solution de tensioactif de concentration à 1 mM est préparée dans le chloroforme. 35 μ L de cette solution sont placés sur une surface d'eau. Puis, le solvant est laissé évaporer pour que la surface soit saturée uniquement avec le tensioactif. Ensuite, les parties mobiles compriment le film.

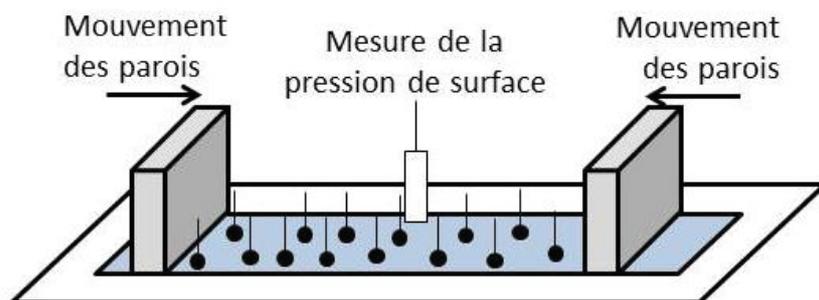


Figure 71 : Schéma du banc pour la génération de film de Langmuir

En utilisant un tensiomètre, il est possible de suivre la pression interfaciale. La figure 72 représente l'évolution de cette pression interfaciale en fonction de l'aire disponible par

molécule. Cette aire disponible est le rapport de la quantité de matière initiale divisée par la surface entre les deux parties mobiles.

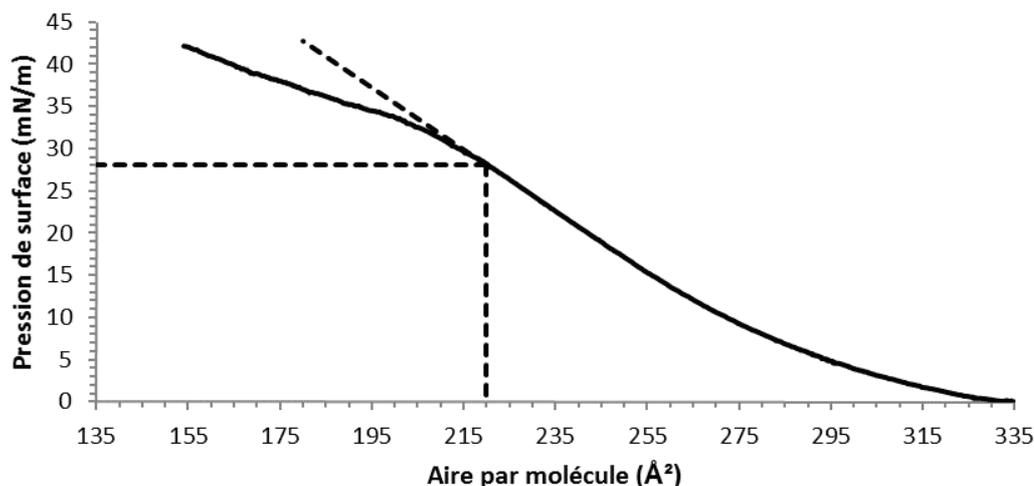


Figure 72 : Evolution de la pression de surface en fonction de l'aire par molécule

Sur la figure 72, l'évolution de la pression de surface en fonction de l'aire disponible par molécule de tensioactif est représentée. Cette pression augmente de manière continue entre 355 et 220 Å²/molécule. En-deçà de 220 Å²/molécule, il y a une rupture de pente.

Entre 355 et 255 Å²/molécule, l'espace disponible est suffisamment grand pour que les molécules de tensioactifs aient peu d'interaction entre elles, ceci peut être schématisé par une phase gaz en deux dimensions. Puis les molécules se rapprochent pour former un film plus dense entre 255 et 220 Å²/molécule, ce qui correspond à une phase liquide en deux dimensions. A environ 220 Å²/molécule, l'état solide est atteint. En-deçà, la compression entraîne une rupture de ce film qui est traduit par une rupture de pente sur la figure 72. C'est le signe que la compacité maximale du film a été atteinte.¹⁴² Cette aire de 220 Å²/molécule est donc l'aire minimale que peut occuper une molécule du complexe **39**. Il faut noter qu'il s'agit d'une valeur obtenue à une interface air-eau. Cette valeur ne s'applique pas aux interfaces DIPE-eau ou PFD-eau, cependant elle donne un ordre de grandeur quant à la place occupée par chaque molécule.

De plus un second phénomène apparaît lorsque l'aire disponible par molécule atteint cette valeur : l'eau déborde du banc. En général, le matériau du dispositif est un matériau fluoré pour qu'il soit hydrophobe et lipophobe. Ainsi, lorsqu'une expérience identique est menée avec un tensioactif hydrocarboné, il y a aussi une rupture de pente, mais il n'y a pas de débordement car les espèces n'ont aucune affinité pour le matériau. Il est fortement probable que le complexe **39** diminue la tension interfaciale Teflon-eau et ainsi permette à l'eau de mouiller le téflon.

3.4 Conclusion

Le complexe **39** est soluble dans le DIPE et la PFD. Il est insoluble de dans l'eau. Il a été mis en œuvre dans des systèmes binaires DIPE-eau ou PFD-eau, et aucune lixiviation du cuivre n'a été détectée dans ces conditions.

Afin d'être actif pour la catalyse, le complexe peut être réduit par irradiation à 365 nm. La réduction dans le DIPE s'effectue en 18 min. Dans la PFD, la réduction est possible lorsque la phase aqueuse contient un donneur d'hydrogène, comme un alcyne.

Le complexe **39** est aussi un tensioactif. Il permet de diminuer les tensions interfaciale PFD-eau (de 55 à 12 mN/m) et DIPE-eau (de 22 à 8 mN/m). Cependant, dans le système binaire PFD-eau, la stabilisation de l'interface est plus lente (15 min) que pour le binaire DIPE-eau qui est inférieur à la minute. Les CMC sont de 0,7 et 0,28 mM dans la PFD et le DIPE respectivement. La taille moyenne de ce complexe à l'interface PFD-eau est de l'ordre de 573,5 Å²/molécule, et pour une interface eau-air à compression maximale cette taille peut atteindre 220 Å²/molécule.

Les prérequis nécessaires à l'emploi du complexe **39** comme précatalyseur à l'interface sont atteints. Toutefois, les mesures de tensions interfaciales du complexe **55** n'ont pu être réalisées.

Le chapitre suivant traite de l'emploi de ce complexe dans des systèmes binaires DIPE-eau et PFD-eau pour la CuAAC.

Chapitre 4. Réactivité du complexe **39** en système biphasique

Maintenant que le complexe $[\text{Cu}(\text{TF}_6)(3\text{-benzoylbenzoate})_2]$ a été synthétisé et que ses propriétés tensioactives ont été caractérisées, son utilisation après photoréduction pour la catalyse aux interfaces DIPE-eau et PFD-eau est étudiée.

Ce chapitre comporte une partie sur l'étude du complexe **39** dans des systèmes biphasique DIPE-eau et PFD-eau. Au préalable, ce complexe est utilisé dans des systèmes homogènes et son activité catalytique est comparée à celle du complexe **22**, connue. Dans une seconde partie, le complexe **39** est étudié dans un réacteur microfluidique. Cette technologie permet un meilleur contrôle de la génération d'interface et doit permettre l'utilisation d'outil innovant.

4.1 Catalyse en réacteur discontinu

4.1.1 CuAAC en condition homogène

Avant d'effectuer la réaction en condition hétérogène, c'est-à-dire dans un mélange binaire DIPE-eau ou PFD-eau, l'efficacité du complexe $[\text{Cu}(\text{TF}_6)(3\text{-benzoylbenzoate})_2]$ **39** a été comparée avec celle du complexe $[\text{Cu}(\text{tBuBz3Tren})(\text{ketoprofénate})_2]$ **38** développé au laboratoire en milieu homogène, ce complexe servant de référence. Le milieu réactionnel est une solution de sucres **62** et **63** à 250 mM et 0,5 mol% de catalyseur dans le MeOD. Le tube est dégazé par bullage d'argon pendant 20 min puis irradié pendant 10 min sous une lampe CCM.

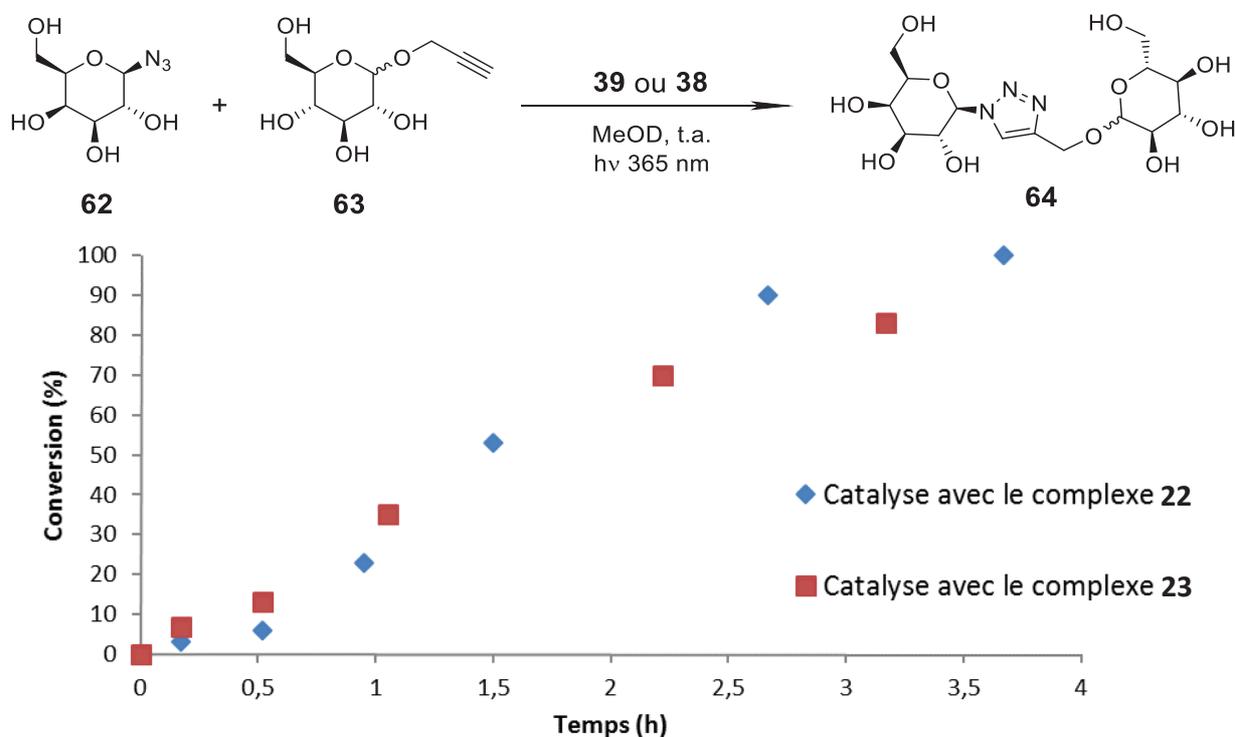


Figure 73 : cinétique dans le MeOD

Une fois le tube irradié, des spectres RMN ^1H sont régulièrement enregistrés pour suivre l'évolution de la conversion en fonction du temps (figure 73). La réaction en présence du catalyseur de référence est légèrement plus rapide que celle en présence de **39**. Néanmoins, en première approximation, on peut considérer qu'ils sont aussi réactifs l'un que l'autre. Dans ces conditions, la photoréduction du complexe **39** permet de générer le catalyseur **55** actif pour la CuAAC. Fort de ce résultat le complexe **39** est maintenant mis en œuvre dans des systèmes hétérogènes.

4.1.2 CuAAC en condition hétérogène

La réaction type mise en œuvre pour l'étude de l'activité du complexe **39** aux interfaces est la formation du [1-(β -D-galactopyranoside)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-méthyl- β -D-glucopyranoside **65** à partir du 2-propynyl- β -D-glucopyranoside **59** et du 2-azido-2-deoxy- β -D-galactopyranoside **62** (figure 74). Il s'agit de composés solubles dans l'eau et insolubles dans le DIPE ou la PFD.

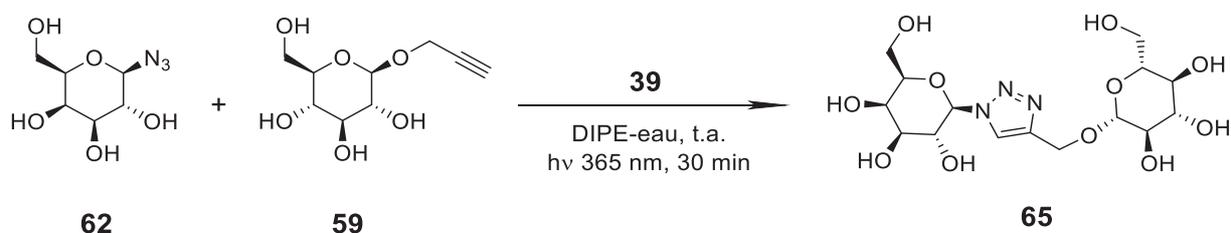


Figure 74 : Schéma de synthèse du produit **65** à partir des substrats **62** et **59** activée par la photoréduction du complexe **39**

4.1.2.1 Mise en œuvre d'une réaction type dans un réacteur discontinu

Les réactions sont réalisées dans des un tube en verre de 10 mL munis d'un barreau aimanté. Après que les solutions à 1 mM de complexe **39** dans 1 mL de PFD ou de DIPE, et de réactifs **62** et **59** dans 1 mL de D_2O soient introduites, les tubes sont fermés avec un septum. Chaque système binaire est ensuite purgé par bullage d'argon pendant 30 minutes, puis irradié à 365 nm par une lampe CCM pendant 30 minutes. Quand l'irradiation est finie, le système biphasique est agité afin d'augmenter la surface d'échange entre les deux phases. Les temps de réactions notés dans la suite de ce chapitre ont pour origine le temps à partir duquel le milieu réactionnel est agité. Les échanges entre les deux phases dans le cas du système au repos sont considérés comme négligeables en comparaison du système agité.

4.1.2.2 Estimation de la conversion

Après réaction, les tubes sont centrifugés et la phase aqueuse est extraite. Puis, l'acquisition de spectres RMN ^1H permet d'obtenir la conversion atteinte à chaque temps de réaction. Les pics les plus distincts des produits et des réactifs sont utilisés pour calculer la conversion. Ces pics sont situés entre 4,3 et 5,8 ppm. La figure 75 présente un spectre RMN ^1H pris à environ 60 % de conversion pour identifier tous les pics nécessaires au calcul de la

conversion durant tout l'expérience. La diminution du triplet à 4,56 ppm (Ha et Hb) et du doublet à 4,39 ppm (Hc et Hc') est le témoin de la transformation de la consommation des réactifs **62** et **59**. La formation du produit **65** est suivie avec le doublet à 5,63 ppm (Hd), le quadruplet autour de 4,90 ppm (He et He') et le doublet à 4,49 ppm (Hf).

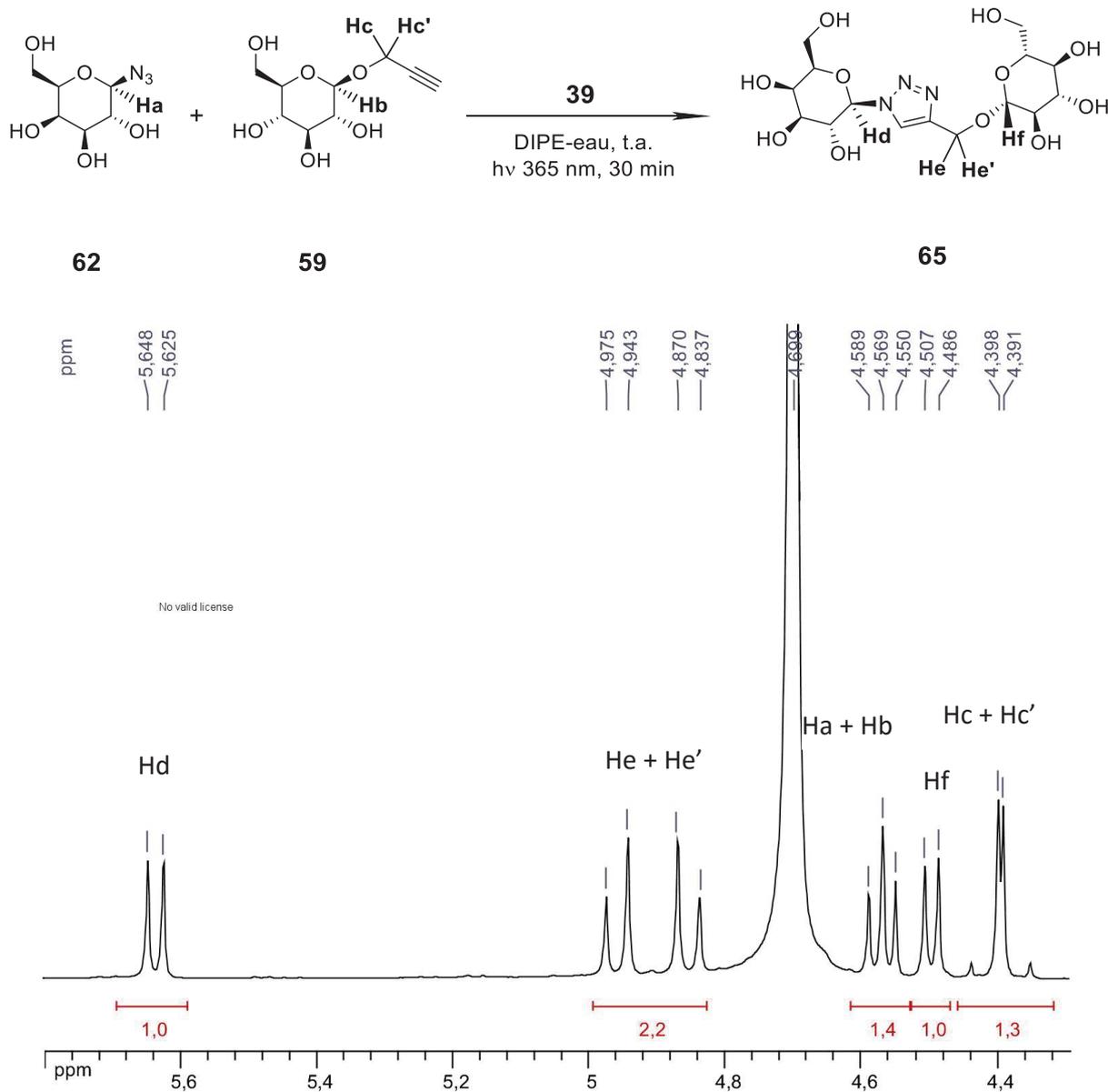


Figure 75 : Exemple de spectre RMN ¹H (entre 4,3 et 5,8 ppm) du milieu réactionnel aqueux

La conversion est calculée à partir de l'intégration des pics pondérés par le nombre d'hydrogène attribué à chaque pic. La conversion est le rapport de la quantité de produit sur la

quantité initiale. Comme la réaction est considérée comme sélective, cette quantité initiale est la somme de la quantité de réactifs plus la quantité de produit.

