



HAL
open science

Marquage isotopique catalysé par des nanoparticules métalliques

Donia Bouzouita

► **To cite this version:**

Donia Bouzouita. Marquage isotopique catalysé par des nanoparticules métalliques. Catalyse. INSA de Toulouse, 2019. Français. NNT : 2019ISAT0018 . tel-02443230

HAL Id: tel-02443230

<https://theses.hal.science/tel-02443230>

Submitted on 17 Jan 2020

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

En vue de l'obtention du DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par l'Institut National des Sciences Appliquées de
Toulouse

Présentée et soutenue par

Donia BOUZOUITA

Le 14 octobre 2019

**Marquage isotopique catalysé par des nanoparticules
métalliques**

Ecole doctorale : **SDM - SCIENCES DE LA MATIERE - Toulouse**

Spécialité : **Chimie Organométallique et de Coordination**

Unité de recherche :

LPCNO-IRSAMC - Laboratoire de Physique et Chimie des Nano-Objets

Thèse dirigée par

Bruno CHAUDRET et Simon TRICARD

Jury

Mme Alessandra QUADRELLI, Rapporteur

M. Cyril GODARD, Rapporteur

M. Robert CRABTREE, Examinateur

M. Guy LIPPENS, Examinateur

Mme Montserrat GOMEZ, Examinatrice

M. Grégory PIETERS, Invité

M. Bruno CHAUDRET, Directeur de thèse

M. Simon TRICARD, Co-directeur de thèse

A mes parents,

A mon mari

Remerciements

Je voudrais remercier toutes les personnes qui ont participé de loin ou de près à mes travaux de thèse.

Je voudrais tout d'abord remercier Bruno Chaudret pour m'avoir accueillie, cru en moi et de m'avoir offert cette opportunité d'étudier un sujet très intéressant à mes yeux au sein d'un projet européen innovateur, regroupant le monde industriel et académique. J'ai savouré ces trois années passées au LPCNO, j'ai tant appris au niveau scientifique qu'humain. Je voudrais remercier Simon Tricard, pour tout le soutien que tu as pu m'apporter, tes conseils, c'était vraiment un plaisir de travailler avec toi ! Tu as su trouver les mots à chaque fois pour m'encourager ! Bruno et Simon, je ne vous remercierai jamais assez pour cette chance que vous m'avez offerte. Je vous en suis extrêmement reconnaissante.

Les membres du jury pour avoir accepté de juger mon travail et de m'offrir la chance d'échanger nos idées.

Mes remerciements vont au projet ISOTOPICS, aux coordinateurs du projet Karen Hinsinger, Emilie Nehlig et Christophe Dugave qui ont mené à bien ce beau projet. Je remercie évidemment l'Europe pour financer ce projet.

Grégory Pieters, nos échanges sur les différents projets / sujets m'ont beaucoup appris et ont été particulièrement enrichissants. Notre collaboration représente un pilier pour cette thèse. Je remercie toutes les personnes avec qui j'ai pu collaborer pendant ces 3 années grâce au projet ISOTOPICS : Viktor Pfeifer, Alberto Palazzolo, Mégane Valero, Volker Derdau et plus récemment Timothée Naret. Nos collaborations ont pu valoriser mes travaux de recherche.

Je remercie Jorg Blankenstein et Sébastien Roy pour m'avoir accueillie chaleureusement à Sanofi Saclay, un stage au cours duquel j'ai beaucoup appris.

Merci à Niels Rothermel, Gerd Buntkowsky, Hans-Heinrich Limbach et Torsten Gutmann pour ce beau projet sur la deutération des alcanes qu'on a finalisé ensemble, j'ai été enchantée de faire partie de ce projet !

Merci à Luis Miguel avec qui j'ai débuté ma thèse. J'ai apprécié le travail avec toi surtout pour le projet des bimétalliques qui m'a permis d'avoir mon deuxième papier. Je remercie ensuite Guy Lippens pour s'être autant investi dans nos collaborations. C'était un plaisir ! Un grand merci à Piet Van Leeuwen pour les discussions instructives et pour les jolis moments passés à l'ACS avec Angela, j'en suis très contente.

Romuald Poteau et Iker del Rosal pour les discussions très enrichissantes que j'ai pu avoir avec vous. Mes remerciements vont également à tous les permanents du LPCNO, qui ont tous contribué d'une certaine manière au bon déroulement de cette thèse : Fabien, Céline, Lise, Katerina, Sébastien et Guillaume. Je remercie aussi les personnes qui m'ont aidé à caractériser mes nanoparticules à savoir Simon Cayez, Pierre Lecante, Yannick Coppel, Christian Bijani et Pier F. Fazzini.

Je n'oublie pas de remercier la stagiaire Souha Kacem avec qui j'ai aimé travailler, je te souhaite le meilleur pour ton avenir tu le mérites !

Un grand merci à Juan Ma ! Tu m'as énormément appris (magnétisme, catalyse, chimie de coordination mais aussi en opéra !). Avec qui je vais me chamailler maintenant pour la musique à écouter au laboratoire ? Tu es un des piliers de la plupart des projets réalisés au cours de cette thèse. Je ne te remercierai jamais assez pour toute ton aide, tu mérites le meilleur pour ta carrière professeur Juan Manuel !

Mes remerciements les plus sincère vont à mes collègues plutôt la petite famille qu'on a créé au sein du nouveau bâtiment du LPCNO : Angela (ma sœur colombienne plutôt très forte !), Déborah (avec qui je vais parler toulousain, italien en fin de journée et avoir des crises de fou rire ?), Ghada (pour tout ce que tu as fait pour moi, tu es formidable), Juan Ma (surtout pour tous les mots espagnols que j'ai pu apprendre grâce à toi), Ana (ta gentillesse remarquable), Irène (ton grain de folie que j'aime beaucoup), Julien, Louis, Sumeet. Vous êtes tous formidables et j'ai adoré travailler avec vous ! Et toutes les personnes que j'ai rencontré Alexis, Laurent, Alexandre, Amel. Je remercie bien évidemment Angélique et Adeline. Que serait le labo sans vous ! Je remercie également Brice et Assia pour le côté administratif.

Mouna, Yasmine, Marwita, je vous remercie énormément d'être toujours là pour moi, pour me remonter le moral, pour partager des moments si précieux ! Que serait le monde sans les amis ! Je sais que je peux toujours compter sur vous !

Wejd, mon mari et le plus beau cadeau que m'ait fait la vie. C'est grâce à toi que j'ai réussi à surpasser tous les moments difficiles. Je ne trouve pas les mots pour te remercier d'être toujours là pour moi et surtout de me rendre si heureuse !

Et enfin mes parents, rien n'aurait été possible sans vous. Merci du fond du cœur pour tout ce que vous avez fait pour moi. Je vous aime ! Je dédie ce travail à mon père qui a particulièrement cru en moi et qui m'a toujours soutenu pendant toutes mes études (cours de philosophie, histoire-géo, explications mot par mot), je te remercie pour toute ta patience ! Et à ma mère à qui je dois tout ! Nuls mots pourraient exprimer la gratitude et l'amour que je ressens envers toi !

TABLE DES MATIERES

Intoduction générale.....	5
----------------------------------	----------

Chapitre I - Etude bibliographique

1-Echange H /D	15
1-1-Deutération et importance des molécules marquées.....	15
1-2-Méthodes classiques de l'échange H/D	20
1- 3-Echange H/D catalysé par les nanoparticules.....	31
2-Synthèse de nanoparticules métalliques	46
2-1- Généralité sur les méthodes de synthèse	46
2-2- Etapes de nucléation et croissance.....	49
2-3-Stabilisation des nanoparticules.....	50
2-4- Paramètres importants pour la synthèse	58
2-5-Caractérisation des nanoparticules	60
3-Conclusion et objectifs de la thèse.....	64

Chapitre II - Nanoparticules de Ru

1-Deuteration des alcanes	79
1-1- Synthèse de NPs de Ru@dppb	80
1-2- Différence de réactivité entre le cyclopentane et le cyclohexane.....	80
1-3-Tentatives d'explications.....	83
1-4- Conclusion	89
2-Echange H/D régiosélectif sur des composés azotés.....	89
2-1- Oligonucléotides	89
2-2- Hétérocycles azotés	94
3- Limitations de l'échange H/D catalysé par des NPs de Ru	97

4- Transposition en catalyse hétérogène.....	102
4-1- Synthèse de NPs de Ru/C avec différents pourcentages massiques de Ru	102
4-2- Echange H/D en milieu aqueux sur la L-lysine	104
4-3- Echange H/D en milieu organique.....	111
5-Conclusion	112

Chapitre III - Nanoparticules bimétalliques de RuPt

1- Etat de l'art sur les NPs bimétalliques et leur intérêt	121
2-Mise en évidence de la problématique.....	123
3- En milieu aqueux.....	123
3-1-Synthèse de NPs de RuPt hydrosolubles avec différent précurseurs de platine	123
3-2-Characterisations des NPs de RuPt hydrosolubles	125
3-3- Résultats catalytiques avec les NPs de RuPt hydrosolubles.....	135
4- En milieu organique	149
4-1-Synthèse de NPs de RuPt.....	149
4-2-Réaction catalytique sur la 2-phenylpyridine	149
5-Transposition des résultats en catalyse hétérogène.....	150
5-1- Synthèse de NPs de RuPt/C.....	150
5-2-Characterisations des NPs de RuPt/C	151
5-3-Résultats catalytiques	153
6-Conclusion	157

Chapitre IV - Nanoparticules de Ni

1-En milieu organique.....	163
1-1-NPs de Ni stabilisées par des NHCs	163
1-1-1-Synthèse des NPs de Ni.....	163
1-1-2-Characterisations des NPs de Ni@NHCs.....	164

1-2-Echange H/D	174
1-2-1-Effet du ligand.....	174
1-2-2- Effet de l'oxygène	178
1-2-3-Cas de l'éthylbenzène.....	180
1-2-4- Extension de la réaction à d'autres substrats.....	181
1-3-Conclusion	184
2-En milieu aqueux	185
2-1-NPs de Ni hydrosolubles	185
2-1-1 Synthèse des NPs de Ni	185
2-1-2 Caractérisations des NPs de Ni.....	186
2-2-Calalyse en milieu aqueux	189
2-2-1-Cas de la phénylalanine.....	189
2-2-2-Extension de la réaction à d'autres substrats.....	191
3- Transposition en catalyse hétérogène par des NPs de Ni/C	194
3-1- Synthèse de NPs de Ni/C	194
3-2- Réactions catalytiques	195
4-Conclusion	195

Chapitre V - Nanoparticules d'Ir

1-Synthèse de NPs d'Ir@NHCs	203
2-Caractérisations des NPs	204
2-1-Analyse de la structure.....	204
2-2- Etude de surface.....	206
3-Echange H/D	208
3-1-Sur la 2-phenypyridine.....	208
3-2-Sur d'autres substrats	212

3-3-Extension de la réaction à des anilines	215
4-Détermination de la source de deutérium.....	217
5-Conclusion	220

Conclusion générale.....	223
---------------------------------	------------

Partie expérimentale

1-Conditions générales et produits utilisés.....	233
2-Protocoles expérimentaux	235
3-Techniques de caractérisation	240
 Annexes	 245

Introduction générale

Les molécules marquées au deutérium, isotope stable de l'hydrogène, sont d'un grand intérêt dans plusieurs domaines. Nous pouvons les utiliser en tant que standards internes pour des analyses quantitatives. Ces molécules peuvent aussi être essentielles pour l'étude de mécanismes réactionnels en chimie organique et organométallique. Elles ont également une grande place dans le monde de la pharmacologie et de la biologie. En effet, grâce à l'effet isotopique cinétique du deutérium, l'activité des médicaments peut être prolongée ou leur toxicité peut être diminuée.¹ Dès lors, il est important d'établir des moyens simples et efficaces permettant de deutérer des molécules complexes, favorisant ainsi un gain d'étapes réactionnelles par rapport aux méthodes par voie de synthèse classique.

Le domaine des nanosciences est en plein effervescence depuis plusieurs années. Une partie des recherches actuelles dans ce domaine consiste à synthétiser des objets complexes de tailles nanométriques par voie chimique. Ces objets ont montré des propriétés particulières dans le monde de la catalyse grâce à leur petite taille et leur grande surface spécifique. Récemment des nanoparticules de Ru ont prouvé leur efficacité pour catalyser de façon régio- et stéréosélective des réactions d'échange H/D, via l'activation C-H, sur des composés azotés d'intérêt biologique.^{2,3} Des études théoriques ont permis d'identifier les mécanismes mis en jeu lors de ces réactions, qui passent par la formation d'intermédiaires cycliques. Ce travail a mis en valeur le potentiel des nanoparticules pour ce type de réaction. Cependant, les nanoparticules de Ru présentent certaines limitations : 1) leur forte activité catalytique mène à l'hydrogénation de composés aromatiques, 2) leur régiosélectivité est limitée en position alpha de groupements coordinants (N, S). L'objectif de cette thèse est d'étendre les possibilités en échange H/D catalysées par des nanoparticules, et de développer une chimie de surface de ces nanoparticules qui permette de multiplier les possibilités catalytiques au-delà du Ru.

Le Laboratoire de Physique et de Chimie des Nano-Objets, né en 2007 réunit des chimistes et physiciens qui travaillent sur la synthèse et la caractérisation de nanoparticules. Cette thèse a été réalisée au sein de l'équipe NCO (Nanostructure et Chimie Organométalliques) dans un contexte réunissant divers aspects à savoir la synthèse chimique de NPs, leurs caractérisations physico-chimiques et l'étude de leurs propriétés catalytiques pour des réactions d'échange H/D sur des composés d'intérêt biologique. Le défi principal de ce projet est de trouver les

catalyseurs adéquats permettant d'obtenir une incorporation de deutérium élevée sur des positions spécifiques de substrats contenant des cycles aromatiques, sans les réduire. Pour ce faire, des substrats modèles ont été choisis. Nous avons évalué la réactivité de différentes nanoparticules en milieu organique et en milieu aqueux.

Mon travail s'inscrit dans le cadre d'un projet européen « ISOTOPICS » qui consiste à étudier les différents isotopes de l'H, du C et du F. Quatorze thèses font partie de ce projet dont quatre concernent les isotopes de l'H. Les membres du projet proviennent de cinq pays (France, Belgique, Angleterre, Allemagne et Suède). Dans le cadre de ce consortium, des réunions et présentations avec les membres du projet ont été organisées tous les six mois. Le travail de cette thèse est le fruit de plusieurs collaborations prenant part dans des milieux académiques et industriels. Une collaboration étroite avec l'équipe de Chimie Bioorganique et de Marquage du CEA nous a permis d'explorer la réactivité des NPs en échange H/D sur divers substrats. Cette équipe est spécialisée dans le domaine du marquage. En effet, un des objectifs de cette équipe consiste à obtenir des molécules organiques et des médicaments deutérés et tritiés. En collaboration avec Alberto Palazzolo, une étude sur la deutération d'oligonucléotides avec des NPs de Ru a été réalisée. De plus, la deutération d'hétérocycles et plus spécifiquement d'oxazoles, de triazoles et d'imidazoles avec des NPs de Ru a été étudiée par Viktor Pfeifer. Dans le cadre du projet « ISOTOPICS », j'ai réalisé un stage à Sanofi (Saclay, France) dans l'équipe « Integrated Drug Discovery/Isotope Chemistry » dont l'une des missions consiste en la deutération de médicaments et de sucres. Des réacteurs à haute pression sont utilisés pour réaliser les réactions d'échange H/D dans ce cas. Et enfin une collaboration avec le département « Chemistry & Metabolite Synthesis (ICMS) » de Sanofi–Aventis (Frankfurt) a été établie au cours de cette thèse. Cette équipe est spécialisée pour le marquage de molécules organiques et de médicaments, et plus spécialement par des catalyseurs homogènes à base d'Ir. L'idée de cette collaboration était donc de comparer la réactivité des complexes moléculaires d'Ir et celle des NPs d'Ir en échange H/D. En collaboration avec Mégane Valéro, la deutération d'anilines par des NPs d'Ir a été étudiée. Une autre collaboration avec une équipe en Allemagne et plus particulièrement avec le doctorant Niels Rothermel a permis de finaliser un projet déjà commencé sur la deutération d'alcanes catalysée par des NPs de Ru. Toutes ces collaborations ont permis de réunir des savoir-faire de domaines différents et de bénéficier d'un travail en synergie.

Cette thèse est constituée de cinq chapitres :

Le premier chapitre portera sur une étude bibliographique à travers laquelle nous introduirons tout d'abord l'importance de l'échange H/D, et notamment dans quels types d'applications les molécules marquées sont utilisées. Par la suite, nous présenterons les différentes méthodes utilisées pour la deutération, en mettant l'accent sur celles catalysées par des NPs métalliques via l'activation C-H et l'activation D-D. Ensuite nous présenterons les méthodes de synthèse des NPs, en nous focalisant sur la synthèse par décomposition organométallique. La stabilisation des NPs par des carbène N-hétérocycliques sera décrite. Pour finir, quelques méthodes de caractérisation des NPs seront présentées, mettant en évidence l'importance de l'étude de leur surface pour la catalyse.

Le deuxième chapitre sera consacré à l'étude des NPs de Ru pour l'échange H/D. Nous présenterons la réactivité de NPs de Ru sur des cycloalcanes, mettant en relief une grande différence de réactivité entre deux substrats très similaires : le cyclopentane et le cyclohexane. Dans cette partie, plusieurs collaborations nous ont permis de continuer l'exploration des NPs de Ru pour le marquage d'oligonucléotides et d'hétérocycles azotés. Nous démontrerons par la suite les limitations des NPs de Ru pour l'échange H/D de substrats aromatiques, à cause de leur pouvoir réducteur conséquent.

Le troisième chapitre traitera de la synthèse de NPs bimétalliques de RuPt. L'idée était de moduler et contrôler la réactivité et sélectivité des NPs en échange H/D. Nous avons synthétisé différentes NPs bimétalliques avec des compositions atomiques de surface différentes en variant la nature et la quantité relative des précurseurs de Pt utilisés lors de la synthèse. Une combinaison de caractérisations structurales et spectroscopiques nous permettront d'étudier la surface des NPs. Des résultats catalytiques en milieu organique et en milieu aqueux seront présentés. La synthèse et la réactivité de NPs de RuPt supportées sur noir de carbone seront également décrites.

Dans le quatrième chapitre nous nous intéresserons à la synthèse et la réactivité de NPs de Ni@NHCs en échange H/D sur des substrats contenant des cycles aromatiques susceptibles d'être réduits. Deux types de NHCs ont été étudiés en milieu organique. Des mesures magnétiques ont permis d'illustrer la force de coordination des ligands à la surface des NPs et

ainsi de justifier les différences de réactivités observées. La réactivité des NPs de Ni@NHCs en milieu aqueux sera également rapportée.

Le cinquième chapitre portera sur la synthèse de NPs d'Ir@NHCs et leur réactivité en échange H/D. Nous montrerons que l'utilisation des NPs d'Ir permet d'obtenir une régiosélectivité spécifique, différente des autres systèmes étudiés dans cette thèse.

Références

1. Atzrodt, J., Derdau, V., Kerr, W. J. & Reid, M. Deuterium- and Tritium-Labelled Compounds: Applications in the Life Sciences. *Angewandte Chemie International Edition* **57**, 1758–1784 (2018).
2. Pieters, G. *et al.* Regioselective and Stereospecific Deuteration of Bioactive Aza Compounds by the Use of Ruthenium Nanoparticles. *Angewandte Chemie International Edition* **53**, 230–234 (2014).
3. Taglang, C. *et al.* Enantiospecific C-H Activation Using Ruthenium Nanocatalysts. *Angewandte Chemie International Edition* **54**, 10474–10477 (2015).

Liste des abréviations

ATG : Analyse thermogravimétrique

CSP : Chemical Shift perturbation

C : Noir de carbone

C.A : Charbon actif

DRX : Diffraction des rayons X

EDX : Analyse dispersive en énergie
(Energy dispersive X-ray)

Eq : Equivalent

fcc : Cubique à faces centrées

FP : Bouteille Fischer-Porter

GC-MS : Chromatographie gazeuse
couplée à spectrométrie de masse

H : Champ magnétique

H_c : Champ coercitif

ICy : 1,3-Dicyclohexylimidazolium
chloride

IMes : 1,3-Bis(2,4,6-triméthylphényl)-1,3-
dihydro-2*H*-imidazol-2-ylidène

J : Constante de couplage

IR : Infra rouge

M : Aimantation

MET : Microscopie Electronique en
Transmission

MS : Spectrométrie de masse

MA : Aimantation à saturation

NHC : Carbène hétérocyclique (N-
heterocyclic carbene)

NPs : Nanoparticules

pH : Potentiel hydrogène

PrIPr : 1-(2,6-diisopropylphényl)-3-(3-
potassium sulfonatopropyl)-imidazol-2-
ylidène

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

STEM : Microscopie électronique en
transmission à balayage (Scanning
Transmission Electron Microscopy)

TA : Température ambiante

THF : Tétrahydrofurane

VSM : Magnétométrie à échantillon
vibrant (Vibrating Sample Magnetometer)

Chapitre I - Etude bibliographique

1-Echange H /D.....	15
1-1-Deutération et importance des molécules marquées.....	15
1-1-1-Effet isotopique cinétique KIE.....	15
1-1-2-Intérêt des molécules marquées.....	16
1-1-2-a – Pour l'étude de mécanismes de réactions.....	16
1-1-2-b – En pharmacologie.....	17
1-1-2-c – En protéomique.....	18
1-1-2-d – En tant que standard interne.....	18
1-1-2-e – Autres applications.....	19
1-2-Méthodes classiques de l'échange H/D.....	20
1-2-1-Méthodes dépendant du pH.....	20
1-2-1-a – Sans base ni acide ajouté.....	20
1-2-1-b- Avec l'ajout d'un acide.....	21
1-2-1-c- Avec l'ajout d'une base.....	22
1-2-2-Méthodes catalysées par les métaux de transition.....	24
1-2-2-a- Catalyse homogène.....	24
1-2-2-b- Catalyse hétérogène.....	28
1- 3-Echange H/D catalysé par les nanoparticules.....	31
1-3-1-Activation C-H.....	32
1-3-2-Activation de liaisons H-H et D-D.....	34
1-3-3- Echange H/D via l'activation C-H.....	39
2-Synthèse de nanoparticules métalliques.....	46
2-1- Généralité sur les méthodes de synthèse.....	46
2-1-1-Thermo décomposition.....	47
2-1-2-Décomposition assistée par ultrasons.....	47
2-1-3-Réduction de sels métalliques.....	48
2-1-4-Décomposition de précurseurs organométalliques.....	48
2-2- Etapes de nucléation et croissance.....	49
2-3-Stabilisation des nanoparticules.....	50
2-3-1- Modes de stabilisation des NPs.....	50
2-3-1-a-La stabilisation électrostatique.....	50
2-3-1-b-La stabilisation stérique.....	51
2-3-1-c- Par des ligands organiques.....	51

2-3-2- Les carbènes N- hétérocycliques NHCs	52
2-3-2-a-Généralités sur les NHCs	52
2-3-2-b-Utilisation des NHCs pour la stabilisation des nanoparticules	54
2-4- Paramètres importants pour la synthèse	58
2-4-1- Influence de la température	58
2-4-2- Influence du temps de réaction.....	58
2-4-3- Influence du solvant	59
2-5- Caractérisation des nanoparticules	60
2-5-1- Etude structurale.....	61
2-5-2- Etude de la surface des NPs	61
3-Conclusion et objectifs de la thèse	64

1-Echange H /D

Le deutérium est l'isotope stable de l'hydrogène non radioactif. Son noyau atomique contient un neutron et un proton ce qui lui procure une masse atomique de 2.0 u (unités de masse atomique). Le deutérium a été découvert en 1932 par Harold Clayton Urey¹ et son abondance naturelle est de 0.015%. Représenté par le symbole ²H ou D, il se trouve sous forme diatomique D₂ à l'état de corps simple. Ce dernier est un gaz incolore pouvant être obtenu par électrolyse de l'eau lourde (D₂O) ou par distillation du dihydrogène liquide. L'incorporation du deutérium dans certaines molécules a conduit à plusieurs applications dans différents domaines qui résultent notamment de l'effet isotopique cinétique ou de la recherche d'un effet de masse.

1-1-Deutération et importance des molécules marquées

1-1-1-Effet isotopique cinétique KIE

L'effet isotopique cinétique du deutérium appelé également KIE ou DIE (Deuterium Kinetic Isotope Effect) se traduit par le changement de vitesse d'une réaction en remplaçant un hydrogène d'un des réactifs par un deutérium. Ce changement de vitesse est dû au changement de masse atomique de la molécule, ce qui induit à une énergie de dissociation C-D plus grande que C-H et une fréquence de vibration inférieure. La valeur de l'énergie du point zéro est donc inférieure à celle de la liaison C-H (voir *Figure 1*).² L'équation traduisant l'énergie de vibration E_n est donnée par l'Équation 1.

Cet effet de vitesse est exprimé par le rapport K_H/K_D qui traduit le rapport du taux de dissociation des liaisons C-H vs C-D. Lorsque ce rapport K_H/K_D est inférieur à la valeur de 1, il s'agit d'un KIE normal et lorsqu'il est supérieur à la valeur de 1, il s'agit d'un KIE normal inverse.³ Le KIE a un grand impact sur le mécanisme de différentes réactions, ce qui a fait évoluer le nombre d'applications des molécules marquées pour comprendre et suivre certaines réactions organométalliques.

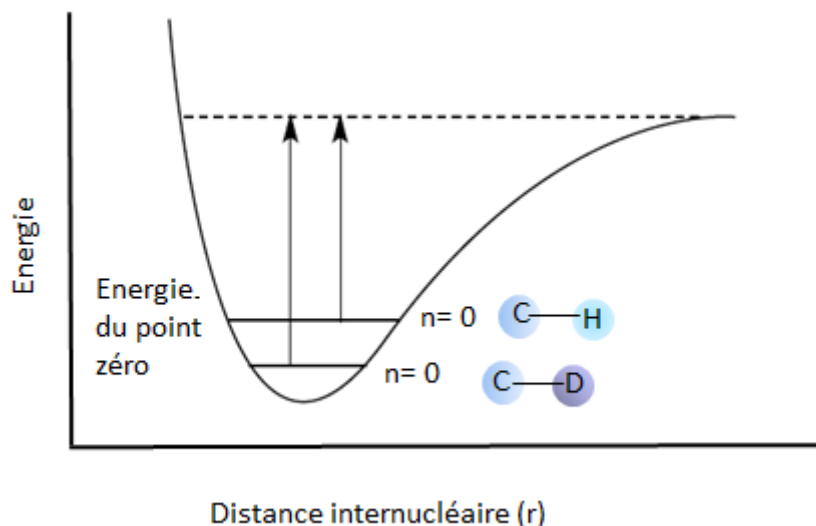


Figure 1: Energie du point zéro de la liaison C-H vs C-D.

$$\mu = \frac{m_1 \cdot m_2}{m_1 + m_2}; \quad \nu = \frac{1}{2\pi c} \sqrt{\frac{k}{\mu}}; \quad E_n = (n + 1) h\nu$$

Équation 1 : Equation traduisant le calcul de l'énergie de vibration E_n à partir de la fréquence de l'étirement de la liaison ν et de la masse réduite μ .

1-1-2-Intérêt des molécules marquées

Durant ces dernières années, l'utilisation des isotopes de l'hydrogène a augmenté, pour des applications dans différents domaines³. D'une part, les composés deutérés sont d'une grande importance en pharmacologie et dans la recherche de nouveaux médicaments. En effet, l'effet isotopique cinétique peut améliorer les propriétés pharmacocinétiques de certains médicaments ou même réduire leur toxicité. On peut aussi utiliser les molécules marquées en tant que traceurs pour suivre et comprendre des études mécanistiques en chimie organique ou organométallique. D'autre part, les molécules deutérées sont utilisées en tant que standards internes notamment pour la spectroscopie de masse ou en résonance magnétique nucléaire.

1-1-2-a – Pour l'étude de mécanismes de réactions

L'effet isotopique est très utilisé pour étudier et comprendre le mécanisme de réactions, en mettant en évidence les étapes et produits déterminants de ces dernières. La position des isotopes dans un composé est déterminée généralement par RMN. Par GC/MS et LC/MS sont détectés les changements de masses du composé. Plusieurs réactions faisant intervenir des

additions oxydantes et des éliminations réductrices impliquant des liaisons H-H et C-H ont été étudiées en utilisant les effets cinétiques isotopiques après substitution par le deutérium.⁴

1-1-2-b – En pharmacologie

Le KIE peut affecter la pharmacocinétique et le métabolisme de certains médicaments.⁵ Plusieurs exemples illustrent l'effet isotopique en pharmacologie dont on cite le tamoxifène qui est un médicament dédié au traitement du cancer du sein. Cependant, il possède plusieurs effets secondaires et notamment la formation d'adduits avec l'ADN pouvant conduire à un cancer du foie. Le tamoxifène-d₅, isotopomère avec l'incorporation de 5 deutériums (*Figure 2*) permet de réduire la formation de ces adduits.⁶

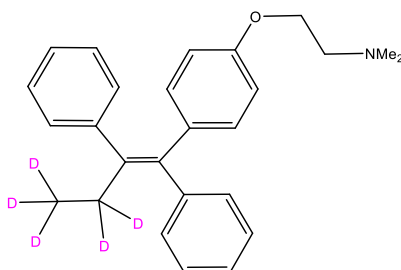


Figure 2 : Tamoxifène-d₅.

Un autre exemple mettant en relief l'effet de la deutération dans le monde des médicaments est l'efavirenz. Dans cet exemple, l'incorporation d'un seul atome de deutérium a le pouvoir de réduire la formation d'un métabolite responsable de la néphrotoxicité (mauvais fonctionnement des reins) de $28.1 \pm 13.0 \mu\text{g/mL}$ à $4.0 \pm 1.1 \mu\text{g/mL}$ (*Figure 3*).⁷ Comme les liaisons C-D sont plus stables que les liaisons carbone-hydrogène correspondantes, elles se clivent plus lentement. Ainsi, les médicaments impliquant ce clivage dans leur métabolisation vont rester plus longtemps dans le corps humain lorsqu'ils sont deutérés. Cela augmente la demi-vie des médicaments et minimise la fréquence de leurs prises ce qui minimise encore les effets secondaires.

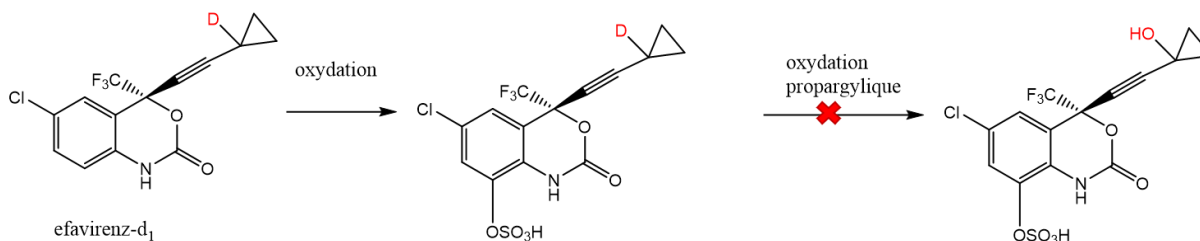


Figure 3 : Oxydation de l'Efavirenz-d₁ sans la formation d'un métabolite responsable de néphrotoxicité.

Par ailleurs, la sécurité du corps humain doit être prise en compte pour le devenir *in vivo* des médicaments. En effet, un corps humain contient environ 1 g de deutérium, sous forme d'eau lourde ou semi lourde. Des études ont montré que des doses de D₂O supérieures à 25% pouvaient être toxiques. Ainsi l'incorporation dans le corps humain de faibles doses de deutérium qui seront excrétées par les reins sous dix jours n'est pas dangereux.⁸

L'introduction de deutérium peut permettre d'éviter la formation de sous-produits indésirables lors de la synthèse des médicaments. On peut citer comme exemple la synthèse du Norzoanthamine⁹ qui passe par la formation d'un sous-produit non désiré à 30% et qui peut être réduit à 9% en utilisant le même produit de départ contenant deux atomes de deutérium (Figure 4).

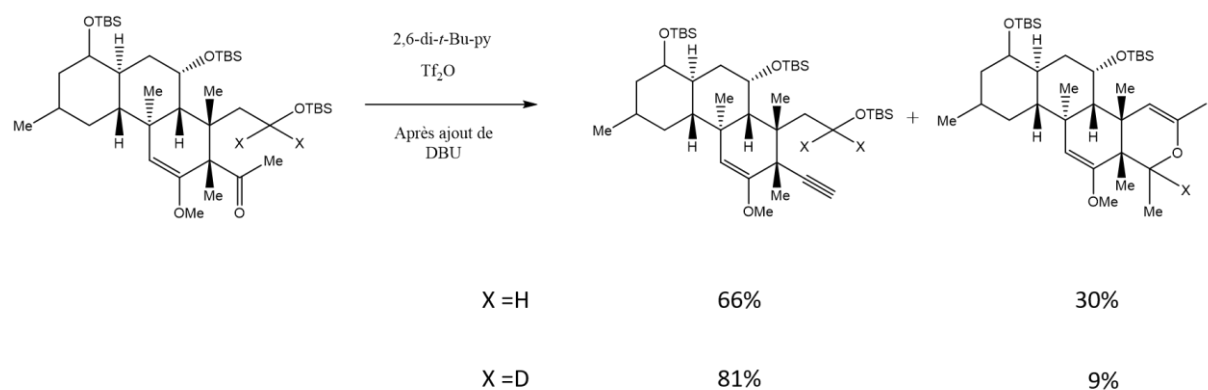


Figure 4 : Différence de réactivité entre un substrat de départ deutéré et un substrat non deutéré dans la synthèse de la Norzoanthamine.

1-1-2-c – En protéomique

Les effets des isotopes et notamment du deutérium sont largement étudiés dans le monde des protéines (protéomique). Par exemple, une étude en 1987 sur l'interaction de la caféine et ses isotopomères avec les albumines du corps humain (HSA) a montré une grande différence de réactivité entre la HSA et la caféine deutérée en comparaison avec la caféine.¹⁰ Cette étude a prouvé l'importance des effets isotopiques dont il faut tenir compte dans le monde de la biologie moléculaire.

1-1-2-d – En tant que standard interne

L'utilisation de composés deutérés en tant que standards internes est très importante. Par spectroscopie de masse, il est possible de faire une analyse quantitative par l'intermédiaire d'isotopes stables utilisés en tant que standards internes. Par exemple, Salvatore *et al.* ont

effectué en 2003, une analyse quantitative de protéines en protéomique.¹¹ En effet, les erreurs dues aux procédures expérimentales ou aux variations des analyses en spectroscopie de masse, notamment la compensation des effets de matrice,¹² peuvent être minimisées en utilisant des standards internes. Une spécification requise pour ces dernières est la ressemblance des propriétés physico-chimiques à celles des analytes à analyser. Une analyse quantitative est possible si la différence de masse entre les deux est assez grande pour qu'il n'y ait pas de chevauchement de pics (voir Figure 5) et si après deutération, il ne reste pas de produit non marqué (moins de 0.5%). Cela a été expliqué et étudié par Atzrodt *et al.* dans le but de préparer des standards internes pour la MS à Sanofi-Aventis.¹³

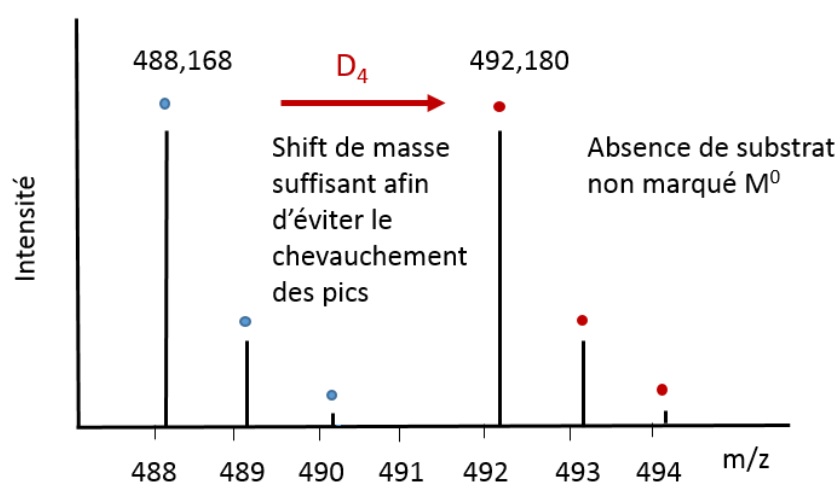


Figure 5: Exemple d'analyte (en bleu) et son analogue deutéré (en rouge).³

1-1-2-e – Autres applications

La deutération a un intérêt dans plusieurs domaines. Par exemple, le rendement de la luminosité de dispositifs OLED (organic light emitting diode) peut être amélioré par l'incorporation de deutérium. Cela a été décrit par Chun Chih Tong *et al.*¹⁴ Dans cette étude, il a été montré qu'en remplaçant des liaisons C-H aromatiques par des liaisons C-D dans les composés organiques responsables de l'émission de la lumière des OLED, la stabilité de ces composés augmentait. Lorsque ces dispositifs sont deutérés, ils fournissent la même intensité de lumière à plus faible tension.

Les applications des isotopes sont très nombreuses et ne cessent d'augmenter. Dès lors, le développement de nouvelles méthodes d'échange H/D simples, sélectives et efficaces via l'activation C-H est d'une grande importance. Plusieurs méthodes de deutération ont été mises

en place. On cite de nombreux exemples qui se classent principalement en deux grandes catégories : méthodes dépendantes du pH et méthodes catalysées par les métaux de transition.

1-2-Méthodes classiques de l'échange H/D

1-2-1-Méthodes dépendant du pH

Il existe de nombreuses méthodes pour catalyser l'échange H/D. Certaines sont réalisées à de très hautes températures en milieu acide ou basique sans aucun catalyseur dans le milieu réactionnel. Les méthodes d'échange H/D acido-basiques sont parmi les méthodes les plus anciennes.

1-2-1-a – Sans base ni acide ajouté

Les réactions de deutération ayant lieu sans ajout d'un acide ou d'une base dans le milieu utilisent l'acidité d'une liaison CH, pouvant ainsi être deutérée par de l'eau lourde D₂O. En effet grâce à son équilibre d'autoprotolyse, l'eau lourde peut jouer le rôle d'une base ou d'un acide. Ces méthodes permettent d'avoir une certaine sélectivité de l'échange H/D pour des pyridines par exemple (Figure 6).¹⁵ Néanmoins, les conditions réactionnelles peuvent s'avérer agressives car elles utilisent des hautes températures, entre 200 et 260°C, atteignant même les 420-430°C pour des composés aromatiques (Figure 7). Ces réactions donnent souvent lieu à la formation de produits secondaires, provenant de la décomposition ou de la réduction de certains substrats.¹⁶ L'échange H/D dans ce cas, peut être alors réalisé dans des conditions supercritiques en autoclave. Plus récemment, de nouvelles méthodes d'échange H/D utilisant des micro-ondes ont permis d'avoir de bons résultats avec des temps de réaction plus courts.¹⁷

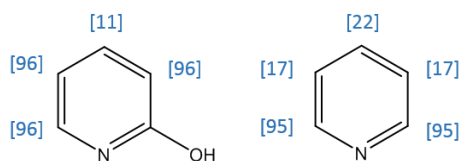


Figure 6: Deutération de pyridines dans D₂O à des températures entre 200-260°C.

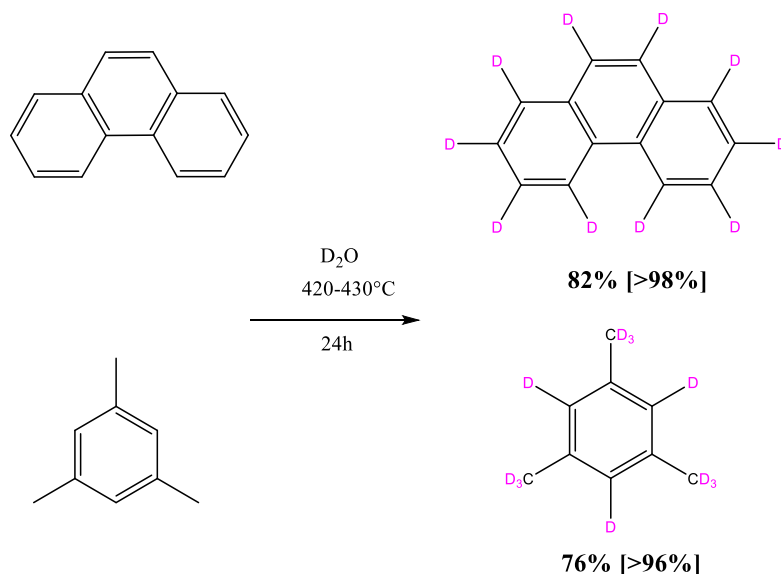


Figure 7: Deutérations du phénanthrène et du triméthylbenzène réalisées dans D₂O.

1-2-1-b- Avec l'ajout d'un acide

L'échange H/D est réalisé en présence d'une base ou d'un acide, généralement des acides et bases de Brønsted deutérés ou de Lewis sur des positions activées en présence d'une source de deutérium. Boix *et al.* ont utilisé des acides sulfoniques liés à des polymères pour la deutération de composés aromatiques.¹⁸ Les réactions ont été réalisées dans des conditions supercritiques à 325°C. Les incorporations de deutérium dans l'éthylbenzène et la quinoline comme exemples sont représentées dans la *Figure 8*. Nous remarquons des incorporations de deutériums importantes non sélectives sur différentes positions.

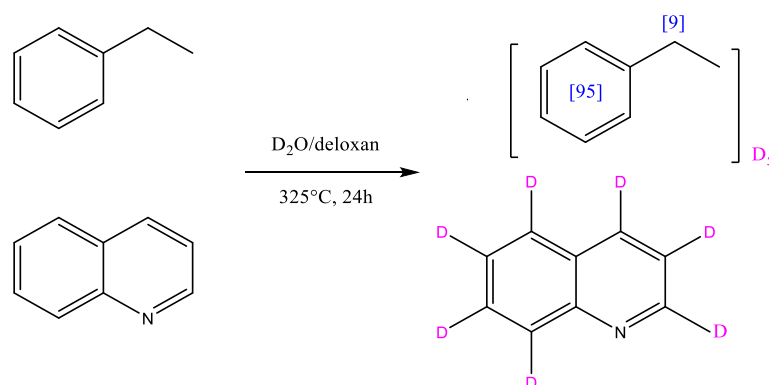


Figure 8: Echanges H/D sur la quinoline et l'éthylbenzène catalysés par un acide.

Le groupe de Wähälä a obtenu des pourcentages de deutération élevés sur des positions activées d'arènes en utilisant un mélange de D₃PO₄, BF₃ et D₂O après plusieurs cycles de réactions et des températures comprises entre 20 et 55°C.¹⁹ Les positions les moins accessibles pour une substitution aromatique électrophile ne peuvent pas être deutérées dans ces conditions mais le

sont dans des conditions plus dures.²⁰ L'utilisation des acides de Lewis comme AlBr_3 , EtAlCl_2 , ou MoCl_5 est plutôt dédiée aux arènes non polaires comme le naphthalène.²¹

Une étude sur l'échange H/D des arènes en milieu acide avec la présence de complexes de métaux de transition, des métaux du groupe principal ou de sels inorganiques a été étudié par Goddard *et al.*²² Ils ont déduit que le mécanisme de ces réactions ne passait pas par la formation d'une liaison métal-carbone mais impliquait plutôt une catalyse par un proton. Ainsi les acides de Lewis les plus forts comme le triflate d'aluminium (III) permettent d'obtenir de bons rendements dans les réactions d'échange H/D.²³

La deutération en milieu acide des aminoacides comme l'alanine et la phénylalanine a été étudiée par l'équipe de Lämmerhofer en 2000 (voir *Figure 9*).²⁴ En utilisant un excès d'acide acétique deutéré, en présence d'aldéhyde et de la base de Schiff correspondante, de bons rendements ont été observés. Mais ceci conduit à un mélange d'énantiomères séparés par HPLC avec une phase stationnaire chirale. Ces méthodes ne conduisent pas à un échange H/D sélectif et peuvent se montrer très agressives. De plus, pour les acides aminés, il est généralement nécessaire de protéger l'amine pour que l'échange H/D ait lieu.

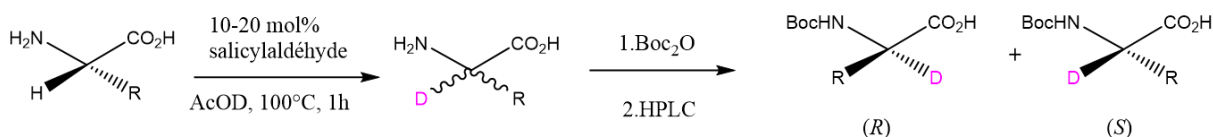


Figure 9: Deutération d'acides aminés en milieu acide par Lämmerhofer *et al.*

1-2-1-c- Avec l'ajout d'une base

L'échange H/D catalysé par une base peut reposer sur un mécanisme d'énolisation permettant l'échange d'hydrogènes acides. Plusieurs exemples ont montré l'efficacité de cette méthode pour la deutération d'acides carboxyliques,²⁵ de cétones, d'aldéhydes ou d'esters avec une bonne sélectivité et de bons rendements.²⁶ La deutération est possible en position α des groupements fonctionnels ou/et en position β .²⁷ La deutération d'amines et d'hétérocycles azotés est également possible via un mécanisme radicalaire en présence d'une base NaH ou KO^tBu et du DMSO-d_6 qui commence par se déprotonner (*Figure 10*).²⁸

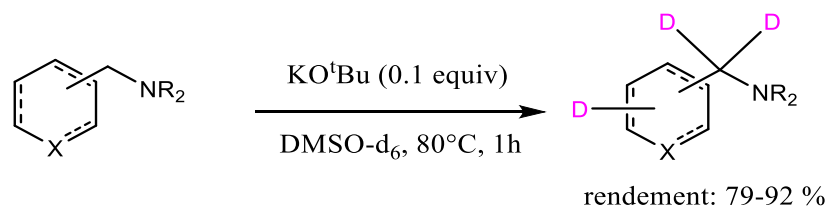


Figure 10 : Deutération d'amines hétérocycliques en milieu basique.

Les amino-acides peuvent également être deutérés par ces méthodes. La L-alanine non protégée peut être transformée en D-alanine par réaction avec un aldéhyde et une base chirale (*Figure 11*). Ce système peut néanmoins être utilisé pour deutérer la D-alanine avec rétention de la stéréochimie.²⁹

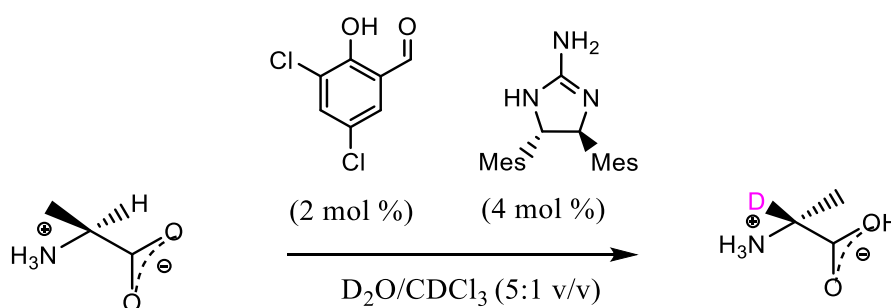


Figure 11: Deutération d'acides aminés en milieu basique par Moozesh *et al.*

Plusieurs travaux décrivent la synthèse énantiospécifique d'acides aminés deutérés en milieu basique, la plupart utilisent la glycine ou des dérivés de la glycine qui sont assujettis d'abord à un échange H/D basique. L'insertion des chaînes latérales désirées se fait stéréosélectivement grâce à des auxiliaires chiraux. Un exemple est celui de l'équipe de Gani *et al.* qui arrive à obtenir des aminoacides deutérés en position α (Figure 12) en se basant sur la méthode de Schöllkopf.³⁰ Une alkylation stéréosélective de la dihydropyrazine en position C6 dans un mélange de MeOD/D₂O permet l'obtention d'acides aminés α -deutérés.³¹

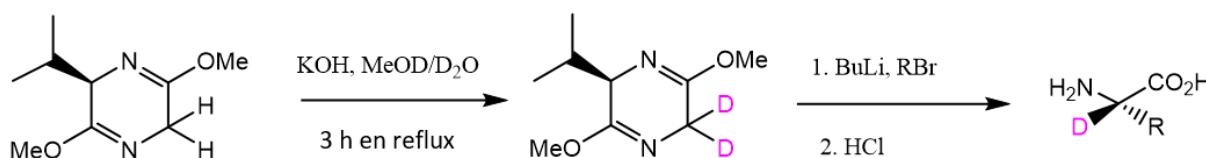


Figure 12 : Synthèse d'acides aminés deutérés énantiospécifique en milieu basique.

L'obtention d'acides aminés deutérés en milieu acide ou basique requiert généralement plus d'une étape et l'utilisation de différents composés chimiques. Ces méthodes ne sont donc ni simples ni directes. Il existe plusieurs méthodes d'échange H/D catalysées par des métaux de transition qui peuvent représenter de bonnes alternatives à ces méthodes classiques.

1-2-2-Méthodes catalysées par les métaux de transition

Plusieurs méthodes d'échange H/D catalysées par des complexes de métaux de transition notamment d'Ir, Ru, Rh, Pd et Pt ont été développées durant ces dernières années. L'un des avantages principaux de ces méthodes est leur régiosélectivité. Les conditions utilisées lors des réactions catalytiques sont plutôt douces avec des rendements souvent élevés. Une majorité de ces méthodes implique l'activation de liaisons C-H,³² qui est la méthode de choix et permet l'obtention de molécules complexes. Dans la suite de cette thèse, c'est à cette méthode de fonctionnalisation que nous nous intéresserons plus particulièrement.

1-2-2-a- Catalyse homogène

Depuis les années soixante et soixante-dix, plusieurs méthodes ont été développées en catalyse homogène permettant d'incorporer du deutérium dans des molécules organiques. Un des premiers exemples fut celui de Garnett *et al.* en 1967.³³ La demande de composés marqués a par la suite augmenté, conduisant à une renaissance de l'échange H/D vers le milieu des années 90.²⁶

- Les complexes d'iridium

Depuis plus de 20 ans, les complexes d'iridium ont montré des résultats prometteurs pour les réactions d'échange H/D avec une bonne régiosélectivité et des incorporations de deutérium élevées. En 1992, Heys *et al.* ont mis en évidence l'efficacité d'un complexe d'iridium $[\text{IrH}_2(\text{Me}_2\text{CO})_2(\text{PPh}_3)_2]\text{BF}_4$ pour la deutération de substrats variés (pyridines, oxazoles, ...).³⁴ Néanmoins, sur certains substrats l'incorporation de deutérium est faible avec la présence de produits provenant de la réduction des substrats. Le deutération a généralement lieu sur la position ortho d'un groupement directeur (Figure 13). La régiosélectivité de ces méthodes provient de la coordination du centre métallique Ir(I) avec un hétéroatome adjacent au cycle aromatique suivi de la formation d'un métallacycle à cinq membres formant un complexe d'Ir(III) par addition oxydante. Ensuite, l'échange H/D a lieu suivi d'une élimination réductrice pour donner naissance au produit deutéré.

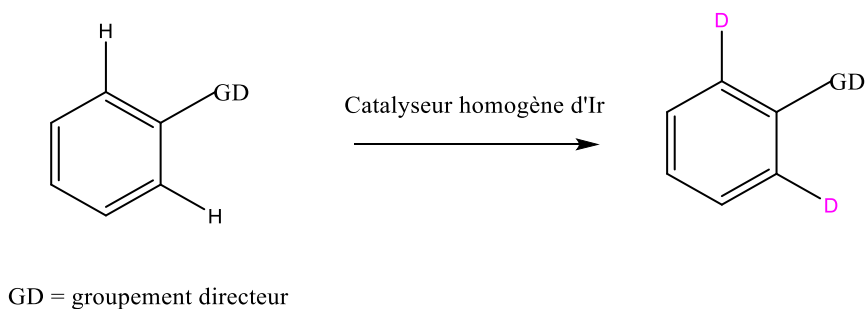


Figure 13: Echange H/D régiosélectif sur la position ortho d'un groupement directeur catalysé par les complexes d'iridium.

Plusieurs exemples montrent la sélectivité ortho des complexes d'iridium sur des carbones sp^2 essentiellement, comme les tétrazoles.³⁵ Le catalyseur de Kerr est l'un des plus utilisés en catalyse homogène pour l'échange H/D via l'activation C-H. Brown *et al.* ont pu le démontrer sur des substrats variés avec différents groupements fonctionnels.^{36,37} Quelques exemples sont présentés dans la Figure 14. En 2015, une variété de substrats : imidazoles, oxazoles, oxazolines, isoxazoles, thiazoles, benzimidazoles, benzoxazoles et benzothiazoles a été deutérée avec une sélectivité sur la position ortho.³⁸ Récemment, ce même catalyseur a été utilisé par Valéro *et al.* pour deutérer des amides aliphatiques et plus spécifiquement sur des carbones sp^3 avec de bons rendements.³⁹

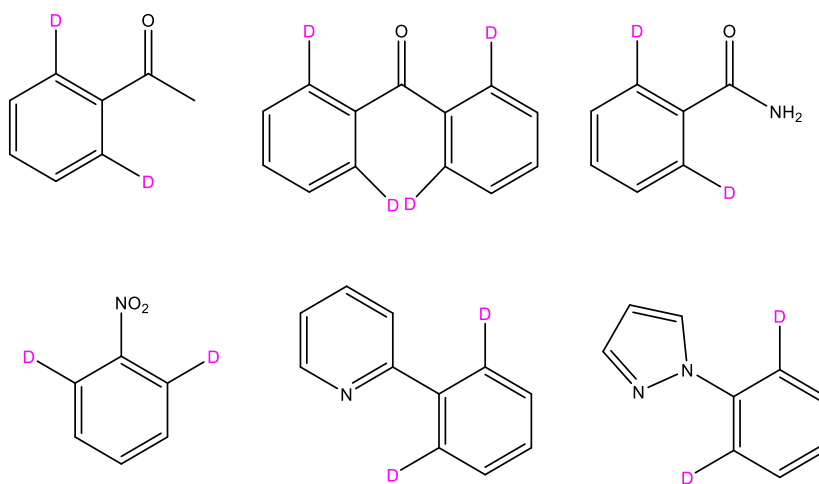


Figure 14 : Echange H/D sur la position ortho de substrats aromatiques catalysé par le complexe de Kerr.

Les complexes d'iridium comme le catalyseur de Crabtree $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{PCy}_3)(\text{py})]\text{PF}_6$ sont bien connus en catalyse homogène.⁴⁰ En échange H/D, ces complexes moléculaires ont également montré leur efficacité pour la deutération de différents substrats comme les acétanilides par exemple (Figure 15), où la deutération a principalement lieu sur la position ortho du groupement anilide.⁴¹ Cette réactivité a été expliquée par la formation d'un intermédiaire de

cycloméallation à 6 membres (*Figure 16*). Dans ce travail, la présence du dichlorométhane en tant que solvant s'est révélée cruciale pour avoir un pourcentage de deutération élevé.

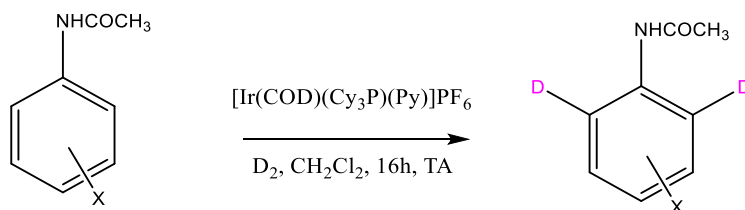


Figure 15 : Echange H/D sur des acétanilides catalysé par le complexe de Crabtree.

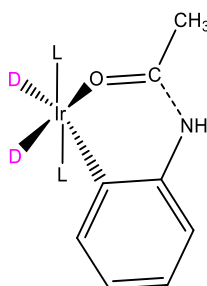


Figure 16 : Intermédiaire réactionnel de cycloméallation proposé dans l'échange H/D des acétanilides.

- Les complexes de ruthénium

Les complexes de ruthénium sont également performants pour catalyser les réactions d'échange H/D. On cite par exemple, le complexe de Shvo qui permet une deutération chimio sélective vis-à-vis des amines en positions α et β de l'atome d'azote ou le complexe « pincer » de Ru décrit par Khaskin *et al.* deutérant régioselectivement les alcools avec de l'eau lourde D_2O .⁴² Le mécanisme de ces réactions est connu pour induire des clivages hétérolytiques des liaisons H-H et C-H.

Une deutération sélective de différentes entités moléculaires a été catalysée par un complexe de ruthénium : $RuH_2(SiEt_3)(PPh_3)(3\text{-phenylindényle})$. L'échange H/D a principalement lieu en position ortho du groupement phényle de substrats ayant comme groupement directeur un N, un O ou un COOH (*Figure 17*). Dans cette étude, la source de deutérium est le D_2O .⁴³ Les réactions ont été réalisées à $110^\circ C$ pendant 8 h dans un mélange de toluène et de D_2O . Dans ce même travail, la deutération d'un médicament « Ketoprofen » a été réalisée avec la même sélectivité et avec rétention de la chiralité.

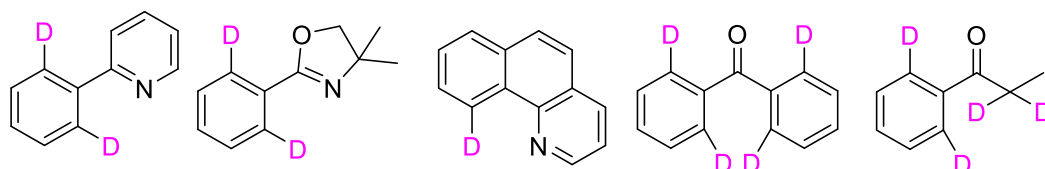


Figure 17: Deutération sélective de certaines molécules par le complexe de ruthénium $\text{RuH}_2(\text{SiEt}_3)(\text{PPh}_3)$.

Une deutération sélective en position α et β d'amines a été présentée par Neubert *et al.* en 2012, en utilisant le complexe de ruthénium « Shvo » (Figure 18) pour catalyser la réaction (Figure 19).⁴⁴ Les complexes de ruthénium ont également permis la deutération d'alcools. Un exemple est la deutération sélective d'alcools primaires et secondaires dans D_2O décrite par Khaskin *et al.* en 2013.⁴⁵

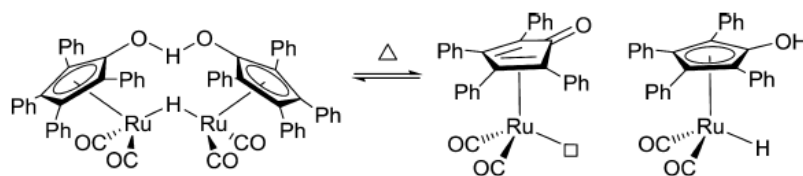


Figure 18 : Catalyseur « Shvo » dans sa forme dimérique et monomérique (non hydratée et hydratée).

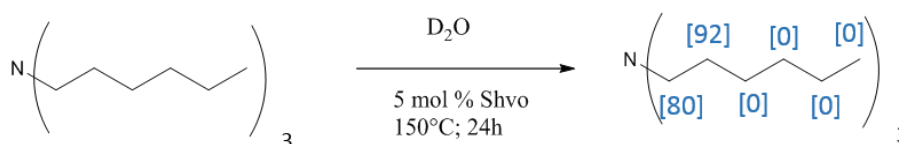


Figure 19: Deutération sélective d'amines catalysée par le complexe de ruthénium « Shvo ».

- Autres complexes métalliques

D'autres complexes de métaux comme le rhodium,⁴⁶ le palladium⁴⁷ ou le platine⁴⁸ ont été décrits dans la littérature pour catalyser l'échange H/D en phase homogène. Un exemple de catalyse par un complexe de platine sur le benzène est présenté sur la Figure 20.⁴⁸ La réaction est réalisée à 150°C en présence de RCO_2D permettant de deutérer les différentes positions du benzène.

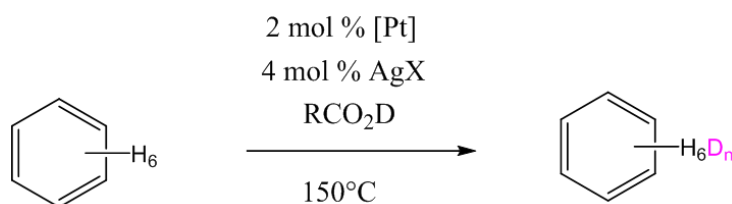


Figure 20: Deutération du benzène par un complexe de platine.

Concernant le palladium, récemment Yu *et al.* ont démontré l'efficacité de complexes de Pd (II) pour la deutération en position *ortho* de groupements directeurs (Figure 21).⁴⁷ En utilisant du Pd(OAc)₂ dans des conditions basiques et en présence de CD₃CO₂D, plusieurs substrats avec différents groupements fonctionnels ont pu être deutérés avec de bons rendements.

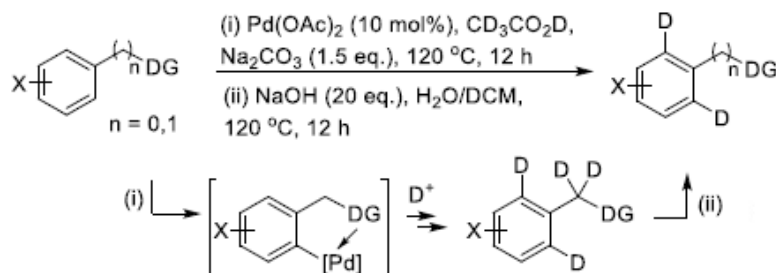


Figure 21: Deutération en position *ortho* de substrats aromatiques catalysée par un complexe de Pd.

De nombreux complexes métalliques se sont révélés efficaces pour catalyser les réactions d'échange H/D, néanmoins, les complexes d'Ir et de Ru restent les plus utilisés dans ce domaine. On a pu remarquer que la sélectivité des catalyseurs homogènes concernait souvent la position *ortho* de groupements directeurs. La catalyse homogène permet d'éviter des réactions secondaires indésirables comme l'hydrolyse ou l'épimérisation.

Néanmoins, ses limitations sont essentiellement la difficulté d'extraire le catalyseur ou de le recycler, ce qui représente au contraire l'avantage de la catalyse hétérogène. Nous allons maintenant voir les différentes réactivités et sélectivités que peuvent présenter les catalyseurs hétérogènes en échange H/D.

1-2-2-b- Catalyse hétérogène

En catalyse hétérogène, plusieurs systèmes ont également prouvé leur efficacité pour catalyser l'échange H/D. Parmi eux, les plus connus sont le palladium, le platine et le ruthénium, supportés sur charbon (Pd/C, Pt/C et Ru/C). L'un des avantages majeurs de la catalyse hétérogène est la possibilité d'extraire facilement le catalyseur et de le recycler.

En 2009, Derdeau *et al.* ont décrit la deutération de plusieurs composés aromatiques et d'hétérocycles en utilisant différents catalyseurs hétérogènes (Pd/C, RhCl₃ et Pt/C), dans D₂O (source de deutérium dans ce cas), et dans des conditions de micro-ondes à 150°C pendant 2 heures dans des tubes scellés.⁴⁹ Parmi les substrats étudiés, on cite les pyridines sur lesquelles l'échange H/D non sélectif a eu lieu sur différentes positions (Figure 22). Des composés à

intérêt biologique ont été étudiés dans ce travail, quelques exemples sont présentés en Figure 23 sur laquelle un échange H/D non sélectif est mis en évidence.

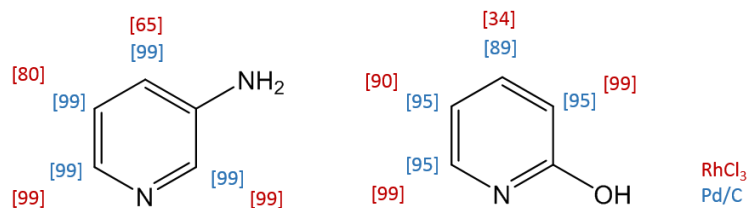


Figure 22: Echange H/D sur des pyridines catalysées par Pd/C vs RhCl₃.

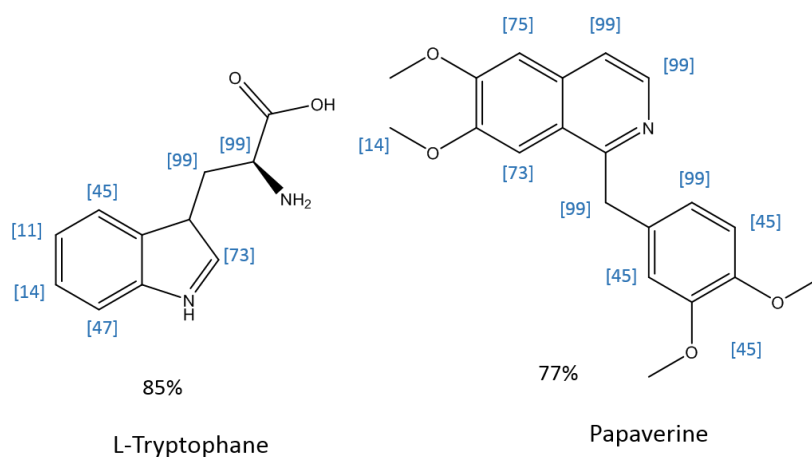


Figure 23: Deutérations du L-tryptophane et de la papavérine avec un mélange de Pt/C et Pd/C.

L'équipe de Sajiki a étudié l'échange H/D catalysé par Pd/C en présence de H₂ dans D₂O.⁵⁰ Elle a mis en évidence la deutération sélective de positions benzyliques de groupements phényles à 50°C (Figure 24). Il a été prouvé qu'une certaine quantité d'hydrogène permettait d'activer le catalyseur Pd/C et que le mécanisme passait par la formation de H-D. L'activation de surfaces métalliques des catalyseurs par l'hydrogène est bien connue depuis longtemps.⁵¹

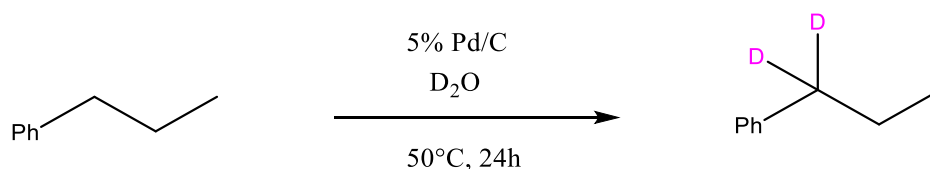


Figure 24 : Deutération en position benzylique catalysé par du Pd/C.

Le marquage isotopique sélectif de la L-phénylalanine sur la position β à 110°C catalysé par Pd/C–H₂/D₂O a montré de bons rendements sans racémisation. A 160°C, la position α est également deutérée (Figure 25) mais avec une racémisation dans ce cas. Néanmoins, la présence

de produits provenant de la réduction du cycle aromatique a été détectée lorsque la température de réaction dépassait les 80°C.

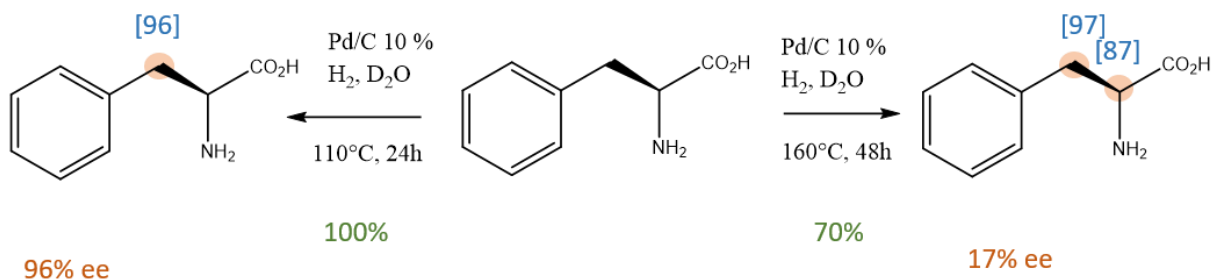


Figure 25 : Deutération de la L-phénylalanine catalysée par Pd/C–H₂/D₂O.

La réactivité du « rhodium black » a été testée sur divers substrats. L'équipe d'Alexakis *et al.* a mis en évidence une incorporation élevée de deutérium sur certains substrats comme la pyridine, et au contraire une incorporation faible sur la 2-phénylpyridine (Figure 26).⁵²

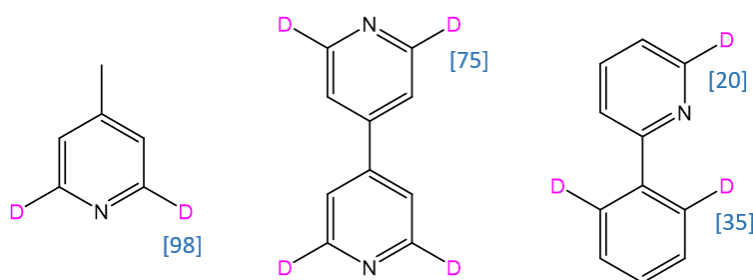
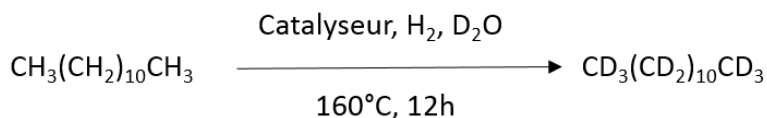


Figure 26: Deutération de composés azotés avec du Rh/C.

L'équipe de Sajiki a comparé la réactivité de différents catalyseurs hétérogènes Pd/C, Ru/C, Ir/C et Rh/C pour des réactions d'échange H/D sur des alcanes.⁵³ La meilleure réactivité a été attribuée au Rh/C (Tableau 1) avec lequel la deutération d'une variété d'alcane linéaires et cycliques a été réalisée. De bons rendements ont été obtenus. Les réactions ont été réalisées dans D₂O à 160°C et en présence de H₂.

Le Ru/C a été utilisé depuis longtemps pour catalyser l'échange H/D sur des dérivés de pyridines par exemple⁵⁴ ou plus récemment des alcools.⁵⁵ Néanmoins, les exemples exploitant la réactivité du Ru/C pour ce type de réaction restent limités. Le Ni a été également utilisé pour l'échange H/D en catalyse hétérogène et notamment pour les glucides avec le nickel de Raney.⁵⁶ Cependant le Pd/C reste de loin le catalyseur le plus utilisé pour les réactions d'échange H/D en catalyse hétérogène.



Catalyseur (10 wt %)	Incorporation de deutérium [%]		
	CD ₃	(CD ₂) ₁₀	CD ₃
Pd/C	57	61	57
Ru/C	12	14	12
Ir/C	45	34	45
Rh/C	80	81	80

Tableau 1 : Echange H/D sur le dodécane par des catalyseurs hétérogènes.

Dans ce chapitre, nous nous sommes intéressés particulièrement aux pyridines, à la phénylpyridine, aux alcanes et acides aminés car ces substrats ont fait l'objet de cette thèse. Pour résumer, l'échange H/D en catalyse homogène est plutôt sélectif sur des positions spécifiques, préférentiellement en position *ortho* des groupements directeurs. Néanmoins, extraire le catalyseur et le recycler reste l'un des inconvénients majeurs de la catalyse homogène. En catalyse hétérogène, l'échange H/D n'est pas vraiment sélectif avec l'incorporation de plusieurs atomes de deutérium dans la molécule. Il peut être sélectif dans certains cas, mais avec de faibles rendements. Il serait intéressant de trouver des catalyseurs avec les avantages de ces deux domaines de catalyse à la fois. Les nanoparticules sont considérées comme des catalyseurs à l'interface des catalyseurs homogènes et hétérogènes et peuvent avoir les avantages réunis des deux types de catalyse, représentant ainsi une méthode de choix pour l'échange H/D. Nous nous sommes intéressés principalement à ce type de catalyseurs au cours de cette thèse.

1- 3-Echange H/D catalysé par les nanoparticules

L'échange H/D catalysé par les nanoparticules (NPs) implique l'activation des liaisons D-D et C-H. Nous allons donc commencer par introduire la réactivité des NPs dans le clivage de ces deux liaisons avant d'enchaîner par l'échange isotopique H/D.

1-3-1-Activation C-H

L'activation C-H est devenu un axe de recherche majeur ces dernières années, vu son énorme potentiel pour la synthèse de molécules organiques importantes et la valorisation de simples molécules. De nos jours, le nombre de processus faisant intervenir l'activation C-H ne cesse d'augmenter. En effet, il s'agit de cliver une liaison C-H pour former une liaison C-X ou C-C, d'où l'appellation « fonctionnalisation de liaisons C-H ». Plusieurs mécanismes ont été décrits dans la littérature, catalysés généralement par des complexes métalliques de Ru, Rh, Pd, Ir ou le Pt.⁵⁷ La première activation C-H par addition oxydante revient à Joe Chatt en 1965, qui en utilisant un complexe de ruthénium $\text{Ru}(\text{dppe})_2$ a pu insérer l'atome de Ru dans une liaison C-H du naphthalène.⁵⁸ La réaction de Murai est l'une des réactions les plus connues impliquant une activation C-H.⁵⁹ Il s'agit de l'alkylation de cétones aromatiques via une activation C-H en position ortho catalysée par des complexes organométalliques de ruthénium (voir Figure 27).

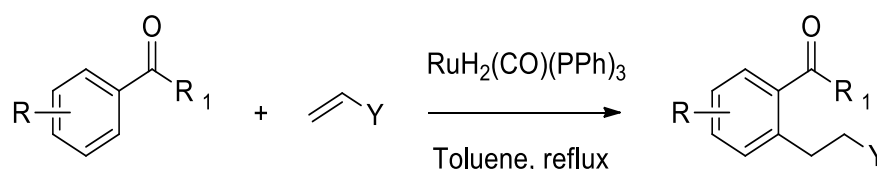


Figure 27 : Réaction de Murai catalysée par un complexe de Ru.

Dans le monde des nanoparticules, cet axe de recherche est plus récent. Plusieurs exemples illustrent l'activation C-H catalysée par des NPs.⁶⁰ Cependant, le mécanisme réactionnel et la nature des espèces actives ne sont pas toujours évidents. Dans certains cas, il a été observé que des espèces moléculaires provenant de la surface des NPs catalysaient les réactions en solution, ce qu'on appelle du « leaching ». Dans ce cas, on peut dire que les NPs représentent un réservoir pour ces espèces pouvant être des clusters métalliques ou simplement des atomes « nus » (voir Figure 28). Dans d'autres cas, il a été mis en évidence que les réactions avaient lieu à la surface des NPs.⁶¹

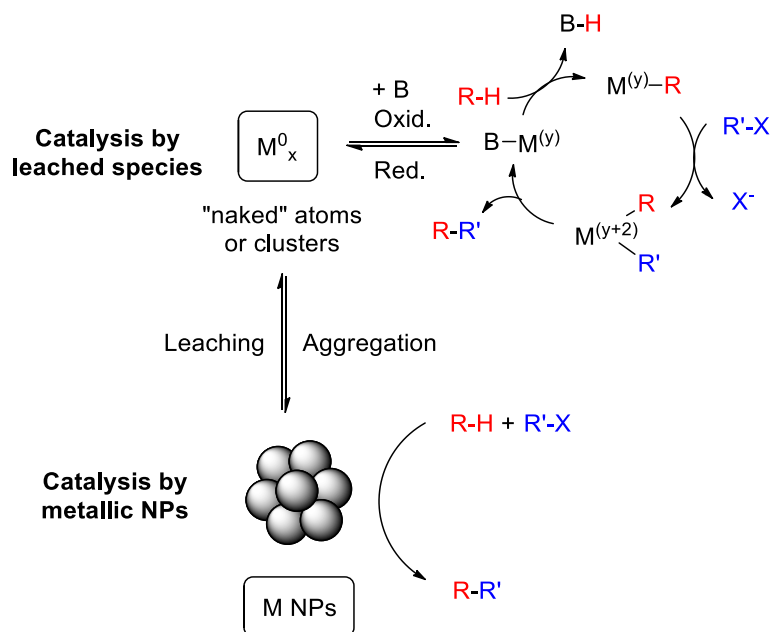


Figure 28: Activation C-H catalysée par des espèces actives provenant de la surface des NPs vs catalysée par les NPs métalliques.⁶¹

Le palladium est l'un des métaux les plus utilisés pour l'activation C-H grâce à ses propriétés électroniques et ses différents modes de coordination. Korwar *et al.* ont publié une étude concernant des NPs de Pd supportées sur des nanotubes de carbone à parois multiples pour la formation sélective de liaisons C-C, via l'activation C-H en présence de sels de diaryliodonium (Figure 29).⁶² Lors de ce travail, il a été mis en évidence la présence d'atomes de Pd(0) et Pd(II) à la surface des NPs prouvant que les espèces actives étaient les atomes de Pd(II). Des filtrations à chaud ont été réalisées pour prouver que la réaction était bien hétérogène.

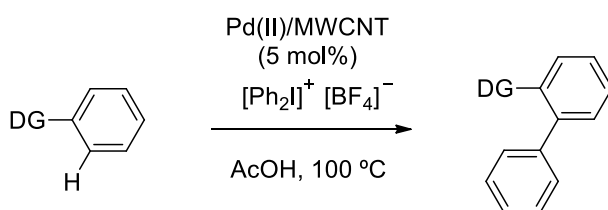


Figure 29: Activation C-H sélective catalysée par du Pd (II) provenant de la surface des NPs.

Un autre exemple est celui de Malmgren *et al.* où l'activation C-H d'indoles dans l'eau a été catalysée par des NPs de Pd supportées sur des mousses d'amines fonctionnalisées dans des conditions douces (Figure 30).⁶³ Au cours de cette étude, par le biais d'analyses ICP et de préparation d'espèces Pd^{II} supportées sur le même support qui étaient moins actives, il a été prouvé que les NPs étaient les espèces actives dans le processus d'arylation.

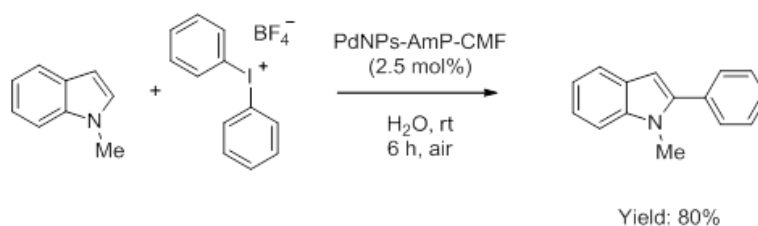


Figure 30: Arylation catalysée par des NPs de Pd dans l'équipe de Malmgren.

Cette partie nous a permis de valoriser l'efficacité des NPs pour l'activation C-H, nous allons nous intéresser dans ce qui suit à l'activation des liaisons H-H et D-D catalysée par les NPs.

1-3-2-Activation de liaisons H-H et D-D

L'étude de l'interaction de l'hydrogène avec les surfaces métalliques est très importante et a contribué à des développements majeurs dans le monde de la chimie organométallique. L'activation de la liaison dihydrogène a été découverte en catalyse hétérogène lorsque Sabatier a décrit l'hydrogénation de substrats insaturés, ce qui lui a permis de recevoir le prix Nobel en 1913.⁶⁴ Depuis, de très nombreux processus ont été développés en catalyse faisant intervenir l'activation de liaisons H-H. Les nanoparticules métalliques ont démontré à leur tour des performances catalytiques intéressantes pour l'activation des liaisons H-H donnant naissance à des hydrures de surface. Plusieurs exemples existent, parmi lesquels on cite les travaux réalisés au sein de notre groupe et plus particulièrement sur les nanoparticules de ruthénium. Le ruthénium est très connu pour catalyser l'activation H-H et est très utilisé pour catalyser les réactions d'hydrogénation.⁶⁵

Il est important de caractériser les hydrures à la surface des NPs. Néanmoins, il n'est pas facile de les analyser de manière simple et directe. En 2005, Pery *et al.* ont démontré la présence d'hydrures mobiles (Figure 31) à la surface de nanoparticules de Ru@HDA par le biais d'analyses RMN ¹H en phase gazeuse.⁶⁶ Les nanoparticules initialement traitées par du H₂ moléculaire sont restées sous vide pendant deux jours avant d'être analysées. Un spectre RMN ¹H a révélé la présence d'un pic à 0.77 ppm correspondant à l'eau externe en phase gazeuse. Par la suite les NPs ont été soumises à une atmosphère de deutérium (800 mbar à TA), un pic à 4.5 ppm a été détecté, typique du H₂ et majoritairement du HD. La présence de HD a donc été mise en évidence (Figure 32). Il a été déduit que l'H du HD provenait des hydrures présents à la surface des NPs.

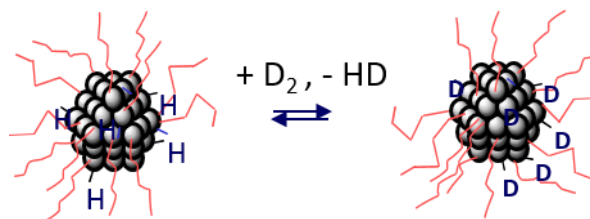


Figure 31 : Hydrures et deutériures à la surface des nanoparticules.

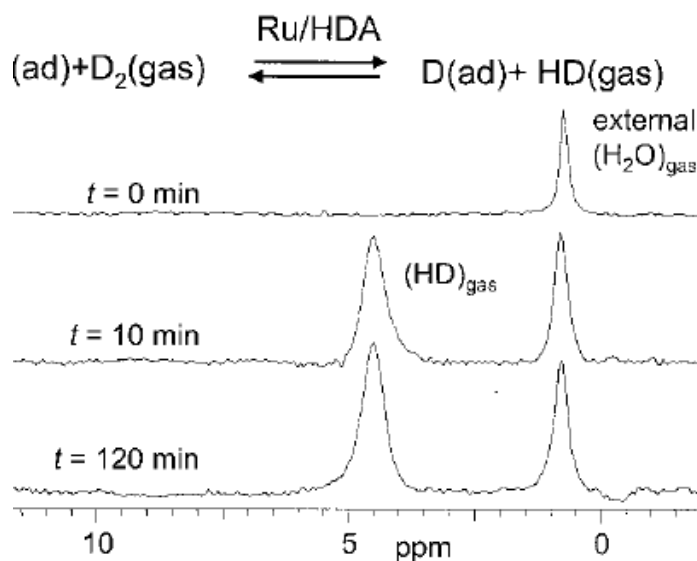


Figure 32 : Spectre RMN ^1H montrant la production de HD après exposition des nanoparticules de Ru@HDA sous D_2 .

L'incorporation de deutérium dans la HDA (hexadécylamine), ligand utilisé au cours de cette étude, a été également mise en évidence. Des mesures RMN en phase solide et liquide ont été réalisées à température ambiante et à 200 K. Les spectres obtenus montrent des pics fins attribués au Ru-D mobile et des pics larges aux liaisons C-D rigides (Figure 33). Cette étude représentait donc une des premières preuves de la viabilité des NPs de Ru pour à la fois l'activation H-H, D-D et C-H et la possibilité de deutérer les NPs par du D_2 .

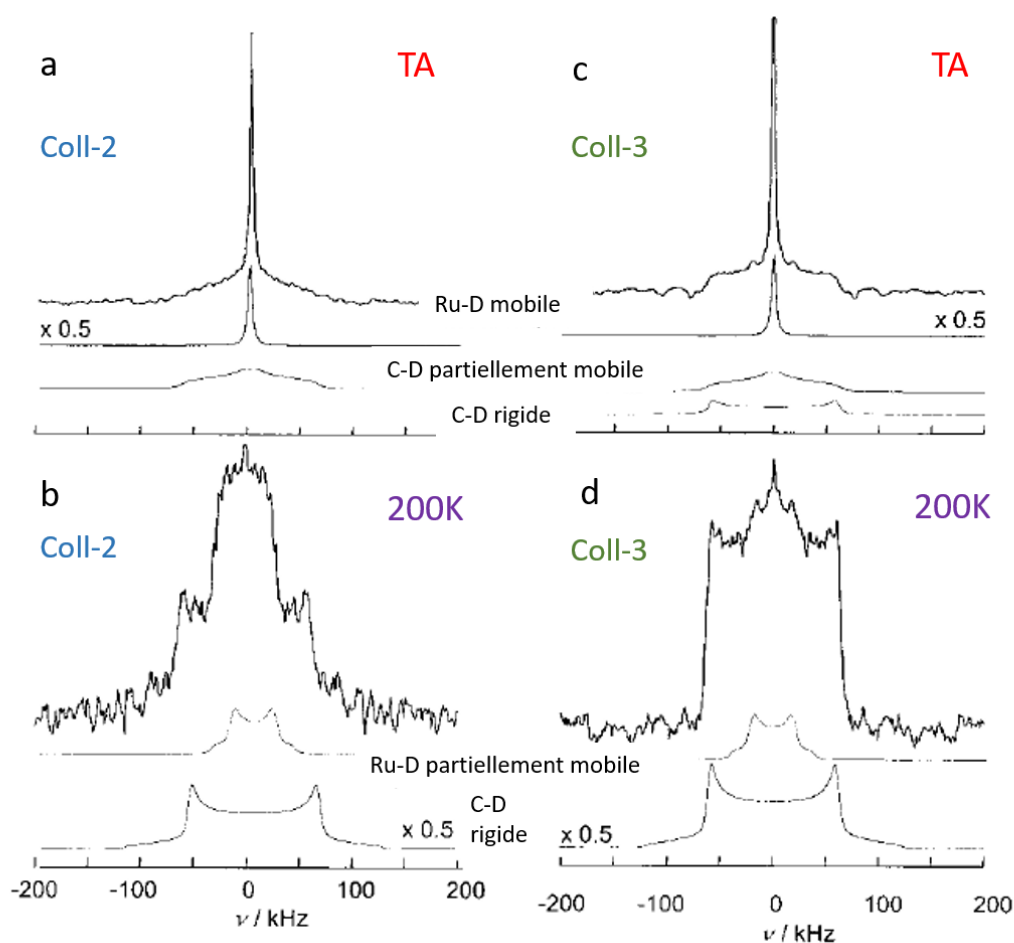


Figure 33 : Spectres RMN ^2H statiques en phase solide (47.5 MHz) des particules Ru@HDA après échange H/D réalisé à l'état solide (Coll-2) et en solution (Coll-3) mesurés à température ambiante (a-c) et à 200 K (b et d).

En 2008, la quantification des hydrures à la surface de nanoparticules de ruthénium stabilisées par du polyvinylpyrrolidone (PVP), de l'hexadécylamine (HDA) et du bis(diphénylphosphino)décane (dppd) a été réalisée par titration de produits de réactions d'hydrogénation d'oléfines (1-octène et le norbornène).⁶⁷ Connaissant le taux de conversion de la réaction et la taille des NPs, le nombre d'hydrures de surface par surface d'atome de Ru a pu être estimé à 1.3, 1.3 et 1.1 pour les NPs de Ru@PVP, Ru@HDA et Ru@dppd respectivement. La grande capacité d'adsorber des atomes d'hydrogène est liée à l'absence de ligands coordonnés à la surface ce qui se traduit par une augmentation du nombre de sites actifs. Des études se sont intéressées à la coordination de ces hydrures à la surface des NPs. Plusieurs modes de coordination des hydrures à la surface des NPs de Ru ont été mises en relief : terminal, pontant ou interstitiel (Figure 34).⁶⁸ Par la suite, ces modes de coordination ont été également attribués aux liaisons du deutérium avec le Ru à savoir Ru-D et Ru-D₂ pour les modes

terminaux, Ru₂-D et Ru₃-D pour les modes de coordination pontants et Ru₆-D pour un mode de coordination interstitiel.⁶⁹ L'échange entre l'hydrogène et le deutérium à la surface des NPs (Figure 35) a été étudié par Limbach *et al.* mettant en évidence un équilibre qui s'établit par la formation de HD.

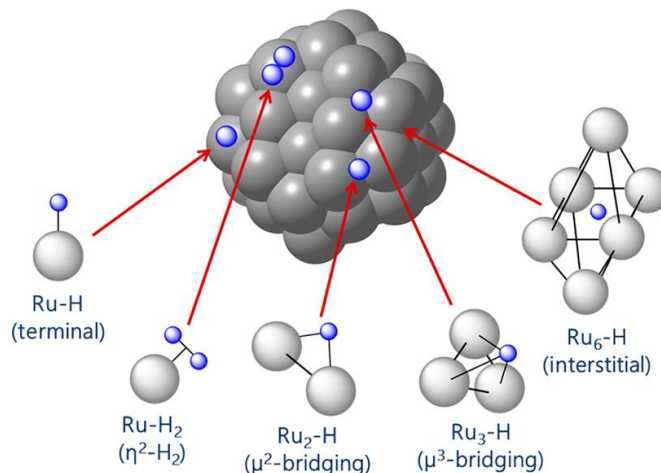


Figure 34 : Différents modes de coordination des hydrures à la surface du Ru.

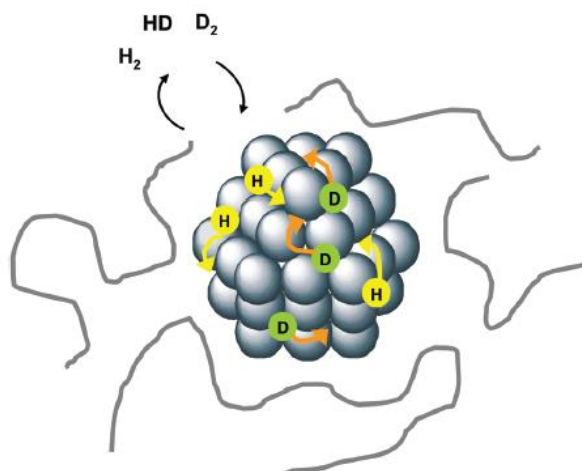


Figure 35 : Echange en phase gazeuse à la surface des NPs.

Pour comprendre le mécanisme d'adsorption des hydrures et deutérures à la surface des NPs, Linbach *et al.* ont comparé deux mécanismes possibles : un échange associatif vs. un échange dissociatif (Figure 36).⁷⁰ L'échange dissociatif consiste en l'adsorption dissociative, la diffusion sur la surface et la désorption associative, ayant lieu à des basses températures et des basses pressions. L'échange associatif consiste en une adsorption associative, puis en un transfert d'hydrures et en une désorption associative. Lors de cette étude, les auteurs ont observé

la formation de H-D au début de la réaction en utilisant des NPs de Ru@PVP et Ru@HDA. Cela est en accord avec un mécanisme d'échange associatif.

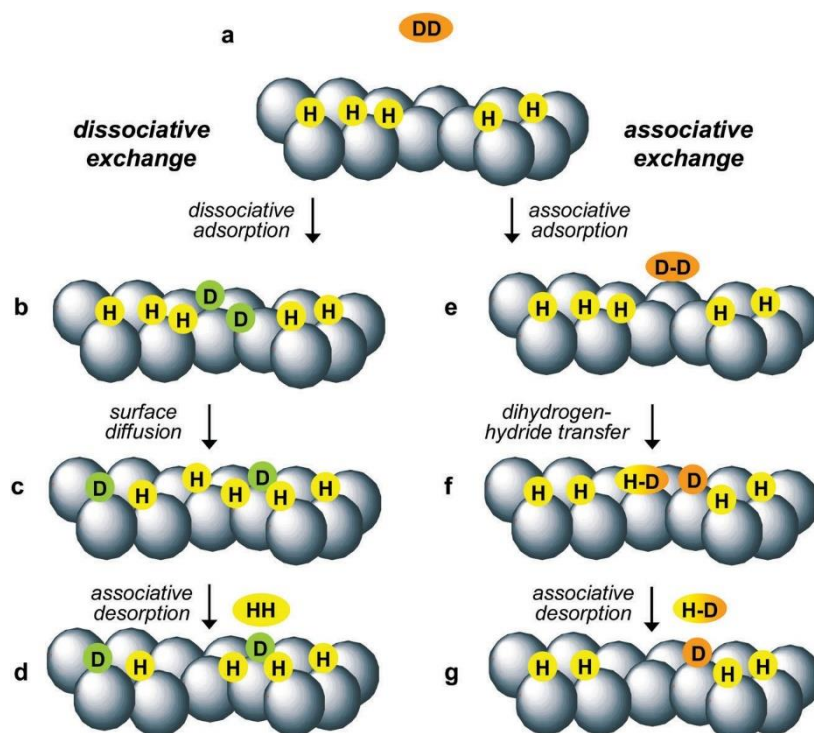


Figure 36 : Différents mécanismes proposés lors du contact du D_2 gaz avec la surface de Ru.

Des études ont été réalisées sur des NPs de Ru supportées prouvant que la coordination du H_2 est étroitement liée à la taille des NPs. Comme exemple, on peut citer les travaux de Fernandez *et al.* publiés en 2016 sur l'adsorption du H_2 et leur mobilité sur des NPs de Ru/ γ - Al_2O_3 .⁷¹ Les auteurs ont prouvé que lorsque la taille des NPs de Ru était plus grande (environ 10 nm), les hydrures adsorbés étaient très mobiles et se trouvaient principalement sur la surface de Al_2O_3 . Au contraire, dans le cas de petites NPs de Ru (~3 nm), les hydrures adsorbés étaient fortement coordonnés avec une faible diffusion sur le support.

Nous avons vu dans cette partie la capacité des NPs et spécialement de celles de Ru à activer les liaisons H-H, D-D et C-H. Nous allons voir maintenant le potentiel des NPs pour l'échange H/D.

1-3-3- Echange H/D via l'activation C-H

Les réactions catalysées par les NPs métalliques en solution peuvent être considérées à l'interface de la catalyse homogène et hétérogène. La multitude des exemples des NPs catalysant des réactions d'activation C-H, H-H et D-D nous mène à nous pencher sur l'échange H-D catalysée par les NPs via l'activation C-H (Figure 37).

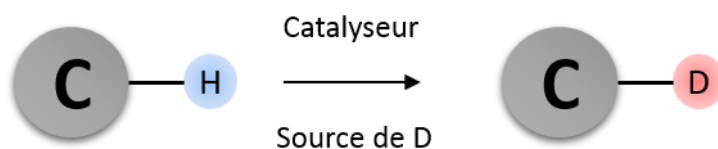


Figure 37 : Echange H/D via l'activation C-H.

Le premier exemple d'échange H/D catalysé par des NPs métalliques a été décrit par Ott *et al.* en 2005.⁷² Dans ce travail, des NPs d'Ir ayant une taille de 2.1 ± 0.6 nm ont été obtenues dans des liquides ioniques. Ces NPs ont catalysé l'échange H-D sur le 1-butyl-3-méthylimidazolium, non seulement sur le carbène de l'imidazolium, mais également sur la chaîne alkyle (Figure 38). Le pourcentage de deutération élevé sur la position 2 du cycle a été expliqué par la coordination du carbène à la surface des NPs.

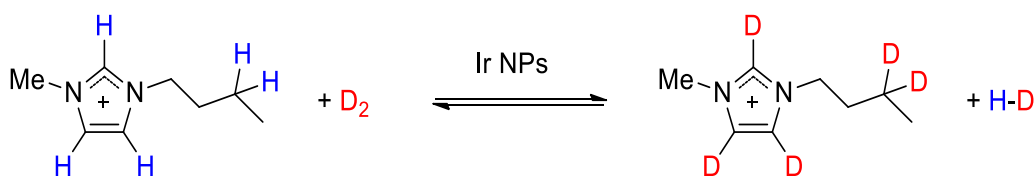
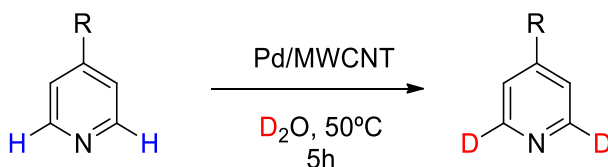


Figure 38 : Echange H/D sur le 1-butyl-3-méthylimidazolium par des NPs d'Ir.

En 2008, Sullivan *et al.* ont décrit l'utilisation de NPs de Pd ayant une taille de 3.4 nm, immobilisées sur des nanotubes de carbone (MWCNTs), pour catalyser des échanges H-D en milieu aqueux. Les réactions ont été réalisées à 50°C sur des substrats aromatiques comme la 4-diméthylaminopyridine (DMAP) ou la 4-aminopyridine, avec une sélectivité sur la position α de l'azote. Au contraire pour la 4-hydroxypyridine, la sélectivité sur la position β était favorisée (voir Tableau 2). Cela est dû aux différents modes de coordination entre le substrat et les nanoparticules.⁷³



Substrat	Échange en α (%)	Échange en β (%)
4-diméthylaminopyridine (DMAP)	87	13
4-aminopyridine	76	17
4-hydroxypyridine	6	34

Tableau 2 : Résultats de l'échange H/D catalysé par les NPs de Pd /MWCNTs.

Un intérêt particulier a été dédié aux NPs de Ru et leurs interactions avec les hydrures et deutères à la surface des NPs comme expliqué précédemment. Leur réactivité a été par la suite explorée en échange H/D. En 2014, Pieters *et al.* en collaboration avec notre équipe, ont mis en évidence l'efficacité des NPs de Ru pour la deutération sélective de composés azotés ayant un intérêt biologique.⁷⁴ Les NPs de Ru étaient stabilisées par du polyvinylpyrrolidone (Ru@PVP) et avaient une taille moyenne de 1.1 nm. Elles ont été obtenues par décomposition de Ru(COD)(COT) (*COD* = 1,5-cyclooctadiène, *COT* = 1,3,5 cyclooctatriène) sous atmosphère d'hydrogène et en présence du polymère qui va permettre une stabilisation stérique des NPs. Pyridines, quinolones, indoles et amines ont été marqués régiosélectivement en positions α des azotes avec des pourcentages d'incorporation de deutérium élevés (Figure 39) dans des conditions douces (55°C ou à température ambiante, avec 1-2 bars de deuterium gaz et 3 % molaire de Ru).

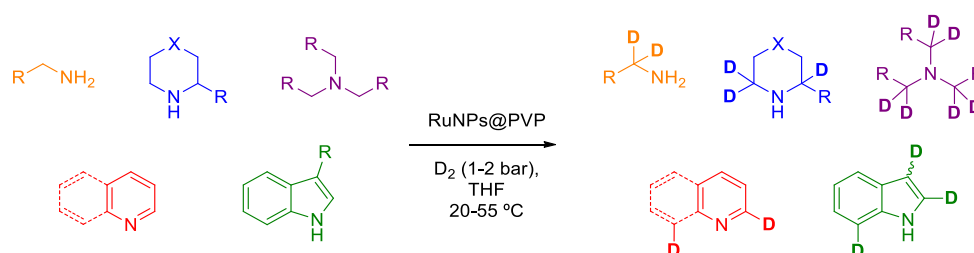


Figure 39 : Deutération sélective de composés azotés par des NPs de Ru@PVP.

Huit molécules d'intérêt biologique contenant au moins un azote ont été marquées avec différentes régiosélectivités (3 exemples sont donnés en Figure 40). Cela a été expliqué d'une part par les différents modes de coordination et d'autre part par l'accessibilité des différentes positions. Par exemple, pour la nicotine (Figure 40, composé a) et l'anabesine (Figure 40,

composé b) contenant des amines aliphatiques secondaires et des pyridines, les positions α de l'azote du cycle aromatique sont deutérées préférentiellement. Ceci prouve que l'azote du cycle aromatique a une plus grande affinité pour la surface de Ru que l'azote de la pipéridine ou de la pyrrolidine.

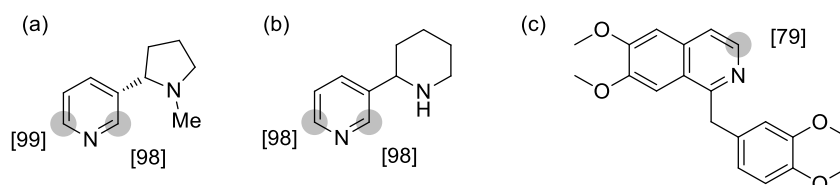


Figure 40 : Deutération de composés biologiques par des NPs de Ru@PVP.

En 2015, les auteurs ont étendu ce travail en mettant en relief un échange H/D énantiosélectif sur des amines chirales avec les mêmes catalyseurs Ru@PVP.⁷⁵ Des rendements intéressants ont été obtenus sur les positions α de l'azote de molécules biologiques à 55°C et en utilisant 2 bars de D₂. La rétention de la configuration a été observée sur des amino-acides et peptides (*Figure 41*). Néanmoins, une deutération plus faible a été mise en évidence lorsque le substrat contenait trois sites de coordination (amines, acides carboxyliques et cycles aromatiques). Cet effet a été attribué à un mode de coordination tridentate du substrat à la surface des nanoparticules, qui pourrait diminuer la flexibilité de la molécule empêchant ainsi le processus de deuteration d'avoir lieu.

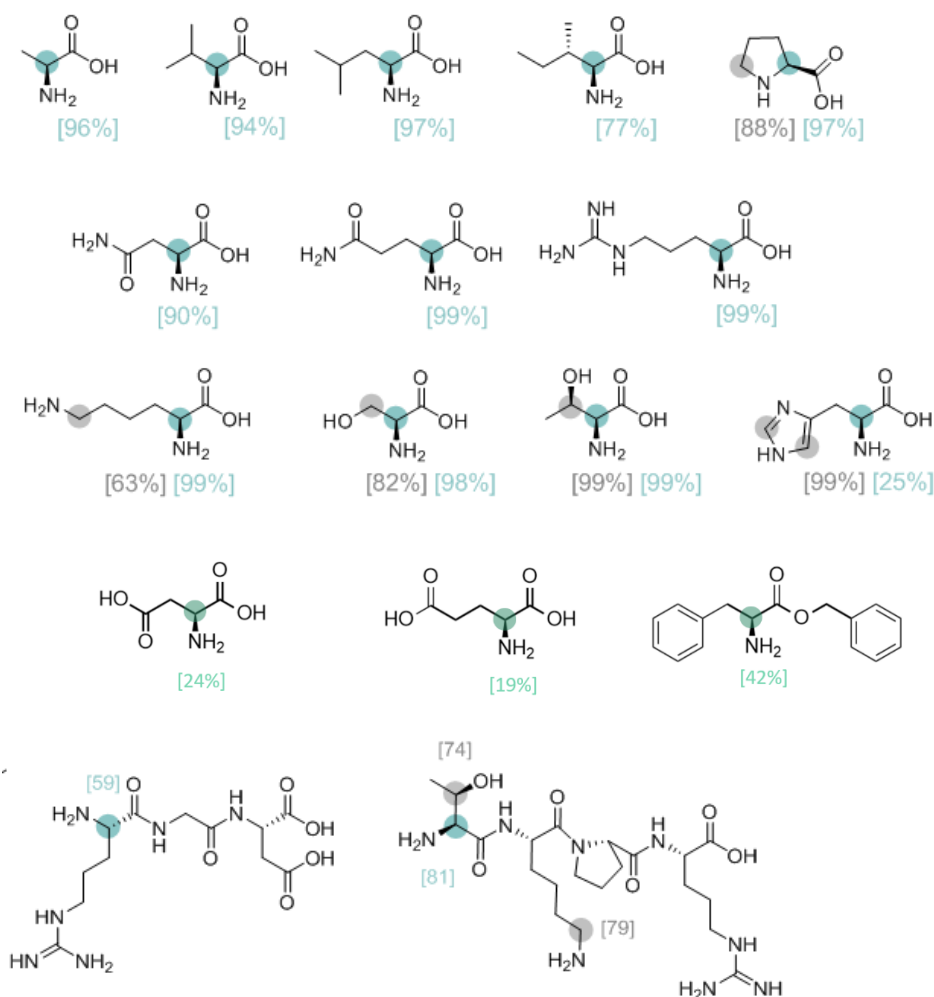


Figure 41 : Echanges H/D énantiospécifique sur des amines chirales par des NPs de Ru@PVP.

Le mécanisme de la réaction a été étudié par des calculs DFT. La première étape de la réaction consiste en la coordination du substrat avec l'azote, suivie par la rotation de l'amine orientant la liaison C-H vers la surface de Ru. Ensuite, l'activation C-H a lieu à la surface des NPs sur la position α du substrat formant un intermédiaire cyclique à 4 membres. Enfin, l'échange H-D a lieu suivi par une élimination réductrice et la décoordination du substrat donnant naissance au produit deutéré (voir Figure 42).

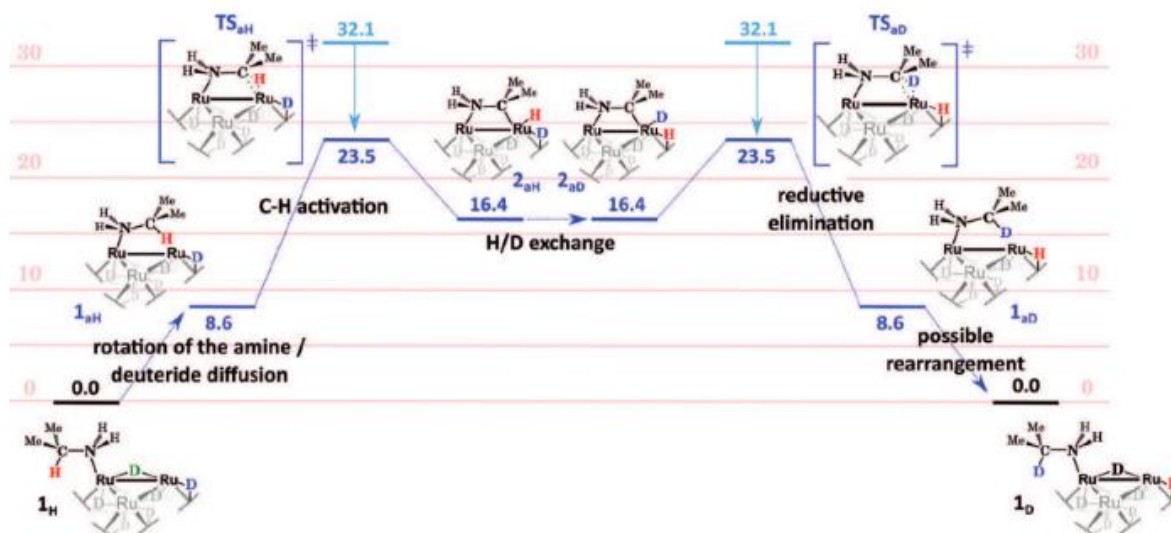


Figure 42 : Mécanisme de la réaction d'échange H/D proposé sur des substrats azotés avec les NPs de Ru@PVP.

Les NPs de Ru peuvent également catalyser des réactions d'échange H/D sur des molécules ne contenant pas d'azote. Bresco-Femenia *et al.* ont étudié la deutération de composés phosphorés par des NPs de Ru@PVP et plus précisément sur trois différents composés : la triphénylphosphine, l'oxyde de triphénylphosphine et le triphénylphosphite.⁷⁶ Dans le cas de la triphénylphosphine, une deutération sélective sur la position *ortho* du cycle aromatique a été observée avec une incorporation de 1 à 6 atomes de deutérium selon la durée de la réaction sans détection de produits provenant de la réduction des cycles aromatiques (Figure 43). Concernant l'oxyde de triphénylphosphine, une incorporation de deutérium a été observée dans les mêmes conditions mais avec une réduction des cycles aromatiques même à basse température. Cela peut être expliqué par une coordination π du substrat par le cycle aromatique sur la surface des NPs (Figure 44). Enfin, aucune réactivité n'a pu être observée dans le cas du triphénylphosphite dans les mêmes conditions de réaction. En effet, la présence d'O augmente la distance entre la surface des nanoparticules et le cycle aromatique ce qui défavorise l'échange H/D.

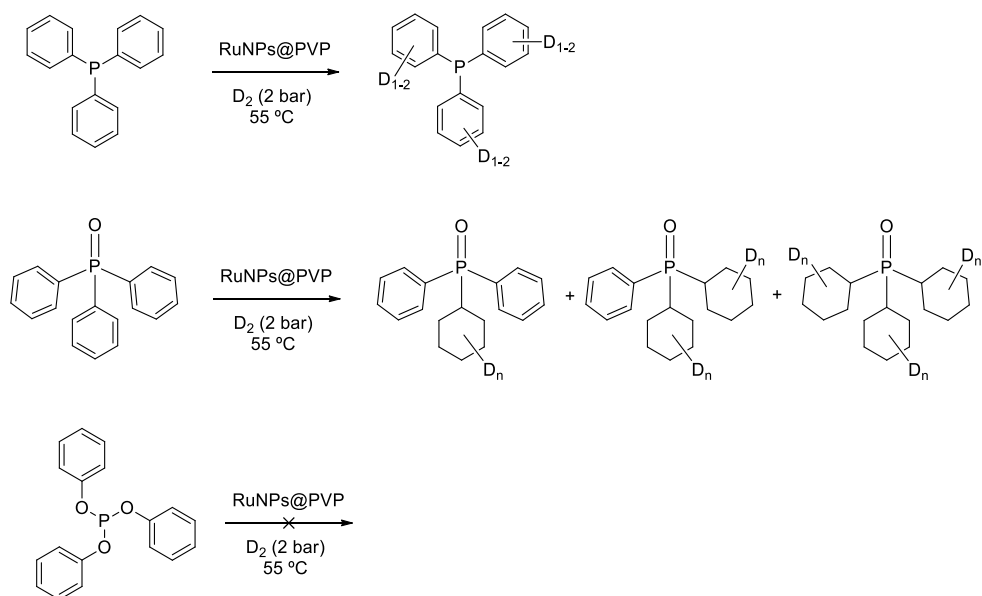


Figure 43 : Réactions d'échange H/D sur des composés phosphorés catalysées par des NPs de Ru@PVP.

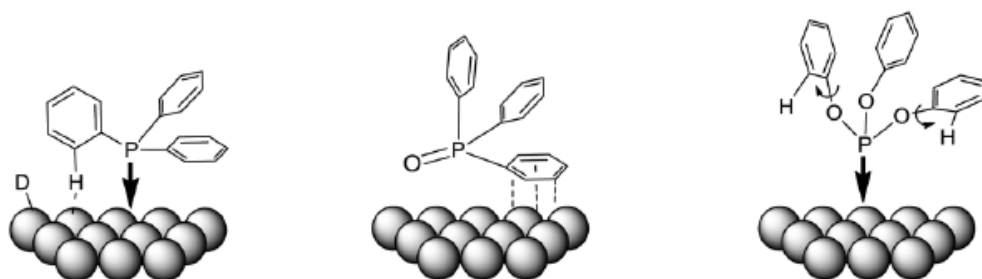
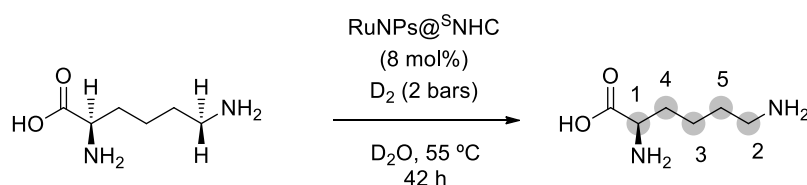


Figure 44 : Modes de coordination proposés pour les différents substrats phosphorés sur la surface des NPs de Ru.

En 2016, Bathia *et al.* ont étudié l'échange H/D via électro catalyse utilisant des NPs de Ru supportées sur charbon actif (Ru/ACC).⁷⁷ Cette méthode utilisant du D_2O avec une alimentation en courant, a permis la deutération d'amines et d'alcools. L'anode en platine joue le rôle de contre électrode et la réaction a lieu sur la cathode constituée de NPs de Ru/ACC. Une meilleure incorporation de deutérium a pu être observée en position α du groupement directeur dans le cas des alcools que dans celui des amines. Un mécanisme similaire à celui proposé par Taglang *et al.* a été présenté.

Les ligands NHCs ont reçu beaucoup d'attention ces dernières années pour stabiliser les NPs (ceci fera l'objet de la partie 2-3-2 de ce chapitre). L'un des avantages des NHCs est que l'on peut jouer sur les substituants et moduler ainsi leur solubilité. Des NPs de Ru ont été synthétisées au sein de notre équipe par Martínez-Prieto *et al.* en 2017.⁷⁸ Elles étaient stabilisées par des ligands NHCs hydrosolubles grâce à un groupement sulfonate. Ces NPs ont catalysé un échange H/D sélectif sur la L-lysine à différents pH (Tableau 3). Au pH obtenu lors de la préparation d'une solution de L-lysine à 11 g.L⁻¹, correspondant aux conditions expérimentales utilisées, sans ajout de base ni d'acide (10.4), deux positions sont sélectivement deutérées (1 et 2) avec peu de deutération sur la position 3 (12.5%) alors qu'à des pH acides, le rendement de la réaction diminue avec quasiment aucune réactivité à un pH de 2.2. Cela est dû probablement au fait que dans ces conditions, les groupements NH₂ sont protonés, ce qui défavorise la coordination à la surface des NPs (Figure 45). Au contraire, à des pH basiques (13.4), une incorporation de deutérium plus élevée est observée. Cela est favorisé par la coordination des deux groupements amines à la surface des NPs et induit ainsi à une deutération quasiment complète des positions 1, 2 et 3 (99%, 98.5% et 89.5% respectivement). La coordination du substrat à la surface des NPs a été démontrée par une étude RMN en utilisant la méthode CSP (chemical shift perturbation).



pH	1 (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)	5 (%)
2.2	6	2	-	-	-
6.9	95	70	-	-	-
8.4	97	92	-	-	-
10.4	99	98,5	12,5	-	-
11.0	99	98,5	45	-	-
13.2	99	98,5	89,5	10	-
13.8	76	98	31,5	-	-

Tableau 3 : Résultats de l'échange H/D sur la L-lysine catalysé par des NPs de Ru@NHCs en fonction du pH du milieu.

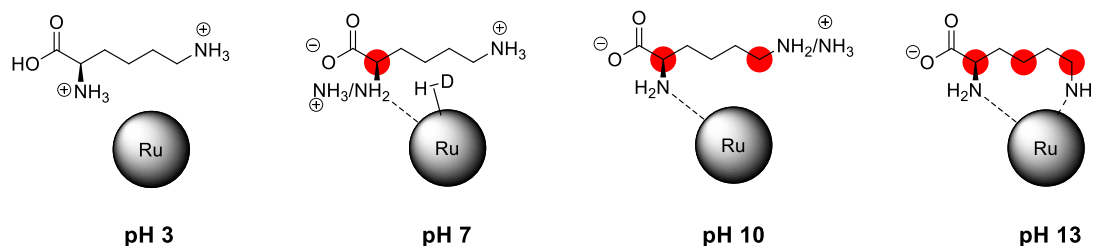


Figure 45 : Modes de coordination de la L-lysine sur la surface des NPs de Ru en fonction du pH.

Les NPs de Ru sont de bons candidats pour catalyser l'échange H-D sur une variété de molécules organiques dans des conditions douces. De plus, en jouant sur les groupements fonctionnels des ligands, nous avons la possibilité de moduler leur réactivité, sélectivité et solubilité.

2-Synthèse de nanoparticules métalliques

Nous avons vu l'importance des nanoparticules en catalyse, et plus spécifiquement pour les réactions d'échange H/D. Nous allons voir dans cette partie, les différentes méthodes de synthèse des nanoparticules et plus particulièrement la méthode par décomposition de précurseurs organométalliques, utilisée dans le cadre de cette thèse.

2-1- Généralité sur les méthodes de synthèse

La synthèse de nanoparticules métalliques est classifiée en deux grandes catégories: l'approche ascendante (bottom-up) et l'approche descendante (top-down).⁷⁹

- La méthode de synthèse « top-down » consiste à fractionner un matériau massif pour former des espèces de taille nanométrique (Figure 46). Néanmoins, la difficulté de cette approche est de contrôler la taille des nanoparticules obtenues.

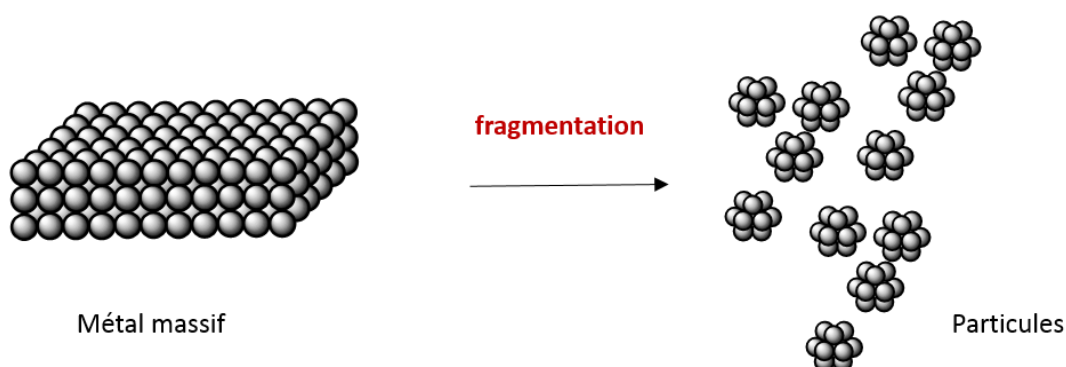


Figure 46 : Représentation de la méthode de synthèse des NPs « top-down ».

La méthode de synthèse « bottom-up » fait appel à des phénomènes physicochimiques permettant la synthèse de nanoparticules métalliques via un processus de nucléation et de croissance à partir d'atomes métalliques (Figure 47). Cette méthode permet d'avoir moins de défauts et une surface chimique plus homogène au niveau des particules. Dans la suite, nous nous focaliserons sur la synthèse de NPs suivant la méthode « bottom up » qui permet d'avoir le contrôle sur la synthèse.

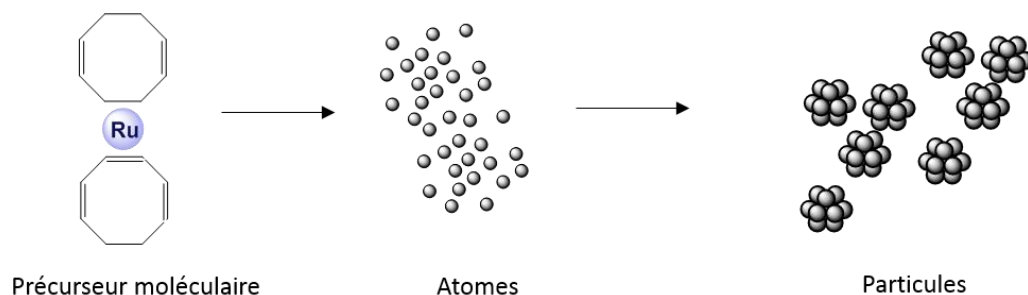


Figure 47 : Représentation de la méthode de synthèse des NPs « bottom-up ».

Il existe plusieurs méthodes de synthèse de nanoparticules dont on cite principalement :

2-1-1-Thermo décomposition

Cette méthode repose sur la décomposition à des températures élevées de précurseurs thermosensibles. On cite comme exemple, la synthèse de NPs de Ni à partir de Ni(acac)₂ et en présence d'oleylamine. Après agitation du mélange réactionnel pendant 20 min à température ambiante, il est chauffé à 130°C pendant 20 min puis à 215-285°C pendant 30 min. Après lavage à l'éthanol, les NPs obtenues ont une taille entre 10 et 50 nm.⁸⁰ Cette méthode permet donc d'obtenir une large distribution de taille des NPs de Ni.

2-1-2-Décomposition assistée par ultrasons

Cette technique repose sur l'utilisation des ultra-sons en tant que source d'énergie permettant la génération de cavités qui grossissent jusqu'à explosion. Elle entraîne ainsi la formation de points chauds atteignant des températures et pressions très élevées. Des NPs de Ru, de Pt et de RuPt supportées sur des nanotubes de carbone ont été obtenues avec cette méthode par Zhou *et al.*⁸¹ La synthèse a lieu à partir de RuCl₃ et K₂PtCl₄ en présence du complexe de morpholine borane en tant que réducteur. Les NPs de Ru, de Pt et RuPt avaient respectivement une taille de 3.1 ± 0.7 nm, 5.8 ± 1.0 nm et 1.9 ± 0.33 nm.

2-1-3-Réduction de sels métalliques

Certaines synthèses se basent sur la réduction de sels métalliques en présence d'agents réducteurs. En 2013, Kusada *et al.* ont décrit la synthèse de NPs de Ru à partir de $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ et en présence de PVP en tant qu'agent stabilisant et d'éthylène glycol (EG) en tant qu'agent réducteur et solvant à la fois.⁸² La taille des NPs obtenues variait de 2.2 à 5 nm en fonction des quantités d'agent réducteur et d'agent stabilisant utilisées. Le mélange réactionnel était chauffé à 200°C pendant 3 h. Dans cette même étude, il a été montré que la phase cristalline des NPs de Ru pouvait être modifiée de hcp à fcc en utilisant du $\text{Ru}(\text{acac})_3$ comme précurseur métallique et du triéthylèneglycol en tant qu'agent réducteur.

2-1-4-Décomposition de précurseurs organométalliques

Le principe de cette méthode consiste en la décomposition de précurseurs organométalliques qui contiennent au moins un atome métallique généralement électriquement neutre et pouvant perdre leurs ligands organiques dans des conditions douces en présence d'un gaz réducteur (CO , H_2) et d'agents stabilisants (ligands, polymères, ...). Ce type de synthèse permet l'obtention de nanoparticules mono disperses. Cette méthode a été choisie pour la synthèse de NPs métalliques dans le cadre de ce projet de thèse afin de contrôler leur taille, leur surface spécifique et donc leur réactivité. Dans notre équipe, un grand intérêt a été dédié aux NPs de Ru, vu leurs performances catalytiques. Ainsi, des NPs de Ru stabilisées par un polymère, le PVP (polyvinylpyrrolidone), ont été synthétisées par décomposition d'un précurseur de Ru : le $\text{Ru}(\text{COD})(\text{COT})$ (COD = cyclo octadiène, COT = cyclo octatriène) sous atmosphère réductrice d' H_2 (3 bars), dans le THF et à température ambiante (Figure 48).⁸³ Une solution marron est obtenue après la réaction. Les NPs sont récupérées par un lavage au pentane qui permet leur décantation. Les nanoparticules ont été caractérisées par MET, HRTEM et WAXS. Les NPs synthétisées ont une taille de l'ordre de 1,1 nm de diamètre (Figure 49) avec une structure cristalline hcp. La réaction sous atmosphère d'hydrogène permet de réduire les alcènes et donc d'obtenir le cyclooctane inerte vis-à-vis de la surface métallique, et qui peut facilement être évaporé sous vide.

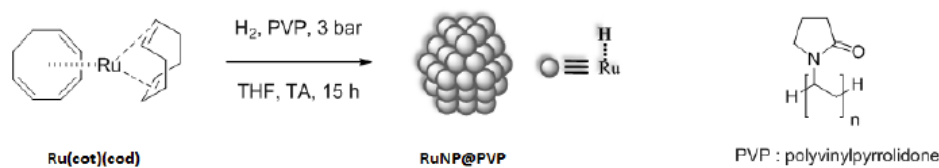


Figure 48: Synthèse de NPs de Ru@PVP par décomposition de précurseur organométallique sous H_2 .

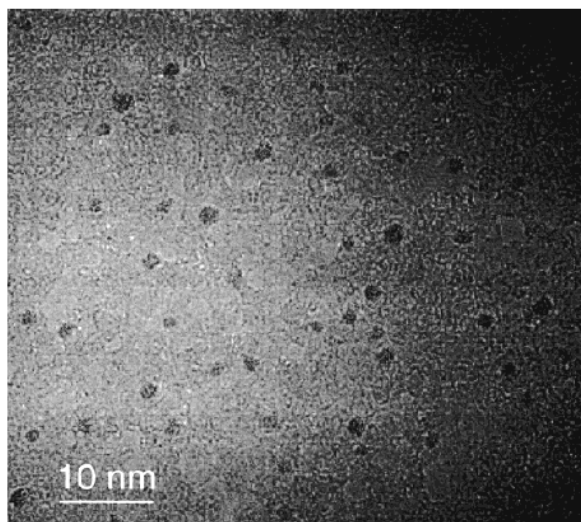


Figure 49: NPs de Ru@PVP synthétisées par voie organométallique sous atmosphère d' H_2 .

2-2- Etapes de nucléation et croissance

Les mécanismes de nucléation/croissance reposent principalement sur la décomposition et/ou la réduction des précurseurs lors d'une première étape permettant la libération d'atomes métalliques puis sur la formation de nucléi : étape de nucléation ayant lieu lorsque la concentration des atomes métalliques libérés est élevée. Cette étape se termine lorsque la concentration des atomes métalliques atteint un certain seuil critique. Enfin une étape de croissance a lieu consistant soit en l'addition progressive d'atomes (croissance homogène) sur les nucléi soit en la coalescence entre nucléi. Cette étape est limitée par la diffusion des atomes ou des nucléi dans la solution. Ainsi une décomposition rapide du précurseur favoriserait la nucléation ce qui permettrait d'avoir une population mono disperses, au contraire une décomposition lente favoriserait la croissance.⁸⁴ Le modèle de LaMer met en évidence les étapes distinctes impliquées pour la formation des NPs en fonction de la concentration du soluté et du temps⁸⁵. Un exemple de synthèse de NPs de Cu_2O illustré par le modèle de LaMer est représenté sur la Figure 50. Il est important de noter que ces étapes de nucléation et croissance peuvent être affectées par le type de stabilisation de NPs utilisé. En effet, les stabilisants peuvent orienter la croissance des NPs en s'adsorbant sur des phases cristallines par exemple. Le choix de l'agent stabilisant est donc très important vis-à-vis des applications et des caractéristiques de ces NPs.⁸⁶

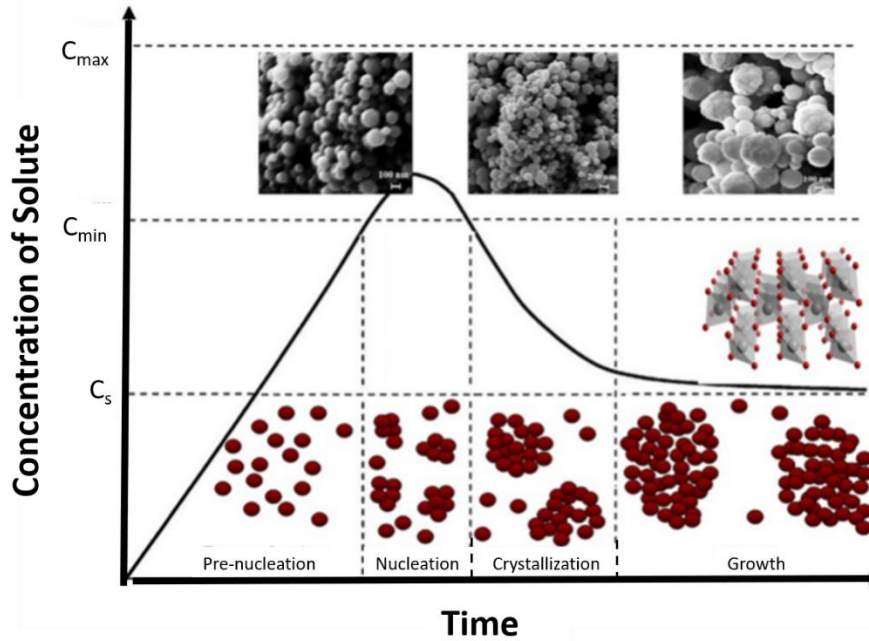


Figure 50 : Diagramme de LaMer proposé pour la synthèse de NPs de Cu_2O .⁸⁷

2-3-Stabilisation des nanoparticules

Afin d'éviter l'agglomération des NPs et de former le métal massif, il est nécessaire d'utiliser un agent stabilisant. Il existe plusieurs types de stabilisation de nanoparticules qu'on peut classer principalement en trois catégories à savoir : la stabilisation électrostatique, stérique ou par des ligands.

2-3-1- Modes de stabilisation des NPs

2-3-1-a-La stabilisation électrostatique

La stabilisation électrostatique consiste en l'adsorption d'anions et de cations à la surface des particules formant une double couche ionique autour de celles-ci (Figure 51). Il se crée ainsi une répulsion coulombienne entre les particules métalliques. La répulsion électrostatique empêche l'agglomération des particules si le potentiel électrique associé est suffisamment grand. La stabilité des particules en solution ainsi résulte d'un équilibre entre les forces attractives de Van der Waals et les forces électrostatiques répulsives.

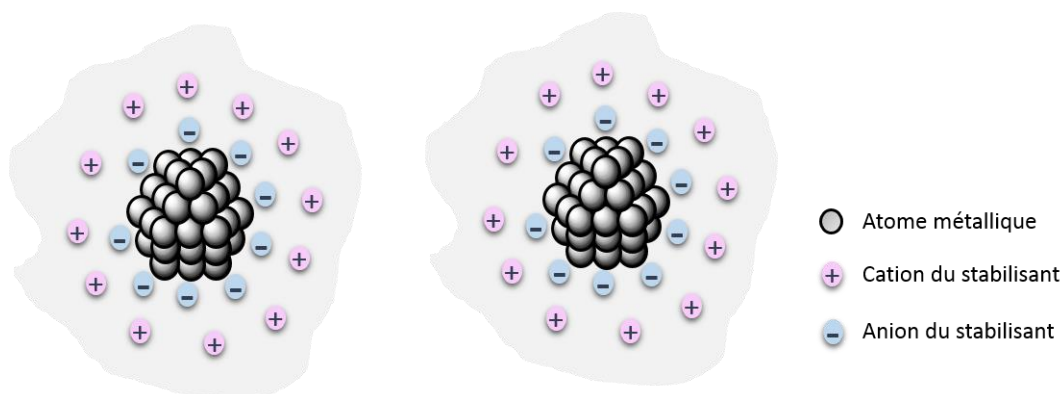


Figure 51 : Représentation de la stabilisation électrostatique des NPs.

2-3-1-b-La stabilisation stérique

La stabilisation stérique consiste en la formation d'une couche protectrice à la surface des particules induite par l'adsorption de macromolécules, comme les polymères (Figure 51). La barrière stérique formée empêche l'agglomération des particules et permet leur dispersion. Les polymères couramment employés sont le poly(vinylpyrrolidone), le poly(vinylalcool) et le poly(vinyléther).

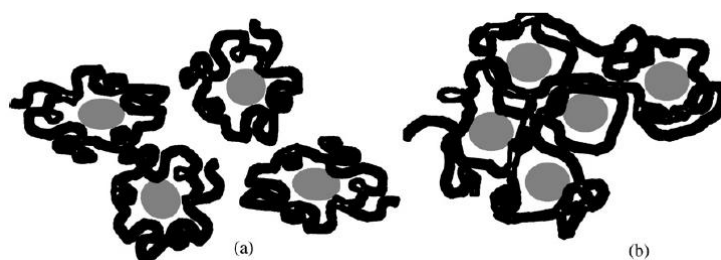


Figure 52: Stabilisation stérique des particules.⁸⁸

2-3-1-c- Par des ligands organiques

La stabilisation des NPs métalliques peut être réalisée par l'intermédiaire de ligands organiques grâce à leurs propriétés de coordination vis-à-vis des métaux. Les ligands couramment employés sont les amines, les acides, les phosphines, les thiols, et plus récemment les carbènes, contenant au moins un atome d'azote, d'oxygène, de phosphore, de soufre, ou de carbone carbénique, permettant la coordination à la surface métallique.⁸⁶ Le choix du ligand dépend principalement de l'application pour laquelle les particules sont destinées (plasmonique, catalyse, magnétisme, ...).⁸⁹ En effet, en catalyse, la réactivité des NPs peut être modulée par le changement de groupements fonctionnels au niveau des ligands.⁹⁰ La forme des

nanoparticules dépend aussi des ligands utilisés lors de la synthèse. Nous nous sommes intéressés spécialement à l'utilisation des carbènes pour stabiliser les NPs lors de cette thèse.

2-3-2- Les carbènes N- hétérocycliques NHCs

2-3-2-a-Généralités sur les NHCs

Les carbènes sont des composés neutres contenant un carbone divalent. Ce sont des entités qui sont généralement très réactives et instables. Les « NHCs » sont des molécules cycliques contenant un carbène et au moins un azote dans leur structure.⁹¹ Ces entités moléculaires sont très utilisées en tant que ligands pour les métaux de transition, formant ainsi des catalyseurs organométalliques ayant des propriétés intéressantes. L'isolation d'un carbène stable N-hétérocyclique (NHC) a été réalisée pour la première fois par Arduengo *et al.* en 1991.⁹² Le premier NHC est basée sur un cycle imidazol-2-ylidène et des groupes adamantyles en tant que substituants sur les atomes d'azote (Figure 53). Il est stable à l'abri de l'air et de l'humidité. Depuis, plusieurs exemples dans la littérature ont prouvé l'efficacité des complexes organométalliques avec des « NHCs » en catalyse.

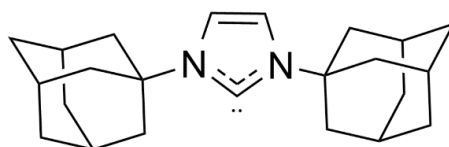


Figure 53: Premier NHC isolé.

Les NHCs (Figure 54) contenant des imidazoles sont parmi les plus connus et utilisés dans le monde des carbènes. En effet, les NHCs sont caractérisés par leur grande stabilité comparés à d'autres types de carbènes qui peuvent se décomposer à des basses températures.⁹³ Les NHCs peuvent présenter trois différentes configurations électroniques lorsqu'ils sont coordonnés à la surface métallique (Figure 55).⁹⁴ En 1995, le premier complexe de Pd-NHC a été utilisé pour catalyser efficacement la réaction de Heck par Hermann *et al.*⁹⁵ Plusieurs exemples démontrent l'activité catalytique améliorée grâce à l'utilisation de ces carbènes dans des complexes métalliques.⁹⁶

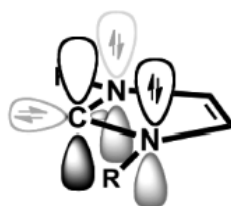


Figure 54 : Configuration électronique d'un NHC.

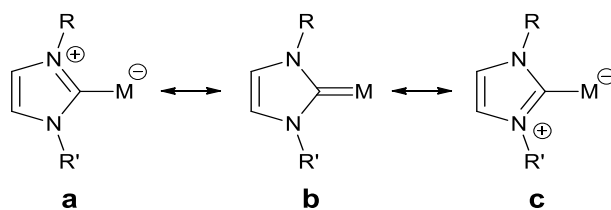


Figure 55: Différentes configurations électroniques des carbènes coordonnés à la surface métallique.

La stabilité des carbènes libres provient de l'encombrement stérique des substituants de l'azote. Lorsque ces substituants sont des alkyles ou de simples cycles aromatiques, les carbènes ne peuvent pas être isolés. Par contre, lorsque ces cycles aromatiques sont protégés par des groupements encombrants, l'isolation est favorisée. Deux NHCs très utilisés grâce à leur grande stabilité sont l'IMes (1,3-Bis(2,4,6-triméthylphényl)-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-ylidène) et l'IPr (1-(2,6-diisopropylphényl)-3-(3-potassium sulfonatopropyl)-imidazol-2-ylidène) (voir Figure 56). De plus, les deux azotes adjacents au carbène stabilisent l'orbitale vide du carbène à travers la délocalisation des électrons en retirant de la densité électronique du carbène à travers la liaison C-N.

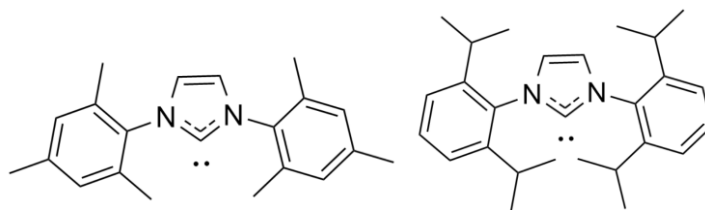


Figure 56 : NHCs couramment utilisés : l'IMes et l'IPr.

Les NHCs présentent des caractéristiques électroniques et stériques très intéressantes pouvant ainsi d'une part favoriser leur stabilité et d'autre part moduler la réactivité des catalyseurs correspondants. Les effets électroniques (voir Figure 57) peuvent jouer un rôle important car les NHCs sont d'excellents σ -donneurs. Des contributions π ont également été démontrées par Cavallo *et al.* prouvant la présence d'une donation π et d'une rétrodonation π entre l'orbitale d du métal et les NHCs.⁹⁷ Les NHCs saturés présentent une capacité plus élevée pour la rétrodonation, ce qui peut expliquer la plus grande réactivité des complexes correspondants comparée à celle des complexes avec des NHCs insaturés.⁹⁸ L'effet *trans* important présenté par les dérivés saturés permet la décooordination des ligands labiles en position *trans* du ligand NHC induisant ainsi une génération plus rapide des espèces actives. Cependant, la grande stabilité des carbènes NHCs est principalement attribuée à l'encombrement stérique car en changeant les substituants des azotes, les variations des effets électroniques sont minimales.

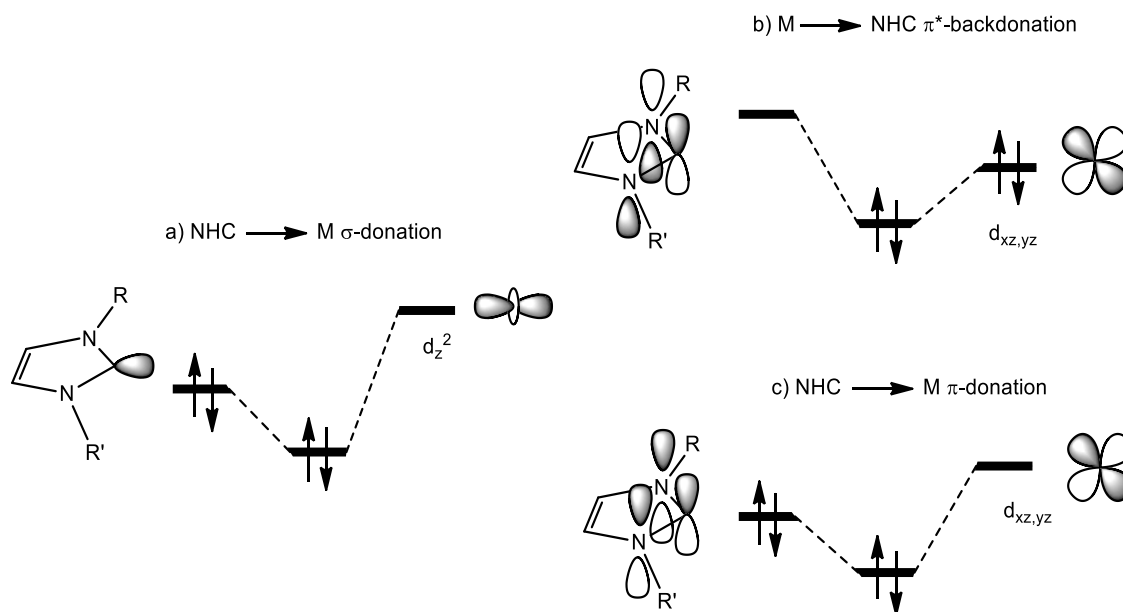


Figure 57: Contributions des orbitales métalliques dans la liaison métal-NHC pour un cycle imidazole.⁹⁴

Afin d'obtenir les carbènes libres, il faut déprotoner le précurseur imidazolium par une base forte de type Brönsted.⁹⁹ Les carbènes doivent être conservés généralement sous une atmosphère inerte.

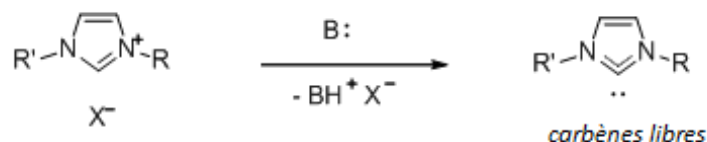


Figure 58: Déprotonation d'un carbène par une base forte.

2-3-2-b-Utilisation des NHCs pour la stabilisation des nanoparticules

Les NHCs forment des liaisons stables et fortes avec la surface métallique ce qui leur permet d'être des ligands exemplaires pour stabiliser les nanoparticules. La première proposition d'interaction des NHCs (formés in situ par déprotonation du liquide ionique) avec des nanoparticules a été publiée en 2005 par Ott *et al.*³⁰ Dans notre équipe, des NPs de Ru stabilisées par des NHCs ont été synthétisées et caractérisées pour la première fois en 2011 (voir Figure 59).¹⁰⁰ La coordination de ces ligands a été mise en évidence par RMN en phase solide. Lorsque la quantité de ligand utilisée lors de la synthèse augmente, les NPs résultantes sont plus petites. Les NPs de Ru ont une taille de 1.8 nm et possèdent 1.5 hydrures par surface de Ru (Figure 60).

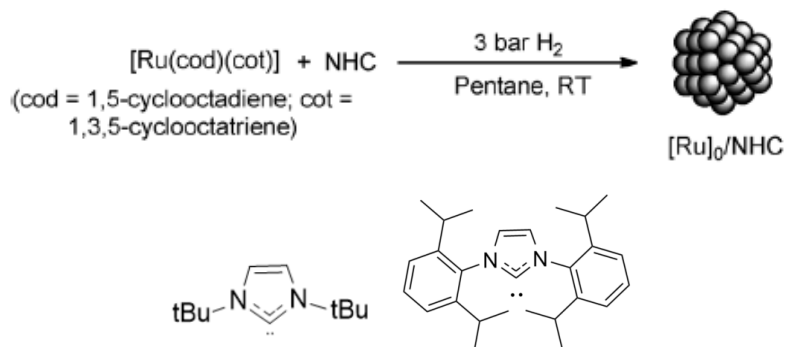


Figure 59 : Synthèse de NPs de Ru stabilisées par des NHCs.

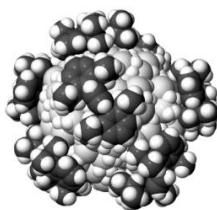


Figure 60: Modèle théorique d'une nanoparticule de Ru de 1.8 nm stabilisée par des NHCs avec 1.5 hydrures par surface de Ru.

Plusieurs travaux ont ensuite poursuivi l'étude des NPs de Ru stabilisées par des NHCs ⁹³. En 2015, Marinez-Prieto *et al.* ont synthétisé des NPs de Ru de taille de 1.0 à 1.3 nm stabilisées par des ligands bétaines (adduits de NHCs et carbodiimides): Ru-ICy^{-(p-tol)}NCN. Il a été montré que des NPs de taille plus grande sont formées lorsque la quantité de ligand employée lors de la synthèse diminuait (Figure 62).¹⁰¹ Les NPs stabilisées par une quantité plus faible de ligands étaient plus réactives pour l'hydrogénation du styrène.

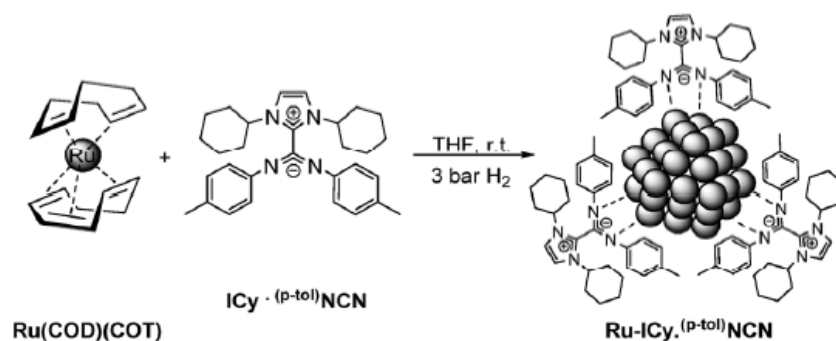


Figure 61 : Synthèse de NPs de Ru-ICy^{-(p-tol)}NCN.

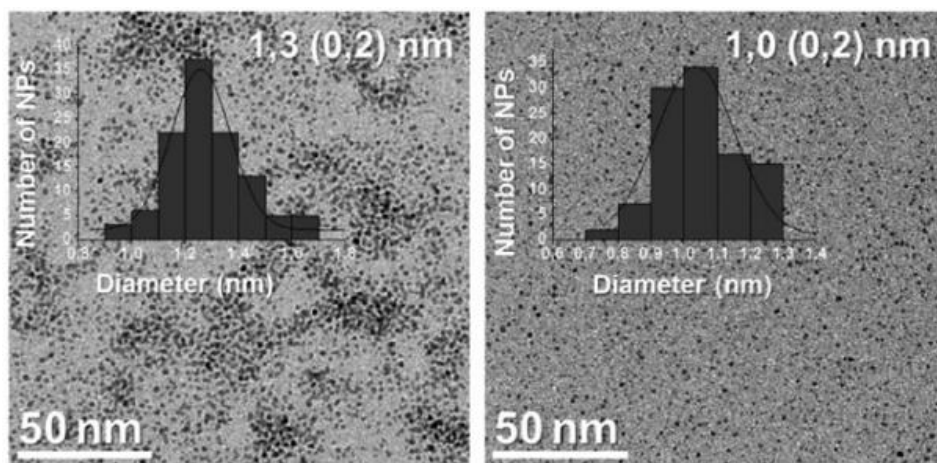


Figure 62 : Images MET des NPs de Ru-IC_γ^(p-tol)NCN avec 0.1 équivalent (gauche) et 0.2 équivalent de ligand (droite).

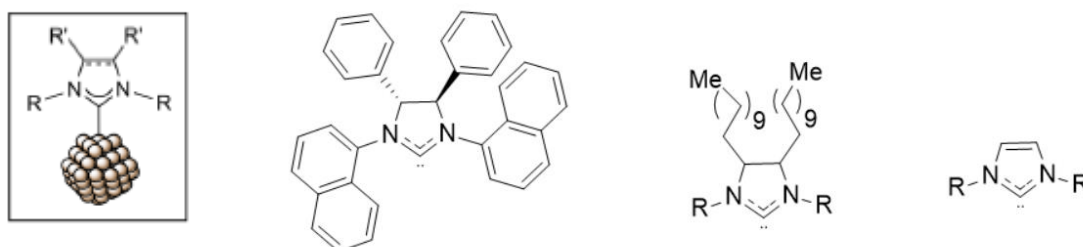


Figure 63 : Différents NHCs utilisés pour la stabilisation des NPs.

Richter *et al.* ont synthétisé des NPs de Pd chimio sélectives stabilisées par des NHCs ayant de longues chaînes alkyles (voir Figure 64, image à droite) qui ont démontré leur efficacité pour catalyser des réactions d'hydrogénation dans des solvants organiques.¹⁰² Il a été démontré dans cette étude que la modification des NHCs avait une influence sur la réactivité et la sélectivité des NPs de Pd dans des réactions d'hydrogénation d'oléfines.

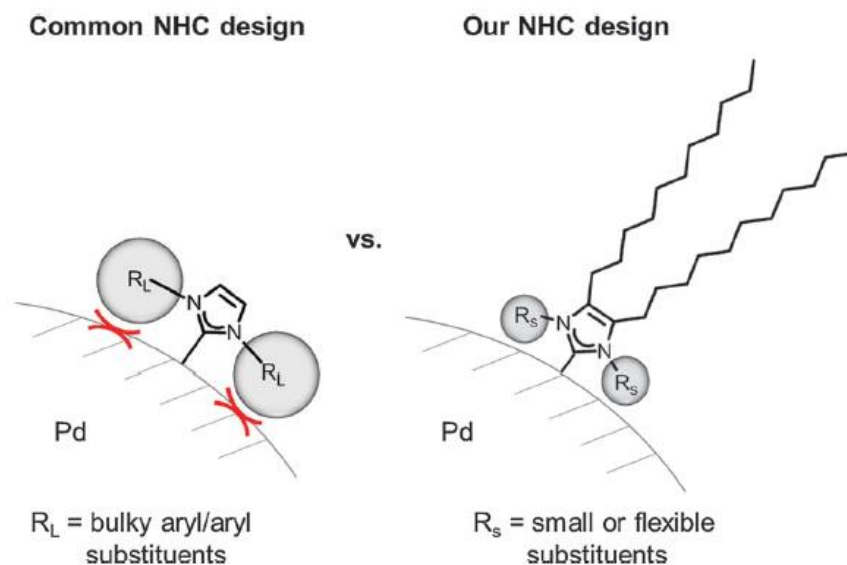


Figure 64 : NHC utilisé dans l'étude de Richter (à droite) versus les NHCs classiques utilisés pour stabiliser les NPs de Pd (à gauche).

Par la suite, les NHCs ont été utilisés par plusieurs équipes pour stabiliser différents types de nanoparticules Au^{103} , Pd^{104} et Ag^{105} . L'un des avantages d'utiliser les NHCs pour la stabilisation des nanoparticules est de pouvoir moduler la solubilité des nanoparticules en solvant organique ou en phase aqueuse. Plusieurs exemples ont mis en évidence la possibilité d'obtenir des nanoparticules hydrosolubles. Cela est possible par l'utilisation de carbènes hydrosolubles fonctionnalisés par des groupements ioniques comme les sulfonates, carboxylates ou triméthylammoniums. L'équipe de Glorius a synthétisé des NPs de Pd et d' Au stabilisées par des carbènes hydrosolubles obtenues par un échange de ligand.¹⁰⁶ En 2014, le premier exemple de NPs de Pt hydrosolubles stabilisées par des NHCs contenant un groupement sulfonate (Figure 65) a été décrit dans notre groupe.¹⁰⁷ Ces nanoparticules étaient très solubles et stables dans l'eau pendant des mois. Les NPs de Pt hydrosolubles ont catalysé l'hydrogénation du styrène en éthylbenzène dans l'eau à température ambiante. La grande solubilité de ces nanoparticules dans l'eau ouvre les portes à des applications biologiques. Nous nous sommes intéressés à ce type de ligands hydrosolubles dans le cadre de cette thèse afin d'explorer la réactivité de NPs pour l'échange H/D en milieu aqueux.

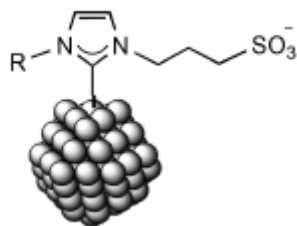


Figure 65 : Nanoparticule de Pt stabilisé par un carbène hydrosoluble.

Nous avons vu dans cette partie, l'intérêt d'utiliser les NHCs pour stabiliser les nanoparticules. Dans la suite, nous allons voir les autres paramètres dont il faut tenir compte lors de la synthèse des nanoparticules.

2-4- Paramètres importants pour la synthèse

2-4-1- Influence de la température

La température de réaction a une grande influence sur l'étape de nucléation. Dès lors, l'augmentation de celle-ci conduit à l'augmentation de vitesse de la réaction, et ainsi l'étape de nucléation est favorisée par rapport à la croissance. La taille des NPs obtenues dans ce cas est donc plus petite. Et inversement, en diminuant la température, la croissance est favorisée ce qui mène à des NPs de plus grandes tailles. Dans le travail de Pelzer *et al.*, ceci a été démontré sur des NPs de Ru dans un mélange de MeOH/THF 10:90 synthétisées à différentes températures (Tableau 4).¹⁰⁸

Température [°C]	Diamètre moyen [nm]
-30	65
0	41
TA	20
80	3

Tableau 4: Variation du diamètre moyen de NPs de Ru synthétisées dans un mélange de MeOH/THF 10:90 à différentes températures.

2-4-2- Influence du temps de réaction

Le temps de réaction est également très important et a une influence significative sur la taille des NPs. En effet, cela joue sur l'étape de croissance. Un exemple est la synthèse de NPs de CuSe à des températures de 210-220°C dans l'oleylamine pure qui montre que leur taille

augmente avec le temps de réaction (*Figure 66*).¹⁰⁹ Au début de la réaction et après la nucléation, la croissance est limitée par la diffusion des monomères aux nuclei résultant en un taux de croissance volumétrique constant.

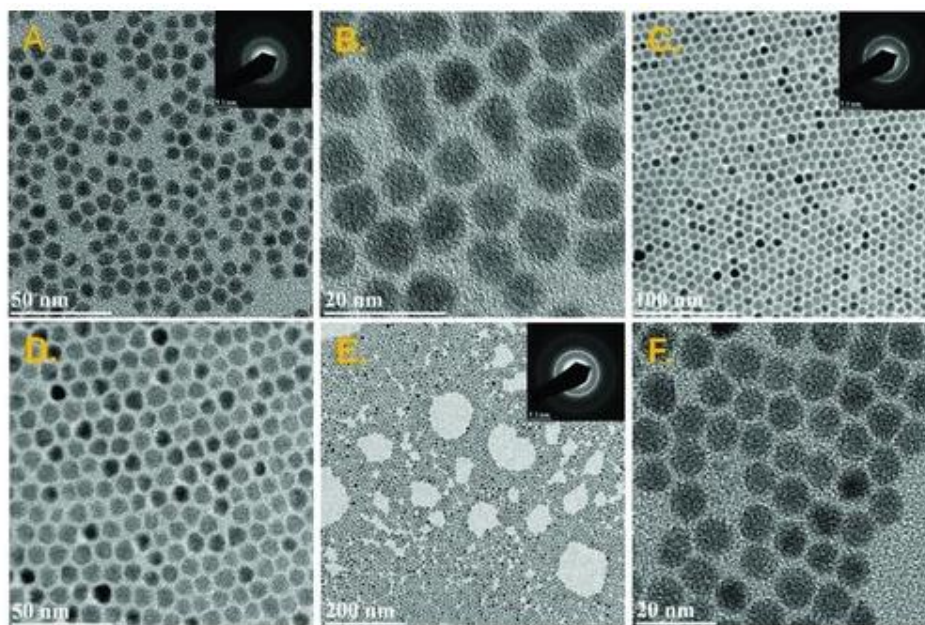


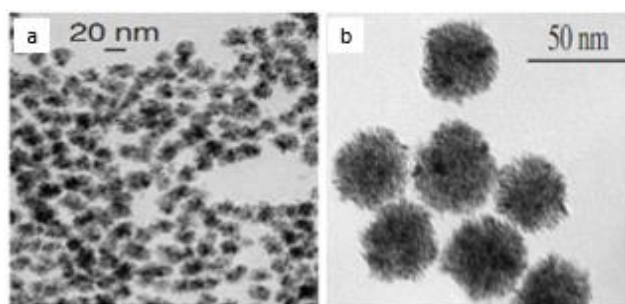
Figure 66 : Images MET montrant la dépendance de la taille des particules de CuSe en fonction du temps de réaction : A,B) 7.2 ± 0.9 pour un temps de réaction de 1.5 min; C,D) 8 ± 0.8 pour un temps de réaction de 3 min; E,F) 9.2 ± 1.2 nm pour un temps de réaction de 5 min.¹⁰⁹

2-4-3- Influence du solvant

Les solvants peuvent à leur tour jouer le rôle d'agents de stabilisation pour les NPs. En effet, Vidoni *et al.* ont prouvé que le contrôle de la taille des NPs de Ru était possible en utilisant différents solvants.¹¹⁰ Une autre étude qui montre l'importance du choix du solvant est celle de Pelzer *et al.* où l'influence du changement du rapport de deux solvants MeOH/ THF sur la taille des NPs de Ru a été mise en évidence.¹⁰⁸ En effet, lorsque la quantité de méthanol augmente par rapport à celle du THF, les NPs sont plus grandes passant de 3-6 nm pour un rapport de 2.5/97.5 à 85.9 nm pour un rapport de 90/10 (voir Tableau 5 et Figure 67). Dans cette étude, les NPs sont stabilisées par le/les solvants uniquement.

Rapport du volume MeOH/THF [%]	Taille des particules [nm]
2.5:97.5	3-6
10:90	19.8
25:75	33.8
50:50	47.0
90:10	85.9

Tableau 5: Variation de la taille de NPs de Ru en fonction du rapport des solvants MeOH/ THF.

Figure 67 : Images MET de NPs de Ru dans un mélange de MeOH/ THF avec un rapport de a- 5:95 et b- 50 :50.¹⁰⁸

Lorsque la synthèse des NPs de Ru est effectuée dans le pentanol, ces dernières sont monocristallines avec un diamètre moyen de 2-3 nm. En revanche, dans l'isopropanol, elles sont plus grandes de l'ordre de 5.2 nm. Cette étude met en relief l'importance du choix de solvant sur la taille des NPs. Pour résumer, chaque paramètre de la réaction peut avoir une influence significative sur la taille, la forme, la dispersion et la solubilité des NPs.

2-5-Caractérisation des nanoparticules

Après avoir été synthétisées, les NPs doivent être bien caractérisées afin de déterminer leurs propriétés dans les différentes applications. En catalyse par exemple, la taille, la morphologie et la nature des NPs ont un effet remarquable sur leurs activités catalytiques. Et comme la plupart des réactions catalysées par les NPs se déroulent à leurs surfaces, il est d'un grand intérêt d'étudier la surface des NPs. Il est donc important de caractériser d'une part leur structure et d'autre part leur surface.

2-5-1- Etude structurale

Pour déterminer la forme, la morphologie et la taille des NPs, des analyses par microscopie sont nécessaires. Différents types de microscopies ont vu le jour. La microscopie électronique à transmission MET permet d'avoir des images à des hautes résolutions pouvant même atteindre des résolutions atomiques. La microscopie électronique à balayage MEB permet également de visualiser des échantillons en trois dimensions. Il est possible de faire des cartographies et des analyses dispersives en énergie EDX pour identifier la composition chimique à des endroits spécifiques des NPs. Afin de déterminer la structure cristalline des NPs, des analyses de diffraction de rayons X (DRX) sont essentielles. Par contre lorsque la taille des NPs est très petite, les pics correspondants sont très larges et il est préférable de faire des analyses de diffusion de rayons X aux grands angles (WAXS).

2-5-2- Etude de la surface des NPs

Il est important d'étudier la surface des NPs afin de déterminer la présence de sites actifs. Le CO est une sonde permettant d'étudier la surface des nanoparticules. En effet, il peut se coordonner à la surface des NPs selon différents modes : en mode terminal ou pontant (voir Figure 68).⁶⁹ Plusieurs CO peuvent se mettre sur le même atome de Ru (COM). En RMN ¹³C, on peut distinguer entre les différents modes de coordination du CO (Figure 69). On peut voir par exemple à la surface de NPs de Ru@dppb : à 240 ppm un signal correspondant au CO_b (pontant) et à 185- 200 ppm un signal correspondant au CO_t (terminal) et au COM (multicarbonyle).

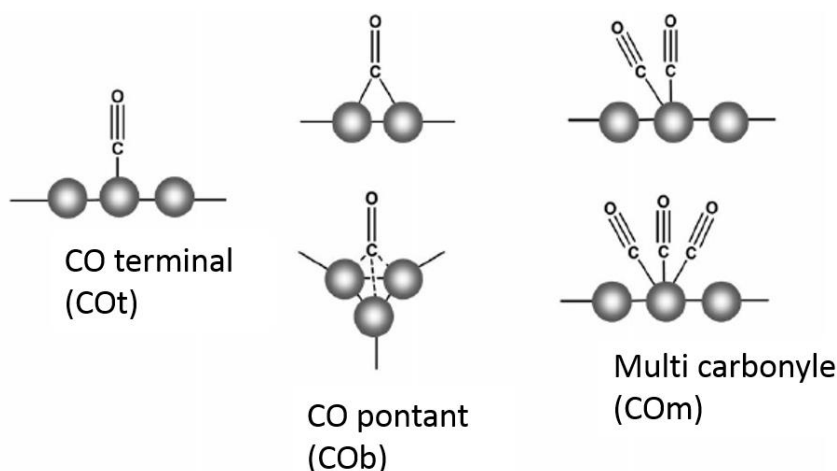


Figure 68 : Modes de coordination du CO à la surface des NPs.⁶⁹

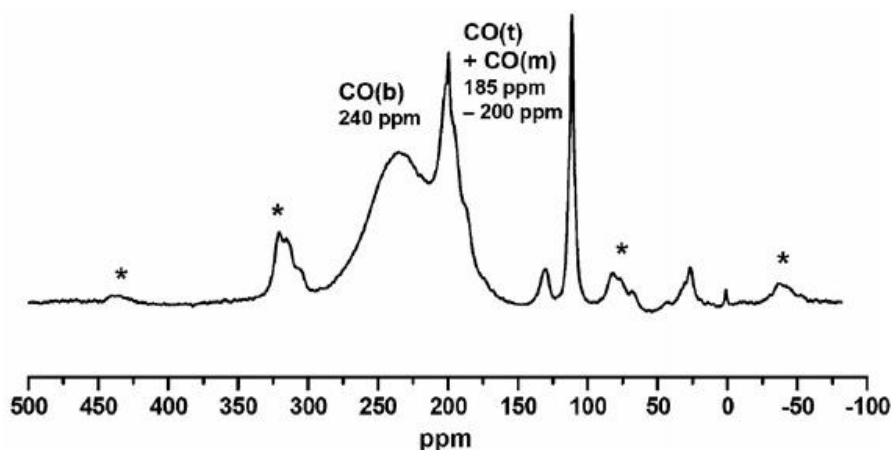


Figure 69 : RMN ^{13}C MAS de NPs de Ru@dppb contenant du CO adsorbé, coordonnée selon différentes géométries.

En 2010, Novio *et al.* ont étudié l'adsorption du CO à la surface de NPs de Ru@PVP et Ru@dppb en combinant les techniques IR et RMN.¹¹¹ Cette étude a mis en évidence la dynamique du CO à la surface des NPs de Ru@PVP (par l'absence de bandes de rotation) et l'influence du temps de réaction sur le mode de coordination du CO sur la surface métallique. La réaction a été réalisée sous ^{13}CO (0.5 bar) à température ambiante. Après 2 h de réaction, le spectre RMN présente une bande centrée à 250 ppm qui correspond au CO coordonné en mode pontant. Pour des temps de réaction plus longs, l'intensité de cette bande diminue jusqu'à disparaître après 4 jours de réaction avec l'apparition d'une nouvelle bande étroite à 199 ppm (Figure 70). En effet, pour des temps de réaction courts, le CO se coordonne en mode pontant alors que pour des temps de réaction plus longs, l'adsorption du CO est plus élevée avec des CO coordonnés en mode linéaire. En IR, l'apparition d'une bande aux alentours de 1960 cm^{-1} est caractéristique de l'adsorption du CO. Au début de la réaction, le spectre IR présente une bande à 1945 cm^{-1} correspondant au CO pontant qui s'est transformé en une bande très large à 1970 cm^{-1} après 12 h de réaction et qui pourrait correspondre au CO terminal et/ou pontant (Figure 71). Au cours de cette étude, il a été prouvé que le CO empoisonnait la surface des NPs qui ont montré une réactivité nulle pour l'hydrogénation du norbornène.

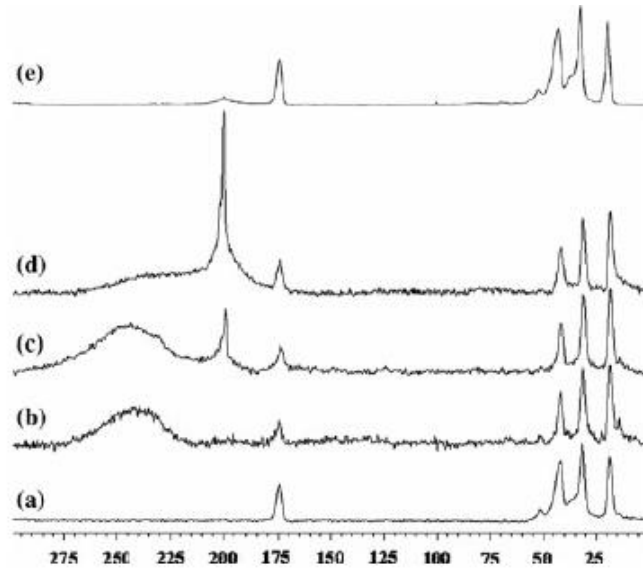


Figure 70: Spectre RMN ^{13}C montrant l'évolution des bandes CO à la surface de NPs de Ru@PVP sous 0.5 bars de ^{13}C O en fonction du temps de réaction (a-0h, b-2h, c-6h et e-12h, e-spectre sans CO).

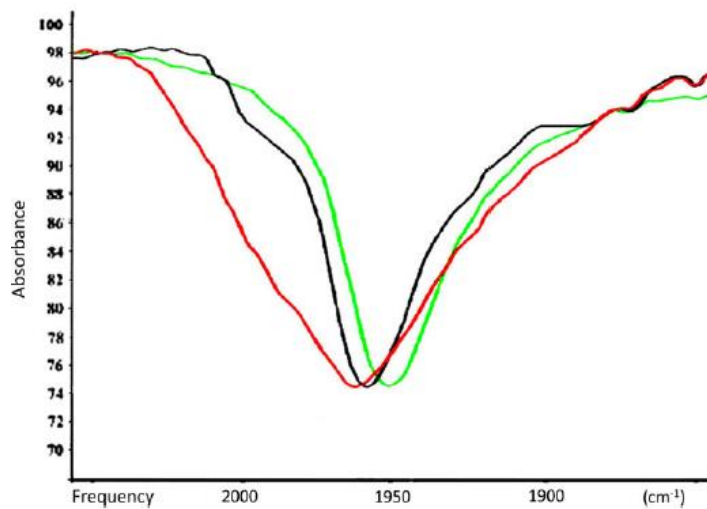


Figure 71: Spectres IR montrant les bandes du CO adsorbé à la surface de NPs de Ru en fonction du temps de réaction (2h : vert, 6h : violet et 12h : rouge).

Les COt se mettent en général sur les bords ou les sommets tandis que les COb sont présents sur les faces (Figure 72).¹¹²

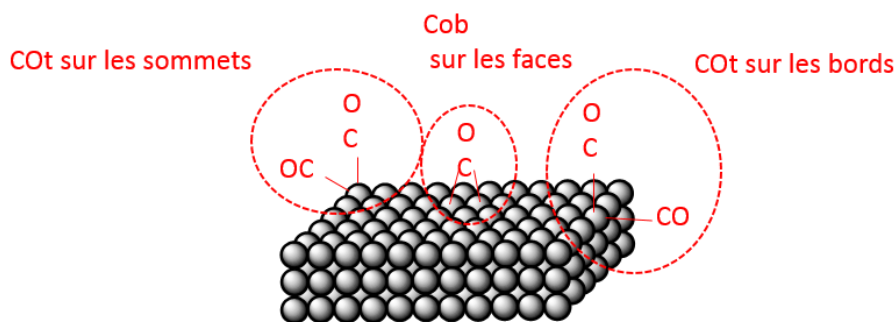


Figure 72 : Représentation des différents modes de coordination du CO sur les faces, les arrêtes et les bords des NPs.

Il est également intéressant d'étudier la compétition de coordination du CO vis-à-vis des hydrures de surface. Novio *et al.* ont étudié cette compétition sur des NPs de Ru@PVP et Ru@dppb.¹¹¹ Après avoir exposé les NPs sous CO pendant 15 min puis sous H₂ pendant 6 h (Ru/PVP/CO/H₂ et Ru/dppb/CO/H₂), la titration des hydrures a révélé une diminution du nombre d'hydrures de surface dû à l'empoisonnement de la surface par le monoxyde de carbone avec 0.3 et 0.2 H par atome de Ru de surface pour les NPs de Ru@PVP et Ru@dppb respectivement. En effet après exposition uniquement à du CO, la quantité des hydrures de surface est nulle. Ce qui veut dire que certains sites occupés par du CO ont laissé la place aux hydrures, après avoir mis les NPs sous H₂.

3-Conclusion et objectifs de la thèse

Cette partie bibliographique nous a permis de mettre en évidence l'importance des molécules marquées dans de nombreuses applications et l'intérêt de l'activation C-H catalysée par des nanoparticules comme méthode alternative aux méthodes classiques de marquage isotopique. Elle nous a permis de nous familiariser avec la synthèse organométallique de NPs et avec les différentes techniques de caractérisation utilisées.

Le principal défi de cette thèse consiste en la synthèse de nouveaux catalyseurs pour l'échange H/D avec de nouvelles sélectivités et réactivités. Dans un premier temps, nous avons continué à explorer la réactivité des NPs de Ru tout en démontrant leurs limitations. Par la suite nous proposerons des alternatives à ces NPs de Ru à savoir des NPs bimétalliques de RuPt, et des NPs de différentes natures (de Ni et d'Ir).

Références

1. Urey, H. C., Brickwedde, F. G. & Murphy, G. M. A Hydrogen Isotope of Mass 2. *Physical Review* **39**, 164–165 (1932).
2. Wiberg, K. B. The Deuterium Isotope Effect. *Chemical Reviews* **55**, 713–743 (1955).
3. Atzrodt, J., Derdau, V., Kerr, W. J. & Reid, M. Deuterium- and Tritium-Labelled Compounds: Applications in the Life Sciences. *Angewandte Chemie International Edition* **57**, 1758–1784 (2018).
4. Parkin, G. Applications of deuterium isotope effects for probing aspects of reactions involving oxidative addition and reductive elimination of H–H and C–H bonds. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **50**, 1088–1114 (2007).
5. Foster, A. B. Deuterium isotope effects in studies of drug metabolism. *Trends in Pharmacological Sciences* **5**, 524–527 (1984).
6. Phillips, D. H. *et al.* Reduced genotoxicity of [D5-ethyl]-tamoxifen implicates a-hydroxylation of the ethyl group as a major pathway of tamoxifen activation to a liver carcinogen. **6**
7. Mutlib, A. E. *et al.* The Species-Dependent Metabolism of Efavirenz Produces a Nephrotoxic Glutathione Conjugate in Rats. *Toxicology and Applied Pharmacology* **169**, 102–113 (2000).
8. Gant, T. G. Using Deuterium in Drug Discovery: Leaving the Label in the Drug. *Journal of Medicinal Chemistry* **57**, 3595–3611 (2014).
9. Miyashita, M., Sasaki, M., Hattori, I., Sakai, M. & Tanino, K. Total Synthesis of Norzoanthamine. **305**, 6 (2004).
10. Cherrah, Y. *et al.* Study of deuterium isotope effects on protein binding by gas chromatography/mass spectrometry. Caffeine and deuterated isotopomers. *Biological Mass Spectrometry* **14**, 653–657 (1987).
11. Sechi, S. & Oda, Y. Quantitative proteomics using mass spectrometry. *Current Opinion in Chemical Biology* **7**, 70–77 (2003).
12. Taylor, P. J. Matrix effects: the Achilles heel of quantitative high-performance liquid chromatography–electrospray–tandem mass spectrometry. *Clinical Biochemistry* **38**, 328–334 (2005).

13. Atzrodt, J. & Derdau, V. Pd- and Pt-catalyzed H/D exchange methods and their application for internal MS standard preparation from a Sanofi-Aventis perspective. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **53**, 674–685 (2010).
14. Tong, C. C. & Hwang, K. C. Enhancement of OLED Efficiencies and High-Voltage Stabilities of Light-Emitting Materials by Deuteration. *The Journal of Physical Chemistry C* **111**, 3490–3494 (2007).
15. Werstiuk, N. H. & Ju, C. Protium–deuterium exchange of substituted pyridines in neutral D₂O at elevated temperatures. *Canadian Journal of Chemistry* **67**, 5–10 (1989).
16. Junk, T. & Catallo, W. J. Preparative supercritical deuterium exchange in arenes and heteroarenes. *Tetrahedron Letters* **37**, 3445–3448 (1996).
17. de Keczer, S. A., Lane, T. S. & Masjedizadeh, M. R. Uncatalyzed microwave deuterium exchange labeling of bleomycin A2. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **47**, 733–740 (2004).
18. Boix, C. & Poliakoff, M. Efficient H-D Exchange of Aromatic Compounds in Near-Critical D₂O Catalysed by a Polymer-Supported Sulphonic Acid. 4
19. Wähälä, K. & Rasku, S. Synthesis of D₄-genistein, a stable deuterio labeled isoflavone, by a perdeuteration — Selective dedeuteration approach. *Tetrahedron Letters* **38**, 7287–7290 (1997).
20. Rasku, S. & Wähälä, K. Synthesis of D₆-daidzein. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **43**, 849–854 (2000).
21. Garnett, J. L., Long, M. A., Vining, R. F. W. & Mole, T. New simple method for rapid, selective aromatic deuteration using organoaluminum dihalide catalysts. *Journal of the American Chemical Society* **94**, 5913–5914 (1972).
22. Munz, D. *et al.* Proton or Metal? The H/D Exchange of Arenes in Acidic Solvents. *ACS Catalysis* **5**, 769–775 (2015).
23. Atzrodt, J., Derdau, V., Kerr, W. J. & Reid, M. C–H Functionalisation for Hydrogen Isotope Exchange. *Angewandte Chemie International Edition* **57**, 3022–3047 (2018).

24. Mitulovi, G., Lämmerhofer, M., Maier, N. M. & Lindner, W. Simple and efficient preparation of (R)- and (S)-enantiomers of α -carbon deuterium-labelled α -amino acids. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **43**, 449–461 (2000).
25. Coumbarides, G. S., Dingjan, M., Eames, J., Flinn, A. & Northen, J. An efficient laboratory synthesis of α -deuterated profens. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **49**, 903–914 (2006).
26. Atzrodt, J., Derdau, V., Fey, T. & Zimmermann, J. The Renaissance of H/D Exchange. *Angewandte Chemie International Edition* **46**, 7744–7765 (2007).
27. Furuta, T., Suzuki, A., Matsuzawa, M., Shibasaki, H. & Kasuya, Y. Syntheses of stable isotope-labeled 6β -hydroxycortisol, 6β -hydroxycortisone, and 6β -hydroxytestosterone. *Steroids* **68**, 693–703 (2003).
28. Hu, Y. *et al.* A convenient synthesis of deuterium labeled amines and nitrogen heterocycles with KOt-Bu/DMSO-d₆. *Tetrahedron* **71**, 1425–1430 (2015).
29. Moozeh, K., So, S. M. & Chin, J. Catalytic Stereoinversion of L -Alanine to Deuterated D -Alanine. *Angewandte Chemie* **127**, 9513–9517 (2015).
30. Schöllkopf, U., Hartwig, W. & Groth, U. Enantioselective Synthesis of α -Methyl- α -aminocarboxylic Acids by Alkylation of the Lactim Ether of *cyclo* -(L -Ala- L -Ala). *Angewandte Chemie International Edition in English* **18**, 863–864 (1979).
31. Rose, J. E., Leeson, P. D. & Gani, D. Stereospecific Synthesis of α -Deuterated α -Amino Acids: Regiospecific Deuteration of Chiral 3-Isopropyl-2,5-dimethoxy-3,6-dihydropyrazines 1. 9
32. Crabtree, R. H. Alkane C–H activation and functionalization with homogeneous transition metal catalysts: a century of progress—a new millennium in prospect. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions* 2437–2450 (2001). doi:10.1039/b103147n
33. Garnett, J. L. & Hodges, R. J. Homogeneous Metal-catalyzed isotopic hydrogen exchange in aromatic compounds. The labelling of nitrobenzene, bromobenzene, naphthalene, and acetophenone. *Chemical Communications (London)* 1001b (1967). doi:10.1039/c1967001001b
34. Heys, R. Investigation of [1 ~ H ~ (M e & OP)P~h(3)*]BF₄ as a Catalyst of Hydrogen Isotope Exchange of Substrates in Solution.

35. Kerr, W. J. *et al.* Iridium-catalysed ortho-H/D and -H/T exchange under basic conditions: C–H activation of unprotected tetrazoles. *Chem. Commun.* **52**, 6669–6672 (2016).
36. Brown, J. A. *et al.* Highly active iridium(i) complexes for catalytic hydrogen isotope exchange. *Chemical Communications* 1115 (2008). doi:10.1039/b715938b
37. Brown, J. A. *et al.* The Synthesis of Highly Active Iridium(I) Complexes and their Application in Catalytic Hydrogen Isotope Exchange. *Advanced Synthesis & Catalysis* **356**, 3551–3562 (2014).
38. Atzrodt, J. *et al.* Expanded applicability of iridium(I) NHC/phosphine catalysts in hydrogen isotope exchange processes with pharmaceutically-relevant heterocycles. *Tetrahedron* **71**, 1924–1929 (2015).
39. Valero, M., Weck, R., Güssregen, S., Atzrodt, J. & Derdau, V. Highly Selective Directed Iridium-Catalyzed Hydrogen Isotope Exchange Reactions of Aliphatic Amides. *Angewandte Chemie International Edition* **57**, 8159–8163 (2018).
40. Crabtree, R. Iridium compounds in catalysis. *Accounts of Chemical Research* **12**, 331–337 (1979).
41. Hesk, D., Das, P. R. & Evans, B. Deuteration of acetanilides and other substituted aromatics using [Ir(COD)(Cy3P)(Py)]PF6 as catalyst. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **36**, 497–502 (1995).
42. Bai, W. *et al.* Ruthenium-Catalyzed Deuteration of Alcohols with Deuterium Oxide. *Organometallics* **34**, 3686–3698 (2015).
43. Piola, L., Fernández-Salas, J. A., Manzini, S. & Nolan, S. P. Regioselective ruthenium catalysed H–D exchange using D₂O as the deuterium source. *Org. Biomol. Chem.* **12**, 8683–8688 (2014).
44. Neubert, L. *et al.* Ruthenium-Catalyzed Selective α,β -Deuteration of Bioactive Amines. *Journal of the American Chemical Society* **134**, 12239–12244 (2012).
45. Khaskin, E. & Milstein, D. Simple and Efficient Catalytic Reaction for the Selective Deuteration of Alcohols. *ACS Catalysis* **3**, 448–452 (2013).
46. Chen, S., Song, G. & Li, X. Chelation-assisted rhodium hydride-catalyzed regioselective H/D exchange in arenes. *Tetrahedron Letters* **49**, 6929–6932 (2008).