La moyenne de l'intégration des pics à 4,57 et 4,39 ppm permet d'estimer la quantité de réactifs restant dans le milieu réactionnel. La moyenne de l'intégration des pics à 5,63, 4,90 et 4,49 ppm permet de calculer la quantité de produit formé. A partir de ces deux valeurs, il est ainsi possible d'estimer la conversion. Dans le cas de l'exemple de la figure 75, la conversion est de 60,1 %.

4.1.2.3 Méthode de détection du cuivre dans la phase aqueuse

Une fois la conversion obtenue, la lixiviation du cuivre dans l'eau est déterminée. La lixiviation est la quantité de cuivre détectée dans la phase aqueuse par rapport à la quantité totale de cuivre introduite dans la phase DIPE ou PFD. On utilise une méthode colorimétrique qui se base sur la complexation d'un chromophore, le Zincon, sur le centre métallique extrait dans la phase aqueuse.¹⁴³ Celui-ci change de couleur lorsque qu'il se complexe avec du cuivre (figure 76). Les forts coefficients d'extinction molaire du Zincon seul **66** et du Zincon complexé avec le cuivre **67** permettent de détecter ces espèces par spectrométrie UV-Vis à faibles concentrations, jusqu'à de l'ordre du micromolaire.

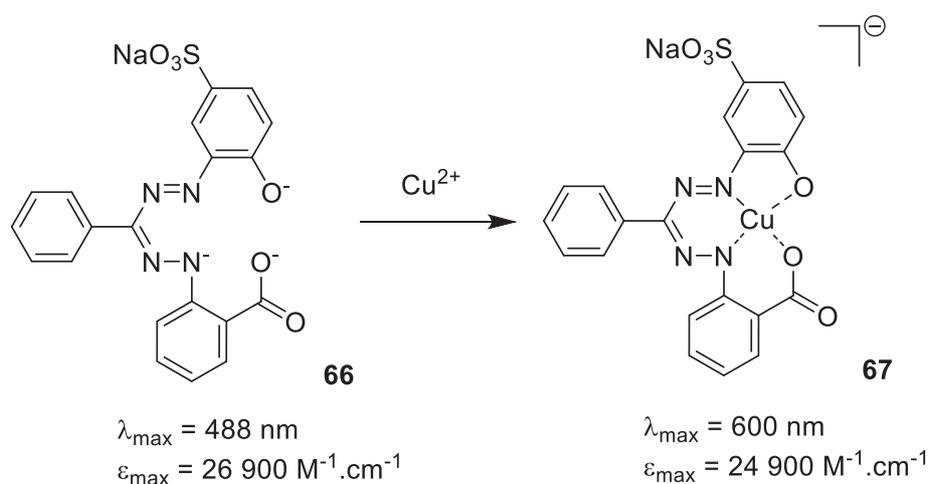


Figure 76: Complexation du cuivre avec le Zincon

Afin de quantifier le cuivre présent en solution par spectrométrie UV-Vis, 2,5 mL de tampon borate à pH 9,5 (0,75 M) sont ajoutés à 0,5 mL du milieu réactionnel aqueux dans une cuvette adéquate. Les coefficients d'extinction molaire du Zincon et de son complexe sont sensibles au pH. Les valeurs notées sur la figure 76 sont valables à ce pH. Ensuite, 0,6 mL d'une solution de Zincon à 1 mM sont ajoutés et l'absorbance du complexe Cu-Zincon est mesurée. Un excès de solution Zincon est introduit dans la phase aqueuse pour que tout le cuivre soit complexé.

Toutefois, les spectres UV-vis du Zincon et du complexe Cu-Zincon se superposent (figure 77). Il n'est pas possible d'utiliser les absorbances des deux espèces directement. Pour extraire les absorbances distinctes des deux espèces, le spectre d'absorption UV-Vis subit une

désommation. Il s'agit d'ajuster le spectre obtenu par une combinaison linéaire des spectres du Zincon seul et du complexe Zincon-Cu, mesurés par ailleurs.

De manière pratique, le spectre du Zincon seul est enregistrée avant chaque analyse et le spectre du complexe **67** est enregistré en ajoutant du cuivre en excès dans cette solution. Ces deux spectres sont les deux spectres de références. Les solutions pendant les dosages sont considérées comme des mélanges de **66** et **67**. Les spectres UV-Vis de ces solutions doivent donc être une combinaison des deux spectres de références. Grâce au solveur d'Excel®, il est possible de faire correspondre le spectre obtenu lors du dosage avec une combinaison linéaire des deux spectres de référence.

La désommation est validée quand les spectres du Zincon et du complexe Zincon-Cu ainsi acquis permettent de retrouver la quantité de Zincon total réellement utilisée.

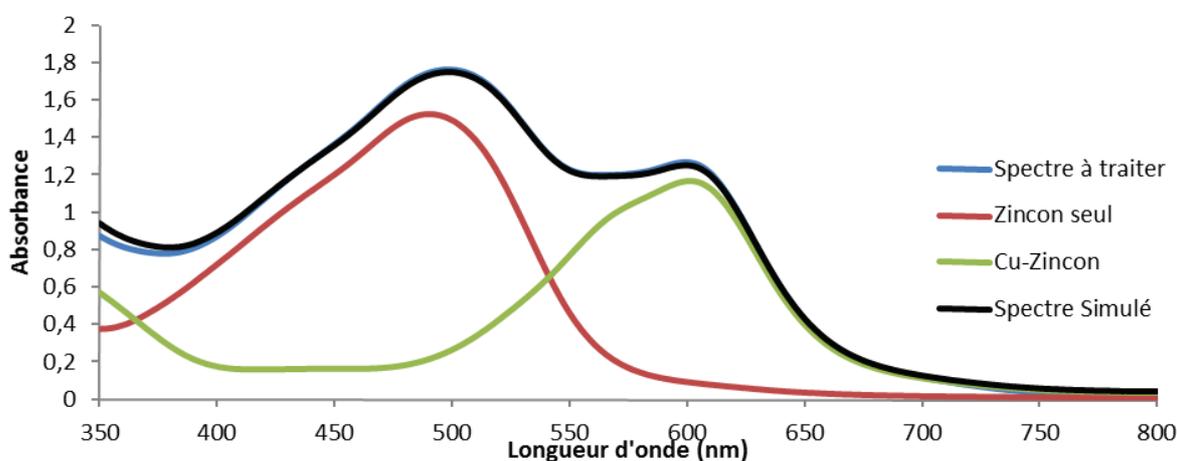


Figure 77 : Exemple de désommation des spectres d'absorption UV-Vis

Il faut prendre plusieurs précautions vis-à-vis de ces analyses. D'abord, le Zincon est fourni sous forme monosodique (Sigma-Aldrich). Il doit être déprotoné pour être soluble en phase aqueuse. Cependant, sous cette forme le Zincon n'est pas stable, la solution doit être utilisée dans la journée. Enfin, la complexation avec le cuivre n'est pas rapide, la réaction est complète au bout de 20 minutes.

La lixiviation du complexe **39** dans la phase aqueuse a également été évaluée par RMN ^{19}F . Le ligand étant la seule source potentielle de fluor dans la phase aqueuse et l'abondance naturelle du noyau ^{19}F étant de 100%, cette méthode doit permettre de détecter des traces de fluor.

4.1.3 *Activité du complexe **39** en catalyse hétérogène*

4.1.3.1 Système binaire DIPE-eau

Une phase aqueuse (1 ml) contenant les réactifs **62** et **59** à 1, 10 ou 100 mM est mise au contact d'une solution de complexe **39** à 1 mM dans le DIPE (1 ml). Les conversions atteintes et les quantités de cuivre détectées dans la phase aqueuse sont présentées dans le tableau 5.

Entrée	Concentration réactifs (mM)	Temps de réaction (h)	Conversion (%)	Lixiviation (%)
1	10	1	16,7	38,2
2	10	4	36,0	30,8
3	100	1	12,5	43,9
4	100	4	37,0	49,6

Tableau 5 : Conversion et lixiviation mesurées lors de réaction de **62** et **59** dans l'eau en présence du complexe **39** à 1 mM dans le DIPE

Les entrées 1 et 4 du tableau 5, où la concentration de chaque réactif est de 10 ou 100 mM, montrent que les réactions atteignent des conversions d'environ 17 et 12,5 % en 1 heure. Les entrées 2 et 4 de ce tableau 5 montrent qu'après 4 heures de réaction, ces conversions sont d'environ 36 et 37 %. Comme attendu, la conversion augmente avec le temps de réaction.

Mais le résultat le plus inattendu est la quantité importante de cuivre détectée dans chaque phase aqueuse, jusqu'à 49,6 % de la quantité initiale. Il apparaît que cette lixiviation importante croit en fonction de la quantité de réactifs présent dans le milieu réactionnel, indiquant que les réactifs ont probablement un impact sur ce phénomène. De plus, la lixiviation déterminée après 1 heure de réaction est sensiblement identiques à celles obtenues après 4 heures. Ceci montre que ce phénomène est plutôt rapide et a lieu dès le début de la réaction.

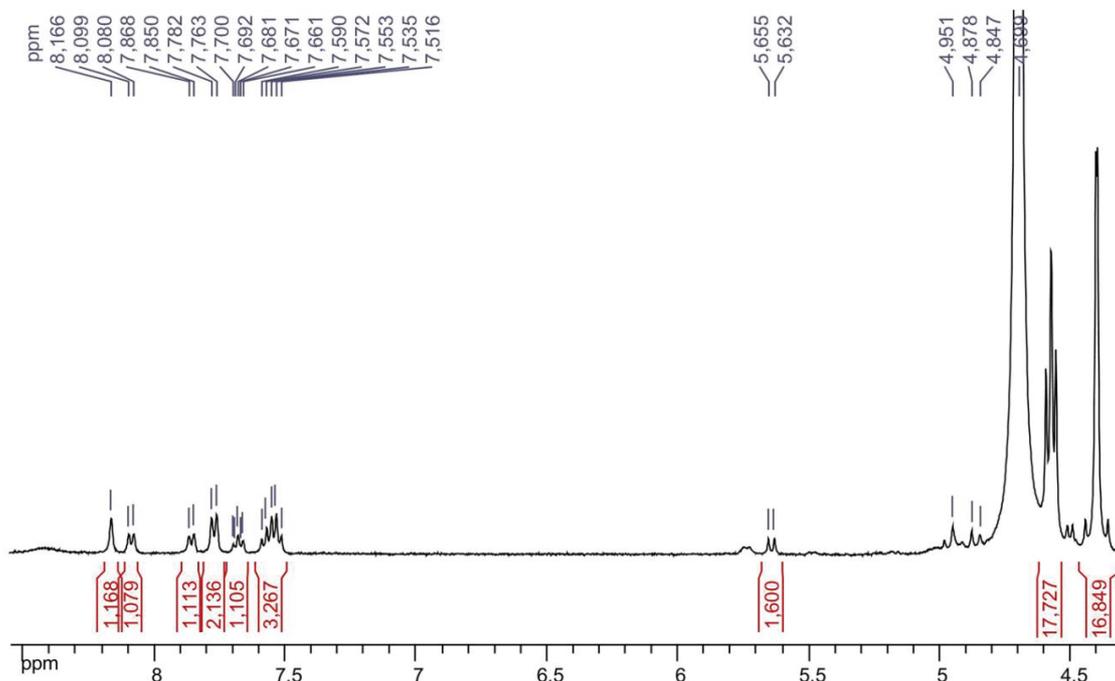


Figure 78 : Spectre RMN ¹H de la phase aqueuse après 1 heure de réaction ; Concentration en réactifs 10 mM.

Par ailleurs, les spectres RMN ^{19}F ne montrent aucune trace de composés fluorés dans la phase aqueuse. Il semble donc que le cuivre qui est transféré vers la phase aqueuse n'est plus coordonné au ligand **40**. De plus, les spectres RMN ^1H utilisés pour calculer les conversions montrent aussi la présence des ions 3-benzoylbenoates. En utilisant les réactifs comme étalon interne, il est possible d'estimer que la quantité de ces ions dans la phase aqueuse est supérieure à 50 % de la quantité initiale apportée par le complexe. La quantité des ions 3-benzoylbenoates détectée dans la phase aqueuse lors de la réaction correspondant à la figure 78 est de 1,3 mM soit 65 % de la quantité initiale apportée au système avec le complexe.

Lorsque le milieu réactionnel (1 mL d'une solution de **59** et **62** à 10 mM dans le D_2O et 1 mL d'une solution de **39** à 1 mM dans le DIPE) est ni dégazé, ni irradié et agité à l'abri de la lumière pendant 4 heures, la conversion et la lixiviation atteignent 8 et 36 % respectivement.

Ce résultat montre qu'en présence des réactifs, le cuivre peut être réduit sans dégazage et sans irradiation. Il confirme aussi que les réactifs jouent un rôle majeur dans la lixiviation du cuivre. Il est probable qu'un ou plusieurs alcynes servent de ligand au cuivre décomplexé de son ligand **40** dès le début de la réaction.

La présence de cuivre dans la phase aqueuse soulève la question de la nature et de la localisation de l'espèce active. En effet, la réaction peut être catalysée par le complexe de cuivre présent à l'interface entre la phase DIPE et la phase aqueuse et/ou par le cuivre transféré dans la phase aqueuse. Ces résultats ne permettent pas de valider une de ces hypothèses.

4.1.3.2 Evolution de la réaction dans la phase aqueuse après extraction

Des expériences identiques à celles des entrées 1 et 3 du Tableau 5 ont été effectuées. Cependant, après 1 heure de réaction les tubes sont centrifugés et la phase aqueuse est prélevée puis introduite dans un tube RMN. Un spectre est rapidement enregistré, puis l'évolution de la réaction dans la phase aqueuse est suivie au cours du temps. La figure 79 présente l'évolution de la conversion en fonction du temps pour différentes concentrations initiales en réactifs.

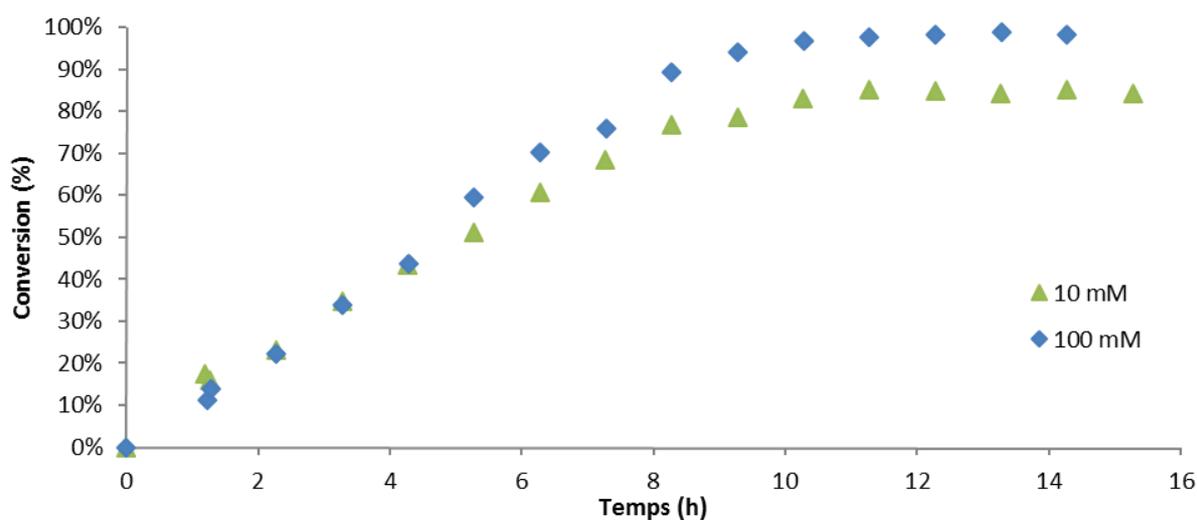


Figure 79: Evolution de la conversion au cours du temps dans la phase aqueuse après extraction

Pour des concentrations en réactifs de 10 et 100 mM, la conversion augmente de manière linéaire pendant les 8 premières heures (figure 79). Cela montre que les espèces actives dans la phase aqueuse ne sont pas sensibles à l'air car elles ont la même réactivité après avoir été exposées à l'air ambiant.