47. Ma, S., Villa, G., Thuy-Boun, P. S., Homs, A. & Yu, J.-Q. Palladium-Catalyzed *ortho*-Selective C–H Deuteration of Arenes: Evidence for Superior Reactivity of Weakly Coordinated Palladacycles. *Angewandte Chemie International Edition* **53**, 734–737 (2014).
48. Hickman, A. J., Cismesia, M. A. & Sanford, M. S. Structure Activity Relationship Study of Diimine Pt^{II} Catalysts for H/D Exchange. *Organometallics* **31**, 1761–1766 (2012).
49. Derdau, V., Atzrodt, J., Zimmermann, J., Kroll, C. & Brückner, F. Hydrogen-Deuterium Exchange Reactions of Aromatic Compounds and Heterocycles by NaBD₄-Activated Rhodium, Platinum and Palladium Catalysts. *Chemistry - A European Journal* **15**, 10397–10404 (2009).
50. Kurita, T. *et al.* Efficient and Convenient Heterogeneous Palladium-Catalyzed Regioselective Deuteration at the Benzylic Position. *Chemistry - A European Journal* **14**, 664–673 (2008).
51. Garnett, J. L. & Sollich, W. A. Reduction of Platinum Oxide by Organic Compounds. Catalytic Self-Activation in Deuterium Exchange Reactions. *The Journal of Physical Chemistry* **68**, 436–437 (1964).
52. Alexakis, E., Jones, J. R. & Lockley, W. J. S. One-step exchange-labelling of pyridines and other N-heteroaromatics using deuterium gas: catalysis by heterogeneous rhodium and ruthenium catalysts. *Tetrahedron Letters* **47**, 5025–5028 (2006).
53. Maegawa, T. *et al.* Mild and Efficient H/D Exchange of Alkanes Based on C–H Activation Catalyzed by Rhodium on Charcoal. *Angewandte Chemie International Edition* **47**, 5394–5397 (2008).
54. Rurottor, G. M. DRUTRRATION OF PYRIDINE DERIVATIVES: A VERY MILD PROCEDURE.
10
55. Maegawa, T., Fujiwara, Y., Inagaki, Y., Monguchi, Y. & Sajiki, H. A Convenient and Effective Method for the Regioselective Deuteration of Alcohols. *Advanced Synthesis & Catalysis* **350**, 2215–2218 (2008).
56. Heys, J. R. Nickel-catalyzed hydrogen isotope exchange. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **53**, 716–721 (2010).
57. Crabtree, R. H. & Lei, A. Introduction: CH Activation. *Chemical Reviews* **117**, 8481–8482 (2017).

58. Chatt, J. & Davidson, J. M. 154. The tautomerism of arene and ditertiary phosphine complexes of ruthenium(0), and the preparation of new types of hydrido-complexes of ruthenium(II). *J. Chem. Soc.* 843–855 (1965). doi:10.1039/JR9650000843
59. Murai, S. *et al.* Efficient catalytic addition of aromatic carbon-hydrogen bonds to olefins. *Nature* **366**, 529–531 (1993).
60. Pla, D. & Gómez, M. Metal and Metal Oxide Nanoparticles: A Lever for C–H Functionalization. *ACS Catalysis* **6**, 3537–3552 (2016).
61. Juan M. Asensio, Donia Bouzouita, Piet W. N. M. van Leeuwen and Bruno Chaudret. σ -Bond Activation catalyzed by Metal Nanoparticles. *Chemical Reviews* under review.
62. Korwar, S. *et al.* Chelation-directed C–H activation/C–C bond forming reactions catalyzed by Pd(II) nanoparticles supported on multiwalled carbon nanotubes. *Chemical Communications* **53**, 7022–7025 (2017).
63. Malmgren, J., Nagendiran, A., Tai, C., Bäckvall, J. & Olofsson, B. C-2 Selective Arylation of Indoles with Heterogeneous Nanopalladium and Diaryliodonium Salts. *Chemistry – A European Journal* **20**, 13531–13535 (2014).
64. Sabatier, P. Hydrogénations et déshydrogénations par catalyse. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **44**, 1984–2001 (1911).
65. Favier, I. *et al.* Hydrogenation Processes at the Surface of Ruthenium Nanoparticles: A NMR Study. *Topics in Catalysis* **56**, 1253–1261 (2013).
66. Pery, T. *et al.* Direct NMR Evidence for the Presence of Mobile Surface Hydrides on Ruthenium Nanoparticles. *ChemPhysChem* **6**, 605–607 (2005).
67. García-Antón, J. *et al.* Reactions of Olefins with Ruthenium Hydride Nanoparticles: NMR Characterization, Hydride Titration, and Room-Temperature C–C Bond Activation. *Angewandte Chemie International Edition* **47**, 2074–2078 (2008).
68. Gutmann, T. *et al.* Hydrido-Ruthenium Cluster Complexes as Models for Reactive Surface Hydrogen Species of Ruthenium Nanoparticles. Solid-State ^2H NMR and Quantum Chemical Calculations. *Journal of the American Chemical Society* **132**, 11759–11767 (2010).

69. Gutmann, T. *et al.* From Molecular Complexes to Complex Metallic Nanostructures- ^2H Solid-State NMR Studies of Ruthenium-Containing Hydrogenation Catalysts. *ChemPhysChem* **14**, 3026–3033 (2013).
70. Limbach, H.-H. *et al.* Gas phase ^1H NMR studies and kinetic modeling of dihydrogen isotope equilibration catalyzed by Ru-nanoparticles under normal conditions: dissociative vs. associative exchange. *Physical Chemistry Chemical Physics* **20**, 10697–10712 (2018).
71. Fernández, C., Bion, N., Gaigneaux, E. M., Duprez, D. & Ruiz, P. Kinetics of hydrogen adsorption and mobility on Ru nanoparticles supported on alumina: Effects on the catalytic mechanism of ammonia synthesis. *Journal of Catalysis* **344**, 16–28 (2016).
72. Ott, L. S., Cline, M. L., Deetlefs, M., Seddon, K. R. & Finke, R. G. Nanoclusters in Ionic Liquids: Evidence for *N*-Heterocyclic Carbene Formation from Imidazolium-Based Ionic Liquids Detected by ^2H NMR. *Journal of the American Chemical Society* **127**, 5758–5759 (2005).
73. Sullivan, J. A., Flanagan, K. A. & Hain, H. Selective H–D exchange catalysed by aqueous phase and immobilised Pd nanoparticles. *Catalysis Today* **139**, 154–160 (2008).
74. Pieters, G. *et al.* Regioselective and Stereospecific Deuteration of Bioactive Aza Compounds by the Use of Ruthenium Nanoparticles. *Angewandte Chemie International Edition* **53**, 230–234 (2014).
75. Taglang, C. *et al.* Enantiospecific C-H Activation Using Ruthenium Nanocatalysts. *Angewandte Chemie International Edition* **54**, 10474–10477 (2015).
76. Bresó-Femenia, E., Godard, C., Claver, C., Chaudret, B. & Castellón, S. Selective catalytic deuteration of phosphorus ligands using ruthenium nanoparticles: a new approach to gain information on ligand coordination. *Chemical Communications* **51**, 16342–16345 (2015).
77. Bhatia, S. *et al.* Stereoretentive H/D Exchange via an Electroactivated Heterogeneous Catalyst at sp^3 C-H Sites Bearing Amines or Alcohols: Stereoretentive H/D Exchange via an Electroactivated Heterogeneous Catalyst at sp^3 C-H Sites Bearing Amines or Alcohols. *European Journal of Organic Chemistry* **2016**, 4230–4235 (2016).

78. Martínez-Prieto, L. M. *et al.* Monitoring of nanoparticle reactivity in solution: interaction of L -lysine and Ru nanoparticles probed by chemical shift perturbation parallels regioselective H/D exchange. *Chemical Communications* **53**, 5850–5853 (2017).
79. Sharma, G. *et al.* Novel development of nanoparticles to bimetallic nanoparticles and their composites: A review. *Journal of King Saud University - Science* **31**, 257–269 (2019).
80. Chen, Y., Peng, D.-L., Lin, D. & Luo, X. Preparation and magnetic properties of nickel nanoparticles via the thermal decomposition of nickel organometallic precursor in alkylamines. *Nanotechnology* **18**, 505703 (2007).
81. Zhou, Y. *et al.* Ultrasonic-assisted synthesis of carbon nanotube supported bimetallic Pt–Ru nanoparticles for effective methanol oxidation. *J. Mater. Chem. A* **3**, 8459–8465 (2015).
82. Kusada, K. *et al.* Discovery of Face-Centered-Cubic Ruthenium Nanoparticles: Facile Size-Controlled Synthesis Using the Chemical Reduction Method. *Journal of the American Chemical Society* **135**, 5493–5496 (2013).
83. Pan, C. *et al.* Ligand-Stabilized Ruthenium Nanoparticles: Synthesis, Organization, and Dynamics. *Journal of the American Chemical Society* **123**, 7584–7593 (2001).
84. Lacroix, L.-M., Lachaize, S., Falqui, A., Respaud, M. & Chaudret, B. Iron Nanoparticle Growth in Organic Superstructures. *Journal of the American Chemical Society* **131**, 549–557 (2009).
85. LaMer, V. K. & Dinegar, R. H. Theory, Production and Mechanism of Formation of Monodispersed Hydrosols. *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 4847–4854 (1950).
86. Lara, P., Philippot, K. & Chaudret, B. Organometallic Ruthenium Nanoparticles: A Comparative Study of the Influence of the Stabilizer on their Characteristics and Reactivity. *ChemCatChem* **5**, 28–45 (2013).
87. Arshadi, S., Moghaddam, J. & Eskandarian, M. LaMer diagram approach to study the nucleation and growth of Cu₂O nanoparticles using supersaturation theory. *Korean J. Chem. Eng.* **31**, 2020–2026 (2014).
88. Ott, L. S. & Finke, R. G. Transition-metal nanocluster stabilization for catalysis: A critical review of ranking methods and putative stabilizers. *Coordination Chemistry Reviews* **251**, 1075–1100 (2007).

89. Heuer-Jungemann, A. *et al.* The Role of Ligands in the Chemical Synthesis and Applications of Inorganic Nanoparticles. *Chemical Reviews* **119**, 4819–4880 (2019).
90. González-Gálvez, D., Nolis, P., Philippot, K., Chaudret, B. & van Leeuwen, P. W. N. M. Phosphine-Stabilized Ruthenium Nanoparticles: The Effect of the Nature of the Ligand in Catalysis. *ACS Catalysis* **2**, 317–321 (2012).
91. Hopkinson, M. N., Richter, C., Schedler, M. & Glorius, F. An overview of N-heterocyclic carbenes. *Nature* **510**, 485–496 (2014).
92. Arduengo, A. J., Harlow, R. L. & Kline, M. A stable crystalline carbene. *Journal of the American Chemical Society* **113**, 361–363 (1991).
93. Smith, C. A. *et al.* N-Heterocyclic Carbenes in Materials Chemistry. *Chemical Reviews* (2019). doi:10.1021/acs.chemrev.8b00514
94. Juan M. Asensio. CHEMISTRY OF WATER-SOLUBLE PALLADIUM N-HETEROCYCLIC CARBENES. (2016).
95. Herrmann, W. A., Elison, M., Fischer, J., Köcher, C. & Artus, G. R. J. Metal Complexes of N-Heterocyclic Carbenes—A New Structural Principle for Catalysts in Homogeneous Catalysis. *Angewandte Chemie International Edition in English* **34**, 2371–2374 (1995).
96. Bielawski, C. W. & Grubbs, R. H. Highly Efficient Ring-Opening Metathesis Polymerization (ROMP) Using New Ruthenium Catalysts Containing N-Heterocyclic Carbene Ligands. *Angewandte Chemie* **39**, 2903–2906 (2000).
97. Jacobsen, H., Correa, A., Poater, A., Costabile, C. & Cavallo, L. Understanding the M(NHC) (NHC=N-heterocyclic carbene) bond. *Coordination Chemistry Reviews* **253**, 687–703 (2009).
98. Lummiss, J. A. M., Higman, C. S., Fyson, D. L., McDonald, R. & Fogg, D. E. The divergent effects of strong NHC donation in catalysis. *Chemical Science* **6**, 6739–6746 (2015).
99. Amyes, T. L., Diver, S. T., Richard, J. P., Rivas, F. M. & Toth, K. Formation and Stability of N-Heterocyclic Carbenes in Water: The Carbon Acid pK_a of Imidazolium Cations in Aqueous Solution. *Journal of the American Chemical Society* **126**, 4366–4374 (2004).

100. Lara, P. *et al.* Ruthenium Nanoparticles Stabilized by N-Heterocyclic Carbenes: Ligand Location and Influence on Reactivity. *Angewandte Chemie International Edition* **50**, 12080–12084 (2011).
101. Martínez-Prieto, L. M. *et al.* A betaine adduct of N-heterocyclic carbene and carbodiimide, an efficient ligand to produce ultra-small ruthenium nanoparticles. *Chemical Communications* **51**, 4647–4650 (2015).
102. Richter, C., Schaepe, K., Glorius, F. & Ravoo, B. J. Tailor-made N-heterocyclic carbenes for nanoparticle stabilization. *Chemical Communications* **50**, 3204 (2014).
103. Vignolle, J. & Tilley, T. D. N-Heterocyclic carbene-stabilized gold nanoparticles and their assembly into 3D superlattices. *Chem. Commun.* 7230–7232 (2009). doi:10.1039/B913884F
104. Planellas, M., Pleixats, R. & Shafir, A. Palladium Nanoparticles in Suzuki Cross-Couplings: Tapping into the Potential of Tris-Imidazolium Salts for Nanoparticle Stabilization. *Advanced Synthesis & Catalysis* **354**, 651–662 (2012).
105. Ling, X., Schaeffer, N., Roland, S. & Pileni, M.-P. Nanocrystals: Why Do Silver and Gold N-Heterocyclic Carbene Precursors Behave Differently? *Langmuir* **29**, 12647–12656 (2013).
106. Ferry, A. *et al.* Negatively Charged N-Heterocyclic Carbene-Stabilized Pd and Au Nanoparticles and Efficient Catalysis in Water. *ACS Catalysis* **5**, 5414–5420 (2015).
107. Baquero, E. A., Tricard, S., Flores, J. C., de Jesús, E. & Chaudret, B. Highly Stable Water-Soluble Platinum Nanoparticles Stabilized by Hydrophilic N-Heterocyclic Carbenes. *Angewandte Chemie International Edition* **53**, 13220–13224 (2014).
108. Pelzer, K., Vidoni, O., Philippot, K., Chaudret, B. & Collière, V. Organometallic Synthesis of Size-Controlled Polycrystalline Ruthenium Nanoparticles in the Presence of Alcohols. *Advanced Functional Materials* **13**, 118–126 (2003).
109. Liu, X. *et al.* Size-Controlled Synthesis of Cu_{2-x}E (E = S, Se) Nanocrystals with Strong Tunable Near-Infrared Localized Surface Plasmon Resonance and High Conductivity in Thin Films. *Advanced Functional Materials* **23**, 1256–1264 (2013).
110. Vidoni, O. *et al.* Novel, Spongelike Ruthenium Particles of Controllable Size Stabilized Only by Organic Solvents. *Angewandte Chemie International Edition* **38**, 3736–3738 (1999).

111. Novio, F., Philippot, K. & Chaudret, B. Location and Dynamics of CO Co-ordination on Ru Nanoparticles: A Solid State NMR Study. *Catalysis Letters* **140**, 1–7 (2010).
112. Martínez-Prieto, L. M. & Chaudret, B. Organometallic Ruthenium Nanoparticles: Synthesis, Surface Chemistry, and Insights into Ligand Coordination. *Acc. Chem. Res.* **51**, 376–384 (2018).

Chapitre II- Nanoparticules de ruthénium

1-Deuteration des alcanes	79
1-1- Synthèse de NPs de Ru@dppb	80
1-2- Différence de réactivité entre le cyclopentane et le cyclohexane.....	80
1-3-Tentatives d'explications	83
1-3-a-Effet du ligand	84
1-3-b-Energies de dissociation de la liaison C-H.....	85
1-3-c- Contrôle thermodynamique ou cinétique ?.....	85
1-3-d- Mécanisme de la réaction	87
1-3-e- Calculs DFT.....	88
1-4- Conclusion	89
2-Echange H/D régiosélectif sur des composés azotés.....	89
2-1- Oligonucléotides	89
2-1-a-Résultats catalytiques	90
2-1-b- Interprétation et conclusion	93
2-2- Hétérocycles azotés	94
2-2-a-Résultats catalytiques	94
2-2-b- Interprétation et conclusion	97
3- Limitations de l'échange H/D catalysé par des NPs de Ru	97
3-1- En milieu organique.....	97
3-2- En milieu aqueux	100
4- Transposition en catalyse hétérogène.....	102
4-1- Synthèse de NPs de Ru/C avec différents pourcentages massiques de Ru	102
4-2- Echange H/D en milieu aqueux sur la L-lysine	104
4-2-a- Réaction sur la L-lysine à grande échelle.....	106
4-2-b- Influence du pH sur l'échange H/D de la L-lysine.....	107
4-2-c- Comparaison de la réactivité des NPs de Ru/C synthétisées et le Ru/C.A commercial	107
4-2-d- Etudes préliminaires de recyclabilité des NPs de Ru/C	109
4-3- Echange H/D en milieu organique.....	111
5-Conclusion	112

Des nanoparticules de Ru ont été synthétisées au cours de cette thèse, tout d'abord pour continuer l'exploration de leur réactivité en échange H/D. Ce travail a été effectué dans le cadre de plusieurs collaborations, suite aux résultats obtenus présentés dans le chapitre bibliographique (dans la partie 1-3-3). D'autre part, des NPs de Ru ont été synthétisées en tant que références, afin de comparer leur réactivité avec celles de nouveaux catalyseurs synthétisés au cours de cette thèse (NPs de RuPt, Ni et Ir).

1-Deuteration des alcanes

Les NPs de Ru sont très efficaces pour la deutération de molécules contenant un azote ou d'autres hétéroatomes. La question était : quelle serait leur réactivité sur des molécules qui n'en contiennent pas comme les alcanes par exemple ? L'activation de la liaison C-H des alcanes est d'une grande importance. Elle a été établie depuis les premiers travaux de Shilov *et al.*¹ et de Crabtree *et al.*² en chimie organométallique. Dans la littérature, l'échange H/D sur des alcanes a déjà été étudié que ce soit en catalyse homogène³ ou hétérogène⁴ ou même sans catalyseur métallique comme nous avons vu dans la partie 1-2-1-a du chapitre I. Les conditions de réaction sont souvent agressives, et font appel à des températures élevées. On peut voir comme exemple l'échange H/D sur le dodécane dans D₂O à 160 °C en utilisant du Rh/C en tant que catalyseur (Figure 73).⁴

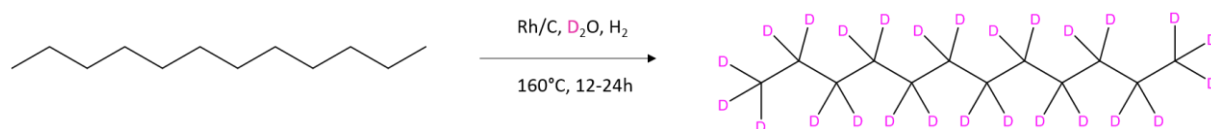


Figure 73 : Deutération du dodécane par du Rh/C à 160°C.⁴

Nous avons donc voulu explorer la réactivité de NPs de Ru vis-à-vis des alcanes dans les réactions d'échange H/D. Les NPs de Ru ont été choisies au vu de leur efficacité dans ce type de réaction.^{5,6} Ce projet est une continuité d'une étude déjà commencée en Allemagne en collaboration avec Gerd Buntkowsky et Hans-Heinrich Limbach. La réactivité de NPs de Ru stabilisées par le ligand bis(diphénylphosphino)butane (dppb) vis-à-vis d'alcanes variés a été étudiée.

1-1- Synthèse de NPs de Ru@dppb

Les NPs de Ru@dppb ont été amplement étudiées et caractérisées dans notre équipe, notamment pour des études de surface comme nous l'avons vu dans les parties 1-3-2 et 2-5-2 du chapitre bibliographique.^{7,8} La synthèse a donc été réalisée selon la procédure de décomposition du [Ru(COD)(COT)] dans le THF sous 3 bar de H₂ en présence de dppb à température ambiante (TA).⁹ Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant une nuit. Par la suite, un lavage au pentane est effectué, permettant la récupération des nanoparticules sous forme de poudre noire. Les NPs de Ru@dppb ont une taille de 1.1 ± 0.4 nm et sont bien dispersées comme nous pouvons le voir sur la Figure 74.

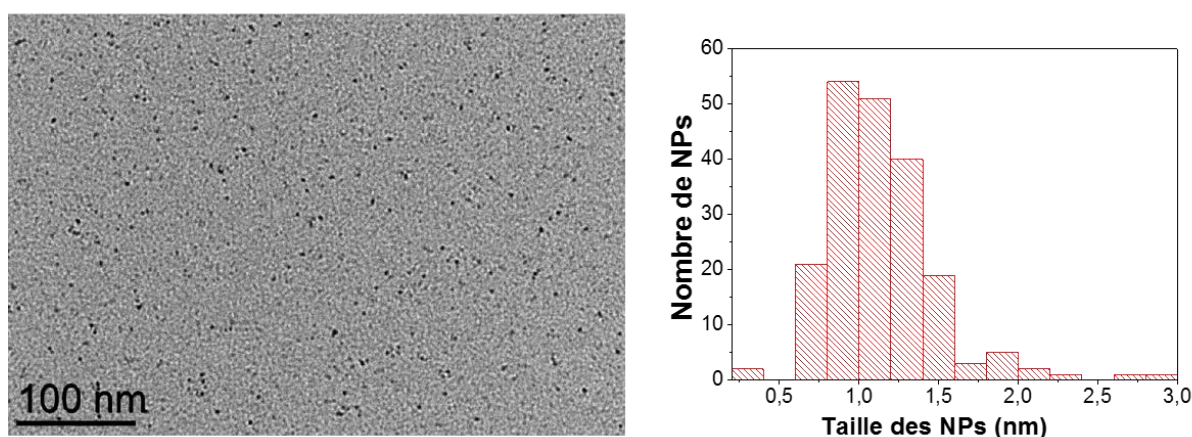


Figure 74 : Image MET des NPs de Ru@dppb et histogramme correspondant.

1-2- Différence de réactivité entre le cyclopentane et le cyclohexane

Nous avons d'abord étudié la réactivité des NPs de Ru@dppb en présence de cyclopentane et de cyclohexane comme substrats modèles, puisque les groupements méthylènes des alcanes cycliques sont plus réactifs en activation C-H¹⁰ que ceux des alcanes linéaires. Par la suite, l'étude a été étendue au n-pentane, n-octane et iso-pentane comme exemples d'alcane linéaires et ramifiés. Les NPs synthétisées comme décrit précédemment¹¹ sont en contact direct avec les substrats liquides (1 ou 2 ml) et le D₂ gazeux (6 bars) sans ajout de solvant à 60°C. Généralement, plusieurs cycles de 24 h ont été effectués afin d'augmenter l'enrichissement isotopique des substrats. Après chaque cycle, les échantillons ont été gelés à -200 °C environ et le mélange gazeux a été enlevé sous vide. La congélation du système permet d'éviter l'évaporation du substrat sous vide. Ensuite, du D₂ frais a été ajouté pour un nouveau cycle de réaction.

A la fin des réactions, des analyses par spectrométrie de masse nous ont permis de déterminer l'enrichissement isotopique. Les résultats sont présentés dans le tableau 6. Pour déterminer l'incorporation de deutérium au niveau des substrats, nous comparons l'intensité du pic correspondant à la masse moléculaire du substrat avec ceux de la masse du substrat +1 pour l'incorporation d'un deutérium, +2 pour l'incorporation de deux deutériums et ainsi de suite. Les diagrammes des fractions d'isotopologues obtenus à partir des spectres de masse du cyclopentane après 1, 3 et 5 cycles de réaction et celui du cyclohexane sont représentés sur la Figure 75. Une deutération rapide du cyclopentane et des deutérations lentes des autres alcanes ont été mises en évidence. La différence de réactivité de ces NPs vis-à-vis de deux alcanes très similaires : le cyclopentane et le cyclohexane (Figure 76) nous est parue très surprenante.¹²

Substrat	Point d'ébullition (°C)	Nombre de cycles	Fraction de deuterium %	Incorporation de deutérium
Cyclopentane	49	3	16.2	1.6
		5	40.2	4.0
Cyclohexane	80.7	3	0.65	0.08
n-pentane	36.1	3	0.80	0.1
n-octane	125.7	3	0.76	0.14
iso-pentane	27.8	3	0.48	0.06

Tableau 6 : Résultats catalytiques obtenus sur des alcanes à 60 °C, sous 6 bars de D₂. Chaque cycle dure 24 h., incorporation de deutérium déterminée par GC-MS.

Les spectres présentent, en plus du pic molaire du cyclopentane-d₀ (masse 70 m/z), des pics supplémentaires correspondant à des isotopologues partiellement deutérés. Après 3 cycles, le cyclopentane-d₀ domine toujours, mais une quantité importante de cyclopentane-d₂ est formée. Après 5 cycles, le cyclopentane-d₄ devient l'espèce dominante (voir Figure 75).

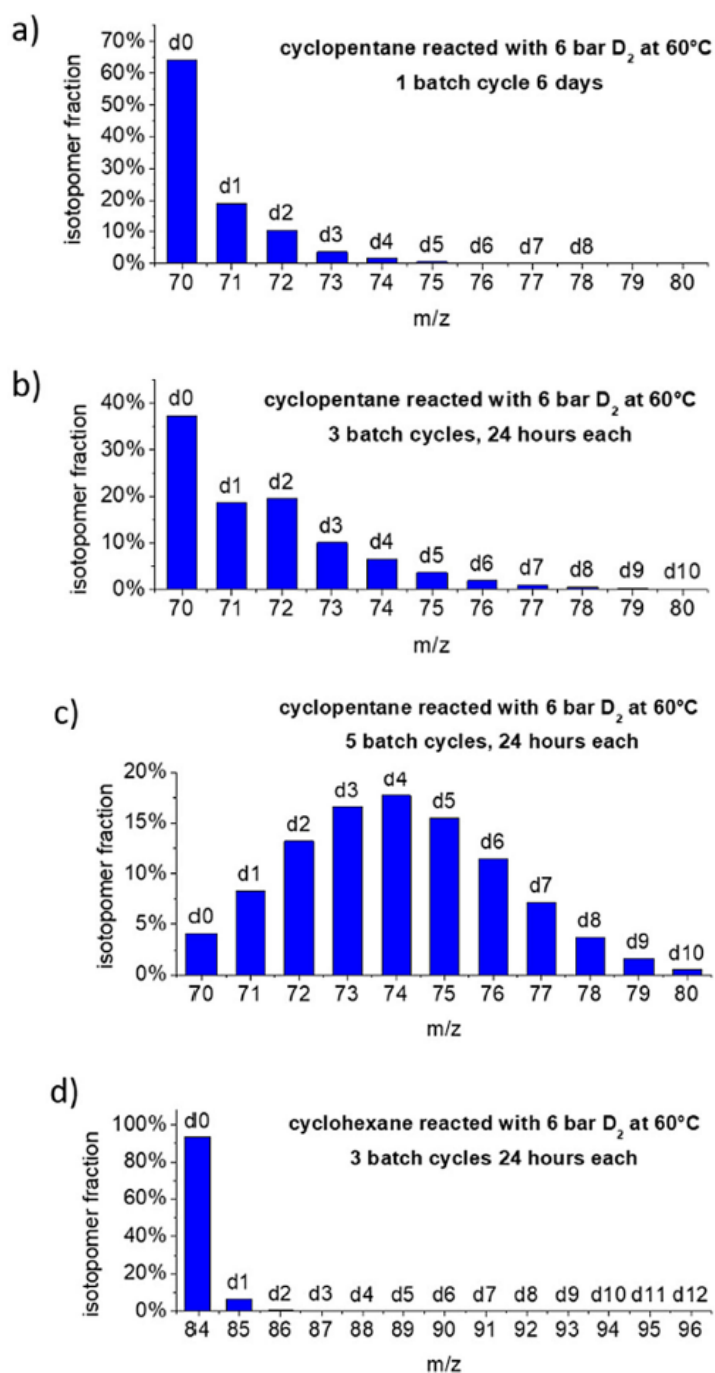


Figure 75 : Diagrammes des isotopomères après les réactions d'échange H/D sur le cyclopentane pour a- un cycle de 6 jours sous 6 bars de D₂, b- après 3 cycles de 24 h sous 6 bars de D₂, c- après 5 cycles de 24 h sous 6 bars de D₂ et d- sur le cyclohexane après 3 cycles de 24 h sous 6 bars de D₂.

Dans notre cas, tous les C-H sont échangeables et il n'y a pas d'isotopomère favorisé. Auparavant, une préférence pour la formation de l'isotopologue d5 du cyclopentane a été observée lors de réactions d'échange H/D. En effet, tous les atomes d'hydrogène d'un côté du

cycle du cyclopentane sont échangés.^{13,14} Ceci met en évidence la différence de réactivité des NPs comparée à celle des catalyseurs classiques pour les réactions d'échange H/D.

Concernant les autres alcanes, une activité très faible est observée (*Tableau 6*). Pour expliquer cette différence de réactivité et plus spécialement entre le cyclohexane et le cyclopentane (Figure 76), plusieurs hypothèses ont été envisagées et seront abordées dans la suite de cette partie.

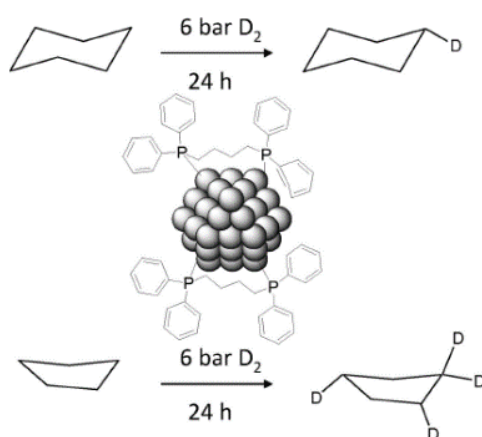


Figure 76 : Différentes réactivités du cyclohexane et du cyclopentane avec les NPs de Ru@dppb.

1-3-Tentatives d'explications

Nous avons d'abord considéré les points d'ébullition des substrats, mais aucune influence sur l'incorporation de deutérium obtenue n'a pu être établie. Nous pouvons voir qu'à 60°C, une proportion importante du cyclopentane est à l'état gazeux dans nos conditions opératoires (pression de 6 bars). Ceci n'est pas le cas pour le cyclohexane qui reste essentiellement sous forme liquide. Une hypothèse serait que la réaction a lieu à l'état gazeux, ce qui pourrait expliquer la différence de réactivité observée. Néanmoins, pour les autres alcanes comme le n-pentane dont le point d'ébullition est inférieur à celui du cyclopentane, l'incorporation de deutérium n'est que de 0,1 D par molécule. Ainsi, l'état physique des substrats n'est pas l'origine de la différence de réactivité entre le cyclopentane et le cyclohexane.

1-3-a-Effet du ligand

Une autre hypothèse qui pourrait expliquer cette réactivité serait l'interaction du ligand (dppb) avec les substrats (cyclopentane et cyclohexane). Nous avons donc étudié la deutération des alcanes en comparant la réactivité du catalyseur Ru/dppb avec celle de nanoparticules de Ru supportées sur Siralox (support de catalyse commercial composé de SiO₂ et Al₂O₃) sans la présence de ligands (Figure 77). La synthèse des NPs de Ru/Siralox a été réalisée en décomposant du [Ru (COD)(COT)] dans le THF sous 3 bars d'H₂ et en absence de ligands à TA. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant environ 20 h. Un lavage au THF est par la suite réalisé. Les NPs de Ru/Siralox ont été analysées par MET (Figure 77). Elles ont une taille de l'ordre de 4 nm.

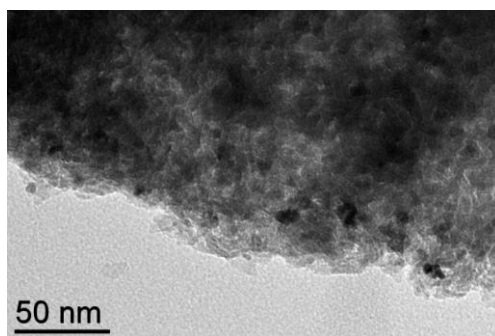


Figure 77 : Images MET des NPs de Ru/Siralox.

La réactivité des NPs de Ru/Siralox a été explorée par la suite sur les deux cycloalcanes. Comme le montre le *Tableau 7*, la différence de réactivité prononcée entre le cyclopentane et le cyclohexane est toujours présente. La présence de ligands n'est donc pas le paramètre qui explique la différence de réactivité des nanoparticules de Ru vis-à-vis de la deutération des cycloalcanes.

Substrat	Incorporation de deutérium
Cyclopentane	2,5
Cyclohexane	0,07

Tableau 7 : Résultats catalytiques du cyclopentane et du cyclohexane après la réaction à 60°C, sous 4 bars de D₂ et pendant 24 h en utilisant les NPs de Ru supportées sur Siralox.

Des expériences préliminaires ont été effectuées sur le toluène, qui possède un volume de van der Waals calculé similaire à celui du cyclohexane (toluène = 98,9/cyclohexane = 101,9 Å³), mais qui présente une meilleure réactivité en échange H/D. Ce résultat signifie que le toluène peut facilement accéder à la surface et réagir, et donc que les ligands n'agissent pas comme une barrière stérique limitant la diffusion des réactifs.

1-3-b-Energies de dissociation de la liaison C-H

D'un point de vue énergétique, la deutération nettement plus efficace du cyclopentane par rapport à celle des autres alcanes n'est pas prévisible puisque toutes les liaisons C-H dans les alcanes ont des énergies de liaison comparables, comprises entre 402 et 439 kJ/mol. En particulier, pour le cyclopentane (395-403 kJ/mol) et le cyclohexane (400 kJ/mol), les énergies de dissociation des liaisons C-H sont très similaires.¹²

1-3-c- Contrôle thermodynamique ou cinétique ?

Afin de déterminer si la réaction est cinétiquement ou thermodynamiquement contrôlée, une expérience a été réalisée avec 2 mL de cyclopentane sous 6 bars de D₂ pendant 6 jours en présence des NPs de Ru@dppb (*Tableau 8*). Dans un système contenant 2 mL de cyclopentane (21,1 mmol, 211 éq. H) et 6 bars de D₂ dans un réacteur de 95 mL (23,4 mmol, 46,8 éq. D), une fraction de deutérium d'environ 18% est attendue dans le cas d'un équilibre statistique. Cependant, la fraction de deutérium obtenue était de 6.2%, ce qui veut dire que l'équilibre thermodynamique n'est pas encore atteint. On peut donc conclure que la différence de réactivité observée n'est pas due aux effets isotopiques d'équilibre. La réaction est donc cinétiquement contrôlée.

<i>Substrat</i>	<i>Volume (mL)</i>	<i>Temps</i>	<i>Fraction de deutérium %</i>	<i>Fraction de deutérium attendue %</i>
Cyclopentane	2	6 jours	6,2	18

Tableau 8 : Fraction de deutérium attendue vs celle obtenue pour une réaction du cyclopentane sous D₂ pendant 6 jours de réaction.

Dans une autre série d'expériences, nous avons augmenté la température de la réaction pour évaluer la possibilité de deutérer le cyclohexane. Les réactions sur le cyclopentane et le cyclohexane ont été réalisées sous 4 bars de D₂ à 60°C (Figure 78, spectre (a) et (c)) puis à 100°C (Figure 78, spectre (b) et (d)) pendant 24h. Bien que la conversion de la réaction d'échange H/D est plus élevée lorsque la température augmente de 60°C à 100°C, la différence de réactivité prononcée entre le cyclopentane et le cyclohexane est toujours présente. Nous remarquons pour la réaction réalisée à 100°C, la présence majoritaire du cyclopentane-d3 et la présence minoritaire du cyclopentane non deutéré (d0). Au contraire, pour le cyclohexane, nous pouvons apercevoir la présence majoritaire du cyclohexane-d1 et du produit non deutéré (d0).

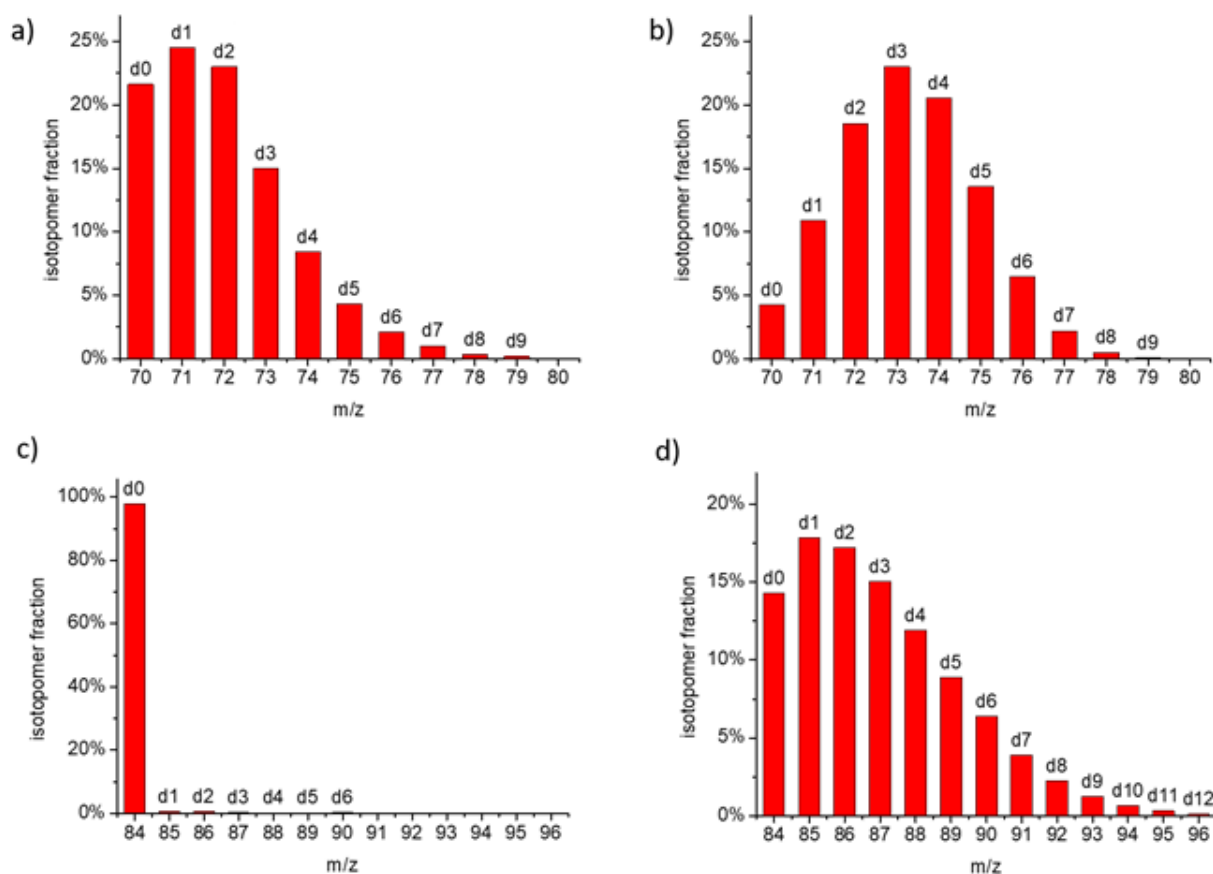


Figure 78 : Incorporation de deutérium sur le cyclopentane après réaction catalytique sous 4 bars de D₂ a- à 60°C, b- à 100°C et sur le cyclohexane c- à 60°C, d- à 100°.

La réactivité des NPs de Ru sur le cyclohexane reste meilleure que d'autres exemples de la littérature. Lee *et al.* ont décrit l'absence de deutération du cyclohexane à 100°C pendant 18 jours en utilisant un complexe de Ru.³

1-3-d- Mécanisme de la réaction

Le mécanisme de réaction proposé pour l'activation C-H des alcanes par les nanoparticules de Ru est représenté sur la *Figure 79*. Dans un premier temps, les hydrures de surface de NPs sont échangés en présence de D_2 , libérant ainsi du HD. Cette étape permet la formation de deutérures à la surface des nanoparticules. Ensuite dans un deuxième temps, l'alcane forme un complexe σ avec la surface du Ru et transfère un H du C au Ru, ce qui correspond à un clivage oxydant d'un alkyle de surface. Comme la diffusion de l'hydrogène et du deutérium en surface est rapide, la probabilité de transfert d'un D sur un C est importante. Enfin, le produit deutéré est libéré de la surface métallique.

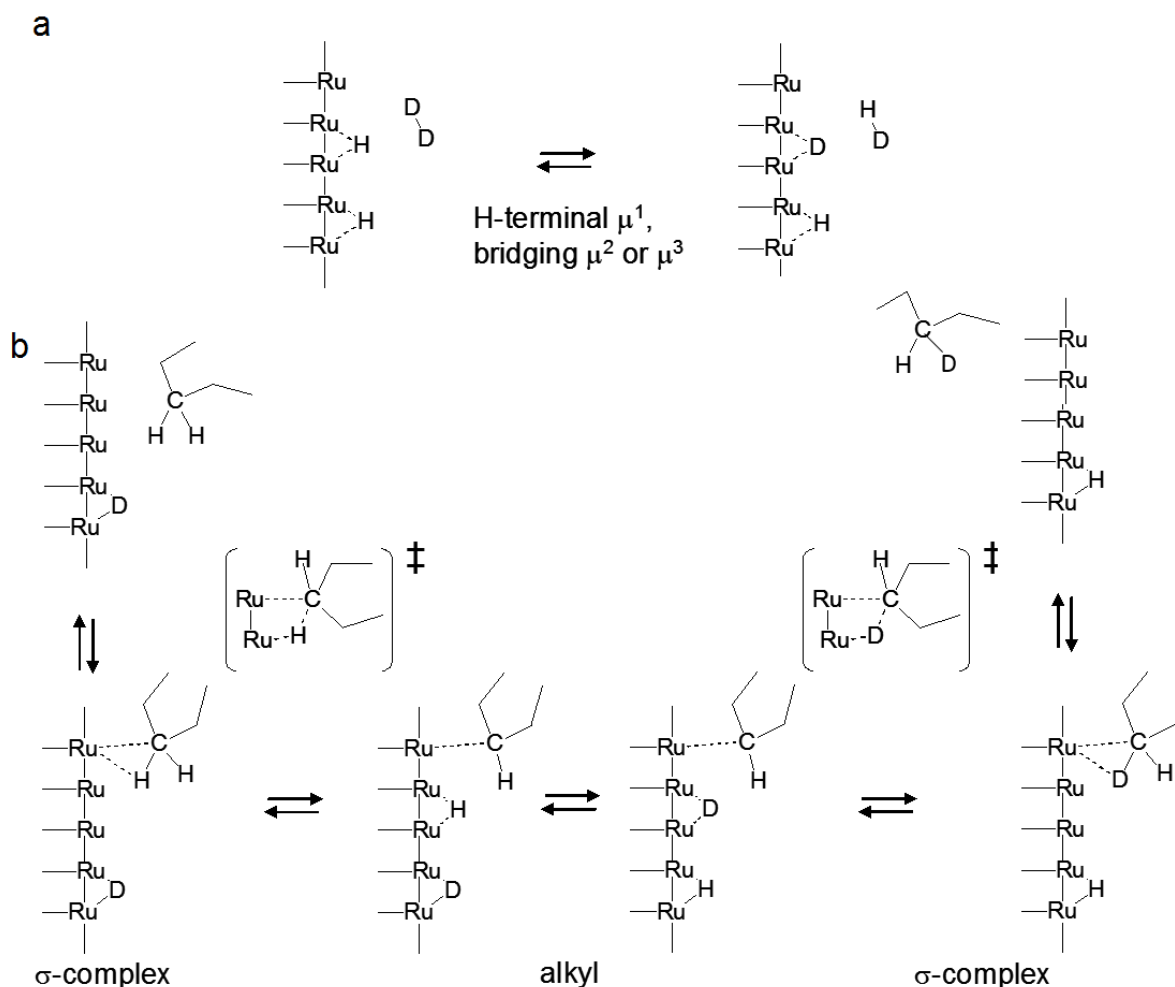


Figure 79 : Mécanisme proposé pour la deutération des alcanes catalysée par des NPs de Ru.

1-3-e- Calculs DFT

Des calculs DFT réalisés par Romuald Poteau et Iker Del Rosal ont indiqué que l'étape limitante de la réaction était la dissociation oxydante de la liaison C-H du substrat. Les deux alcanes ont des enthalpies d'activation comparables. Ainsi, l'activation C-H du cyclopentane et des conformations du cyclohexane les plus stables ont été étudiées en utilisant un cluster de ruthénium de 0,5 nm avec 1,4 atomes d'H par atome de surface de Ru ($\text{Ru}_{13}\text{H}_{17}$), comme modèle de NP de Ru sans ligand. Cette stratégie de modélisation est similaire à celle d'études antérieures concernant l'activation C-H énantiospécifique de groupements amines à la surface de NPs de Ru.⁶ Dans tous les cas, la réaction d'activation C-H commence par la formation d'un intermédiaire qui présente une interaction agostique, c'est-à-dire une liaison à deux électrons et à trois centres entre une orbitale de la liaison C-H d'un des groupements CH_2 et une orbitale métallique vide. L'augmentation de la longueur de la liaison C-H d'environ 0,07 Å, indépendamment du substrat, est indicative de la formation de cette interaction agostique. Pour la conformation chaise du cyclohexane et pour le cyclopentane, il convient de noter que l'activation de la liaison C-H est un processus cinétique très accessible avec une barrière d'activation de l'ordre de 9,4 kcal/mol (voir *Figure 80* et *Figure 81*). D'un point de vue thermodynamique, la rupture de la liaison C-H est très similaire avec des valeurs de 6,5 et 5,4 kcal/mol respectivement pour le cyclopentane et le cyclohexane. Malheureusement, nous n'avons pas été en mesure, dans le cadre de cette étude, de déterminer si les différentes contributions entropiques de liaison et/ou d'activation sont responsables de la différence de réactivité du cyclopentane par rapport aux autres alcanes.

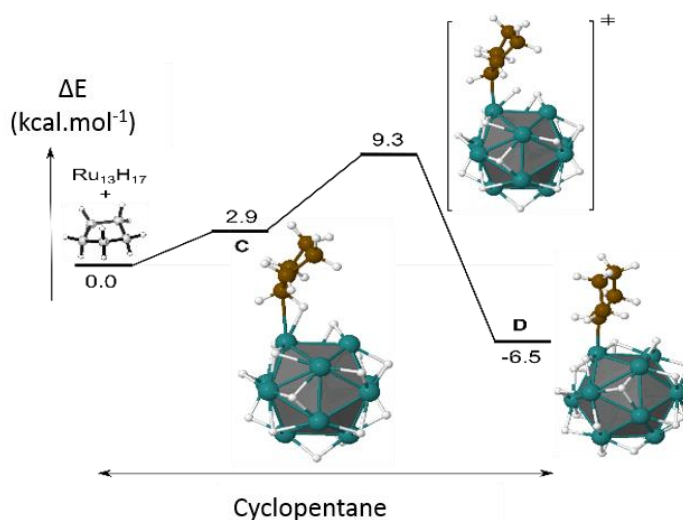


Figure 80 : Activation C-H du cyclopentane à la surface des NPs de Ru.

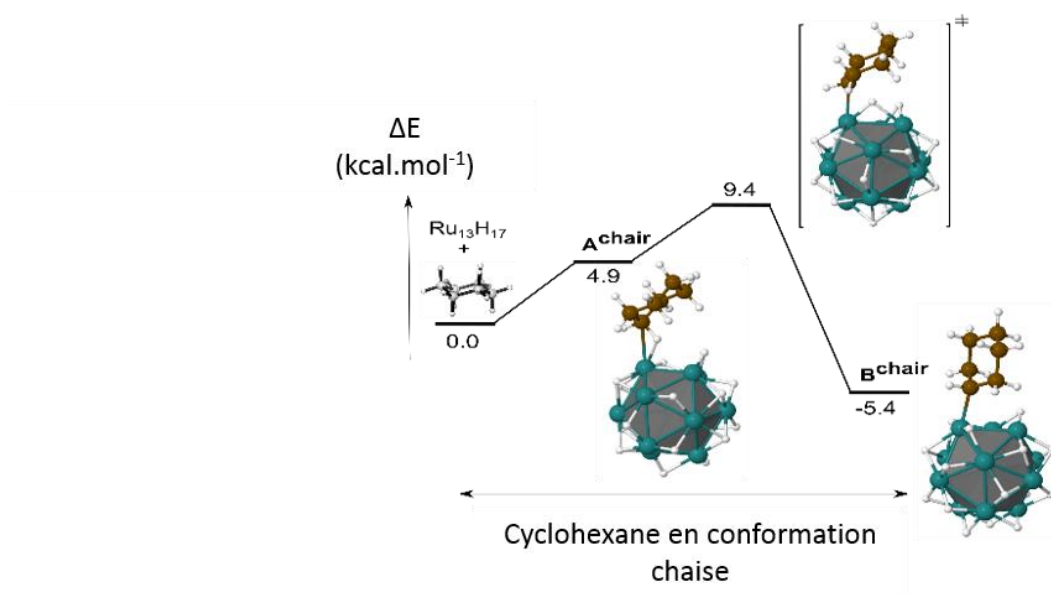


Figure 81 : Activation C-H du cyclohexane en conformation chaise à la surface des NPs de Ru.

1-4- Conclusion

En conclusion, la surface de Ru présente une reconnaissance spécifique pour le cyclopentane dont l'origine n'est pas encore déterminée. Cette réactivité doit provenir d'interactions intramoléculaires et intermoléculaires entre les substrats et la surface, conduisant à des vitesses de réaction liées à des effets tunnel différents, en raison des changements conformationnels au cours de la réaction. Ainsi, l'activation C-H par les NPs de Ru dépend de la structure des alcanes. Il est important de noter qu'il est possible d'avoir du cyclohexane deutéré avec les mêmes conditions de réaction (à 60°C, sous 6 bar de D₂ et en utilisant les mêmes NPs de Ru@dppb) par réduction du benzène sous D₂.¹⁵

2-Echange H/D régiosélectif sur des composés azotés

Dans le but de continuer l'exploration de la réactivité des NPs de Ru@PVP en échange H/D,⁶ la deutération d'oligonucléotides et d'hétérocycles azotés a été étudiée.

2-1- Oligonucléotides

Au sein du projet « ISOTOPICS » et en collaboration avec l'équipe de Chimie Bioorganique et de Marquage du CEA, nous avons continué à explorer la réactivité des NPs de Ru en échange H/D. Les NPs ont été synthétisées et caractérisées à Toulouse au LPCNO tandis que les études

catalytiques ont été réalisées en collaboration avec Alberto Palazzolo au CEA. Les deutérations et tritiations sélectives de produits pharmaceutiques et d'oligonucléotides catalysées par des NPs de Ru ont été étudiées.¹⁶ Les réactivités de deux catalyseurs différents ont été comparées: NPs de Ru stabilisées par du PVP (PVP = Polyvinylpyrrolidone, Ru@PVP) et NPs de Ru stabilisées par un ligand carbène N-hétérocyclique (le 1,3-dicyclohexylimidazol-2-ylidène, Ru@ICy). Les NPs de Ru@PVP ont été synthétisées comme précédemment décrit dans la littérature.⁹ Les NPs de Ru@NHCs ont été synthétisées de la manière suivante: Les sels d'imidazolium sont déprotonés lors d'une première étape par le KtBuO dans le THF^{17,18}. Une filtration sous célite permet l'élimination du sel formé (KCl). Puis la solution de carbènes libres est ajoutée à la solution de Ru(COD)COT à basse température (-80°C), refroidie par le biais d'un bain d'acétone et d'azote liquide. Par la suite, 3 bars d'H₂ sont introduits et le mélange est maintenu sous agitation pendant une nuit. La formation des NPs est caractérisée par la couleur de la solution qui passe du jaune au marron foncé. Les NPs de Ru@ICY ont été analysées par MET (*Figure 82*). Elles ont une taille de 1.3 ± 0.4 nm et sont bien dispersées. Le pourcentage massique de Ru a été déterminé par analyse thermogravimétrique (ATG). Il est de l'ordre de 71 wt %.

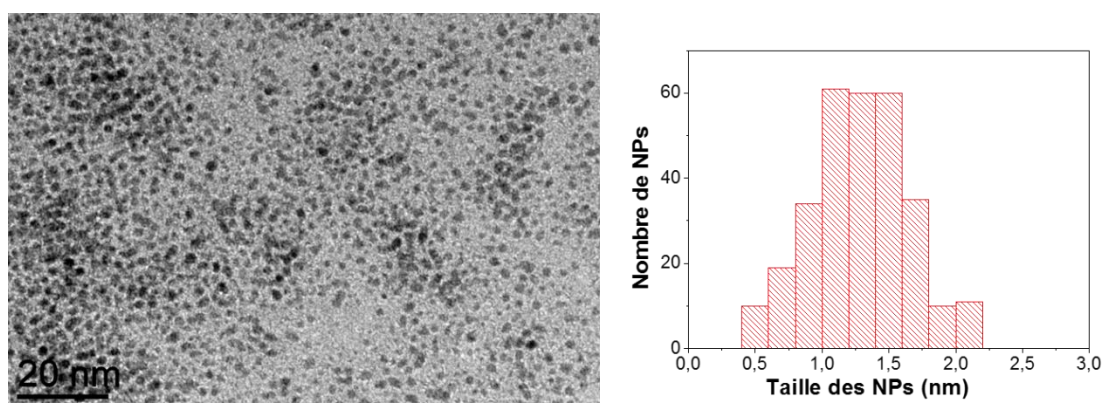


Figure 82 : Image MET des NPs de Ru@ICy et histogramme correspondant.

2-1-a-Résultats catalytiques

Les nucléotides sont l'une des plus importantes structures chimiques de la vie humaine. Ce sont des hétérocycles contenant des azotes dans leurs structures et sont impliqués dans différents processus biologiques comme la transmission de l'information génétique. Vu la complexité et la fragilité de ces molécules, leurs transformations en des positions sélectives représentent un

défi, et plus particulièrement, l'échange isotopique sélectif de l'hydrogène sur ces entités est d'une grande importance.¹⁹ En effet, pour le développement biomédical, des analyses quantitatives d'oligonucléotides thérapeutiques sont nécessaires. Le manque d'oligonucléotides deutérés est l'une des raisons de la limitation des méthodes de quantification d'oligonucléotides par spectroscopie de masse.²⁰ Jusqu'à aujourd'hui, les nucléotides deutérés sont obtenus par le biais de synthèses multi-étapes et/ou par réduction en utilisant des agents réducteurs comme les amalgames de sodium ou le LiAlD₄.²¹ La position 8 des dérivés de purine peut être deutérée par échange acido-basique.²² Dans la plupart des cas, le recours à des températures élevées est nécessaire pour l'obtention de produits deutérés.

Nous avons obtenu un enrichissement isotopique de 90% sur la position α d'azotes dans des purines avec une incorporation de 2.7 deutériums par molécule en utilisant 2 bars de D₂, 5 mol% de Ru@PVP et du D₂O en tant que solvant. L'adénosine et la guanosine ont été deutérées sélectivement comme représenté sur la Figure 83. Afin de montrer que l'enrichissement isotopique provenait de l'action combinée des NPs et du D₂ gaz, une expérience de contrôle a été réalisée sous D₂O uniquement. Une faible deutération de la position la plus acide (position 8) a été détectée. Il est intéressant de noter que la position 2 échangée par notre méthode, est une position qui ne peut être deutérée par simple échange dans l'eau quel que soit le pH.

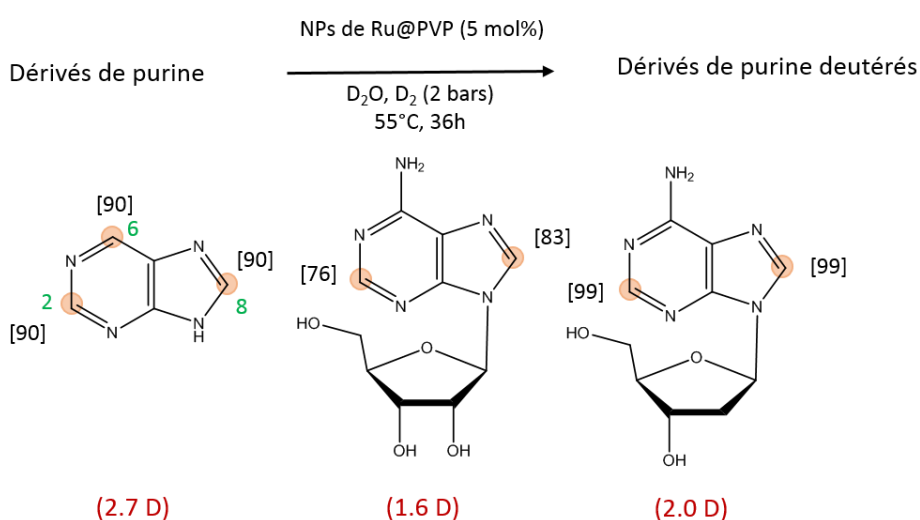


Figure 83 : Echange H/D sur des dérivés de purines par des NPs de Ru@PVP.

Différents produits pharmaceutiques et différentes biomolécules ont été deutérés d'une part par des NPs de Ru@ICy et d'autre part par les NPs de Ru@PVP. Une amélioration de l'activité catalytique dans certains cas a été observée avec les NPs de Ru@ICy (Figure 84).

Ceci est probablement dû à leur plus grande solubilité dans les solvants organiques que celle des NPs de Ru@PVP. Les deux systèmes permettent de deutérer des substrats complexes dans des conditions de réaction modérées (55°C et 2 bars de D₂).

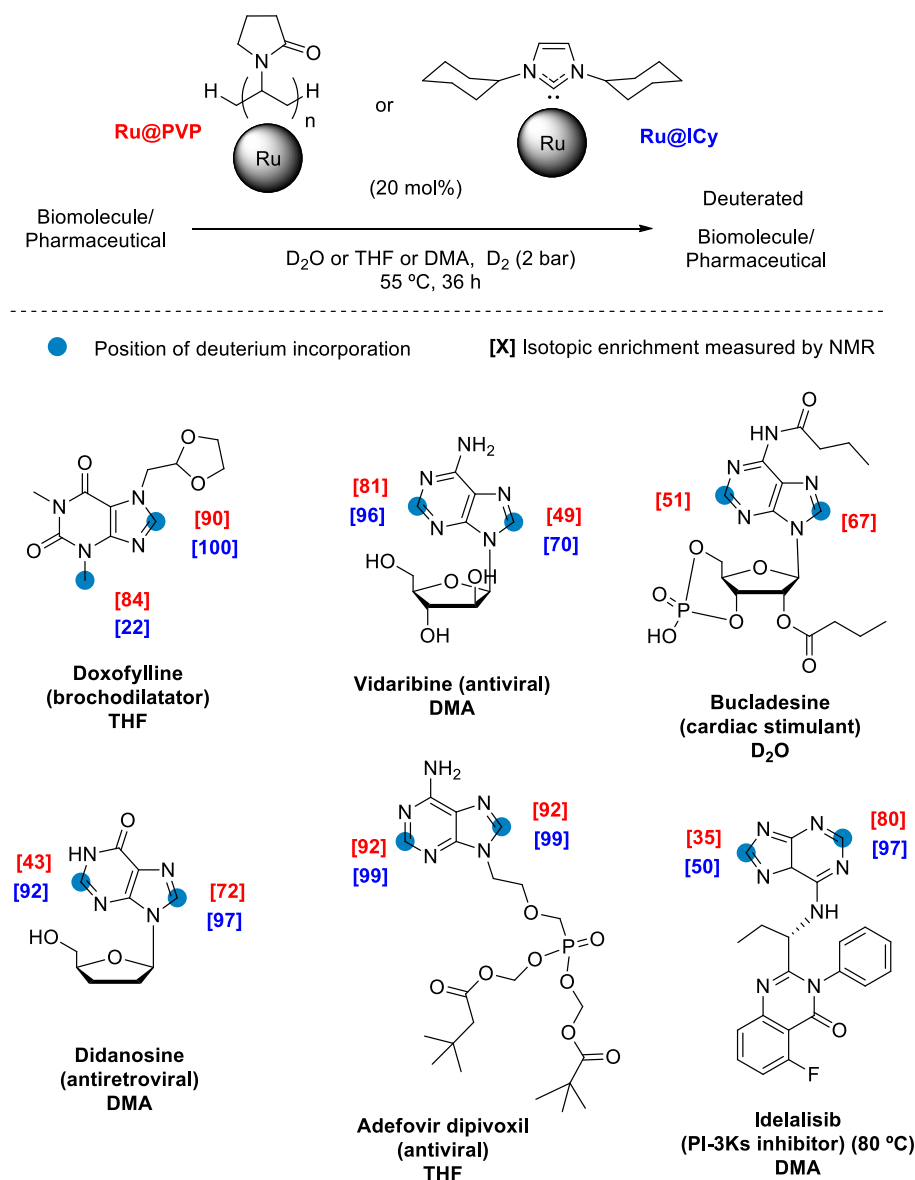


Figure 84 : Deutération de produits pharmaceutiques et de biomolécules catalysée par des NPs de Ru@PVP et Ru@ICy.¹⁶

En outre, des oligonucléotides de 6 et 12 nucléotides ont été deutérés avec succès par des NPs de Ru stabilisées par des NHCs hydrosolubles (Figure 85). Une conservation totale de la

structure a été observée sans réduction des bases pyrimidiques. Des incorporations de 5.5 et 7.7 deutériums par molécule ont été obtenues respectivement pour les oligonucléotides de 6 et 12 nucléotides.

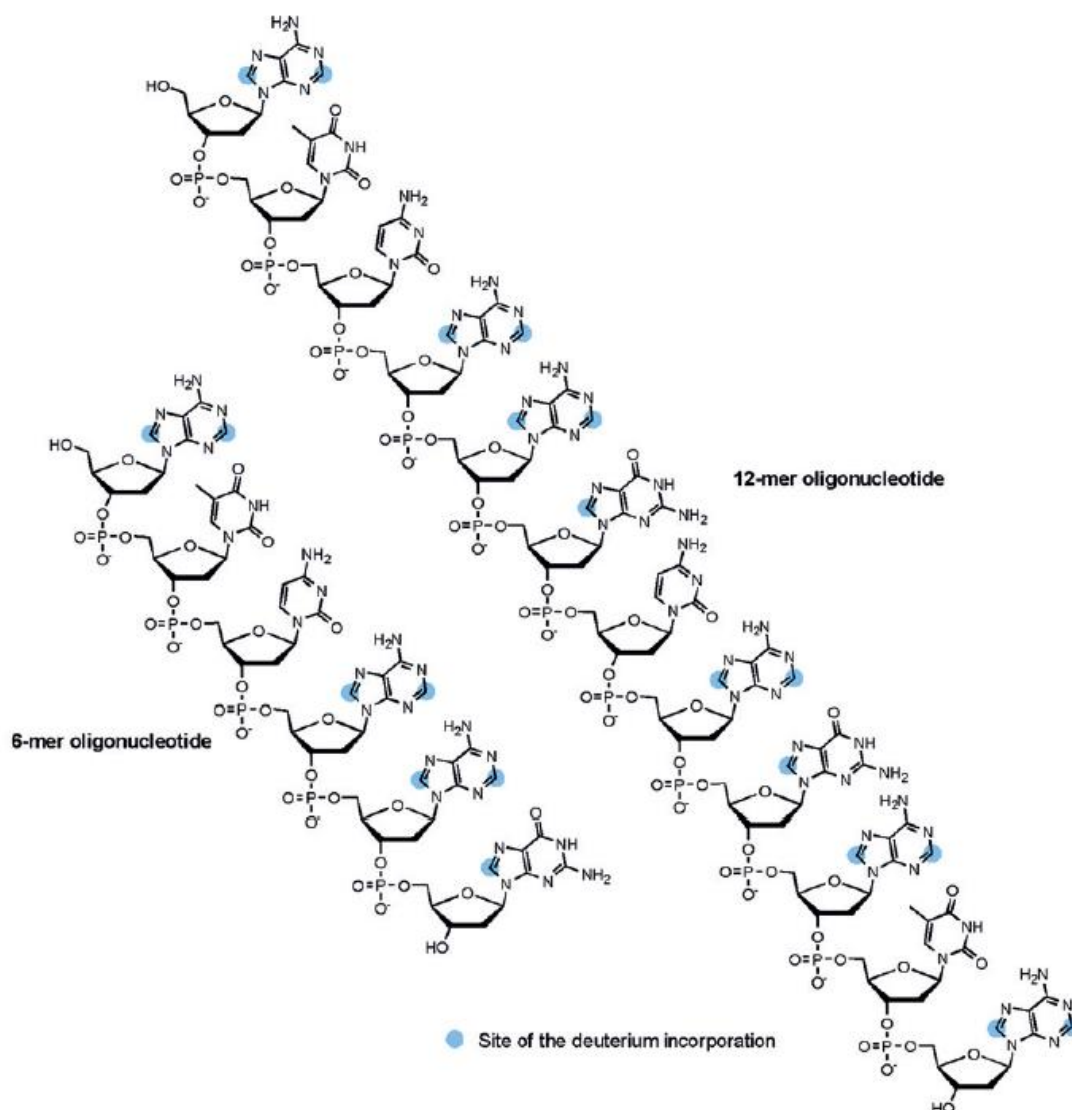


Figure 85 : Oligonucléotides 6-mer et 12-mer marqués au deutérium.¹⁶

2-1-b- Interprétation et conclusion

Pour conclure, les NPs de Ru peuvent être très efficaces pour les réactions d'échange H/D, même sur des molécules complexes comme les oligonucléotides ou certains médicaments. La plupart de ces molécules contenant des atomes d'azotes permettent d'obtenir des échanges sélectifs en position α de ces hétéroatomes. Nous allons voir dans ce qui suit la réactivité des NPs de Ru sur d'autres molécules et les limitations de leur réactivité.

2-2- Hétérocycles azotés

En collaboration au sein du projet ISOTOPICS, la deutération d'oxazoles, de triazoles et d'imidazoles par des NPs de Ru@PVP a été explorée par Viktor Pfeifer de l'équipe de Chimie Bioorganique et de Marquage du CEA. Les catalyseurs ont été préparés à Toulouse tandis que les catalyses ont été réalisées au CEA.

2-2-a-Résultats catalytiques

La deutération sélective d'oxazoles, de triazoles et d'imidazoles a été obtenue sous 2 bars de D₂ avec 5 mol% de Ru@PVP (*Figure 86*). Nous observons principalement la deutération des positions α des azotes et/ou des positions ortho des cycles aromatiques adjacents.

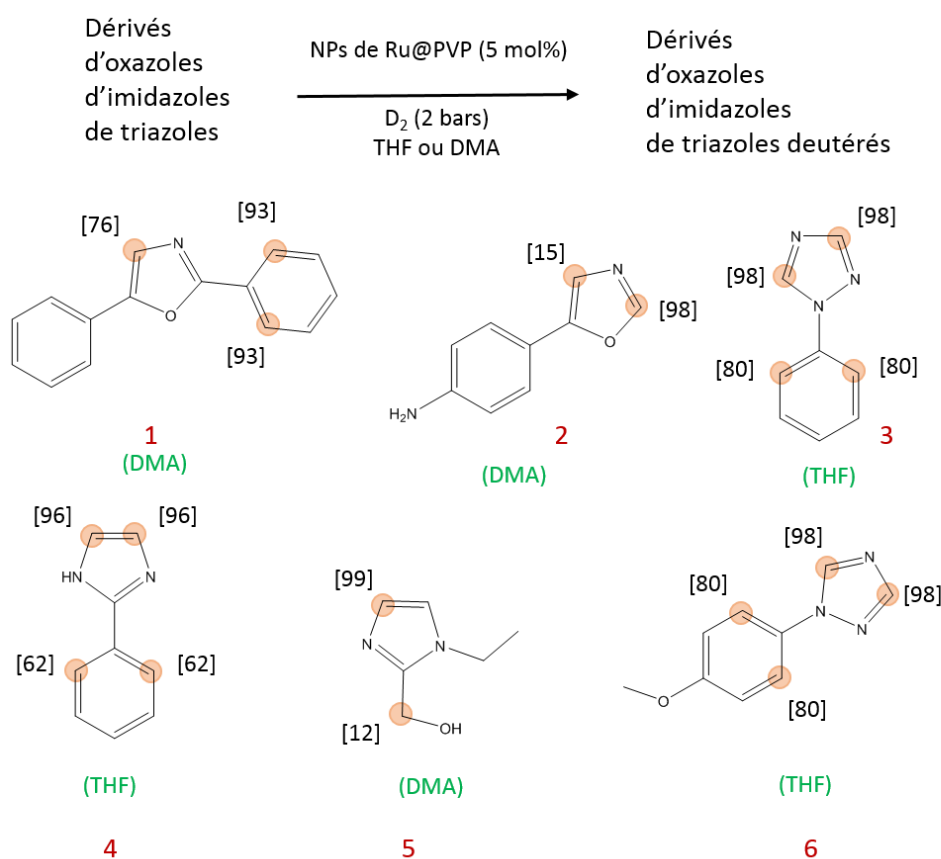


Figure 86 : Deutération de dérivés d'imidazoles, d'oxazoles et de triazoles par des NPs de Ru@PVP.

Des calculs théoriques ont été réalisés par Romual Poteau et Iker Del Rosal dans notre équipe afin de déterminer le mécanisme de la réaction permettant l'activation de la liaison C-H en position α de l'azote du composé 2 (*Figure 87*). Un cluster de ruthénium de 0,5 nm avec 1,4 hydrures par atome de Ru (Ru₁₃H₁₇) a été utilisé comme modèle de NP de Ru. D'abord, le

substrat se coordonne par le doublet de l'atome d'azote sur la surface de la NP, ce processus est exothermique (environ $-19 \text{ kcal.mol}^{-1}$). Par la suite, une interaction agostique se forme entre la liaison C-H (liaison qui sera activée par la suite) et l'un des atomes de Ru adjacent à celui qui interagit avec l'atome d'azote. Nous avons deux possibilités dans le cas du composé 2, la liaison agostique peut être établie avec la liaison C2-H (chemin en vert de la Figure 87) ou C4-H (chemin en bleu). L'activation de la liaison C-H est un procédé cinétique accessible par une barrière d'activation de $6,0 \text{ kcal/mol}$ en position C4 et de $4,2 \text{ kcal/mol}$ en position C2 à partir de deux intermédiaires dimetallacycle à 4 membres pour les deux cas. D'un point de vue thermodynamique, la rupture de la liaison C-H est quasiment athermique en position C2 ($+1 \text{ kcal/mol}$) et endothermique en position C4 ($+4,3 \text{ kcal/mol}$). Vu le profil énergétique de la réaction pour la position C4, l'équilibre est déplacé en faveur de la réaction inverse avec une faible barrière d'environ $1,7 \text{ kcal/mol}$ (liaison C-H qui se reforme), ce qui explique l'incorporation de deutérium plus faible en position C4 (15 %) par rapport à la position C2 (98 %). Enfin, les hydrures s'échangent avec les deutérides présents à la surface des NPs. Un deutéride disponible à proximité du site actif peut alors être transféré à l'atome de C.

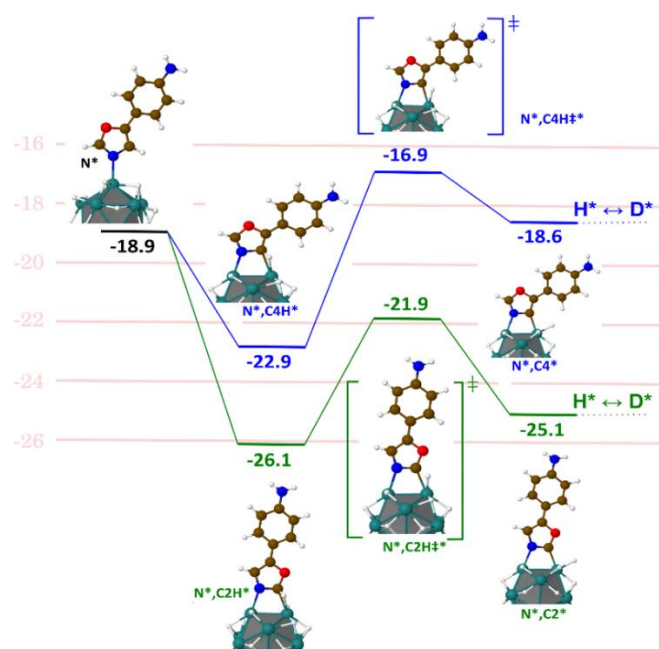


Figure 87 : Diagramme d'énergie de type Langmuir–Hinshelwood pour l'échange H/D en position C2 (chemin vert) et C4 (chemin bleu) du composé 2 (Les énergies sont données en kcal.mol^{-1}).

L'incorporation du deutérium en positions γ de l'azote sur le composé 4 été explorée d'un point de vue théorique. Deux différents chemins ont été étudiés (γ_1 en rouge et γ_2 en bleu Figure 88). Le composé 4 est initialement adsorbé à la surface des NPs de Ru, puis une interaction agostique

C-H se forme. Deux intermédiaires peuvent être formés par la suite, soit avec le même atome de ruthénium ($N^*, \gamma 1H^*$) soit avec deux atomes de ruthénium voisins ($N^*, \gamma 2H^*$). Ils conduisent respectivement à un métallacycle à cinq chaînons ou à un dimétallacycle à six chaînons. D'un point de vue thermodynamique, le mécanisme faisant intervenir un dimétallacycle à six chaînons n'est pas favorable. En effet, la réaction inverse $(C)^*(H)^* \leftrightarrow (C-H)^*$, exothermique (-4 kcal/mol), est favorisée, en raison de la faible barrière énergétique (1,9 kcal/mol). L'activation C-H impliquant un cycle métallique à cinq chaînons (voie rouge Figure 88) est accessible cinétiquement, avec une barrière d'activation de 7,4 kcal/mol. Elle est thermodynamiquement favorable (-4,1 kcal/mol). Ainsi, l'incorporation du deutérium sur la position γ de l'azote est probablement due à un processus passant par un intermédiaire métallacycle à cinq chaînons.

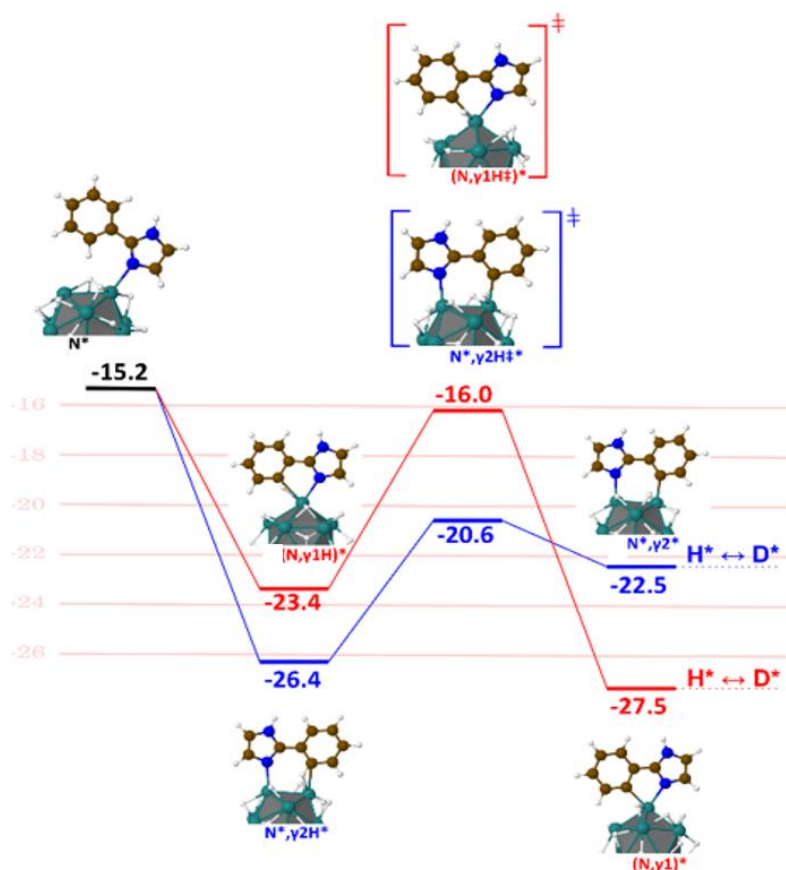


Figure 88 : Diagramme d'énergie de type Langmuir-Hinshelwood pour l'échange H/D sur les positions ortho du composé 4 (Les énergies sont données kcal.mol⁻¹).

2-2-b- Interprétation et conclusion

Nous nous sommes familiarisés avec quelques mécanismes d'échange H/D impliquant des NPs de Ru@PVP qui démontrent que la réactivité de ces NPs dépend de la nature du substrat. En effet, différentes positions peuvent être échangées via différentes espèces intermédiaires : des cycles à 4, à 5 ou à 6 chaînons peuvent être formés selon la structure du substrat. Cependant, d'un point de vue expérimental, les produits provenant de réactions avec des NPs de Ru@PVP doivent être purifiés sur une résine échangeuse d'ions « Dowex 50W-X8 » afin d'éliminer la PVP pour pouvoir les analyser. Ceci constitue un des inconvénients de ce type de catalyseur. Les NPs de Ru@NHCs ont été proposées comme alternatives permettant l'analyse directe des substrats.

3- Limitations de l'échange H/D catalysé par des NPs de Ru

Nous nous sommes intéressés dans cette thèse particulièrement aux NPs stabilisées par les NHCs vu leur grand potentiel pour stabiliser les NPs et à la deutération de substrats aromatiques en milieu organique et aqueux. Le défi étant d'éviter les réactions de réduction. Cependant, les NPs de Ru sont d'excellents catalyseurs d'hydrogénation,²³ par exemple du styrène en éthylcyclohexane. La réaction a lieu en 24h sous 3 bars de H₂ et est catalysée par des NPs de Ru stabilisées par des NHCs et des carbodiimides.²⁴ Ainsi, la limitation des réactions d'échange H/D avec les NPs de Ru est essentiellement la présence de sous-produits provenant de la réduction des cycles aromatiques.

3-1- En milieu organique

En milieu organique, la quinoline représente un exemple de substrat réduit par des NPs de Ru après réaction sous D₂, exemple rapporté par Grégory Pieters *et al.* en 2014.⁵ Nous pouvons remarquer sur le spectre RMN ¹H après réaction (Figure 89), la présence de pics entre 1 et 4.5 ppm correspondant à des produits provenant de la réduction du substrat.

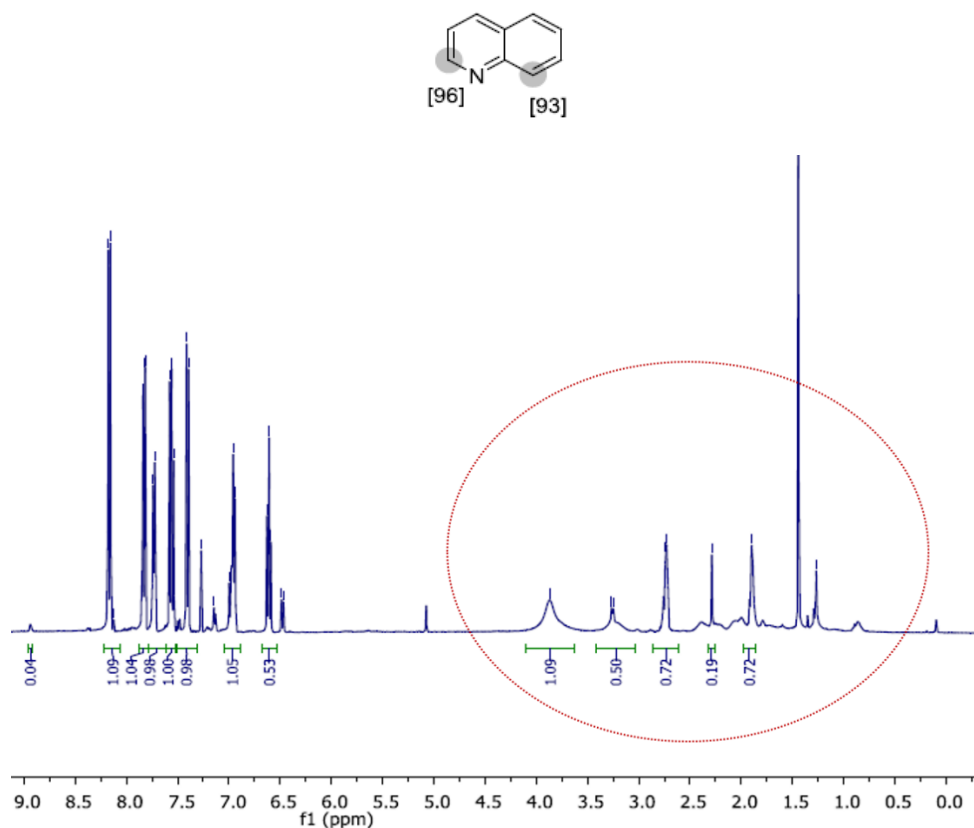


Figure 89 : Spectre RMN ¹H de la quinoline après réaction sous D₂ avec des NPs de Ru@PVP.

Nous avons choisi comme substrat de référence pour la suite de cette étude, la 2-phénylpyridine contenant 2 cycles aromatiques susceptibles d'être réduits et un azote permettant la coordination sur les NPs de Ru@ICY utilisées comme catalyseurs. Les réactions ont été réalisées dans les conditions suivantes : T=55°C, t = 24h et D₂ (2 bars) qui ont été choisies selon la procédure décrite par Grégory Pieters *et al.*⁵ L'incorporation de deutérium est déduite de la RMN du ¹H par diminution ou disparition de pics des hydrocarbures aromatiques sans apparition de nouveaux pics. Après réaction catalytique de la 2-phénylpyridine avec les NPs de Ru@ICY, nous observons sur le spectre RMN ¹H (Figure 90) une réduction totale du substrat avec apparition de pics entre 0.5 et 3 ppm et disparition des pics entre 7 et 9 ppm. Ce résultat met en évidence l'efficacité de ces NPs pour l'hydrogénation de substrats aromatiques. Néanmoins, cette réactivité n'est pas celle recherchée au cours de cette thèse. Bien au contraire nous voulons échanger l'H avec le D sur des positions spécifiques tout en gardant la structure du substrat. Toutefois, lorsque la réaction est réalisée à température ambiante nous observons une diminution significative de la quantité des produits provenant de la réduction du substrat (voir Figure 91).

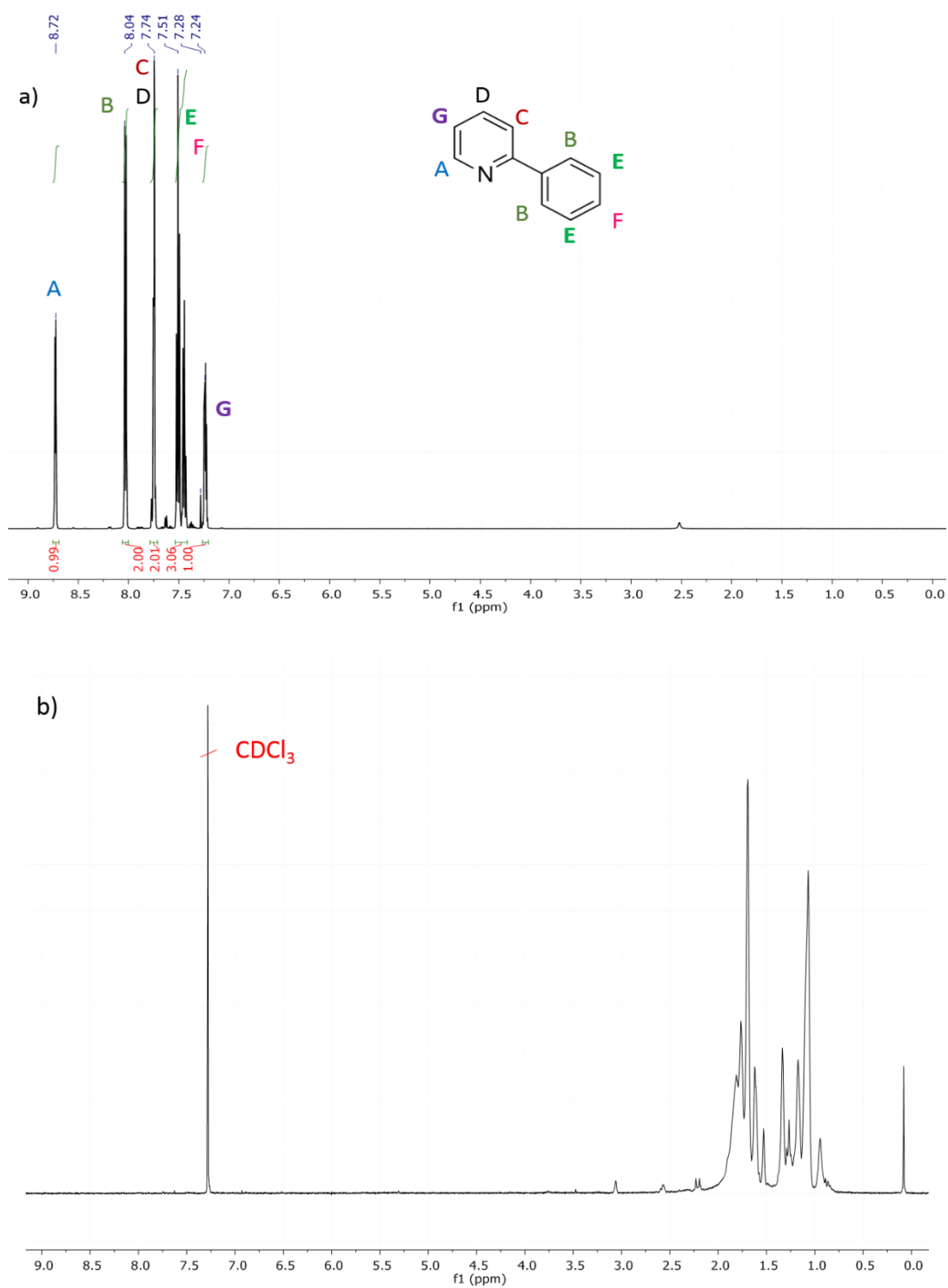


Figure 90 : Spectres RMN ^1H de la 2-phénylpyridine avant (a) et après réaction sous 2 bars de D_2 , à 55°C et pendant 24 h en présence des NPs de Ru@ICy (b).

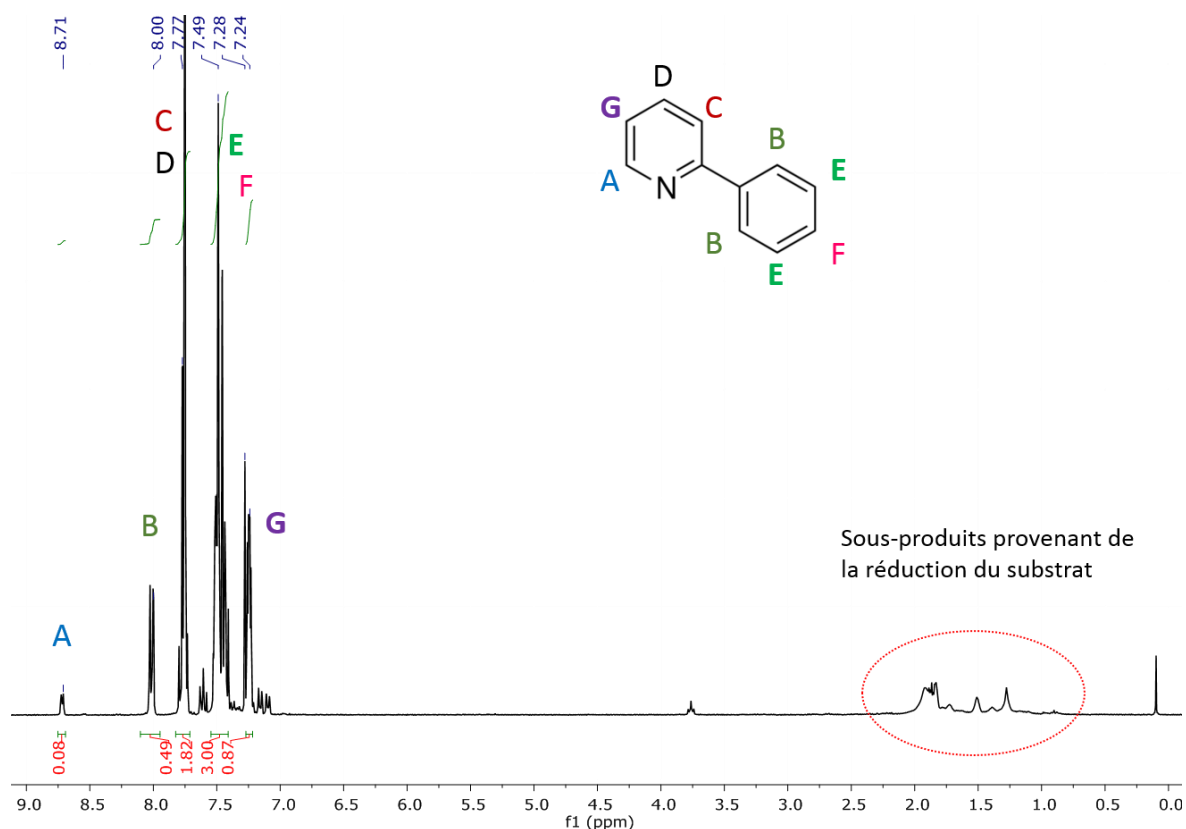


Figure 91 : Spectre RMN ^1H de la 2-phénylpyridine après réaction sous 2 bars de D_2 , à TA et pendant 24 h en présence des NPs de Ru@ICy.

3-2- En milieu aqueux

Comme nous l'avons déjà mentionné dans la partie 2-3-2-b du chapitre I, nous pouvons moduler la solubilité des NPs@NHCs en milieu aqueux ou organique selon les groupements fonctionnels des carbènes. Nous avons donc synthétisé des NPs de Ru@PrIPr hydrosolubles (PrIPr = 1-(2,6-diisopropylphényl)-3-(3-potassium sulfonatopropyl)-imidazol-2-ylidène), dont la réactivité sur la L-lysine a été déjà étudiée,²⁵ afin d'évaluer leur réactivité sur des substrats aromatiques comme la phénylalanine ou la tyrosine. Après réaction sous D_2 à 55°C pendant 24 h, nous avons analysé les produits par RMN ^1H (voir Figure 92 et Figure 93). Nous remarquons la disparition de tous les pics correspondant à la L-tyrosine et à la L-phénylalanine avec apparition de pics dans la zone des H aliphatiques. Les NPs de Ru hydrosolubles induisent donc la réduction totale du cycle aromatique de la tyrosine et de la phénylalanine dans ces conditions de réaction.

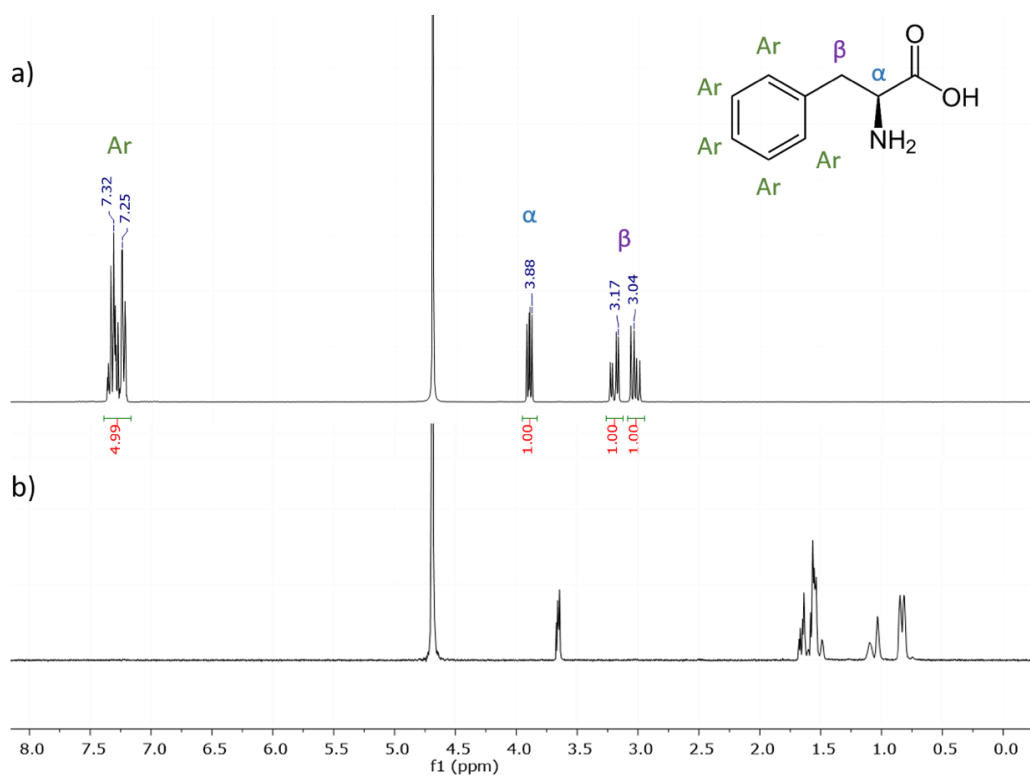


Figure 92 : Spectre RMN ^1H de la L-phénylalanine avant (a-) et après réaction (b-) sous D_2 (2 bars) à 55°C pendant 24 h en présence des NPs de Ru@PrIPr.

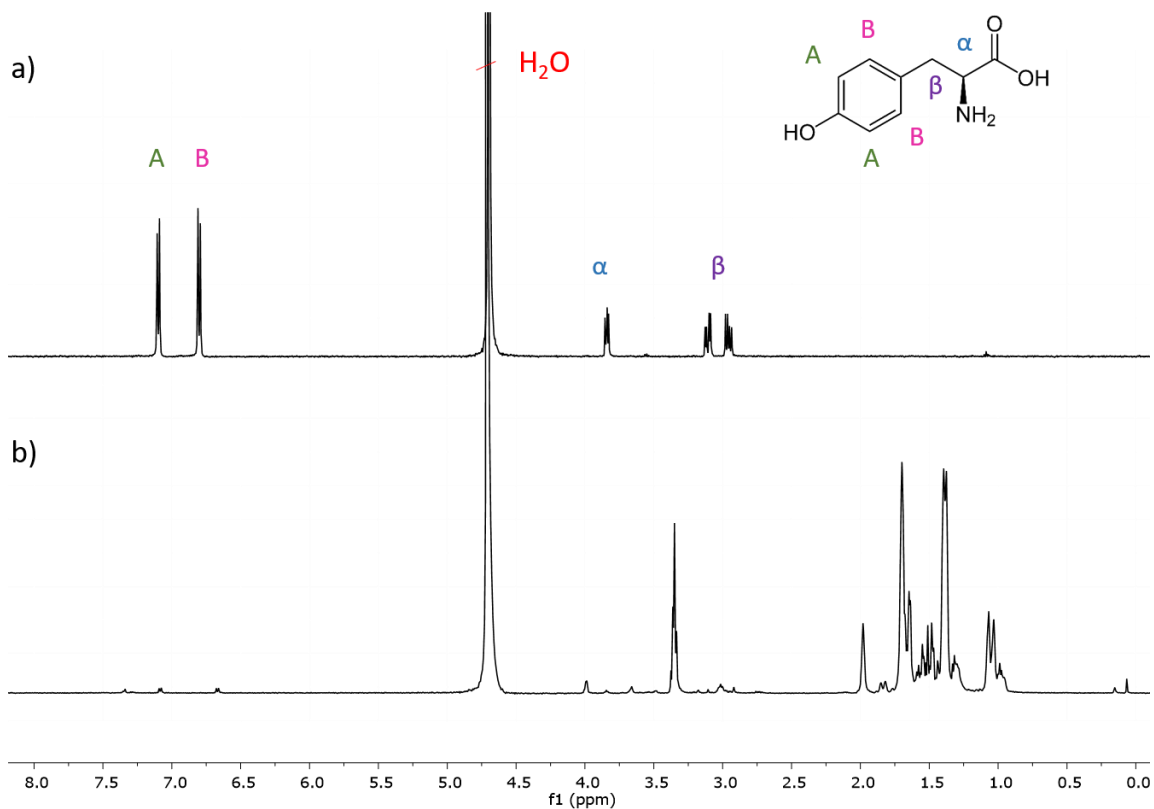


Figure 93 : Spectre RMN ^1H de la tyrosine avant (a-) et après réaction (b-) sous D_2 (2 bars) à 55°C pendant 24 h en présence des NPs de Ru@PrIPr.

4- Transposition en catalyse hétérogène

Des nanoparticules de Ru/C ont été synthétisées dans le but de catalyser des réactions d'échange H/D avec les mêmes rendements que ceux obtenus avec les NPs de Ru@NHCs et de profiter des avantages de la catalyse hétérogène à savoir la récupération facile du catalyseur et surtout son recyclage. L'avantage de synthétiser nous même les NPs de Ru/C est de pouvoir contrôler la synthèse et ainsi les caractéristiques des NPs (taille, forme, ...).

4-1- Synthèse de NPs de Ru/C avec différents pourcentages massiques de Ru

La synthèse a été réalisée par décomposition de [Ru(COD)(COT)] en présence du noir de carbone sous 3 bars de H₂. Des nanoparticules de Ru/C avec différents pourcentages massiques de Ru : 9, 11, 16 et 27 wt% ont été synthétisées (Figure 94, Figure 95, Figure 96 et Figure 97). Les pourcentages massiques de Ru dans les différents échantillons ont été déterminés par ATG (mis à part celui avec 27 wt%).

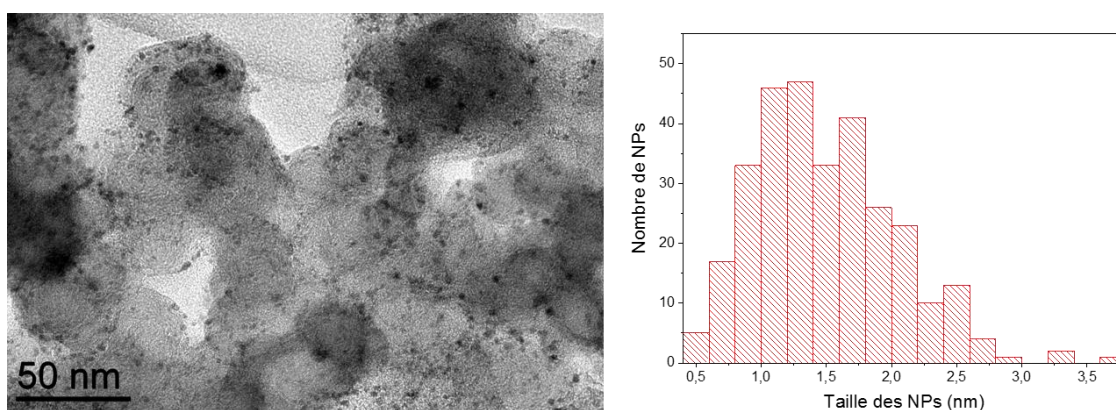


Figure 94 : Image MET des NPs de Ru/C (9 wt%) et histogramme correspondant.

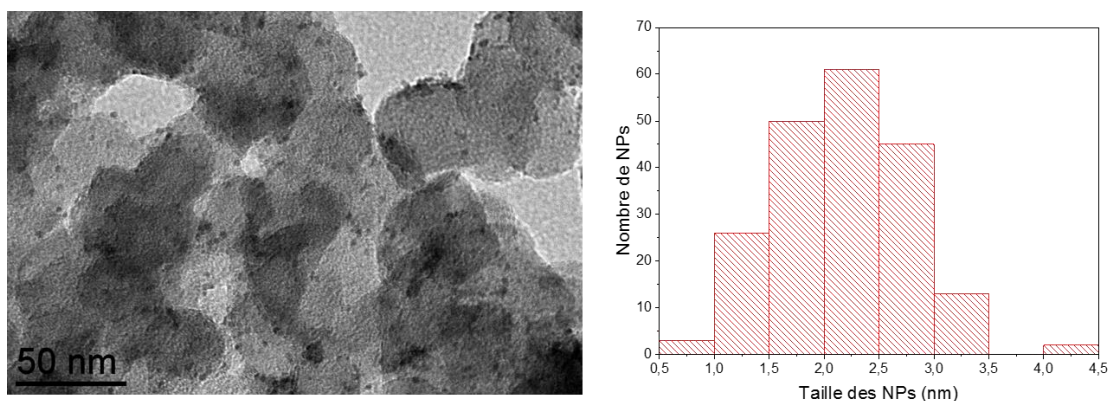


Figure 95 : Image MET des NPs de Ru/C (11 wt%) et histogramme correspondant.

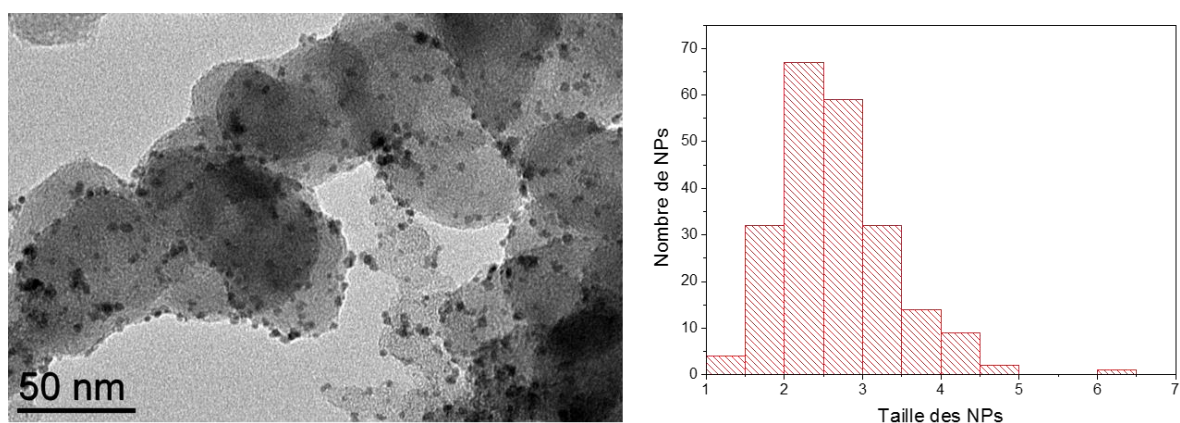


Figure 96 : Image MET des NPs de Ru/C (16 wt%) et histogramme correspondant.

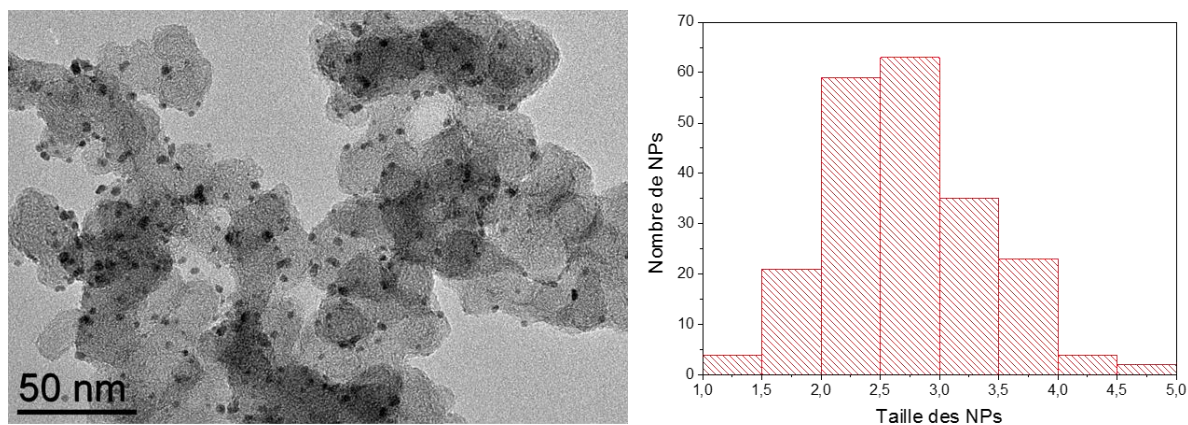


Figure 97 : Image MET des NPs de Ru/C (27 wt%) et l'histogramme correspondant.

Nous avons remarqué une augmentation de la taille des NPs avec le pourcentage massique de Ru incorporé lors de la synthèse jusqu'à atteindre une taille limite de 2.7 nm (*Tableau 9*). Ceci a déjà été observé^{26,27} et expliqué de la manière suivante : Lors de la synthèse de NPs, des sites actifs sont formés à leurs surfaces. Ces sites représentent des nucléi permettant la croissance de nanoparticules. La croissance étant plus rapide que la nucléation, l'augmentation de la quantité de précurseur entraîne la croissance des NPs.

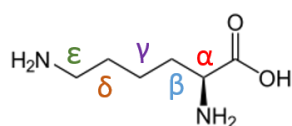
Pourcentage massique de Ru (wt %)	Taille des NPs (nm)
9	1,5 ± 0.3
11	2,2 ± 0.4
16	2,7 ± 0.5
27	2,7 ± 0.4

Tableau 9 : Taille des NPs de Ru/C en fonction du pourcentage massique de Ru.

4-2- Echange H/D en milieu aqueux sur la L-lysine

Bien que la deutération catalysée par Ru/C a été étudiée depuis longtemps sur des pyridines²⁸ avec de faibles rendements puis par la suite sur des alcools avec de meilleurs rendements,²⁹ ce catalyseur hétérogène n'a pas été très utilisé en échange H/D comparé au Pd/C.^{30,31,32} Récemment, l'efficacité de Ru/C pour la deutération de molécules soufrées a été mise en évidence.³³

Nous avons testé la réactivité des NPs de Ru/C synthétisées sur la L-lysine, substrat sur lequel la réactivité des NPs de Ru@NHCs hydrosolubles a été récemment étudiée dans notre équipe.²⁵ Nous avons remarqué que dans les mêmes conditions que celles utilisées avec Ru@NHCs (55°C, 2 bars de D₂ et pendant 42 h), la L-lysine est totalement deutérée sur la position α et ϵ avec les NPs de Ru/C (9 wt%) (Tableau 10, entrée 1). Nous remarquons une meilleure incorporation de deutérium sur la position α (72%) que sur la position ϵ (36%) lorsque la réaction est réalisée à température ambiante (Entrée 2). Les résultats obtenus avec les NPs de Ru@NHCs hydrosolubles sont donc reproduits en utilisant des NPs de Ru/C. Il est important de noter qu'une expérience de contrôle a été effectuée sans NPs et dans les mêmes conditions (55°C pendant 42h sous 2 bars de D₂). Aucun échange n'a été détecté sur les différentes positions de la L-lysine, ce qui démontre la nécessité du catalyseur dans ces réactions.



	Température (°C)	Conversion en α (%)	Conversion en ϵ (%)	Conversion en γ (%)
Entrée 1	55	99	99	7
Entrée 2	TA	72	36	4

Tableau 10 : Résultats catalytiques de la réaction sur la L-lysine avec les NPs de Ru/C (9 wt%) après 42 h.

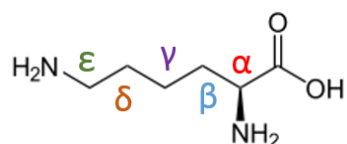
Pour comparer la réactivité des NPs de Ru/C avec différents pourcentages massiques de Ru, des réactions catalytiques ont été réalisées sous 2 bars de D₂ à 55°C pendant 24 h. Les résultats sont représentés dans le *Tableau 11*. Nous avons obtenu une deutération quasi complète de la position α et ϵ avec toutes les NPs. Nous obtenons également la deutération de la position γ (entre 14 et 27%). Nous avons choisi de continuer cette étude avec les Ru/C (9 wt % et 11 wt %) afin de minimiser la quantité de Ru utilisée, tout en maintenant une activité maximale en positions α et ϵ .

Pourcentage massique de Ru (wt%)	Conversion en α (%)	Conversion en ϵ (%)	Conversion en γ (%)
9	100	99	14
11	99	99	27
16	99	100	22
27	99	99	21

Tableau 11 : Résultats catalytiques de la réaction sur la L-lysine avec les NPs de Ru/C sous 2 bars de D₂ à 55°C pendant 24 h.

4-2-a- Réaction sur la L-lysine à grande échelle

L'intérêt de ces NPs est principalement leur utilisation pour des réactions en flux continu ayant un intérêt industriel et ainsi deutérer des grandes quantités de substrats. Pour ce faire, des expériences préliminaires ont été réalisées permettant la deutération effective de 1g de L-lysine (Tableau 12). Une deutération quasi complète des positions α et ε a été observée. Après 24 h, on obtient 78% de deutération en position α et 75% de deutération en position ε . Après 96 h de réaction et un rechargement en D_2 après 24 h, la deutération est de l'ordre de 90% sur les deux positions. Puis, après 120 heures et deux rechargements en D_2 (après 24h et 48h), nous avons quasiment les mêmes incorporations qu'après 96 h. Ce qui veut dire que nous avons atteint le maximum de deutération dans ces conditions opératoires. Ce résultat ouvre le champ à des perspectives pour les applications industrielles qui pourraient bénéficier de cette méthode de deutération simple et efficace.



Masse de L-lysine (mg)	Masse de NPs Ru/C (mg)	Temps (h)	Conversion en α (%)	Conversion en ε (%)	Conversion en γ (%)
1000	110	24	78	75	0
		96*	90	90	5
		120**	92	91.5	5

Tableau 12 : Résultats catalytiques sur la L-lysine à grande échelle à 55°C, sous 2 bars de D_2 avec les NPs de Ru/C (11 wt%), *rechargement en D_2 après 24h, **rechargement en D_2 deux fois après 24h et 48h.

4-2-b- Influence du pH sur l'échange H/D de la L-lysine

Nous avons étudié par la suite l'effet du pH sur la deutération de la L-lysine avec les NPs de Ru/C. Cette étude a été réalisée dans notre équipe avec les NPs de Ru@PrIPr²⁵ et a montré que lorsque le pH augmente, le pourcentage de deutération augmente.

La réaction a donc été réalisée à différents pH : 6.8, 10 (pH obtenu lors de la préparation d'une solution de L-lysine à 11 g.L⁻¹, correspondant à nos conditions expérimentales, sans ajout de base ni d'acide) et 12 (voir *Tableau 13*). Nous remarquons la diminution de la réactivité de ces NPs à des pH acides avec 43% de conversion en position α et 16% en position ϵ . Au contraire, l'augmentation du pH induit une augmentation de la réactivité avec des deutérations quasi complètes sur les deux positions. Ceci a déjà été expliqué par le pKa des deux groupements des ions ammonium (pKa α = 8.95 et pKa ϵ = 10.53).²⁵ Afin d'avoir une deutération efficace, les groupements amines de la L-lysine doivent se coordonner sous la forme NH₂, ce qui n'est pas le cas à des pH acides. Ainsi, la deutération est favorisée à des pH basiques. A un pH de 12, nous obtenons un pourcentage de deutération de 97, 98 et 34% respectivement pour les positions α , ϵ et γ . La deutération de la position γ est donc favorisée à des pH basiques. Ces résultats obtenus avec un catalyseur hétérogène sont similaires à ceux obtenus avec des NPs de Ru@NHCs.

pH	Conversion en α (%)	Conversion en ϵ (%)	Conversion en γ (%)
6.8	43	16	0
10	98	88	4
12	97	97.5	34

Tableau 13: Influence du pH sur la réactivité des NPs de Ru/C (11wt %) en échange H/D sur la L-lysine à 55°C sous 2 bars de D₂ après 5h de réaction.

4-2-c- Comparaison de la réactivité des NPs de Ru/C synthétisées et le Ru/C.A commercial

En vue de mettre en évidence l'intérêt de ces NPs supportées synthétisées au laboratoire, nous avons comparé leur réactivité avec celle des NPs de Ru/C.A (C.A = charbon actif) commerciales. D'abord des analyses par MET nous ont permis de visualiser l'aspect des NPs

de Ru/C.A commerciales (Figure 98). Nous avons déterminé une taille de l'ordre de 7.6 ± 10 nm pour ces NPs qui sont agrégées avec une dispersion en taille très large.

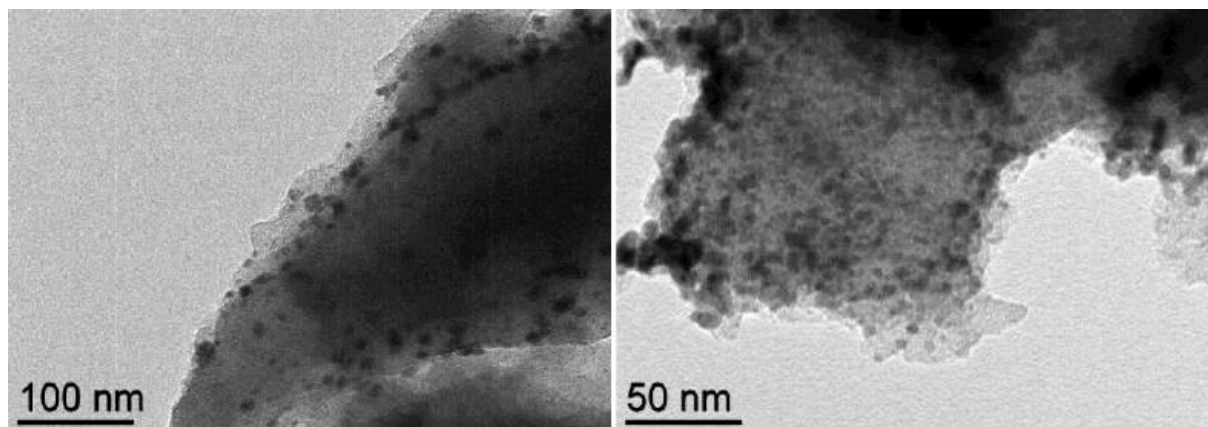


Figure 98: Images MET des NPs de Ru/C.A commerciales.

Nous avons ensuite comparé la réactivité du Ru/C.A avec celle des NPs de Ru/C synthétisées en échange H/D sur la L-lysine pour différents temps de réaction (3 et 24 h) sous 2 bars de D_2 à $55^\circ C$. Les résultats sont présentés dans le Tableau 14. Après 24h de réaction, nous avons une deutération complète sur les positions α et ϵ avec les deux types de catalyseurs. Néanmoins, en réduisant le temps de la réaction un écart de réactivité apparaît. Nous remarquons la meilleure réactivité des NPs de Ru/C synthétisées comparée à celle de Ru/C.A essentiellement sur la position ϵ de la L-lysine (72% d'échange H/D avec les NPs de Ru/C synthétisées vs 24% avec le Ru/C.A commercial) après 3 h de réaction. La différence de réactivité est essentiellement due d'une part à la variation de la taille des NPs allant de $1,5 \pm 0,3$ nm pour les NPs synthétisées à $7,6 \pm 10$ nm pour les NPs commerciales et d'autre part à l'hétérogénéité des échantillons commerciaux. Les pourcentages massiques légèrement différents des deux échantillons peuvent également être l'une des raisons de la différence de réactivité observée.

NPs	Temps (h)	Conversion en α (%)	Conversion en ε (%)	Conversion en γ (%)
Ru/C.A commercial (5 wt%)	24	96	90	0
	3	75	34	0
Ru/C synthétisées (9 wt%)	24	100	99	14
	3	93	72	4

Tableau 14 : Comparaison de résultats de réactions catalysées par le Ru/C.A commercial et les NPs de Ru/C synthétisées à différents temps de réaction.

Nous avons mis en évidence dans cette partie l'intérêt de la synthèse de NPs supportées afin de contrôler leur homogénéité et dispersion qui ont un impact significatif sur leur réactivité catalytique.

4-2-d- Etudes préliminaires de recyclabilité des NPs de Ru/C

L'un des avantages majeurs de la catalyse hétérogène est la possibilité de recycler le catalyseur. Nous avons donc réalisé des essais préliminaires de recyclabilité des NPs de Ru/C synthétisées au laboratoire. Une simple centrifugation nous a permis de récupérer le catalyseur. Afin d'éviter au maximum la perte de masse du catalyseur, les réactions ont été réalisées directement dans le tube de centrifugation. Des NPs de Ru/C (9 wt%) ont été utilisées et recyclées pour catalyser l'échange H/D sur la L-lysine à température ambiante pour des cycles de 24 h sous 1 bar de D₂. A l'aide d'un ballon de baudruche, le montage a été mis sous 1 bar de D₂ (Figure 89). Une agitation pendant 24 h a été maintenue. Nous analysons le surnageant après 5 min de centrifugation à 5000 RPM. Les résultats sont représentés dans le *Tableau 15*. Nous remarquons que même dans ces conditions très douces, les NPs catalysent cet échange avec de bons rendements : 70% sur la position α et 40% sur la position ε . Nous remarquons également qu'après 4 cycles consécutifs, le catalyseur garde plus de 70% de son activité catalytique, ce qui est plutôt intéressant vu les conditions de réaction utilisées. La perte de l'activité catalytique peut être due au protocole expérimental qui devra être optimisé pour des études futures. Les

NPs ont été analysées par MET après un et quatre cycles catalytiques. Elles gardent une morphologie similaire (Figure 100).

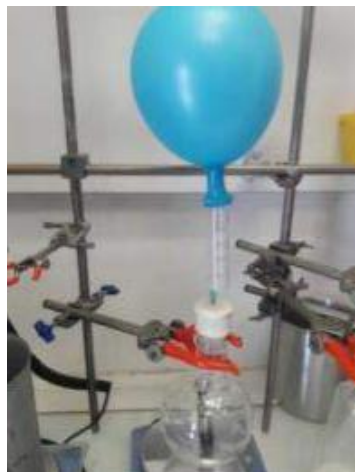


Figure 99 : Protocole expérimentale utilisé pour l'étude de recyclabilité des NPs de Ru/C.

Nombre de cycles	Conversion en α (%)	Conversion en ε (%)
1	76	40
2	70	36
3	51	31
4	50	29

Tableau 15 : Pourcentages de conversion obtenus sur la L-lysine en fonction du nombre de cycles effectués avec les NPs de Ru/C (9 wt%), aucune deutération n'a été observée en position γ .

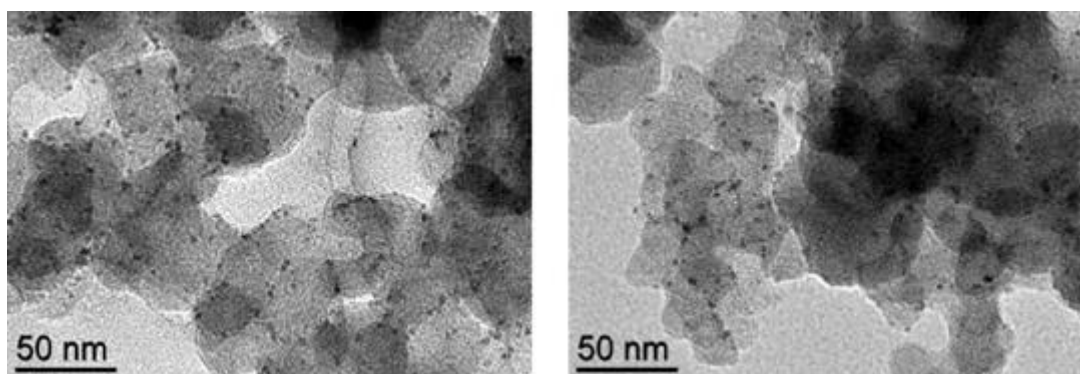


Figure 100 : Images MET des NPs de Ru/C (9 wt%) après une réaction de catalyse (gauche) et après quatre cycles catalytiques (droite).

Il serait donc intéressant d'optimiser le protocole expérimental de recyclabilité des NPs de Ru/C synthétisées afin d'obtenir le maximum de réactivité en échange H/D sans ou avec une légère perte de réactivité pendant les différents cycles. Il serait également intéressant de récupérer le catalyseur par filtration, le sécher comme dans de nombreux exemples³⁴ et comparer cette méthode avec celle que nous avons utilisée. Ces NPs sont donc des catalyseurs hétérogènes prometteurs pour les réactions en flux continu ayant un intérêt industriel permettant d'une part la reproductibilité de résultats intéressants obtenus avec des NPs de Ru@NHCs en activation C-H et d'autre part la réalisation de réactions sur des grandes quantités de substrats avec possibilité de recycler le catalyseur.

4-3- Echange H/D en milieu organique

Dans le but de comparer l'activité catalytique des NPs de Ru/C avec celle des NPs de Ru@NHCs en milieu organique, nous avons testé leur réactivité sur la 2-phenylpyridine. Nous avons remarqué la présence de sous-produits provenant de la réduction des cycles aromatiques comme nous pouvons le voir sur le spectre RMN du proton (Figure 101). L'apparition de pics dans la région des hydrogènes aliphatiques (entre 0.5 et 4ppm) a été mise en évidence. Cependant, nous voyons encore les pics correspondant à la 2-phenylpyridine, contrairement aux réactions réalisées avec les NPs de Ru@ICy (disparition totale de ces pics). Ceci démontre que la molécule n'a pas été totalement réduite sous D₂ et met en évidence la possibilité de réduire ce type de réaction par l'utilisation de NPs de Ru/C.

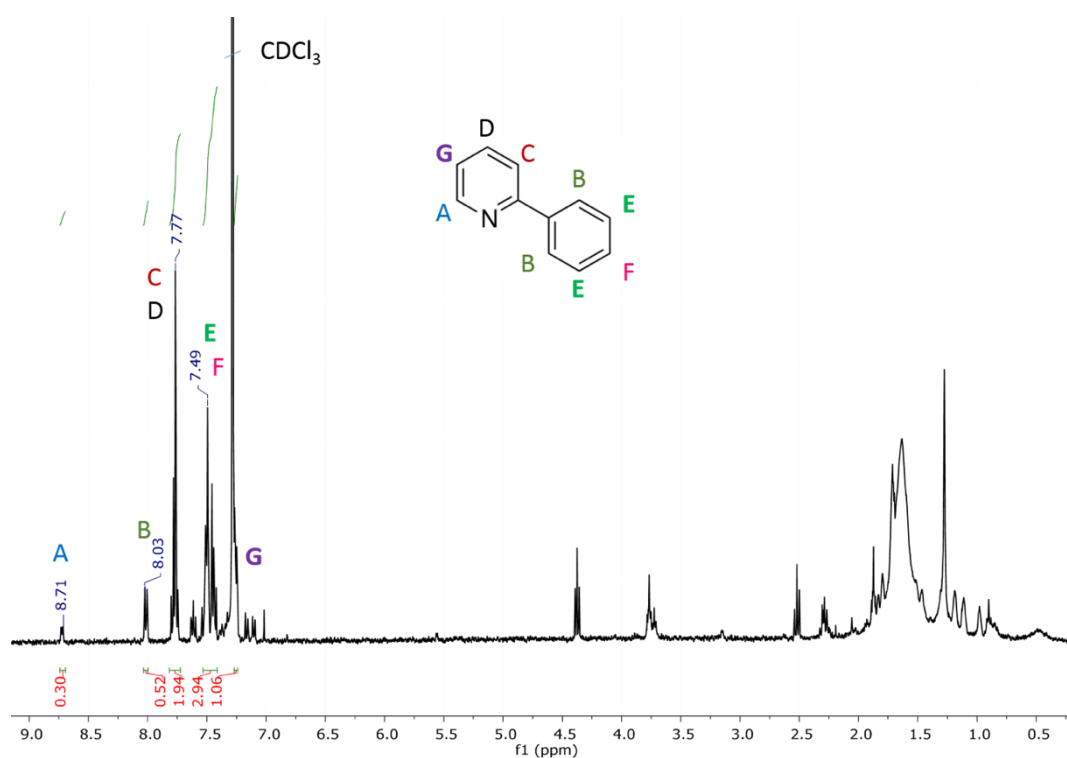


Figure 101 : Spectre RMN ^1H de la 2-phénylpyridine après réaction sous D_2 , à 55°C et pendant 24h avec les NPs de Ru/C (9 wt %)

5-Conclusion

Les NPs de Ru présentent des performances catalytiques très intéressantes en échange H/D notamment sur des composés azotés et plus spécifiquement sur la position α de l'azote. Ceci a été expliqué par la coordination de l'azote du substrat sur la surface de Ru. Nous avons pu voir que les NPs de Ru@PVP permettaient la deutération de plusieurs substrats comme les oligonucléotides ou les hétérocycles azotés tels que les oxazoles ou les imidazoles. Néanmoins, les étapes de purification nécessaires pour analyser le produit de réaction et la faible solubilité de ces NPs en milieux aqueux ou organique représentent l'une des limitations de ce type de catalyseurs. Les NPs de Ru@NHCs comme alternatives ont permis de surpasser ces limitations mais étant très réactives donnent souvent naissance à des produits secondaires provenant de la réduction du substrat aromatique. Ainsi les NPs de Ru ne sont pas les meilleurs catalyseurs pour la deutération de substrats aromatiques. De plus, les NPs de Ru dépendent étroitement du substrat et peuvent présenter différents mécanismes réactionnels. Nous allons voir dans les prochains chapitres, les catalyseurs proposés pour pallier ces limitations en se basant sur la 2-phénylpyridine comme substrat de référence en milieu organique ainsi que sur quelques substrats en milieu aqueux. L'un des objectifs de cette thèse est donc de trouver les catalyseurs

adéquats pour la deutération de substrats aromatiques qu'il n'est pas facile de deutérer avec des NPs de Ru. De plus de nouvelles sélectivités des catalyseurs ont été recherchées.

Nous avons également vu au cours de ce chapitre qu'il était possible de transposer en catalyse hétérogène les résultats catalytiques obtenus en solution par le biais de NPs de Ru/C synthétisées au laboratoire et présentant une bonne dispersion. Ce type de catalyseurs ouvre la porte à des applications en réacteur à flux continu et qui peuvent avoir de l'intérêt pour l'industrie.

Références

1. Shilov, A. E. & Shul'pin, G. B. Activation of C–H Bonds by Metal Complexes. *Chemical Reviews* **97**, 2879–2932 (1997).
2. Crabtree, R. H. Alkane C–H activation and functionalization with homogeneous transition metal catalysts: a century of progress—a new millennium in prospect. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions* 2437–2450 (2001). doi:10.1039/b103147n
3. Lee, S. H., Gorelsky, S. I. & Nikonov, G. I. Catalytic H/D Exchange of Unactivated Aliphatic C–H Bonds. *Organometallics* **32**, 6599–6604 (2013).
4. Maegawa, T. *et al.* Mild and Efficient H/D Exchange of Alkanes Based on C–H Activation Catalyzed by Rhodium on Charcoal. *Angewandte Chemie International Edition* **47**, 5394–5397 (2008).
5. Pieters, G. *et al.* Regioselective and Stereospecific Deuteration of Bioactive Aza Compounds by the Use of Ruthenium Nanoparticles. *Angewandte Chemie International Edition* **53**, 230–234 (2014).
6. Taglang, C. *et al.* Enantiospecific C–H Activation Using Ruthenium Nanocatalysts. *Angewandte Chemie International Edition* **54**, 10474–10477 (2015).
7. Gutmann, T. *et al.* From Molecular Complexes to Complex Metallic Nanostructures- ²H Solid-State NMR Studies of Ruthenium-Containing Hydrogenation Catalysts. *ChemPhysChem* **14**, 3026–3033 (2013).
8. Novio, F., Philippot, K. & Chaudret, B. Location and Dynamics of CO Co-ordination on Ru Nanoparticles: A Solid State NMR Study. *Catalysis Letters* **140**, 1–7 (2010).
9. Pan, C. *et al.* Ligand-Stabilized Ruthenium Nanoparticles: Synthesis, Organization, and Dynamics. *Journal of the American Chemical Society* **123**, 7584–7593 (2001).
10. Lersch, M. & Tilset, M. Mechanistic Aspects of C–H Activation by Pt Complexes. *Chemical Reviews* **105**, 2471–2526 (2005).

11. García-Antón, J. *et al.* Reactions of Olefins with Ruthenium Hydride Nanoparticles: NMR Characterization, Hydride Titration, and Room-Temperature C–C Bond Activation. *Angewandte Chemie International Edition* **47**, 2074–2078 (2008).
12. Rothermel, N. *et al.* Surprising Differences of Alkane C-H Activation Catalyzed by Ruthenium Nanoparticles: Complex Surface-Substrate Recognition? *ChemCatChem* **10**, 4243–4247 (2018).
13. Baird, T., Kelly, E. J., Patterson, W. R. & Rooney, J. J. Unusual initial product distributions for cyclopentane/D₂ exchange reactions on Pt catalysts: remarkable effect of MgO as support. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* 1431 (1992). doi:10.1039/c39920001431
14. Oudenhuijzen, M. The kinetics of H/D exchange in cyclopentane. *Journal of Catalysis* **214**, 153–164 (2003).
15. Rothermel, N. *et al.* Reactions of D₂ with 1,4-Bis(diphenylphosphino) butane-Stabilized Metal Nanoparticles-A Combined Gas-phase NMR, GC-MS and Solid-state NMR Study. *ChemCatChem* **11**, 1465–1471 (2019).
16. Palazzolo, A. *et al.* Efficient Access to Deuterated and Tritiated Nucleobase Pharmaceuticals and Oligonucleotides using Hydrogen-Isotope Exchange. *Angewandte Chemie International Edition* **58**, 4891–4895 (2019).
17. Martínez-Prieto, L. M. *et al.* Long-chain NHC-stabilized RuNPs as versatile catalysts for one-pot oxidation/hydrogenation reactions. *Chemical Communications* **52**, 4768–4771 (2016).
18. Martínez-Prieto, L. M. *et al.* New Route to Stabilize Ruthenium Nanoparticles with Non-Isolable Chiral N-Heterocyclic Carbenes. *Chemistry - A European Journal* **21**, 17495–17502 (2015).
19. Parkin, G. Applications of deuterium isotope effects for probing aspects of reactions involving oxidative addition and reductive elimination of H–H and C–H bonds. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **50**, 1088–1114 (2007).
20. Basiri, B. & Bartlett, M. G. LC–MS of oligonucleotides: applications in biomedical research. *Bioanalysis* **6**, 1525–1542 (2014).
21. Chen, B., Jamieson, E. R. & Tullius, T. D. A general synthesis of specifically deuterated nucleotides for studies of DNA and RNA. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **12**, 3093–3096 (2002).

22. Shelton, K. R. & Clark, J. M. A Proton Exchange between Purines and Water and Its Application to Biochemistry *. *Biochemistry* **6**, 2735–2739 (1967).
23. Favier, I. *et al.* Hydrogenation Processes at the Surface of Ruthenium Nanoparticles: A NMR Study. *Topics in Catalysis* **56**, 1253–1261 (2013).
24. Martínez-Prieto, L. M. *et al.* A betaine adduct of N-heterocyclic carbene and carbodiimide, an efficient ligand to produce ultra-small ruthenium nanoparticles. *Chemical Communications* **51**, 4647–4650 (2015).
25. Martínez-Prieto, L. M. *et al.* Monitoring of nanoparticle reactivity in solution: interaction of L - lysine and Ru nanoparticles probed by chemical shift perturbation parallels regioselective H/D exchange. *Chemical Communications* **53**, 5850–5853 (2017).
26. Ramani, M., Haran, B. S., White, R. E., Popov, B. N. & Arsov, L. Studies on activated carbon capacitor materials loaded with different amounts of ruthenium oxide. *Journal of Power Sources* **93**, 209–214 (2001).
27. Yu, G.-Y. *et al.* Synthesis of Ru/carbon nanocomposites by polyol process for electrochemical supercapacitor electrodes. *Materials Letters* **60**, 2453–2456 (2006).
28. Rurottor, G. M. DEUTERATION OF PYRIDINE DERIVATIVES: A VERY MILD PROCEDURE. 10
29. Maegawa, T., Fujiwara, Y., Inagaki, Y., Monguchi, Y. & Sajiki, H. A Convenient and Effective Method for the Regioselective Deuteration of Alcohols. *Advanced Synthesis & Catalysis* **350**, 2215–2218 (2008).
30. Kurita, T. *et al.* Efficient and Convenient Heterogeneous Palladium-Catalyzed Regioselective Deuteration at the Benzylic Position. *Chemistry - A European Journal* **14**, 664–673 (2008).
31. Atzrodt, J. & Derdau, V. Pd- and Pt-catalyzed H/D exchange methods and their application for internal MS standard preparation from a Sanofi-Aventis perspective. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **53**, 674–685 (2010).

32. Sajiki, H., Aoki, F., Esaki, H., Maegawa, T. & Hirota, K. Efficient C–H/C–D Exchange Reaction on the Alkyl Side Chain of Aromatic Compounds Using Heterogeneous Pd/C in D₂O. *Organic Letters* **6**, 1485–1487 (2004).
33. Gao, L. *et al.* Ruthenium-catalyzed hydrogen isotope exchange of C(sp³)–H bonds directed by a sulfur atom. *Chemical Communications* **54**, 2986–2989 (2018).
34. Panagiotopoulou, P. & Vlachos, D. G. Liquid phase catalytic transfer hydrogenation of furfural over a Ru/C catalyst. *Applied Catalysis A: General* **480**, 17–24 (2014).

Chapitre III - Nanoparticules bimétalliques de RuPt

1- Etat de l'art sur les NPs bimétalliques et leur intérêt	121
2-Mise en évidence de la problématique	123
3- En milieu aqueux	123
3-1-Synthèse de NPs de RuPt hydrosolubles avec différent précurseurs de platine.....	123
3-2-Caractérisations des NPs de RuPt hydrosolubles	125
3-2-1- Analyse de la structure.....	125
3-2-2- Etude de surface	131
3-3- Résultats catalytiques avec les NPs de RuPt hydrosolubles	135
3-3-1- Sur la L-lysine.....	135
3-3-2-Sur le glucose	142
3-3-3-Sur la phénylalanine.....	147
4- En milieu organique	149
4-1-Synthèse de NPs de RuPt	149
4-2-Réaction catalytique sur la 2-phenylpyridine.....	149
5-Transposition des résultats en catalyse hétérogène	150
5-1- Synthèse de NPs de RuPt/C	150
5-2-Caractérisations des NPs de RuPt/C.....	151
5-3-Résultats catalytiques	153
5-3-1-En milieu aqueux	153
5-3-2-En milieu organique.....	154
6-Conclusion	157

1- Etat de l'art sur les NPs bimétalliques et leur intérêt

Combiner différents métaux à l'échelle nanométrique permet la formation de NPs bimétalliques ou multi métalliques présentant différentes structures (alliages ou cœur coquille).¹ De nombreux exemples ont été décrits dans la littérature parmi lesquels on peut citer Au-Cu,² Au-Ag,³ Pd-Rh,...⁴ Ces effets de synergie permettent aux systèmes d'acquérir des avantages uniques pour des applications variées (catalyse, optique, ...),⁵ et dépendent étroitement de leur morphologie et de la distribution atomique de leur surface.⁶ En catalyse, il est possible de contrôler la réactivité catalytique par synthèse de NPs bimétalliques.⁷ Par exemple, les NPs de RuFe catalysent sélectivement l'hydrogénation du styrène en éthylbenzène, alors que les NPs monométalliques de Ru le réduisent totalement en éthylcyclohexane.⁸ Un des défis principaux de la synthèse des NPs bimétalliques est d'en contrôler l'ordre chimique afin de moduler leurs propriétés physiques et chimiques.⁶ L'approche organométallique permet d'obtenir dans des conditions douces, des nanoparticules de petite taille, uniformes (1-3 nm) qui peuvent être stabilisées par des polymères ou des ligands.⁹ En 1999, une étude de l'équipe a décrit l'incorporation progressive de ruthénium dans des NPs de platine permettant d'obtenir des alliages de petite taille (< 2 nm) stabilisées par la PVP (Polyvinylpyrrolidone), par décomposition de [Ru(COD)(COT)], (COD = cyclooctadiène et COT = cyclooctatriène), et de Pt(dba)₂ (dba = dibenzylidèneacétone). Lorsque la quantité de Pt utilisée pour la synthèse est élevée, les NPs bimétalliques adoptent la structure cristalline cubique faces centrées (fcc). Au contraire, lorsque la quantité de Ru est élevée, elles adoptent la structure cristalline hexagonale compacte (hcp). Lorsque la quantité des deux métaux est similaire, les systèmes présentent une structure fcc.¹⁰ Plus tard, des NPs de RuPt stabilisées par le même polymère ont été synthétisées par décomposition de Ru(COD)(COT) et de Pt(CH₃)₂(COD) à température ambiante (Figure 102). Les NPs obtenues présentent une taille de 2.8 nm et une structure cœur coquille.¹¹

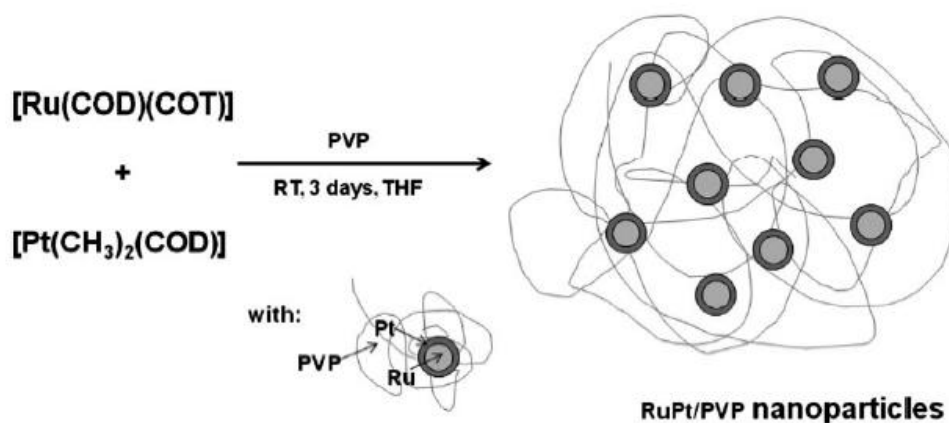


Figure 102: Synthèse de NPs cœur-coquille de RuPt@PVP par décomposition de Ru(COD)(COT) et de Pt(CH₃)₂(COD).

Ces NPs bimétalliques contiennent 1.7 hydrures par atome de surface. Une étude par spectroscopie Infrarouge après coordination du CO a démontré la présence de platine en surface, ce qui confirme la ségrégation de phase au sein de ces particules avec un cœur de Ru et une surface de Pt. Toutefois, lorsque la même synthèse est effectuée en présence de 1,4- Bis(diphénylphosphino)butane (dppb), les systèmes présentent un cœur riche en ruthénium et une coquille désordonnée contenant du ruthénium et du platine (voir Figure 103) avec une structure hcp. Ceci est probablement dû à la grande affinité du ligand dppb pour les deux métaux. Les hydrures de surface ont été estimés à 1.4 par atome de surface. Cette étude démontre le potentiel de la chimie moléculaire pour la synthèse de nanoparticules de petite taille et la possibilité de moduler et contrôler leurs propriétés catalytiques par la composition chimique de leur surface.¹²

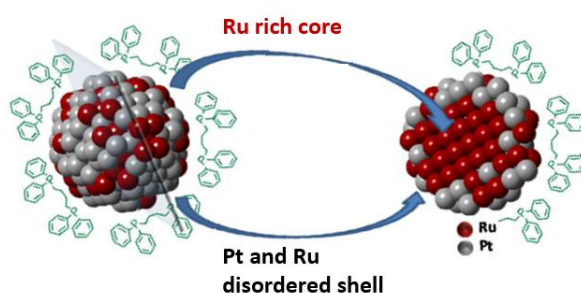


Figure 103 : Structure de NPs de RuPt@dppb présentant une coquille désordonnée (gauche) et un cœur riche en Ru (droite-coupe suivant le plan indiqué sur l'image de gauche).

Dans une autre étude, Qi *et al.* ont synthétisé des NPs de RuPt avec des compositions différentes en Ru et Pt en variant les quantités relatives des précurseurs de Ru et de Pt (Figure 104). Pour avoir des structures cœur-coquille, la synthèse s'est déroulée en deux étapes : décomposition de l'un des deux précurseurs puis de l'autre. Ces NPs bimétalliques ont montré de bons résultats pour l'hydrogénation sélective du cinnamaldehyde.¹³

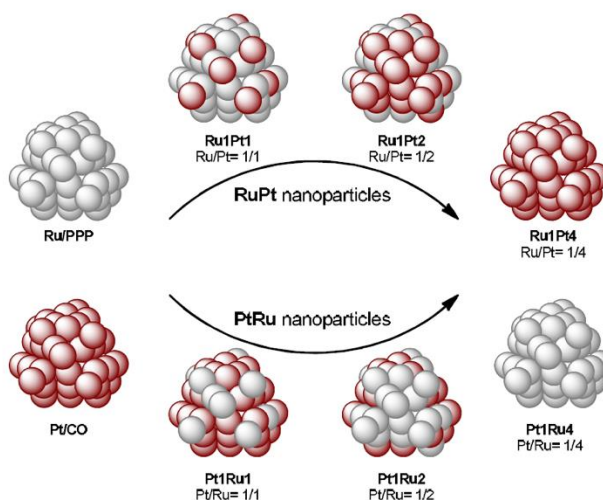


Figure 104 : Représentation des différentes NPs de RuPt obtenues par Qi *et al.*¹³

2-Mise en évidence de la problématique

Le ruthénium est un catalyseur très réactif pour les réactions de deutération et d'hydrogénation.¹⁴ Nous avons donc synthétisé des nanoparticules bimétalliques de Ru-Pt dans le but d'empoisonner la surface des catalyseurs par le platine, dont les NPs ne sont pas actives en échange H/D, et ainsi moduler leur réactivité. Par ailleurs, plusieurs exemples ont permis de mettre en évidence la sélectivité des NPs de platine dans des réactions d'hydrogénation.¹⁵ Les NPs de Pt permettent la réduction de groupements nitro sur des substrats contenant des cycles aromatiques, sans les réduire.^{16,17} Dans la littérature, il existe des exemples d'hydrogénations sélectives catalysées par des NPs de RuPt^{18,19} et d'autres exemples qui au contraire mettent en évidence une activité plus élevée des NPs de RuPt que les monométalliques dans ces réactions.¹² Un des objectifs de cette étude est donc d'évaluer la réactivité de NPs de RuPt@NHCs avec différentes structures en échange H/D.

3- En milieu aqueux

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à la synthèse de NPs de RuPt stabilisées par des NHCs hydrosolubles.²⁰

3-1-Synthèse de NPs de RuPt hydrosolubles avec différent précurseurs de platine

Nous avons étudié l'influence du précurseur de platine sur la structure des nanoparticules et donc sur leur réactivité catalytique par la suite. Le précurseur de ruthénium employé pour la synthèse est le Ru(COD)COT. Trois systèmes catalytiques ont été synthétisés avec les précurseurs de platine suivants : Pt(NBE)₃, NBE = norbornène, [Pt(CH₃)₂(COD)] et [Pt₂(dba)₃] avec un rapport de Ru/Pt : 1/1. Dans le but d'étudier l'influence du platine sur la réactivité des NPs bimétalliques de RuPt, un quatrième système a été synthétisé avec un rapport de Ru/Pt : 1/2 (le précurseur de platine utilisé dans ce cas est le Pt₂(dba)₃). Dans la suite, les terminologies : RuPt-nor, RuPt-DMC, RuPt-dba et RuPt₂-dba (contenant une quantité double de platine par rapport au ruthénium) seront utilisées respectivement pour les différents systèmes synthétisés à partir du Pt(NBE)₃, Pt(CH₃)₂(COD) et Pt₂(dba)₃. Ces précurseurs de Pt ont été choisis en fonction de leurs vitesses de décomposition afin d'obtenir des structures différentes. Des NPs monométalliques de Ru et de Pt à partir du Ru(COD)COT et du Pt(NBE)₃ ont également été synthétisées afin de comparer leurs caractéristiques et réactivités par rapport aux NPs bimétalliques. Il fallait choisir un précurseur de platine apte à se décomposer sous H₂ à TA, ce qui n'est pas le cas pour le Pt(CH₃)₂(COD). D'abord, les précurseurs de carbènes hétérocycliques NHCs hydrosolubles sont déprotonés par du KtBuO pour former le 1-(2,6-diisopropylphényl)-3-(3-potassium sulfonatopropyl)-imidazol-2-ylidène (PrIPr)

dans le THF. Le mélange réactionnel reste sous agitation pendant une nuit, la couleur vire vers un orange intense.

Les NPs bimétalliques et monométalliques ont été préparées par décomposition des précurseurs organométalliques dans le THF sous 3 bars d'H₂ à température ambiante et en présence de 0,25 équivalent de carbènes libres (voir Figure 105). Le mélange réactionnel reste sous H₂ pendant 15 heures et la couleur vire au noir/marron foncé (couleur caractéristique de la formation des NPs, Figure 106). Ensuite, après évaporation du solvant et lavage au pentane, les NPs sont stockées sous forme de poudre noire dans la boîte à gant. Trois lavages sont nécessaires pour les NPs de RuPt-dba afin d'éliminer le dba. Les NPs obtenues sont hydrosolubles grâce aux groupements sulfonates des carbènes (voir Figure 105).

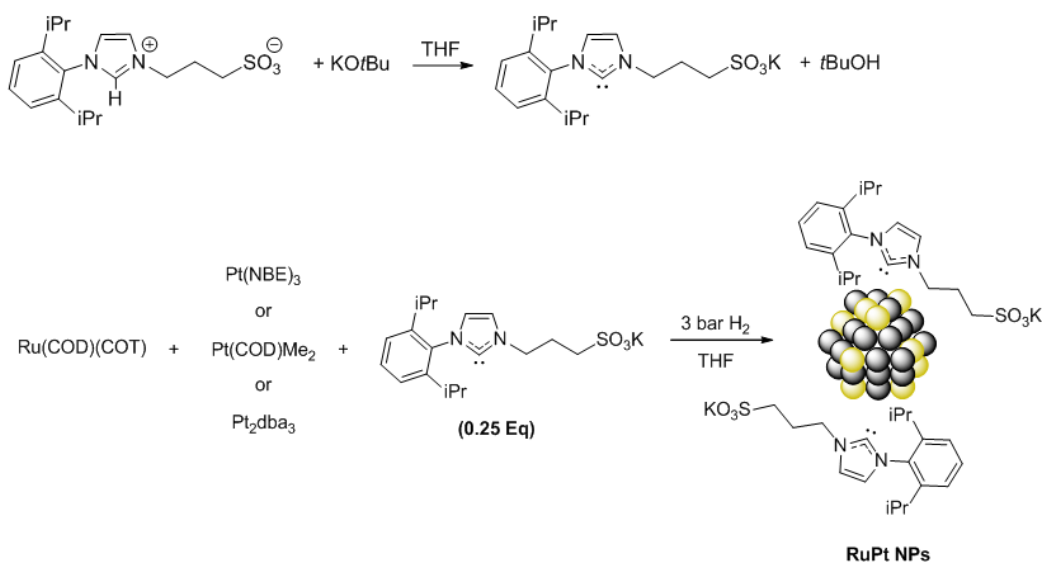


Figure 105 : Synthèse de NPs de RuPt@NHCs hydrosolubles.



Figure 106 : Synthèse de NPs de RuPt dans une bouteille de Fisher Porter.

3-2-Caractérisations des NPs de RuPt hydrosolubles

3-2-1- Analyse de la structure

Les nanoparticules obtenues ont été caractérisées par microscopie électronique à transmission (MET). Des NPs sphériques et mono disperses ont été mises en évidence (Figure 107) avec une taille moyenne de 1.3 (0.3), 1.5 (0.4), 1.5 (0.4), 1.4 (0.3), 1.3 (0.4) et 1.3 (0.4) nm respectivement pour les NPs de Ru, Pt, RuPt-nor, RuPt-DMC, RuPt-dba et RuPt₂-dba.

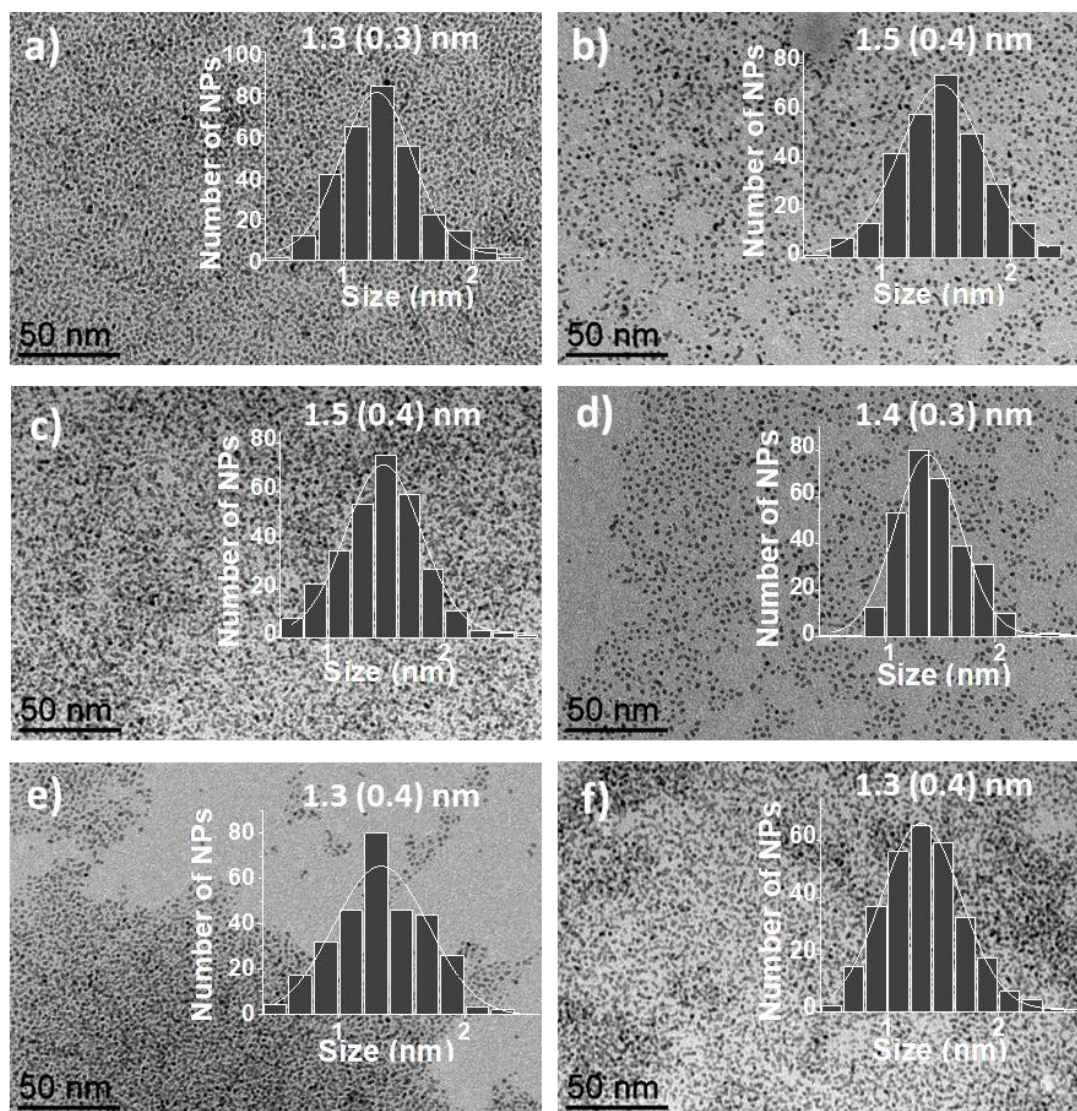


Figure 107 : Images MET des nanoparticules synthétisées a) **Ru**, b) **Pt**, c) **RuPt-nor**, d) **RuPt-DMC**, e) **RuPt-dba** et f) **RuPt₂-dba** NPs.

Des analyses MET à haute résolution ont confirmé la monocristallinité des NPs de RuPt-nor, RuPt-DMC et RuPt₂-dba (Figure 108).

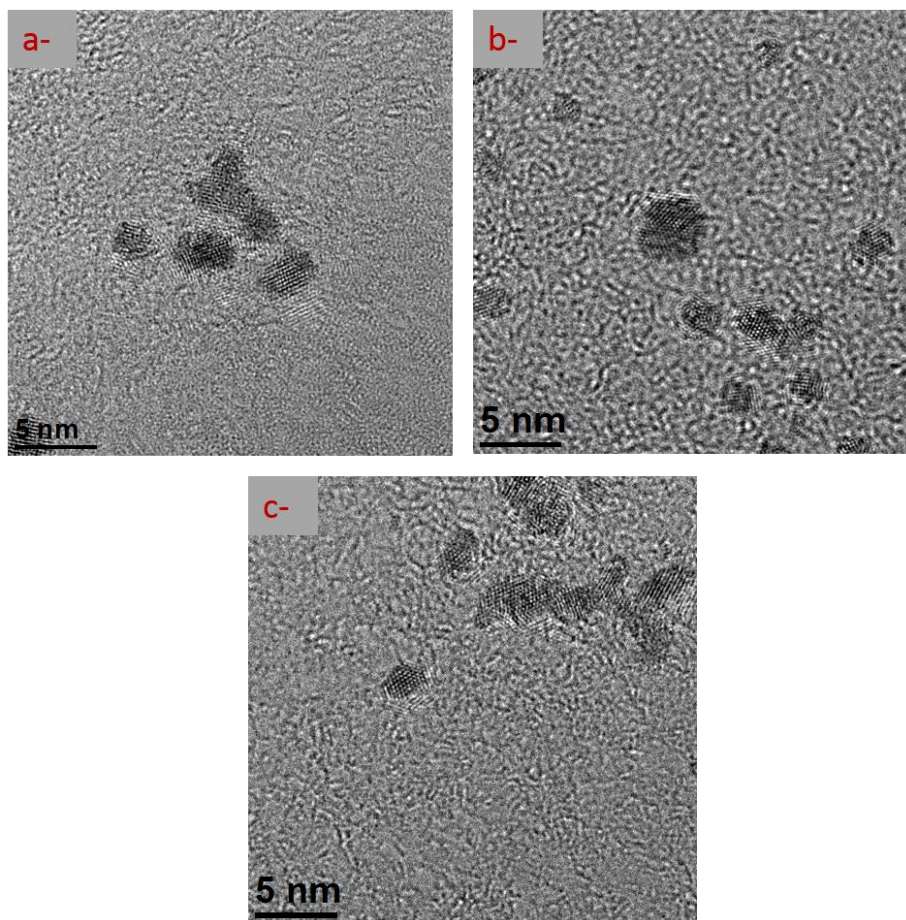


Figure 108 : Micrographes HRMET des NPs de a-**RuPt-nor**, b-**RuPt-DMC** et c-**RuPt₂-dba**.

La distribution atomique de Ru et de Pt a été contrôlée par microscopie à balayage couplée à la spectroscopie d'énergie dispersive des rayons X (MEB-EDX). Elle s'est avérée être homogène à l'échelle du micron avec un pourcentage atomique voisin de 1 :1 pour les NPs de RuPt-nor, RuPt-DMC et RuPt-dba et de 2 :1 pour celles de RuPt₂-dba comme attendu (voir Figure 109, Figure 110, Figure 111 et Figure 112).

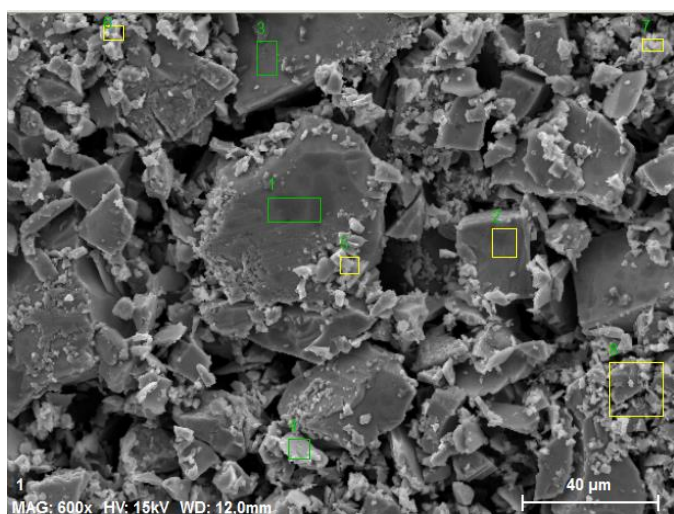


Figure 109 : Analyses MEB-EDX des NPs de **RuPt-nor**.

Element	Pourcentage atomique [at.%]
Pt	4.06
C	50.42
Ru	4.22
O	26.54
K	4.06
N	8.91
S	1.78
	Total: 100



Figure 110 : Analyses MEB-EDX des NPs de **RuPt-DMC**.

Element	Pourcentage atomique [at.%]
Pt	5.76
C	62.74
Ru	5.95
O	19.58
K	3.41
N	8.91
S	2.56
	Total: 100

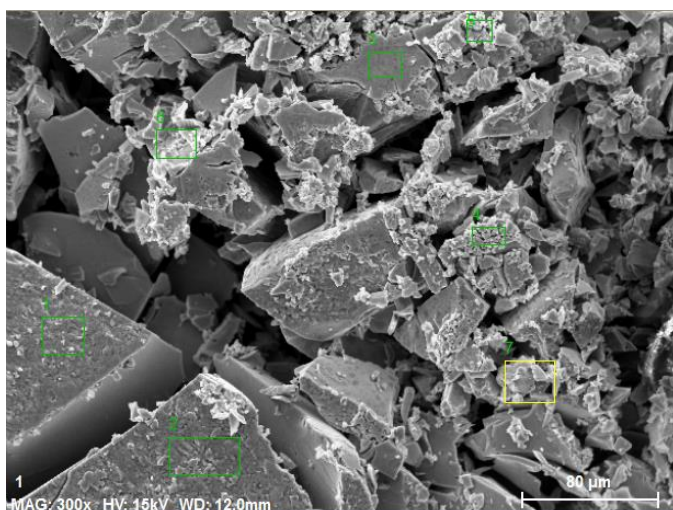


Figure 111 : Analyses MEB-EDX des NPs de **RuPt-dba**.

Element	Pourcentage atomique [at.%]
Pt	4.50
C	54.92
Ru	4.20
O	30.12
K	4.34
N	8.91
S	1.59
	Total: 100

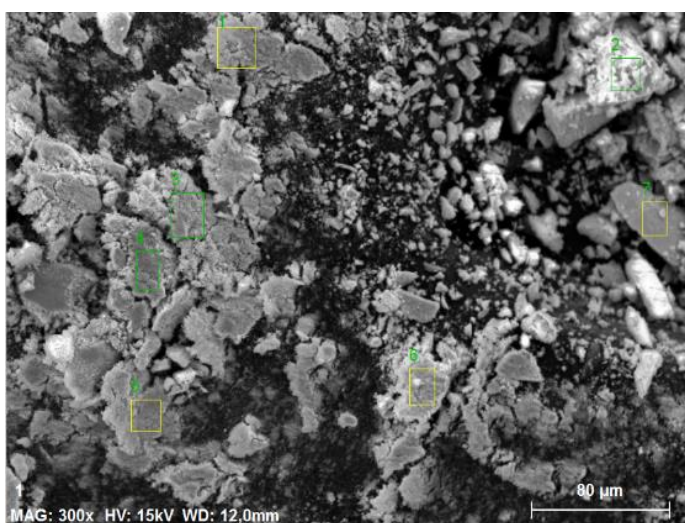


Figure 112: Analyses MEB-EDX des NPs de **RuPt₂-dba**.

Element	Pourcentage atomique [at.%]
Pt	4.65
C	60.76
Ru	2.20
O	20.44
K	3.76
N	7.17
S	1.03
	Total: 100

Les NPs de RuPt-nor et de RuPt-DMC ont également été caractérisées par microscopie à résolution atomique couplée à une spectroscopie EDX. Des NPs petites, sphériques et cristallines ont été mise en évidence avec un rapport Pt:Ru de 1 :1 pour les deux systèmes.

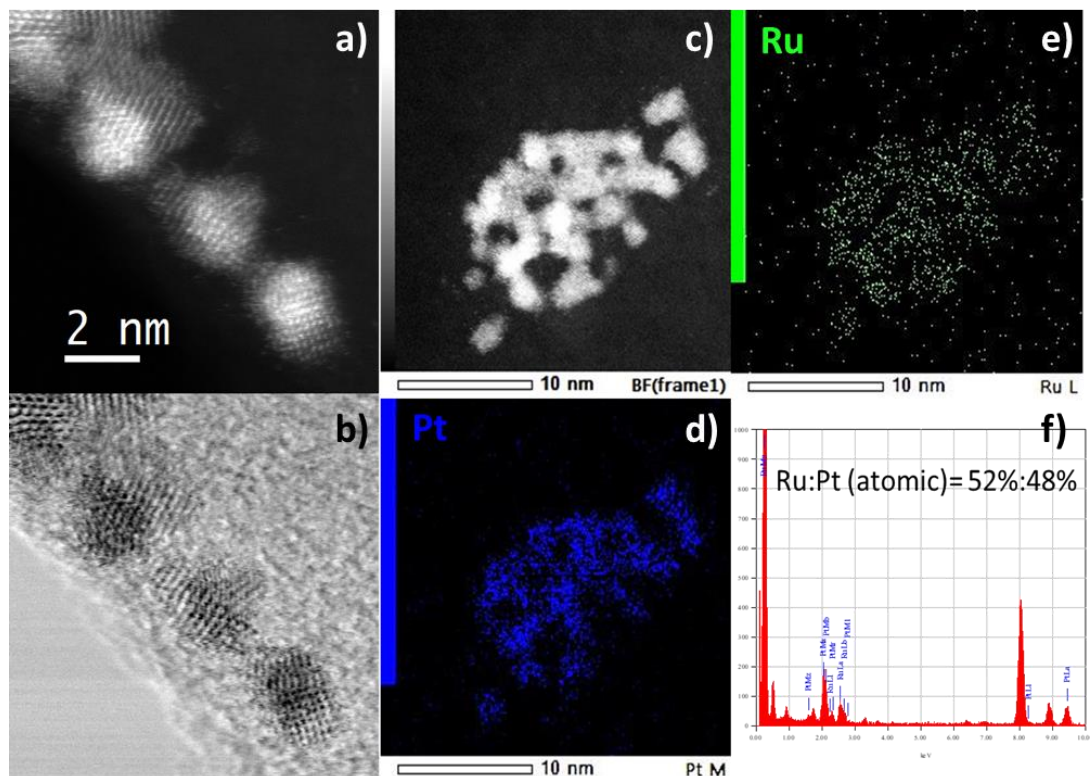


Figure 113 : Analyses à haute résolution (a) STEM, (b) HADDF et (c) images BF (d,e) «mapping» élémentaire et (f) composition relative des NPs de RuPt-nor déterminée par EDX.

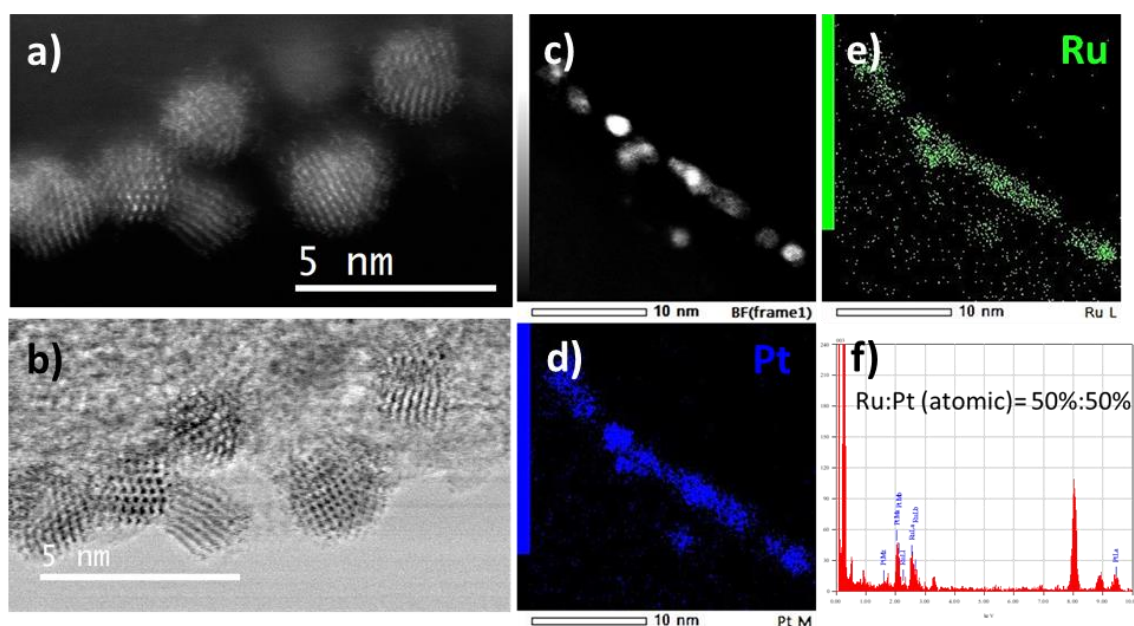


Figure 114 : Analyses à haute résolution (a) STEM, (b) HADDF et (c) images BF (d,e) «mapping» élémentaire et (f) composition relative des NPs de RuPt-DMC déterminée par EDX.

Afin de déterminer la structure cristalline des NPs synthétisées, des analyses de diffusion des rayons X aux grands angles (wide angle X-Ray Scattering – WAXS) ont été réalisées (Figure 115). Les NPs de Ru adoptent la structure cristalline hexagonale compacte (hcp) avec une longueur de cohérence voisine de 1.6 nm. Les NPs de Pt adoptent la configuration fcc avec une longueur de cohérence de 2.2 nm environ. Concernant les NPs bimétalliques, différentes configurations ont été déterminées. RuPt-dba et RuPt₂-dba adoptent une configuration proche de fcc. Par contre le système RuPt-DMC adopte une configuration hcp. RuPt-nor quant à lui adopte une configuration intermédiaire. Sachant que pour des alliages RuPt 1 :1, on s'attend à avoir une configuration fcc, on peut en déduire que RuPt- dba est un alliage avec une distribution homogène des deux métaux, ce qui n'est pas le cas pour les autres systèmes qui ont plutôt une distribution inhomogène des atomes métalliques. Cette déviation de structure a été observée dans la littérature dans le cas de ségrégation cœur coquille des NPs.¹¹ La structure déterminée par WAXS concerne la partie la plus cristallisée de la particule c'est-à-dire le cœur. Ceci indique indirectement un enrichissement du cœur des NPs de RuPt-DMC en Ru et donc un enrichissement de la coquille en Pt. Pour les NPs de RuPt₂-dba contenant plus de platine, il est logique d'avoir une configuration fcc.

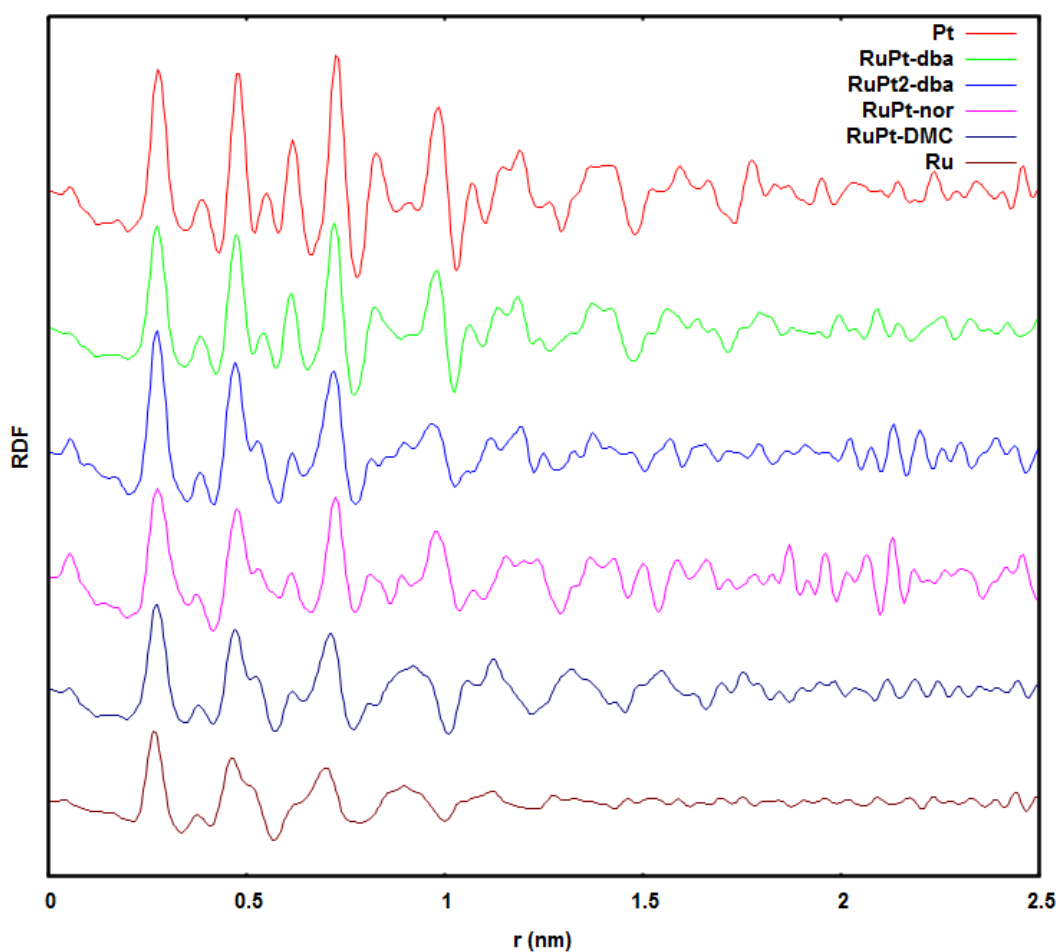


Figure 115 : Analyses WAXS des NPs de Pt (rouge), RuPt-dba (vert), RuPt₂-dba (bleu), RuPt-nor (rose), RuPt-DMC (bleu foncé), et Ru (marron).

3-2-2- Etude de surface

La surface des NPs a été caractérisée par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier en réflexion totale atténuée (ATR FT-IR), ainsi que par RMN à l'état solide, en rotation à l'angle magique (MAS-RMN). Le monoxyde de carbone (CO) peut être utilisé pour sonder la surface des nanoparticules de Ru et de Pt en présentant des signatures distinctes selon le mode de coordination et la nature du métal. Ainsi, il est possible de déterminer la présence de sites accessibles et la composition métallique de la surface des NPs après adsorption de CO. Sur le Ru et le Pt, le CO peut se coordonner selon deux modes différents : pontant (CO_b) sur les faces des NPs et terminal (CO_t) sur les arêtes et les sommets. On a donc placé les nanoparticules sous 1 bar de CO à température ambiante pendant 20 heures dans un réacteur « Fisher Porter ». Ces réacteurs nous permettent de réaliser des réactions à basse pression (<5 bars). A titre d'exemple, les spectres IR correspondant au système RuPt-dba sont représentés sur la Figure 116 avant (orange) et après (bleue) adsorption du CO. Les spectres des NPs de Ru, Pt, RuPt-nor, RuPt-DMC et RuPt₂-dba sont présentés en annexes (Figures A11-A15). En général, après avoir exposé les NPs au monoxyde de carbone, les spectres présentent des bandes d'adsorption du CO_b vers 1800 cm⁻¹ et du CO_t vers 2000 cm⁻¹. Pour les NPs de Ru, on peut voir deux bandes d'adsorption de CO_t à 1965 cm⁻¹ et à 2021cm⁻¹.

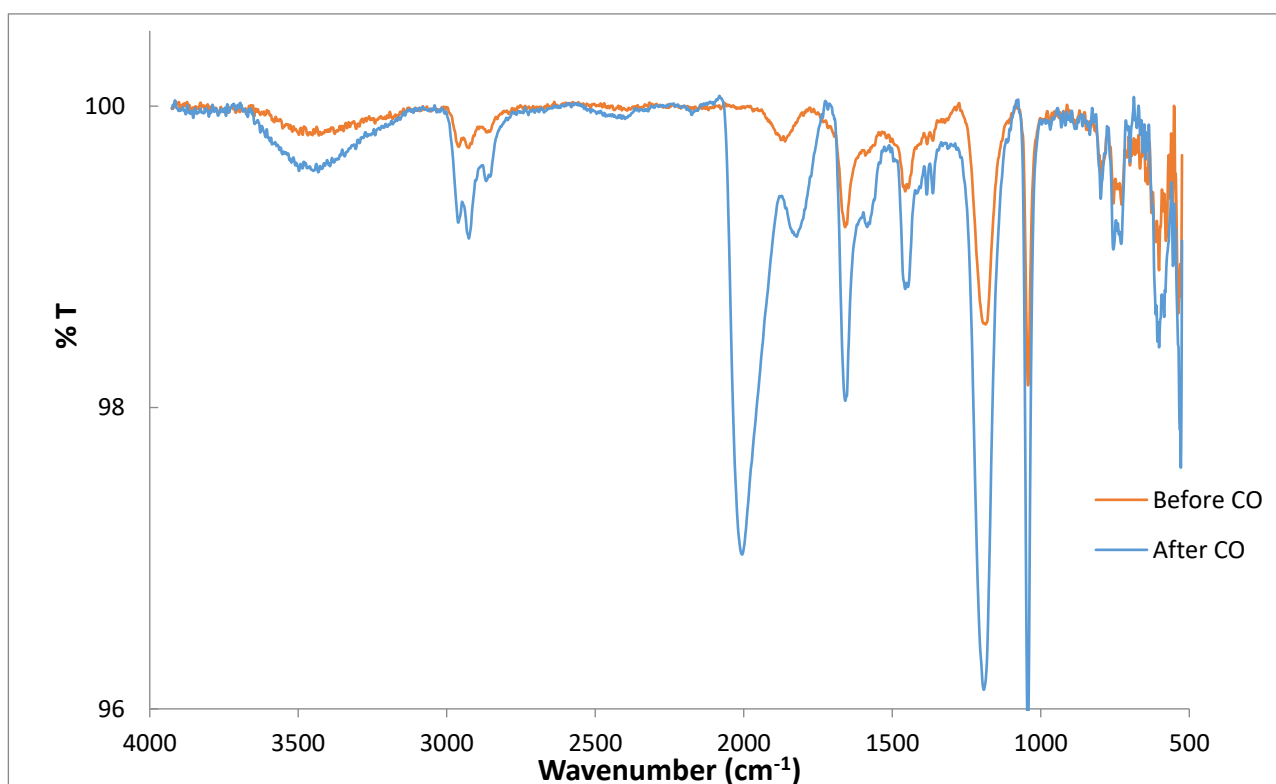


Figure 116: Spectres IR des NPs de RuPt-dba avant (orange) et après (bleu) la réaction sous CO.

Une petite bande de CO a été détectée pour les NPs de Ru, RuPt-nor, RuPt-dba et RuPt-DMC visibles sur les spectres IR avant l'exposition des NPs au CO. Elle résulte de la décarbonylation du THF par les NPs comme précédemment observée sur des NPs de Ru,¹⁹ ce qui n'est pas le cas pour les NPs de Pt. Les NPs bimétalliques de RuPt₂-dba ne sont pas capables de décarbonyler le THF. Ceci confirme bien l'enrichissement de leur surface en Pt. En comparant les spectres dans la région entre 1800 et 2200 cm⁻¹ (Figure 117), on observe pour le Ru une fréquence majoritaire à 1965 cm⁻¹ pour le COt alors que pour le Pt, elle est observée à 2034 cm⁻¹. Concernant les NPs bimétalliques, l'adsorption du COt pour RuPt-nor, RuPt-dba, RuPt₂-dba et RuPt-DMC apparaît respectivement à 2003, 2005, 2024 et 2026 cm⁻¹.

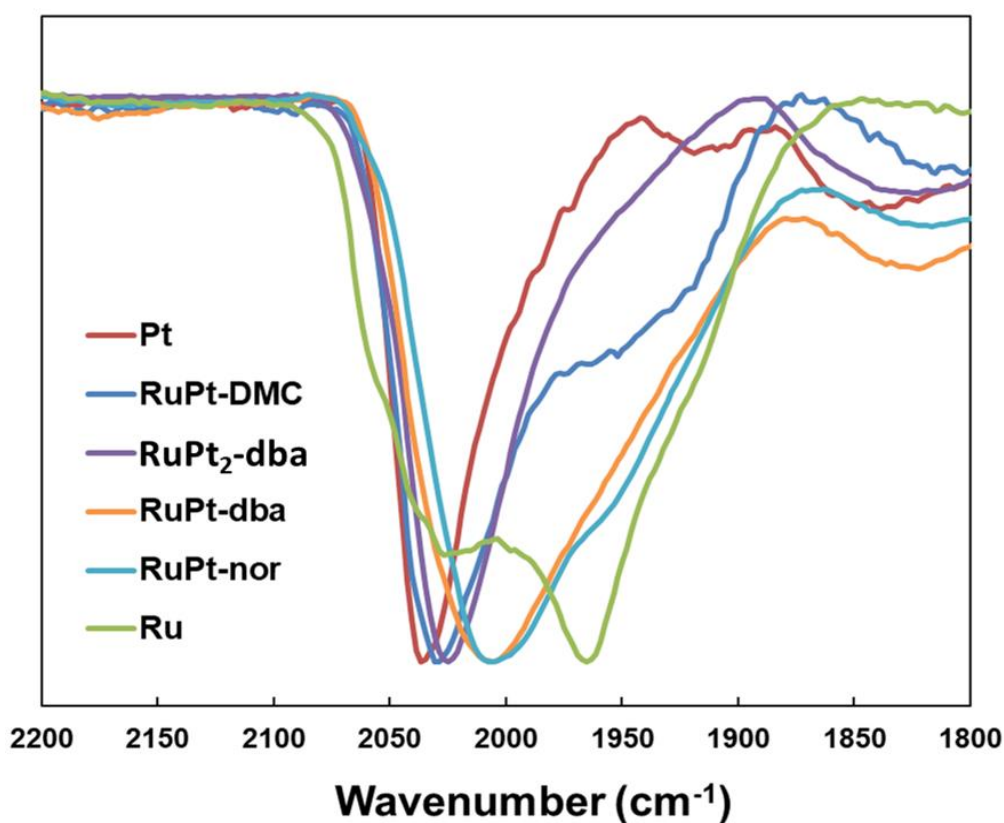


Figure 117 : Bandes de vibration d'énergie du COt pour les différentes NPs.