De plus, les conversions atteintes 3 heures après extraction, soit environ 40 %, sont proche des conversions obtenues après 4 heures d'agitation dans les tubes (entrées 4 et 6, tableau 5). Ceci montre qu'après extraction de la phase aqueuse et donc retrait de l'interface, la réactivité est similaire. La réaction a donc lieu principalement dans la phase aqueuse.

La réactivité du complexe en système biphasique DIPE-eau (entrée 1, tableau 5) a aussi été comparée au système de référence : CuSO₄ réduit avec l'ascorbate de sodium (NaAsc). Une solution à 10 mM en réactifs, 1 mM en CuSO₄ et 5 mM en NaAsc est préparée dans le D₂O. Le milieu réactionnel est ensuite purgé par bullage d'argon puis la réaction est suivie par RMN. La conversion en fonction du temps de cette catalyse avec le CuSO₄ réduit avec de NaAsc est représentée sur la figure 80. La catalyse biphasique correspondante est reportée sur cette même figure (entrée 1, tableau 5).

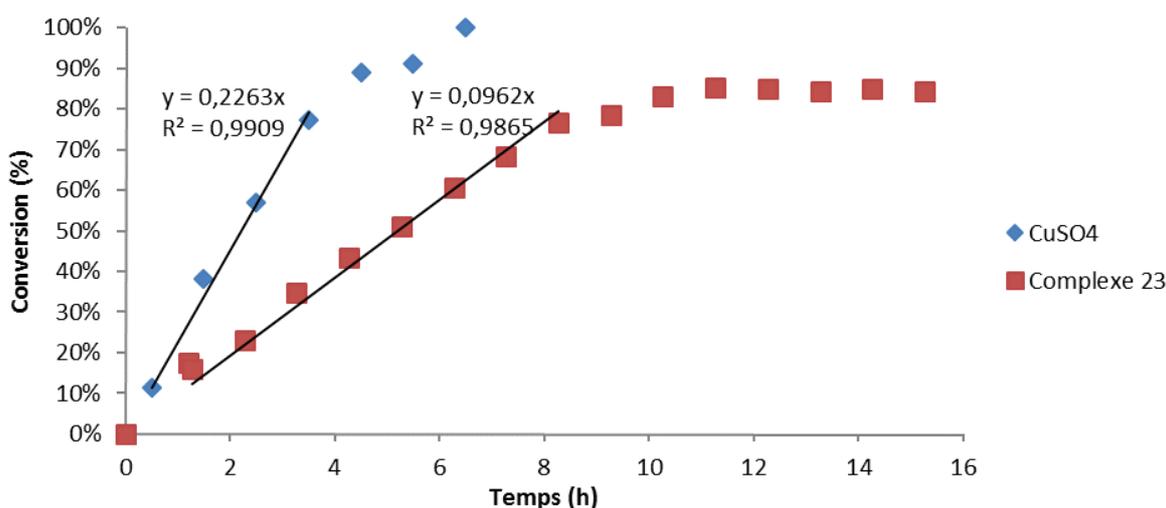


Figure 80: Comparaison des conversions entre une catalyse biphasique avec le complexe **39** et monophasique avec CuSO₄

La réaction en présence du complexe **39** est environ 2 fois plus lente, avec une quantité de cuivre mesurée dans D₂O d'environ 0,4 mM (cf titrage de réaction conditions entrées 3 et 4 tableau 5). En accord avec une catalyse avec du cuivre « non ligandé » par le TREN. Ces données sont un argument supplémentaire en faveur d'une catalyse par le cuivre dissout dans la phase aqueuse plutôt que présent à l'interface.

4.1.3.3 Utilisation d'alcynes solubles dans la phase organique d'un système DIPE-eau

Un des hypothèses pour expliquer la lixiviation du cuivre vers la phase aqueuse est que la formation de l'alcynure de cuivre, assisté par les autres molécules présentes dans la phase aqueuse, entraîne la décooordination du cuivre.

Il est envisagé d'utiliser des alcynes solubles dans le DIPE. Le but est de former l'alcynure de cuivre dans la phase organique. Si la décooordination du cuivre a lieu lors de cette étape, l'utilisation d'alcyne présent directement dans la phase organique pourrait limiter la lixiviation du cuivre dans la phase aqueuse.

Les alcynes **58**, **68** et **69**, présentés figure 81, sont utilisés comme alcynes solubles dans le DIPE lors de réaction avec l'azoture **62**. Une phase DIPE (1 mL) comportant le complexe **39** (1 mM) et un des alcynes (10 mM) est mise au contact d'une solution (1 mL) du composé **62** (10 mM) dans le D₂O, purgé par bullage d'argon pendant 30 min, irradié pendant 30 min et agité pendant les 4 heures de réaction. Aucune trace de produit n'est détectée sur les spectres RMN ¹H et environ 5 % de cuivre est détecté dans la phase aqueuse.

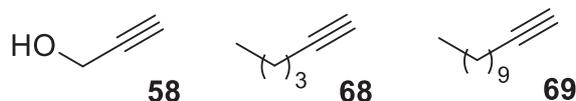


Figure 81: Alcynes solubles dans le DIPE étudiés

Ces résultats ne permettent pas de conclure sur le rôle de la formation de cette alcynure de cuivre dans le phénomène de décooordination. Ils montrent que lorsque l'alcynure est soluble uniquement dans la phase organique, la réaction à l'interface n'a pas lieu.

4.1.3.4 Réactivité du complexe **39** dans le système binaire PFD-eau

Une seconde hypothèse pour expliquer la décooordination du cuivre est la réduction jusqu'au cuivre métal. Lorsque le cuivre atteint le degré d'oxydation 0, il s'agrège sous forme de nanoparticules comme il a été montré au paragraphe 3.2.3. Comme la réduction dans la PFD nécessite la présence d'un alcyne, cette méthode pourrait permettre d'éviter une réduction jusqu'à ce degré d'oxydation.

Des expériences similaires aux entrées 3 et 4 du tableau 5 ont été menées avec le complexe **39** solubilisé dans la PFD plutôt que le DIPE. De la même manière, les solutions sont purgées par bullage d'argon, puis irradié et enfin agité. Après 1 heure d'agitation, la conversion est de 13,8 % et la quantité de cuivre détectée est de 40 %. Ces résultats sont semblables à l'entrée 5. Par contre, lorsque le temps de séjour est de 8 heures, la conversion atteint 61,5 % et la quantité de cuivre détectée est de 18,3 %.

Au vu de l'effet de l'utilisation de la PFD sur les conversions et la lixiviation, il paraît peu probable que la formation de cet alcynure de cuivre plutôt que la réduction directe du cuivre dans le DIPE suffise pour éviter la décooordination.

4.2 Catalyse biphasique dans un réacteur microfluidique

Lors des expériences en tubes, l'émulsion est obtenue par agitation vigoureuse à l'intérieure du tube généré par un barreau aimanté. Cette méthode ne permet pas de connaître les caractéristiques de l'émulsion. Afin de pouvoir étudier l'effet de l'interface sur l'activité de

ce complexe, il est mis en œuvre dans un réacteur microfluidique à goutte. Celui-ci permet un meilleur contrôle sur la génération de l'émulsion.

La microfluidique est un domaine qui regroupe l'étude et l'application des écoulements de fluides dans des canaux dont le diamètre varie de plusieurs dizaines à plusieurs centaines de micromètres.¹⁴⁴ Cette réduction d'échelle induit une prédominance des forces hydrodynamiques, des effets de tension interfaciale et de la dissipation énergétique.¹⁴⁵

Ces effets sont mis à profit pour manipuler des fluides dans des canaux et développer de nombreuses applications. L'une des principales est celle des puces pour analyse, « Lab-On-Chip ».¹⁴⁶

Parmi les avantages qu'offre cette technologie, elle permet de générer des gouttes stables et monodisperses.¹⁴⁷ Cette application sera utilisée dans ces travaux de thèse pour générer une émulsion dans des canaux avec une phase continue contenant le catalyseur et une phase dispersée chargée en réactifs. Le réacteur est constitué de tubes de polymères de quelques centaines de microns de diamètre pour simplifier la conception et simuler une puce microfluidique.

L'intérêt d'un tel système est la maîtrise des caractéristiques de l'émulsion mais aussi les outils qui peuvent être utilisés avec, comme la thermographie infrarouge pour déterminer le dégagement de chaleur (expliqué en annexe) ou la spectroscopie raman confocale pour étudier la distribution des espèces entre les phases.

Dans le paragraphe suivant, la conception du réacteur et les premières réactions mises en œuvre sont présentées ainsi que les améliorations portées au dispositif.

4.2.1 Conception du réacteur

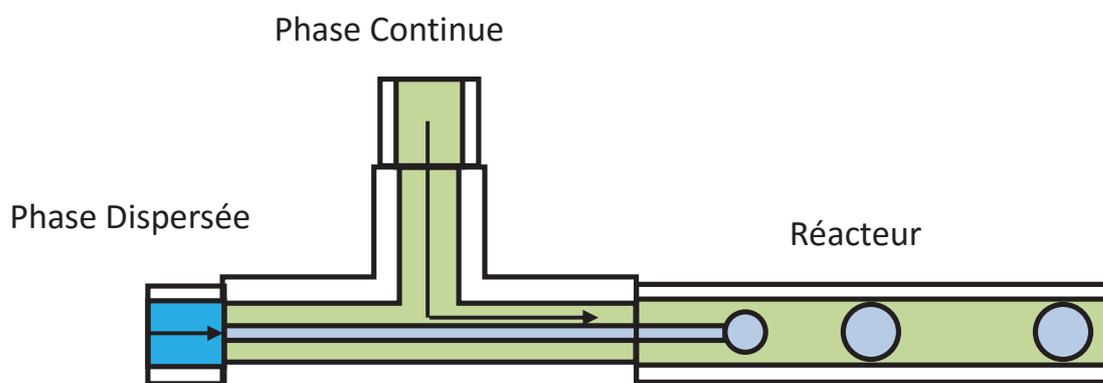


Figure 82 : Schéma du générateur de gouttes

Les fluides contenus dans des seringues, montées sur un pousse-seringue, sont injectés dans un réseau de tubes en Téflon jusqu'à un générateur de goutte (Figure 82) constitué d'une jonction en T. Une première entrée permet l'injection de la phase dispersée directement dans le réacteur par un capillaire interne. La deuxième entrée permet l'injection de la phase continue. L'application de débits contrôlés pour les deux phases permet de générer des gouttes isométriques, de taille bien maîtrisée, et un écoulement stable.

Une attention particulière est portée sur le choix du matériau et du diamètre des tubes. Si le matériau est hydrophile, les gouttes risquent d'adhérer à la paroi et d'être ralenti. La conséquence est une coalescence des gouttes dans le réacteur. Au-delà d'un diamètre de réacteur les phases subissent la gravité et la vitesse de la phase porteuse n'est plus équivalente à celle de la phase dispersée, ainsi certaines gouttes peuvent se rapprocher et coalescer.

Les temps de réactions sont de l'ordre de quelques heures. Pour un temps de séjour de 2 heures et un débit de $10 \mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$, le réacteur a une longueur de 5 m pour un diamètre interne de $514 \mu\text{m}$. Bien que le réacteur soit long, les débits sont suffisamment faibles pour que les pertes de charges générées restent négligeables.

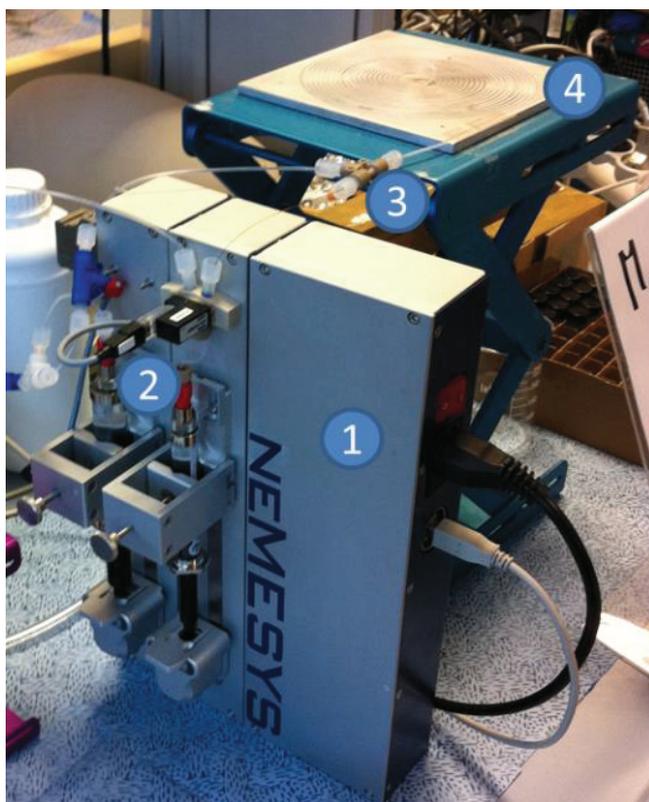


Figure 83 : Montage du réacteur

Le montage (figure 83) est constitué de deux seringues de 5 mL (2) montées sur un pousse-seringue (1), une pour la phase continue et une pour la phase dispersée. Les fluides sont injectés dans le générateur de gouttes (3) dont le capillaire interne est en silice fondue ($220 \mu\text{m}$ de diamètre externe et $150 \mu\text{m}$ de diamètre interne). Le réacteur (4) est un tube en FEP (polymère fluoré hydrophobe, non mouillant) enroulé sur un support métallique.

Lors de l'utilisation du réacteur, les écoulements devront être stabilisés avant de pouvoir collecter un échantillon. Il est admis que 3 temps de séjour sont nécessaires pour obtenir un système stable.

4.2.2 Activité du complexe **39** dans un réacteur microfluidique

Comme le FEP absorbe partiellement les rayonnements aux environs de 365 nm,¹⁴⁸ la première expérience consiste à vérifier qu'il est possible de réduire in-situ via irradiation. Les gouttes générées sont utilisées comme microréacteur pour une réaction connue afin de pouvoir conclure sur l'efficacité du circuit microfluidique. Le catalyseur utilisé est le complexe **38** avec les substrats **58** et **62**. La phase continue est la PFD pour que les différentes espèces restent confinées dans la goutte.

Cette expérience est schématisée figure 84. Une solution de **58** et **62** à 250 mM et du complexe **38** à 0,5 mol% est préparée dans le méthanol. Cette solution est purgée par bullage d'argon pendant 30 min puis injectée comme phase dispersée. La phase continue est de la PFD qui a été purgée par bullage d'argon au préalable. Une lampe CCM est positionnée au-dessus du réacteur pour l'irradiation. La conversion atteinte en 2h est de 55 %. L'irradiation à travers le polymère fluoré est donc possible et permet la réduction du complexe. De plus, la méthode de purge à l'argon mise en place permet effectivement d'éliminer l'oxygène.

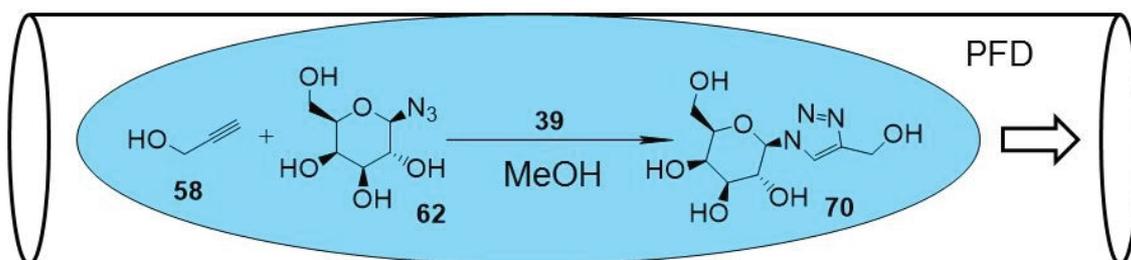


Figure 84 : Schéma de la réaction en condition homogène dans le réacteur microfluidique avec le catalyseur **38**

Le tableau 6 récapitule les différents résultats obtenus avec le montage décrit ci-dessus pour le complexe **39** et schématisé Figure 85. Les réactifs utilisés sont le composé **62** comme azoture et les composés **58** ou **59** comme alcyne. Les concentrations en réactifs sont de 0,05 M dans le D₂O, la concentration en catalyseur est de 1 mM dans la PFD, le débit de la phase dispersée est de 2 µL/min. Celui de la phase continue est de 2 ou 8 µL/min pour des temps de séjour de 1h45 et 4h30, respectivement. Chaque solution est purgée par bullage d'argon pendant 30 min. Le circuit est ensuite purgé avec de l'argon avant l'injection des solutions.

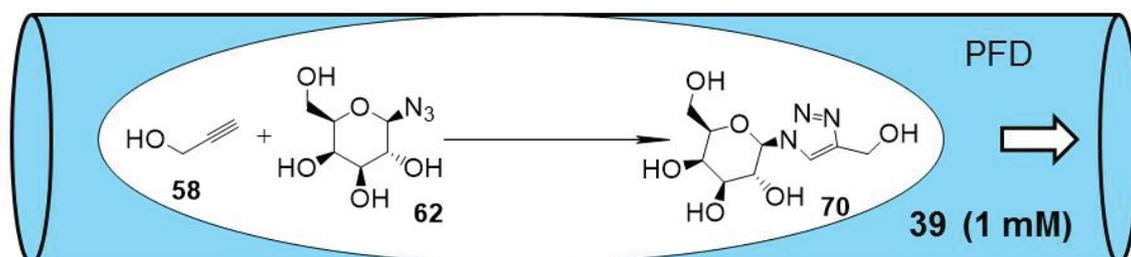


Figure 85 : Schéma de la réaction en condition hétérogène dans le réacteur microfluidique avec le catalyseur **39**

De manière générale, les conversions atteintes sont faibles. Lorsque l'alcyne mis en œuvre est l'alcool propargylique (**58**), la réaction est lente. L'augmentation du temps de séjour permet d'augmenter la conversion de 3 à 13,5 %. Lorsque l'alcyne dérivé du glucose (**59**) est utilisé, une conversion de 18 % est obtenue après environ 2 heures dans le réacteur. Par contre, l'augmentation du temps de séjour induit une diminution de la conversion. Pour des temps de séjour de l'ordre de 4 heures, la quantité d'oxygène passant à travers les parois du système est de l'ordre de la concentration en complexe dans le réacteur. Le transfert d'oxygène dans le réacteur pourrait expliquer les faibles conversions.

Entrée	Alcyne	Temps de séjour	Conversion (%)
1	58	1h45	3,0
2	58	4h30	13,5
3	59	1h45	18,0
4	59	4h30	8,8

Tableau 6 : Conversions atteintes dans le réacteur microfluidique

4.3 Conclusion

Dans un système DIPE-eau, le complexe **39** permet d'atteindre des conversions et des rendements intéressants. Toutefois, pendant la réaction, le cuivre se décoordine du ligand **40** et se retrouve dans la phase aqueuse. C'est d'ailleurs le cuivre présent dans cette phase qui est principalement responsable de la transformation chimique. Cependant, les raisons de cette lixiviation et la nature de l'espèce active dans la phase aqueuse n'ont pu être déterminée.

Dans le réacteur microfluidique, les conversions atteintes sont plus faibles. Mais ces expériences ont permis de mettre en évidence que l'alcyne dérivé du glucose (**59**) est plus réactif que l'alcool propargylique (**58**). Et contre toute attente, un temps de séjour plus long, 4h30, avec l'alcyne **59** ne permet de dépasser les 18 % obtenus après 1h45. Il est probable que les conditions expérimentales, en particulier l'absence d'oxygène, ne soient pas suffisantes.

Conclusion générale

Nous avons développé un complexe de Cu(II) : $[\text{Cu}(\text{TF}_6)(3\text{-benzoylbenzoate})_2]$. L'introduction des chaînes fluorées a permis d'avoir un complexe insoluble dans l'eau et soluble dans les solvants organiques et perfluorés et possédant des propriétés tensioactives aux interfaces organique/eau ou fluoré/eau. De plus, la présence des ions 3-benzoylbenzoates permet de réduire ce complexe via irradiation lumineuse. Il est ainsi possible de manipuler un complexe de Cu(II) tensioactif, stable à l'air et de le réduire in-situ pour obtenir un complexe de Cu(I) plus intéressant pour la catalyse.

Toutefois, lors des essais de catalyse, une grande partie du cuivre est décomplexée et se retrouve dans la phase aqueuse. Ce système ne permet donc pas de localiser le catalyseur dans la phase organique tout au long de la réaction. Toutefois, ces résultats peuvent permettre de développer une nouvelle approche pour l'introduction de Cu(I) actif pour la catalyse dans l'eau. En effet, la méthode de réduction du cuivre ne fait pas intervenir de réducteur sacrificiel et les quantités de cuivre permettent de catalyser la réaction entre un azoture et un alcyne avec des charges catalytiques relativement basses.

Afin d'apporter une solution au projet initial, de nouveaux catalyseurs devront être proposés. Une attention particulière devra être portée à leur conception pour que ceux-ci possèdent des propriétés physico-chimiques similaires aux complexes $[\text{Cu}(\text{TF}_6)(3\text{-benzoylbenzoate})_2]$ et reste intact pendant la catalyse. Le plus simple étant de manipuler des complexes de Cu(I) stables à l'air pour s'affranchir de l'étape de réduction dans un premier temps.

Certaines précautions sont à prévoir pour les développements futurs. Pour un catalyseur organométallique, il est possible d'étudier le mécanisme pour confirmer que le ligand et le métal restent coordonnés. Les constantes de complexation peuvent aussi être évaluées afin de vérifier que le complexe est suffisamment fort.

Au niveau de la structure du complexe, dans ce projet le ligand forme la partie hydrophobe et le cuivre sert de partie hydrophile. Il serait intéressant d'utiliser un ligand lui-même tensioactif afin que les propriétés tensioactives ne dépendent pas du métal.¹²⁴ Si, comme dans notre cas, le métal se décoordine, le ligand seul pourrait toujours servir de tensioactif.

Une fois qu'un tel complexe serait préparé, il serait intéressant d'étudier la catalyse à l'interface et ses effets dans des systèmes micro- ou millifluidiques, comme il avait été envisagé dans cette thèse.¹⁴⁹ L'intérêt de cette technologie est de pouvoir générer des gouttes de tailles identiques. De plus, les gouttes formées dans les canaux n'ont pas nécessairement besoin de tensioactifs pour être maintenues, ce sont les parois des canaux qui vont maintenir les gouttes. Grâce à cela, il serait possible de comparer plusieurs systèmes en maîtrisant plus de paramètres.

D'autres outils pourraient permettre d'affiner la compréhension des réactions aux interfaces : la spectroscopie confocale Raman, pour déterminer les espèces chimiques et leur emplacement autour de la goutte, ou la thermographie infrarouge pour localiser l'exo- ou l'endothermicité et donc le lieu de la réaction.

Afin de simplifier davantage la purification en fin de réaction les catalyseurs-tensioactifs pourront posséder plusieurs propriétés : former des microémulsions (émulsions stables dans des conditions très particulières), ou ayant des propriétés tensioactives dépendantes de stimulus pour faciliter l'émulsification ou au contraire la déstabiliser.

Chapitre 5. Partie Expérimentale

5.1 Techniques Générales

5.1.1 Solvants et réactifs

Les solvants sont distillés selon les techniques usuelles. Le tétrahydrofurane est distillé sur sodium et benzophénone. L'acétonitrile est distillé sur hydrure de calcium. Le dichlorométhane et le α,α,α -trifluorotoluène sont utilisés sans purification préalable.

Les réactifs commerciaux sont utilisés sans purification préalable, sauf le tris-(2-aminoéthyl)amine et l'hydrure de tributylétain qui ont été distillés et gardés sous atmosphère inerte.

5.1.2 Chromatographie sur couche mince et sur colonne

Les chromatographies sur couche mince sont réalisées sur plaques de silice Merck 60F₂₅₄. Les produits sont révélés en UV à 254 nm et 365 nm ou avec une solution de permanganate de potassium. Les chromatographies sur colonne sont réalisées sur gel de silice (Silica gel Fluka, granulométrie 40 à 63 μm , 230-400 mesh). Les produits à purifier sont adsorbés sur silice (dépôt solide) ou dissouts dans l'éluant (dépôt liquide) puis déposés sur la silice.

5.1.3 RMN

Les analyses RMN ont été effectuées sur les spectromètres Bruker suivant :

- AvanceIII-600 (^1H : 600 MHz, ^{13}C : 150 MHz)
- AvanceII-400 (^1H : 400 MHz, ^{13}C : 101 MHz, ^{19}F : 376MHz)
- AvanceII-300 (^1H : 300 MHz, ^{13}C : 75 MHz)
- AvanceIII-200 (^1H : 200 MHz, ^{13}C : 50 MHz, ^{19}F : 188 MHz)

Les solvants utilisés ont été précisés pour chaque spectre. Les déplacements chimiques sont exprimés par rapport au tétraméthylsilane et au trichloromonofluorométhane en utilisant comme référence interne les signaux résiduels des solvants deutérés. Les constantes de couplage J sont exprimées en Hertz (Hz). Pour décrire la multiplicité des signaux, les abréviations suivantes ont été utilisées : **s** singulet, **d** doublet, **t** triplet, **q** quadruplet, **m** multiplet, **dd** doublet de doublet, **dt** doublet de triplet, etc.

5.1.4 Microanalyse

Les microanalyses ont été effectuées par l'Institut des Sciences Analytiques situé à Villeurbanne.

5.1.5 *Spectrométrie de Masse*

Les spectres de masse ont été réalisés par le Centre d'Etude Structurale et d'Analyse des Molécules Organiques à l'université de Bordeaux, avec pour appareillage :

- Spectromètre QStar masse Elite (Applied Biosystems) pour les spectres ESI
- Spectromètre Voyager (Applied Biosystems) pour les spectres MALDI équipé d'un laser à azote pulsé de 337 nm.

5.1.6 *Spectroscopie Infrarouge*

Les spectres IR ont été réalisés à température ambiante à l'aide d'un spectromètre FTIR Perkin Elmer Sepctrum 100. Chaque spectre est le résultat d'une moyenne de 10 enregistrements effectués entre 4000 et 450 cm^{-1} avec une résolution de 2 cm^{-1} .

5.1.7 *Spectroscopie d'absorption UV-Visible*

Les spectres d'absorption ont été enregistrés avec les appareillages suivants :

- Spectromètre à double faisceau Varian Cary 5000
- Spectromètre fibré constitué d'une source Avantes Avalight DHC, d'un détecteur Avantes Avaspec-2048-SPU et de fibres Avantes FC-UV200-2 et d'un porte-cuve adapté

5.1.8 *Tension de surface*

Les mesures de tension de surface ont été effectuées selon la méthode de la goutte pendante/montante. Les équipements suivants alignés sur un banc optique sont les suivants : une source lumineuse, un diaphragme, une cuvette en quartz fermée avec un septum et une caméra Genie (Teledyne Dalsa) équipée d'un objectif.

Les gouttes sont générées dans la cuvette en quartz à l'aide d'une seringue (SGE 1 mL) et d'une aiguille (goutte pendante : Nordson EFD, 0,6 mm de diamètre externe et 0,33 mm de diamètre interne ; goutte montante : Teclis Instrument, 1,26 mm de diamètre externe et 0,84 mm de diamètre interne). Le débit pour former la goutte est contrôlé par un pousse seringue Nemesys (Cetoni GmbH), constitué d'une base NEM-B100-01 B et d'un module NEM-B101-02 D.

Les images collectées sont ensuite traitées par un programme Matlab® pour déterminer le rayon de courbure et le facteur de forme de la goutte et ainsi remonter à la tension de surface.

5.1.9 *Film de Langmuir*

Les mesures à l'interface air-eau sont faites sur une balance de film de Langmuir contrôlé par ordinateur (Nima Technology, Coventry, UK), et la pression de surface (π) a été

mesurée avec la méthode de Wilhelmy en utilisant un carré de papier filtre (10 × 23.5 mm). Un soin particulier a été pris afin que, pendant les mesures, le bord inférieur du papier filtre humide soit toujours au niveau de la surface de l'eau, toujours attaché par un ménisque. Pour l'isotherme de pression de surface, une cuvette rectangulaire en Teflon (5 × 70 = 350 cm²) avec des barrières contrôlées par ordinateur a été utilisée. La cuvette a été remplie avec de l'eau ultrapure (eau purifiée de type 1, de résistivité de 18.2 MΩ cm at 25 °C, après filtration par un appareil Synergy, Merck Millipore). Le taux de compression était de 5 cm²/min et les points expérimentaux ont été pris environ tous les 0,05 Å². Une solution du complexe 24 dans le chloroforme (1,19 mg/mL) a été préparée. Un volume de la solution (30 µL), mesuré précisément, a été réparti à l'interface air-eau avec une seringue Hamilton. Après une attente de 10 min pour laisser le solvant s'évaporer, la courbe de compression est enregistrée.

5.2 Synthèse

5.2.1 Synthèse des précurseurs

2-Iodo-3-(Perfluorooctyl)-propan-1-ol (**43**) :¹⁵⁰

Dans un ballon tricol de 100 mL muni d'un barreau aimanté, d'un réfrigérant et d'une ampoule de coulée, on introduit le iodoperfluorooctane (25 g ; 45,8 mmol) et une solution de Na₂S₂O₅ (3,78 g ; 20 mmol) dans l'eau (6,25 mL). Le montage est purgé avec de l'azote. Le mélange est ensuite porté à 65 °C. Une solution d'AIBN (129 mg ; 0,79 mmol) dans l'alcool allylique (6,25 mL ; 91,9 mmol) est ajoutée goutte à goutte pendant 1 heure. La température de la réaction est ensuite portée à 80 °C pendant 1 heure puis à 100 °C pendant 10 min. On ajoute 50 mL d'éther éthylique et on lave avec 3x30 mL d'eau. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄ puis le solvant est évaporé. On obtient 22,29 g de produit soit un rendement de 95 %.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) : δ (ppm) 2,90 (m, 2H); 3,83 (m, 2H); 4,46 (m, 1H).

3-(Perfluorooctyl)-propan-1-ol (**44**) :¹²⁶

Dans un tricol de 250 mL muni d'un barreau aimanté et d'un réfrigérant, on introduit le composé **43** (20 g ; 33,1 mmol) et l'AIBN (100 mg ; 0,61 mmol). Le montage est préalablement purgé avec de l'argon. Ensuite, 60 mL de TFT sont introduit puis chauffés à 60 °C sous agitation jusqu'à dissolution du solide. Puis, le Bu₃SnH (10 mL ; 37,1 mmol) est introduit. La réaction est laissée sous agitation pendant 4 heures à 80 °C. Une fois la réaction terminée, le ballon est refroidi et un solide précipite. Le solide est filtré à froid et rincé avec du pentane froid. On obtient 15,7 g de produit soit un rendement de 91 %.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) : δ (ppm) 1,85 (m, 2H); 2,19 (m, 2H); 3,70 (t, 2H).

1H,1H,2H,2H,3H,3H-perfluoroundecan-1-(4-methylbenzenesulfonate) (**45**) :¹²⁶

Dans un ballon de 500 mL muni d'un barreau aimanté, d'un réfrigérant et d'une ampoule de coulée, le composé **44** (15 g ; 31,4 mmol), le chlorure de tosylé (7 g ; 36,8 mmol) avec 150 mL de dichlorométhane sont introduits. Sous agitation, une solution de soude à 40 % dans de l'eau (90 mL) est ensuite introduite. La réaction est laissée à reflux pendant 24 h. Une fois la réaction finie, le contenu du ballon est versé dans une ampoule à décanter. La phase organique est récupérée et lavée avec 50 mL d'une solution de Na₂S₂O₃ puis avec 2x50 mL d'eau. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄ puis le solvant est évaporé. Le solide obtenu est recristallisé dans l'éthanol. On obtient 10,1 g de produit soit un rendement de 50,4 %.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) : δ (ppm) 1,99 (m, 2H); 2,19 (m, 2H); 2,47 (s, 3H); 4,1 (t, 2H); 7,37 (d, 2H); 7,81 (d, 2H).

Tris-[2-di-(1H,1H,2H,2H,3H,3H-perfluoroundecanyl)aminoethyl]amine (**40**) :¹²⁶

Dans un ballon de 150 mL muni d'un barreau aimanté et d'un réfrigérant, le composé **45** (9 g ; 14,2 mmol) et du K₂CO₃ (3 g ; 21,7 mmol) sont introduits. Le ballon est purgé avec de l'argon. De l'acétonitrile sec (90 mL) est versé dans le ballon. Le contenu du ballon est agité pour disperser les réactifs. Le tris-(2-aminoethyl)amine (240 µL ; 1,6 mmol) est ajouté doucement. La réaction est laissée à reflux pendant 48 heures. Une fois la réaction terminée, l'acétonitrile est évaporé. Le résidu solide est repris dans du trifluorotoluène (30 mL), le mélange est filtré, et le solide est rincé avec du trifluorotoluène (20 mL). Le TFT est évaporé et le résidu est repris dans du perfluorohexane (50 mL) puis extrait avec du dichlorométhane (2x20 mL). Le perfluorohexane est évaporé et on obtient 2,82 g d'une huile jaune soit 61 % de rendement.

RMN ¹H (PFH avec insert D₂O, 400 MHz) : δ (ppm) 1,94 (m, 12H); 2,35 (m, 12H); 2,69 (m, 12H); 2,81 (m, 2H)

SM (Maldi): m/z calculé pour C₇₂H₄₈F₁₀₂N₄O [M]⁺: 2906,2 ; m/z obtenu: 2906,2

Acide 2-iodoxybenzoïque(**71**) :¹⁵¹

Dans un erlenmeyer de 500 mL, on dissout le peroxymonopersulfate de potassium (37,27 g ; 121,2 mmol) dans 150 mL d'eau. Puis, l'acide 2-iodobenzoïque (5,03 g ; 20,2 mmol) est ajouté. La réaction est chauffée à 70 °C et agitée fortement pendant 1 heure. Le milieu réactionnel est refroidi dans un bain eau-glace pour faire précipiter le composé. Il est ensuite filtré puis lavé avec 2x30 mL d'eau puis 30 mL d'acétone et 10 mL d'éther. On obtient 4,51 g de produit, soit un rendement de 89,6 %.