On peut en déduire que les systèmes RuPt₂-dba et RuPt-DMC présentent probablement une surface riche en Pt, alors que les systèmes RuPt-nor et RuPt-dba auraient plutôt une surface contenant à la fois Ru et Pt. On peut proposer la séquence suivante selon le degré d'enrichissement en Pt: RuPt-nor \approx RuPt-dba \ll RuPt-DMC \approx RuPt₂-dba. Ceci prouve que l'on peut obtenir différentes surfaces en changeant uniquement le précurseur métallique utilisé lors de la synthèse. La concentration élevée en Pt à la surface des NPs de RuPt-DMC résulte de la décomposition lente du précurseur Pt(CH₃)₂(COD) assistée par la présence des NPs de Ru provenant de la décomposition plus rapide du précurseur de Ru, ce qui induit un enrichissement de la surface en Pt.¹¹

La surface de RuPt₂-dba est, elle, caractérisée par la présence élevée d'atomes de Pt, ce qui est attendu vu la quantité plus grande de Pt introduite au cours de la synthèse. Des fréquences de vibration similaires ont été détectées pour les systèmes RuPt-nor et RuPt-dba. Ceci indique que ces systèmes présentent des concentrations similaires de Ru et de Pt à leurs surfaces. On peut donc moduler la composition métallique de la surface des NPs bimétalliques de RuPt via le choix des précurseurs organométalliques utilisés lors de la synthèse et donc leurs vitesses de décomposition. On peut également moduler la surface en changeant tout simplement le rapport Ru : Pt.

Afin de confirmer la présence des carbènes hydrosolubles, d'étudier l'adsorption du CO par une autre technique et d'étudier les effets de Knight shift, des analyses ont été réalisées par RMN-CP-MAS ¹³C. En effet, des effets de Knight shift qui sont des déplacements en RMN dus à la présence d'un nouveau champ magnétique local créée par les électrons non appariés présents dans la bande de conduction du métal qui interagissent avec les orbitales du ligand, ont déjà été observés pour des NPs de Pt.¹⁵ Dans tous les cas, nous observons des signaux : à 142 ppm attribué aux carbones quaternaires du cycle aromatique (a), à 125-122 ppm attribué aux carbones protonés de l'imidazole-2-ylidène (b), à 47 ppm aux groupement CH₂ des chaînes alkyles situés en α et γ des substituants sulfonés (c) et à 22-25 ppm à l'isopropyle et aux CH₂ situés en position d.

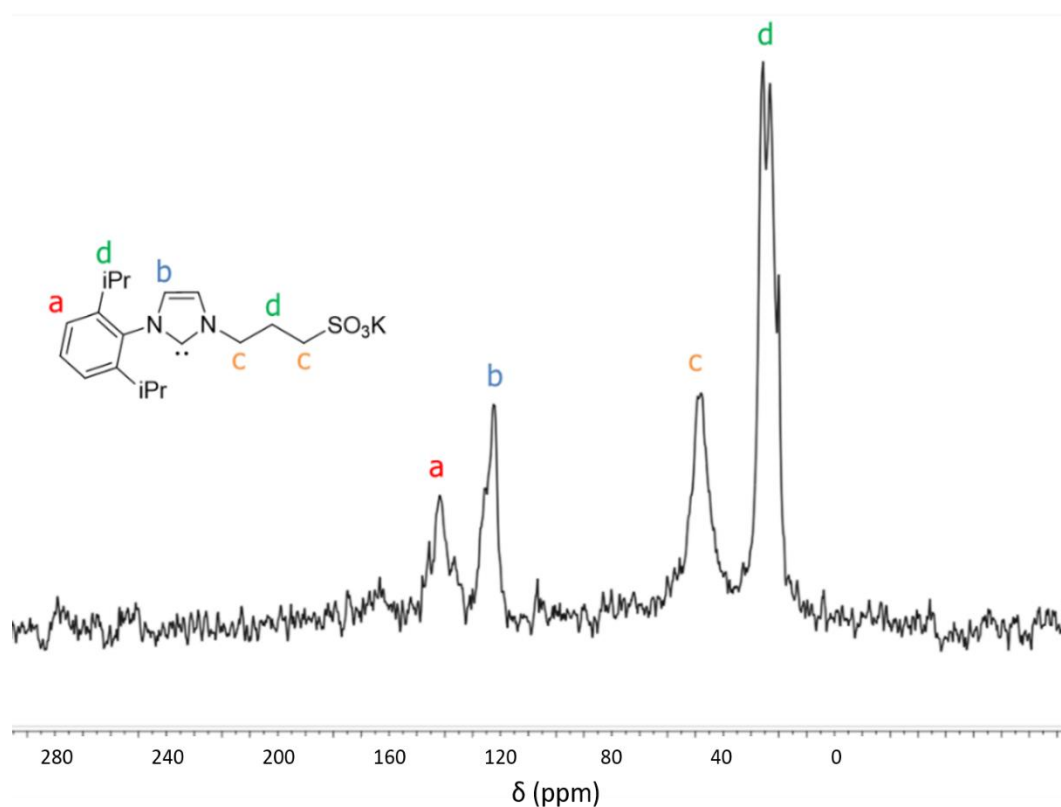


Figure 118 : Spectre RMN ¹³C CP-MAS NMR des NPs de Ru@PrIPr.

Après avoir soumis les NPs à 1 bar de ^{13}C O à température ambiante et pendant 20 h, nous pouvons voir sur les spectres RMN-MAS ^{13}C (Figures A22-A26 en annexes) des signaux larges à des fréquences de résonances élevées correspondant au ^{13}C O adsorbé.

Pour les NPs de Ru, un signal large à 232 ppm est observé correspondant au CO pontant (CO_b) auquel est superposé un pic correspondant au CO terminal (CO_t) à 198 ppm. Dans l'expérience de transfert de polarisation du proton vers le ^{13}C (^{13}C CP-MAS), le signal du CO_t est observé plus intense que celui du CO_b à cause d'une part de sa plus grande mobilité et d'autre part de la présence probable d'hydrogène à proximité des CO terminaux. Au contraire, pour les NPs de Pt, des pics très larges entre 200-500 ppm sont visibles pour les résonances du CO_b et CO_t avec l'apparition de Knight shift. Ceci est le cas pour des NPs de Pt à partir de certaines tailles comme précédemment observé.¹⁵

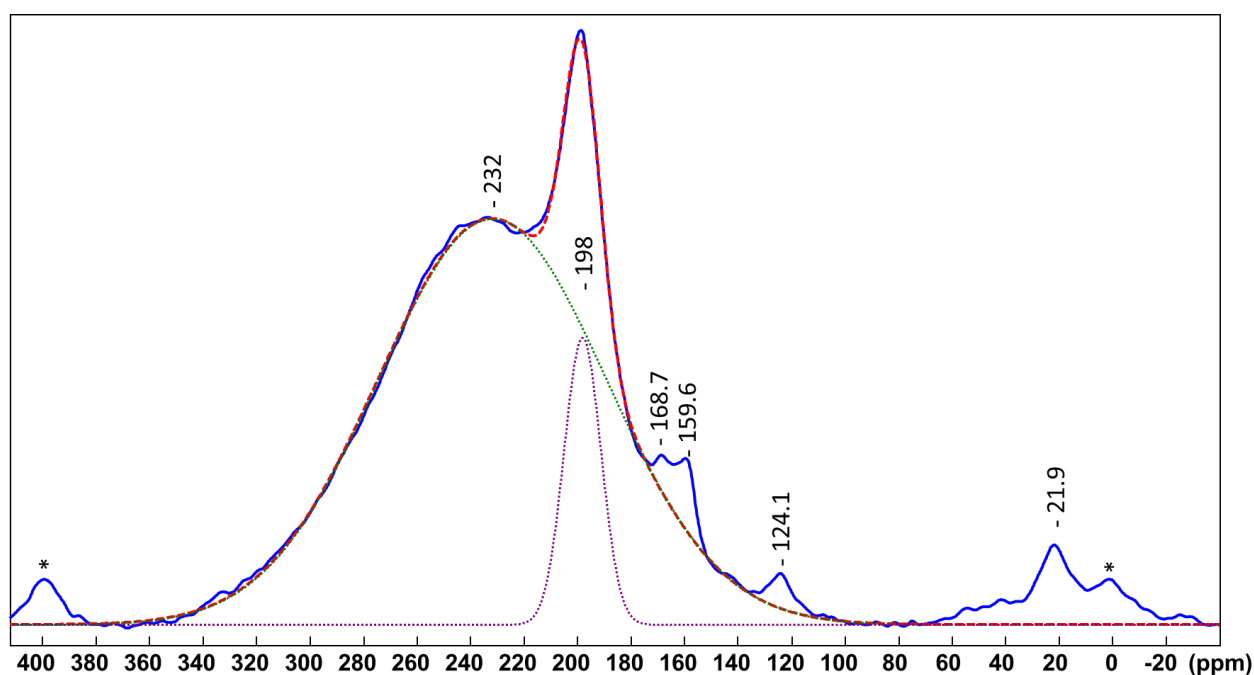


Figure 119 : Spectre RMN ^{13}C Hahn-echo des NPs de Ru après exposition sous ^{13}C O (1 bar, 18 h, à TA.). * Bande de rotation du CO.

Pour l'expérience de ^{13}C CP-MAS, nous n'observons aucun signal correspondant au CO en raison de sa relaxation rapide. Pour toutes les NPs bimétalliques, on voit sur les spectres RMN deux pics larges correspondant à des résonances voisines de 220-240 ppm pour la contribution majeure et 330-370 ppm pour des contributions mineures. Ces signaux correspondent à la superposition des signaux du CO_b du Ru et du CO_b/CO_t du Pt qui est décalé à cause du Knight shift. La largeur de ces pics provient probablement de la présence de différents environnements chimiques et de différents modes de coordination sur le Ru et le Pt. La proportion du signal de CO déplacé par le Knight shift par rapport au signal du CO total augmente

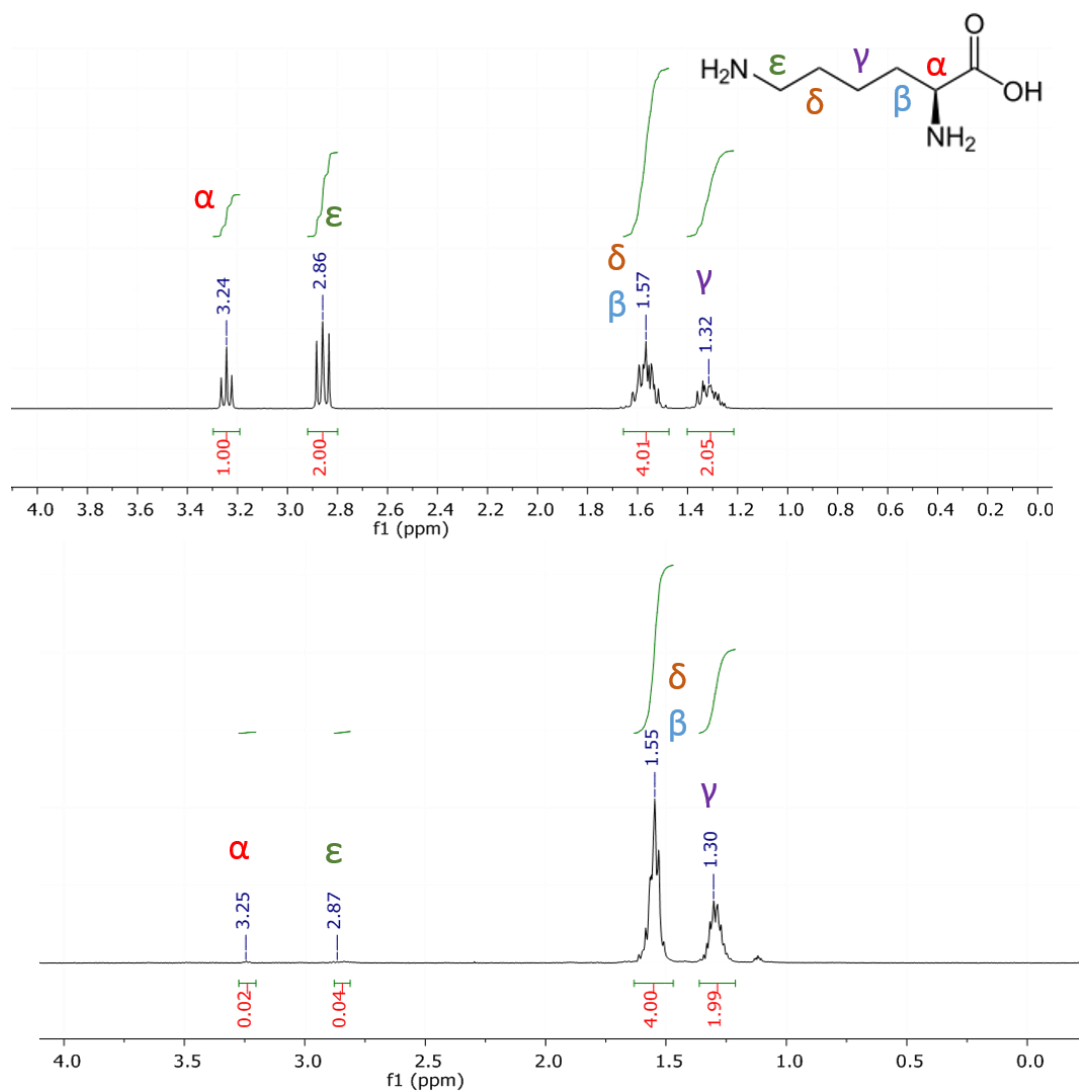
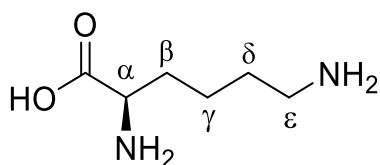
dans la série RuPt-dba ($25\pm 5\%$) < RuPt-nor ($31\pm 5\%$) < RuPt-DMC ($35\pm 5\%$) < RuPt₂-dba ($44\pm 5\%$).

Dans l'expérience ¹³C CP-MAS, de faibles résonances diamagnétiques de Ru COt ont été observées uniquement pour RuPt-dba et RuPt₂-dba, avec une résonance diamagnétique supplémentaire large correspondante au Ru COb pour RuPt-dba. Cette observation peut être due à la taille relativement petite des NPs de RuPt-dba et de RuPt₂-dba (diamètre moyen de 1,3 (0,4) nm). En effet de très petites NPs ne présentent pas de Knight shift. La proportion plus élevée des signaux de Pt COb/COt décalés par le Knight shift pour les NPs de RuPt₂-dba confirme la présence d'une concentration plus élevée de Pt à la surface de ces nanoparticules.

3-3- Résultats catalytiques avec les NPs de RuPt hydrosolubles

3-3-1- Sur la L-lysine

Pour étudier l'activité catalytique des NPs de RuPt hydrosolubles, nous avons choisi la L-lysine en tant que substrat modèle, en vue de continuer l'étude déjà réalisée avec les NPs de Ru hydrosolubles.²¹ Les réactions de deutération ont été effectuées en utilisant une charge catalytique de 5-7 mol % dans D₂O et sous 2 bars de D₂ à 55°C pendant 42 heures. Afin de déterminer le pourcentage d'échange H/D sur les différentes positions de la L-lysine, nous avons suivi la disparition des pics en RMN ¹H après réaction catalytique avec les NPs. La Figure 120 présente les spectres obtenus pour RuPt-dba à titre d'exemple. L'ensemble des résultats catalytiques est résumé dans le Tableau 16. Les incorporations de deutérium sur la L-lysine catalysées par les NPs de RuPt-nor, RuPt-DMC, RuPt-dba et RuPt₂-dba sont légèrement inférieures à celle catalysée par les NPs de Ru après 42 h de réaction. Une deutération quasi-totale des positions α et ε de la L-lysine a été observée en utilisant les NPs de RuPt 1:1. Cependant l'activité catalytique est considérablement diminuée lorsque la réaction est catalysée par les NPs de RuPt₂-dba. Ce résultat était attendu car les NPs de Pt ne sont pas actives en échange H/D (voir Tableau 16) et le RuPt₂-dba présente une teneur en Pt plus élevée que les autres systèmes bimétalliques. Nous n'avons pas détecté d'échange H/D sur la position γ de la lysine avec les NPs bimétalliques, alors que nous en avons observé avec les NPs monométalliques de Ru (13.5%). Ainsi, la présence de Pt à la surface des NPs inhibe l'échange H/D en position γ, en plus de réduire l'activité du catalyseur.


 Figure 120 : Spectres RMN ^1H avant (haut) et après réaction sous D_2 avec les NPs de RuPt-dba (bas).


Catalyseur	α (%)	β (%)	γ (%)	δ (%)	ϵ (%)
Ru	97	0	13.5	0	98
RuPt-nor	94	0	0	0	96
RuPt-DMC	97	0	0	0	97.5
RuPt-dba	98	0	0	0	98
RuPt₂-dba	69	0	0	0	67
Pt	6	0	3.5	0	0

 Tableau 16: Résultats catalytiques de l'échange H/D sur la L-lysine après 42h à 55°C sous 2 bars de D_2 dans D_2O avec 5-7% mol % de NPs.

Les NPs de RuPt-dba restent intactes après la catalyse mis à part un peu de coalescence (voir image MET, Figure 121).

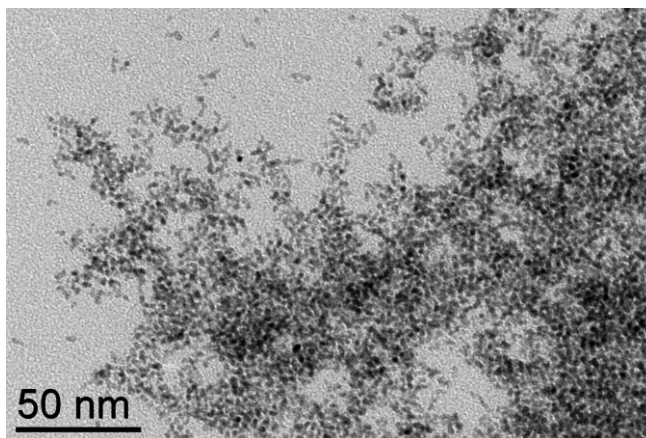


Figure 121 : Image MET des NPs de RuPt-dba après catalyse sous D₂ pendant 42 h.

Afin de comparer plus précisément les activités des différents systèmes, des études cinétiques ont été réalisées. Pour ce faire, des solutions de D₂O contenant 1 mg/mL de NPs et 11/mL mg de L-lysine ont été chauffées à 55°C pendant 16 h dans un tube RMN sous 2 bars de D₂. L'incorporation du deutérium dans la L-lysine a été suivie par spectroscopie RMN ¹H. Comme nous l'avons observé dans les expériences catalytiques précédentes, la conversion la plus élevée après 16 h de réaction a été obtenue avec les NPs de Ru (Figure 122). Cependant, il est intéressant de noter que les systèmes bimétalliques RuPt-nor et RuPt-DMC ont montré une vitesse de réaction plus rapide pendant les 3 premières heures. Après ce temps, nous avons observé un changement radical du taux de deutération, probablement dû à des processus de désactivation ou de réorganisation de la surface des NPs lors de la réaction, comme observé précédemment.²² Comme prévu, les NPs de RuPt₂-dba ont présenté l'activité la plus faible, en raison de la teneur élevée en Pt. En termes de sélectivité, les NPs de Ru permettent une deutération plus rapide sur la position α que sur la position ϵ à cause du pKa inférieur de l'ion en position α [pKa(α) = 8,95; pKa(ϵ) = 10,53]. Pour avoir un échange H/D efficace, les groupes amines de la L-lysine doivent se coordonner à la surface du Ru sous la forme NH₂. Et, dans ces conditions catalytiques, il n'y a que 42 % des groupements amines non protonés en position ϵ , contre 98 % en position α . Cependant, de façon surprenante, RuPt-DMC et RuPt-dba ont montré la sélectivité opposée dans les mêmes conditions catalytiques et à un pH similaire, avec une deutération plus lente de la position α par rapport à la position ϵ . La présence de Pt à la surface des NPs diminue la vitesse de réaction à la position α . Les NPs de RuPt-nor sont moins affectées car elles présentent probablement des zones riches en Ru à la surface des NPs. La surface des NPs de RuPt-DMC présente un début de ségrégation mais enrichie en Pt alors que pour les NPs de RuPt-dba, la structure correspond à un alliage. Cependant, la deutération à la position ϵ reste pratiquement inchangée pour les NPs dont le rapport Ru:Pt est égal à 1:1. Augmenter le rapport Ru:Pt à 1:2 diminue significativement l'efficacité de l'échange H/D sur toutes les positions.

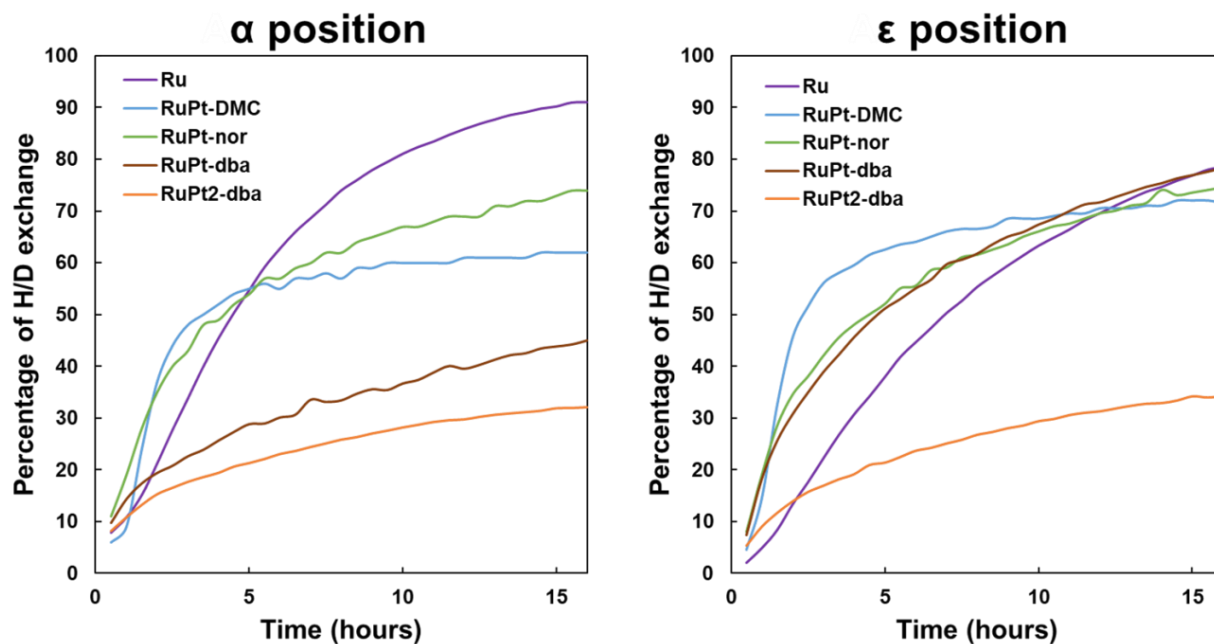


Figure 122 : Suivi cinétique de l'échange H/D sur la position α et ϵ de la L-lysine avec les différents systèmes catalytiques.

Pour reproduire ces résultats dans une bouteille de Fisher Porter (ayant un volume de 95 mL), une réaction de contrôle a été réalisée pendant 5 h avec les NPs de RuPt-dba sous 2 bars de D_2 à $55^\circ C$ et avec les mêmes concentrations de L-lysine et de NPs que celles des expériences réalisées dans les tubes RMN. Comme nous pouvons le voir sur la Figure 123, nous obtenons une sélectivité pour la position ϵ avec 75% d'échange comparé à 56% en position α . Ce résultat confirme que la sélectivité en bouteille de Fisher Porter est identique à celle observée en tube RMN : échange favorisé en position ϵ avec les NPs bimétalliques et en position α avec les NPs monométalliques de Ru.

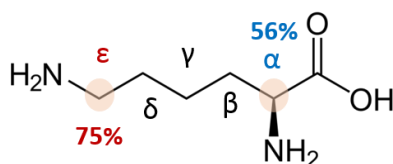


Figure 123 : Résultats catalytiques de l'échange H/D en Fisher Porter sur la L-lysine après 5 h avec RuPt-dba.

Pour mieux comprendre la différence de réactivité entre les NPs de Ru et les NPs bimétalliques RuPt, notamment sur la position α , nous avons effectués des analyses RMN en utilisant la méthode CSP (Chemical Shift Perturbation)²³ sur des échantillons de L-lysine à différentes concentrations en présence de NPs de Ru ou de RuPt-dba à la même concentration. Nous avons choisi pour cette étude, les NPs de RuPt-dba car c'est le système qui conduit à la plus faible deutération de la position α . Afin de corriger les variations du pH de ces échantillons non tamponnés, nous avons ajouté 0,5 mM d'acide triméthylsilylpropanoïque (TMSP) et de Na_2HPO_4 avant de lyophiliser les échantillons individuels. Nous avons soigneusement ajusté le pH à une valeur de $9,22 \pm 0,02$.

Ce pH correspond à celui obtenu pour la solution de L-lysine avec les NPs de Ru dans les conditions réactionnelles (1 mg/mL de NPs et 11 mg/mL de L-lysine dans D₂O). Le signal RMN ³¹P du tampon phosphate permet de vérifier la stabilité du pH de l'échantillon final (Figure 124). En effet, il est crucial de s'assurer de la constance du pH avant d'effectuer les mesures de CSP.

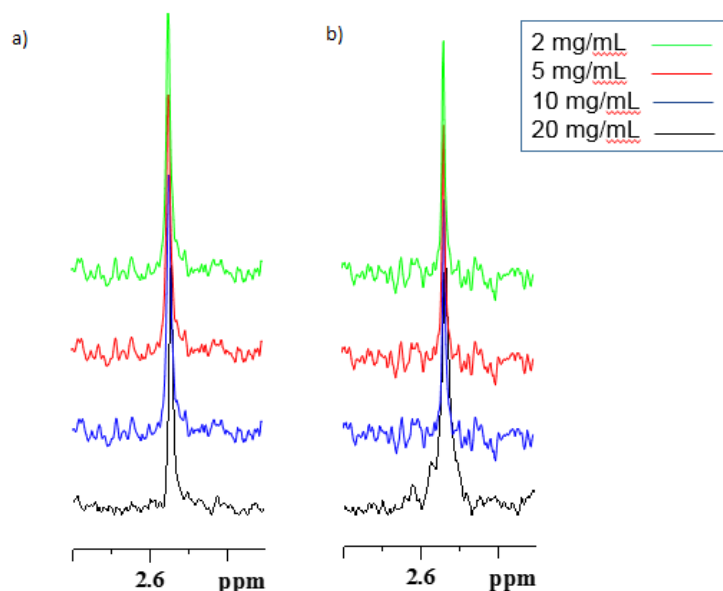


Figure 124 : Spectres RMN ³¹P des mesures CSP avec les NPs de Ru (a) et RuPt-dba (b) de la L-lysine à différentes concentrations (2, 5, 10 et 20 mg/mL) et une concentration constante de NPs (1 mg/mL).

Lors de l'augmentation du rapport NPs/lysine, les perturbations des déplacements chimiques CSP sont plus prononcées en RMN du proton qu'en RMN ¹³C dans les corrélations ¹H,¹³C pour les positions α et ϵ . L'inverse est observé pour la position β (Figure 125 et Figure 126). Afin de mettre en évidence des différences plus subtiles entre les deux séries, nous avons enregistré des spectres RMN ¹H à une dimension et à haute résolution. Les spectres de référence des échantillons de la L-lysine à différentes concentrations mais sans les NPs ont donné une idée de la précision de la mesure et ont indiqué que des variations supérieures à 5 Hz pouvaient être considérées comme significatives (Figure A33). Pour les NPs de Ru, les valeurs CSP sont de 17 Hz pour le proton H α mais seulement de 9 Hz pour le H ϵ lorsque la concentration de L-lysine augmente de 10 fois (Figure 126). Pour les NPs de RuPt, nous avons trouvé une valeur encore plus grande de 25 Hz pour la position α , alors qu'une valeur de 8 Hz a été observée pour le H de la position ϵ .

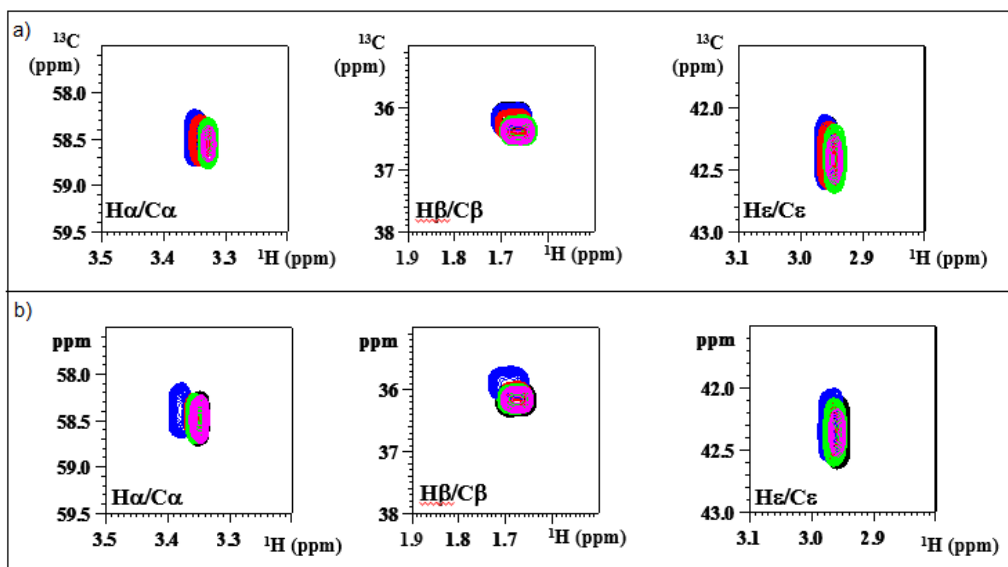


Figure 125 : Spectres HSQC ^{13}C , ^1H de solutions de L-lysine à différentes concentrations : 2 (vert), 5 (rouge), 10 (bleu) et 20 mg/mL et une concentration constante de NPs de Ru (a) ou de RuPt-dba (b) sur le $\text{C}\alpha$, $\text{C}\beta$ et $\text{C}\epsilon$.

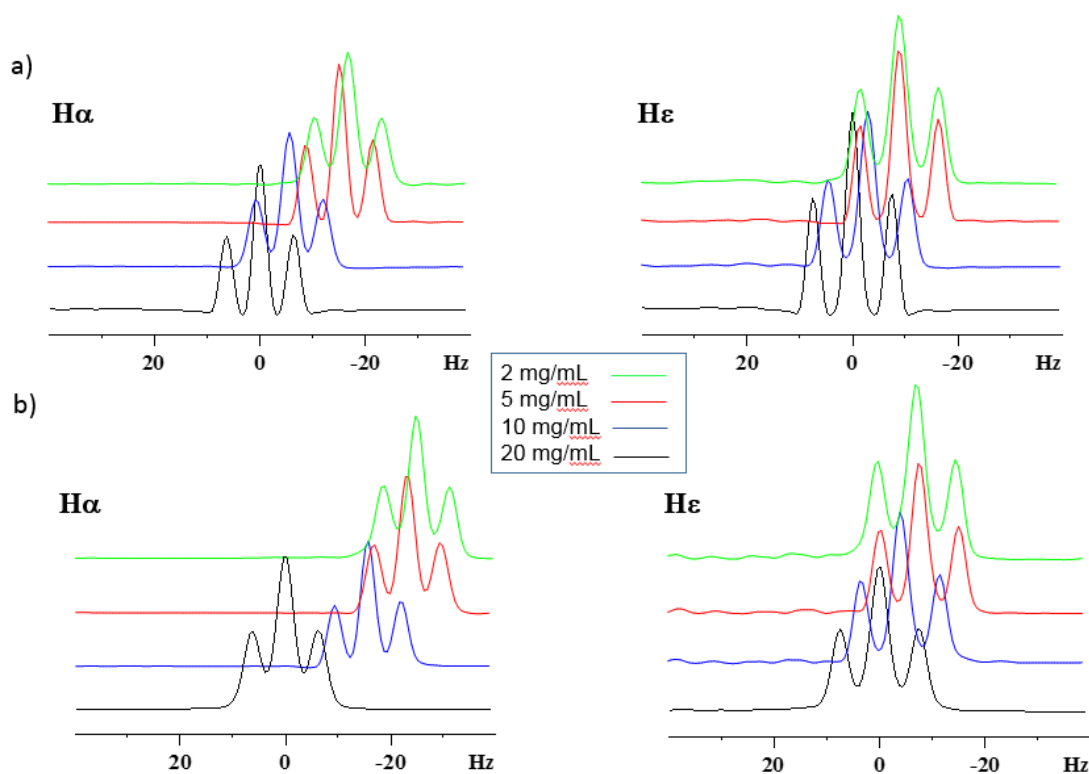


Figure 126 : Mesures CSP en proton à haute résolution pour les NPs de Ru (a) et les NPs de RuPt-dba (b) sur le $\text{C}\alpha$ et $\text{C}\epsilon$ de la L-lysine à différentes concentrations (2, 5, 10 et 20 mg/mL) avec une concentration constante de NPs.

Les CSP comparables pour les protons H ϵ suggèrent que le substrat approche la surface des NPs de Ru et de RuPt d'une manière similaire, et donc se coordonne plutôt aux atomes de Ru. Ce résultat est en accord avec les résultats catalytiques de l'étude cinétique. En revanche, la CSP différente pour les protons H α indique un environnement différent pour le proton H α lorsqu'on approche les NPs de RuPt plutôt que les NPs de Ru. Un effet chélate impliquant les groupements amine et acide de la L-lysine pourrait donner lieu à une adsorption plus forte des groupements proches du C α à la surface des RuPt. Comme le prévoit le principe de Sabatier, une coordination plus forte du carboxylate en présence de Pt peut entraîner une diminution de l'efficacité catalytique.²⁴ Comme l'interaction entre le substrat et la surface est plus forte, le produit ne se dissocie pas rapidement des NPs, ce qui diminue l'efficacité globale de cette réaction à cette position.

Pour conclure, l'échange d'atomes de Ru par des atomes de Pt à la surface des NPs a conduit à une diminution de la vitesse de l'échange H-D en position α de la L-lysine sans modification significative de la réactivité sur la position ϵ . La concentration de Pt à la surface des NPs joue donc un rôle important dans la sélectivité du processus d'activation C-H.²⁵ On peut proposer que les NPs de RuPt-dba présentent une distribution homogène des deux métaux à leur surface. La faible réactivité catalytique du RuPt-dba pour l'échange H/D en position α peut être attribuée à la dispersion régulière des atomes de Pt à la surface des NPs, et donc à l'absence de zones isolées enrichies en Ru et qui seraient donc plus réactives. Le cœur serait également composé d'un alliage homogène de Ru et de Pt dans ce cas. Le RuPt-nor a une surface avec le même rapport de Ru et de Pt mais présenterait plutôt des zones riches en Ru et donc des zones riches en Pt. Le RuPt-DMC quant à lui, présente un plus grand pourcentage de Pt en surface et donc un cœur riche en Ru. Enfin, le RuPt₂-dba présenterait une surface et un cœur riche en Pt comme représenté sur la figure Figure 127. De plus, la présence d'une surface dynamique, qui peut être modifiée en fonction des ligands de surface, ne peut être exclue, comme cela a été déjà observé pour les NPs de PdCu²⁶. En résumé, nous avons montré que la composition chimique de la surface des NPs de RuPt peut être contrôlée, soit par les rapports des précurseurs métalliques, soit par leurs vitesses relatives de décomposition. L'utilisation de NHCs sulfonés a permis d'obtenir des NPs hydrosolubles, stables pendant des mois. La synthèse des NPs bimétalliques par décomposition des précurseurs organométalliques est donc une approche puissante pour contrôler la réactivité de surface des nanoparticules métalliques, notamment dans le cadre des procédés d'activation C-H sélectifs.

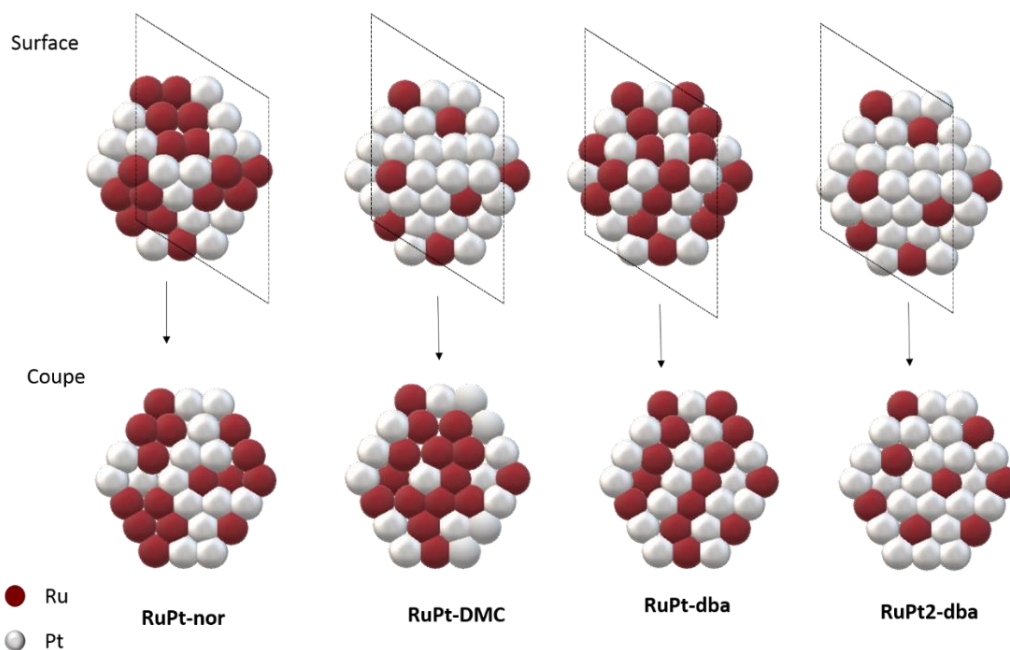


Figure 127 : Représentations des NPs de RuPt en fonction de la distribution atomique de Ru et de Pt à la surface (en haut) et à l'intérieur de la particule (en bas).

3-3-2-Sur le glucose

La réactivité des NPs bimétalliques hydrosolubles a été explorée sur le glucose. En solution, il se présente sous deux formes anomériques α et β dont le rapport tend vers 36% et 64%. Les pics correspondant aux différentes positions pour les deux anomères se superposent sauf pour la position 1 (Figure 128). Il n'est donc pas évident de déterminer le pourcentage exact de la deutération pour cette molécule par RMN ^1H . Cependant pour la position 1 du glucose, on a comparé la somme des intégrales (1α et 1β) à la valeur de 2 pour éliminer l'effet anomérique transformant le 1α en 1β .

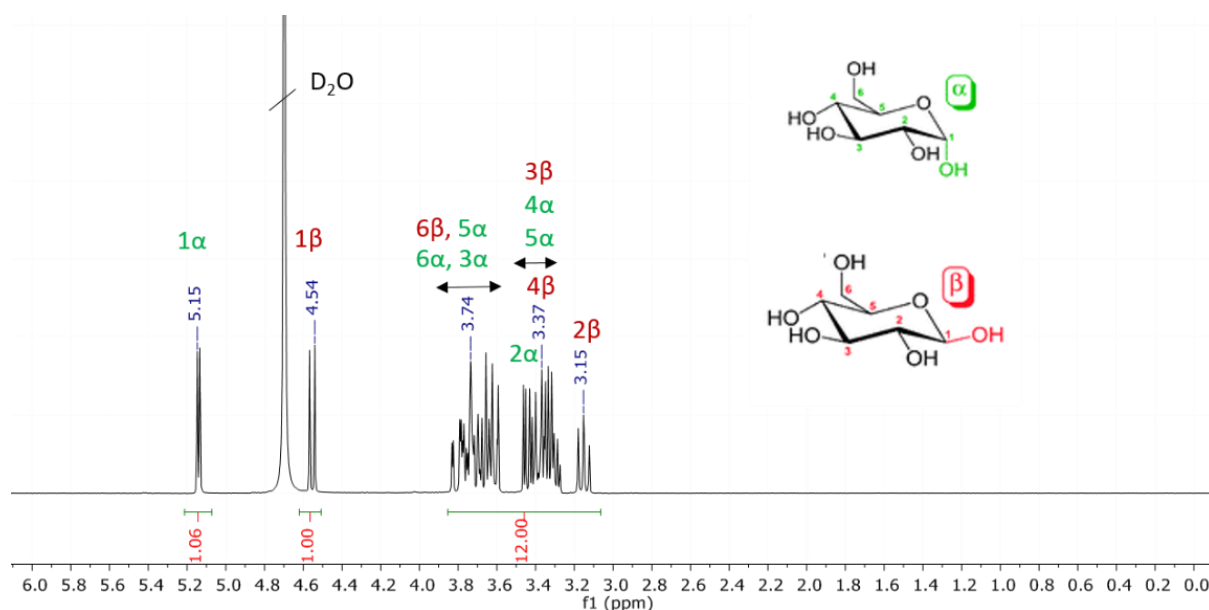


Figure 128 : Spectre RMN ^1H du glucose et attribution des pics.

L'hydrogénation du glucose en sorbitol (voir Figure 129) par des catalyseurs de Ru est bien connue dans la littérature.^{27,28} Lorsque la réaction est réalisée en présence des NPs de Ru@PrIPr (pendant 42 h), nous observons en RMN ¹H, la disparition des pics du glucose et l'apparition de nouveaux entre 3.5 et 3.8 ppm (voir Figure 130). En comparant le spectre 2D HSQC du composé obtenu avec les NPs de Ru et celui du sorbitol, nous pouvons conclure que le produit obtenu est bien du sorbitol (Figure 131).

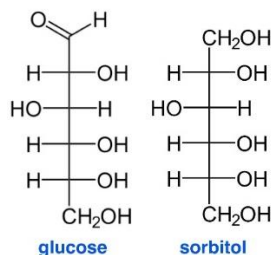


Figure 129 : Structures chimiques du glucose et du sorbitol.

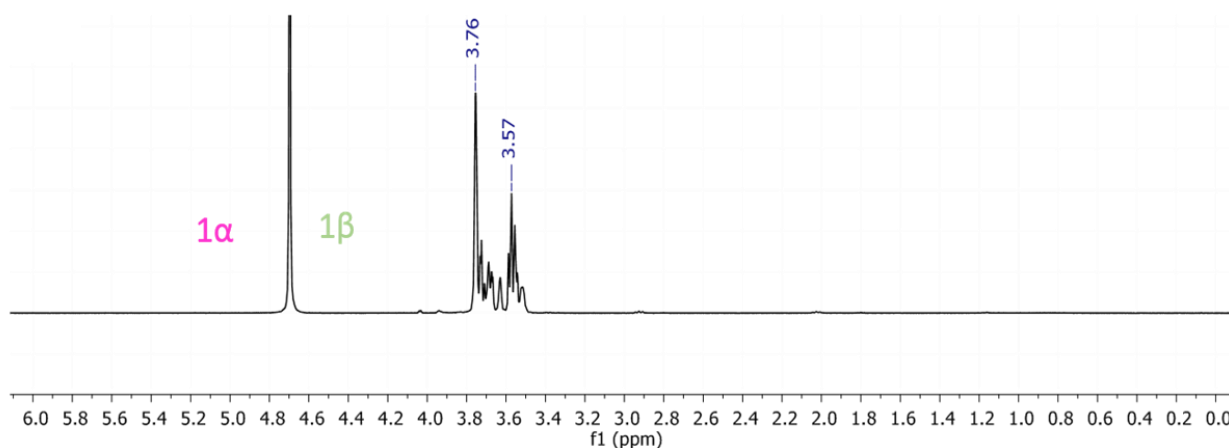


Figure 130 : Spectre RMN ¹H du glucose après la réaction avec les NPs de Ru.

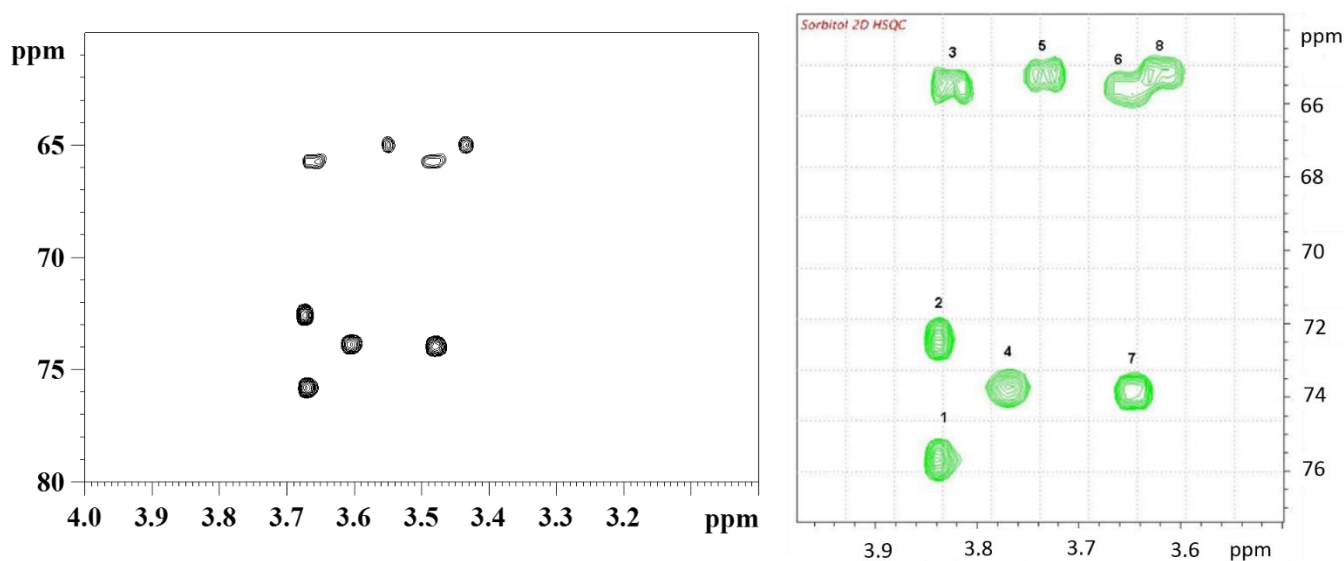


Figure 131 : Spectres 2D HSQC du composé obtenu avec les NPs de Ru (gauche) et celui du sorbitol (droite).

Lorsque la réaction est catalysée par des NPs de RuPt-nor, le spectre RMN ^1H ressemble à celui obtenu avec les NPs de Ru (voir Figure 132, spectre a et b). En effet, on retrouve des pics à des déplacements chimiques de 3.57 et 3.76 ppm (ces pics indiquent la formation du sorbitol). Nous remarquons la présence minoritaire des pics correspondant au glucose (aux déplacements chimiques 5.14, 4.56, 3.38 et 3.15 ppm). Dans ce cas, la réaction favorisée est donc la réduction du glucose. Ceci confirme encore une fois la présence de zones riches en Ru à la surface des NPs de RuPt-nor. Cependant avec les NPs de RuPt-DMC et RuPt-dba, nous observons la diminution des valeurs des intégrales des pics de la position 1 du glucose (Figure 128, Figure 132) et en analysant l'ensemble du spectre, nous retrouvons bien les pics correspondant au glucose avec l'apparition d'un petit ensemble de pics à 3.5 ppm. Nous pouvons déduire que la position anomérique est préférentiellement deutérée et qu'il y a probablement plus d'échange H/D avec les NPs de RuPt-dba qu'avec les NPs de RuPt-DMC, vu que la diminution d'intensité des signaux de 1α et 1β est plus importante dans ce cas. Pour évaluer l'incorporation de deutérium, des analyses en MS ont été réalisées (un exemple est donné en Figure 133). Le rapport du produit deutéré sur le produit non deutéré avec les différents systèmes catalytiques a été déterminé (Tableau 17). Le meilleur rendement est atteint avec les NPs de RuPt-dba (un rapport de 0.33 comparé à 0.12 obtenu avec NPs de RuPt-DMC), ce qui confirme les résultats obtenus par RMN. Une incorporation de 0.3 deutériums par molécule de glucose a été mise en évidence lorsque la réaction est réalisée avec les NPs de RuPt-dba (le pourcentage du produit deutéré déterminé par MS est de 35 %). Des spectres RMN ^{13}C après la réaction catalytique avec les NPs de RuPt-dba ont mis en évidence la présence de couplages C-D (Figure 134), ce qui confirme la deutération obtenue en position 1. Encore une fois, le système RuPt-dba qui présente une distribution homogène des atomes de Ru et de Pt à la surface des NPs, nous révèle une réactivité différente des autres systèmes bimétalliques. La faible deutération obtenue avec les NPs de RuPt-DMC est due à la quantité de platine plus élevée présente à la surface de ces NPs par rapport aux NPs de RuPt-dba.

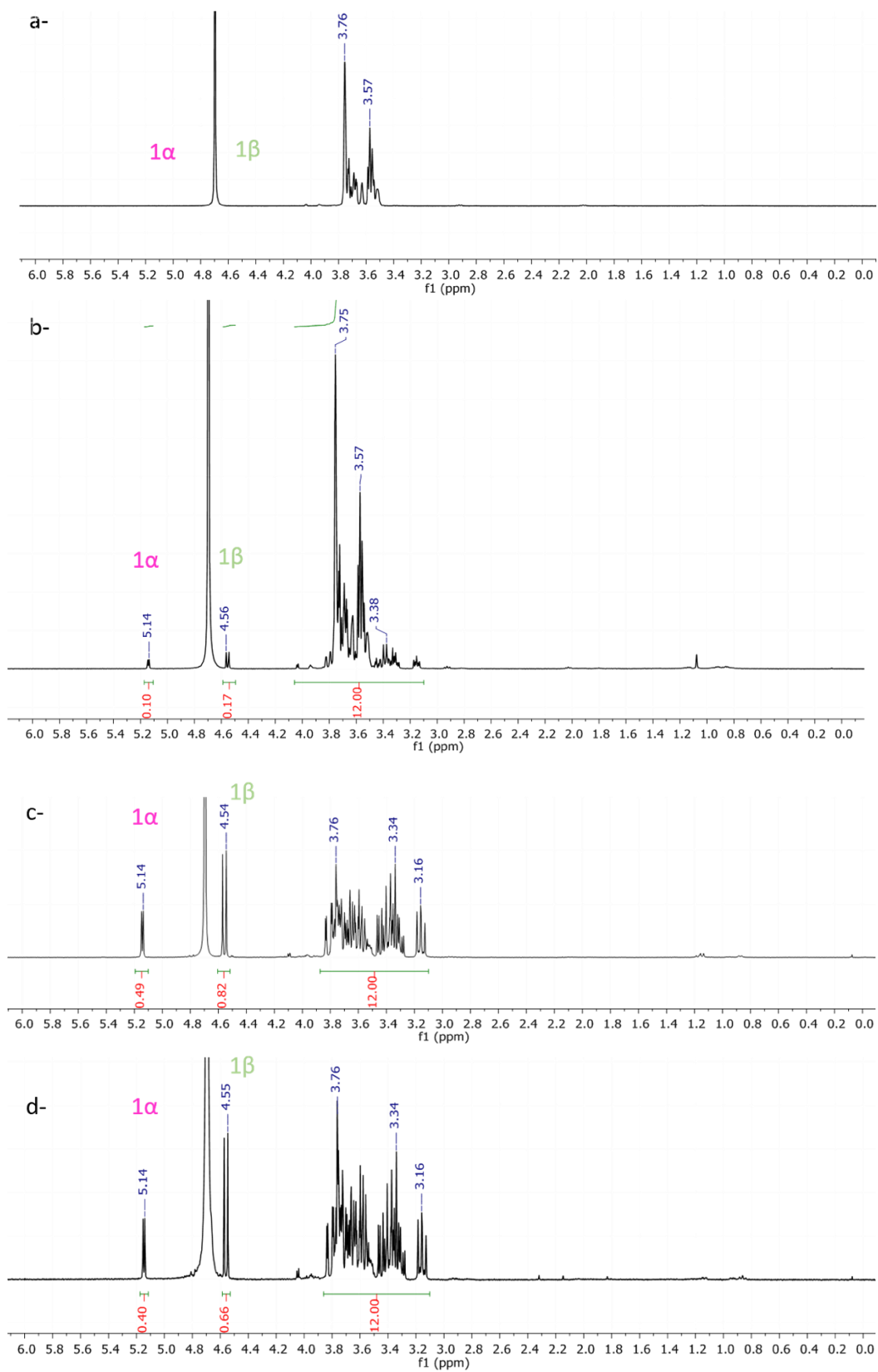


Figure 132 : Spectres RMN ^1H du glucose après la réaction avec a-Ru, b- RuPt-nor, c-RuPt-DMC et d-RuPt-dba à 55°C sous 2 bars de D_2 pendant 42h.

Types de NPs	Rapport du produit deutéré (+1D) /non deutéré
RuPt-nor	0.12
RuPt-DMC	0.14
RuPt-dba	0.33
RuPt ₂ -dba	0.12

Tableau 17 : Rapport du produit deutéré (+1D) / substrat non deutéré en fonction du type de NPs utilisé pour des réactions de 42 h sous 2 bars de D₂ à 55°C.

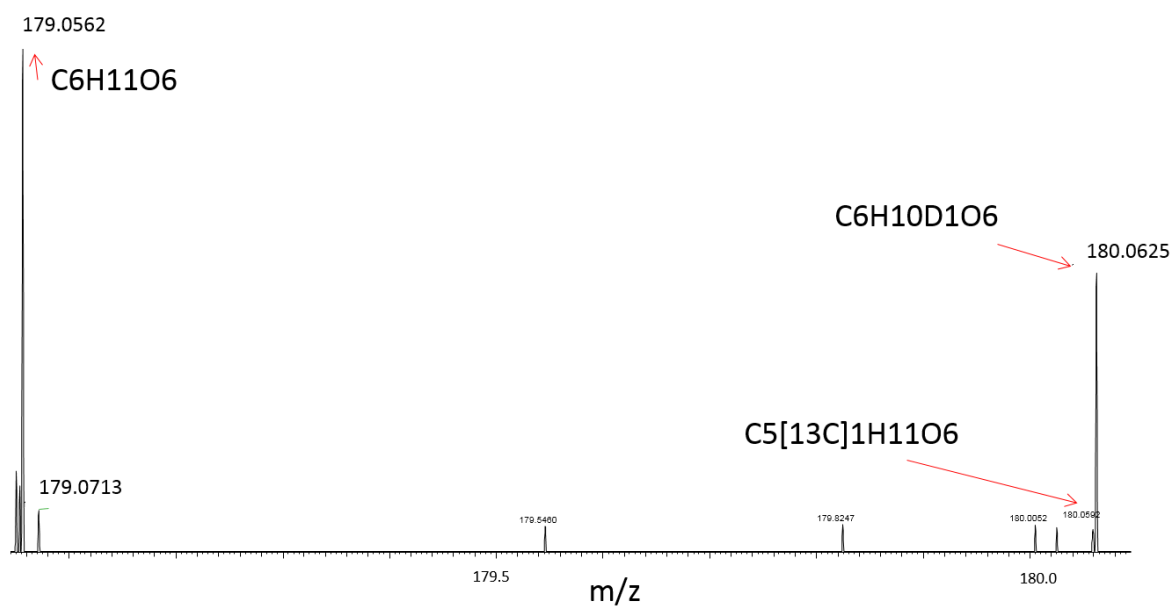


Figure 133 : Spectre MS du glucose après réaction avec D₂ en présence des NPs de RuPt-dba.

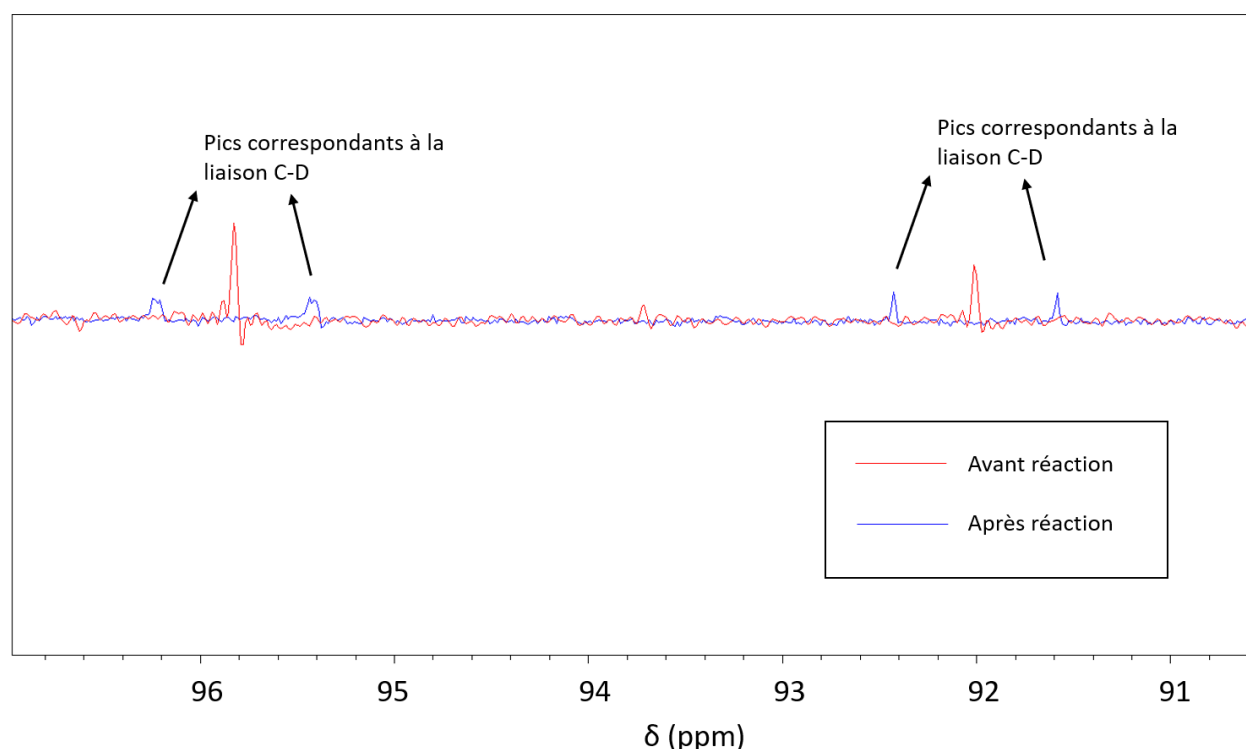


Figure 134 : Spectre RMN ^{13}C du glucose (position 1α et 1β) avant (rouge) et après la réaction (bleu) avec RuPt-dba à 55°C sous 2 bars de D_2 pendant 42 h.

Des réactions en absence de D_2 ont démontré que la diminution des pics observée en RMN ^1H n'était pas causée par l'interaction des particules avec le glucose. Pour conclure cette partie, nous avons démontré que les NPs de RuPt permettaient de limiter la réduction du glucose, néanmoins le pourcentage de deutération n'est pas très élevé. Par conséquent, les NPs de RuPt ne sont pas des catalyseurs de choix pour l'échange H/D des sucres.

3-3-3-Sur la phénylalanine

Par la suite, la réactivité de ces NPs bimétalliques hydrosolubles a été explorée sur des substrats contenant des cycles aromatiques. La phénylalanine a été choisie pour comparer la réactivité des NPs de Ru observée dans la partie 3-2 du chapitre II avec celle des NPs bimétalliques. Nous avons obtenu la réduction totale de la phénylalanine avec les NPs de RuPt-nor (Figure 135). Après 2 h de réaction, les pics entre 7 et 7.5 ppm ont disparu. Le même résultat a été obtenu avec les NPs de RuPt-DMC (voir figure A34 en annexes). Dans la littérature, un effet de synergie entre le Ru et le Pt dans des NPs de RuPt a déjà été prouvé montrant des rendements plus élevés pour des réactions d'hydrogénation d'hydrocarbures aromatiques²⁹ ou pour l'hydrogénation du styrène en éthylcyclohexane avec un TOF de 2.1 h^{-1} pour des NPs de RuPt@dppb comparé à un TOF de 1.5 h^{-1} pour des NPs de Ru@dppb¹².

Ceci a été également le cas pour des NPs de RhPt montrant une conversion plus élevée pour l'hydrogénation du toluène que les NPs monométalliques de Rh.³⁰

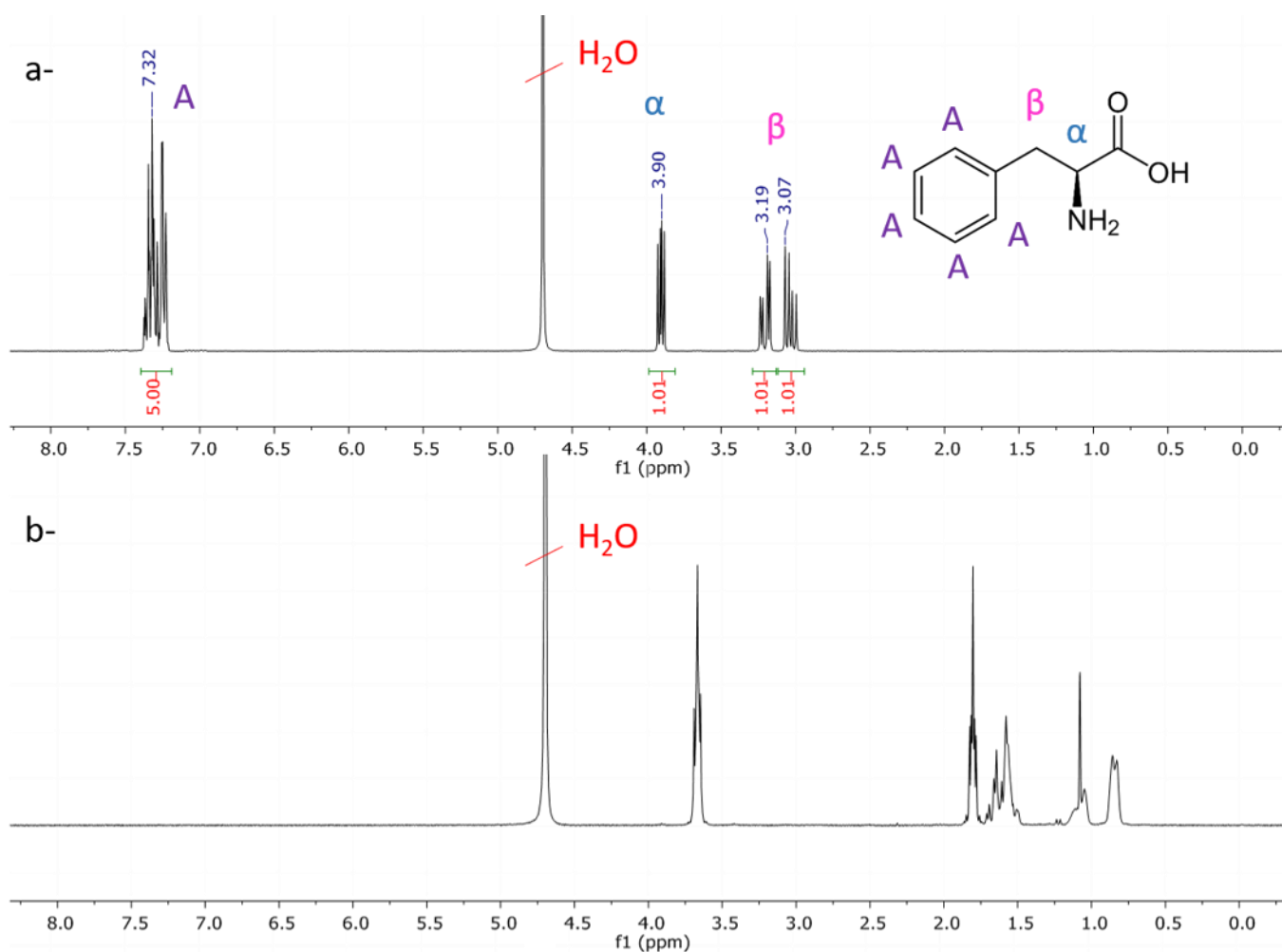


Figure 135 : Spectres RMN ^1H de la phénylalanine : avant réaction (a) et après réaction avec RuPt-nor pendant 2h sous D_2 dans D_2O (b).

Pour expliquer cet effet de synergie entre Ru et Pt, on peut proposer que le Pt augmente la densité électronique du Ru et donc facilite l'activation de H_2 ou du D_2 . De plus, l'isolement d'un site de Ru favorise la coordination d'hydrures terminaux ainsi que la coordination de molécules de dihydrogène alors qu'une surface étendue de Ru aura tendance à favoriser la formation d'hydrures pontant $\text{Ru}_3\text{-H}$. Il est possible que le taux de transfert d'hydrogène soit en fait plus lent dans ce cas. Des calculs théoriques sont prévus pour essayer de comprendre ce phénomène.

4- En milieu organique

4-1-Synthèse de NPs de RuPt

Des NPs de RuPt@ICy (ICy=1,3-dicyclohexylimidazol-2-ylidène) ont été synthétisées en suivant le même protocole que celui utilisé pour la synthèse de Ru@ICy (voire partie 2-1 du chapitre II) et en utilisant du Pt(NBE)₃ en tant que précurseur de platine.

Des NPs ultrafines bien dispersées avec des tailles de l'ordre de 1,0 (0.3) nm ont été obtenues (voir Figure 136).

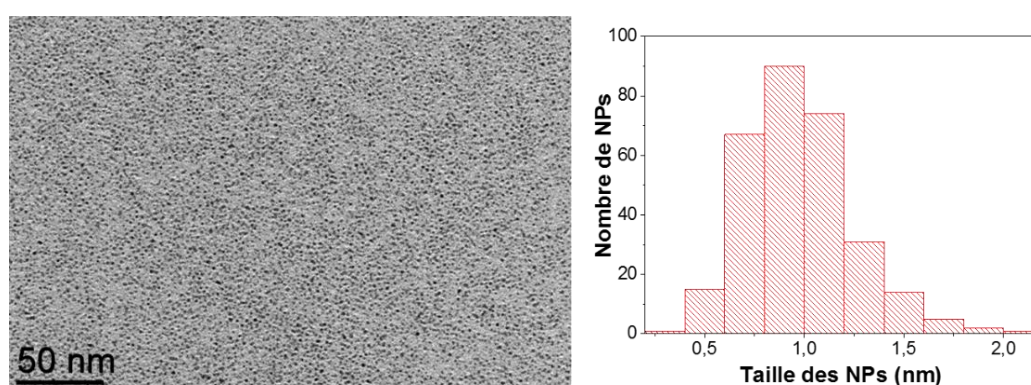


Figure 136 : Image MET des NPs de RuPt@ICY et histogramme correspondant.

4-2-Réaction catalytique sur la 2-phenylpyridine

La réactivité des NPs de RuPt@ICy a été explorée sur la 2-phenylpyridine. Une réduction totale a été observée après 24 h de réaction sous 2 bars de D₂ à 55°C. Une disparition de tous les pics correspondant à la molécule a été observée sur le spectre RMN ¹H avec l'apparition de nouveaux pics dans la zone des hydrogènes aliphatiques entre 0.5 et 2 ppm (voir Figure 137).

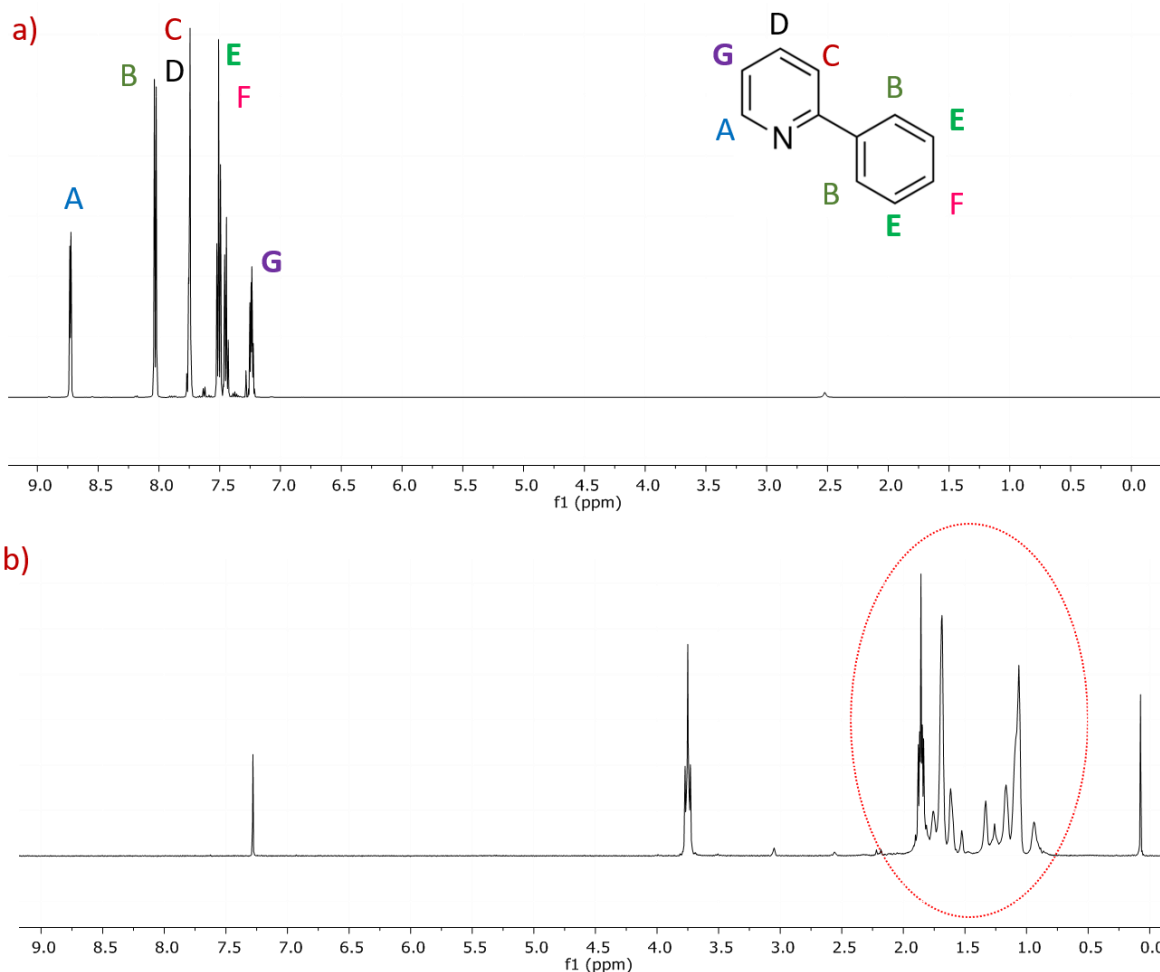


Figure 137 : Spectre RMN ^1H de la 2-phénylpyridine a-avant et b-après réaction sous D_2 à 55°C avec les NPs de RuPt@ICy pendant 24 h.

Nous avons donc obtenu un effet de synergie entre le Ru et le Pt pour les réactions d'hydrogénation en milieu organique. Cette étude montre que la synthèse organométallique de NPs monométalliques de Ru ou Pt, stabilisées par des carbènes, peut être facilement étendue aux NPs bimétalliques. Nous avons décidé par la suite d'étendre cette étude en milieu hétérogène afin de voir si nous obtenons la même réactivité.

5-Transposition des résultats en catalyse hétérogène

5-1- Synthèse de NPs de RuPt/C

Nous nous sommes intéressés par la suite à la synthèse de NPs de RuPt/C. Dans la littérature, des NPs de RuPt supportées sur des nanotubes de carbone de tailles comprises entre 1.5 et 3 nm ont été synthétisées par réduction chimique de $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ et $\text{H}_2\text{PtCl}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ par de l'éthylène glycol en présence de NaOH. Ces NPs ont prouvé leur efficacité pour l'hydrogénation sélective du phénylacétylène.¹⁸ Dans notre cas, les NPs bimétalliques ont été synthétisées en décomposant du Ru(COD)(COT) et du Pt_2dba_3 . Deux rapport Ru/Pt ont été choisis, un rapport 50-50 et un rapport de 10-90. Les analyses par MET mettent en évidence

des NPs de petites tailles monodisperses et bien définies (voir Figure 138 et Figure 139). Les NPs de RuPt/C (50-50) ont une taille de l'ordre de 1.7 (0.3) nm et les NPs de RuPt/C (10-90) ont une taille légèrement plus grande de l'ordre de 2.0 (0.4) nm. Le pourcentage massique de métal déterminé par ATG est de l'ordre de 9 wt%.

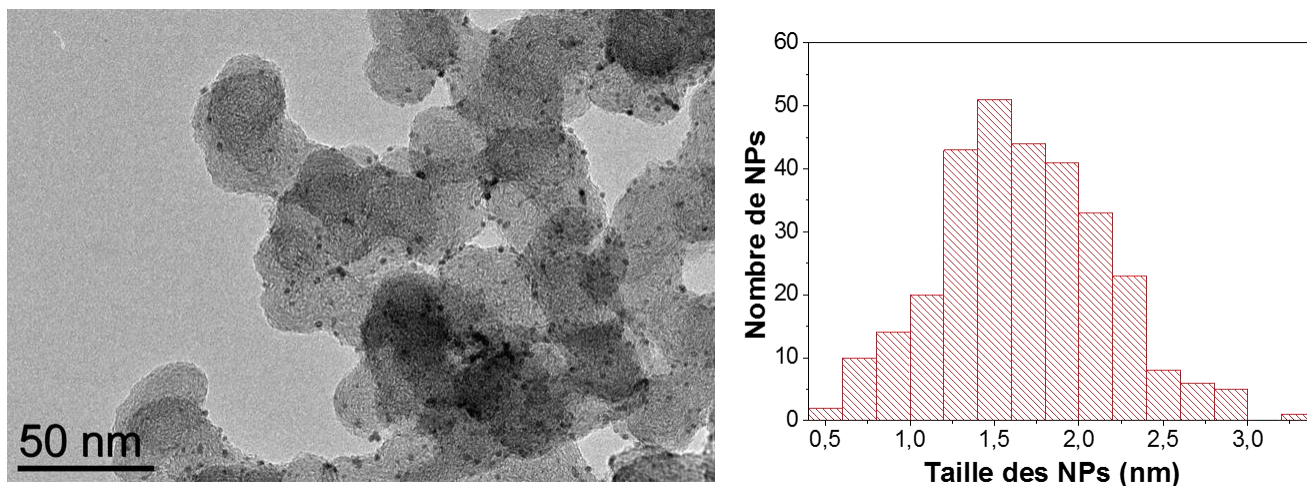


Figure 138 : Image MET de NPs de RuPt/C (50-50) et histogramme correspondant

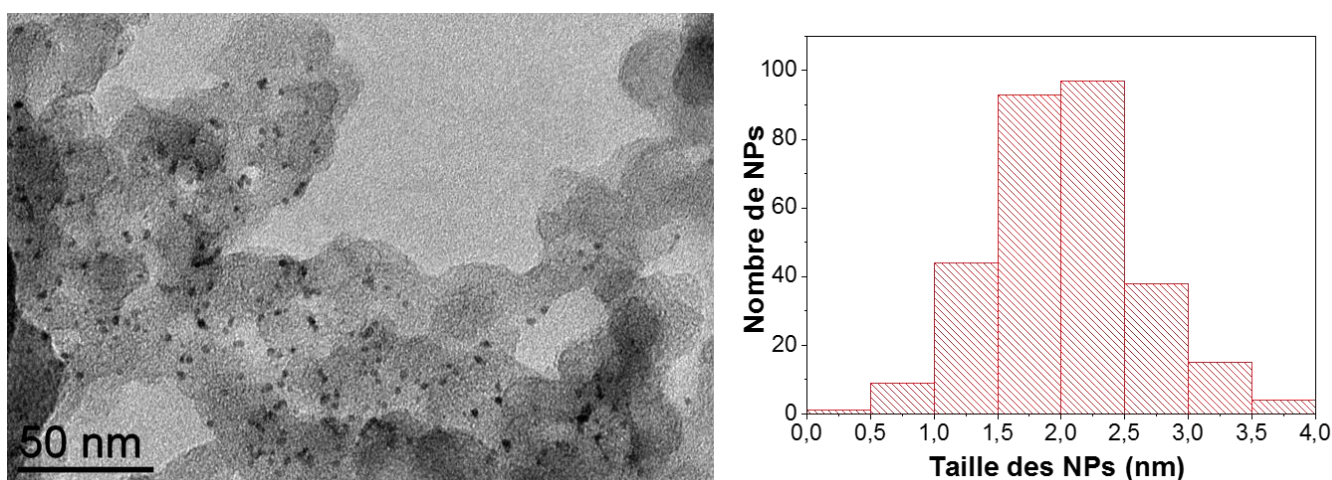


Figure 139 : Image MET de NPs de RuPt/C (10-90) et histogramme correspondant.

5-2- Caractérisations des NPs de RuPt/C

La cristallinité des particules a été confirmée par HRMET (Figure 140).

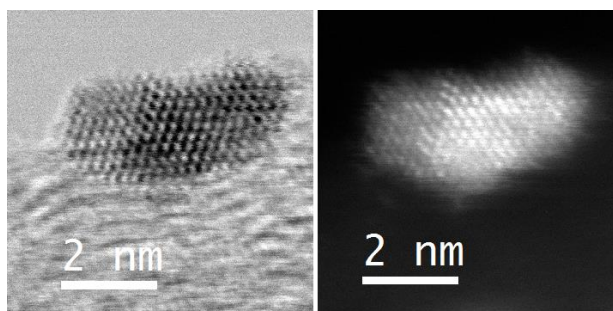
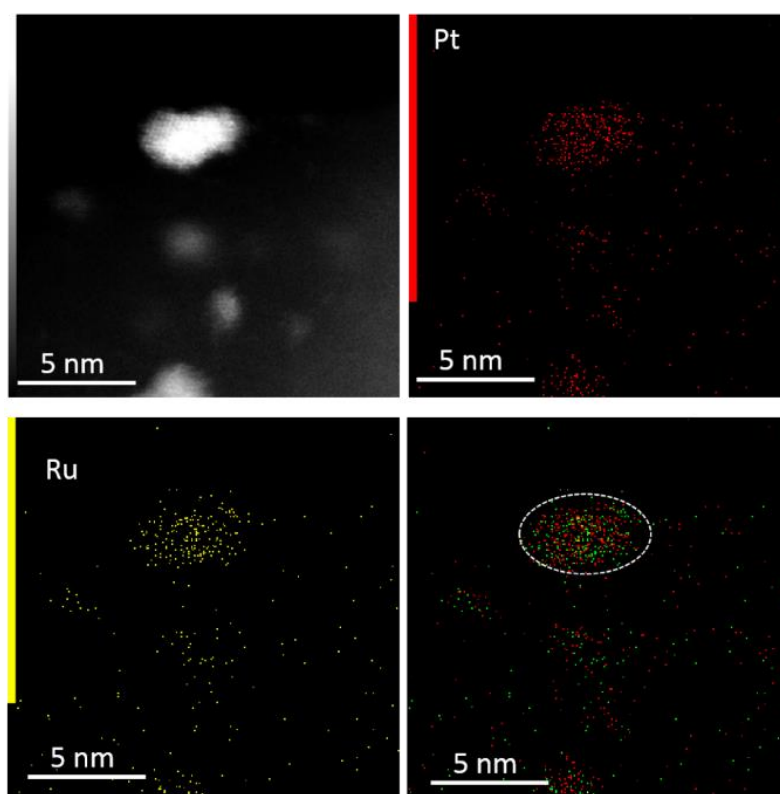


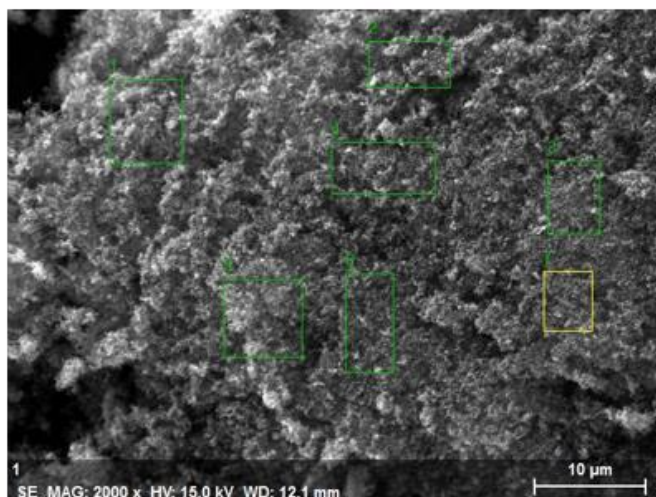
Figure 140 : Images HRMET de NPs de RuPt/C (50-50).

Nous avons également déterminé les pourcentages atomiques de Ru et de Pt par des analyses élémentaires à haute résolution (voir Figure 141). Ces résultats confirment bien le rapport 50/50 entre le Ru et le Pt dans ces NPs bimétalliques. Ce résultat a également été confirmé à l'échelle du micron (Figure 142).



<i>Elément chimique</i>	<i>Pourcentage atomique</i>
	%
<i>Ru</i>	47.2
<i>Pt</i>	52.8

Figure 141 : Analyses élémentaires à haute résolution de NPs de RuPt/C (50-50).



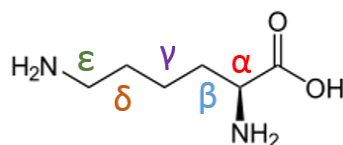
Elément chimique	C	O	Si	S	Ru	Pt
Pourcentage atomique (%)	96	3.29	0.02	0.18	0.25	0.26

Figure 142 : Analyses MEB-EDX des NPs de RuPt/C (50-50).

5-3-Résultats catalytiques

5-3-1-En milieu aqueux

La réactivité de ces NPs bimétalliques supportées a été d'abord étudiée sur la L-lysine. Après 24 h de réaction et sous 2 bars de D₂ à 55°C, les hydrogènes des positions α et ε ont été totalement échangés (Tableau 18). Les résultats catalytiques obtenus avec les NPs de RuPt@NHCs sont donc reproduits en catalyse hétérogène avec des NPs de RuPt/C synthétisées au laboratoire.



Conversion en α (%)	Conversion en ε (%)	Conversion en γ (%)
99	99	4

Tableau 18 : Résultats de la réaction sur la L-lysine avec les NPs de Ru-Pt/C (50-50) (9 wt %) à 55°C sous 2 bars de D₂ pendant 24 h.

Lorsque la même réaction est réalisée avec les NPs de RuPt (10-90), un pourcentage de deutération de 14% est obtenu sur les positions α et ε.

5-3-2-En milieu organique

Afin de comparer la réactivité des NPs de RuPt/C (50-50) à celle des NPs de RuPt@NHCs en milieu organique, des réactions catalytiques sur la 2-phénylpyridine ont été réalisées à 55°C pendant 24 h dans le THF et sous 2 bars de D₂. Après réaction avec les NPs de Ru-Pt/C, nous observons la disparition de tous les pics qui correspondent à la 2-phénylpyridine et l'apparition de nouveaux pics entre 0.5 et 4.5 ppm (voir Figure 143). Par contre, avec les NPs de Ru/C, de nouveaux pics dans la région des H aliphatiques apparaissent mais on voit encore la présence des pics correspondant à la 2-phénylpyridine (à 8.71, 8.03, 7.77 et 7.49 ppm). Ce résultat démontre qu'avec RuPt/C, nous avons eu une réduction totale de la molécule contrairement à la réaction avec Ru/C où il y a eu une réduction partielle de la 2-phénylpyridine.

Nous avons quand même pu quantifier par GC-MS un enrichissement isotopique en deutérium sur la 2-phénylpyridine non réduite. Une incorporation de 1.8 deutériums par molécule de phénylpyridine avec les NPs de Ru/C et de 1.2 deutériums avec les NPs de Ru-Pt/C (50-50) ont été mises en évidence.

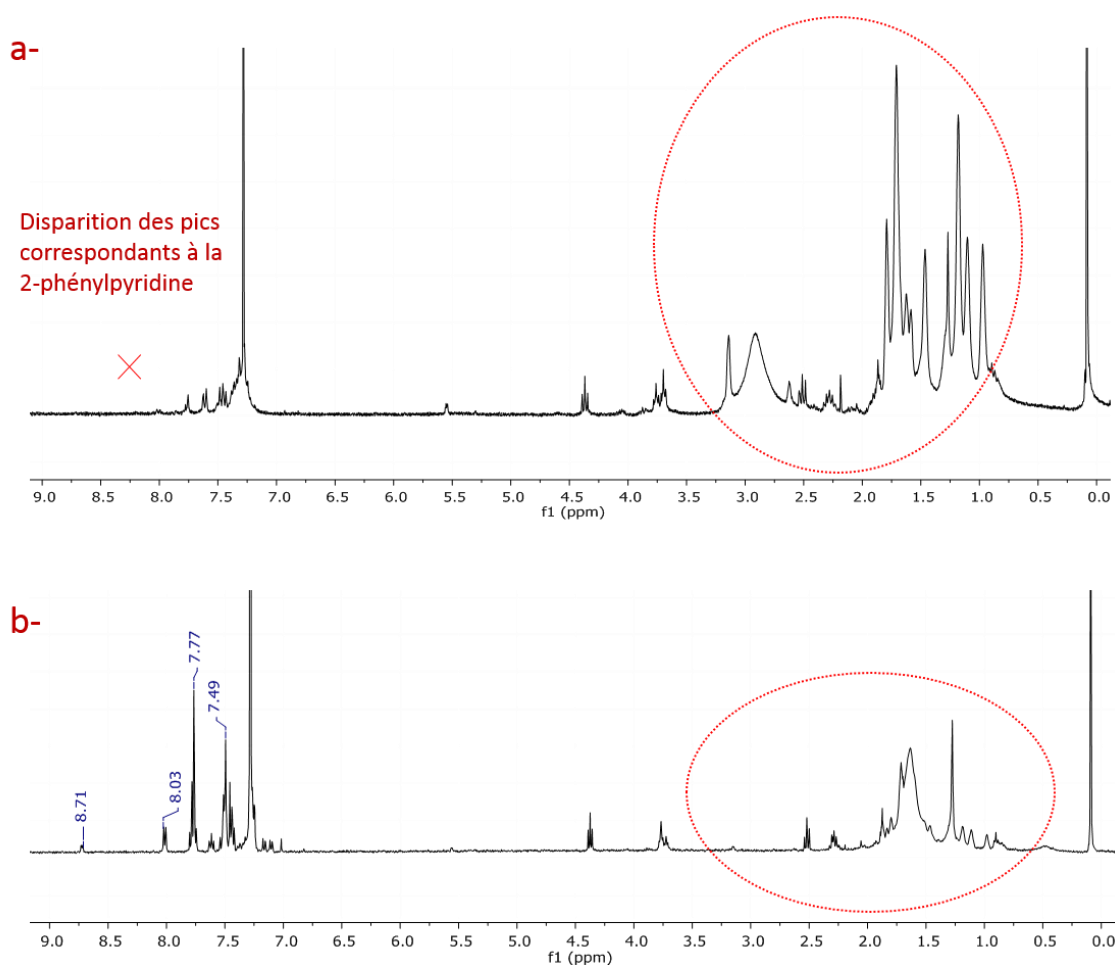


Figure 143 : Spectres RMN ¹H de la 2-phénylpyridine après réaction catalytique avec a- RuPt/C et b-Ru/C à 55°C après 24 h.