RMN ¹H (DMSO, 200 MHz) : δ (ppm) 4,51 (q, 1H); 2,94 (dt, 4H)

3-(perfluorooctyl)propanal (**46**) :¹²⁵

Dans un ballon de 50 mL muni d'un réfrigérant et d'un barreau aimanté, le composé **44** (0,497 g ; 1 mmol) et le composé **43** (0,834g ; 2,98 mmol) dans 10 mL d'acétate d'éthyle sont

introduits. La réaction est portée à 80 °C pendant 3 heures. Le milieu réactionnel est refroidi dans un bain eau-glace, un précipité apparait. La suspension est filtrée et le solide est rincé avec 10 mL d'acétate d'éthyle. Le filtrat est récupéré et le solvant est évaporé. On obtient 369,5 mg de produit soit un rendement de 74,6 %.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) : δ (ppm) 9,85 (m, 1H); 3,77 (t, 2H); 1,89 (m, 2H)

Tris-[2-(1H,1H,2H,2H,3H,3H-perfluoroundecanyl)aminoethyl]amine (**41**):

Dans un tricol de 50 mL, le composé **46** (2,53 g ; 5,3 mmol) est introduit dans un ballon en présence de tamis moléculaire. Le ballon est purgé avec de l'argon. Du méthanol sec (10 mL) puis le Tren (250 µL ; 1,7 mmol) sont ajoutés. Le ballon est laissé 6 heures à température ambiante. On obtient un système biphasique dont la phase inférieure est sombre. On ajoute ensuite du NaBH₄ (380 mg ; 10 mmol) afin de réduire l'imine.

Aucune purification efficace n'a été trouvée afin de séparer les espèces.

3-(Perfluorooctyl)-propan-1-ène (**47**) :¹²⁸

Dans un tricol de 100 mL muni d'un barreau aimanté et d'un réfrigérant, le composé **43** (10,73 g ; 17,79 mmol) est chauffé à 85 °C pour le liquéfier. Puis, 10 g de zinc activé (par la méthode de Ruppert et White : la poudre de zinc, déposée sur un verre fritté, est lavée par une solution d'acide chlorhydrique 1N, puis rincée à l'eau, à l'acétone et à l'éther éthylique. Le métal est ensuite séché à l'étuve à 80°C pendant 30 minutes au moins) et 10 mL de solution d'acide acétique 30 % sont ajoutés. La réaction est laissée pendant une nuit sous agitation à 85 °C. Le milieu réactionnel est filtré puis extrait avec de l'éther. Le solvant est évaporé pour obtenir 3,26 g de produit, soit un rendement de 39,9 %.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) : δ (ppm) 5,75 (m, 1H); 5,35 (m, 2H); 2,86 (dt, 2H)

1,3-di(Perfluorooctyl)-2-iodopropane (**48**) :¹²⁸

Dans un tricol de 100 mL muni d'un barreau aimanté et d'un réfrigérant, le composé **47** (3,26 g ; 7,1 mmol) et le iodoperfluorooctane (3,69 g ; 6,7 mmol) sont introduits. Le ballon est ensuite purgé avec de l'azote. La réaction est chauffée à 85 °C pendant 48 heures, 10 mg d'AIBN sont introduit toutes les 4 heures. Lors du retour à température ambiante le milieu réactionnel se solidifie. Il est dissous dans 30 mL de diéthyl éther puis filtré et le solvant est évaporé pour obtenir 6,53 g de produit, soit un rendement de 97 %.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) : δ (ppm) 4,51 (q, 1H); 2,94 (dt, 4H)

Tris-[2-(di-(1H,1H-perfluorononyl)méthyl)aminoethyl]amine (**42**):

Dans un tricol de 100 mL muni d'un barreau aimanté et d'un réfrigérant, le composé **48** (1,05 g ; 1 mmol) et du carbonate de potassium (1,86 g ; 1,3 mmol) sont introduit. Le ballon est purgé avec de l'argon. Puis, de l'acétonitrile sec (50 mL) est ajouté. Le Tren (150 µL ; 1 mmol) est ajouté. Le milieu réactionnel est ensuite porté à reflux pendant 1 nuit.

Le spectre RMN ¹H du brut réactionnel ne montre pas la présence du produit.

5.2.2 Synthèse des complexes **54** et **39**

[Cu^{II}₂(3-benzoylbenzoate)₄(H₂O)₂] (**54**) :

Un volume d'une solution de NaOH à 3M (0,65 ml ; 2 mmol) est ajouté à une suspension d'acide 3-benzoylbenzoïque (450 mg ; 2 mmol) dans l'eau (10 mL). La solution a été agitée jusqu'à ce qu'elle devienne homogène, puis Cu(CF₃SO₃)₂ (361 mg ; 1 mmol) a été ajouté. Après 30 minutes d'agitation, on obtient un précipité bleu-vert. Il est filtré et lavé avec de l'eau. Puis il est séché sous vide pour obtenir une poudre verte (500 mg). Le solide (2 portions de 250 mg) a été recristallisé dans de l'acétonitrile pour obtenir des cristaux bleu-vert récupérés par filtration (480 mg, 90 % rendement).

Analyse élémentaire : Calculé (%) pour C₅₆H₄₀Cu₂O₁₄.2H₂O : C, 61,14 ; H, 4,03 ; Cu, 11,55 et obtenu (%) : C, 61,12 ; H, 3,98 ; Cu, 11,84.

UV-visible (THF) [λ_{\max} , nm (ξ , M⁻¹.cm⁻¹)] : 687 (300)

FTIR (poudre, cm⁻¹) : 3439, 1662, 1633, 1594, 1575, 1434, 1395, 1320, 1277, 1171, 1083, 1000, 975, 962, 929, 836, 805, 777, 770, 742, 711, 693, 674, 641, 494

[Cu(TF₆)(3-benzoylbenzoate)₂] (**39**) :

Dans un ballon de 50 mL muni d'un barreau aimanté et d'un réfrigérant, on introduit le composé **24** (2,142 g ; 0,737mmol) et le composé **34** (642 mg ; 1,157 mmol). Le ballon est purgé avec de l'azote et le THF est ajouté. Le mélange est chauffé à reflux pour solubiliser les deux produits pendant 1 heure puis le ballon est laissé une nuit sans chauffage, sous agitation. Le solvant est ensuite évaporé, le résidu est repris dans le perfluorohexane (20 mL) et filtré sur célite puis le solvant évaporé. On obtient 2,64 g de produit soit un rendement de 95 %, sous la forme d'une huile très visqueuse bleu-vert.

SM (Maldi-TOF, matrice DCTB) m/z (%) : 2733,9 (10) [$M - (\text{CH}_2)_3\text{C}_8\text{F}_{17} - \text{RCO}_2$]⁺ ; 2508,9 (25) [$M - (\text{CH}_2)_3\text{C}_8\text{F}_{17} - 2\text{RCO}_2$]⁺ ; 2273,9 (50) [$M - 2(\text{CH}_2)_3\text{C}_8\text{F}_{17} - \text{RCO}_2$]⁺ ; 2048,9 (100) [$M - 2(\text{CH}_2)_3\text{C}_8\text{F}_{17} - 2\text{RCO}_2$]⁺ ; 1814,0 (35) [$M - 3(\text{CH}_2)_3\text{C}_8\text{F}_{17} - \text{RCO}_2$]⁺ ; 1589,0 (60) [$M - 3(\text{CH}_2)_3\text{C}_8\text{F}_{17} - 2\text{RCO}_2$]⁺

Analyse élémentaire : calculé (%) pour C₁₀₀H₆₆CuN₄O₆F₁₀₂ C = 35,11 ; H = 1,94 ; N = 1,64 ; Cu = 1,86 ; F = 56,64. Obtenu (%) : C = 34,63 ; H = 1,95 ; N = 1,86 ; Cu = 1,97 ; F = 53,56

UV-visible: (DIPE) [λ_{\max} , nm (ξ , M⁻¹.cm⁻¹)] : 764 (191). (PFD) [λ_{\max} , nm (ξ , M⁻¹.cm⁻¹)] : 809 (350), 690 (290, épaulement)

FTIR: (film, cm⁻¹) 2924, 2858, 1660, 1609, 1450, 1371, 1205, 1150, 717

5.2.3 Synthèse des réactifs

1-Bromo-tetra-O-acetyl- α -D-galactopyranoside (**72**):¹⁵²

Dans un ballon de 250 mL, le 1,2,3,4,6-pentaacétate- β -D-galactopyranose (5,00 g ; 13 mmol) est dissout dans 100 ml de dichlorométhane puis le mélange est refroidi à 0 °C. Puis, 20 ml d'acide bromhydrique à 33 % dans de l'acide acétique est ajouté goutte à goutte. La

solution est ensuite agitée 12 h à température ambiante puis 200 mL d'eau sont ajoutés lentement au milieu réactionnel. Les phases sont séparées et la phase organique est lavée successivement avec une solution saturée de NaHCO₃ (2x100 mL), une solution saturée de NaCl (2x100 mL), puis à l'eau (2x100 mL). Le produit est obtenu sous forme d'huile incolore (5,23 g ; 12,7 mmol) avec un rendement de 98 %.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 6,70 (d, 1H); 5,52 (d); 5,41 (dd, 1H); 5,05 (dd, 1H), 4,49 (t); 4,12-4,18 (m, 2H); 2,15 (s, 3H); 2,11 (s, 3H); 2,06 (s, 3H); 2,01 (s, 3H)

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 170,5 ; 170,2 ; 170,0 ; 169,9 ; 88,3 ; 71,2 ; 68,1 ; 67,9 ; 67,1 ; 61,0 ; 20,9 ; 20,8 ; 20,7 ; 20,7

1-Azido-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranoside (**73**):¹⁵³

Dans un ballon de 100 mL, on introduit le composé **45** (5,23 g ; 12,7 mmol), l'azoture de sodium (4,12 g ; 63,5 mmol) et de l'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium (4,32 g ; 12,7 mmol) dans 50 mL de CH₂Cl₂ pendant 12 h. Les phases sont ensuite séparées et la phase organique est lavée par une solution saturée de NaHCO₃ (3 x 20 mL) puis par une solution saturée de NaCl (3 x 20 mL) et enfin à l'eau (3 x 20 mL). La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄ puis évaporée. Le produit est purifié sur colonne de silice (éluant 50/50 hexane/acétate d'éthyle, R_f = 0,8). Il est isolé sous forme d'une poudre blanche (3,75 g ; 10 mmol) avec un rendement de 79 %.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 5,42 (d, 1H) ; 5,15 (t, 1H) ; 5,01 (dd, 1H) ; 4,60 (d, 1H) ; 4,16-4,19 (m, 2H) ; 4,01 (t, 1H) ; 2,17 (s, 3H) ; 2,09 (s, 3H) ; 2,06 (s, 3H) ; 1,99 (s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) 170,1 ; 169,5 ; 167,7 ; 88,5 ; 73,0 ; 70,9 ; 68,2 ; 67,0 ; 61,4 ; 20,8 ; 20,7.

1-Azido-β-D-galactopyranoside (**62**):¹⁵³

Du méthanoate de sodium (136 mg ; 2,5 mmol) est ajouté à une suspension de **45** (3,75g ; 10 mmol) dans 30 mL de méthanol. Le milieu réactionnel est agité une nuit à température ambiante. De l'amberlite IR120 acide est ajoutée au milieu réactionnel qui est laissé 30 minutes sous vive agitation. La solution est filtrée sur papier, le résidu solide lavé au méthanol puis le solvant évaporé. Le produit est obtenu sous la forme d'un solide blanc (1,92 g ; 9,35 mmol) avec un rendement de 94 %.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ (ppm) 4,43 (d, 1H) ; 3,86 (dd, 1H) ; 3,69-3,81 (m, 2H) ; 3,59-3,63 (m, 1H) ; 3,49-3,54 (m, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz) : δ (ppm) 92,6 ; 78,9 ; 75,0 ; 72,0 ; 70,2 ; 62,5.

SMHR (ESI): m/z calculé pour C₆H₁₁N₃O₅Na [M + Na]⁺ : 228,0590 et m/z obtenu : 228,0587

2-Propynyl-β-D-glucoopyranoside (**59**) :

Dans un ballon de 25 mL, du méthanoate de sodium (33 mg ; 0,61 mmol) est ajouté à une solution de 2-Propynyl-3,4,5,6-tétracétate-β-D-galactopyranosyl (1 g ; 2,6 mmol) dans 10 mL de méthanol. Le milieu réactionnel est agité une nuit à température ambiante. De

l'amberlite IR120 acide est ajoutée au milieu réactionnel qui est laissé 30 minutes sous vive agitation. La solution est filtrée sur papier, le résidu solide lavé au méthanol puis le solvant évaporé. Le produit est obtenu sous la forme d'un solide blanc (531 mg ; 2,4 mmol) avec un rendement de 94 %.

RMN 1H (CDCl₃, 300 MHz) : δ (ppm) 4,43 (d, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,69-3,81 (m, 2H), 3,59-3,63 (m, 1H), 3,49-3,54 (m, 2H)

5.2.4 Catalyse en système biphasique :

Dans un tube en verre de 10 mL muni d'un barreau aimanté on introduit une solution aqueuse (1 mL) contenant les réactifs **62** et **59** (100 mM chacun), et une solution de catalyseur (1 mM) dans le DIPE (1 mL) est ajoutée. Le tube est ensuite fermé avec un septum et purgé par bullage d'argon pendant 30 min. Le tube est ensuite irradié à 365 nm par une lampe CCM pendant 30 min. La réaction est ensuite laissée à température ambiante sous agitation vigoureuse pendant 18 heures. A la fin de la réaction, la phase aqueuse est récupérée après centrifugation et l'eau est évaporée. Le résidu est repris dans du méthanol (2 mL), puis le sucre est précipité par ajout d'acétate d'éthyle (8 mL). La solution est centrifugée et le surnageant est éliminé et rincé avec de l'acétate d'éthyle (2x3 mL) puis séché. On obtient 35 mg du produit **65**, soit un rendement de 82 %.

¹H-NMR (D₂O, 200 MHz) δ (ppm) 8,17 (s, 0,1H); 5,55 (d, 1H); 4,75 (q, 2H); 4,40 (d, 1H); 4,07 (t, 1H); 3,94-3,50 (m, 7H); 3,85-3,70 (m, 3H); 3,40-3,10 (m, 4H).

¹³C-NMR (D₂O, 50 MHz) δ (ppm) 101,52; 88,04; 78,35; 75,98; 75,71; 73,04; 72,96; 69,73; 69,61; 68,59; 61,92; 60,86; 60,73.

MS (TOF): 447,1 [M+Na]⁺, 871,3 [2M+Na]⁺

Chapitre 6. Annexes

6.1 Etude par thermographie infrarouge de la réaction entre un alcyne et azoture sans catalyseur

L'UMR5258 LOF en collaboration avec le département TREFLE de l'UMR5295 I2M ont mis au point une méthode de détermination d'enthalpie et de cinétique de réaction chimique basée sur l'utilisation conjointe de la millifluidique et la thermographie infrarouge lors des travaux de thèse de C. Hany et M. Romano.^{154,155}

Brièvement, l'émission d'un flux de chaleur est basée sur le transfert de chaleur par rayonnement thermique. Tous les corps émettent de l'énergie sous forme de photons se déplaçant dans une direction une phase aléatoire et une fréquence aléatoire. Lorsque les photons rayonnés atteignent une autre surface, ils peuvent soit être absorbés, réfléchis ou transmis. La quantité de rayonnement émis par un objet augmente non-linéairement avec la température. Par conséquent, la mesure de la variation de radiation permet d'accéder à la température de l'objet. Pour mesurer la température absolue d'un objet, une parfaite connaissance de l'émissivité est nécessaire. Néanmoins, même si la température mesurée est uniquement proportionnelle à la température absolue, un traitement thermique peut être appliqué et l'analyse quantitative peut être effectuée.

La thermographie infrarouge est un outil non intrusif pour la mesure des champs de température. Le principe de cette technique d'acquisition d'image est basé sur l'utilisation de capteurs bolométriques ou quantiques capables de détecter le flux de chaleur par le rayonnement émis par une surface. Plus précisément, ce rayonnement est une onde électromagnétique classée dans le domaine de l'infrarouge (de 1 à 1 000 μm). Les caméras infrarouges sont généralement basées sur une matrice plan-focal qui est suffisamment sensible pour mesurer le rayonnement dans le moyen infrarouge (3 à 14 μm) avec précision (< 35 mK).

Afin d'obtenir la quantité de chaleur émise par une réaction chimique effectuée dans un dispositif millifluidique, il est nécessaire de travailler dans des conditions isopériboliques. Le système conçu lors des travaux de thèse précédents utilise un support en laiton comportant des rainures dans lesquels un dispositif millifluidique en Téflon est inséré. Le laiton, régulé thermiquement par un module à effet Peltier de -5 à 90 °C, permet le contrôle fin du chauffage et du refroidissement du tube en Téflon. Etant donné que le Téflon est un bon isolant thermique et le laiton un bon conducteur thermique, la condition limite pour la surface externe du tube est isopéribolique. En conséquence, la température dans le réacteur chimique (le tube contenant le milieu réactionnel) résulte du coefficient de transfert de chaleur entre la température imposée du laiton et la surface interne du tube en Téflon. Connaissant la quantité de matière injectée dans le dispositif millifluidique et avec l'analyse des images obtenues par thermographie infrarouge, il est possible d'évaluer l'enthalpie de cette réaction chimique.