Pour vérifier si la réduction plus importante obtenue avec les NPs de Ru-Pt/C comparée à celle obtenue avec les NPs de Ru/C était d'ordre général, nous avons changé le solvant utilisé lors de la synthèse et de la catalyse. En effet, le THF peut subir une décarbonylation à la surface des NPs de Ru, ce qui pourrait engendrer un empoisonnement des nanoparticules de ruthénium par des molécules de CO et donc diminuer leur pouvoir réducteur. Au contraire, pour les NPs de RuPt ce processus devrait être moins important ce qui pourrait expliquer la réduction plus importante avec les NPs de RuPt. Le toluène a été choisi comme alternative capable de dissoudre les précurseurs métalliques. Des synthèses ont été réalisées dans le toluène dans les mêmes conditions que celles utilisées pour les synthèses précédentes (par contre la réaction de synthèse des NPs de Ru/C a été chauffée à 50 °C). Les NPs obtenues ont une taille de l'ordre de 6.5 (3.4) nm et de 1.9 (0.2) nm respectivement pour les NPs de Ru/C (9 wt%) et les NPs de Ru-Pt/C (9 wt %). L'augmentation de la taille des particules de Ru/C de 2.2 nm lorsque la synthèse est réalisée dans le THF à 6.5 nm lorsqu'elle est réalisée dans le toluène peut provenir de vitesses de décomposition différentes des précurseurs dans les deux solvants.

En effet, le Ru forme un complexe π -toluène-Ru plus stable que Ru(COD)(COT). Ce complexe va donc se décomposer plus lentement favorisant le processus de croissance des NPs par rapport à la nucléation. Ceci expliquerait la taille plus grande des NPs de Ru. Les NPs de Ru-Pt/C quant à elles, ont gardé un diamètre similaire. La vitesse de décomposition du précurseur de platine n'est pas vraiment influencée par le changement de solvant. De plus, c'est probablement le platine qui forme les nucléi dans ce cas, ce qui expliquerait la taille similaire obtenues par rapport aux NPs de RuPt synthétisées dans le THF.

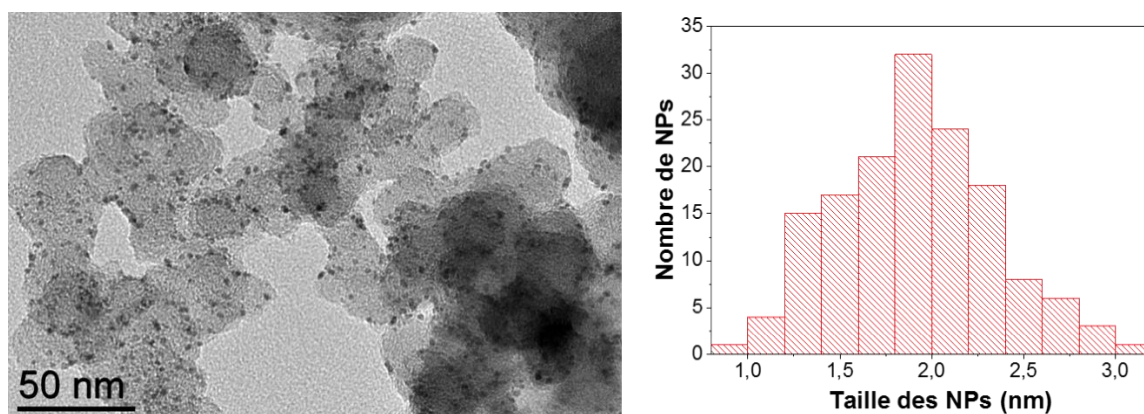


Figure 144 : Image MET des NPs de RuPt/C (50-50) synthétisées dans le toluène et histogramme correspondant.

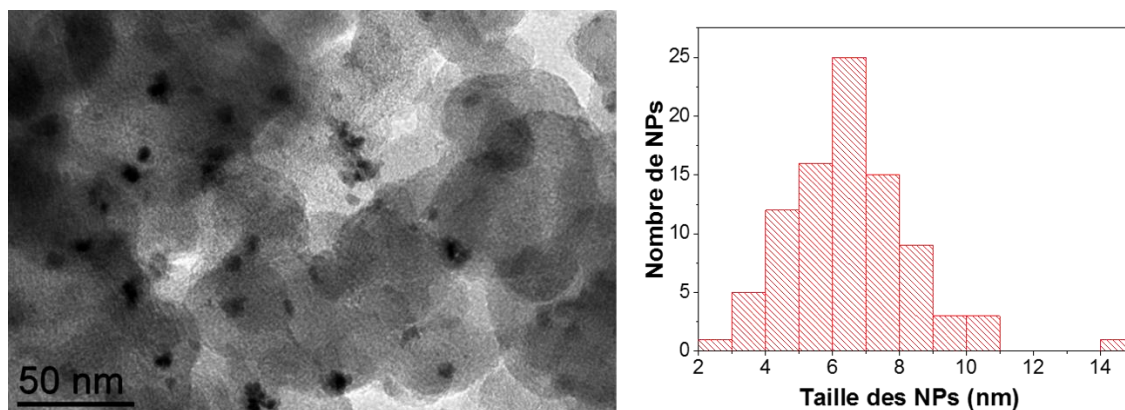


Figure 145 : Image MET des² NPs de Ru/C synthétisées dans le toluène et histogramme correspondant.

Des tests catalytiques ont été réalisés par la suite sur la 2-phénylpyridine dans le toluène, à TA pendant 24 h en utilisant les deux types de NPs. Après réaction avec les NPs de Ru/C et analyse des spectres RMN ¹H, nous remarquons la présence de moins de réduction dans le toluène (voir Figure 146).

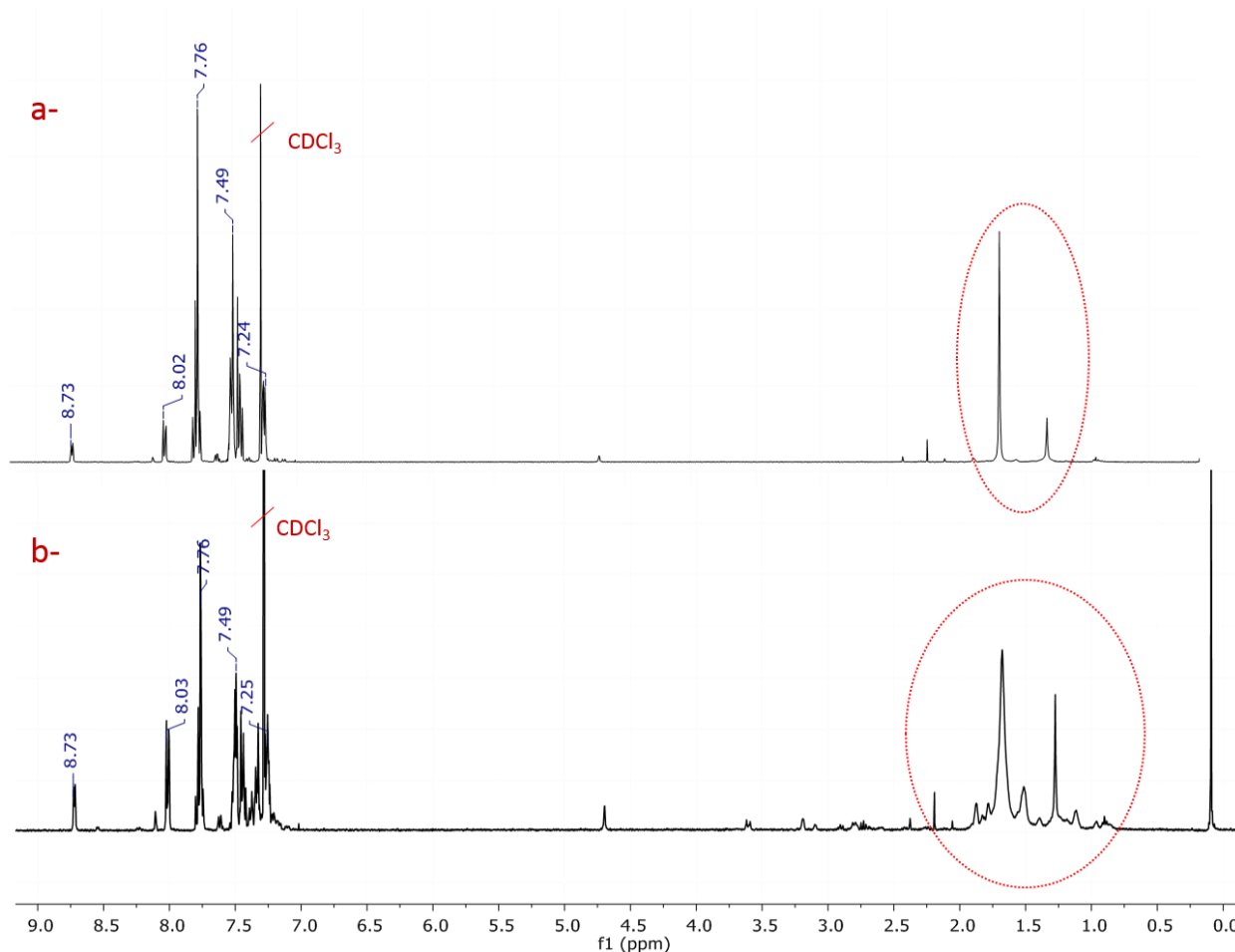


Figure 146 : Spectres RMN ¹H de la 2-phénylpyridine après réaction catalytique à TA avec les NPs de a-Ru/C (9 wt%) et b-RuPt/C (9 wt%) synthétisées dans le toluène.

En se basant sur ces résultats, nous pouvons conclure que le passage du THF au toluène a abouti à une diminution de l'effet réducteur avec les deux types de NPs. Comme la réduction des cycles aromatiques se réalise sur les faces des NPs par π -stacking, la présence du toluène pourrait entrer en compétition avec ce π -stacking et diminuer donc la réduction du substrat. La réduction des groupements aromatiques est toujours plus importante avec les NPs de Ru-Pt/C aussi bien dans le THF que dans le toluène

6-Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons démontré l'intérêt de synthétiser des NPs bimétalliques pour contrôler la sélectivité de l'activation C-H (cas de la L-lysine). Le choix du précurseur métallique utilisé lors de la synthèse est d'une grande importance. En effet, il permet de contrôler la distribution atomique à la surface des NPs et donc leur réactivité. De plus, un effet de synergie entre les deux métaux a été mis en évidence augmentant la réactivité de ces catalyseurs pour les réactions d'hydrogénation que ce soit avec des NPs de RuPt@NHCs ou avec des NPs de RuPt/C. Cependant, le but de deutérer des molécules aromatiques sans les réduire avec des NPs bimétalliques de RuPt n'a pas été atteint. Nous avons donc changé la nature du métal. Des NPs de Ni et d'Ir ont été synthétisées et étudiées dans la suite de cette thèse

Références

1. Yu, Y., Zhang, Q., Yao, Q., Xie, J. & Lee, J. Y. Architectural Design of Heterogeneous Metallic Nanocrystals—Principles and Processes. *Accounts of Chemical Research* **47**, 3530–3540 (2014).
2. Thota, S., Wang, Y. & Zhao, J. Colloidal Au–Cu alloy nanoparticles: synthesis, optical properties and applications. *Materials Chemistry Frontiers* **2**, 1074–1089 (2018).
3. Goris, B. *et al.* Plasmon Mapping in Au@Ag Nanocube Assemblies. *The Journal of Physical Chemistry C* **118**, 15356–15362 (2014).
4. Bergounhou, C. *et al.* Catalytic evidence of the core/shell structure of bimetallic Pd/Rh colloids. *New J. Chem.* **31**, 218–223 (2007).
5. Sharma, G. *et al.* Novel development of nanoparticles to bimetallic nanoparticles and their composites: A review. *Journal of King Saud University - Science* **31**, 257–269 (2019).
6. Gilroy, K. D., Ruditskiy, A., Peng, H.-C., Qin, D. & Xia, Y. Bimetallic Nanocrystals: Syntheses, Properties, and Applications. *Chemical Reviews* **116**, 10414–10472 (2016).
7. Chen, T. & Rodionov, V. O. Controllable Catalysis with Nanoparticles: Bimetallic Alloy Systems and Surface Adsorbates. *ACS Catalysis* **6**, 4025–4033 (2016).
8. Kelsen, V., Meffre, A., Fazzini, P.-F., Lecante, P. & Chaudret, B. How to Modulate Catalytic Properties in Nanosystems: The Case of Iron-Ruthenium Nanoparticles. *ChemCatChem* **6**, 1714–1720 (2014).
9. Chaudret, B. Organometallic approach to nanoparticles synthesis and self-organization. *Comptes Rendus Physique* **6**, 117–131 (2005).
10. Pan, C. *et al.* A New Synthetic Method toward Bimetallic Ruthenium Platinum Nanoparticles; Composition Induced Structural Changes. *The Journal of Physical Chemistry B* **103**, 10098–10101 (1999).

11. Lara, P. *et al.* Segregation at a small scale: synthesis of core–shell bimetallic RuPt nanoparticles, characterization and solid state NMR studies. *Journal of Materials Chemistry* **22**, 3578 (2012).
12. Lara, P. *et al.* On the influence of diphosphine ligands on the chemical order in small RuPt nanoparticles: combined structural and surface reactivity studies. *Dalton Trans.* **42**, 372–382 (2013).
13. Qi, X., Axet, M. R., Philippot, K., Lecante, P. & Serp, P. Seed-mediated synthesis of bimetallic ruthenium–platinum nanoparticles efficient in cinnamaldehyde selective hydrogenation. *Dalton Trans.* **43**, 9283–9295 (2014).
14. Favier, I. *et al.* Hydrogenation Processes at the Surface of Ruthenium Nanoparticles: A NMR Study. *Topics in Catalysis* **56**, 1253–1261 (2013).
15. Martínez-Prieto, L. M. *et al.* Zwitterionic amidinates as effective ligands for platinum nanoparticle hydrogenation catalysts. *Chemical Science* **8**, 2931–2941 (2017).
16. Takasaki, M. *et al.* Chemoselective Hydrogenation of Nitroarenes with Carbon Nanofiber-Supported Platinum and Palladium Nanoparticles. *Organic Letters* **10**, 1601–1604 (2008).
17. Lara, P., Suárez, A., Collière, V., Philippot, K. & Chaudret, B. Platinum N-Heterocyclic Carbene Nanoparticles as New and Effective Catalysts for the Selective Hydrogenation of Nitroaromatics. *ChemCatChem* **6**, 87–90 (2014).
18. Li, C. *et al.* Carbon Nanotubes Supported Mono- and Bimetallic Pt and Ru Catalysts for Selective Hydrogenation of Phenylacetylene. *Industrial & Engineering Chemistry Research* **51**, 4934–4941 (2012).
19. Qi, X., Axet, M. R., Philippot, K., Lecante, P. & Serp, P. Seed-mediated synthesis of bimetallic ruthenium–platinum nanoparticles efficient in cinnamaldehyde selective hydrogenation. *Dalton Trans.* **43**, 9283–9295 (2014).
20. Smith, C. A. *et al.* N-Heterocyclic Carbenes in Materials Chemistry. *Chemical Reviews* (2019). doi:10.1021/acs.chemrev.8b00514

21. Martínez-Prieto, L. M. *et al.* Monitoring of nanoparticle reactivity in solution: interaction of L - lysine and Ru nanoparticles probed by chemical shift perturbation parallels regioselective H/D exchange. *Chemical Communications* **53**, 5850–5853 (2017).
22. Xin, H. L. *et al.* Revealing the Atomic Restructuring of Pt–Co Nanoparticles. *Nano Letters* **14**, 3203–3207 (2014).
23. Williamson, M. P. Using chemical shift perturbation to characterise ligand binding. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* **73**, 1–16 (2013).
24. Cusinato, L., del Rosal, I. & Poteau, R. Shape, electronic structure and steric effects of organometallic nanocatalysts: relevant tools to improve the synergy between theory and experiment. *Dalton Transactions* **46**, 378–395 (2017).
25. Bouzouita, D. *et al.* Tuning the Catalytic Activity and Selectivity of Water-Soluble Bimetallic RuPt Nanoparticles by Modifying their Surface Metal Distribution. *Nanoscale* (2019). doi:10.1039/C9NR04149D
26. Bradley, J. S., Hill, E. W., Chaudret, B. & Duteil, A. Surface Chemistry on Colloidal Metals. Reversible Adsorbate-Induced Surface Composition Changes in Colloidal Palladium-Copper Alloys. *Langmuir* **11**, 693–695 (1995).
27. Gallezot, P., Nicolaus, N., Flèche, G., Fuertes, P. & Perrard, A. Glucose Hydrogenation on Ruthenium Catalysts in a Trickle-Bed Reactor. *Journal of Catalysis* **180**, 51–55 (1998).
28. Kusserow, B., Schimpf, S. & Claus, P. Hydrogenation of Glucose to Sorbitol over Nickel and Ruthenium Catalysts. *Advanced Synthesis & Catalysis* **345**, 289–299 (2003).
29. Arakawa, T., Seki, H., Ohshima, M., Kurokawa, H. & Miura, H. Bimetallic Effect of Silica-Supported Pt–Ru Catalyst for Hydrogenation of Aromatic Hydrocarbons. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **82**, 627–629 (2009).
30. Dehm, N. A., Zhang, X. & Buriak, J. M. Screening of Bimetallic Heterogeneous Nanoparticle Catalysts for Arene Hydrogenation Activity under Ambient Conditions. *Inorganic Chemistry* **49**, 2706–2714 (2010).

Chapitre IV- Nanoparticules de Ni

1- En milieu organique	163
1-1-NPs de Ni stabilisées par des NHCs	163
1-1-1-Synthèse des NPs de Ni.....	163
1-1-2-Characterisations des NPs de Ni@NHCs.....	164
1-2-Echange H/D	174
1-2-1-Effet du ligand.....	174
1-2-2- Effet de l'oxygène	178
1-2-3-Cas de l'éthylbenzène.....	180
1-2-4- Extension de la réaction à d'autres substrats.....	181
1-3-Conclusion	184
2-En milieu aqueux.....	185
2-1-NPs de Ni hydrosolubles.....	185
2-1-1 Synthèse des NPs de Ni	185
2-1-2 Characterisations des NPs de Ni.....	186
2-2-Calalyse en milieu aqueux.....	189
2-2-1-Cas de la phénylalanine.....	189
2-2-2-Extension de la réaction à d'autres substrats.....	191
3- Transposition en catalyse hétérogène par des NPs de Ni/C	194
3-1- Synthèse de NPs de Ni/C	194
3-2- Réactions catalytiques	195
4-Conclusion	195

Les complexes moléculaires utilisés pour l'échange H/D sont principalement des complexes de métaux nobles tels que l'Ir,¹ le Ru,² le Rh,³ le Pd⁴ ou le Pt.⁵ Cependant, le Ni a été peu utilisé dans ce type de réactions. Très récemment, Zarate *et al.* ont montré que les complexes de Ni(I) fonctionnalisés avec des diimines encombrantes sont des catalyseurs efficaces pour la deutération de produits pharmaceutiques.⁶ En catalyse hétérogène, le nickel de Raney a été utilisé pour la deutération de sucres et de glucides.⁷

Les NPs de Ru ont montré une réactivité remarquable dans la deutération de molécules présentant un intérêt biologique.^{8,9} Cependant, une limitation typique de ces NPs dans les réactions d'échange H/D sur les molécules contenant des cycles aromatiques est qu'elles peuvent hydrogéner une telle fonction.¹⁰ Ainsi, les NPs de Ni peuvent apparaître comme une alternative moins coûteuse que le Ru pour les réactions d'échange H/D. A notre connaissance la réactivité des NPs de Ni en échange H/D n'a pas été explorée à ce jour.

1- En milieu organique

Des NPs de Ni@PVP ont été synthétisées dans notre équipe par l'approche organométallique en décomposant du Ni(COD)₂ dans le THF à 70°C sous 3 bars d'hydrogène pendant 3 jours et en présence de PVP.¹¹ Les tailles des NPs obtenues variaient entre 4.1 et 4.9 nm. Néanmoins, comme le PVP n'est pas très soluble en milieu organique, nous avons décidé de synthétiser des NPs de Ni@NHCs afin de contrôler la solubilité des NPs et de moduler leur réactivité catalytique en jouant sur les groupements fonctionnels des carbènes.

1-1-NPs de Ni stabilisées par des NHCs

Les carbènes N-hétérocycliques (NHCs) sont des ligands polyvalents qui se sont montrés très efficaces en tant que ligands se coordonnant fortement à la surface des NPs métalliques.^{12,13,14} Récemment, Godard et ses collaborateurs ont décrit la synthèse de NPs de Ni stabilisées par des ligands NHCs, qui ont été utilisées comme catalyseurs pour l'hydrogénation des alcynes.¹⁵

1-1-1-Synthèse des NPs de Ni

Des NPs de Ni@NHCs ont été synthétisées par décomposition de Ni (COD)₂ sous 3 bars de H₂ dans le THF à 70 °C pendant 5 h et en présence de 0,25 équivalent de NHCs (Figure 147). Deux types de carbènes ont été utilisés : le 1,3-bis(cyclohexyl)-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-ylidène (ICy) et le 1,3-bis(2,4,6-triméthylphényl)-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-ylidène (IMes). Les

carbènes IMes sont commercialisés sous formes de carbènes libres alors que les ICy sont commercialisés sous forme de sels d'imidazolium et nécessitent donc une déprotonation. Des temps plus longs de réaction ont induit une agglomération des NPs, par contre un temps de réaction de 5 h nous a permis d'obtenir des NPs bien dispersées. De plus, des NPs de Ni partiellement oxydées (Ni-Ox@NHCs) ont été synthétisées à partir des deux ligands, en laissant les solutions de Ni (COD)₂ exposées à l'air et sous agitation pendant quelques minutes, avant l'addition des NHCs libres et des 3 bars de H₂. Enfin, un lavage au pentane est effectué dans le cas des NPs de Ni@ICy.

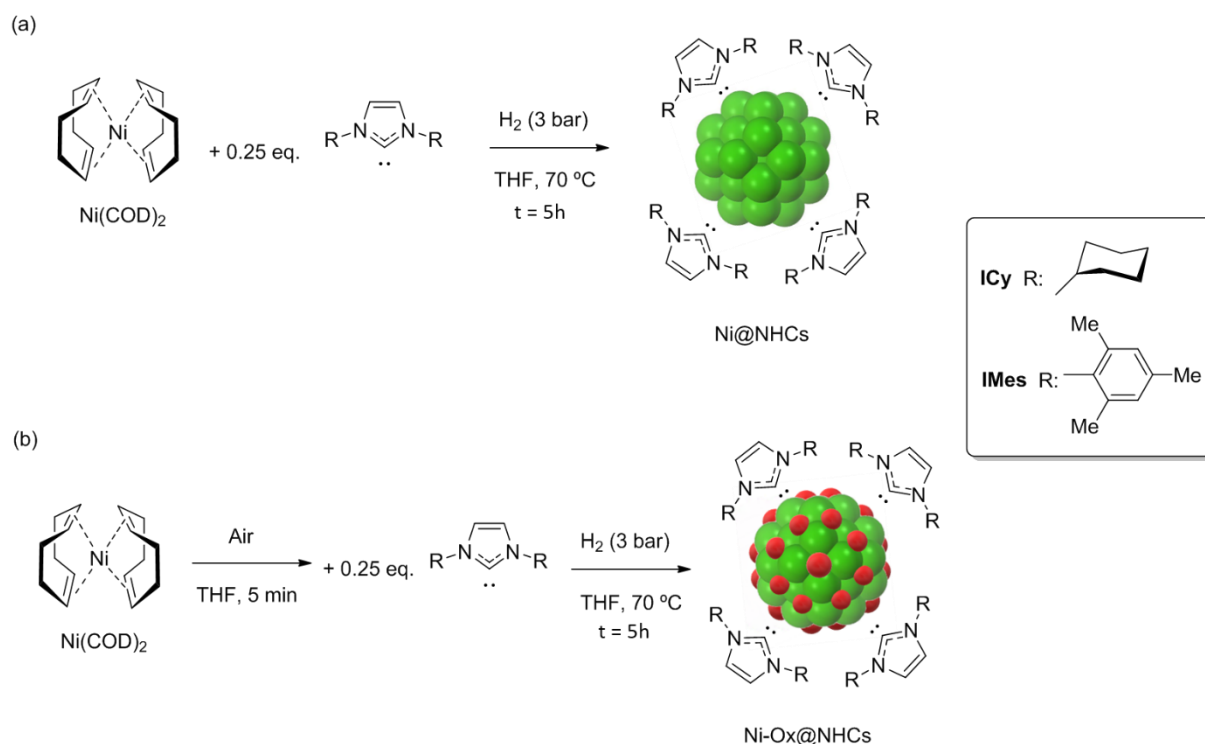


Figure 147 : Synthèse de NPs de Ni organosolubles sans oxygène (a) et en présence d'oxygène (b).

1-1-2-Characterisations des NPs de Ni@NHCs

1-1-2-a-Analyses structurales

Les NPs de Ni et Ni-Ox ont été caractérisées par microscopie électronique à transmission (MET) (voir Figure 148). Les images MET ont révélé la présence de petites NPs de Ni@NHCs, présentant des tailles moyennes de l'ordre de $2,0 \pm 1,0$ nm et $1,8 \pm 0,6$ nm pour les NPs de Ni@ICy et Ni@IMes respectivement. La taille des NPs de Ni-Ox@ICy est de l'ordre de $2,0 \pm 0,8$ nm. Elle est comparable à celle mesurée pour les NPs non oxydées de Ni@ICy. Par contre, les NPs de Ni-Ox@IMes sont plus grandes ($2,8 \pm 0,6$ nm) que les NPs non oxydées stabilisées par le même ligand (Figure 149).

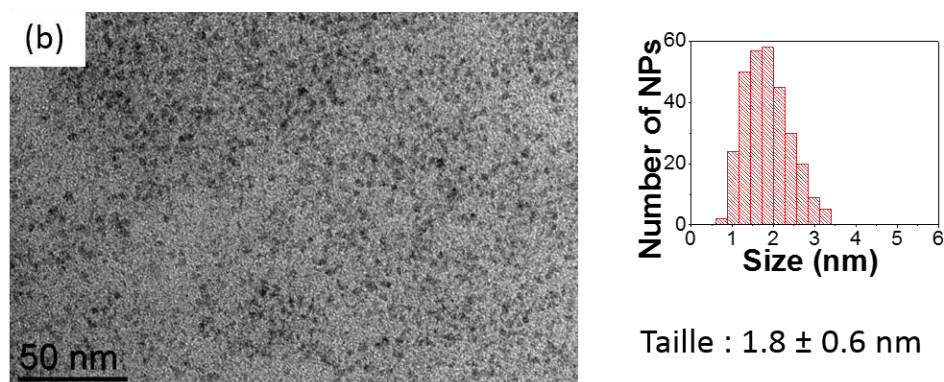
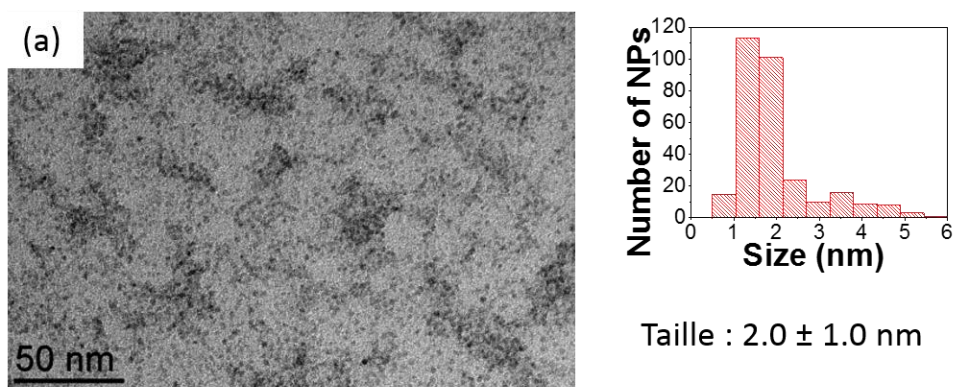


Figure 148 : Images MET des NPs de Ni@ICy (a), de Ni@IMes (b) et histogrammes correspondants.

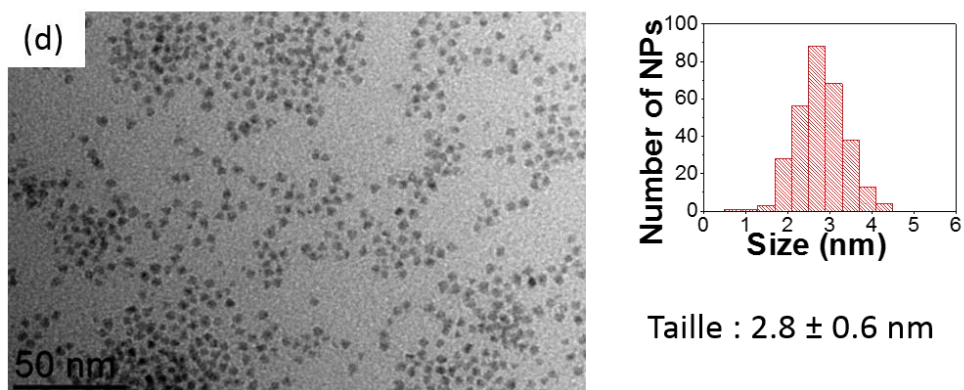
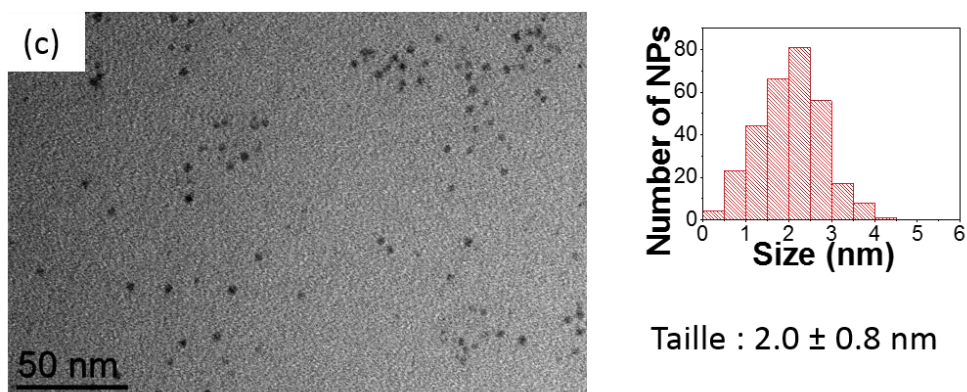


Figure 149 : Images MET des NPs de Ni-Ox@ICy (c) et Ni-Ox@IMes(d) et histogrammes correspondants.

Par la suite, nous avons déterminé les pourcentages massiques de Ni dans les différents systèmes par spectrométrie d'émission atomique à plasma à couplage inductif (ICP-AES). Le pourcentage massique de Ni au niveau des NPs de Ni@ICy est plus grand (80%) que celui des NPs de Ni@IMes (39%) (Tableau 19). En effet, un lavage au pentane est réalisé dans le cas des NPs de Ni@ICy contrairement aux NPs de Ni@IMes qui sont solubles dans le pentane.

NPs	ICP%
Ni@IMes	39
Ni@ICy	80

Tableau 19 : Pourcentages massiques du Ni dans les différents types de NPs.

Il est important de noter que lorsque l'ajout des carbènes a lieu à basse température (-80°C environ), les NPs obtenues sont de plus petite taille, de l'ordre de 1.1 (0.3) nm (Figure 150). Ceci est dû à la rampe de température qui est plus grande (entre -80 et 70°C) et favorise la nucléation par rapport à la croissance. Cependant l'activité catalytique dépend étroitement de la température exacte de la synthèse. Nous avons donc choisi de continuer cette étude avec des NPs synthétisées par l'ajout de carbènes à température ambiante et qui ont donné de bons rendements en échange H/D (et seront présentés dans la suite).

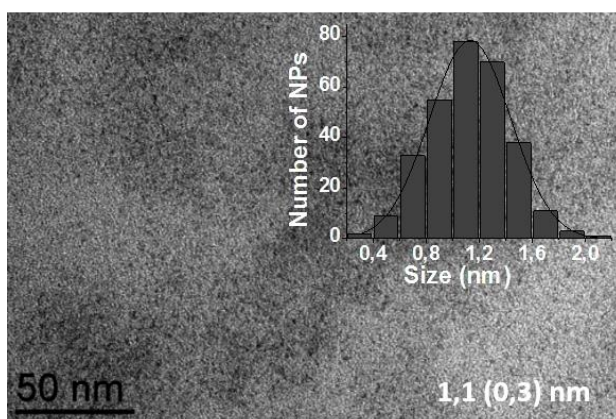


Figure 150 : Image MET de NPs de Ni@IMes synthétisées par l'ajout de carbènes à basse température.

Les NPs ont été caractérisées par diffusion des rayons X aux grands angles (WAXS). Les diffractogrammes correspondant aux NPs de Ni@ICy et Ni@IMes (voir Figure 151) mettent en évidence principalement des pics correspondant à la structure fcc du Ni (0) avec des traces résiduelles de NiO observées dans le cas des NPs de Ni@ICy. Les NPs de Ni-Ox@ICy sont principalement composées de NiO avec seulement une petite contribution de la structure fcc correspondante au Ni (0). Cependant, l'oxydation n'était pas complète pour les NPs de Ni-Ox@IMes, dont le diffractogramme présente principalement des pics correspondant à la phase fcc du Ni(0) avec la présence de certains pics correspondant au NiO. Les analyses des fonctions de distribution radiale (RDF) ont montré des distances Ni-Ni de 0,25 nm dans le cas des NPs de Ni@ICy et Ni@IMes en accord avec la structure fcc du Ni (0) (Figure 152 et Figure 153). Pour les NPs de Ni-Ox@ICy, des distances Ni-Ni plus longues d'environ 0,30 nm caractéristiques du NiO ont été principalement observées (Figure 154), ainsi qu'une petite contribution du fcc-Ni(0). Enfin, pour les NPs de Ni-Ox@IMes, deux distances Ni-Ni différentes ont été observées, la contribution majeure de 0,25 nm correspond à la structure fcc du Ni (0) et un pic moins intense correspond à une distance Ni-Ni d'environ 0,30 nm pouvant être attribué au NiO (Figure 155). Dans tous les cas, les longueurs de cohérence sont d'environ 2 nm en accord avec les tailles obtenues par MET.

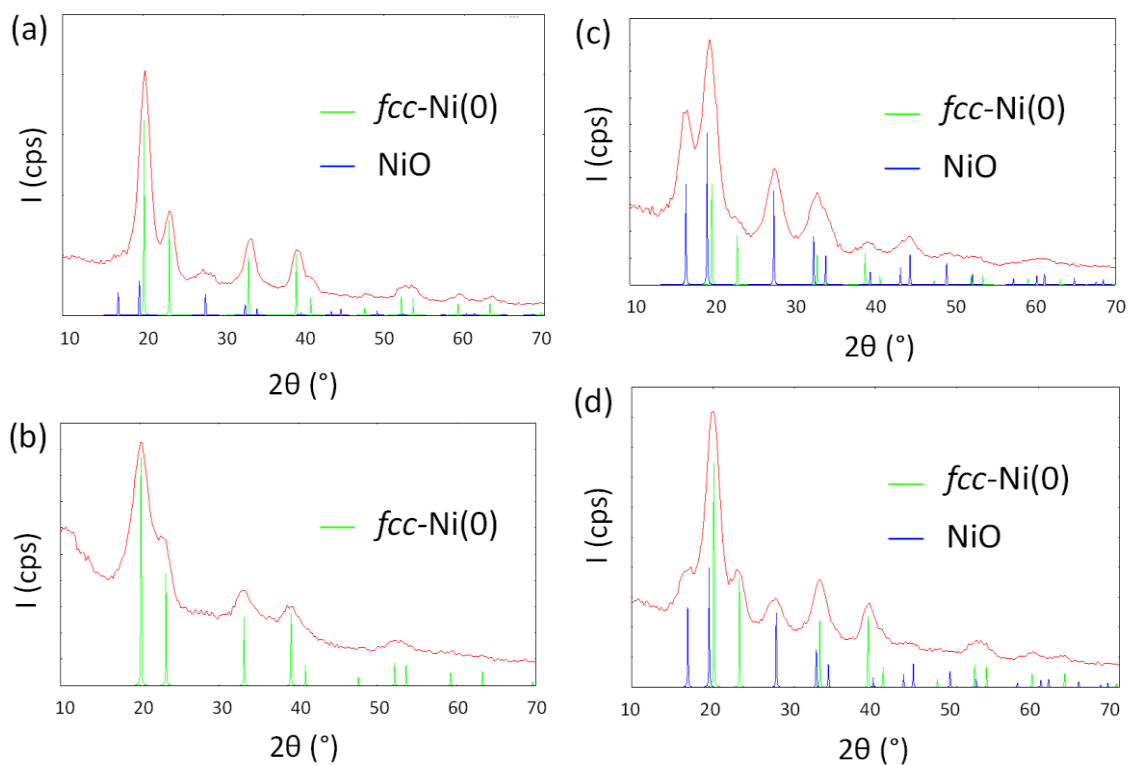


Figure 151 : Diffractogrammes des rayons X des NPs de Ni@ICy (a), Ni@IMes (b), Ni-Ox@ICy (c) et Ni-Ox@IMes (d).

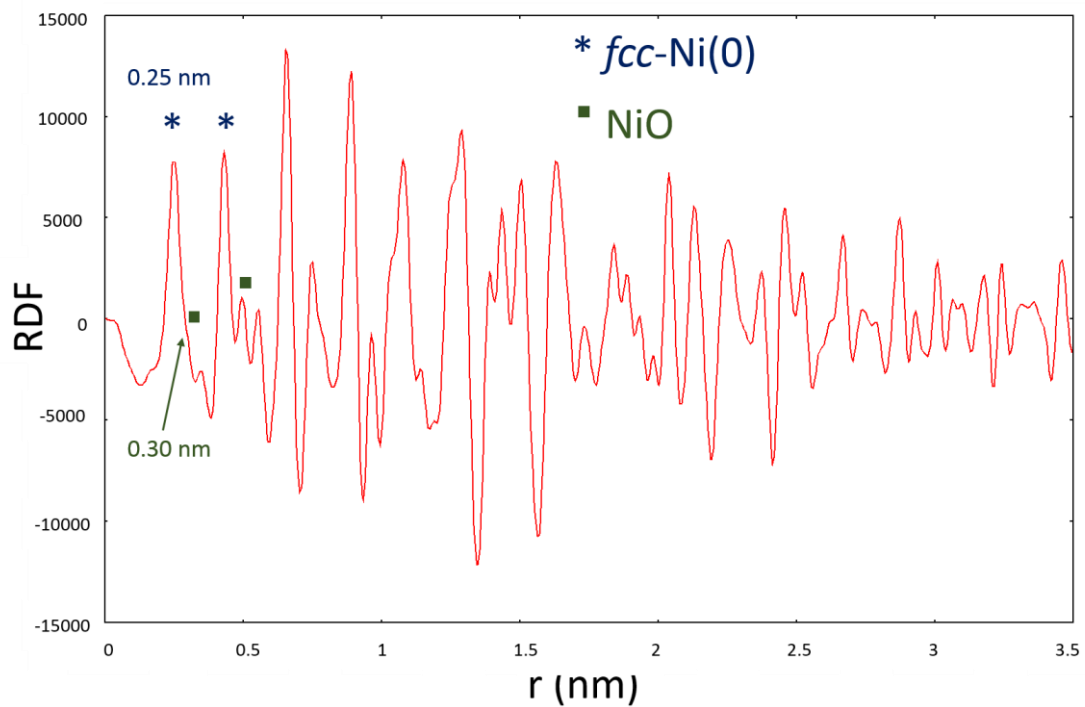


Figure 152 : Analyses RDF des NPs de Ni@ICy.

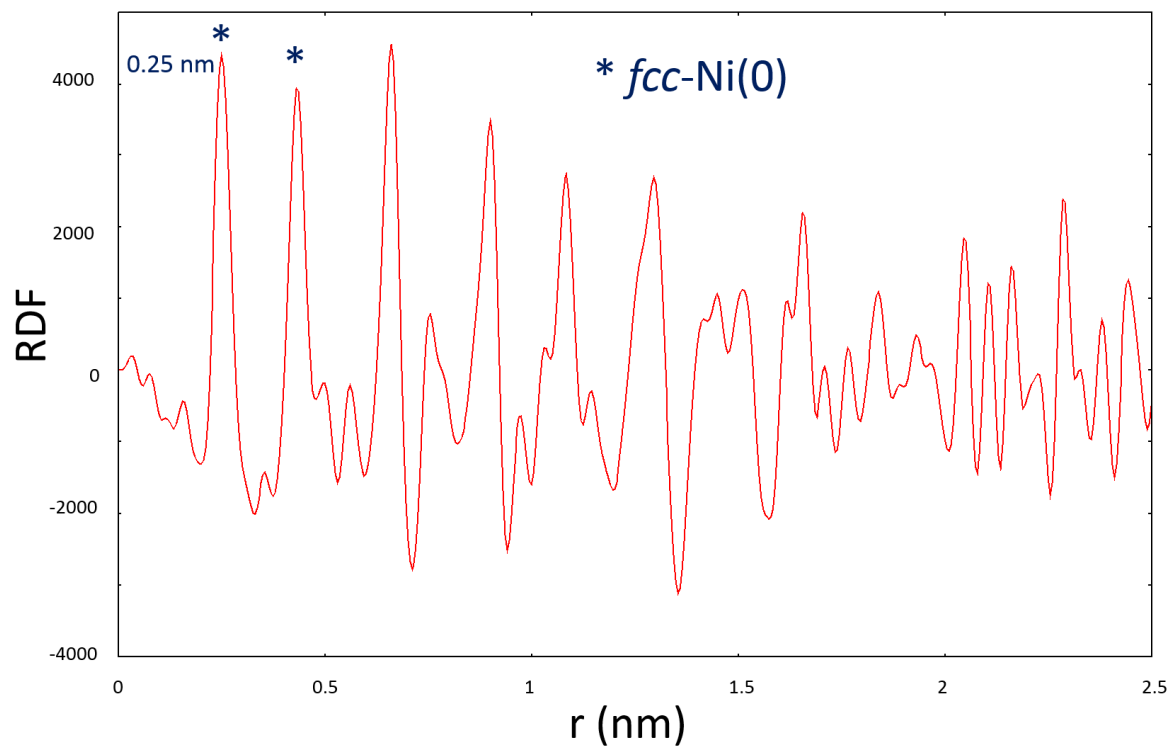


Figure 153 : Analyses RDF des NPs de Ni@IMes.

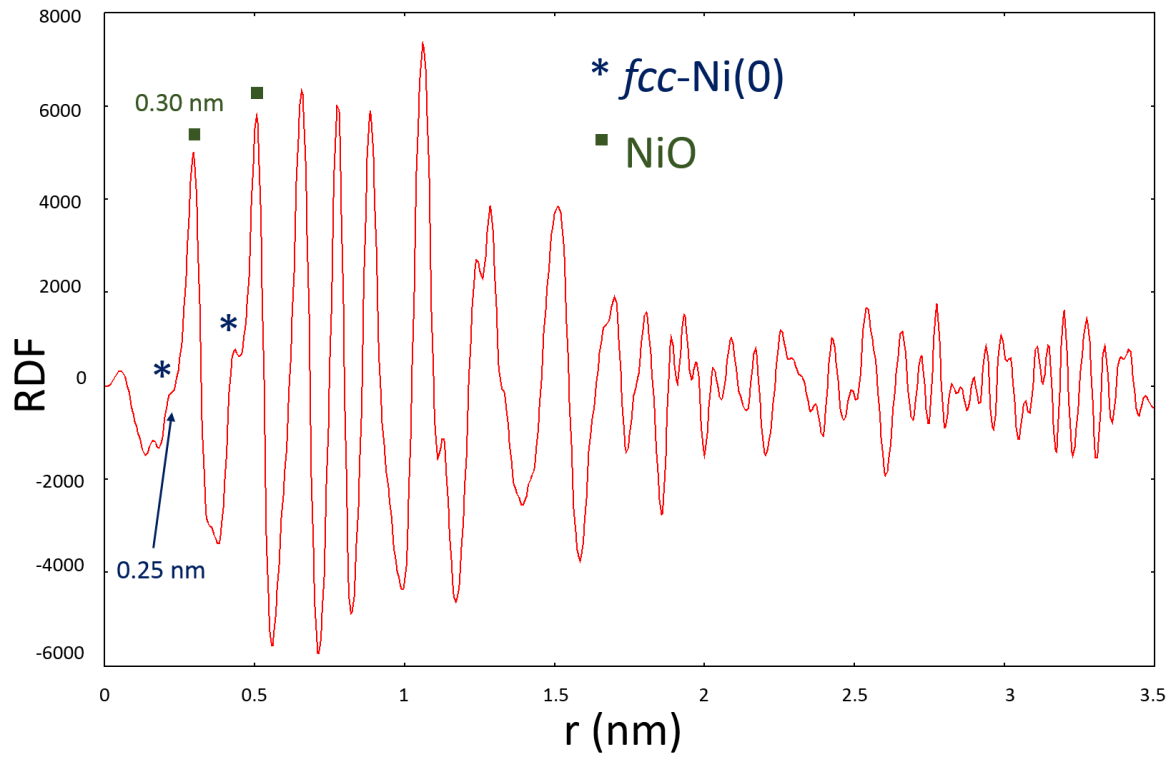


Figure 154 : Analyses RDF des NPs de Ni-Ox@ICy.

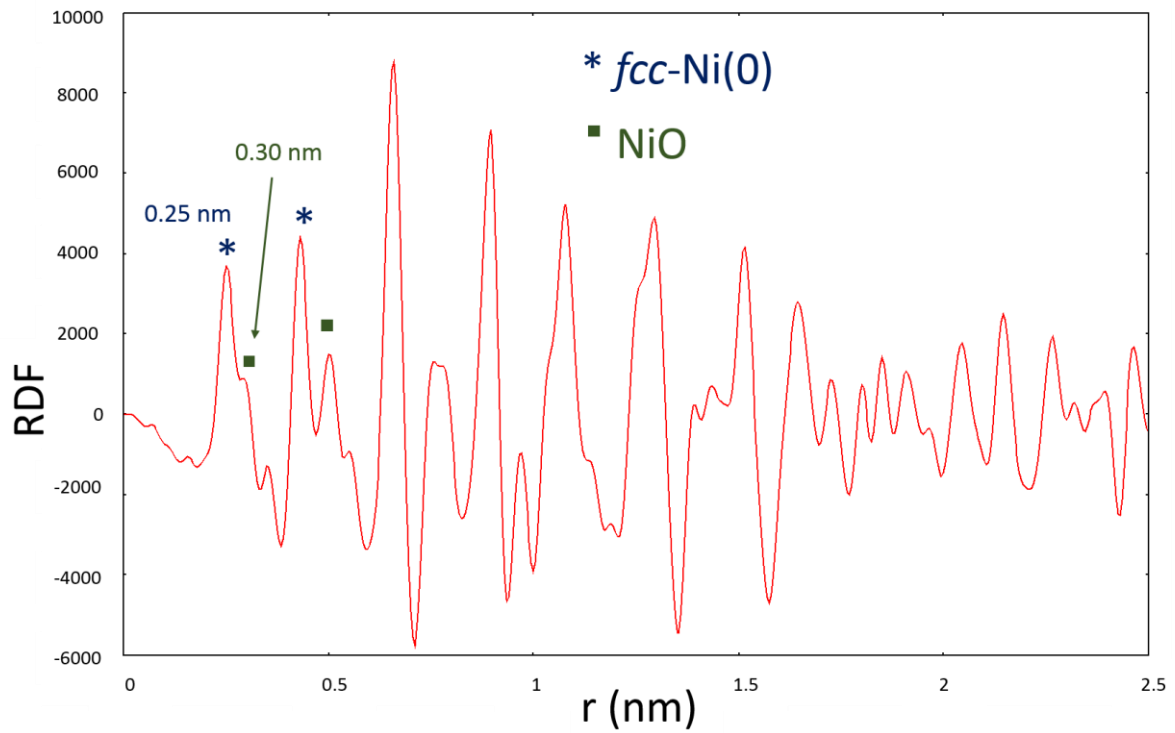


Figure 155 : Analyses RDF des NPs de Ni-Ox@IMes.

1-1-2-b-Analyses magnétiques

Pour confirmer l'oxydation partielle des NPs de Ni, les propriétés magnétiques des NPs de Ni@ICy, Ni@IMes, Ni-Ox@ICy et Ni-Ox@IMes ont été déterminées par magnétométrie à échantillon vibrant (VSM). Les quatre systèmes sont superparamagnétiques à 300 K et ferromagnétiques à 5 K (Figure 156, Figure 157, Figure 158, Figure 159 et Figure 160). Les valeurs d'aimantation (M) à un champ de 3 T (23 et 3 $\text{A}\cdot\text{m}^2\cdot\text{kg}^{-1}$ respectivement pour les NPs de Ni@ICy et Ni@IMes) à 300 K sont inférieures à celles rapportées dans la littérature pour le Ni à l'état massif ($55 \text{ A}\cdot\text{m}^2\cdot\text{kg}^{-1}$).¹⁶ Ce fait peut être expliqué par le rapport surface/cœur magnétique élevé provenant de la petite taille des NPs de Ni. La petite taille induit donc une proportion élevée d'atomes de surfaces, dont les moments magnétiques ne sont pas alignés avec ceux des atomes de cœur. Par conséquent, il existe une couche magnétique « morte » (magnetic dead layer) située à la surface des NPs, ce qui diminue leur aimantation globale.¹⁷ Nous proposons que les différences d'aimantation entre les NPs de Ni@ICy et Ni@IMes (Figure 156) sont dues à un effet de ligand, car les tailles moyennes mesurées par MET pour les deux systèmes sont similaires. Il a déjà été observé dans la littérature que le Ni est très sensible aux effets des ligands π . Les ligands accepteurs, comme le CO, peuvent diminuer la valeur d'aimantation.^{18,11} Par conséquent, les différentes valeurs d'aimantation entre les deux systèmes peuvent indiquer la plus grande capacité du ligand IMes à accepter les électrons π par rapport au ligand ICy.

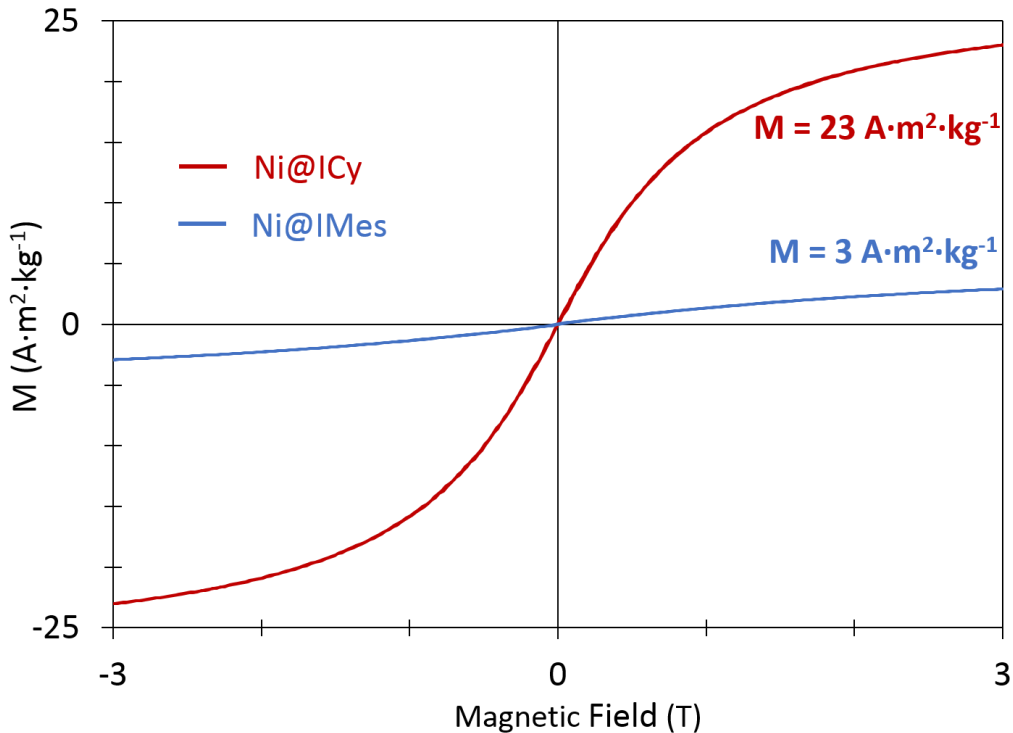


Figure 156 : Courbes représentant l'aimantation en fonction du champ magnétique déterminées par VSM pour les NPs Ni@ICy et Ni@IMes à 300 K.

Après comparaison des courbes d'aimantation des NPs de Ni@ICy et Ni-Ox@ICy (Figure 157), nous constatons que les NPs de Ni@ICy présentent une valeur d'aimantation de 23 $\text{A}\cdot\text{m}^2\cdot\text{kg}^{-1}$ à 300 K à un champ de 3 T, tandis que les NPs de Ni-Ox@ICy présentent une valeur d'aimantation de 5 $\text{A}\cdot\text{m}^2\cdot\text{kg}^{-1}$. Ce résultat est expliqué par le fait que les NPs de Ni-Ox@ICy sont principalement constituées de NiO qui est antiferromagnétique, tout en conservant un cœur de Ni, ferromagnétique. Nous observons la présence d'un couplage ferromagnétique-antiferromagnétique impliquant un décalage du cycle d'hystérésis appelé « exchange bias » pour les NPs de Ni-Ox@ICy à 5 K (Figure 158).¹⁹ Ce comportement confirme la présence d'oxyde de Ni. En comparant les courbes représentant l'aimantation en fonction du champ magnétique pour les NPs de Ni@IMes et Ni-Ox@IMes à température ambiante, nous observons que les deux systèmes présentent un comportement magnétique similaire (voir Figure 159). Ce résultat est probable, car la taille des NPs de Ni-Ox@IMes est plus grande et la phase NiO est proportionnellement moins abondante, comparé aux NPs de Ni-Ox@ICy, ce que confirme les analyses WAXS obtenus. De plus, un couplage ferromagnétique-antiferromagnétique a été observé à 5 K pour les NPs de Ni-Ox@IMes. Dans ce cas, il est moins prononcé que celui observé pour les NPs de Ni-Ox@ICy car la teneur en NiO est inférieure dans ces systèmes.

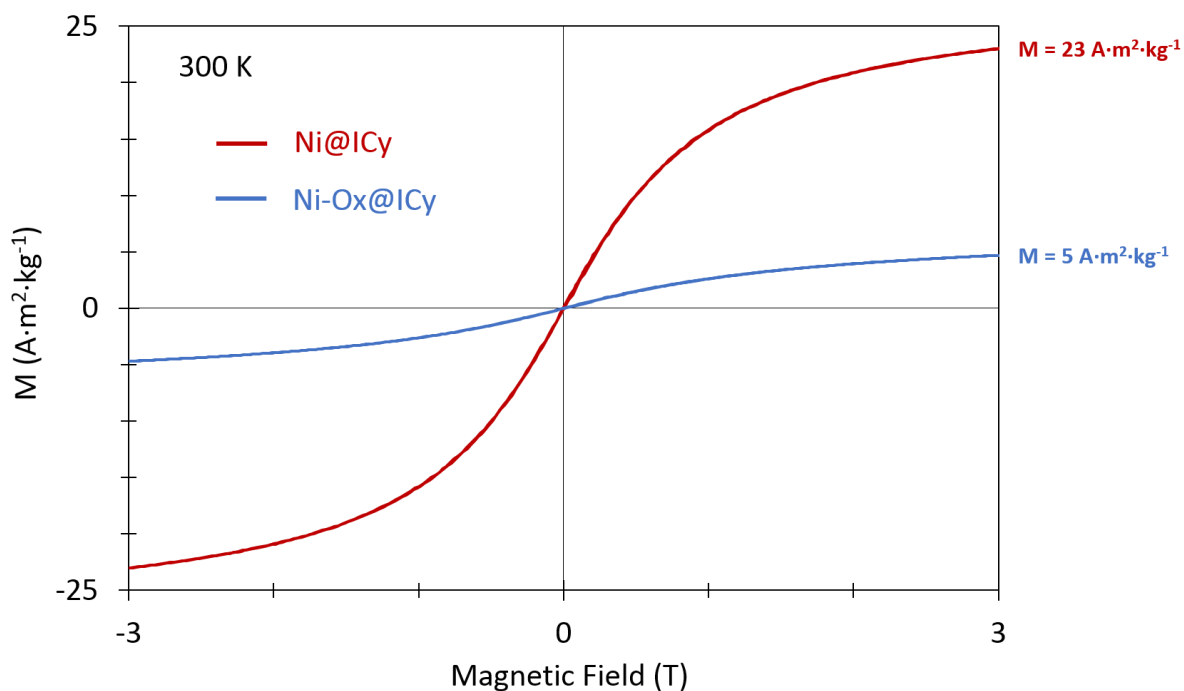


Figure 157 : Courbes représentant l'aimantation en fonction du champ magnétique déterminés par VSM pour les NPs de Ni@ICy et Ni-Ox@ICy à 300 K.

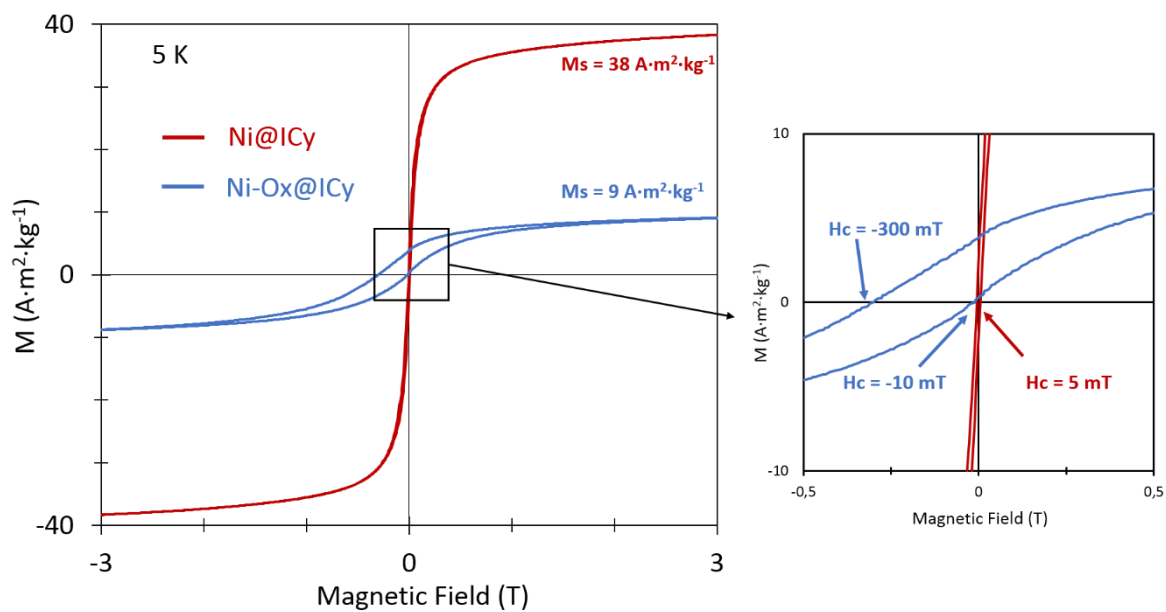


Figure 158 : Cycles d'hystérésis déterminés par VSM pour les NPs de Ni@ICy et Ni-Ox@ICy à 5 K.

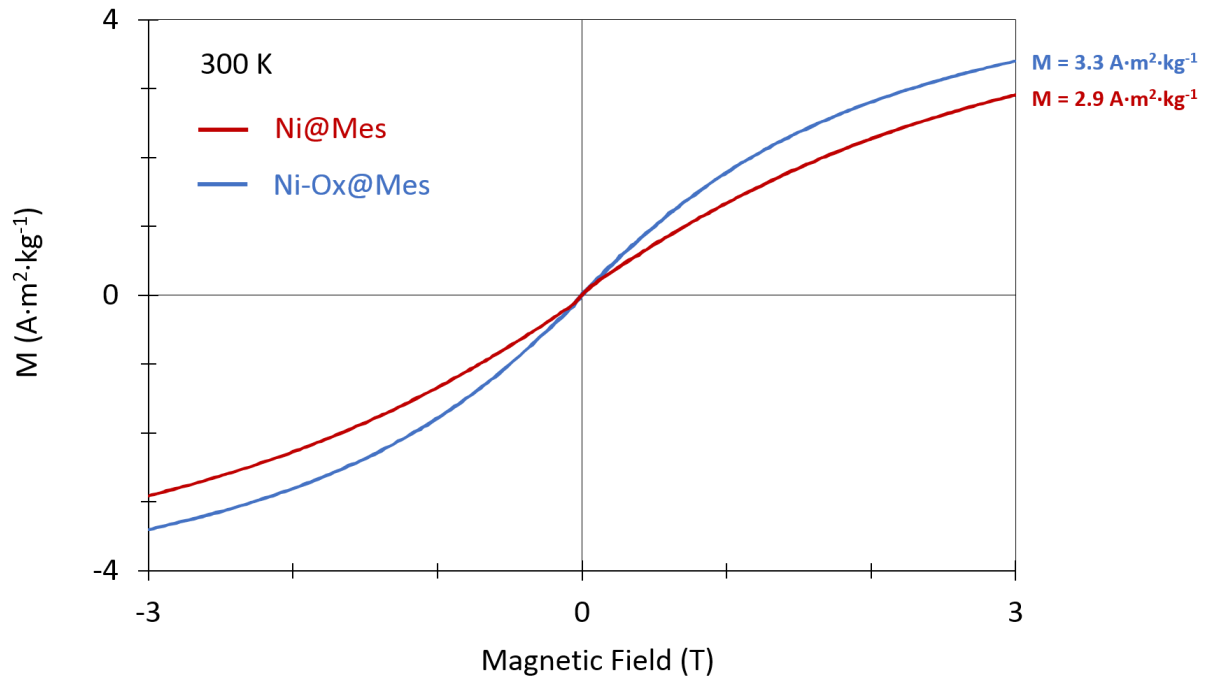


Figure 159 : Courbes représentant l'aimantation en fonction du champ magnétique déterminés par VSM pour les NPs de Ni@IMes et Ni-Ox@IMes à 300 K.

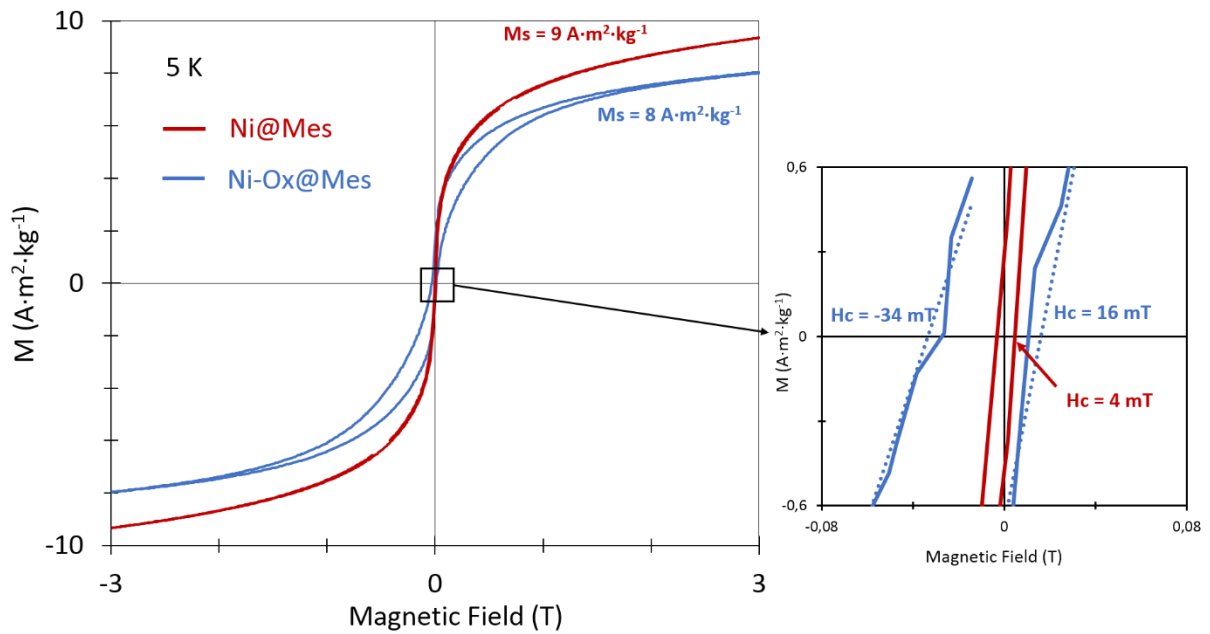


Figure 160 : Cycles d'hystérésis déterminés par VSM pour les NPs de Ni@IMes et Ni-Ox@IMes à 5K.

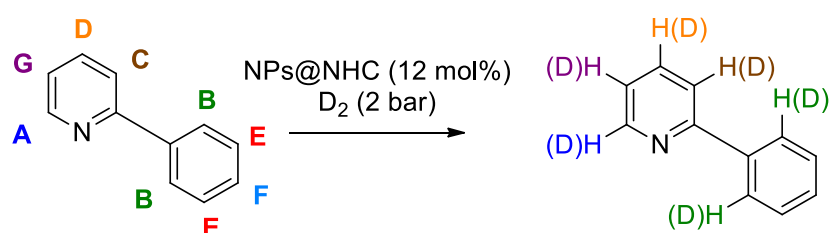
1-2-Echange H/D

La réactivité des NPs de Ni@NHCs a été évaluée pour la deutération de la 2-phénylpyridine, choisie comme substrat modèle vu qu'elle peut se coordonner à la surface des NPs par l'azote, et qu'elle contient deux cycles aromatiques susceptibles d'être réduits sous une atmosphère de D₂. Les réactions catalytiques ont été réalisées sous 2 bars de D₂ en utilisant 12-14% en moles du catalyseur de Ni (voir Tableau 20). Pour analyser le produit obtenu, une filtration sous célite est réalisée permettant de séparer le produit deutéré des NPs (Figure 161). Lorsque la réaction catalytique de la 2-phénylpyridine est réalisée en présence des NPs de Ru@ICy (8% en moles) comme catalyseurs à 55 °C, la réduction totale du substrat aromatique a été observée après 24 h de réaction (Tableau 20, entrée 1).

1-2-1-Effet du ligand

Les NPs de Ni@ICy se sont révélées très actives et sélectives pour la deutération de la 2-phénylpyridine à 55°C dans le THF. Après 24 heures de réaction (entrée 2, Tableau 20), une incorporation de deutérium de 95% a été obtenue en position A, ainsi que 23% en position B. Il est intéressant de noter que la réaction s'est produite sans la réduction des cycles aromatiques (voir Figure 162). Les NPs de Ni@ICy sont également actives à température ambiante (entrée 3, Tableau 20) conduisant à 55% de deutération en position A dans ce cas. Cependant, une deutération plus élevée est obtenue après 5 heures de réaction dans le THF à 55°C (64% d'incorporation de deutérium en position A (Tableau 20, entrée 4)). Dans ce cas, une filtration à chaud sur célite a été effectuée pour éliminer les NPs avant de remettre le mélange réactionnel sous D₂ pendant 19h. Nous avons obtenu le même pourcentage d'échange H/D que l'entrée 4 (voir entrée 5). Ce résultat prouve que les espèces actives de ces réactions catalytiques sont bien les nanoparticules. La réaction peut être étendue à l'utilisation d'autres solvants non polaires. Par conséquent, des pourcentages de deutération similaires ont été obtenus en effectuant les réactions dans le pentane ou le toluène à 55°C (entrées 6-7). Il est important de noter la sélectivité sur la position A dans tous les cas avec les NPs de Ni@ICy. Quant aux NPs de Ni@IMes, elles ont démontré une activité plus élevée dans les mêmes conditions réactionnelles (entrée 8, Tableau 20). Nous avons obtenu 95% d'échange H/D sur la position A accompagnée d'une deutération complète de la position B. Des incorporations de deutérium de 13 et 15 % ont également été observées sur les positions C-D et G respectivement.

Après 5 h de réaction, les positions A et B sont deutérées respectivement avec des pourcentages de 37% et 40% (entrée 9). De même, une filtration à chaud sur célite nous a permis de confirmer l'activité des NPs. Après la filtration et après avoir remis le mélange réactionnel sous D₂, nous remarquons l'absence d'incorporation de deutérium supplémentaire (voir entrée 10). Contrairement aux NPs de Ni@ICy, où l'incorporation du deutérium sur la position A se produit avant la position B, avec les NPs de Ni@IMes, l'incorporation du deutérium se déroule parallèlement sur les deux positions. Les deux types de NPs stabilisées avec les différents carbènes ont des sélectivités différentes pour la deutération de la 2-phénylpyridine.



Entrée	Catalyseur	Solvant	T (°C)	temps (h)	Incorporation de D (%) sur la position			
					A	B	C-D	G
1	Ru@ICy	THF	55	24	Réduction totale			
2	Ni@ICy	THF	55	24	95	12	6	9
3	Ni@ICy	THF	TA	24	55	10	-	-
4	Ni@ICy	THF	55	5	65	4	-	-
5	Ni@ICy	THF	55	24	67	6	-	-
6	Ni@ICy	pentane	55	24	96	17	-	-
7	Ni@ICy	toluene	55	24	96	14	-	-
8	Ni@IMes	THF	55	24	95	99	11	14
9	Ni@IMes	THF	55	5	38	35	-	-
10	Ni@IMes	THF	55	24	39	36	-	-

Tableau 20 : Résultats catalytiques sur la 2-phénylpyridine (les positions C et D ne peuvent pas être distinguées en RMN).



Figure 161 : Filtration sous célite des NPs de Ni.

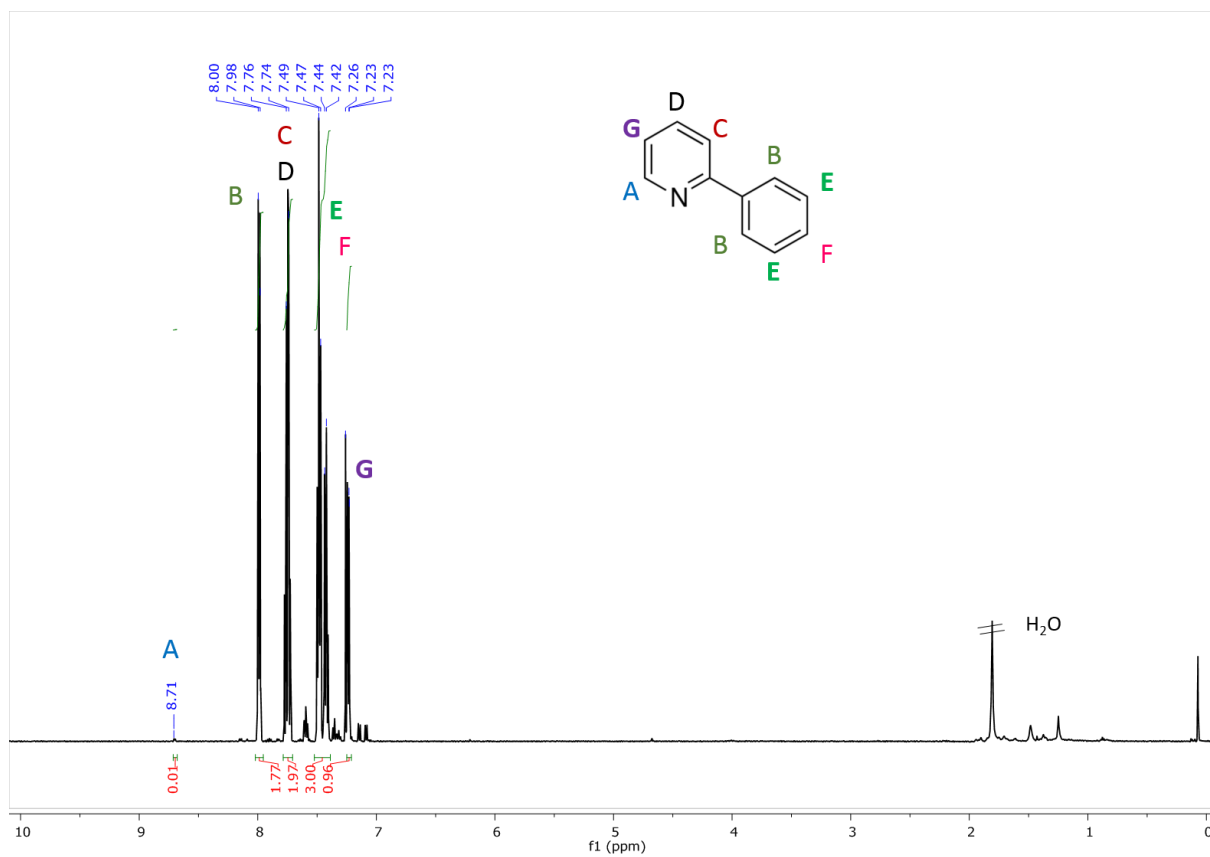


Figure 162 : Spectre RMN ^1H après réaction sous D_2 avec les NPs de Ni@ICy.

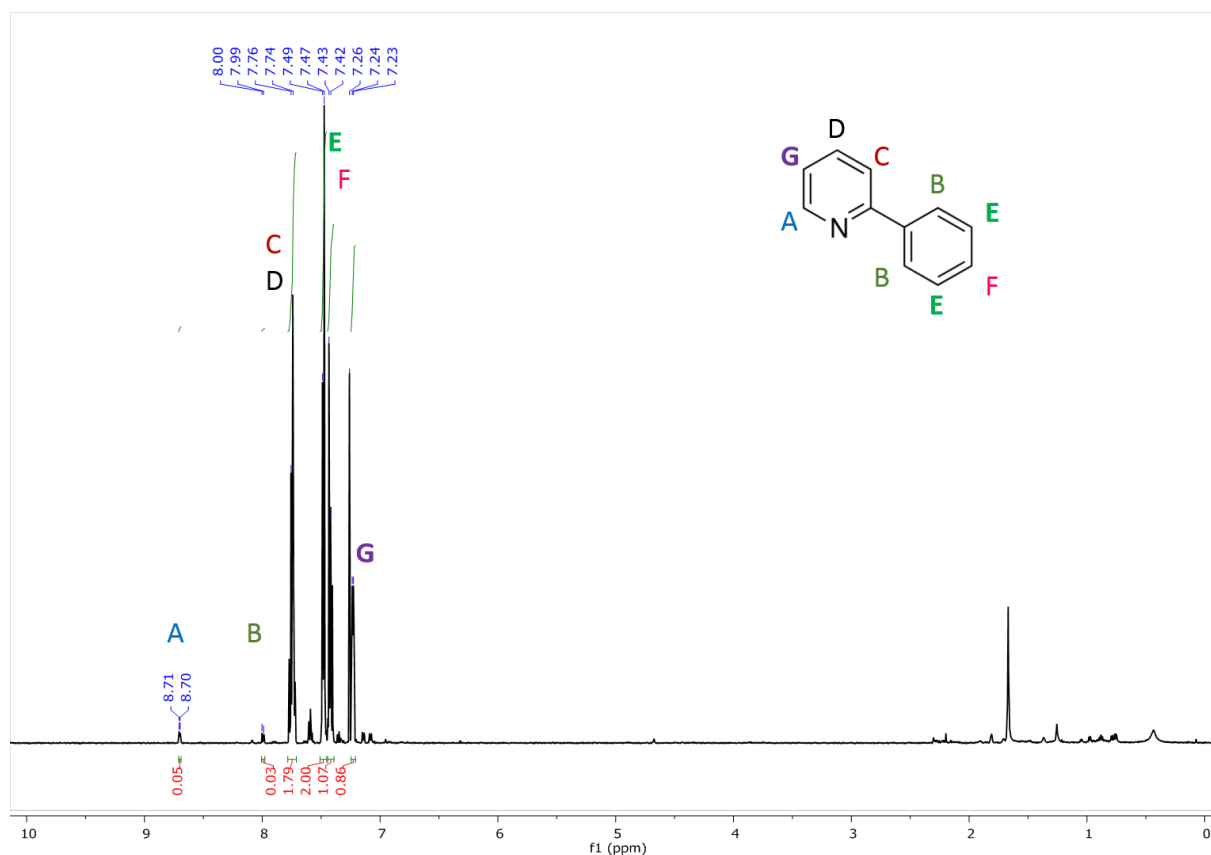


Figure 163 : Spectre RMN ^1H après réaction sous D_2 avec les NPs de Ni@IMes.

Les NPs de Ni@IMes ont été analysées par MET après la réaction catalytique. Nous remarquons la présence de NPs bien dispersées après la catalyse avec, dans certaines zones, des NPs agrégées (Figure 164).

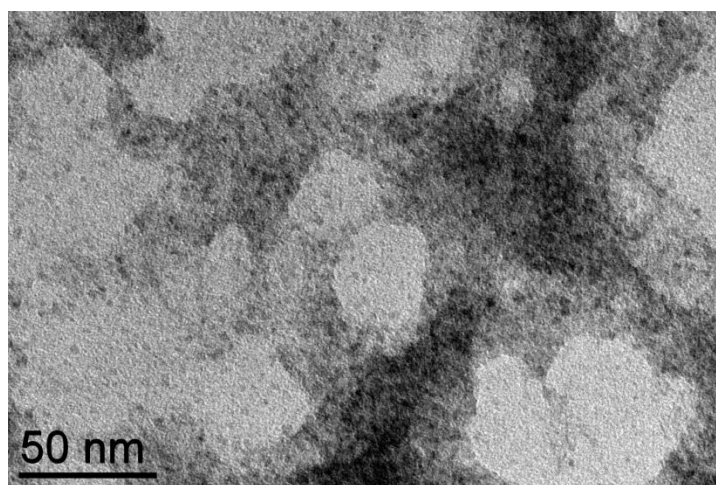


Figure 164 : Image MET des NPs de Ni@IMes après la réaction d'échange H/D sur la 2-phenylpyridine.

1-2-2- Effet de l'oxygène

Nous avons étudié l'effet de l'oxygène sur la réactivité des NPs de deux manières différentes, en oxydant le précurseur métallique avant la synthèse (Ni-Ox@NHCs) et en laissant réagir les NPs déjà synthétisées avec l'oxygène (Ni@NHCs) avant la catalyse. Les NPs de Ni-Ox@ICy présentent des activités similaires à celles des NPs non oxydées Ni@ICy, avec des pourcentages de deutération de 87% et 11% respectivement pour les positions A et B (voir l'entrée 12, Tableau 21). De même, lorsque le mélange réactionnel contenant les NPs de Ni@ICy a été agité sous air pendant 5 minutes avant d'ajouter les 2 bars de D₂, nous avons trouvé quasiment la même activité et sélectivité (entrée 13, Tableau 21). Ce résultat démontre la tolérance des NPs de Ni@ICy à la présence de l'oxygène.

Lorsque le mélange réactionnel contenant les NPs de Ni@IMes a été maintenu sous air pendant 5 minutes avant d'ajouter les 2 bars de D₂, nous avons obtenu la même sélectivité (entrée 15, Tableau 21) avec une légère diminution de l'activité sur la position B (75 %). Ainsi, une brève introduction d'oxygène dans le milieu réactionnel n'affecte pas la réactivité des NPs de Ni@IMes. Cependant, en utilisant les NPs de Ni-Ox@IMes en tant que catalyseurs, une baisse significative de deutération a été observée sur la position B (entrée 16, Tableau 21) de 99% avec les NPs de Ni@IMes (entrée 14) à 18% avec les NPs de Ni-Ox@IMes. Cette observation constitue un avantage, car la sélectivité de la réaction peut facilement être contrôlée par l'oxydation du précurseur métallique avant la synthèse des NPs.

Entrée	Catalyseur	Incorporation de D (%) sur la position			
		A	B	C-D	G
11	Ni@ICy	95	23	6	9
12	Ni-Ox@ICy	87	11	-	-
13	Ni@ICy*	87	7	-	-
14	Ni@IMes	95	99	11	14
15	Ni@IMes*	95	75	-	-
16	Ni-Ox@IMes	99	15	-	-

Tableau 21 : Incorporation de deutérium sur la 2-phenylpyridine avec les NPs de Ni@NHCs après réaction sous 2 bars de D₂ à 55°C dans le THF, *la solution des NPs est maintenue sous air quelques minutes avant l'ajout des 2 bars de D₂.

Le taux d'incorporation de deutérium est systématiquement obtenu par RMN. Afin de valider cette procédure, nous avons confirmé ce taux d'incorporation par GC-MS (voir Tableau 22).

NPs	Incorporation de D obtenue	Incorporation de D obtenue
	par RMN	par GC-MS
Ni@ICy	1.3	1.2
Ni-Ox@ICy	1.1	1.0
Ni@IMes	3.3	3.0
Ni-Ox@IMes	1.3	1.5

Tableau 22 : Comparaison des résultats obtenus par RMN et par GC-MS.

Les NPs oxydées de Pd sont des catalyseurs actifs pour l'activation de la liaison C-H,²⁰ probablement par l'implication des espèces de Pd (II) dans le mécanisme de la réaction. Dans ce contexte, les atomes d'oxygène de surface peuvent agir comme accepteurs des électrons et des protons générés dans le processus, comme proposé pour des NPs de Au dans la fonctionnalisation de liaisons C-H.²¹ De plus, les complexes de Ni (II) catalysent l'activation C-H en phase homogène.^{22,23} Ainsi, la bonne activité des NPs de NiO dans les réactions d'échange H/D suggère que des espèces Ni (II) pourraient être impliquées dans le cycle catalytique.

En supposant qu'un métallacycle à 4 chaînons (Ni-C-N-Ni) est une espèce intermédiaire dans la deutération de la position A,⁹ et un métallacycle à 5 ou 6 chaînons dans la deutération de la position B (selon le nombre d'atomes métalliques qui participent à la formation du métallacycle), nous attribuons l'activité supérieure des NPs de Ni@IMes pour la deutération de la position B aux effets stériques du ligand. Il a été proposé auparavant que les groupes mésityles des ligands IMes interagissent avec les surfaces d'Au métalliques par le biais d'interactions π .²⁴ En revanche, le ligand ICy adopterait une configuration spécifique dans laquelle les substituants cyclohexyles pointent vers l'extérieur des NPs. On peut donc s'attendre à ce que l'encombrement stérique à la surface du catalyseur soit plus faible avec le ligand IMes, ce qui faciliterait la formation du cycle à 5 ou 6 chaînons et l'incorporation du deutérium sur la position B.

1-2-3-Cas de l'éthylbenzène

La réactivité obtenue sur les positions C-D et G de la 2-phenylpyridine par les NPs de Ni@IMes (voir Tableau 20) était surprenante car une coordination de la NP avec le substrat par l'atome d'azote ne favoriserait pas la deutération de ces positions. On a donc exploré la réactivité de ces NPs sur des molécules ne contenant pas d'hétéroatomes afin de voir si la coordination par l'azote était le seul mécanisme impliqué dans la réaction catalytique. Nous avons choisi comme substrat l'éthylbenzène. Les résultats sont présentés dans le Tableau 23. Une incorporation de 0.7 deutérium par molécule de substrat a été observée avec les NPs de Ni@ICy lorsque la réaction est réalisée sous 2 bars de D₂ à 55°C pendant 24 h. En ce qui concerne les réactions réalisées avec les NPs de Ni@IMes, une incorporation de 1.3 deutériums a été observée après 24 h et de 1.9 deutériums par molécule de substrat après 42 h. Il n'y a pas eu de réduction des cycles aromatiques pour des temps de réaction de 24 h. Cependant pour des temps de réactions de 42 h, un produit correspondant à la réduction du substrat apparaît : c'est l'éthylcyclohexane deutéré même s'il reste minoritaire par rapport au produit deutéré et non réduit (14%) (voir figure A47 en annexes). Pour déterminer la/les position(s) deutérées, nous avons analysé le produit par RMN ²H. Une deutération sélective sur la position benzylique du cycle aromatique a été mise en évidence (voir Figure 165).

	Temps (heures)	Incorporation de deutérium
Ni@ICy	24	0.7
Ni@Mes	24	1.3
Ni@Mes	42	1.9

Tableau 23 : Incorporations de deutérium sur l'éthylbenzène obtenues par GC-MS après réaction sous 2 bars de D₂ à 55°C avec les NPs de Ni.

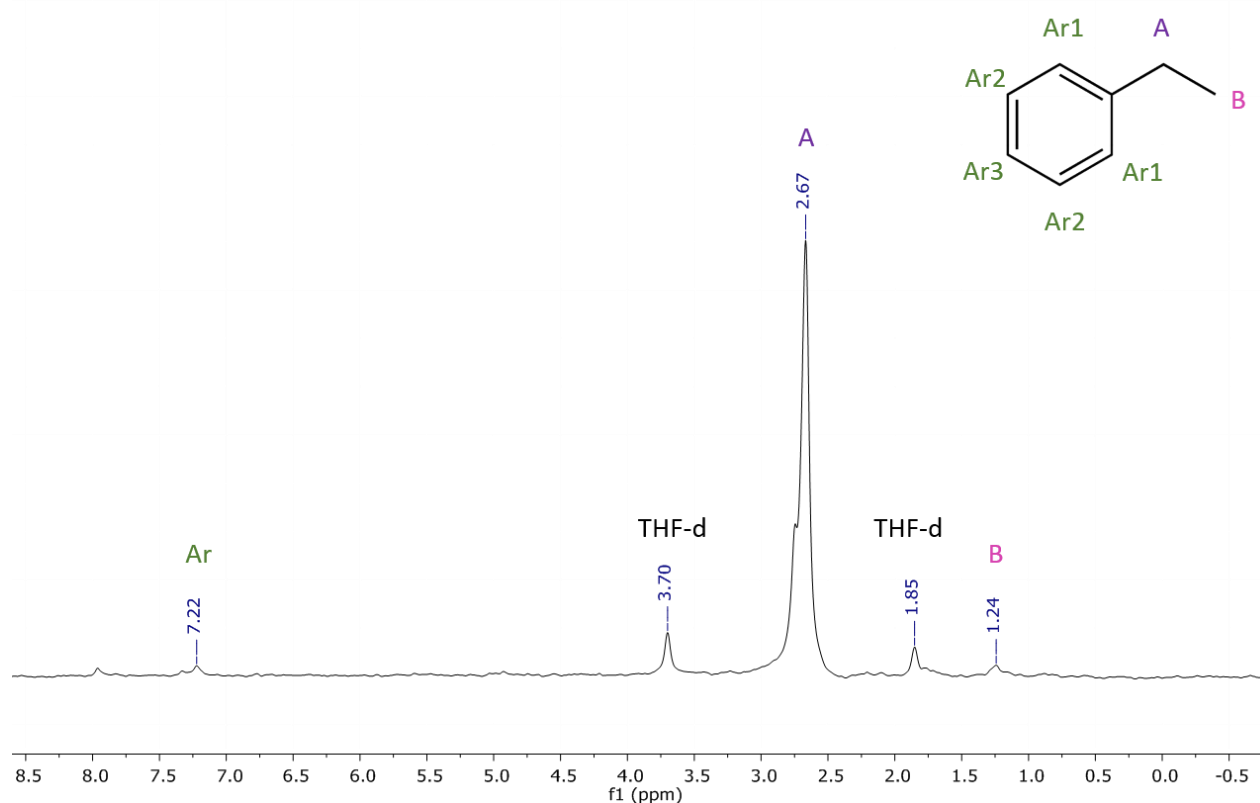


Figure 165 : Spectre RMN ²H de l'éthylbenzène après réaction sous D₂ avec les NPs de Ni@IMes pendant 24 h.

Ces résultats démontrent d'une part l'intérêt de ces NPs de Ni dans les réactions sélectives d'échange H/D même sur des substrats ne contenant pas d'hétéroatomes. Et d'autre part, ils démontrent l'implication d'interactions autres que la coordination par l'atome d'azote dans les réactions d'échange. Une interaction π n'est pas à exclure.

1-2-4- Extension de la réaction à d'autres substrats

Après optimisation des conditions de la réaction sur la 2-phénylpyridine, l'exploration de la réactivité des NPs sur d'autres substrats a été réalisée (12%-14% en moles de catalyseurs), en

présence de 2 bars de D_2 à $55^\circ C$ et dans le THF (voir Figure 166). Différents composés aromatiques azotés ont été étudiés (pyridine, bipyridine et phénantroline). Dans tous les cas, l'incorporation du deutérium a lieu préférentiellement sur la position α de l'atome d'azote. Par exemple, l'échange H/D est complet sur la pyridine (Figure 166, composé 1) en position α avec les deux systèmes. Cependant, un pourcentage de deutération de 7 % en position para de l'azote a été observé avec les NPs de Ni@IMes. De même, pour la 1,10-phénantroline (2) et la 2,2'-bipyridine (3), le pourcentage de deutération est respectivement de 97% et 99% en position α avec les NPs de Ni@ICy. Des incorporations de deutérium ont été observées pour d'autres positions de la phénantroline (voir Figure 166), ce qui suggère la présence d'une interaction supplémentaire à la coordination classique par l'atome d'azote. De même avec les NPs de Ni@IMes, nous observons une deutération quasi-complète de la position α avec des deutérations partielles d'autres positions des composés 2 et 3. En général, nous avons une réactivité plus élevée avec les NPs de Ni@IMes comparée à celle des NPs de Ni@ICy.

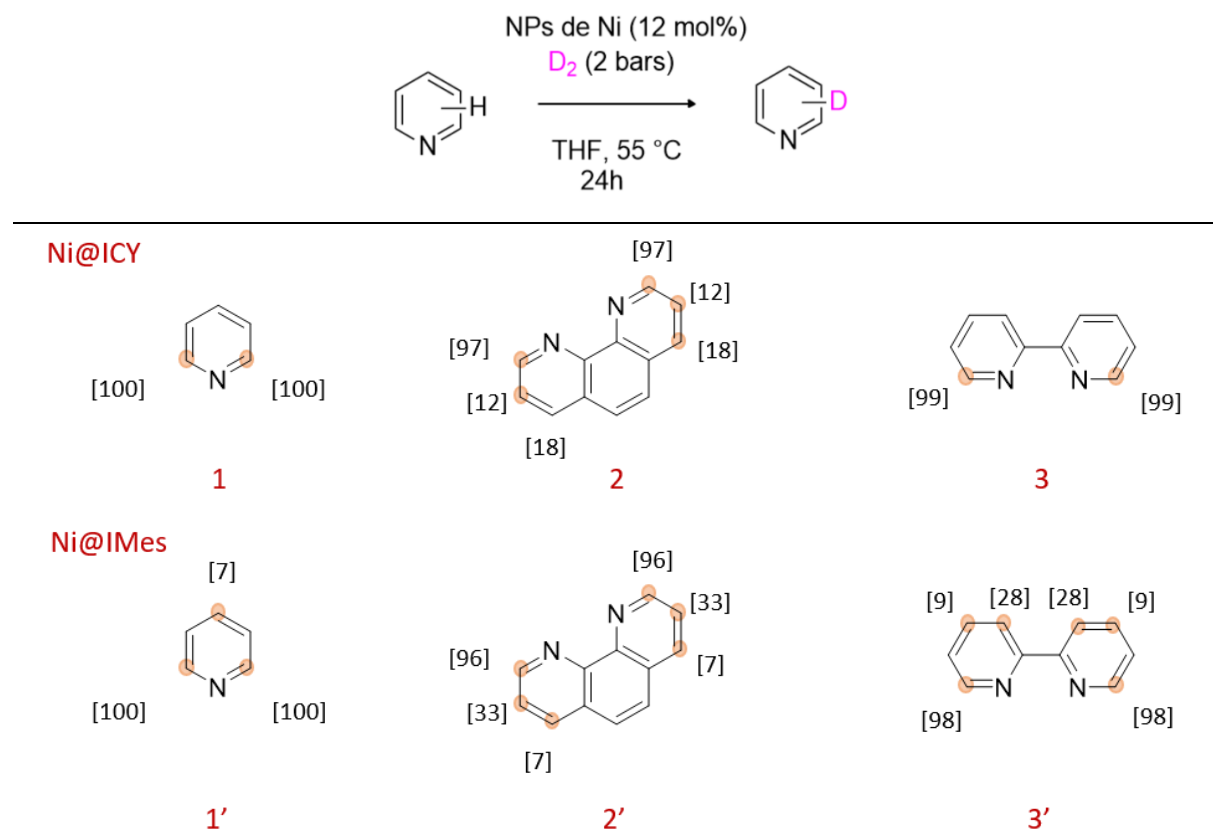


Figure 166 : Résultats catalytiques obtenus sur des substrats azotés avec les NPs de Ni.

En collaboration avec Viktor Pfeifer du CEA, nous avons étudié l'incorporation du deutérium sur d'autres hétérocycles azotés dont certains contiennent des atomes d'O avec les NPs de Ni@IMes qui ont montré la plus grande activité (voir Figure 167). Le 1-phényl-1,2,4-triazole (4) a été complètement deutéré en position 5 du cycle triazole avec une deutération de 67 % en position 3. Cependant, dans ce cas, aucun échange n'a été observé sur le substituant phényle. Ce qui suggère que la coordination se fait par l'atome 4-N pour ce substrat. Dans le cas du 5-(p-tolyl)oxazole (5), nous avons observé une deutération totale de la position 2 du cycle aromatique, avec une deutération de 22% en position 4. L'absence de deutération dans le substituant phényle suggère que la coordination se fait également par l'atome d'azote pour ce substrat, et non par l'atome d'oxygène. Pour le 2,4-diphényloxazole (6), la deutération est complète en position 4 du cycle aromatique, ainsi qu'en position ortho du substituant 2-phényle. Il est intéressant de noter que dans le cas du 2-phénylimidazole (7), la deutération était plus rapide pour les positions ortho du noyau aromatique (92%) que pour les positions du noyau imidazole (50 %).

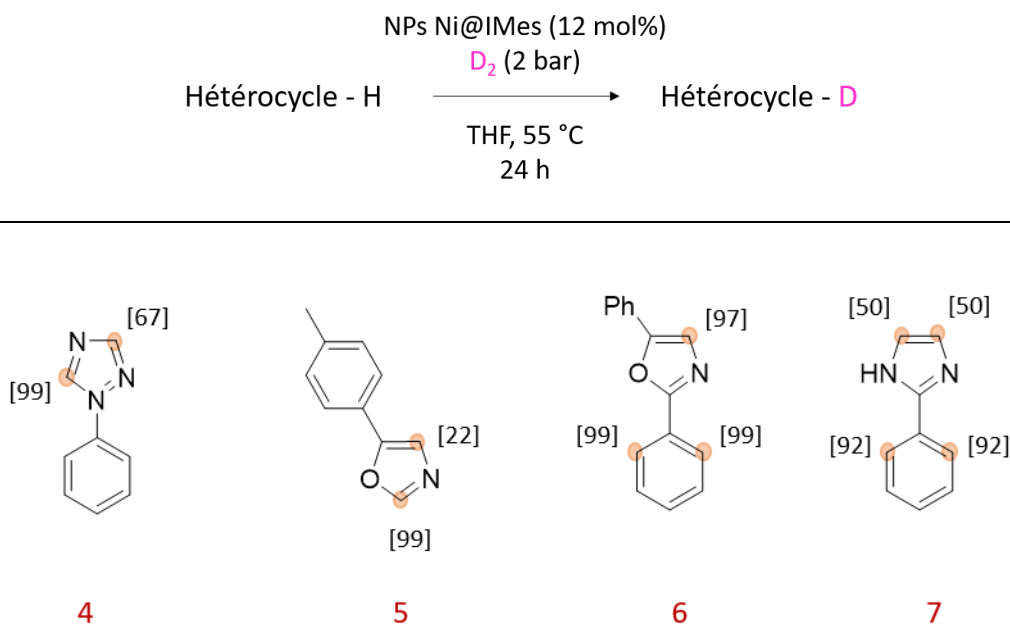


Figure 167 : Extension de la réaction d'échange H/D avec les NPs de Ni@Mes sur des hétérocycles azotés réalisée par Viktor Pfeifer .

En complément de cette étude et en collaboration avec Timothée Naret du CEA, la réactivité du $[Ni(COD)_2]$ a été évaluée en échange H/D sur des substrats qui ont été deutérés efficacement par les NPs de Ni (Figure 168). Une deutération de 98% a été obtenue sur la 2-phénylpyridine sur la position α et 8% sur la position ortho du substituant phényle. Pour le 2,4-diphényloxazole, la deutération est complète en position 4 du cycle aromatique, accompagnée de 35% de

deutération en position ortho du substituant 2-phényle, valeur inférieure à celle obtenue avec les NPs (99%). En ce qui concerne le 2-phénylimidazole, une deutération de 43% sur les positions du noyau imidazole a été mise en évidence sans la deutération des positions ortho du noyau aromatique dans ce cas (92% obtenu avec les NPs). Et enfin, aucune réactivité n'a été détectée sur la phénantroline. Il est important de noter la possibilité de former in situ des NPs lors des réactions avec $\text{Ni}(\text{COD})_2$ car une coloration noire apparaît. Ces résultats démontrent la réactivité plus élevée des NPs comparée à celle du $\text{Ni}(\text{COD})_2$. Ces deux catalyseurs ont aussi une régiosélectivité différente, démontrant que les NPs mènent à des chemins réactionnels spécifiques, différents de ceux suivis par les complexes moléculaires.

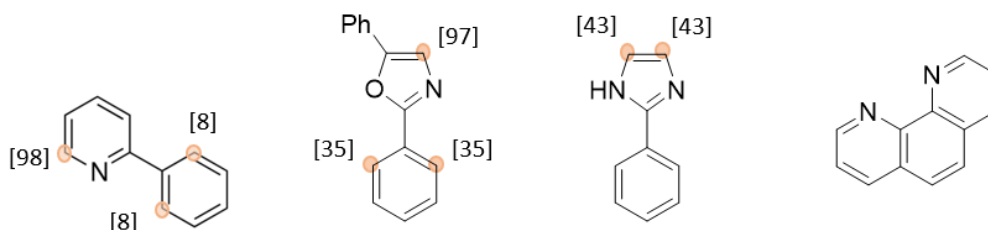
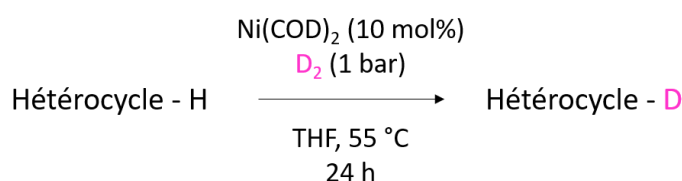


Figure 168 : Echange H/D réalisé avec $\text{Ni}(\text{COD})_2$.

1-3-Conclusion

Dans ce travail, des NPs de Ni@NHCs organosolubles ont été préparées par décomposition contrôlée du précurseur correspondant sous H_2 en présence des NHCs libres. Des mesures magnétiques ont été utilisées pour déterminer l'influence des ligands NHCs sur l'aimantation des NPs de Ni. Les résultats ont montré que le ligand IMes diminue la valeur de l'aimantation. Nous proposons que ce comportement puisse être lié à la plus grande capacité π acceptrice des ligands IMes en raison de la conjugaison induite par la présence des groupes mésityles. De plus, la réactivité sélective des NPs de Ni@NHCs pour la deutération de la 2-phénylpyridine a été mise en évidence. Les NPs de Ni@NHCs constituent une alternative moins coûteuse aux NPs de Ru pour les réactions d'échange H/D, et de plus permettent d'éviter la réduction des cycles aromatiques. En général, la deutération se produit en position α de l'azote (position A).

Cependant, nous avons observé une deutération des positions ortho du groupement phényle de la 2-phénylpyridine (position B) en changeant le ligand (IMes). Les NPs de Ni@ICy sont plus sélectives alors que les NPs de Ni@IMes sont plus actives. De manière surprenante, les NPs de Ni-Ox@NHCs se sont montrées aussi actives que les NPs de Ni@NHCs, et dans le cas du ligand IMes, les NPs sont plus sélectives. Cette observation constitue un avantage permettant la manipulation des catalyseurs à l'air. Cependant le mécanisme de la réaction n'est pas très clair. Des espèces de Ni (II) peuvent être impliquées dans la réaction catalytique. Nous proposons que la présence d'oxydes à la surface des NPs et l'utilisation du ligand ICy, le plus stériquement encombré empêchent la formation du cycle métallique impliqué dans la deutération de la position B. De plus d'autres interactions que la coordination par l'azote sont probablement impliquées dans la réaction. Des calculs DFT sont à prévoir. Enfin, un champ d'application des substrats a été réalisé montrant le potentiel élevé de ces catalyseurs pour les réactions d'échange H/D de molécules susceptibles d'être réduites par d'autres catalyseurs et d'intérêt biologique.

2-En milieu aqueux

Nous avons exploré par la suite la réactivité des NPs de Ni@NHCs dans l'eau. Dans la littérature, il existe peu d'exemples de catalyseurs homogènes de Ni pour l'activation C-H dans l'eau.²⁵

2-1-NPs de Ni hydrosolubles

2-1-1 Synthèse des NPs de Ni

La synthèse des NPs de Ni hydrosolubles a été réalisée en présence du carbène hydrosoluble : 1-(2,6-diisopropylphényl)-3-(3-potassium sulfonatopropyl)-imidazol-2-ylidène (PrIPr), obtenu par déprotonation de l'imidazolium dans 15 mL de THF avec le K⁺OtBu. La solution est maintenue sous agitation pendant une nuit donnant une couleur orange foncé. Le lendemain la solution de carbènes libres est ajoutée à basse température (-80°C) à la solution de Ni (COD)₂ (15 mL de THF). Après ajout de 3 bars de H₂ au mélange réactionnel, la solution est maintenue sous agitation à 70°C pendant une nuit. Après évaporation du solvant et lavage au pentane, la poudre de NPs est stockée dans la boîte à gants. Le protocole de synthèse est donc similaire à celui de la synthèse des NPs de Ni organosolubles avec des temps de réaction différents et des quantités de ligands différentes (voir Figure 169). En effet, il faut laisser la réaction plus de

temps (une nuit) par rapport à la synthèse des NPs de Ni@ICy (5h) afin d'avoir un changement de couleur du jaune (couleur du Ni(COD)₂) au noir (couleur caractéristique des NPs). De plus, lorsque la quantité de solvant est supérieure à 30 mL, un temps plus long est nécessaire pour la formation des NPs (plus de deux nuits pour 60 mL). La synthèse dépend donc de la quantité de solvant utilisée. Il est important de noter qu'il n'est pas possible dans ce cas d'obtenir des NPs en présence de 0.2 équivalents de ligand. Cependant, en diminuant la quantité de ligand à 0.1 équivalents, nous avons obtenu des NPs.

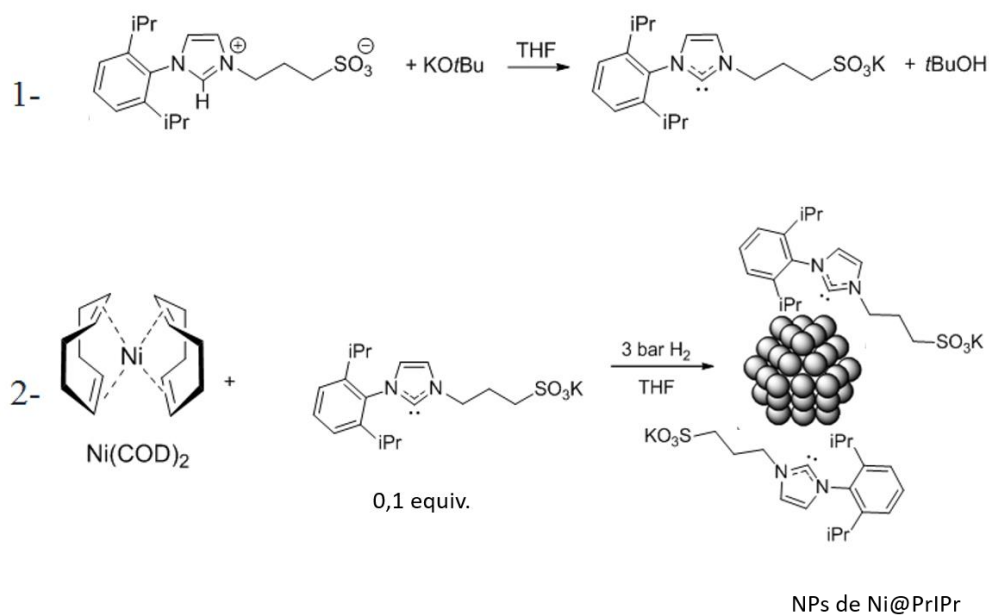


Figure 169 : Synthèse des NPs de Ni hydrosolubles par l'approche organométallique.

2-1-2 Caractérisations des NPs de Ni

Les NPs de Ni@PrIPr obtenues ont été analysées par MET. Elles sont polydisperses avec une large distribution de taille et un diamètre moyen de 3.4 (1.2) nm présentant certaines zones d'agglomération (Figure 170).

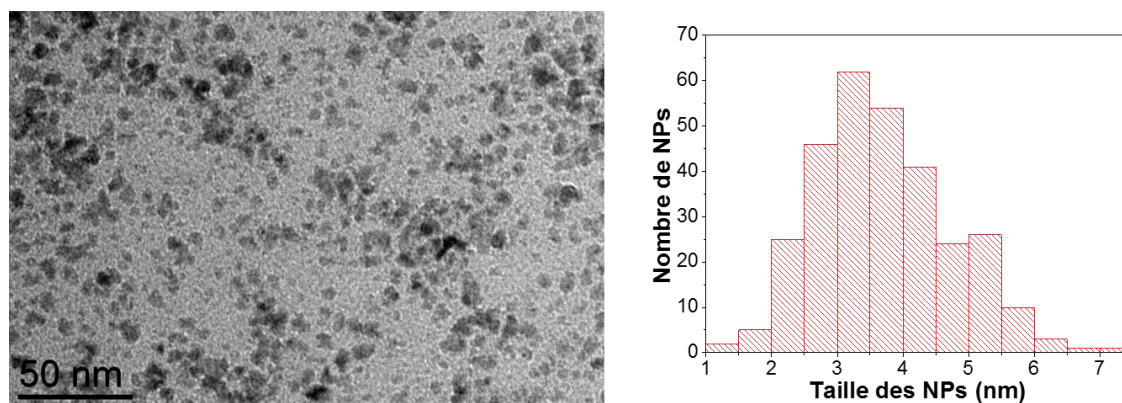


Figure 170 : Images MET des NPs de Ni@PrIPr et histogramme correspondant.

Le pourcentage massique de Ni dans les NPs de Ni@PrIPr a été déterminé par ICP. Il est de l'ordre de 65 wt%. Les NPs ont été analysées par DRX afin de déterminer leurs phases cristallines. Le diffractogramme représenté dans la Figure 171 à gauche, met en évidence principalement les pics correspondant à la structure fcc du Ni (0) avec une présence minoritaire de pics correspondant au NiO. Après un passage de 30 min des NPs dans l'eau, les pics correspondant au NiO ne sont pas plus intenses (Figure 171, diffractogramme à droite). Ce résultat met en relief la stabilité des NPs dans l'eau. Nous envisageons de déterminer la structure cristalline après un passage des NPs dans l'eau de 42 h pour étudier leur évolution.

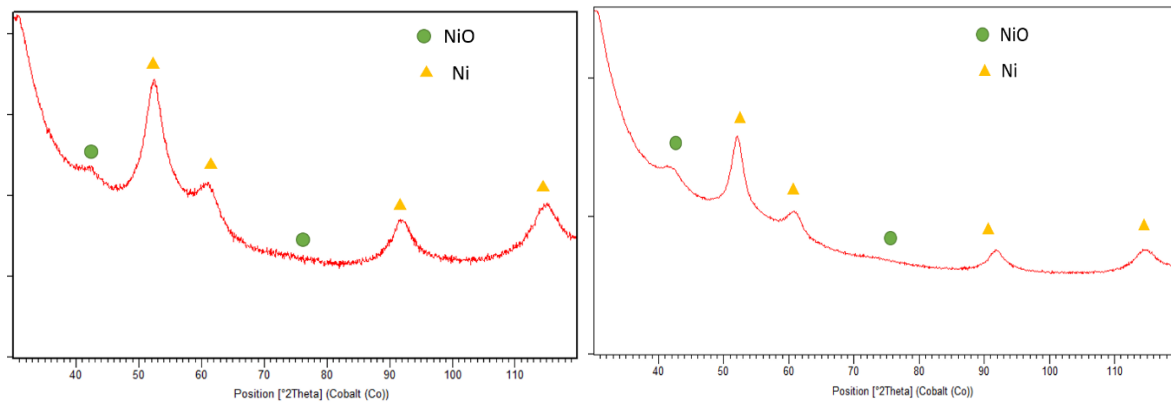


Figure 171 : Diffractogrammes des rayons X des NPs de Ni@PrIPr avant (gauche) et après un passage dans l'eau d'environ 30 min (droite).

Nous avons déterminé par la suite les propriétés magnétiques de ces NPs par VSM. Les NPs sont superparamagnétiques à 300 K (voir Figure 172) et ferromagnétiques à 5 K (voir Figure 173). La valeur d'aimantation à saturation est inférieure à celles du Ni à l'état massif ($55 \text{ A.m}^2.\text{kg}^{-1}$)¹⁶ avec une valeur de $30 \text{ A.m}^2.\text{kg}^{-1}$ à 300 K. Un champ coercitif d'environ 55 mT a été observé sans le décalage du cycle pour les mesures à 5 K.

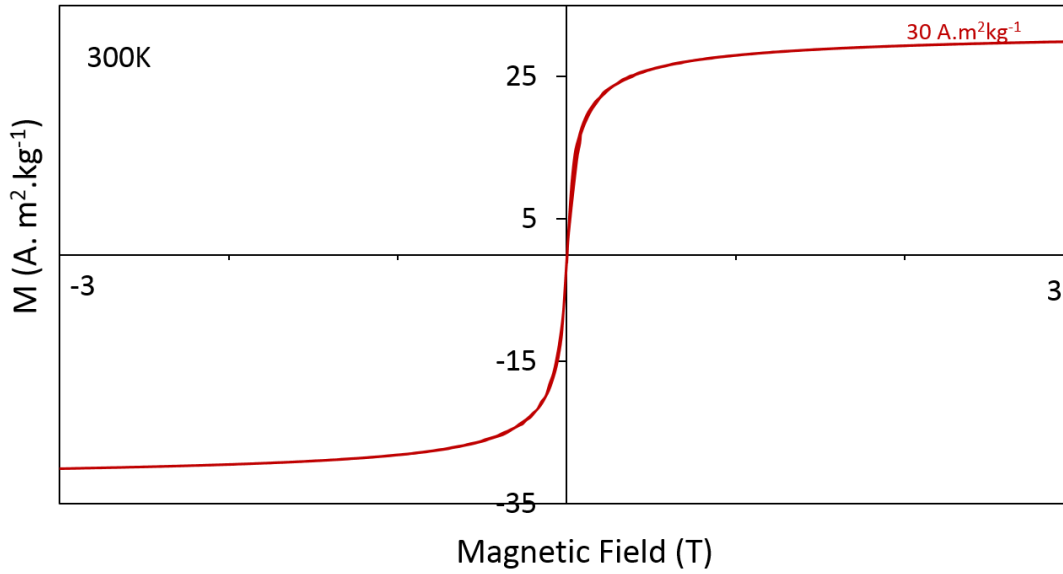


Figure 172 : Courbe représentant l'aimantation en fonction du champ magnétique déterminé par VSM pour les NPs de Ni hydrosolubles à 300 K.

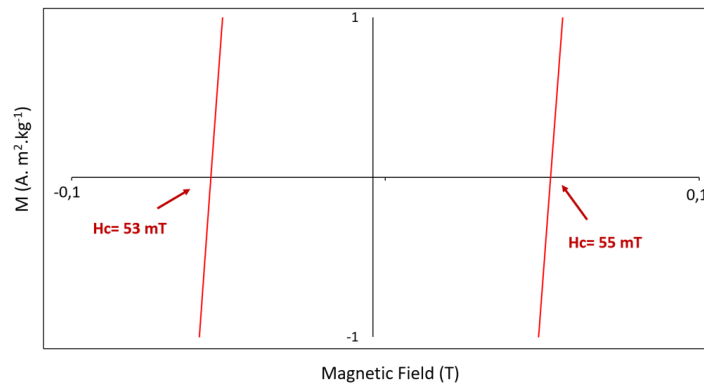
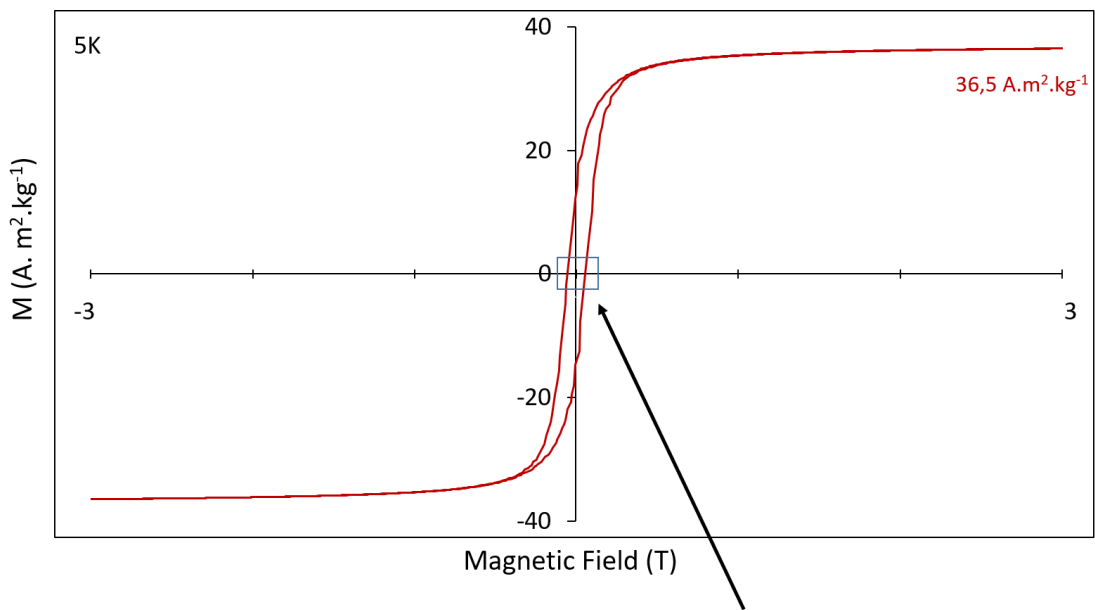


Figure 173 : Cycles d'hystérésis déterminés par VSM pour les NPs de Ni hydrosolubles à 5 K.

2-2-Calalyse en milieu aqueux

En 2015, la réactivité des NPs de Ru@PVP vis à vis d'acides aminés a été explorée.⁹ La sélectivité de ces catalyseurs consiste principalement en la position α des azotes que ce soit sur les chaînes aliphatiques ou sur les cycles aromatiques (Figure 174). Après protection de la L-phénylalanine en L-phénylalaninebenzyl ester et de la L-tyrosine en L-tyrosine tert-butyléthertert-butyl ester, des pourcentages de deutération de 40% et 90% respectivement en positions α ont été obtenues (Figure 174, composé 3 et 6). Cependant, des produits provenant de la réduction des cycles aromatiques ont été identifiés dans le cas du L-phénylalaninebenzyl ester. La protection permettait principalement d'améliorer la solubilité des substrats et d'éviter la réduction des cycles aromatiques.

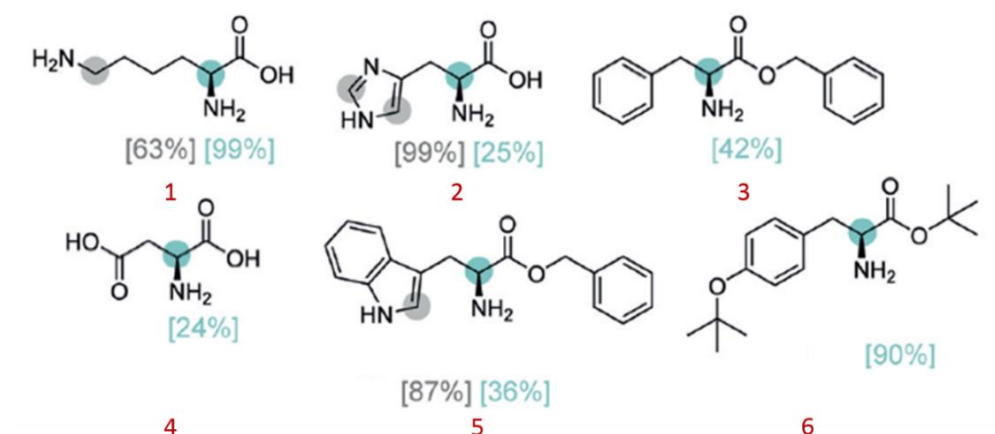


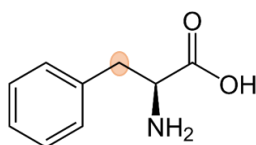
Figure 174 : Deutérations d'acides aminés et leurs dérivés avec des NPs de Ru@PVP reportés par Pieters et *al.*⁹

Nous avons essayé de deutérer directement la phénylalanine en utilisant des NPs de Ru@NHCs hydrosolubles mais n'avons obtenu qu'une dégradation de cette molécule (voir partie 3-2 du chapitre II).

2-2-1-Cas de la phénylalanine

La phénylalanine a été choisie comme substrat modèle contenant un cycle aromatique susceptible d'être réduit en milieu aqueux. Les réactions catalytiques ont été réalisées à 55°C sous 2 bars de D₂ (voir Tableau 24). Des incorporations de deutérium de 73.5% et 89% sur la position benzylique de la phénylalanine ont été obtenues respectivement après 24 h et 42 h dans D₂O (entrées 1 et 2). Il est important de noter l'absence de produits provenant de la réduction

des cycles aromatiques lors des réactions d'échange H/D réalisées avec les NPs de Ni hydrosolubles. Nous n'observons pas d'échange H/D sur le cycle aromatique. Lorsque la réaction est réalisée uniquement sous argon, une incorporation de 24.5% est obtenue (entrée 3). Ce résultat démontre que dans ce cas précis, le D₂ n'est pas la seule source de deutérium pouvant intervenir dans la réaction catalytique. Les hydrures à la surface des NPs interagissent probablement avec le D₂O favorisant ainsi la formation de deutérures de surface. Lorsque la réaction est réalisée dans H₂O (entrée 4, Tableau 24), aucune réactivité n'est observée. On peut supposer que tout le D₂ est utilisé pour la deutération du H₂O (et la formation de HD et de H₂, voir Figure 175). En effet, nous avons un nombre de moles de H₂O seize fois plus grand que le nombre de mole de D₂, et donc 16 fois plus de H que de D réactifs, ce qui peut expliquer l'absence de deutération dans ces conditions. De plus, des analyses par MS en phase gazeuse nous ont permis d'identifier la présence élevée de HD comparée au D₂ (Figure 176) et la présence de H₂, ce qui confirme notre hypothèse.



Entrée	Temps (h)	Solvant	D ₂	Pourcentage de deutération
1	24	D ₂ O	2 bars	73.5%
2	42	D ₂ O	2 bars	89%
3	42	D ₂ O	X	24.5%
4	42	H ₂ O	2 bars	0%

Tableau 24 : Incorporations de deutérium déterminées par RMN ¹H sur la position benzylique de la phénylalanine après réaction à 55°C.

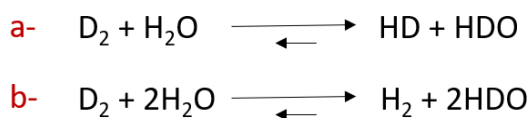


Figure 175 : Réactions impliquées lorsque la réaction est réalisée dans H₂O en présence de D₂.

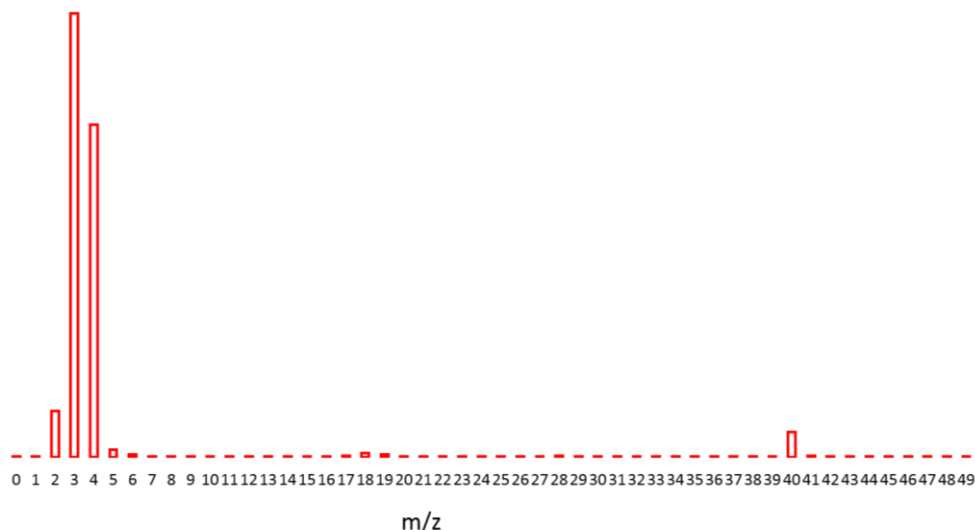


Figure 176 : Spectre MS en phase gaz après réaction de la phénylalanine dans H₂O sous 2 bars de D₂.

Pour conclure, nous avons obtenu des échanges H/D sélectifs en présence des NPs de Ni dans l'eau avec de bons rendements et l'absence de réactions de réduction. De plus, des positions différentes ont été deutérées (position benzylique) comparées à celles échangées avec les NPs de Ru qui sont principalement les positions α de l'azote (Figure 174, composé 6). Ces résultats démontrent l'influence de la nature du métal sur les réactions d'activation C-H.

2-2-2-Extension de la réaction à d'autres substrats

Pour explorer d'avantage la réactivité de ces NPs de Ni hydrosolubles, d'autres acides aminés ont été étudiés (Figure 177). Les réactions ont été réalisées sous 2 bars de D₂, à 55°C pendant 42 h dans D₂O.

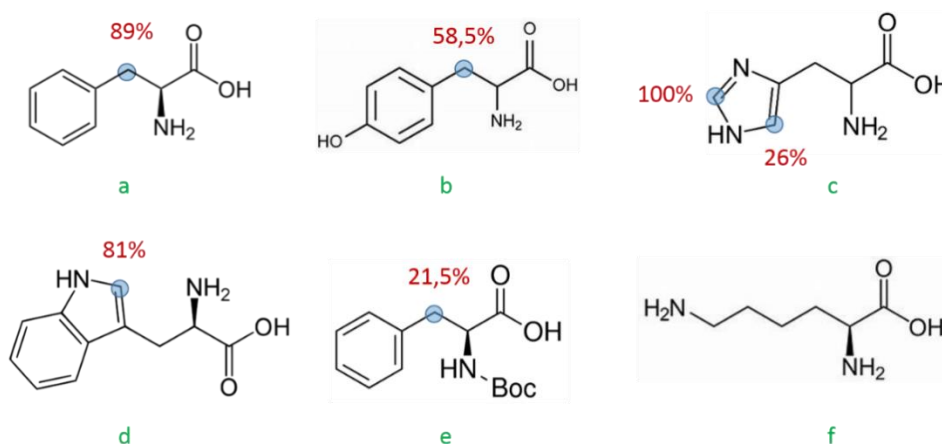


Figure 177 : Echange H/D régiosélective sur des acides aminés catalysée par des NPs de Ni hydrosolubles.

Une incorporation de deutérium de 58.5% a été obtenue sur la tyrosine (composé b, Figure 177) en position benzylique. Il faut noter que des quantités de NaOD ont été rajoutées pour solubiliser certains composés comme la tyrosine qui devient soluble dans l'eau à partir d'un pH de 10 environ.²⁶ Les réactions ont donc été réalisées dans des pH entre 10 et 12. Les résultats catalytiques pour la histidine (100% et 26 %) et le tryptophane (81%) sur les positions α des azotes proviennent probablement d'une coordination des NPs de Ni avec les atomes d'azotes des cycles aromatiques (composés c et d, Figure 177). Cependant nous n'obtenons pas d'échange H/D sur les positions α des atomes d'azote des chaînes aliphatiques. Ce résultat est confirmé par l'absence d'incorporation de deutérium sur la L-lysine (composé f, Figure 177). Afin de déterminer si les atomes d'azote des chaînes aliphatiques interviennent lors des réactions catalytiques, nous nous sommes intéressés à la phénylalanine-boc (*tert-butoxycarbonyl*, groupe protecteur des amines). Une deutération de 21.5% sur la position benzylique a été observée, ce qui met en évidence la présence d'une interaction supplémentaire autre que la coordination par l'azote de l'acide aminé à la NP. Des analyses par MS ont permis de déterminer les incorporations de deutérium obtenues pour chaque molécule et de les comparer avec les valeurs obtenues par RMN (voir Figures A63-A74 en annexes).

Une observation intéressante sur le spectre RMN ^1H de la L-phénylalanine et de la L-tyrosine après la réaction catalytique (voir Figure 179 et Figure 178) est la disparition plus importante d'un des deux pics de la position benzylique. Ce résultat démontre qu'il ne s'agit pas d'un mécanisme radicalaire.

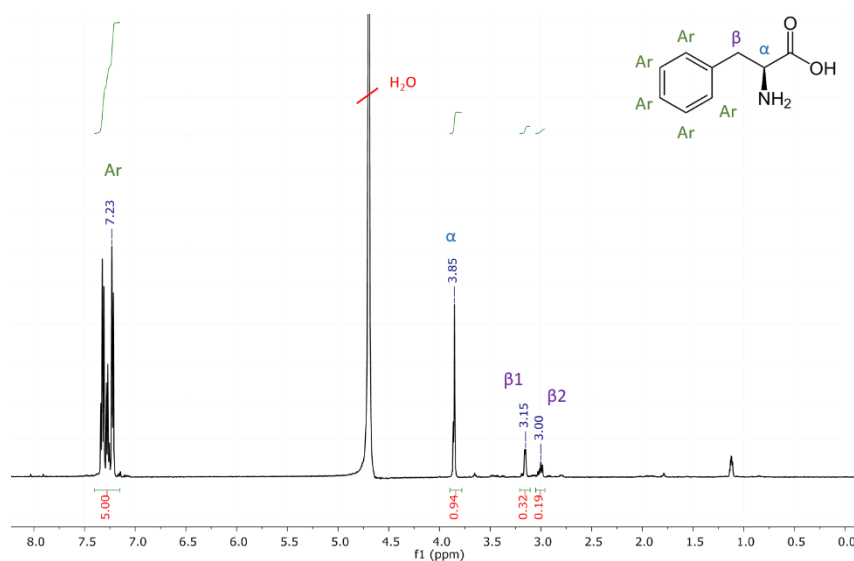


Figure 178 : Spectre RMN ^1H de la L-phénylalanine après réaction sous 2 bars de D_2 à 55°C dans D_2O avec les NPs de Ni@PrIPr après 24 h.

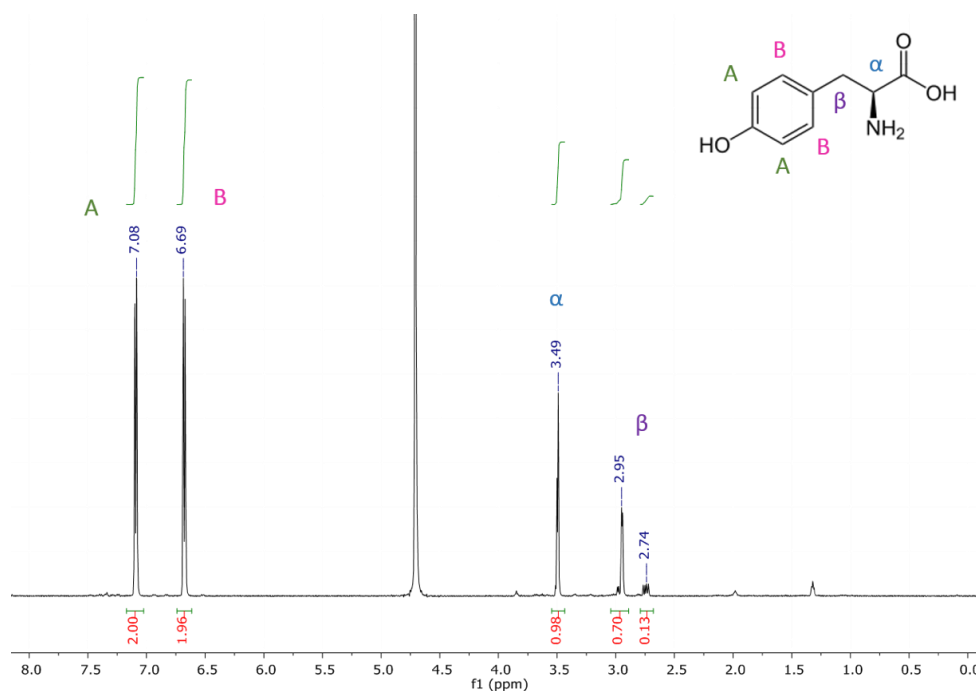
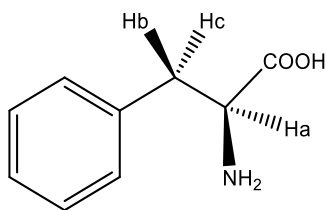


Figure 179 : Spectre RMN ^1H de la L-tyrosine après réaction sous 2 bars de D_2 à 55°C dans D_2O avec les NPs de Ni@PrIPr.

Nous avons déterminé les constantes de couplage des hydrogènes de la chaîne aliphatique de la phénylalanine (voir Tableau 25). Par RMN ^1H , nous avons déterminé l'H qui s'échange le plus, le H β 2 (pic de gauche) (voir Figure 178). Cet hydrogène a deux constantes de couplage à 15 Hz et 8 Hz qui correspondent au couplage avec H β 2 et H α respectivement. En déterminant la configuration la plus stable (voir Figure 180), nous pouvons déduire que cet hydrogène correspond bien à celui proche du groupement NH_2 (Hb). Ainsi, nous proposons que le Hb correspond au H β 2 et le Hc correspond à H β 1 selon les valeurs des constantes de couplage. Ceci signifie que c'est le Hb qui s'échange lors de la réaction catalytique et donc ce résultat met en évidence la diastéréosélectivité de la réaction et une coordination probable du substrat par l'atome d'azote avec les NPs métalliques. Cependant, il est probable que le cycle aromatique intervienne dans les mécanismes de ces réactions. Si le cycle et l'amine sont coordonnés à la surface, le Ha pointe à l'opposé de la surface et donc ne peut pas être échangé.



Hydrogène	Constante de couplage J ₁ (Hz)	Constante de couplage J ₂ (Hz)
H α	8	5
H β 1	15	5
H β 2	15	8

Tableau 25 : Constantes de couplage des H de la chaîne aliphatique de la phénylalanine.

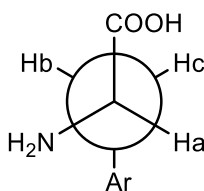


Figure 180 : Configuration géométrique la plus stable proposée pour le carbone asymétrique de la phénylalanine.

Pour conclure, une coordination des acides aminés par l'atome d'azote de la chaîne aliphatique aux NPs métalliques pourrait expliquer la deutération favorisée d'un H de la position benzylique par rapport à l'autre H de la même position. Une interaction par le cycle aromatique pourrait expliquer l'absence de deutération en position α de l'azote.

3- Transposition en catalyse hétérogène par des NPs de Ni/C

3-1- Synthèse de NPs de Ni/C

Nous avons synthétisé des NPs de Ni/C afin de transposer les résultats catalytiques obtenus en catalyse hétérogène. Du [Ni(COD)₂], du THF et du noir de carbone sont introduits dans une bouteille de Fisher Porter. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant quelques minutes avant l'ajout de 3 bars de H₂. Après 5 heures d'agitation, l'évaporation du solvant et un lavage au pentane permettent de récupérer la poudre des NPs. Les NPs obtenues ont été

analysées par MET. Des NPs ayant une taille de l'ordre de 4.1 (3.2) nm ont été mises en évidence présentant des zones où elles sont agrégées (voir Figure 181).

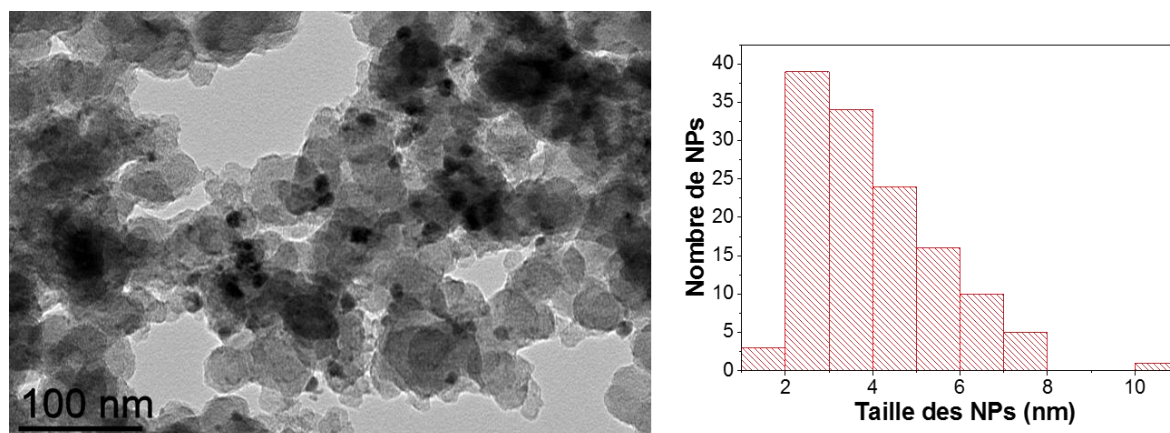


Figure 181 : Images MET des nanoparticules de Ni/C (4 wt%) et histogramme correspondant.

3-2- Réactions catalytiques

Nous avons testé par la suite leur réactivité catalytique sur la 2-phénylpyridine en présence de 2 bars de D_2 à TA et à $55^\circ C$ pendant 24 h. Cependant aucune réactivité n'a été détectée. Nous pouvons donc conclure que ces NPs ne sont pas actives en échange H/D du moins dans ces conditions. Il serait intéressant pour la suite d'optimiser la synthèse de ces NPs supportées afin d'améliorer leur réactivité catalytique : obtenir des NPs de plus petite taille en changeant la température et/ou le temps de la réaction, ajouter des NHCs ou changer la nature du support.

4-Conclusion

Les NPs de Ni stabilisées par des NHCs ont démontré une activité très intéressante pour les réactions d'échange H/D que ce soit en milieu organique ou en milieu aqueux. Ces NPs représentent une alternative aux NPs de Ru@NHCs permettant d'une part d'éviter les réactions de réduction des molécules contenant des cycles aromatiques et d'autre part d'obtenir des incorporations de deutérium élevées. De plus, nous avons mis en évidence l'influence des ligands utilisés pour stabiliser les NPs de Ni sur leur réactivité. Les interactions des groupements fonctionnels de ces ligands avec la surface métallique jouent un grand rôle sur leur sélectivité. En jouant sur le degré d'oxydation des NPs, nous pouvons moduler la sélectivité de ces NPs. Et enfin, la nature du métal des NPs a une grande influence sur leurs sélectivités dans les réactions d'activation C-H. Les NPs de Ni hydrosolubles ont montré une sélectivité différente (position benzylique) de celle des NPs de Ru (position α de l'azote). Ainsi les NPs

de Ni@NHCs représentent des nouveaux catalyseurs très prometteurs pour le marquage isotopique des molécules.

Références

1. Kerr, W. J. *et al.* Iridium-catalysed ortho-H/D and -H/T exchange under basic conditions: C–H activation of unprotected tetrazoles. *Chem. Commun.* **52**, 6669–6672 (2016).
2. Neubert, L. *et al.* Ruthenium-Catalyzed Selective α,β -Deuteration of Bioactive Amines. *Journal of the American Chemical Society* **134**, 12239–12244 (2012).
3. Chen, S., Song, G. & Li, X. Chelation-assisted rhodium hydride-catalyzed regioselective H/D exchange in arenes. *Tetrahedron Letters* **49**, 6929–6932 (2008).
4. Ma, S., Villa, G., Thuy-Boun, P. S., Homs, A. & Yu, J.-Q. Palladium-Catalyzed *ortho* -Selective C–H Deuteration of Arenes: Evidence for Superior Reactivity of Weakly Coordinated Palladacycles. *Angewandte Chemie International Edition* **53**, 734–737 (2014).
5. Hickman, A. J., Cismesia, M. A. & Sanford, M. S. Structure Activity Relationship Study of Diimine Pt^{II} Catalysts for H/D Exchange. *Organometallics* **31**, 1761–1766 (2012).
6. Zarate, C., Yang, H., Bezdek, M. J., Hesk, D. & Chirik, P. J. Ni(I)–X Complexes Bearing a Bulky α -Diimine Ligand: Synthesis, Structure, and Superior Catalytic Performance in the Hydrogen Isotope Exchange in Pharmaceuticals. *Journal of the American Chemical Society* **141**, 5034–5044 (2019).
7. Heys, J. R. Nickel-catalyzed hydrogen isotope exchange. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **53**, 716–721 (2010).
8. Pieters, G. *et al.* Regioselective and Stereospecific Deuteration of Bioactive Aza Compounds by the Use of Ruthenium Nanoparticles. *Angewandte Chemie International Edition* **53**, 230–234 (2014).
9. Taglang, C. *et al.* Enantiospecific C–H Activation Using Ruthenium Nanocatalysts. *Angewandte Chemie International Edition* **54**, 10474–10477 (2015).
10. Martínez-Prieto, L. M. *et al.* New Route to Stabilize Ruthenium Nanoparticles with Non-Isolable Chiral N-Heterocyclic Carbenes. *Chemistry - A European Journal* **21**, 17495–17502 (2015).
11. Cordente, N. *et al.* Chemisorption on nickel nanoparticles of various shapes: Influence on magnetism. *Journal of Applied Physics* **94**, 6358–6365 (2003).

12. Ott, L. S., Cline, M. L., Deetlefs, M., Seddon, K. R. & Finke, R. G. Nanoclusters in Ionic Liquids: Evidence for *N*-Heterocyclic Carbene Formation from Imidazolium-Based Ionic Liquids Detected by ²H NMR. *Journal of the American Chemical Society* **127**, 5758–5759 (2005).
13. Baquero, E. A., Tricard, S., Flores, J. C., de Jesús, E. & Chaudret, B. Highly Stable Water-Soluble Platinum Nanoparticles Stabilized by Hydrophilic *N*-Heterocyclic Carbenes. *Angewandte Chemie International Edition* **53**, 13220–13224 (2014).
14. Smith, C. A. *et al.* *N*-Heterocyclic Carbenes in Materials Chemistry. *Chemical Reviews* (2019). doi:10.1021/acs.chemrev.8b00514
15. de los Bernardos, M. D., Pérez-Rodríguez, S., Gual, A., Claver, C. & Godard, C. Facile synthesis of NHC-stabilized Ni nanoparticles and their catalytic application in the *Z*-selective hydrogenation of alkynes. *Chemical Communications* **53**, 7894–7897 (2017).
16. Jiles, D. Introduction to Magnetism and Magnetic Materials. 13
17. Billas, I. M. L., Chatelain, A. & de Heer, W. A. Magnetism from the Atom to the Bulk in Iron, Cobalt, and Nickel Clusters. *Science* **265**, 1682–1684 (1994).
18. Göpel, W. “Magnetic dead layers” on chemisorption at ferromagnetic surfaces. *Surface Science* **85**, 400–412 (1979).
19. Nogués, J. & Schuller, I. K. Exchange bias. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* **192**, 203–232 (1999).
20. Korwar, S., Brinkley, K., Siamaki, A. R., Gupton, B. F. & Ellis, K. C. Selective *N*-Chelation-Directed C–H Activation Reactions Catalyzed by Pd(II) Nanoparticles Supported on Multiwalled Carbon Nanotubes. *Organic Letters* **17**, 1782–1785 (2015).
21. Boronat, M. *et al.* Partially oxidized gold nanoparticles: A catalytic base-free system for the aerobic homocoupling of alkynes. *Journal of Catalysis* **315**, 6–14 (2014).
22. Liang, L.-C., Chien, P.-S. & Huang, Y.-L. Intermolecular Arene C–H Activation by Nickel(II). *Journal of the American Chemical Society* **128**, 15562–15563 (2006).

23. Wu, X., Zhao, Y. & Ge, H. Direct Aerobic Carbonylation of C(sp²)-H and C(sp³)-H Bonds through Ni/Cu Synergistic Catalysis with DMF as the Carbonyl Source. *Journal of the American Chemical Society* **137**, 4924–4927 (2015).
24. Wang, G. *et al.* Ballbot-type motion of N-heterocyclic carbenes on gold surfaces. *Nature Chemistry* **9**, 152–156 (2017).
25. Xu, J. *et al.* Nickel(II)-Catalyzed Site-Selective C–H Bond Trifluoromethylation of Arylamine in Water through a Coordinating Activation Strategy. *Organic Letters* **19**, 5661–5664 (2017).
26. Hitchcock, D. I. THE SOLUBILITY OF TYROSINE IN ACID AND IN ALKALI. *J Gen Physiol* **6**, 747–757 (1924).

Chapitre V - Nanoparticules d'Ir

1-Synthèse de NPs d'Ir@NHCs.....	203
2-Characterisations des NPs.....	204
2-1-Analyse de la structure	204
2-2- Etude de surface.....	206
3-Echange H/D.....	208
3-1-Sur la 2-phenypyridine	208
3-2-Sur d'autres substrats.....	212
3-3-Extension de la réaction à des anilines	215
4-Détermination de la source de deutérium.....	217
5-Conclusion	220

Dans ce dernier chapitre, nous nous sommes intéressés à la synthèse de NPs d'Ir@NHCs. Ott *et al.* ont mis en évidence la formation de NHCs à partir des liquides ioniques qui ont permis la stabilisation de nanoparticules d'Ir.¹ La deutération des NHCs sur le carbène de l'imidazole et sur la chaîne alkyle a été observée (voir 1-3-3 du chapitre bibliographique). Plus tard, Scholten *et al.* ont poursuivi cette étude en comparant la réactivité de différents catalyseurs à base d'Ir (NPs, Ir à l'état massif et le catalyseur de Crabtree) dans des réactions d'échange H/D sur la position C2, C4 et C5 de l'imidazole, dans des liquides ioniques à base d'imidazolium.² Ils ont mis en évidence le rôle des NPs d'Ir en tant que catalyseurs des réactions d'échange H/D. Ces résultats démontrent le potentiel des NPs d'Ir pour ce type de réactions. Nous nous sommes donc intéressés dans cette partie à l'étude de leurs propriétés catalytiques. Bien qu'il y ait eu de nombreux catalyseurs d'échange H/D à base d'iridium en catalyse homogène³ dont certains sont disponibles sur le marché, comme ceux de Crabtree,⁴ de Kerr,⁵ il n'en n'existe pas beaucoup en catalyse hétérogène.

1-Synthèse de NPs d'Ir@NHCs

La synthèse des NPs d'Ir a été réalisée selon la procédure décrite par Cano *et al.*⁶ en décomposant le précurseur $[\text{Ir}(\text{OMe})(\text{COD})_2]_2$ sous 5 bars d' H_2 à température ambiante dans le THF et en présence des ligands qui sont dans notre cas des carbènes libres NHCs (voir Figure 182). La solution vire du jaune au marron foncé progressivement passant par l'orange foncé. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant une nuit. La synthèse de ces NPs a été reproduite avec des quantités relativement importantes pouvant atteindre des centaines de milligrammes.

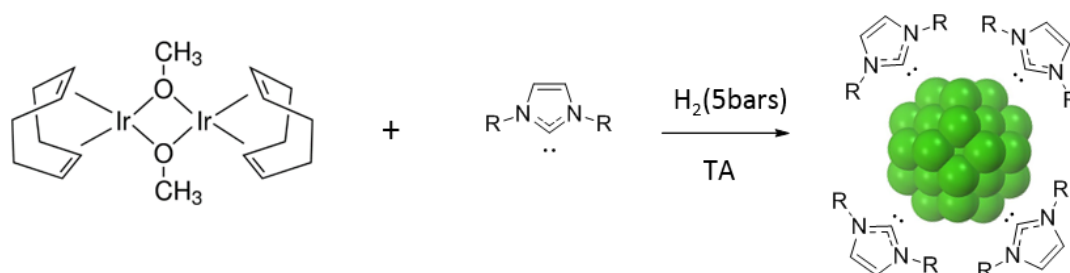


Figure 182 : Synthèse des NPs d'Ir@NHCs.

Pour déterminer l'influence des ligands sur la réactivité des NPs d'Ir, deux types de carbènes ont été utilisés pour stabiliser les NPs : 1,3-bis(cyclohexyl)-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-ylidène (ICy) ou le 1,3-bis(2,4,6-triméthylphényl)-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-ylidène (IMes). Le nombre d'équivalent a été également varié pour les systèmes stabilisés par ICy (0.05, 0.125 et 0.25 équivalents).

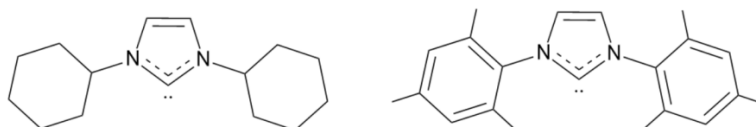


Figure 183 : Carbènes ICy (gauche) et IMes (droite).

2-Characterisations des NPs

2-1-Analyse de la structure

Les NPs obtenues ont été caractérisées par MET. Des petites NPs bien dispersées avec des tailles de l'ordre de 1.2 (0.4) nm ont été mises en évidence (voir Tableau 26 et Figure 184). Nous remarquons une taille similaire pour les NPs stabilisées avec les deux types de NHCs (1.2 (0.5) et 1.1 (0.4) nm respectivement pour les NPs d'Ir@ICy et d'Ir@IMes). De même, une taille comparable a été obtenue pour les NPs de Ni@ICy avec des nombres d'équivalent d'ICy différents (Tableau 26). Ceci démontre qu'une quantité de ligand aussi basse que 0.05 équivalents est suffisante pour stabiliser les NPs. Des analyses par ATG nous ont permis de déterminer le pourcentage massique d'Ir (voir Tableau 26). Le pourcentage massique diminue lorsque le nombre d'équivalent de ligand augmente (91%, 77% et 70% respectivement pour 0.05, 0.125 et 0.25 eq).

Type de ligand utilisé	Nombre d'équivalent	Taille des NPs (nm)	Pourcentage massique d'Ir
ICy	0.05	1.2 (0.5)	91%
ICy	0.125	1.2 (0.4)	77%
ICy	0.25	1.3 (0.5)	70%

Tableau 26 : Tailles et pourcentages massiques d'Ir pour les NPs d'Ir@NHCs

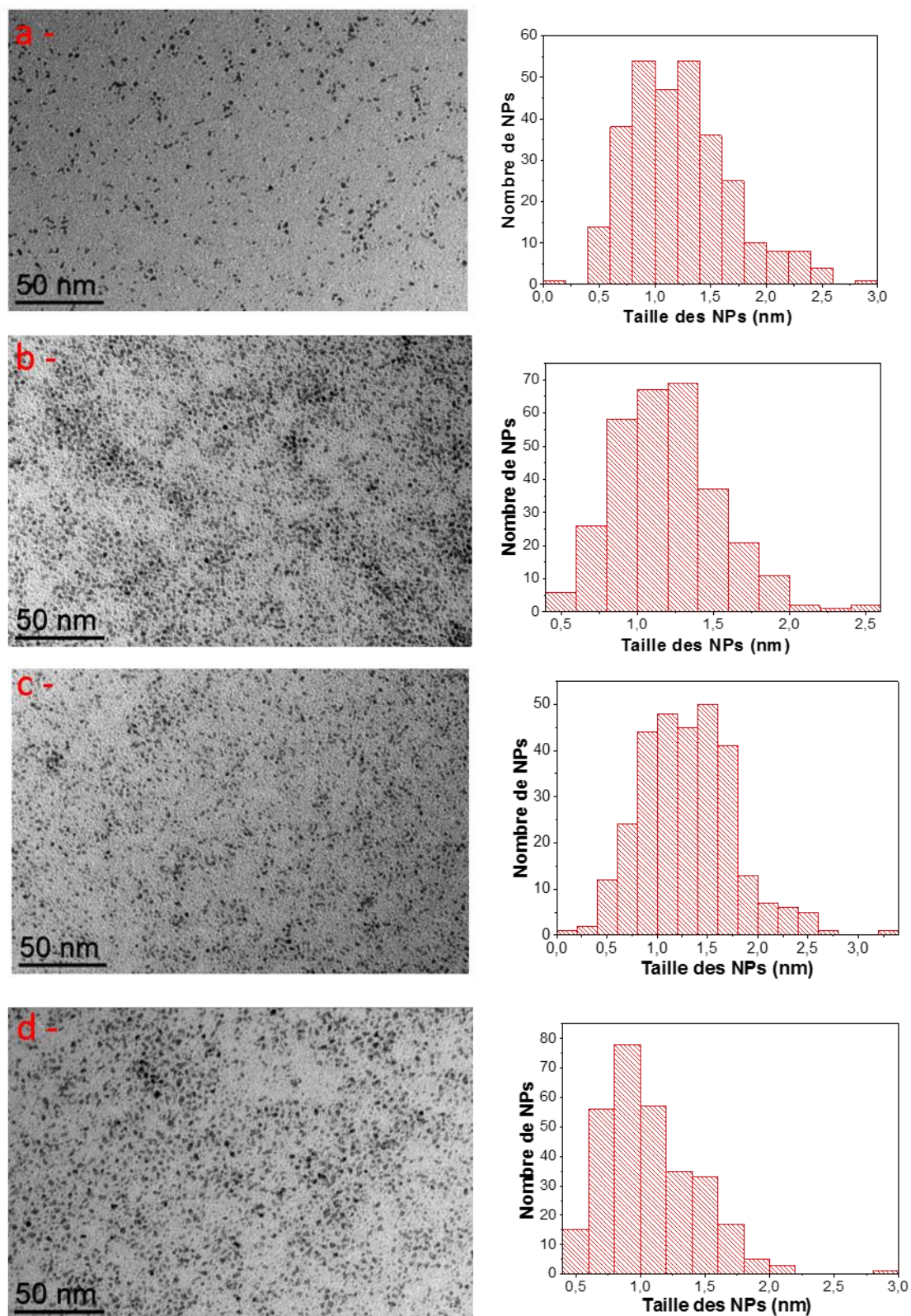


Figure 184 : Images MET des NPs d'Ir@ICy avec 0.05 eq (a), 0.125 eq (b), 0.25 eq (c) et des NPs d'Ir@IMes (0.125 eq) et leurs histogrammes de taille.

Par la suite nous avons déterminé la phase cristalline des NPs d'Ir par des analyses de DRX. Des pics larges, en raison de la petite taille des NPs, ont été détectés (voir Figure 185). Ces pics correspondent bien à la phase fcc de l'Ir (0).

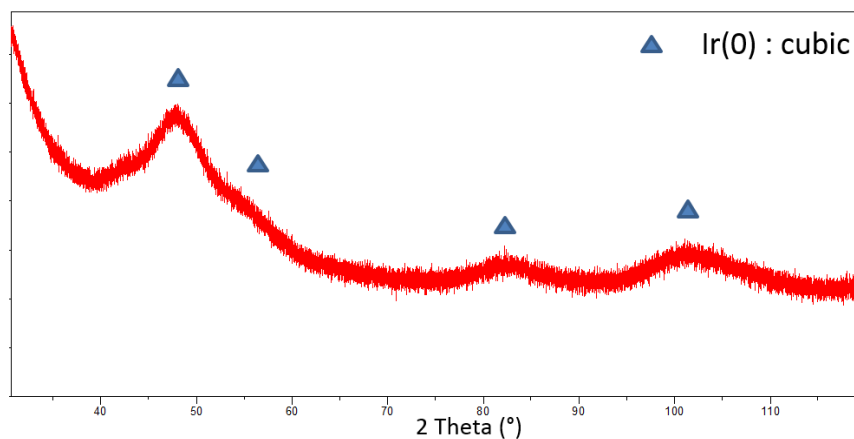


Figure 185 : Diffractogramme des NPs d'Ir@ICy (0.125eq).

2-2- Etude de surface

La surface des NPs a été caractérisée par spectroscopie photo électronique des rayons X (XPS). Les signaux XPS de l'azote (N (1s)) montrent clairement l'apparition de deux pics : l'un correspond à N (400.5 eV) et l'autre pic au N δ^- (398.3 eV) (voir Figure 186). Récemment, cette technique a été utilisée comme un outil efficace pour étudier la coordination des ligands NHCs à la surface de NPs de Pd@NHCs.⁷ Dans cette étude, Glorius *et al.* ont mis en évidence deux pics à 401.5 et 399.5 eV correspondant respectivement à l'imidazolium et au carbène libre. Quand le carbène est coordonné, un pic à 400.5 eV est observé. Nous pouvons en déduire que dans notre cas le pic à 398.3 eV correspond au carbène libre (minoritaire) et celui à 400.5 eV correspond à la composante coordonnée (majoritaire), avec des énergies et des profils de pics comparables à ceux obtenus par Glorius *et al.* Dans notre cas, nous ne voyons pas d'imidazolium ; en effet, toutes les manipulations et la conservation des échantillons sont réalisées en conditions inertes, ce qui a prévenu la réoxydation du carbène libre.

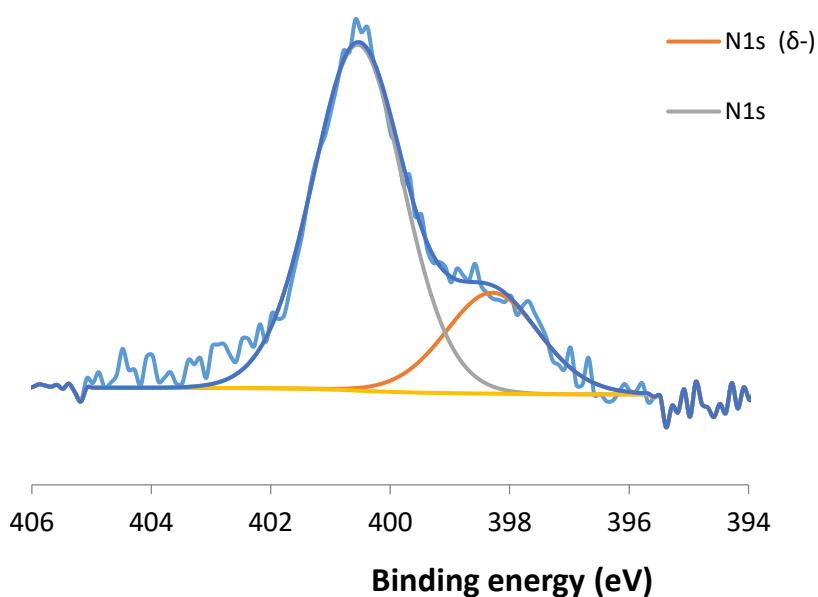


Figure 186 : Signaux XPS de l'azote N (1s) obtenus pour les NPs d'Ir@ICy (0.125eq).

Les signaux XPS de l'Ir ($4f_{5/2}$ et $4f_{7/2}$) mettent en évidence deux pics correspondant à la présence d'Ir (0) avec la présence d'Ir oxydé (voir Figure 187). La composante oxydée de l'Ir (40 % par rapport à la quantité d'Ir totale) correspond aux atomes de surfaces de la NP, coordonnés aux ligands NHCs ou sous forme d'oxydes.

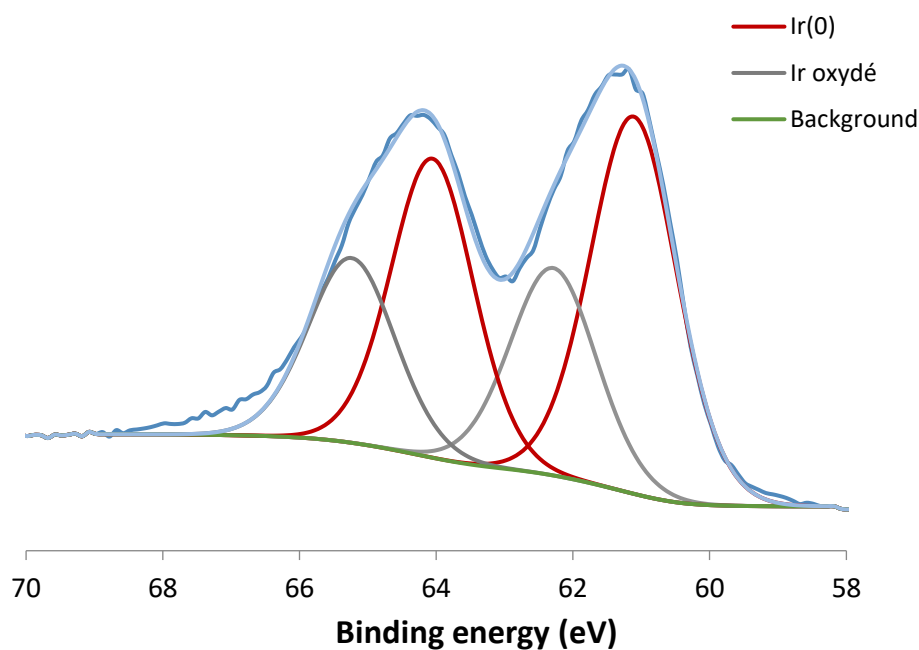


Figure 187 : Signaux XPS d'Ir ($4f_{5/2}$ et $4f_{7/2}$) pour les NPs d'Ir@ICy (0.125 eq).

Afin de caractériser la surface des NPs d'Ir@ICy, nous les avons exposées sous 1 bar de CO pendant 18 h et analysées par IR en phase solide (voir Figure 188). Nous voyons clairement l'apparition de deux bandes à 1760 cm^{-1} correspondant au CO_b et à 1985 cm^{-1} au CO_t (spectre en rouge) qui peuvent correspondre à des CO coordonnés sur des défauts (sommets, arrêtes) et sur les faces étendues. Ceci démontre la présence de sites actifs à la surface des NPs et la possibilité d'avoir plusieurs modes de coordinations (pontant ou terminal) des substrats à la surface des NPs. Nous pouvons remarquer la présence d'une bande à 1926 cm^{-1} avant l'exposition des NPs sous CO (spectre en bleu). Ce pic pourrait correspondre à du CO provenant de la décarbonylation du THF.

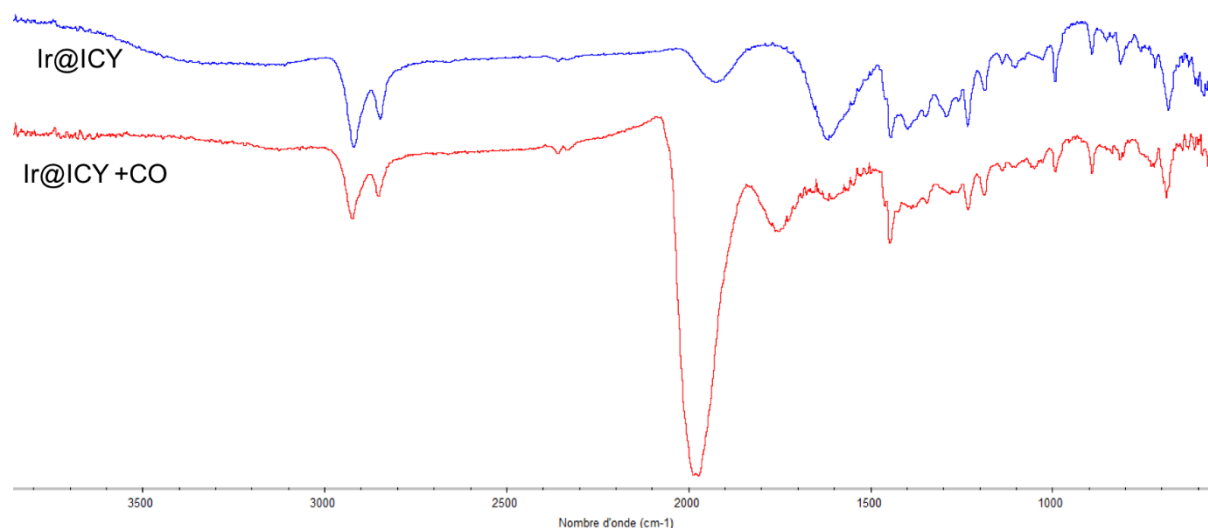


Figure 188 : Spectres IR en phase solide des NPs d'Ir@ICy(0.125 eq) avant et après les avoir exposées sous CO.

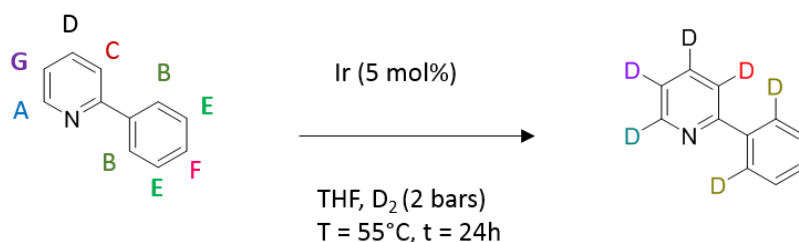
3-Echange H/D

3-1-Sur la 2-phenypyridine

Nous avons étudié par la suite la réactivité des NPs d'Ir@NHCs en échange H/D sur la 2-phenylpyridine. En changeant le nombre d'équivalent de ligands utilisé lors de la synthèse (entrée 1, entrée 2 et entrée 3 de la Figure 189) ou même en changeant le carbène ICy par IMes (entrée 5), nous observons des résultats similaires en échange H/D. Une réaction sélective a été observée sur la position G avec un pourcentage de deutération entre 77 et 87%. Un échange H/D entre 20 et 39% en positions C et D a également été obtenu avec un faible échange sur la position A entre 15% et 19% (lorsque les NPs n'ont pas été exposées à l'air). Un exemple de spectre est représenté sur la Figure 190 et la Figure 191. L'incorporation de deutérium est

vérifiée par GC-MS (voir annexes). Nous pouvons en déduire qu'il n'y a pas d'effet de ligand significatif sur la réactivité de ces NPs dans cette réaction.

De plus, avec 0.05 équivalents d'ICy, nous avons probablement déjà saturé la surface des NPs vu que nous obtenons la même réactivité qu'avec 0.25 équivalents d'ICy. Lorsque les NPs ont été exposées à l'air avant la réaction, nous observons une augmentation de la réactivité sur les positions A (41%) et B (15%) (entrée 4). Ceci démontre que le passage des NPs à l'air favoriserait la coordination des NPs sur l'azote de la phénylpyridine et pourrait être expliqué par la présence d'une surface appauvrie en électrons (présence d'Ir (I) ou Ir (III)) qui peut plus facilement se lier au doublet de l'azote. La sélectivité de la réaction sur la position G est différente de celle obtenue avec les NPs de Ni ou de Ru^{8,9} qui favorisent la deutération en position A voisine de l'azote. Ce résultat met donc en évidence une réactivité différente avec les NPs d'Ir impliquant probablement d'autres interactions que la coordination des atomes métalliques avec l'azote. Outre la sélectivité différente, les autres avantages d'utiliser ces NPs pour les réactions d'échange H/D sont l'absence de produits provenant de la réduction des cycles aromatiques (voir Figure 190) et la possibilité de les manipuler sous air. Nous avons continué notre étude avec les NPs d'Ir@ICy (0.125 eq) qui ont présenté les meilleurs résultats.



		Incorporation de deutérium (%)					
		Equivalent	A	G	D et C	B	E et F
	NPs	de NHCs	(alpha)	(méta)	(para)	(gamma)	
Entrée 1	Ir@ICy	0.05	19	77	36	0	0
Entrée 2	Ir@ICy	0.125	18	81	38	0	0
Entrée 3	Ir@ICy	0.25	16	71	39	1	0
Entrée 4	Ir@ICy*	0.125	41	87	20	15	0
Entrée 5	Ir@Mes	0.125	15	81	36	4	0

Figure 189 : Résultats catalytiques obtenus sur la 2-phénylpyridine après réaction sous 2 bars de D₂ durant 24 h à 55°C avec les NPs d'Ir, *Passage des NPs à l'air avant la réaction.

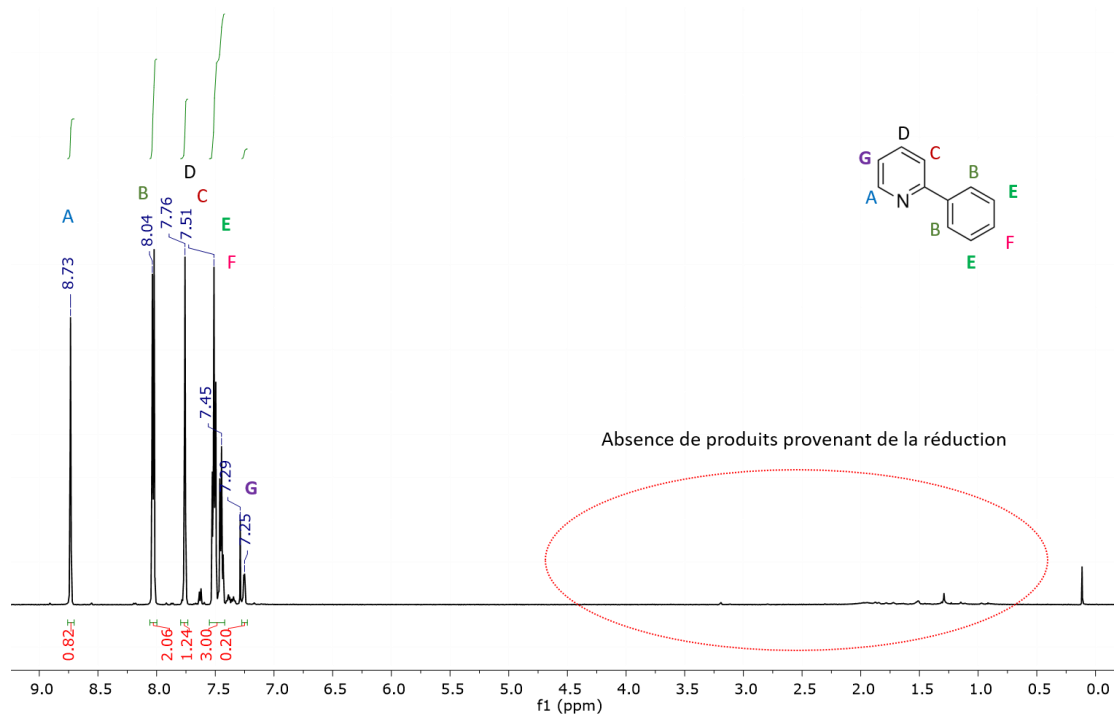


Figure 190 : Spectre RMN ^1H de la 2-phénylpyridine après réaction sous 2 bars de D_2 à 55°C pendant 24 h avec les NPs d'Ir@ICy (0.125eq).

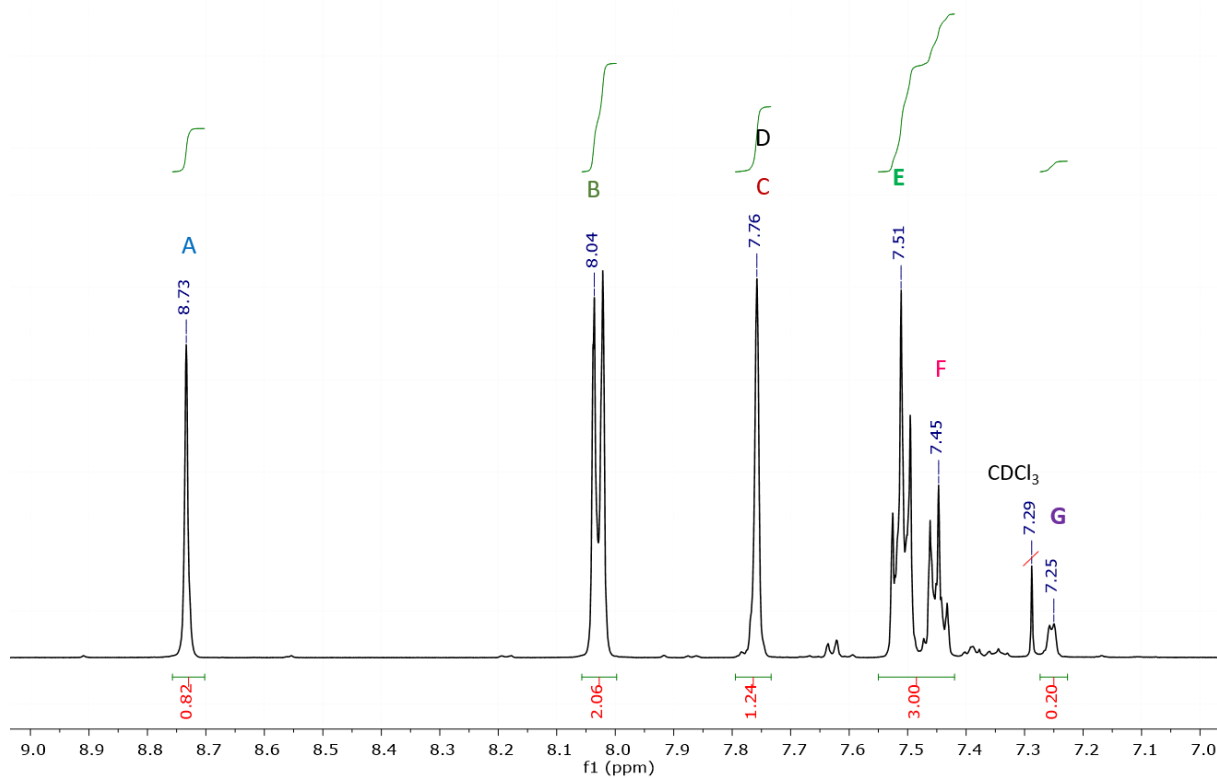


Figure 191 : Spectre RMN ^1H (de 7 à 9 ppm) de la 2-phénylpyridine après réaction sous 2 bars de D_2 à 55°C pendant 24 h avec les NPs d'Ir@ICy (0.125eq).

En complément de cette étude, la morphologie des NPs d'Ir@ICy (0.125eq) a été caractérisée par MET après catalyse (Figure 192, image de droite). Des NPs monodispersées ont été mises en évidence avec une légère augmentation de la taille de 1.2 (0.4) nm (avant catalyse) à 1.7 (0.6) nm (après catalyse). L'augmentation de la taille des nanoparticules résulte probablement d'un mécanisme de mûrissement en conditions réactionnelles. Ce résultat démontre néanmoins la stabilité de ces NPs. De plus, après précipitation au pentane et puis redispersion dans le THF, les NPs gardent la même morphologie (Figure 193). Nous pouvons les récupérer et les réutiliser probablement pour d'autres cycles catalytiques.

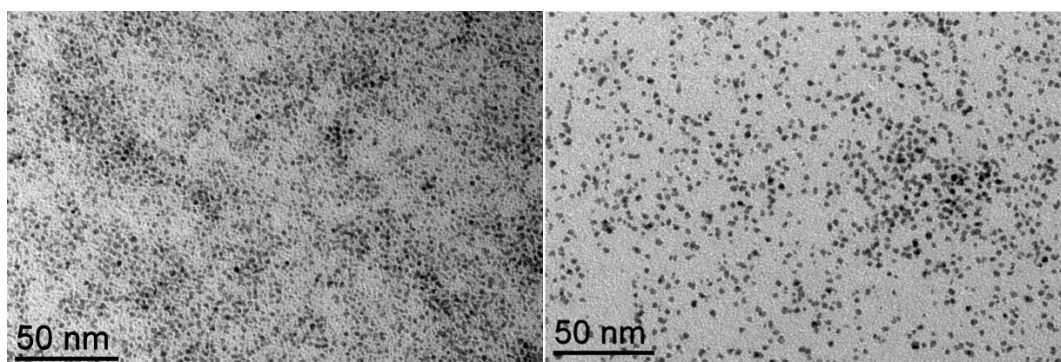


Figure 192 : Images MET des NPs d'Ir@ICy (0.125 eq) avant (gauche) et après catalyse (droite).

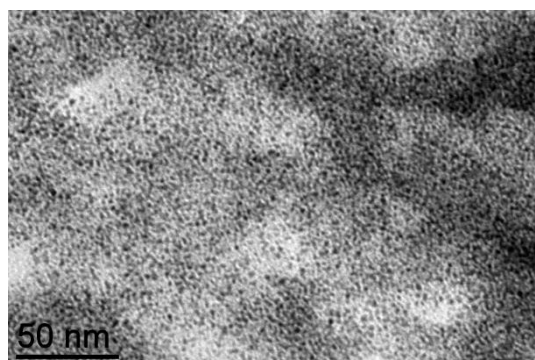
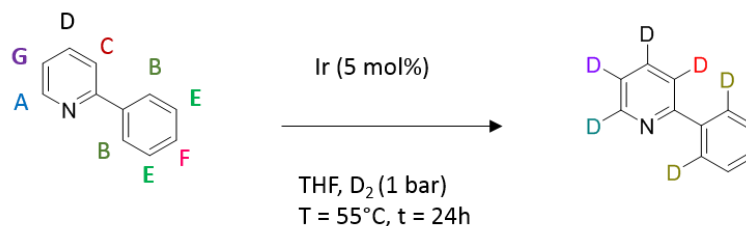


Figure 193 : Image MET des NPs d'Ir@ICy (0.125 eq) après précipitation au pentane et redispersion dans le THF.

Pour déterminer si la deutération obtenue était catalysée par les NPs ou par des complexes moléculaires, en collaboration avec Alberto Palazzolo du CEA, une expérience a été réalisée en présence du complexe $[\text{Ir}(\text{COD})_2\text{OMe}]_2$ (précurseur utilisé pour la synthèse des NPs). Une sélectivité sur la position B avec 95% de deutération a été obtenue (voir Tableau 27). Cependant lorsque la réaction est catalysée par les NPs d'Ir@NHCs, la sélectivité en positions G, C et D est favorisée. Il est donc probable qu'il existe deux mécanismes différents selon les catalyseurs. Dans le cas d'un catalyseur moléculaire, nous avons une coordination de l'azote et échange H/D sur la position B, alors que sur une nanoparticule dont la surface est encombrée par les

ligands, la réaction est limitée par les interactions stériques et c'est donc la position G qui devient la plus accessible.



Catalyseurs	%D en position A	%D en position C et D	%D en position B	%D en position G
NPs d'Ir	18	38	0	81
[Ir(COD) ₂ OMe] ₂	25	20	95	29

Tableau 27 : Résultats catalytiques sur la 2-phénylpyridine avec différents catalyseurs d'Ir.

Afin de mettre en évidence la présence nécessaire des NPs dans ces réactions sur la 2-phénylpyridine, nous avons filtré les NPs sur alumine après 5 h de réaction sous 2 bars de D₂ (entrée 1, Tableau 28) et nous avons remis le mélange réactionnel sous D₂ pendant 19 h (entrée 2). Nous remarquons l'absence de deutération supplémentaire sur les positions G (39%) et A (12%) après filtration des NPs et une légère augmentation de l'échange sur les positions C et D (de 15% à 25%). La réactivité du système est donc bien liée à la présence des NPs.

	Temps (h)	%D en position A	%D en position C et D	%D en position B	%D en position G
Entrée 1	5	12	15	0	39
Entrée 2	5 + 19	12	25	0	39

Tableau 28 : Résultats catalytiques sur la 2-phénylpyridine avant (entrée 1) et après filtration des NPs sur alumine (entrée 2).

3-2-Sur d'autres substrats

Par la suite, nous avons étudié la réactivité des NPs d'Ir@ICy sur d'autres substrats azotés : la pyridine et la bipyridine. Nous avons réalisé des réactions catalytiques dans les mêmes conditions que précédemment (2 bars de D₂, à 55°C, pendant 24 h). Une sélectivité en position méta de l'azote a également été obtenue sur la bipyridine avec 83% d'incorporation de

deutérium (voir Figure 194). En position ortho et en position para, des pourcentages de deutération de 18% et 46.5% ont été observés respectivement.

Cependant lorsque la réaction est réalisée sur la pyridine, la sélectivité de l'échange H/D en position ortho est favorisée avec une deutération complète de la position A (voir Figure 195). Les positions B et C ont été également deutérées dans une proportion moindre. Il n'était donc pas évident de déterminer le pourcentage de deutération exacte par RMN ^1H , sans étalon externe. Par contre, en GC-MS, on a déterminé une incorporation de 3.3 deutériums par molécule de substrat. On peut voir dans le Tableau 29, une incorporation de 1, 2, 3, 4 et 5 atomes de deutérium avec des pourcentages de 4.5, 15, 35, 28.9 et 14.6% respectivement. Nous avons donc obtenu une deutération sélective de la position méta de la bipyridine et de la 2-phénylpyridine contrairement à la pyridine sur laquelle la deutération de la position ortho est favorisée. L'encombrement stérique du substrat pourrait jouer un rôle sur la sélectivité de la deutération

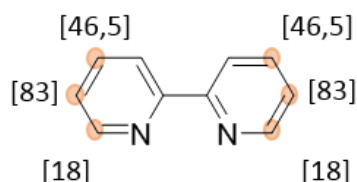


Figure 194 : Résultats catalytiques sur la bipyridine.