Ainsi, une étude a été effectuée pour obtenir l'enthalpie de la cycloaddition de Huisgen mise en œuvre dans le cadre de ce travail de thèse. Une réaction modèle a été mise en œuvre dans le dispositif millifluidique de façon à valider la méthode analytique. Il s'agit du couplage du 4-fluorobenzylazoture **74** avec le 4,4,4-trifluoro-2-butynoate d'éthyle **75** (figure 86) dont l'enthalpie a été mesurée par Alabugin *et al.*¹⁵⁶

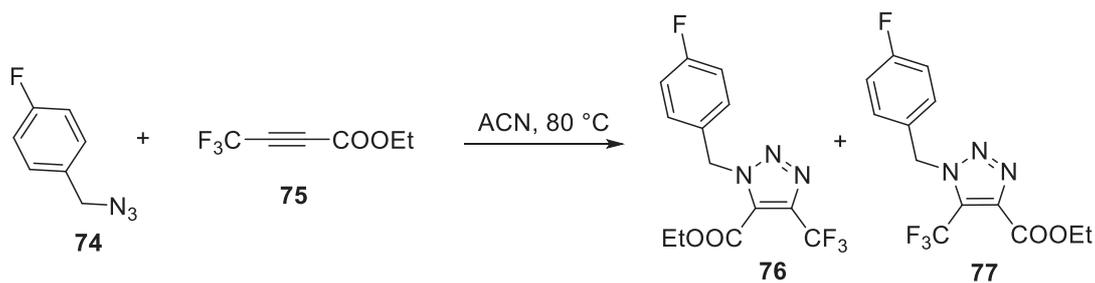


Figure 86 : Réaction entre le 4-fluorobenzylazoture et le 4,4,4-trifluoro-2-butynoate d'éthyle.

Cette réaction a été choisie car il s'agit de la réaction entre un alcyne et un azoture et qu'elles sont connues pour être très exothermique. Les auteurs déterminent l'enthalpie de la réaction, il est alors possible de comparer ces données avec les résultats obtenus par cette méthode. Toutefois, par manque de temps, nous n'avons pu réaliser les mesures avec notre complexe de cuivre. Les résultats sur la réaction modèle sont maintenant présentés.

6.1.1 Montage expérimental

Le montage expérimental est schématisé sur la figure 87. Il s'agit d'un réacteur tubulaire dans lequel sont générées des gouttes isométriques de solution de réactifs portées par une phase continue inerte chimiquement. Les dimensions caractéristiques du système sont 3,17 mm de diamètre extérieur pour 1,6 mm de diamètre intérieur et 75 cm de long. Les capillaires permettent d'amener les réactifs indépendamment l'un de l'autre dans le dispositif millifluidique. Les capillaires et le tube en Téflon sont placés sur deux plaques chauffantes pour amener et maintenir les fluides qui s'écoulent à la température voulue. Les réactifs ne se mélangent qu'à la formation des gouttes. De cette manière, la phase porteuse et les réactifs sont amenés à température avant la réaction.

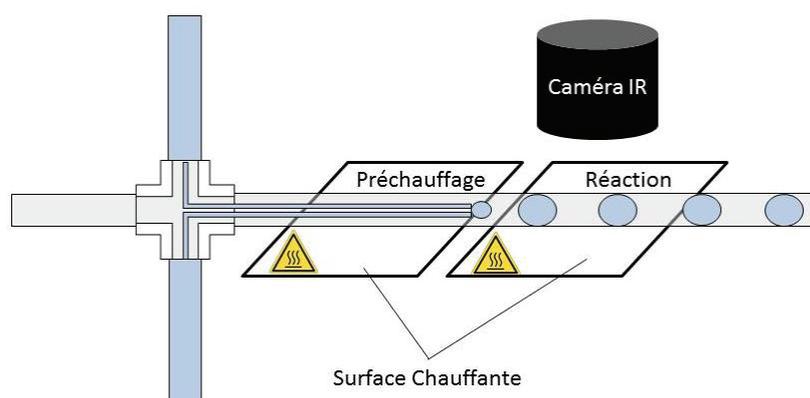


Figure 87: Schéma du montage de thermographie infrarouge

Dans ces conditions isopériboliques, les fluctuations de température enregistrées par la caméra thermique sont dues à la réaction chimique mise en œuvre dans les gouttes.

6.1.2 Conditions de réaction

La réaction chimique mise en œuvre est représentée sur la figure 86.¹⁵⁶ Une solution de chaque réactif à 0,5 M dans l'acétonitrile est préparée puis injectée à l'aide de seringues montées sur un pousse-seringue dans le dispositif millifluidique. La phase continue est une huile fluorée : IKV 32 de la société IKV Triblogie. Différents débits ont été utilisés et sont donnés dans le tableau 7.

Pour chacune des expériences, le débit total (5 mL/h) est maintenu identique afin que les réactifs aient le même temps de séjour. Par contre, le rapport R du débit de la phase dispersée contenant les réactifs (Q_d) sur celui de la phase continue (Q_c) sont variés.

Entrée	Q_d (mL/h)	Q_c (mL/h)	R
1	2,5	2,5	1
2	3,33	1,67	2
3	3,75	1,25	3
4	4	1	4

Tableau 7 : Conditions expérimentales

6.1.3 Résultats

La figure 88 représente la température mesurée le long du réacteur millifluidique. L'unité (DL pour Digital Level) est celle propre à la caméra thermique. Elle est transcrite directement sous forme de flux de chaleur dans les graphiques suivants. L'abscisse du graphique correspond à la position le long du circuit millifluidique. Ainsi, la courbe reflète la variation de la température du réacteur à différentes positions.

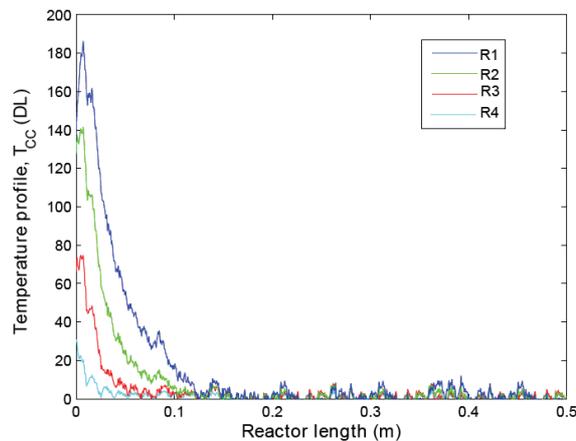


Figure 88 : Température mesurée par la caméra thermique en fonction de la distance parcourue par les gouttes le long du circuit millifluidique

Lorsque les gouttes viennent de se former, la cinétique est la plus rapide ; d'où l'observation de températures élevées. Après avoir parcouru environ 0,15 m, la température mesurée à la surface du dispositif millifluidique devient constante et égale à celle du support en laiton. En d'autres termes, la réaction est terminée.

A partir de ces valeurs, il est possible de déterminer le flux de chaleur représenté sur la figure 89. Il s'agit du flux intégré sur toute la longueur du canal. C'est donc le flux total généré par la réaction. Au début du canal, le flux augmente de manière importante puis il diminue lentement le long du canal jusqu'à atteindre un palier. Il s'agit du même phénomène que celui représenté sur la figure 88 : la réaction démarre vite, donc consomme des réactifs et émet beaucoup de chaleur. Puis la vitesse de la réaction diminue jusqu'à atteindre un palier lorsque tous les réactifs sont consommés.

Pour le rapport R1, la température et le flux de chaleur est plus important car il représente le flux de matière le plus important. Ainsi, pour chaque rapport il est possible de calculer la quantité de matière et de la faire correspondre à la quantité d'énergie émise. La figure 90 représente les flux de chaleurs en fonction des quantités de matières injectées dans le réacteur. Le coefficient directeur de la droite est l'enthalpie de réaction : 50,53 kJ/mol. Dans la littérature, cette valeur est évaluée à 51 kJ/mol.¹⁵⁷

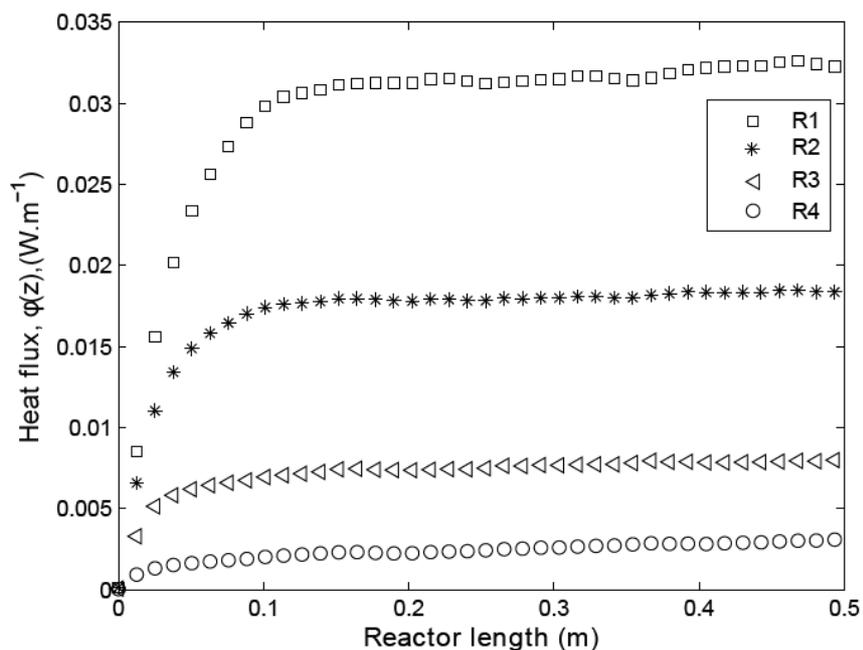


Figure 89 : Flux de chaleur en fonction de la longueur du réacteur.

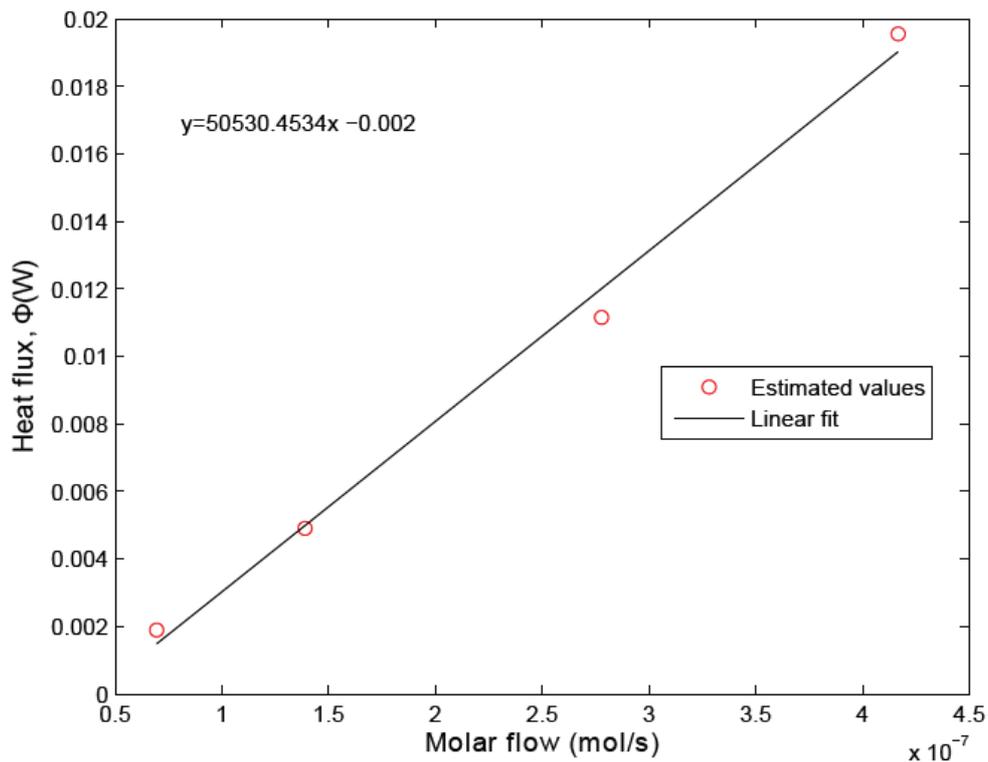


Figure 90 : Enthalpie de réaction

6.2 Conclusion

Cette méthode de calorimétrie permet de mesurer avec précision l'enthalpie d'une réaction, 50,53 pour 51 kJ/mol, de manière non intrusive.

La CuAAC est une réaction particulièrement exothermique avec une enthalpie de réaction de l'ordre de 80 kJ/mol. Grâce cet outil, il aurait été possible de confirmer ces valeurs. Dans notre cas, il aurait aussi pu être envisageable d'utiliser cette méthode afin de localiser les zones d'échauffement (à l'intérieur, l'extérieur des gouttes ou à l'interface entre la phase continue et la phase dispersée) et donc les endroits où la catalyse a lieu.

Chapitre 7. Références

- (1) CEFIC. *Facts and Figures 2012: The European Chemical Industry in a Worldwide Perspective*; 2012.
- (2) Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry : Theory and Practice*; Oxford University Press, 1998.
- (3) Lee, A. F.; Bennett, J.; Manayil, J. C.; Wilson, K. Heterogeneous Catalysis for Sustainable Biodiesel Production via Esterification and Transesterification. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 7887–7916.
- (4) Schwarz, J.; Contescu, C.; Contescu, A. Methods for Preparation of Catalytic Materials. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 477–510.
- (5) Moulijn, J. A.; Van Leeuwen, P. W. N. M.; Van Santen, R. A. *Catalysis: An Integrated Approach to Homogeneous, Heterogeneous and Industrial Catalysis*; Elsevier, 1993.
- (6) Knözinger, H.; Kochloefl, K. Heterogeneous Catalysis and Solid Catalysts. *Ullmann's Encycl. Ind. Chem.* **2009**.
- (7) Lorraine, D.; Sablier, M. Calcul Des Réacteurs Catalytiques Approche Préliminaire. *Tech. l'ingénieur* **2015**, No. j4025.
- (8) Berty, J. M. *Studies in Surface Science and Catalysis 124: Expériences in Catalytic Reaction Engineering*; Elsevier, 1999.
- (9) Bartholomew, C. H. Mechanisms of Catalyst Deactivation. *Appl. Catal. A Gen.* **2001**, *212* (1-2), 17–60.
- (10) Manassen, J. *Catalysis: Progress in Research*; Bassolo, F., Burwell, R. L., Eds.; Plenum Press: London, 1973.
- (11) Marcus Lindström, U. *Organic Reactions in Water: Principles, Strategies and Applications*; 2007.
- (12) Wiebus, E.; Cornils, B. Die Großtechnische Oxosynthese Mit Immobilisiertem Katalysator. *Chem. Ing. Tech.* **1994**, *66* (7), 916–923.
- (13) Theberge, A. B.; Whyte, G.; Frenzel, M.; Fidalgo, L. M.; Wootton, R. C. R.; Huck, W. T. S. Suzuki-Miyaura Coupling Reactions in Aqueous Microdroplets with Catalytically Active Fluorous Interfaces. *Chem. Commun. (Camb)*. **2009**, No. 41, 6225–6227.
- (14) Harmand, L.; Lambert, R.; Scarpantonio, L.; McClenaghan, N. D.; Lastécouères, D.; Vincent, J.-M. A Photoreducible copper(II)-Tren Complex of Practical Value: Generation of a Highly Reactive Click Catalyst. *Chem. - A Eur. J.* **2013**, *19* (48), 16231–16239.
- (15) Volkov, A. G. *Interfacial Catalysis*; Volkov, A. G., Ed.; 2003.
- (16) Rico-lattes, I.; Lattes, A. Catalyse Aux Interfaces Liquide- Liquide. *Tech. l'ingénieur* **2006**, No. j1230.
- (17) Liu, C.; Li, X.; Jin, Z. Progress in Thermoregulated Liquid / Liquid Biphasic Catalysis. *Catal. Today* **2015**, *247*, 82–89.
- (18) Cornils, B.; Herrmann, W. A. *Aqueous-Phase Organometallic Catalysis*; Wiley-VCH: Weinheim, 2004.
- (19) Cole-hamilton, D.; Tooze, R. *Catalyst Separation, Recovery and Recycling*; 2006.
- (20) Myers, D. *Surfactant Science and Technology*, Third Ed.; Wiley-VCH: Hoboken, 2006.
- (21) Larpent, C.; Magnier, E. Chimie Par Transfert de Phase. *Tech. l'ingénieur* **2013**, No. chv1550.
- (22) Halpern, M. Phase-Transfer Catalysis. *Ullman's Encycl. Ind. Chem.* **2012**, 503–519.
- (23) Narayan, S.; Muldoon, J.; Finn, M. G.; Fokin, V. V.; Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. "On Water": Unique Reactivity of Organic Compounds in Aqueous Suspension. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2005**, *44* (21), 3275–3279.
- (24) Otto, S.; Engberts, J. B. Hydrophobic Interactions and Chemical Reactivity. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1* (16), 2809–2820.
- (25) Breslow, R.; Maitra, U.; Rideout, D. Selective Diels-Alder Reactions in Aqueous Solutions and Suspensions. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24* (18), 1901–1904.
- (26) Otto, S.; Blokzijl, W.; Engberts, J. B. F. N. Diels-Alder Reactions in Water. Effects of Hydrophobicity and Hydrogen Bonding. *J. Org. Chem.* **1994**, *59* (18), 5372–5376.
- (27) Lipshutz, B. H.; Ghorai, S. Transitioning Organic Synthesis from Organic Solvents to Water. What's

- Your E Factor? *Green Chem.* **2014**, *16* (8), 3660–3679.
- (28) Shi, D.; Faria, J.; Pham, T. N.; Resasco, D. E. Enhanced Activity and Selectivity of Fischer – Tropsch Synthesis Catalysts in Water / Oil Emulsions. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 1944–1952.
- (29) Jaeger, D.; Su, D.; Zafar, A.; Pikhova, B.; Hall, S. B. Regioselectivity Control in Diels-Alder Reactions of Surfactant 1,3- Dienes with Surfactant Dienophiles. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (12), 2749–2757.
- (30) Tascioglu, S. Micellar Solution as Reaction Media. *Tetrahedron* **1996**, *52* (34), 11113–11152.
- (31) Xu, F.; Fang, Z.; Yang, D.; Gao, Y.; Li, H.; Chen, D. Water in Oil Emulsion Stabilized by Tadpole-like Single Chain Polymer Nanoparticles and Its Application in Biphasic Reaction. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2014**, *6*, 6717–6723.
- (32) Holmberg, K. Organic Reactions in Microemulsions. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **2003**, *8* (2), 187–196.
- (33) Romsted, L. S.; Bunton, C. A.; Yao, J. Micellar Catalysis, a Useful Misnomer. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **1997**, *2* (6), 622–628.
- (34) Menger, F. M.; Rhee, J. U.; Rhee, H. K. Applications of Surfactants to Synthetic Organic Chemistry. *J. Org. Chem.* **1975**, *40* (25), 3803–3805.
- (35) Nishimoto, K.; Okada, Y.; Kim, S.; Chiba, K. Rate Acceleration of Diels–Alder Reactions Utilizing a Fluorous Micellar System in Water. *Electrochim. Acta* **2011**, *56* (28), 10626–10631.
- (36) Liu, S.; Zhou, J. Aqueous Copper-Catalyzed N-Arylation of Indoles: The Surfactant Strategy. *New J. Chem.* **2013**, *37* (8), 2537.
- (37) Lipshutz, B. H.; Isley, N. A.; Fennewald, J. C.; Slack, E. D. On the Way Towards Greener Transition-Metal- Catalyzed Processes as Quantified by E Factors. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2013**, *52*, 10952–10958.
- (38) Yang, H.; Fu, L.; Wei, L.; Liang, J.; Binks, B. P. Compartmentalization of Incompatible Reagents within Pickering Emulsion Droplets for One-Pot Cascade Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (3), 1362–1371.
- (39) Kobayashi, S.; Manabe, K. Development of Novel Lewis Acid Catalysts for Selective Organic Reactions in Aqueous Media. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35* (4), 209–217.
- (40) Gellman, S. H.; Petter, R.; Breslow, R. Catalytic Hydrolysis of a Phosphate Triester by Tetracoordinated Zinc Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108* (9), 2388–2394.
- (41) Kobayashi, S.; Wakabayashi, T.; Nagayama, S.; Oyamada, H. Lewis Acid Catalysis in Micellar Systems . Sc(OTf)₃-Catalyzed Aqueous Aldol Reactions of Silyl Enol Ethers with Aldehydes in the Presence of a Surfactant. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38* (26), 4559–4562.
- (42) Kobayashi, S.; Wakabayashi, T. Scandium Trisdodecylsulfate (STDS). A New Type of Lewis Acid That Forms Stable Dispersion Systems with Organic Substrates in Water and Accelerates Aldol Reactions Much Faster in Water than in Organic Solvents. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (30), 5389–5392.
- (43) Mori, Y.; Kakumoto, K.; Manabe, K.; Kobayashi, S. Michael Reactions in Water Using Lewis Acid-Surfactant-Combined Catalysts. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3107–3111.
- (44) Manabe, K.; Sun, X. M.; Kobayashi, S. Dehydration Reactions in Water. Surfactant-Type Brønsted Acid-Catalyzed Direct Esterification of Carboxylic Acids with Alcohols in an Emulsion System [2]. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (41), 10101–10102.
- (45) Hayashi, Y.; Aratake, S.; Okano, T.; Takahashi, J.; Sumiya, T.; Shoji, M. Combined Proline-Surfactant Organocatalyst for the Highly Diastereo- and Enantioselective Aqueous Direct Cross-Aldol Reaction of Aldehydes. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2006**, *45* (33), 5527–5529.
- (46) Wu, C.; Fu, X.; Ma, X.; Li, S. One-Step, Efficient Synthesis of Combined Threonine-surfactant Organocatalysts for the Highly Enantioselective Direct Aldol Reactions of Cyclic Ketones with Aromatic Aldehydes in the Presence of Water. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21* (20), 2465–

- 2470.
- (47) Drews, A.; Arellano-Garcia, H.; Schomäcker, R.; Kraume, M.; Wozny, G. Ultrafiltration of Surfactant Micelles: Cross-Flow Experiments and Flux Modelling. *Comput. Aided Chem. Eng.* **2010**, *28* (C), 787–792.
- (48) Benaglia, M. *Recoverable and Recyclable Catalysts*; Benaglia, M., Ed.; Wiley-VCH, 2009.
- (49) Ncibi, M. C.; Gaspard, S.; Sillanpää, M. As-Synthesized Multi-Walled Carbon Nanotubes for the Removal of Ionic and Non-Ionic Surfactants. *J. Hazard. Mater.* **2015**, *286*, 195–203.
- (50) Ravera, F.; Ferrari, M.; Liggieri, L.; Miller, R.; Passerone, a. Measurement of the Partition Coefficient of Surfactants in Water/Oil Systems. *Langmuir* **1997**, *13* (18), 4817–4820.
- (51) Gladysz, J. A.; Curran, D. P.; Horvath, I. T. *Handbook of Fluorous Chemistry*; Wiley-VCH: Weinheim, 2004.
- (52) Krafft, M. P.; Riess, J. G. Chemistry, Physical Chemistry, and Uses of Molecular Fluorocarbon--Hydrocarbon Diblocks, Triblocks, and Related Compounds--Unique "Apolar" Components for Self-Assembled Colloid and Interface Engineering. *Chem. Rev.* **2009**, *109* (5), 1714–1792.
- (53) Horvath, I. T. *Topics in Current Chemistry: Fluorous Chemistry*; Horvath, I. T., Ed.; Springer, 2012.
- (54) Dunitz, J. D.; Gavezzotti, A.; Schweizer, W. B. Molecular Shape and Intermolecular Liaison: Hydrocarbons and Fluorocarbons. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86* (12), 4073–4092.
- (55) Riess, J. G. Fluorous Micro- and Nanophases with a Biomedical Perspective. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4113–4131.
- (56) Kirsch, P. *Modern Fluoroorganic Chemistry Synthesis, Reactivity, Applications*; 2004.
- (57) Dunitz, J. D. Organic Fluorine: Odd Man out. *ChemBioChem* **2004**, *5* (5), 614–621.
- (58) *Fluorinated Surfactants and Repellents*, second.; Kissa, E., Ed.; Marcel Dekker, 2001.
- (59) Matsuoka, K.; Moroi, Y. Micellization of Fluorinated Amphiphiles. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **2003**, *8*, 227–235.
- (60) Jochyms, Q.; Mignard, E.; Vincent, J. Fluorosurfactants for Applications in Catalysis. *J. Fluor. Chem.* **2015**, *2*, 1–8.
- (61) Yi, W.; Cai, C. The Synthesis of 1,5-Benzodiazepines in a Fluorous Aqueous Emulsion. *J. Fluor. Chem.* **2009**, *130*, 1054–1058.
- (62) Xiao, Z.; Hu, H.; Ma, J.; Chen, Q.; Guo, Y. Radical Addition of Perfluoroalkyl Iodides to Alkenes and Alkynes Initiated by Sodium Dithionite in an Aqueous Solution in the Presence of a Novel Fluorosurfactant. *Chinese J. Chem.* **2013**, *31* (7), 939–944.
- (63) Inamoto, K.; Nozawa, K.; Kadokawa, J.; Kondo, Y. Efficient Use of a Surfactant for Copper-Catalyzed Coupling Reaction of Arylboronic Acids with Imidazoles in Water. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7794–7798.
- (64) Estorach, C. T.; Orejón, A.; Ruiz, N.; Masdeu-Bultó, A. M.; Laurenczy, G. Hydrocarboxylation of Terminal Alkenes in Supercritical Carbon Dioxide. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, *2* (22), 3524–3531.
- (65) Meric, P.; Yu, K. M. K.; Tsang, S. C. Micelle-Hosted Palladium Nanoparticles Catalyze Citral Molecule Hydrogenation in Supercritical Carbon Dioxide. *Langmuir* **2004**, *20* (20), 8537–8545.
- (66) Saito, A.; Numaguchi, J.; Hanzawa, Y. Pictet–Spengler Reactions Catalyzed by Brønsted Acid-Surfactant-Combined Catalyst in Water or Aqueous Media. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48* (5), 835–839.
- (67) Wang, L.-M.; Hu, L.; Shao, J.-H.; Yu, J.; Zhang, L. A Novel Catalyst zinc(II) Perfluorooctanoate [Zn(PFO)₂]-Catalyzed Three-Component One-Pot Reaction: Synthesis of Quinazolinone Derivatives in Aqueous Micellar Media. *J. Fluor. Chem.* **2008**, *129* (12), 1139–1145.
- (68) Zhu, J.; Robertson, A.; Tsang, S. C. Aqueous Emulsion Containing Fluorous Cobalt Species in Supercritical CO₂ for Catalytic Air Oxidation of Toluene. *Chem. Commun. (Camb)*. **2002**, No. 18, 2044–2045.
- (69) Zhu, J.; Tsang, S. C. Micellar Catalysis for Partial Oxidation of Toluene to Benzoic Acid in

- Supercritical CO₂: Effects of Fluorinated Surfactants. *Catal. Today* **2003**, *81* (4), 673–679.
- (70) Gheorghe, A.; Chinnusamy, T.; Cuevas-Yañez, E.; Hilgers, P.; Reiser, O. Combination of Perfluoroalkyl and Triazole Moieties: A New Recovery Strategy for TEMPO. *Org. Lett.* **2008**, *10* (19), 4171–4174.
- (71) Horvath, I. T. Facile Catalyst Separation Without Water: Fluorous Biphasic Hydroformylation of Olefins. *Science (80-.)*. **1994**, *266*, 72–75.
- (72) Hao, X.; Yamazaki, O.; Yoshida, A.; Nishikido, J. Tin(IV) Bis(perfluoroalkanesulfonyl)amide Complex as a Highly Selective Lewis Acid Catalyst for Baeyer–Villiger Oxidation Using Hydrogen Peroxide in a Fluorous Recyclable Phase. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44* (27), 4977–4980.
- (73) Hao, X.; Yoshida, A.; Nishikido, J. Recyclable and Selective Lewis Acid Catalysts for Transesterification and Direct Esterification in a Fluorous Biphasic System: tin(IV) and hafnium(IV) Bis(perfluorooctanesulfonyl)amide Complexes. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* (4), 781–785.
- (74) Yoshida, A.; Hao, X.; Nishikido, J. Development of the Continuous-Flow Reaction System Based on the Lewis Acid-Catalysed Reactions in a Fluorous Biphasic system Presented at The First International Conference on Green & Sustainable Chemistry, Tokyo, Japan, March 13–15, 2003. *Green Chem.* **2003**, *5* (5), 554.
- (75) Friesen, C. M.; Montgomery, C. D.; Temple, S. The First Fluorous Biphasic Hydrogenation Catalyst Incorporating a Perfluoropolyalkylether: [RhCl(PPh₂(C₆H₄C(O)OCH₂CF(CF₃)(OCF₂CF(CF₃))_n))₃] with n=4–9. *J. Fluor. Chem.* **2012**, *144*, 24–32.
- (76) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions.pdf. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 2004–2021.
- (77) Xi, W.; Scott, T. F.; Kloxin, C. J.; Bowman, C. N. Click Chemistry: Click Chemistry in Materials Science (Adv. Funct. Mater. 18/2014). *Advanced Functional Materials*. 2014, p 2566.
- (78) Huisgen, R. 1,3-Dipolar Cycloadditions. *Proc. Chem. Soc.* **1961**, 357–396.
- (79) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective “Ligation” of Azides and Terminal Alkynes. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2002**, *41* (14), 2596–2599.
- (80) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (9), 3057–3064.
- (81) Appukkuttan, P.; Dehaen, W.; Fokin, V. V.; Van der Eycken, E. A Microwave-Assisted Click Chemistry Synthesis of 1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazoles via a copper(I)-Catalyzed Three-Component Reaction. *Org. Lett.* **2004**, *6* (23), 4223–4225.
- (82) Rodionov, V. O.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. Mechanism of the Ligand-Free CuI-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition Reaction. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2005**, *44* (15), 2210–2215.
- (83) Worrell, B. T.; Malik, J. a.; Fokin, V. V. Direct Evidence of a Dinuclear. *Science* **2013**, *340* (1), 457–460.
- (84) Jin, L.; Tolentino, D. R.; Melaimi, M.; Bertrand, G. Isolation of Bis(copper) Key Intermediates in Cu-Catalyzed Azide-Alkyne “Click Reaction.” *Sci. Adv.* **2015**, *1* (5), e1500304–e1500304.
- (85) Díez-González, S.; Correa, A.; Cavallo, L.; Nolan, S. P. (NHC)copper(I)-Catalyzed [3+2] Cycloaddition of Azides and Mono- Or Disubstituted Alkynes. *Chem. - A Eur. J.* **2006**, *12* (29), 7558–7564.
- (86) Boren, B. C.; Narayan, S.; Rasmussen, L. K.; Zhang, L.; Zhao, H.; Lin, Z.; Jia, G.; Fokin, V. V. Ruthenium-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition: Scope and Mechanism. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (28), 8923–8930.
- (87) Lamberti, M.; Fortman, G. C.; Poater, A.; Broggi, J.; Slawin, A. M. Z.; Cavallo, L.; Nolan, S. P. Coordinatively Unsaturated Ruthenium Complexes as Efficient Alkyneazide Cycloaddition Catalysts. *Organometallics* **2012**, *31* (2), 756–767.

- (88) Meldal, M.; Tornøe, C. W. Cu-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition. *Chem. Rev.* **2008**, *108* (8), 2952–3015.
- (89) Hawker, C. J. Applications of Orthogonal, “Click” Chemistries in the Synthesis of Functional Soft Materials. *Chem. Rev.* **2011**, *109* (11), 5620–5686.
- (90) Austin, W. B.; Bilow, N.; Kelleghan, W. J.; Lau, K. S. Y. Facile Synthesis of Ethynylated Benzoic Acid Derivatives and Aromatic Compounds via Ethynyltrimethylsilane. *J. Org. Chem.* **1981**, *46* (11), 2280–2286.
- (91) Sokolova, N. V.; Nenajdenko, V. G. Recent Advances in the Cu(i)-Catalyzed Azide–alkyne Cycloaddition: Focus on Functionally Substituted Azides and Alkynes. *RSC Adv.* **2013**, *3* (37), 16212.
- (92) Liang, L.; Astruc, D. The copper(I)-Catalyzed Alkyne–Azide Cycloaddition (CuAAC) “click” Reaction and Its Applications. An Overview. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255* (23–24), 2933–2945.
- (93) Binder, W. H.; Sachsenhofer, R. “Click” Chemistry in Polymer and Material Science: An Update. *Macromol. Rapid Commun.* **2008**, *29* (12–13), 952–981.
- (94) Thirumurugan, P.; Matosiuk, D.; Jozwiak, K. Click Chemistry for Drug Development and Diverse Chemical – Biology Applications. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 4905–4979.
- (95) Presolski, S. I.; Hong, V. P.; Finn, M. G. Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Click Chemistry for Bioconjugation. *Curr. Protoc. Chem. Biol.* **2011**, *3* (4), 153–162.
- (96) Iha, R. K.; Wooley, K. L.; Nystrom, A. M.; Burke, D. J.; Kade, M. J.; Hawker, C. J. Applications of Orthogonal Click Chemistries in the Synthesis of Functional Soft Materials. *Chem. Rev.* **2009**, *109* (11), 5620–5686.
- (97) Astruc, D.; Liang, L.; Rapakousiou, A.; Ruiz, J. Click Dendrimers and Triazole-Related Aspects: Catalysts, Mechanism, Synthesis, and Functions. A Bridge between Dendritic Architectures and Nanomaterials. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45* (4), 630–640.
- (98) Yoo, B. K.; Joo, S.-W. In Situ Raman Monitoring Triazole Formation from Self-Assembled Monolayers of 1,4-Diethynylbenzene on Ag and Au Surfaces via “Click” Cyclization. *J. Colloid Interface Sci.* **2007**, *311* (2), 491–496.
- (99) Tasdelen, M. A.; Yagci, Y. Light-Induced Click Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2013**, *52* (23), 5930–5938.
- (100) Sletten, E. M.; Bertozzi, C. R. Bioorthogonal Reactions. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44* (9), 666–676.
- (101) Wong, C.-H.; Zimmerman, S. C. Orthogonality in Organic, Polymer, and Supramolecular Chemistry: From Merrifield to Click Chemistry. *Chem. Commun. (Camb)*. **2013**, *49* (17), 1679–1695.
- (102) Moses, J. E.; Moorhouse, A. D. The Growing Applications of Click Chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36* (8), 1249–1262.
- (103) Wang, Q.; Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Finn, M. G. Bioconjugation by Copper(I)-Catalyzed Azide-Alkyne [3+2] Cycloaddition. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3192–3193.
- (104) Nwe, K.; Brechbiel, M. W. Growing Applications of “Click Chemistry” for Bioconjugation in Contemporary Biomedical Research. *Cancer Biother. Radiopharm.* **2009**, *24* (3), 289–302.
- (105) Carvalho, I.; Andrade, P.; Campo, V. L.; Guedes, P. M. M.; Sesti-Costa, R.; Silva, J. S.; Schenkman, S.; Dedola, S.; Hill, L.; Rejzek, M.; Nepogodiev, S. a.; Field, R. a. “Click Chemistry” Synthesis of a Library of 1,2,3-Triazole-Substituted Galactose Derivatives and Their Evaluation against *Trypanosoma Cruzi* and Its Cell Surface Trans-Sialidase. *Bioorganic Med. Chem.* **2010**, *18*, 2412–2427.
- (106) Li, H.; Aneja, R.; Chaiken, I. Click Chemistry in Peptide-Based Drug Design. *Molecules* **2013**, *18* (8), 9797–9817.
- (107) Fry, S. C. Oxidative Scission of Plant Cell Wall Polysaccharides by Ascorbate-Induced Hydroxyl Radicals. *Biochem. J.* **1998**, *332*, 507–515.

- (108) Cross, J. B.; Currier, R. P.; Torraco, D. J.; Vanderberg, L. A.; Wagner, G. L.; Gladen, P. D. Killing of Bacillus Spores by Aqueous Dissolved Oxygen, Ascorbic Acid, and Copper Ions. *Appl. Environ. Microbiol.* **2003**, *69* (4), 2245–2252.
- (109) Hong, V.; Presolski, S. I.; Ma, C.; Finn, M. G. Analysis and Optimization of Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition for Bioconjugation. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2009**, *48* (52), 9879–9883.
- (110) Liu, P.-Y.; Jiang, N.; Zhang, J.; Wei, X.; Lin, H.-H.; Yu, X.-Q. The Oxidative Damage of Plasmid DNA by Ascorbic Acid Derivatives in Vitro: The First Research on the Relationship between the Structure of Ascorbic Acid and the Oxidative Damage of Plasmid DNA. *Chem. Biodivers.* **2006**, *3* (9), 958–966.
- (111) Lallana, E.; Fernandez-Megia, E.; Riguera, R. Surpassing the Use of Copper in the Click Functionalization of Polymeric Nanostructures: A Strain-Promoted Approach. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (16), 5748–5750.
- (112) Chow, Y. L.; Buono-Core, G. E.; Marciniak, B.; Beddard, C. Mechanistic Studies of Aromatic Ketone-Sensitized Photoreduction of bis(acetylacetonato)copper(II). *Can. J. Chem.* **1983**, *61* (5), 801–808.
- (113) Chow, Y. L.; Buono-Core, G. E. Role of the Acetylacetonato Radical in the Sensitized Photoreduction of Bis(acetylacetonato)copper(II). *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108* (6), 1234–1239.
- (114) Blackman, A. G. The Coordination Chemistry of Tripodal Tetraamine Ligands. *Polyhedron* **2005**, *24* (1), 1–39.
- (115) Takeda, N.; Watanabe, D.; Nakamura, T.; Unno, M. Synthesis and Complexation of a New Tripodal Tetradentate Ligand, a Silyl Ligand Tethered with Three Thioether Moieties. *Organometallics* **2010**, *29* (13), 2839–2841.
- (116) Jocher, C.; Pape, T.; Hahn, F. E. Cobalt Complexation with Unsymmetrical Tripodal Ligands. *Zeitschrift fur Naturforsch. - Sect. B J. Chem. Sci.* **2005**, *60* (6), 667–672.
- (117) Liu, S.-T.; Tsao, C.-L.; Cheng, M.-C.; Peng, S.-M. Tripodal Ligands with Mixed Donors. Synthesis of 2-Diphenylphosphinomethyl-2-Phenylthiomethyl-1-Methoxypropane (PSO) and Its Transition Metal Complexes. *Polyhedron* **1990**, *9* (21), 2579–2584.
- (118) Nagao, H.; Komeda, N.; Mukaida, M.; Suzuki, M.; Tanaka, K. Structural and Electrochemical Comparison of Copper(II) Complexes with Tripodal Ligands. *Inorg. Chem.* **1996**, *35* (23), 6809–6815.
- (119) Díez-González, S. Well-Defined Copper(I) Complexes for Click Azide–alkyne Cycloaddition Reactions: One Click beyond. *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1* (2), 166.
- (120) Candelon, N.; Lastécouères, D.; Diallo, A. K.; Aranzaes, J. R.; Astruc, D.; Vincent, J.-M. A Highly Active and Reusable copper(I)-Tren Catalyst for the “Click” 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azides and Alkynes. *Chem. Commun. (Camb)*. **2008**, *1* (6), 741–743.
- (121) Golub, G.; Lashaz, A.; Cohen, H.; Paoletti, P.; Valtancoli, B.; Meyerstein, D. The Effect of N-Methylation of Tetra-Aza-Alkane Copper Complexes on the Axial Binding of Anions. *Inorganica Chim. Acta* **1997**, *255* (1), 111–115.
- (122) Hapiot, F.; Ponchel, A.; Tilloy, S.; Monflier, E. Cyclodextrins and Their Applications in Aqueous-Phase Metal-Catalyzed Reactions. *Comptes Rendus Chim.* **2011**, *14* (2-3), 149–166.
- (123) Mori, Y.; Kakumoto, K.; Manabe, K.; Kobayashi, S. Michael Reactions in Water Using Lewis Acid–surfactant-Combined Catalysts. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41* (17), 3107–3111.
- (124) Parera, E.; Comelles, F.; Barnadas, R.; Suades, J. New Surfactant Phosphine Ligands and platinum(II) Metallosurfactants. Influence of Metal Coordination on the Critical Micelle Concentration and Aggregation Properties. *Langmuir* **2010**, *26* (2), 743–751.
- (125) Rocaboy, C.; Bauer, W.; Gladysz, J. A. Convenient Syntheses of a Family of Easily Recoverable Fluorous Primary, Secondary, and Tertiary Aliphatic Amines $\text{NH}_3^+ \text{X}^-$ [(CH₂)_m(CF₂)₇CF₃]X (m = 3–5; X = Cl⁻, Br⁻)⁻. Fine Tuning of Basicities and Fluorous Phase Affinities. *European J.*

- Org. Chem.* **2000**, 2621–2628.
- (126) De Campo, F.; Lastécouères, D.; Vincent, J.-M.; Verlhac, J.-B. Copper (I) Complexes Mediated Cyclization Reaction of Unsaturated Ester under Fluoro Biphasic Procedure. *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (13), 4969–4971.
- (127) Duschek, A.; Kirsch, S. F. 2-Iodoxybenzoic Acid-A Simple Oxidant with a Dazzling Array of Potential Applications. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2011**, *50* (7), 1524–1552.
- (128) Gambaretto, G.; Conte, L.; Fornasieri, G.; Zarantonello, C.; Tonei, D.; Sassi, a.; Bertani, R. Synthesis and Characterization of a New Class of Polyfluorinated Alkanes: Tetrakis(perfluoroalkyl)alkane. *J. Fluor. Chem.* **2003**, *121* (1), 57–63.
- (129) Harmand, L.; Cadet, S.; Kauffmann, B.; Scarpantonio, L.; Batat, P.; Jonusauskas, G.; McClenaghan, N. D.; Lastécouères, D.; Vincent, J. M. Copper Catalyst Activation Driven by Photoinduced Electron Transfer: A Prototype Photolatent Click Catalyst. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2012**, *51* (29), 7137–7141.
- (130) Musa, K. A. K.; Matxain, J. M.; Eriksson, L. A. Mechanism of Photoinduced Decomposition of Ketoprofen. *J. Med. Chem.* **2007**, *50* (8), 1735–1743.
- (131) Sauberlich, J.; Brede, O.; Beckert, D. Photoionization of Benzophenone Carboxylic Acids in Aqueous Solution. A FT EPR and Optical Spectroscopy Study of Radical Cation Decay. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100* (46), 18101–18107.
- (132) Babiak, P.; Němcová, A.; Rulíšek, L.; Beier, P. On the Miscibility of Ethers and Perfluorocarbons. *J. Fluor. Chem.* **2008**, *129* (5), 397–401.
- (133) Bahamondes, C.; Aros, F.; Tejos, M.; Astorga, V. Sensitized Photolysis of dihydrobis(1-Pyrazolyl)borate copper(II); General Reaction Pattern. *Inorganica Chim. Acta* **1997**, *257*, 241–245.
- (134) Georg, H. C.; Coutinho, K.; Canuto, S. Solvent Effects on the UV-Visible Absorption Spectrum of Benzophenone in Water: A Combined Monte Carlo Quantum Mechanics Study Including Solute Polarization. *J. Chem. Phys.* **2007**, *126* (3), 1–8.
- (135) Matsubara, H.; Yasuda, S.; Sugiyama, H.; Ryu, I.; Fujii, Y.; Kita, K. A New Fluorous /organic Amphiphilic Ether Solvent , F-626 : Execution of Fluorous and High Temperature Classical Reactions with Convenient Biphasic Workup to Separate Product from High Boiling Solvent. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4071–4076.
- (136) Chow, Y. L.; Buono-Core, G. E. Triplet-State Benzophenone-Sensitized Photoreduction of bis(acetylacetonato)copper(II): The Generation and Stability of copper(I) Complexes. *Can. J. Chem.* **1983**, *61* (5), 795–800.
- (137) Stauffer, C. E. The Measurement of Surface Tension by the Pendant Drop Technique. *J. Phys. Chem* **1965**, *69* (6), 1933–1938.
- (138) Nishikido, N.; Mahler, W.; Mukerjee, P. Interfacial Tensions of Perfluorohexane and Perfluorodecalin against Water. *Langmuir* **1989**, *5* (1), 227–229.
- (139) Cárdenas, H.; Cartes, M.; Mejía, A. Atmospheric Densities and Interfacial Tensions for 1-Alkanol (1-Butanol to 1-Octanol)+water and Ether (MTBE, ETBE, DIPE, TAME and THP)+water Demixed Mixtures. *Fluid Phase Equilib.* **2015**, *396*, 88–97.
- (140) Berry, J. D.; Neeson, M. J.; Dagastine, R. R.; Chan, D. Y. C.; Tabor, R. F. Measurement of Surface and Interfacial Tension Using Pendant Drop Tensiometry. *J. Colloid Interface Sci.* **2015**, *454*, 226–237.
- (141) Cottin, C.; Bodiguel, H.; Colin, A. Drainage in Two-Dimensional Porous Media: From Capillary Fingering to Viscous Flow. *Phys. Rev. E* **2010**, *82*, 046315.
- (142) Brizard, A.; Dolain, C.; Hue, I.; Oda, R. Asp-Gly Based Peptides Confined at the Surface of Cationic Gemini Surfactant Aggregates. *Langmuir* **2006**, *22* (8), 3591–3600.
- (143) Säbel, C. E.; Neureuther, J. M.; Siemann, S. A Spectrophotometric Method for the Determination of Zinc , Copper , and Cobalt Ions in Metalloproteins Using Zincon. *Anal. Biochem.* **2010**, *397* (2),

- 218–226.
- (144) Whitesides, G. M. The Origins and the Future of Microfluidics. *Nature* **2006**, *442* (7101), 368–373.
- (145) Karniadakis, G.; Beskok, A.; Aluru, N. *Microflows and Nanoflows: Fundamentals and Simulation*; Springer, 2006.
- (146) Yager, P.; Edwards, T.; Fu, E.; Helton, K.; Nelson, K.; Tam, M. R.; Weigl, B. H. Microfluidic Diagnostic Technologies for Global Public Health. *Nature* **2006**, *442* (7101), 412–418.
- (147) Baroud, C. N.; Gallaire, F.; Danga, R. Dynamics of Microfluidic Droplets. *Lab Chip* **2010**, *10* (16), 2032–2045.
- (148) Galante, A. M. S.; Galante, O. L.; Campos, L. L. Study on Application of PTFE, FEP and PFA Fluoropolymers on Radiation Dosimetry. *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. A* **2010**, *619*, 177–180.
- (149) Yamada, Y. M. A.; Ohno, A.; Sato, T.; Uozumi, Y. Instantaneous Click Chemistry by a Copper-Containing Polymeric Membrane-Installed Microflow Catalytic Reactor. *Chem. - A Eur. J.* **2015**, *21*, 1–6.
- (150) Rábai, J.; Szíjjártó, C.; Ivanko, P.; Szabó, D. 3-(Perfluoroalkyl)propanols: Valuable Building Blocks for Fluorous Chemistry. *Synthesis (Stuttg.)* **2007**, *16*, 2581–2584.
- (151) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. A User-Friendly Entry to 2-Iodoxybenzoic Acid (IBX). *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (12), 4537–4538.
- (152) Kao, H.-W.; Chen, C.-L.; Chang, W.-Y.; Chen, J.-T.; Lin, W.-J.; Liu, R.-S.; Wang, H.-E. 18F-FBHGal for Asialoglycoprotein Receptor Imaging in a Hepatic Fibrosis Mouse Model. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21* (4), 912–921.
- (153) Shin, I.; Jung, H. J.; Lee, M. R. Chemoselective Ligation of Maleimidosugars to Peptides/protein for the Preparation of Neoglycopeptides/neoglycoprotein. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42* (7), 1325–1328.
- (154) Hany, C. Développement de Méthodes Thermiques Pour La Caractérisation de Réactions Chimiques En Microfluidique, Université Sciences et Technologies- Bordeaux I, 2009.
- (155) Romano Mungaray, M. Développement D'un Calorimètre sans Contact Pour Des Systèmes Isopériboliques Millifluidiques : Application Aux Ecoulements Diphasiques, Université Sciences et Technologies- Bordeaux I, 2013.
- (156) Gold, B.; Shevchenko, N. E.; Bonus, N.; Dudley, G. B.; Alabugin, I. V. Selective Transition State Stabilization via Hyperconjugative and Conjugative Assistance: Stereoelectronic Concept for Copper-Free Click Chemistry. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 75–89.
- (157) Romano, M.; Pradere, C.; Toutain, J.; Batsale, J. C. Quantitative Kinetics and Enthalpy Measurements of Biphasic Underflow Chemical Reactions by InfraRed Thermography. *QIRT2014 Conférence* **2014**, *67*, 2–6.

Chapitre 8. Publications

Articles retirés car non libre de droit

Synthèse et étude d'un complexe de cuivre(II) tensioactif, fluorophile et photoréductible : Application à la chimie click en milieux biphasiques perfluorocarbure-eau et hydrocarbure-eau

Résumé : L'objectif de cette thèse était le développement d'un tensioactif organométallique pour catalyser la cycloaddition entre un alcyne et un azoture. Le but d'un tel système est de compartimenter le catalyseur et les réactifs dans deux phases différentes : le catalyseur dans une phase organique ou fluorée et les réactifs dans une phase aqueuse, afin de simplifier la purification en fin de réaction. D'abord, le complexe $[\text{Cu}(\text{TF}_6)(3\text{-benzoylbenzoate})_2]$ a été synthétisé. Puis, il a été montré que ce complexe non soluble dans l'eau présente de bonnes propriétés tensioactives à l'interface des systèmes DIPE-eau et PFD-eau, grâce à ces chaînes fluorées. Il est aussi photoréductible pour obtenir un complexe de cuivre(I). Enfin, il a été utilisé comme catalyseur dans des émulsions. Le complexe $[\text{Cu}(\text{TF}_6)(3\text{-benzoylbenzoate})_2]$, une fois réduit, montre une bonne activité en catalyse. Cependant, à la fin de la réaction une quantité importante de cuivre est détectée dans la phase aqueuse pour des raisons encore non déterminées. Par ailleurs, il s'avère que c'est le cuivre présent dans l'eau qui est responsable de la catalyse et non le complexe à l'interface.

Mots clés : catalyse, chimie click, tensioactif, perfluorocarbures, photoréduction, cuivre

Synthesis and study of a fluorous and photoreducible copper(II) complex with surfactant properties: application to click chemistry in biphasic perfluorocarbon-water and hydrocarbon-water systems

Abstract : The aim of this thesis was to develop a new metallosurfactant for the catalysis between an alkyne and an azide. The goal of such a system was to keep separated the reactants and the catalyst in two different phases to facilitate the purification of the reaction mixture. The first step was to synthesize the complex $[\text{Cu}(\text{TF}_6)(3\text{-benzoylbenzoate})_2]$. Then it was shown that this complex, insoluble in water has great surfactant properties at the interface of the biphasic system PFD-water and DIPE-water. This complex is also photoreducible to form a copper(I) complex. Finally, it was tested as catalyst in emulsion. When reduced, it showed good activity. However at the end of the reactions a certain amount of copper was found in the water phase for still unknown reason. Besides, it appeared that mainly the copper in the water phase was responsible for the reaction and not the complex at the interface.

Keywords : catalysis, click chemistry, surfactant, fluorous, photoreduction, copper

Laboratoire du Futur, UMR 5258

178, avenue du Dr Schweitzer F-33608 Pessac