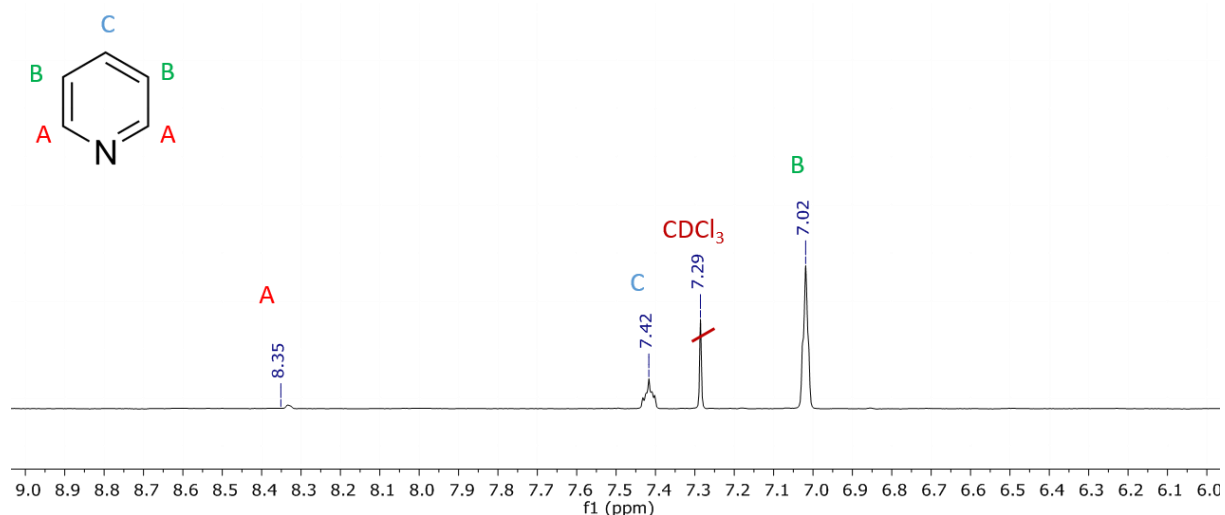


Figure 195 : Spectre RMN ^1H de la pyridine après réaction sous 2 bars de D_2 à 55°C pendant 24 h.

Produit deutéré obtenu	m/z	Incorporation de deutérium (%)
1D	80	4.5
2D	81	15
3D	82	35
4D	83	28.9
5D	84	14.6

Tableau 29 : Incorporation de deutérium déterminé par MS après réaction de la pyridine sous 2 bars de D₂ à 55°C pendant 24 h.

Afin de déterminer si la présence d'un hétéroatome est nécessaire pour ces réactions d'échange H/D avec les NPs d'Ir@ICy, nous avons exploré leur réactivité sur l'éthylbenzène. La réduction et la deutération du substrat ont été déterminées par MS. La masse moléculaire de l'éthylbenzène étant de 106 g/mol, nous obtenons probablement sa réduction totale en éthylcyclohexane (voir Figure 196). La deutération est mise en évidence par l'apparition de pics correspondants à +14, +15, +16 et +18 par rapport à la masse moléculaire de l'éthylbenzène.

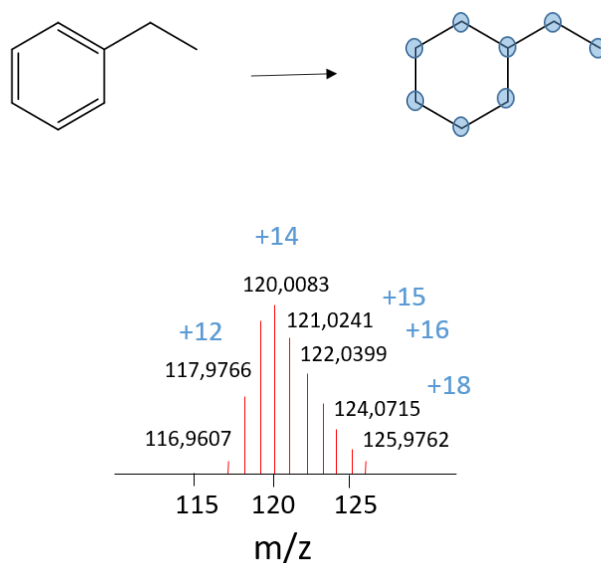


Figure 196 : Spectre MS de l'éthylbenzène après réaction catalytique sous 2 bars de D₂ pendant 42 h avec les NPs d'Ir@ICy.

3-3-Extension de la réaction à des anilines

Par la suite, nous nous sommes intéressés au marquage des anilines. En effet, il n'existe pas beaucoup d'exemples décrivant la deutération des anilines d'une manière simple et directe avec de bons rendements. L'un des meilleurs résultats de marquage des anilines avec du deutérium a été décrit par Lautens *et al.* à l'aide d'acides forts (HCl à 180°C dans D₂O).¹⁰

Plus tard, un marquage non sélectif d'anilines a été décrit par Jung *et al.* obtenu en présence de TFA en grand excès et CF₃COOD à des températures de 110°C.¹¹ Récemment, Bagley *et al.* ont mis en évidence une deutération non sélective d'anilines dans D₂O à 190°C avec des incorporations de deutérium entre 14 et 25% sur toutes les positions.¹² Cependant, ces méthodes utilisent des conditions dures. Schou *et al.* ont étudié l'effet de synergie d'un catalyseur hétérogène de rhodium avec le catalyseur homogène de Crabtree dans des réactions d'échange H/D sous D₂ pendant 4 h à TA. Un pourcentage de 36% d'incorporation de deutérium en position ortho d'anilines simples a été obtenu alors qu'un pourcentage de 25% a été obtenu en utilisant uniquement le catalyseur de Rh.¹³ Bien qu'il existe déjà quelques exemples publiés comme décrit ci-dessus, il n'existe toujours pas de méthodes simples pour la tritiation d'anilines complexes. Ce travail a été réalisé en collaboration avec une équipe de Sanofi en Allemagne qui souhaite étudier la tritiation d'anilines dans le futur. Les réactions catalytiques sur les anilines ont été réalisées en collaboration avec Mégane Valéro, doctorante à Sanofi. Les réactions ont été réalisées à 55°C dans le THF sous 1 bar de D₂ pendant 3 h dans des multi réacteurs. Il est important de noter que les NPs ont été manipulés à l'air. Nous avons observé de bons rendements d'incorporation de deutérium entre 55 et 99% pour des anilines simples (Figure 197, composés 1-4). Les groupes fonctionnels attracteurs d'électrons (Figure 197, composés 1,3 et 4) ou donneurs d'électrons (Figure 197, composé 2) ne semblent pas avoir une influence significative sur les résultats de la réaction. Nous avons plutôt identifié les interactions stériques comme étant le principal moteur de ces réactions. Par exemple, nous n'avons trouvé aucun échange en position alpha (Figure 197, composés 3 et 4) des groupes CF₃. Pour les naphthalènes 5-8 (Figure 197), nous avons observé des pourcentages de deutération différents pour les positions 2 et 8. Il est intéressant de noter que les liaisons C(sp²)-H sont significativement plus réactives que les liaisons C(sp³)-H comme nous pouvons le voir en comparant les résultats de deutération des 1-amino-naphthalènes 5 et 7 (Figure 197).

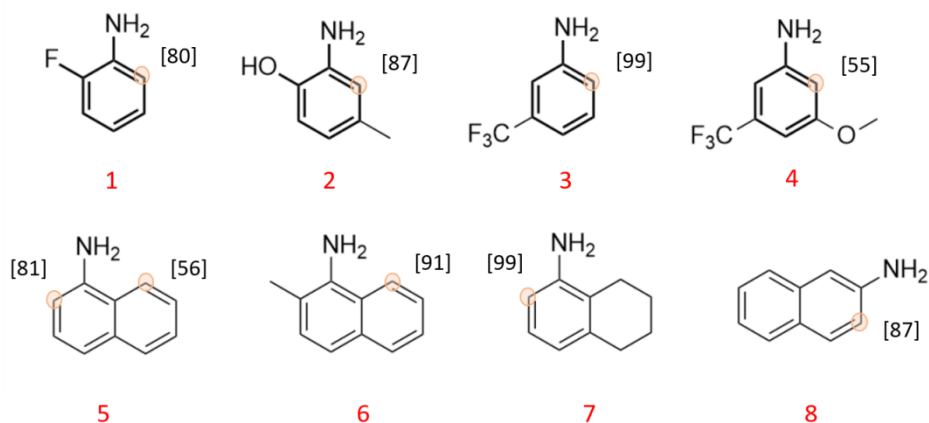


Figure 197 : Echange H/D catalysé par les NPs d'Ir@ICy sur une variété d'anilines.

Nous avons observé pour une autre série d'anilines 9-15 que les conditions pouvaient être optimisées. Les réactions ont été réalisées en présence de D₂O comme co-solvant et à des températures plus élevées (80°C). Une incorporation de deutérium régiosélective plus élevée a été obtenue dans le mélange THF/D₂O 1:1. Cependant, dans le cas des N-hétérocycles, une deutération faible en position ortho de l'azote a été observée (composé 9). Nous avons également observé un faible marquage en position méta de la fonction aniline pour les composés 11, 12 et 14. Nous avons remarqué que des groupements sulfonates n'empoisonnaient pas l'activité du catalyseur (composés 11, 13 et 15). La réaction est également tolérante à la présence d'halogènes dans la molécule (composé 10 et 11).

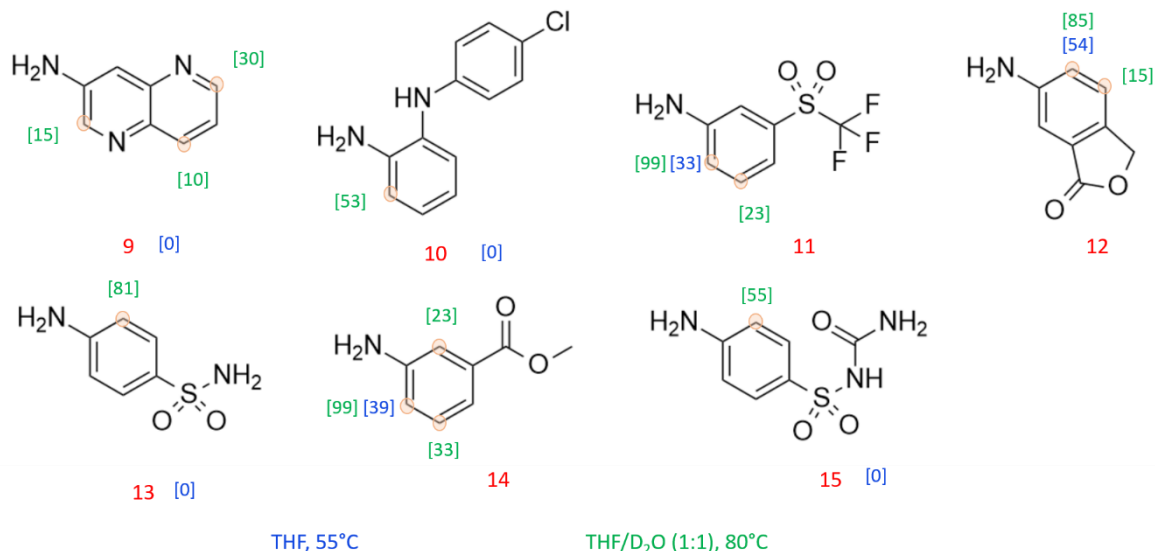


Figure 198 : Echange H/D catalysé par les NPs d'Ir@ICy sur une variété d'anilines dans différentes conditions opératoires.

4-Détermination de la source de deutérium

Diverses expériences ont été réalisées dans le but de déterminer le rôle exact du D_2O et du D_2 et donc la réelle source de deutérium dans ces réactions. La première consistait à placer une solution de NPs d'Ir@ICy (dans du THF contenant environ 1% d'eau résiduelle) dans un tube RMN sous une atmosphère de D_2 (5 bars) et à suivre la réaction par RMN 2H à différents temps (30 min, 4h 30 min et 6h 30 min). Dans un premier temps, nous ne voyons que les signaux correspondant à l'abondance isotopique naturelle du THF (Figure 199) mais rapidement nous observons l'apparition rapide de signaux correspondant au D_2O ainsi qu'au D_2 dissous. Nous avons remarqué la deutération plus rapide de l'eau résiduelle contenue dans le THF que du THF lui-même (voir Figure 200). Cette expérience démontre donc l'échange H/D rapide entre la phase gazeuse D_2 et l'eau et par conséquent entre H_2 et D_2O .

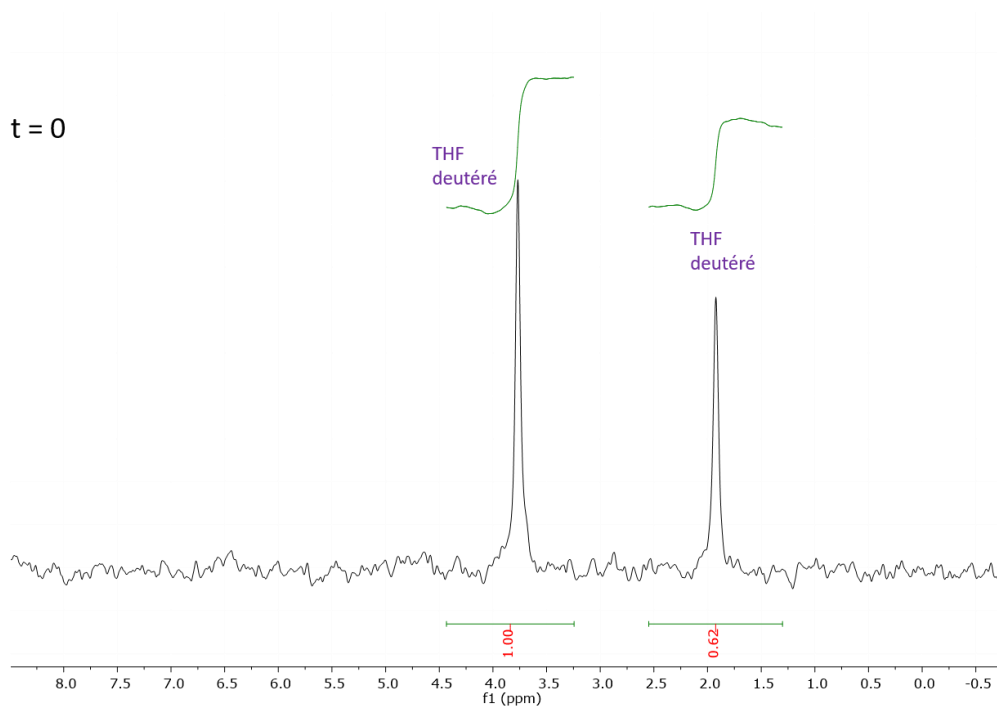


Figure 199 : Spectres RMN 2H d'une solution de THF.

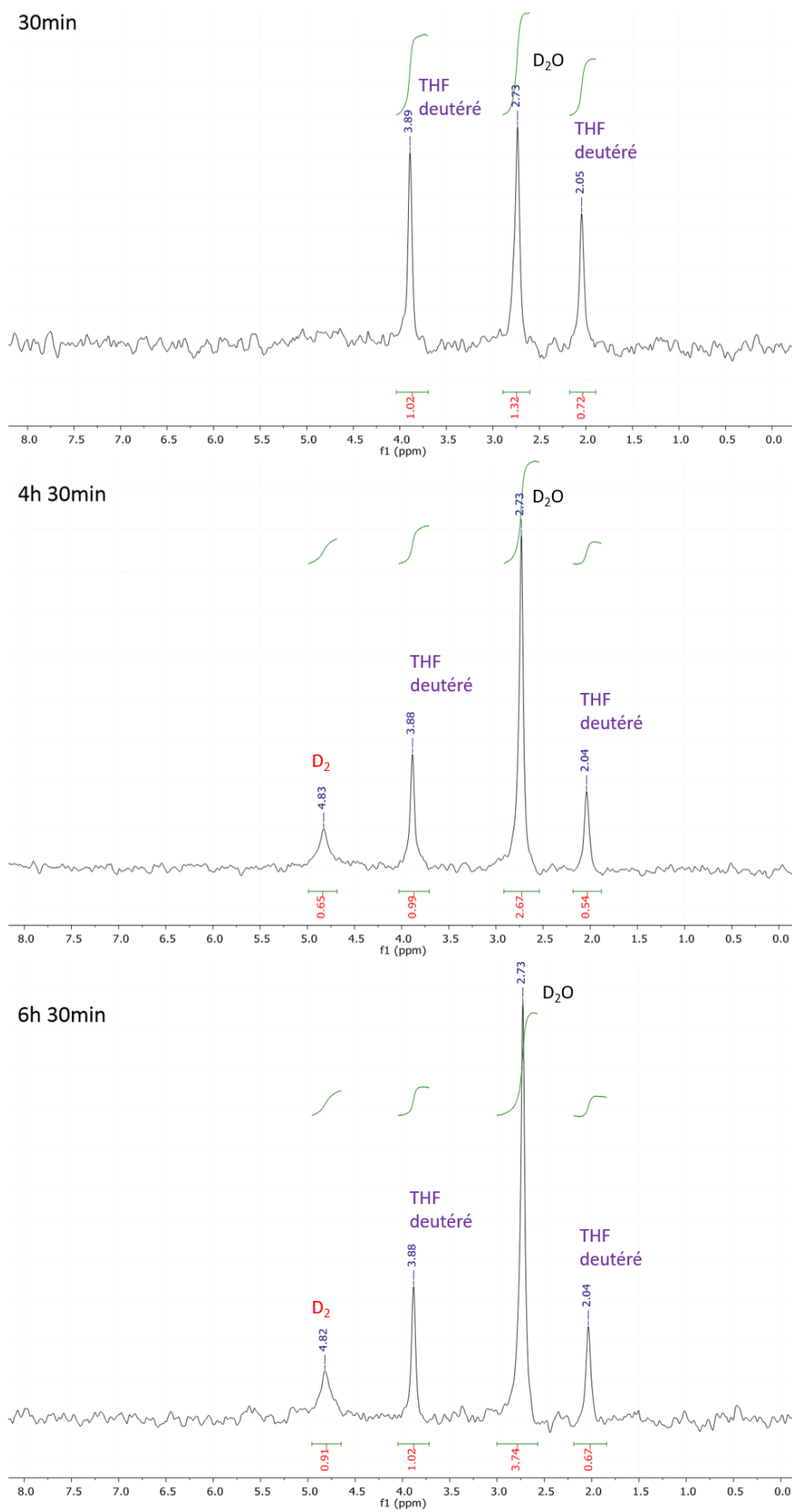


Figure 200 : Spectres RMN ^2H d'une solution de THF contenant des NPs d'Ir@ICy en fonction du temps (30 min, 4h 30 min et 6h 30 min).

Sur la Figure 201, est présentée une série d'expériences visant à deutérer le substrat 4. Elles sont réalisées dans les mêmes conditions (3 h, 1 bar de gaz s'il y en a). Si la réaction est réalisée dans le THF sous D_2 et en absence de D_2O à $55^\circ C$, nous observons 55% d'échange sur la position ortho du groupement aniline alors que si la réaction est réalisée dans un mélange THF/ D_2O sans la présence de gaz, aucune deutération n'est observée. Ceci démontre la présence nécessaire du D_2 pour deutérer la molécule. Quand la réaction est effectuée dans le mélange D_2O/THF en présence de D_2 , un rendement de 99% est obtenu. Afin de comprendre ces résultats, deux expériences complémentaires ont été réalisées dans un mélange THF/ H_2O sous D_2 et dans un mélange THF/ D_2O sous H_2 qui ont donné respectivement 99 et 0% de conversion. En effet, l'échange H/D entre la phase gazeuse et l'eau (H_2O ou D_2O) est rapide (Figure 202). La teneur en deutérium de 1,5 ml d'eau lourde est de 0,08 moles, celle de 20 ml de gaz de D_2 , est de $7,33 \cdot 10^{-4}$ moles. Ainsi, concernant la réaction réalisée sous D_2 et en présence de H_2O , tout le deutérium est piégé dans l'eau alors que lorsque le D_2O est présent, il sert de réservoir pour produire du D_2 en phase gazeuse. Par conséquent, le système catalytique nécessite soit la présence de D_2 dans le THF (puisque l'échange H/D avec le THF est très lent), soit dans le D_2O sous une atmosphère de H_2 ou D_2 puisque D_2O agit comme un réservoir de deutérium. Il est intéressant de noter que la réaction catalytique peut avoir lieu sans la présence de D_2 mais en présence de H_2 dans des mélanges D_2O/THF . Et il est probable qu'elle puisse être étendue à d'autres mélanges de solvants organiques, en présence de D_2O .

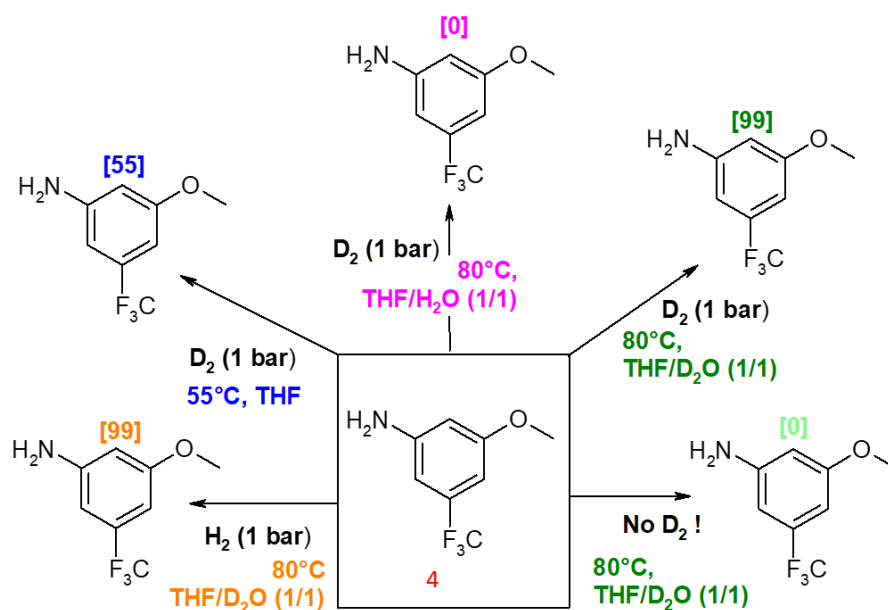


Figure 201 : Détermination de la source de deutérium par la variation des conditions opératoires.

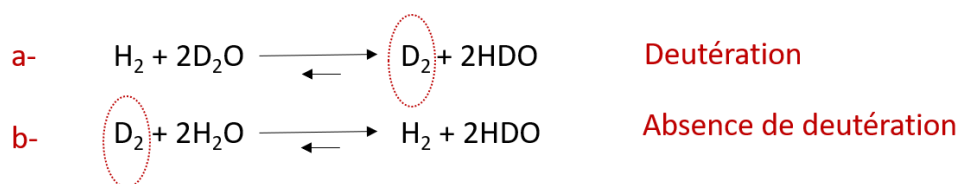


Figure 202 : Réactions secondaires impliquées lorsque la réaction est réalisée dans D₂O en présence de H₂ (a) ou dans H₂O en présence de D₂ (b).

5-Conclusion

Dans ce chapitre, nous nous sommes intéressés à la synthèse de NPs d'Ir@NHCs et à leur réactivité en échange H/D sur des substrats divers. Des NPs monodisperses de taille contrôlée ont été obtenues. Ces NPs présentent une réactivité très intéressante en échange H/D et une sélectivité unique qui permet de deutérer la 2-phénylpyridine sur des positions différentes (position méta de l'azote) de celles deutérées avec les NPs de Ni ou de Ru (position ortho de l'azote). Des expériences supplémentaires ont permis de caractériser les NPs comme étant les espèces actives pour les réactions d'échange. Une extension de la réactivité a été réalisée sur des anilines avec de bons à excellents rendements. L'absence de produits réduits lors des réactions catalytiques met en évidence le potentiel de ces catalyseurs pour l'échange H/D de substrats aromatiques. Il serait intéressant de transposer les résultats obtenus en catalyse hétérogène par la synthèse de NPs d'Ir supportées.¹⁴

Références

1. Ott, L. S., Cline, M. L., Deetlefs, M., Seddon, K. R. & Finke, R. G. Nanoclusters in Ionic Liquids: Evidence for *N*-Heterocyclic Carbene Formation from Imidazolium-Based Ionic Liquids Detected by ²H NMR. *Journal of the American Chemical Society***127**, 5758–5759 (2005).
2. Scholten, J. D., Ebeling, G. & Dupont, J. On the involvement of NHC carbenes in catalytic reactions by iridium complexes, nanoparticle and bulk metal dispersed in imidazolium ionic liquids. *Dalton Transactions* 5554 (2007). doi:10.1039/b707888a
3. Atzrodt, J., Derdau, V., Kerr, W. J. & Reid, M. C–H Functionalisation for Hydrogen Isotope Exchange. *Angewandte Chemie International Edition***57**, 3022–3047 (2018).
4. Hesk, D., Das, P. R. & Evans, B. Deuteration of acetanilides and other substituted aromatics using [Ir(COD)(Cy3P)(Py)]PF₆ as catalyst. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals***36**, 497–502 (1995).
5. Atzrodt, J. *et al.* Expanded applicability of iridium(I) NHC/phosphine catalysts in hydrogen isotope exchange processes with pharmaceutically-relevant heterocycles. *Tetrahedron***71**, 1924–1929 (2015).
6. Cano, I. *et al.* Enantioselective hydrogenation of ketones by iridium nanoparticles ligated with chiral secondary phosphine oxides. *Catalysis Science & Technology***6**, 3758–3766 (2016).
7. Rühling, A. *et al.* Modular Bidentate Hybrid NHC-Thioether Ligands for the Stabilization of Palladium Nanoparticles in Various Solvents. *Angewandte Chemie International Edition***55**, 5856–5860 (2016).
8. Pieters, G. *et al.* Regioselective and Stereospecific Deuteration of Bioactive Aza Compounds by the Use of Ruthenium Nanoparticles. *Angewandte Chemie International Edition***53**, 230–234 (2014).
9. Taglang, C. *et al.* Enantiospecific C–H Activation Using Ruthenium Nanocatalysts. *Angewandte Chemie International Edition***54**, 10474–10477 (2015).
10. Martins, A. & Lautens, M. A Simple, Cost-Effective Method for the Regioselective Deuteration of Anilines. *Organic Letters***10**, 4351–4353 (2008).

11. Giles, R., Lee, A., Jung, E., Kang, A. & Jung, K. W. Hydrogen–deuterium exchange of aromatic amines and amides using deuterated trifluoroacetic acid. *Tetrahedron Letters***56**, 747–749 (2015).
12. Bagley, M., Alnomisy, A. & Sharhan, H. Rapid Protium–Deuterium Exchange of 4-Aminopyridines in Neutral D₂O under Microwave Irradiation. *Synlett***27**, 2467–2472 (2016).
13. Schou, S. C. The effect of adding Crabtree's catalyst to rhodium black in direct hydrogen isotope exchange reactions. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals***52**, 376–381 (2009).
14. Rueping, M. *et al.* Size-Selective, Stabilizer-Free, Hydrogenolytic Synthesis of Iridium Nanoparticles Supported on Carbon Nanotubes. *Chemistry of Materials***23**, 2008–2010 (2011).

Conclusion et perspectives

Ce travail de thèse a consisté à synthétiser de nouvelles nanoparticules, stabilisées ou non par des ligands NHCs dans le but de les utiliser dans la deutération de molécules complexes et d'en varier la sélectivité. Ainsi les NPs de Ru sont de bons candidats pour catalyser l'échange H/D en position α des azotes. Le mécanisme de cette réaction est gouverné principalement par une coordination de l'azote sur la surface métallique des NPs avec la formation d'un intermédiaire metallacycle à 4, 5 ou 6 membres, comme cela a été étudié par Pieters et al.¹ Cependant, la réactivité des NPs de Ru en échange H/D dépend étroitement de la nature du substrat et les NPs peuvent réduire certains substrats aromatiques. Pour la phénylpyridine par exemple, les NPs de Ru@NHCs ont réduit totalement les cycles aromatiques lors des réactions d'échange H/D (à 55°C pendant 24 h) (Figure 203). Nous avons vu qu'en diminuant la température de réaction, nous pouvons minimiser la réduction des cycles aromatiques. En milieu aqueux, la phénylalanine est également complètement réduite avec les NPs de Ru (Figure 204).

Concernant les NPs bimétalliques de RuPt, nous avons la même sélectivité sur les positions α de l'azote (cas de la L-lysine par exemple, Figure 205) mais avec une diminution de la réactivité sur certaines positions. C'est le Ru qui est à l'origine de l'activation C-H dans ce cas vu que les NPs de Pt ne sont pas actives pour les réactions d'échange H/D. Le mécanisme est ici aussi gouverné par la coordination du substrat par l'atome d'azote sur la surface des NPs et par la coordination de l'acide carboxylique de façon plus marquée sur les atomes de Pt. Cette coordination de l'acide induit une diminution de la réactivité à proximité de ces groupements, expliquée par le principe de Sabatier qui suggère qu'une coordination trop forte entre le catalyseur et le substrat diminue la réactivité. Les NPs bimétalliques présentent cependant une réactivité encore plus importante en hydrogénation des cycles aromatiques que les NPs de Ru seules, probablement grâce à un effet de synergie entre le Ru et le Pt.

Quant aux NPs de Ni, nous obtenons essentiellement un échange en position A ou simultanément en position A et B de la 2-phénylpyridine (Figure 203). Ce type d'échange est également favorisé par la coordination de la phénylpyridine par l'atome d'azote à la surface des NPs. Cependant, d'autres interactions entrent en jeu vu que nous obtenons une deutération sélective de la position benzylique de l'éthylbenzène (Figure 206). La réactivité similaire des NPs de Ni en présence d'oxygène suggère que des espèces de Ni(II) pourraient être impliquées

dans le mécanisme de la réaction. Un clivage hétérolytique de la liaison C-H peut être envisagé comme déjà observé pour des NPs d' Au.² Dans l'eau, nous obtenons également la deutération sélective en position benzylique des acides aminés. Un mécanisme radicalaire est écarté dans ce cas vu l'obtention d'une deutération énantiospécifique (cas de la phénylalanine, Figure 204). Des interactions π avec le cycle aromatique peuvent donc entrer en jeu lors de ces réactions. Cependant, nous n'observons pas de deutération du cycle aromatique, ce qui suggère que l'orientation de ce cycle, lorsqu'il interagit avec la surface, n'est pas adéquate pour former l'intermédiaire réactionnel cyclique spécifique à l'activation C-H. De même, les NPs de Ni@NHCs ne réduisent pas les cycles aromatiques lors des réactions d'échange H/D.

Les NPs d'Ir@NHCs ont une réactivité totalement différente dans le cas de la phénylpyridine. Une sélectivité sur la position G a été observée, accompagnée d'une deutération partielle de la position C et D (Figure 203). Le mécanisme dans ce cas est donc gouverné par un type d'interaction « sigma bond coordination » ou un mécanisme de coordination π , qui dépend probablement de l'encombrement stérique et de la présence de l'atome d'azote. Une coordination par l'atome d'azote de la phénylpyridine est présente, mais n'est pas l'interaction principale dans ce cas. Il est important de noter l'absence de réduction des cycles aromatiques sur la 2-phénylpyridine avec les NPs d'Ir. La deutération favorisée en position α de la pyridine suggère que pour promouvoir la deutération en position méta, un encombrement stérique ou des effets électroniques spécifiques sont nécessaires (ce qui est le cas pour la phénylpyridine et la bipyridine). En ce qui concerne les anilines, on obtient généralement la deutération en position α des groupements anilines, ce qui suggère dans ce cas la formation d'un métallacycle comme intermédiaire réactionnel. Lorsque la réaction est réalisée sur l'éthylbenzène, nous obtenons la réduction du cycle aromatique et la deutération non sélective de toutes les positions (Figure 206), ce qui met en évidence l'importance de l'atome d'azote pour la sélectivité des réactions d'échange H/D avec les NPs d'Ir@NHCs.

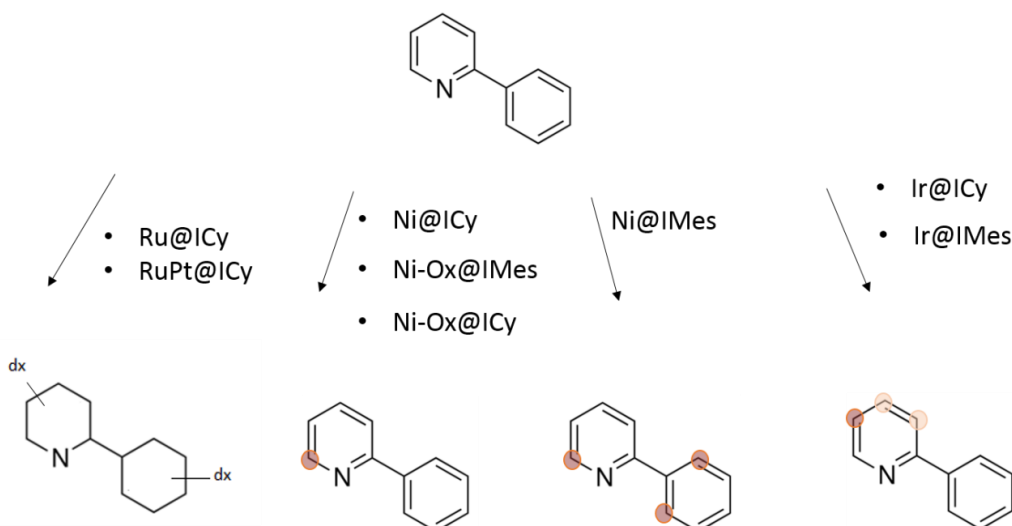


Figure 203 : Comparaison de la réactivité des différents catalyseurs en échange H/D sur la 2-phénylpyridine

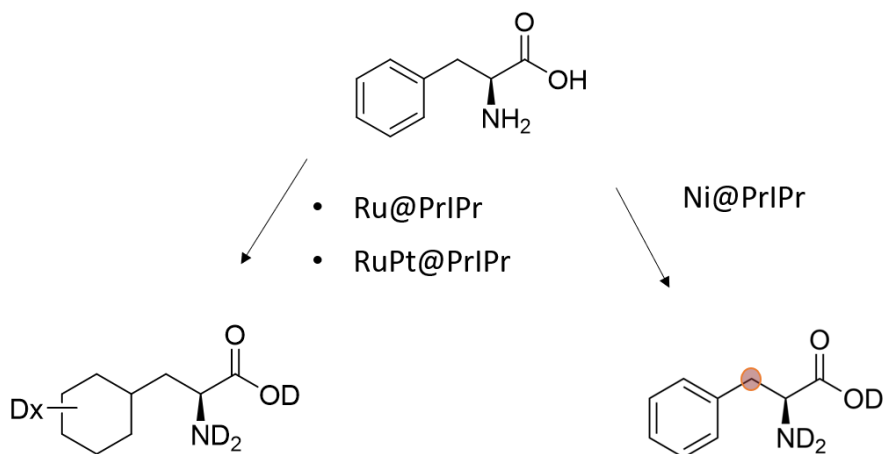


Figure 204 : Comparaison de la réactivité des différents catalyseurs en échange H/D sur la L-phénylalanine

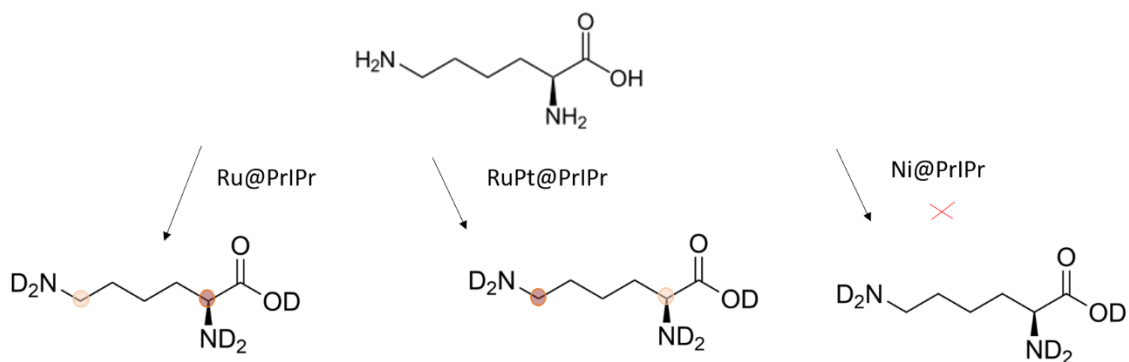


Figure 205 : Comparaison de la réactivité des différents catalyseurs en échange H/D sur la L-lysine

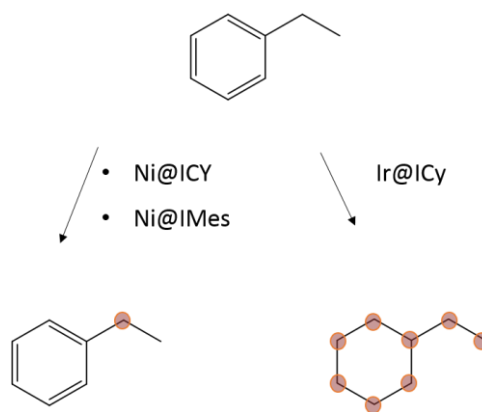


Figure 206 : Comparaison de la réactivité des différents catalyseurs en échange H/D sur l'éthylbenzène

Pour résumer, nous avons mis en évidence l'importance du choix du métal pour contrôler la réactivité et la sélectivité des réactions de deutération. En effet, différents mécanismes réactionnels peuvent entrer en jeu selon la nature du métal (Ru, Ir, Ni, ...). De plus, nous pouvons moduler la réactivité des NPs en échange H/D par le choix du ligand. Nous avons vu qu'en changeant de ligand pour les NPs de Ni@NHCs, nous pouvons favoriser la deutération en position A de la phenylpyridine en utilisant les ligands ICy, ou augmenter la réactivité et favoriser la deutération en position A et B en utilisant l'IMes. Par ailleurs, le degré d'oxydation du métal à la surface des NPs peut servir comme un outil de contrôle de la sélectivité des NPs de Ni@NHCs.

Ces résultats montrent l'importance de la nature de la surface des nanoparticules (composition métallique, oxydation relative, nature du ligand) et ouvrent un vaste champ d'options supplémentaires à explorer pour des études futures. D'abord, il serait intéressant d'étudier la réactivité de NPs de natures métalliques différentes. Il existe plusieurs métaux qui catalysent efficacement les réactions d'échange H/D en catalyse homogène ou hétérogène. On cite par exemple le Pd. Le Pd/C catalyse efficacement les réactions d'échange H/D. Cependant, le Pd/C n'est pas sélectif pour la deutération des pyridines par exemple³. La sélectivité de NPs de Pd pour la deutération de pyridines en position α de l'azote a été décrite par Sullivan *et al.*⁴ Il serait intéressant d'explorer leur réactivité sur d'autres substrats. De plus, la réactivité du Pd/C sur des acides aminés a mis en évidence une sélectivité des positions benzyliques des cycles aromatiques.⁵ Il serait également intéressant d'évaluer la réactivité des NPs de Pd@NHCs sur ce type de substrats et voir si nous pouvons moduler la sélectivité des NPs en modifiant les groupements fonctionnels des NHCs. De plus il serait intéressant d'étendre la réaction sur une variété de substrats et molécules plus complexes comme les médicaments.

Nous avons vu que les complexes moléculaires et les NPs pouvaient avoir des réactivités/sélectivités différentes. Par exemple, pour l'Ir, les complexes favorisent généralement la deutération des positions ortho des groupements directeurs, alors que les NPs favorisent la position méta de l'azote dans le cas de la phénylpyridine. Nous serons donc intéressés de comparer la réactivité de NPs d'autres métaux comme le Rh dont les complexes moléculaires ont montré de bons résultats en échange H/D.⁶ En catalyse hétérogène, le Rh/C a également deutéré efficacement des pyridines.⁷

De plus, un avantage des NPs par rapports aux complexes organométalliques est la possibilité de former des alliages, et nous avons vu que les alliages pouvaient présenter des propriétés différentes par rapport aux monométalliques. Il serait donc avantageux de tirer profit des effets de synergie entre différents métaux, comme le RuFe et d'étudier leur réactivité catalytique en activation C-H. Pour l'hydrogénation du styrène, les NPs de RuFe ont démontré une sélectivité de la réaction envers l'éthylbenzène, alors qu'en utilisant des NPs de Ru la formation de l'éthylcyclohexane était favorisée.⁸ Ainsi, la réduction du cycle aromatique est défavorisée avec les NPs de RuFe. Nous prévoyons donc une sélectivité de la réaction d'échange H/D avec les NPs de RuFe sans la réduction des cycles aromatiques. Une autre possibilité est la synthèse de NPs de Ru-Sn qui ont également montré la sélectivité pour la formation de l'éthylbenzène dans l'hydrogénation du styrène.⁹

Il serait intéressant par la suite d'étudier les effets de ligands sur les différents systèmes catalytiques. Nous pouvons prévoir la possibilité de moduler la réactivité des NPs en changeant les groupements fonctionnels (groupement donneur ou accepteur) des NHCs par exemple. Des groupements donneurs pourraient renforcer l'activité catalytique des NPs et les groupements accepteurs au contraire la diminuer. En effet, pour les mécanismes passant par une interaction entre le métal et une liaison C-H, nous pouvons imaginer une rétrodonation plus importante causée par des effets donneurs plus importants du ligand, ce qui faciliterait l'activation de la liaison C-H.

Contrôler la réactivité des catalyseurs dans des réactions d'échange H/D en évitant la réduction de cycles aromatiques est d'un grand intérêt notamment pour les réactions en flux continu pendant lesquels on obtient souvent la réduction des cycles aromatiques des substrats. Il serait donc avantageux de transposer les bons rendements d'échange H/D obtenus avec les NPs de Ni et d'Ir en catalyse hétérogène. Il faudrait donc synthétiser des NPs de Ni et d'Ir supportées qui

soient actives en échange H/D, et ayant les mêmes propriétés catalytiques que celles obtenues avec les NPs de Ni@NHCs et d'Ir@NHCs. D'abord il faudrait optimiser la synthèse de NPs de Ni/C qui n'ont pas démontré une activité catalytique jusqu'à présent. La raison pouvant être dû soit à la présence du support qui peut diminuer la réactivité des NPs, soit à l'absence des NHCs qui pourrait au contraire augmenter leur réactivité. Il serait donc intéressant d'ajouter des NHCs par exemple ou de varier le temps et/ou la température de la réaction afin de réduire la taille des NPs et d'augmenter leur surface spécifique. Pour l'Ir, il faudrait synthétiser des NPs d'Ir/C et évaluer leur réactivité.

Enfin, la deutération sélective de molécules complexes comme les polypeptides, phospholipides et les protéines est à prévoir. En effet ces molécules complexes sont souvent difficiles à deutérer à cause de leur encombrement stérique, ce qui défavorise l'accessibilité du catalyseur à des positions spécifiques de la molécule. De plus, il existe en général des groupements fonctionnels différents dans leurs structures, ce qui pourrait être à l'origine de réactions variées en compétition. De même, la deutération sélective des médicaments sur des positions spécifiques est d'un grand intérêt. Nous pourrions envisager la diminution de la toxicité de certains médicaments par deutération comme observé par ailleurs.

Références

1. Taglang, C. *et al.* Enantiospecific C-H Activation Using Ruthenium Nanocatalysts. *Angewandte Chemie International Edition* **54**, 10474–10477 (2015).
2. Boronat, M. *et al.* Partially oxidized gold nanoparticles: A catalytic base-free system for the aerobic homocoupling of alkynes. *Journal of Catalysis* **315**, 6–14 (2014).
3. Derdau, V., Atzrodt, J., Zimmermann, J., Kroll, C. & Brückner, F. Hydrogen-Deuterium Exchange Reactions of Aromatic Compounds and Heterocycles by NaBD₄-Activated Rhodium, Platinum and Palladium Catalysts. *Chemistry - A European Journal* **15**, 10397–10404 (2009).
4. Sullivan, J. A., Flanagan, K. A. & Hain, H. Selective H–D exchange catalysed by aqueous phase and immobilised Pd nanoparticles. *Catalysis Today* **139**, 154–160 (2008).
5. Kurita, T. *et al.* Efficient and Convenient Heterogeneous Palladium-Catalyzed Regioselective Deuteration at the Benzylic Position. *Chemistry - A European Journal* **14**, 664–673 (2008).
6. Chen, S., Song, G. & Li, X. Chelation-assisted rhodium hydride-catalyzed regioselective H/D exchange in arenes. *Tetrahedron Letters* **49**, 6929–6932 (2008).
7. Alexakis, E., Jones, J. R. & Lockley, W. J. S. One-step exchange-labelling of pyridines and other N-heteroaromatics using deuterium gas: catalysis by heterogeneous rhodium and ruthenium catalysts. *Tetrahedron Letters* **47**, 5025–5028 (2006).
8. Kelsen, V., Meffre, A., Fazzini, P.-F., Lecante, P. & Chaudret, B. How to Modulate Catalytic Properties in Nanosystems: The Case of Iron-Ruthenium Nanoparticles. *ChemCatChem* **6**, 1714–1720 (2014).
9. Bonnefille, E. *et al.* Tin-decorated ruthenium nanoparticles: a way to tune selectivity in hydrogenation reaction. *Nanoscale* **6**, 9806–9816 (2014).

Partie expérimentale

1-Conditions générales et produits utilisés.....	233
1-1-Précurseurs métalliques	233
1-2-Ligands	233
1-3-Gaz.....	234
1-4-Substrats.....	234
1-5-Solvants	234
2-Protocoles expérimentaux	235
2-1-Synthèse de nanoparticules.....	235
2-1-1-Synthèses de NPs supportées sur noir de carbone.....	235
2-1-2-Synthèse des NPs hydrosolubles	235
2-1-3-Synthèse de NPs organosolubles.....	238
2-2-Conditions générales catalytiques	240
3-Techniques de caractérisation	240
3-1- Microscopies.....	240
3-2-ATG et ICP.....	241
3-3- DRX et WAXS	241
3-4-IR	241
3-5-RMN	241
3-6-GC-MS.....	242
3-7-VSM.....	242

3-8-XPS	242
4-Calculs théoriques réalisés par Romuald Poteau et Iker Ddel Rosal.....	240

1-Conditions générales et produits utilisés

Toutes les réactions de synthèse et de catalyse ont été réalisées sous atmosphère d'argon en utilisant des techniques de rampe à vide, de boîtes à gants, des Schlenk et des bouteilles de Fisher-Porter.

1-1-Précurseurs métalliques

Nom	Formule	Fournisseur	Mw (g.mol ⁻¹)
(1,5-Cyclooctadiène) (1,3,5-cyclooctatriène) ruthénium	Ru(COD)(COT)	Nanomeps Toulouse	313,4
tris(norbornene) Platine (0)	Pt(NBE) ₃	Nanomeps Toulouse	477,55
(1,5-Cyclooctadiène) diméthylplatine (II)	Pt(CH ₃) ₂ (COD)	STREM	333.33
Tris(dibenzylidèneacétone)diplatine (0)	Pt ₂ (dba) ₃	Sigma-Aldrich	1093
Bis(1,5-cyclooctadiène) nickel (0)	Ni(COD) ₂	Sigma-Aldrich	275.06
1,5-Cyclooctadiène (methoxy) iridium (I) dimer	[Ir(OMe)(1,5-COD)] ₂	Sigma-Aldrich	662.86

Tableau 30 : Précurseurs métalliques utilisés.

1-2-Ligands

Nom	Notation	Fournisseur	Mw (g.mol ⁻¹)
1,3-Bis(2,4,6-triméthylphényl)-1,3-dihydro-2 <i>H</i> -imidazol-2-ylidène	IMes	Sigma-Aldrich	304.43
1,3-Dicyclohexylimidazolium chloride	ICy	Sigma-Aldrich	268.83

Tableau 31 : Ligands utilisés pour la stabilisation des nanoparticules.

Les NHCs PrIPr ont été synthétisés par des post-doctorants (Juan Manuel Asensio Revert et Edwin Baquero) selon une procédure décrite dans la littérature.¹

1-3-Gaz

Gaz	Fournisseur
CO	Air liquide
D ₂	Air liquide
¹³ CO	Eurisotop

Tableau 32 : Gaz utilisés.

1-4-Substrats

Substrats	Formule chimique	Fournisseur	Mw (g.mol ⁻¹)
L-lysine	C ₆ H ₁₄ N ₂ O ₂	Sigma-Aldrich	146.19
L-phénylalanine	C ₉ H ₁₁ NO ₂	Sigma-Aldrich	165.19
L-phénylalanine-boc	C ₁₄ H ₁₉ NO ₄	Sigma-Aldrich	265.3
L-tyrosine	C ₉ H ₁₁ NO ₃	Sigma-Aldrich	181.19
L-tryptophan	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂	Sigma-Aldrich	204.23
L-histidine	C ₆ H ₉ N ₃ O ₂	Sigma-Aldrich	155.15
Ethylbenzène	C ₆ H ₅ C ₂ H ₅	Acros Organics	106.17
1,10-Phénantroline	C ₁₂ H ₉ N ₂	Sigma-Aldrich	180.21
2-phenylpyridine	C ₁₁ H ₉ N	Sigma-Aldrich	155.2
Pyridine	C ₅ H ₆ N	Sigma-Aldrich	79.1
2,2'-Bipyridine	C ₁₀ H ₈ N ₂	Alfa Aesar	156.18

Tableau 33 : Substrats étudiés.

Le *tert*-butoxide de sodium a été acheté de Sigma-Aldrich.

1-5-Solvants

Les solvants ont été purifiés avant utilisation : THF, pentane et toluène ont été collectés d'un système de purification MBraun. Ils ont été dégazés par la suite par barbotage d'Ar à travers la solution.

Tous les composés commerciaux ont été utilisés sans purification supplémentaire.

2-Protocoles expérimentaux

2-1-Synthèse de nanoparticules

2-1-1-Synthèses de NPs supportées sur noir de carbone

- **NPs de Ru/C**

Le noir de carbone (200 mg) et le [Ru(COD)(COT)] (30 mg, 0.096 mmol) sont mis en suspension dans 30 mL de THF et mélangés à TA pendant 1 h dans une bouteille de Fisher-Porter de 250 mL. Par la suite, 3 bar de H₂ sont ajoutés au mélange réactionnel qui est maintenu sous agitation pendant 20 heures à TA. Ensuite, la pression de H₂ est évacuée et le solvant est évaporé sous vide. Le précipité noir résultant est lavé trois fois au pentane (50 mL) et séché sous vide. Les mesures ATG ont mis en évidence une teneur métallique de 9 wt%. Rendement: 168 mg, 73%.

- **NPs de RuPt/C**

Le noir de carbone (200 mg), le [Ru(COD)(COT)] (20 mg, 0.064 mmol, 0.5 equiv.) et le Pt₂dba₃ (36 mg, 0.033 mmol de Pt₂dba₃, 0.5 equiv. de Pt) sont mis en suspension dans 30 mL de THF et mélangés à TA pendant 1 h dans une bouteille de Fisher-Porter de 250 mL. Par la suite, 3 bar de H₂ sont ajoutés au mélange réactionnel qui est maintenu sous agitation pendant 20 heures à TA. Ensuite, la pression de H₂ est évacuée et le solvant est évaporé sous vide. Le précipité noir résultant est lavé au pentane (50 mL) et séché sous vide. Les mesures ATG ont mis en évidence une teneur métallique de 9 wt%. Rendement: 146.2 mg.

- **NPs de Ni/C**

Le noir de carbone (200 mg) et le [Ni(COD)₂] (30 mg, 0.11 mmol) sont mis en suspension dans 30 mL de THF et mélangés à TA pendant 1 h dans une bouteille de Fisher-Porter de 250 mL. Par la suite, 3 bars de H₂ sont ajoutés au mélange réactionnel qui est maintenu sous agitation pendant 5 heures à 70°C. Ensuite, la pression de H₂ est évacuée et le solvant est évaporé sous vide. Le précipité noir résultant est lavé au pentane (50 mL) et séché sous vide. Rendement: 171 mg.

2-1-2-Synthèse des NPs hydrosolubles

- **NPs de Ru@PrIPr**

Les NPs de Ru ont été synthétisées selon la procédure décrite dans la littérature²: les carbènes PrIPr (34,7 mg, 0,099 mmol, 0,25 équiv.) et le KOtBu (12,2 mg, 0,109 mmol) sont mis en

suspension dans 30 mL de THF et mélangés à TA pendant 20 h dans un Schlenk. La solution résultante (jaune-orange) est transférée sous atmosphère d'argon dans une bouteille de Fisher-Porter de 250 mL contenant une solution de [Ru(COD)(COT)] (125 mg, 0,395 mmol, 1 équivalent) dans 30 mL de THF (refroidie à environ -80 °C). Par la suite, 3 bar de H₂ sont ajoutés au mélange réactionnel qui est maintenu sous agitation pendant 20 heures à TA. Une solution noire est obtenue. Ensuite, la pression de H₂ restante est évacuée et le solvant est évaporé sous vide. Le précipité noir résultant est lavé au pentane (50 mL) et séché sous vide. Les mesures ATG ont mis en évidence une teneur en Ru de 53%. Rendement: 64 mg, 84%.

- **NPs de Pt@PrIPr**

Les précurseurs de carbènes PrIPr (68.8 mg, 0.196 mmol, 0.25 équiv.) et le KOtBu (24.2 mg, 0,216 mmol) sont mis en suspension dans 30 mL de THF et mélangés à TA pendant 20 h dans un Schlenk. La solution résultante (jaune-orange) est transférée sous atmosphère d'argon dans une bouteille de Fisher-Porter de 250 mL contenant une solution de [Pt(NBE)₃] (375 mg, 0.785 mmol, 1 équivalent) dans 30 mL de THF (refroidie à environ -80 °C). Par la suite, 3 bar de H₂ sont ajoutés au mélange réactionnel qui est maintenu sous agitation pendant 20 heures à TA. Une solution noire est obtenue. Ensuite, la pression de H₂ restante est évacuée et le solvant est évaporé sous vide. Le précipité noir résultant est lavé au pentane (50 mL) et séché sous vide. Les mesures ATG ont mis en évidence une teneur en Pt de 76 %. Rendement: 120 mg, 60%.

- **RuPt-nor**

Les précurseurs de carbènes PrIPr (28.11 mg, 0.08 mmol, 0.25 équiv.) et le KOtBu (9.87 mg, 0,088 mmol) sont mis en suspension dans 30 mL de THF et mélangés à TA pendant 20 h dans un Schlenk. La solution résultante (jaune-orange) est transférée sous atmosphère d'argon dans une bouteille de Fisher-Porter de 250 mL contenant une solution de [Ru(COD)(COT)] (50 mg, 0,16 mmol, 0.5 équiv.) et de [Pt(NBE)₃] (76.4 mg, 0.16 mmol, 0.5 équiv.) dans 30 mL de THF (refroidie à environ -80 °C). Par la suite, 3 bar de H₂ sont ajoutés au mélange réactionnel qui est maintenu sous agitation pendant 20 heures à TA. Une solution noire est obtenue. Ensuite, la pression de H₂ restante est évacuée et le solvant est évaporé sous vide. Le précipité noir résultant est lavé au pentane (50 mL) et séché sous vide. Les mesures ATG ont mis en évidence une teneur métallique de 72 %. Rendement: 50 mg, 78%.

- **RuPt-DMC**

Les précurseurs de carbènes PrIPr (28.11 mg, 0.08 mmol, 0.25 équiv.) et le KOtBu (9.87 mg, 0,088 mmol) sont mis en suspension dans 30 mL de THF et mélangés à TA pendant 20 h dans

un Schlenk. La solution résultante (jaune-orange) est transférée sous atmosphère d'argon dans une bouteille de Fisher-Porter de 250 mL contenant une solution de [Ru(COD)(COT)] (50 mg, 0,16 mmol, 0,5 équiv.) et de [Pt(CH₃)₂(COD)] (53,33 mg, 0,16 mmol, 0,5 équiv.) dans 30 mL de THF (refroidie à environ -80 °C). Par la suite, 3 bars de H₂ sont ajoutés au mélange réactionnel qui est maintenu sous agitation pendant 20 heures à TA. Une solution noire est obtenue. Ensuite, la pression de H₂ restante est évacuée et le solvant est évaporé sous vide. Le précipité noir résultant est lavé au pentane (50 mL) et séché sous vide. Les mesures ATG ont mis en évidence une teneur métallique de 68 %. Rendement: 50 mg, 81%.

- **RuPt-dba**

Les précurseurs de carbènes PrIPr (28,11 mg, 0,08 mmol, 0,25 équiv.) et le KOtBu (9,87 mg, 0,088 mmol) sont mis en suspension dans 30 mL de THF et mélangés à TA pendant 20 h dans un Schlenk. La solution résultante (jaune-orange) est transférée sous atmosphère d'argon dans une bouteille de Fisher-Porter de 250 mL contenant une solution de [Ru(COD)(COT)] (50 mg, 0,16 mmol, 0,5 équiv.) et de [Pt₂dba₃] (87,44 mg, 0,08 mmol de Pt₂dba₃, 0,5 equiv. de Pt) dans 30 mL de THF (refroidie à environ -80 °C). Par la suite, 3 bars de H₂ sont ajoutés au mélange réactionnel qui est maintenu sous agitation pendant 20 heures à TA. Une solution noire est obtenue. Ensuite, la pression de H₂ restante est évacuée et le solvant est évaporé sous vide. Le précipité noir résultant est lave trois fois au pentane (50 mL) et séché sous vide. Les mesures ATG ont mis en évidence une teneur métallique de 43 %. Rendement: 50 mg, 42%.

- **RuPt₂-dba**

Les précurseurs de carbènes PrIPr (28,11 mg, 0,08 mmol, 0,17 équiv.) et le KOtBu (9,87 mg, 0,088 mmol) sont mis en suspension dans 30 mL de THF et mélangés à TA pendant 20 h dans un Schlenk. La solution résultante (jaune-orange) est transférée sous atmosphère d'argon dans une bouteille de Fisher-Porter de 250 mL contenant une solution de [Ru(COD)(COT)] (50 mg, 0,16 mmol, 0,33 équiv.) et de [Pt₂dba₃] (174,9 mg, 0,16 mmol de Pt₂dba₃, 0,66 equiv. de Pt) dans 30 mL de THF (refroidie à environ -80 °C). Par la suite, 3 bars de H₂ sont ajoutés au mélange réactionnel qui est maintenu sous agitation pendant 20 heures à TA. Une solution noire est obtenue. Ensuite, la pression de H₂ restante est évacuée et le solvant est évaporé sous vide. Le précipité noir résultant est lave trois fois au pentane (50 mL) et séché sous vide. Les mesures ATG ont mis en évidence une teneur métallique de 47 %. Rendement: 110 mg, 67%.

2-1-3-Synthèse de NPs organosolubles

- **Ru@ICy**

Dans la boîte à gants, 47,5 mg de chlorure de 1,3-dicyclohexylimidazolium (0,177 mmol) et 21,8 mg de KOtBu (0,195 mmol, 1,1 éq.) sont mis en suspension dans 15 mL de THF dans un Schlenk. Le mélange est maintenu sous agitation à TA pendant 15 heures donnant une solution jaunâtre contenant les carbènes libres. Ensuite, 225 mg de [Ru(COD)(COT)] (0,704 mmol) ont été dispersés dans du THF (15 mL) dans une bouteille de Fischer Porter et la solution a été refroidie à -80 °C. La solution de carbène est par la suite filtrée à travers la célite pour éliminer le KCl formé pendant la déprotonation du sel d'imidazolium et a été transférée dans le Fischer Porter contenant la solution de [Ru(COD)(COT)]. Ensuite, 3 bars de H₂ ont été introduits dans le Fisher Porter. Et enfin, le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 15 heures. A la fin de la réaction, les NPs ont été isolées sous forme de poudre noire après évaporation du solvant sous vide. Rendement : 80 mg, 79%. Analyses ATG : Ru, 71 % en masse.

- **RuPt@ICy**

Dans la boîte à gants, 42.92 mg de chlorure de 1,3-dicyclohexylimidazolium (0,16 mmol) et 19.74 mg de KOtBu (0,176, 1,1 éq.) sont mis en suspension dans 15 mL de THF dans un Schlenk. Le mélange est maintenu sous agitation à TA pendant 15 heures donnant une solution jaunâtre contenant les carbènes libres. Ensuite, 100 mg de [Ru(COD)(COT)] (0,32 mmol) et 152.8 mg de [Pt(NBE)₃] (0.32 mmol) ont été dispersés dans du THF (15 mL) dans une bouteille de Fischer Porter et la solution a été refroidie à -80 °C. La solution de carbène est par la suite filtrée à travers la célite pour éliminer le KCl formé pendant la déprotonation du sel d'imidazolium et a été transférée dans le Fischer Porter contenant la solution de [Ru(COD)(COT)] et de [Pt(NBE)₃]. Ensuite, 3 bars de H₂ ont été introduits dans le Fisher Porter. Et enfin, le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 15 heures. A la fin de la réaction, les NPs ont été isolées sous forme de poudre noire après évaporation du solvant sous vide.

- **Ni@ICy**

Dans la boîte à gants, 48,7 mg de chlorure de 1,3-dicyclohexylimidazolium (0,181 mmol) et 22,0 mg de KOtBu (0,196 mmol, 1,1 ex.) ont été dispersés dans du THF (15 mL) dans un ballon Schlenk. Le mélange a été laissé à température ambiante pendant 15 heures pour donner une solution jaunâtre contenant le carbène libre. Ensuite, 200,0 mg de [Ni(COD)₂] (0,727 mmol) ont été dispersés dans du THF (15 mL) dans une bouteille Fischer Porter. La solution de carbène

a été filtrée à travers la célite pour éliminer le KCl formé pendant la déprotonation du sel d'imidazolium et a été transférée goutte à goutte dans le Fischer Porter contenant la solution $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$. Le mélange a été mis sous pression avec H_2 (3 bars) sous agitation et chauffé à 70 °C pendant 5 h. A la fin de la réaction, les NP ont été isolées sous forme de solide brun après évaporation du solvant sous vide et lavées avec du pentane (2×20 mL). Rendement : 40 mg, 75%. Analyse ICP : Ni, 80 % en masse.

- **Ni@IMes**

Dans la boîte à gants, 55,2 mg de 1,3-bis(2,4,6-triméthylphényl)-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-ylidène (0,181 mmol) ont été dispersés dans du THF (15 mL) dans un Schlenk. Parallèlement, 200 mg de $[\text{Ni}(\text{DCO})_2]$ (0,727 mmol) ont été dispersés dans du THF (15 mL) dans une bouteille Fischer Porter. Ensuite, la solution de carbène libre a été transférée goutte à goutte dans le Fischer Porter contenant la solution de $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$. Le mélange a été mis sous pression avec H_2 (3 bars) sous agitation et chauffé à 70 °C pendant 5 h. A la fin de la réaction, les NP ont été isolées sous forme de solide brun après évaporation du solvant sous vide. Rendement : 50 mg, 49%. Analyse ICP : Ni, 42 % en masse.

- **Ni-Ox@NHC**

La synthèse des NPs de Ni-Ox@NHC est similaire à celle des NPs de Ni@NHC mais dans ce cas la solution de $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$ est maintenue sous agitation sous air pendant 5 minutes environ avant l'ajout des carbènes.

- **Ir@NHC**

Dans la boîte à gants, 20 mg de chlorure de 1,3-dicyclohexylimidazolium (0,07 mmol) et 9 mg de KOtBu (0,077 mmol, 1,1 éq.) sont mis en suspension dans 15 mL de THF dans un Schlenk. Le mélange est maintenu sous agitation à TA pendant 15 heures donnant une solution jaunâtre contenant les carbènes libres. Ensuite, 200 mg de $[\text{Ir}(\text{OMe})\text{COD}]_2$ (0,3 mmol) ont été dispersés dans du THF (15 mL) dans une bouteille de Fischer Porter. La solution de carbène est par la suite filtrée à travers la célite pour éliminer le KCl formé pendant la déprotonation du sel d'imidazolium et a été transférée dans le Fischer Porter contenant la solution d'Ir. Ensuite, 5 bars de H_2 ont été introduits dans le Fisher Porter. Et enfin, le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 15 heures. A la fin de la réaction, les NPs ont été isolées sous forme de poudre noire après évaporation du solvant sous vide. Rendement : 100 mg, 66%. Analyses ATG : 77 % en masse.

2-2-Conditions générales catalytiques

Une réaction catalytique typique est réalisée en présence de 0,15 mmol de substrat et 2 à 3 mg de NPs (12 % en moles pour les NPs de Ni et 6-7 mol % pour les NPs de Ru, RuPt et Ir) dans 1 mL de THF ou 2 mL de D₂O dans une bouteille Fischer-Porter de 90 mL. Ensuite, le mélange réactionnel est mis sous pression de D₂ (2 bars à partir du vide) et chauffé à 55 °C (ou température ambiante) pendant le temps indiqué. Les valeurs d'incorporation du deutérium ont été déterminées par RMN ¹H et spectrométrie de masse. Pour déterminer, le pourcentage de deutération sur les différentes positions du substrat, on se réfère à la diminution des intensités des intégrales de pics en ¹H RMN, en prenant comme référence un proton supposé non échangeable. L'incorporation de deutérium obtenue par RMN est confirmée par MS. On recherche alors l'apparition de pics correspondants à la masse du substrat +1, +2,... correspondant respectivement à l'incorporation de 1D, 2D, ...

3-Techniques de caractérisation

3-1- Microscopies

La taille et la morphologie des NPs ont été caractérisées par microscopie électronique à transmission (MET). Les grilles MET ont été préparées par dépôt d'une goutte d'une solution de NPs dans le THF sur une grille en cuivre recouverte de carbone amorphe. Les images ont été réalisées à l'aide de microscopes JEOL (modèle 1400) fonctionnant à 120 kV.

La taille moyenne des particules a été déterminée par une analyse manuelle en utilisant le logiciel ImageJ sur 300 particules environ.

Les analyses HRMET (microscopie électronique à transmission à haute résolution) ont été réalisées à l'aide d'un appareil JEOL JEM-ARM200F équipé d'un détecteur EDX fonctionnant à 200 kV.

Les analyses MEB/EDX (microscopie à balayage couplée à la spectroscopie d'énergie dispersive des rayons X) ont été réalisées à l'aide d'un appareil JEOL JSM 7800F opérant à 10-30 kV. Les échantillons ont été préparés par déposition de la poudre des NPs sur du scotch carbone.

3-2-ATG et ICP

Les analyses élémentaires ont été réalisées par ATG (analyse thermogravimétrique) ou ICP. Les analyses ATG ont été effectuées grâce à un appareil TGA/DSC 1 STAR équipé d'une microbalance UMX5, un commutateur de gaz GC200 et des détecteurs DTA et DSC. Les échantillons sont analysés à travers deux étapes d'oxydation et de réduction. D'abord l'échantillon est chauffé de 25 °C à 700°C (10 °C/min) sous air (2h). Après refroidissement de l'échantillon, il est chauffé à nouveau de 25 °C à 900 °C (30°C/min) sous un mélange de gaz Ar/H₂ 4% (3h). Les mesures ICP ont été effectuées au Laboratoire de Chimie de Coordination à Toulouse sur un analyseur PERKIN ELMER 2400 série II.

3-3- DRX et WAXS

Les analyses WAXS ont été réalisées au CEMES-CNRS. Les échantillons ont été scellés dans des capillaires en verre Lindemann de 1,0 mm de diamètre. Les échantillons ont été irradiés avec la radiation monochromatique K α du molybdène (0,071069 nm) et les mesures d'intensité des rayons X diffusés ont été effectuées à l'aide d'un diffractomètre à deux axes. Les fonctions de distribution radiale (RDF) ont été obtenues après transformée de Fourier des fonctions d'intensité réduite.

3-4-IR

Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectromètre Thermo Scientific Nicolet 6700 dans la région 4000-600 cm⁻¹.

3-5-RMN

Les spectres RMN ont été enregistrés dans un spectromètre Bruker Avance 400 MHz ou Bruker Avance 500 MHz.

Des tubes RMN sous pression ont été utilisés au cours de cette thèse pour les expériences cinétiques du chapitre III et l'étude sur la deutération des solvants dans le chapitre V.

Les expériences RMN en phase solide ont été effectuées au LCC (Toulouse) sur un appareil Bruker Avance 400 MHz équipé de sondes de 2.5 mm. Les échantillons ont été analysés à 16-20 kHz à l'angle magique en utilisant des rotors de ZrO₂.

3-6-GC-MS

Les analyses GC-MS ont été réalisées sur un chromatographe en phase gazeuse PerkinElmer 580 couplé à un spectromètre de masse Clarus SQ8T.

3-7-VSM

Des mesures magnétiques ont été effectuées à l'aide d'un magnétomètre vibrant d'échantillons (VSM, appareil quantique PPMS Evercool II). Les mesures VSM ont été effectuées sur des échantillons de poudre compacte qui ont été préparés sous atmosphère d'argon.

3-8-XPS

Les analyses XPS ont été réalisées au laboratoire CIRIMAT (Toulouse) à l'aide d'un appareil Thermoelectron Kalpha. Les spectres d'émission de photoélectrons ont été enregistrés en utilisant le rayonnement Al-K α ($h\nu=1486.6$ eV) d'une source monochromatique. La zone analysée était d'environ $0,15$ mm². L'énergie de passage a été fixée à 40 eV. Les spectres XPS ont été enregistrés en mode direct N(Ec).

4-Calculs théoriques réalisés par Romuald Poteau et Iker Ddel Rosal

Calculs DFT dans les conditions PBC (Periodic Boundary Conditions)

Logiciel : VASP

Fonctionnelle : Generalized Gradient Approximation (PBE)

Energie : 500 eV

Pseudopotentielle atomique : Ru (14 e)

Références

1. Moore, L. R. *et al.* Synthesis and Characterization of Water-Soluble Silver and Palladium Imidazol-2-ylidene Complexes with Noncoordinating Anionic Substituents. *Organometallics* **25**, 5151–5158 (2006).
2. Martínez-Prieto, L. M. *et al.* Monitoring of nanoparticle reactivity in solution: interaction of L -lysine and Ru nanoparticles probed by chemical shift perturbation parallels regioselective H/D exchange. *Chemical Communications* **53**, 5850–5853 (2017).

Annexes

Chapitre II

NPs	T (°C)	M ₀	M ₊₁	M ₊₂	M ₊₃	M ₊₄	M ₊₅	M ₊₆	M ₊₇	M ₊₈	M ₊₉	M ₊₁₀
Ru/Siralox	60	13.9	22	21.2	17.3	12.2	7.5	3.9	1.8	0.7	0.3	0
Ru@dppb	60	21.6	24.5	23	15	8.4	4.3	2.1	1	0.3	0.2	0
Ru@dppb	100	4.2	10.9	18.5	23	20.5	13.6	6.5	2.2	0.5	0.1	0

Tableau 34 : Pourcentages relatifs du cyclopentane non deutéré (M₀) et de ses isotopologues (M_{0+x}) après réaction catalytique sous 4 bars de D₂.

NPs	T (°C)	M ₀	M ₊₁	M ₊₂	M ₊₃	M ₊₄	M ₊₅	M ₊₆	M ₊₇	M ₊₈	M ₊₉	M ₊₁₀	M ₊₁₁	M ₊₁₂
Ru/Siralox	60	97.2	0.9	0.9	0.4	0.2	0.2	0.2	0	0	0	0	0	0
Ru@dppb	60	97.8	0.6	0.6	0.2	0.2	0.2	0.2	0	0	0	0	0	0
Ru@dppb	100	14.3	17.8	17.2	15	11.9	8.9	6.4	3.4	2.3	1.2	0.6	0.3	0.1

Tableau 35 : Pourcentages relatifs du cyclohexane non deutéré (M₀) et de ses isotopologues (M_{0+x}) après réaction catalytique sous 4 bars de D₂.

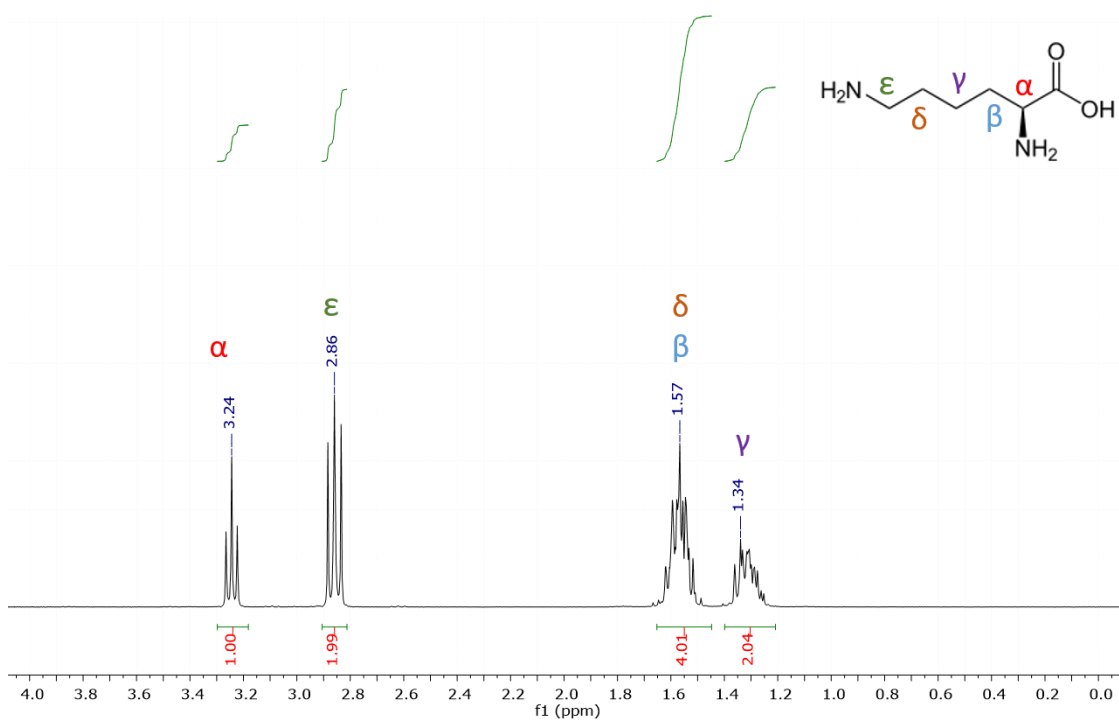


Figure A1 : Spectre RMN ^1H de la L-lysine.

RMN ^1H (400 MHz, D_2O , 4.79 ppm) : δ 3.24 (m, α , 1 H), 2.86 (m, ϵ , 2 H), 1.57 (m, δ et β , 4H), 1.34 (m, δ , 2H).

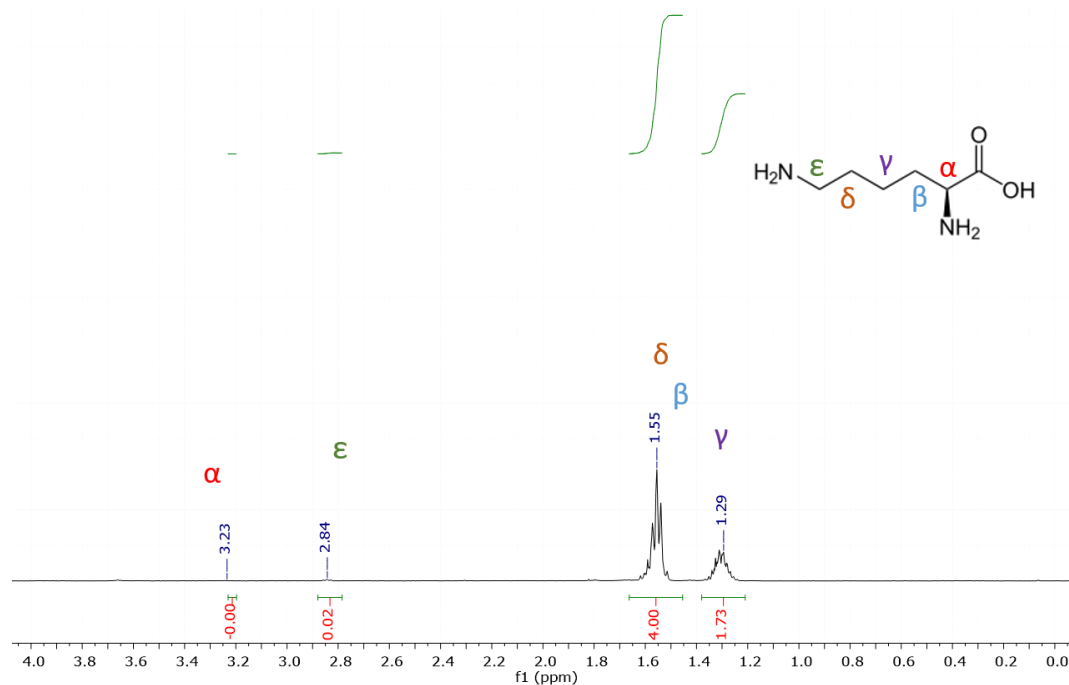


Figure A2 : Spectre RMN ^1H de la L-lysine après réaction sous 2 bars de D_2 avec les NPs de Ru/ C (9 wt%) à 55°C pendant 24 h.

RMN ^1H (D_2O , 4.79 ppm) : δ 3.23 (m, α , 0.00 H), 2.84 (m, ϵ , 0.02 H), 1.55 (m, δ et β , 4H), 1.29 (m, δ , 1.73H). L'incorporation de deutérium est attendue à δ 3.23, à δ 2.84 et à δ 1.29 ppm. L'enrichissement isotopique a été déterminée par rapport à l'intégrale à δ 1.55 ppm.

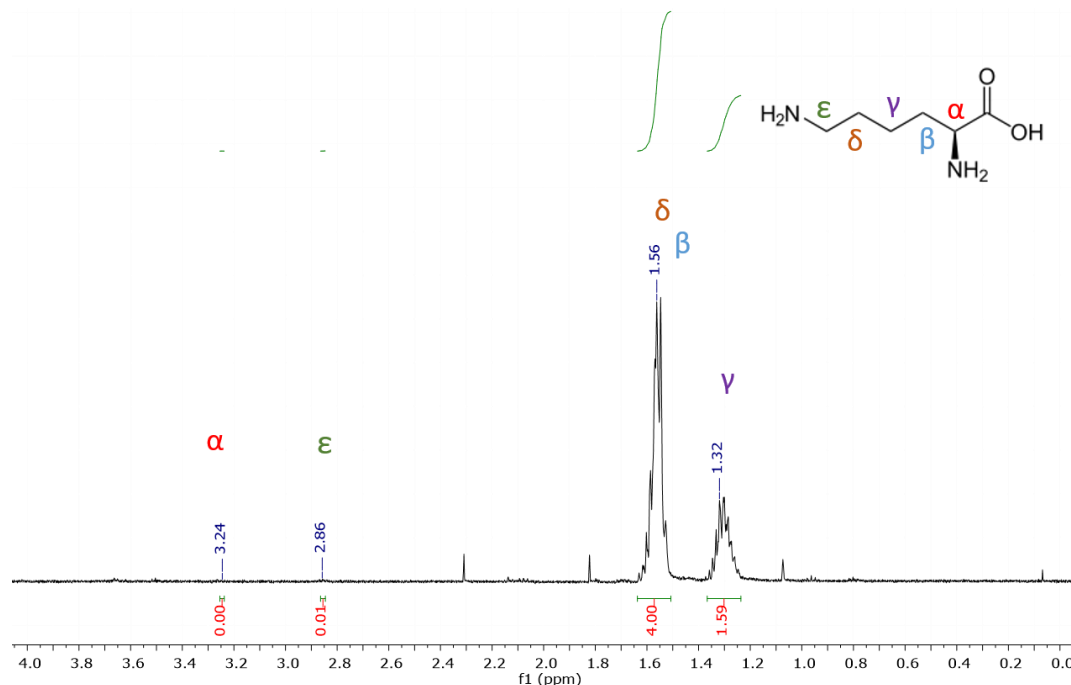


Figure A3 : Spectre RMN ^1H de la L-lysine après réaction sous 2 bars de D_2 avec les NPs de Ru/ C (27 wt%) à 55°C pendant 24 h.

RMN ^1H (D_2O , 4.79 ppm) : δ 3.24 (m, α , 0.00 H), 2.86 (m, ϵ , 0.01 H), 1.56 (m, δ et β , 4H), 1.32 (m, δ , 1.59H). L'incorporation de deutérium est attendue à δ 3.24, à δ 2.86 et à δ 1.32 ppm. L'enrichissement isotopique a été déterminée par rapport à l'intégrale à δ 1.56 ppm.

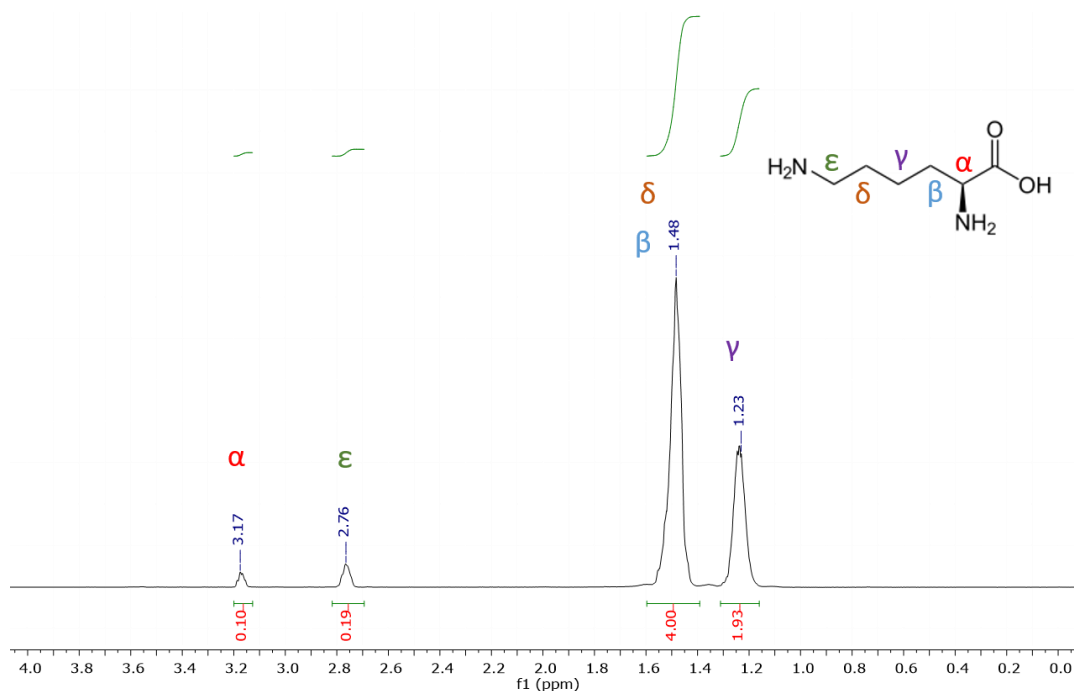


Figure A4 : Spectre RMN ^1H de la L-lysine (1 g) après réaction sous 2 bars de D_2 avec les NPs de Ru/ C (9 wt%) à 55°C pendant 120 h.

RMN ^1H (D_2O , 4.79 ppm) : δ 3.17 (m, α , 0.10 H), 2.76 (m, ϵ , 0.19 H), 1.48 (m, δ et β , 4H), 1.23 (m, γ , 1.93H). L'incorporation de deutérium est attendue à δ 3.17 et à δ 2.76 ppm. L'enrichissement isotopique a été déterminée par rapport à l'intégrale à δ 1.48 ppm.

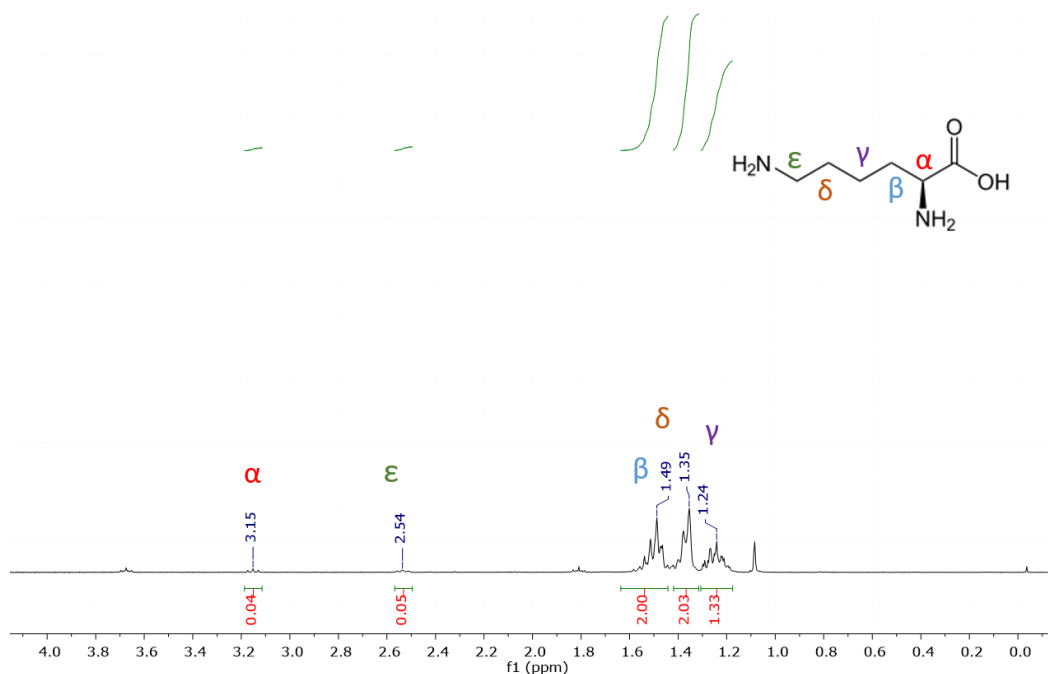


Figure A5 : Spectre RMN ^1H de la L-lysine après réaction sous 2 bars de D_2 avec les NPs de Ru/ C (9 wt%) à 55°C pendant 5 h à un pH = 12.

RMN ^1H (D_2O , 4.79 ppm) : δ 3.15 (m, α , 0.04 H), 2.54 (m, ϵ , 0.05 H), 1.49 (m, β , 2H), 1.35 (m, δ , 4H), 1.24 (m, δ , 1.33H). L'incorporation de deutérium est attendue à δ 3.15, à δ 2.54 et à δ 1.24 ppm. L'enrichissement isotopique a été déterminée par rapport à l'intégrale à δ 1.49 ppm.

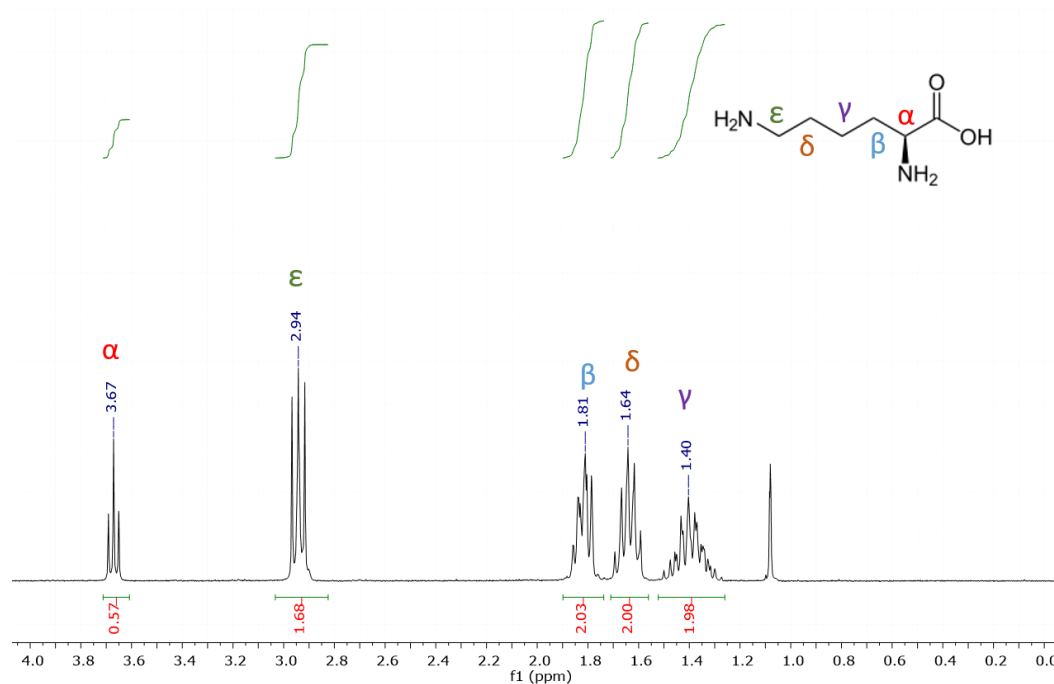


Figure A6 : Spectre RMN ^1H de la L-lysine après réaction sous 2 bars de D_2 avec les NPs de Ru/ C (9 wt%) à 55°C pendant 5 h à un pH = 6.8.

RMN ^1H (D_2O , 4.79 ppm) : δ 3.67 (m, α , 0.57 H), 2.94 (m, ϵ , 1.68 H), 1.81 (m, β , 2H), 1.64 (m, δ , 2H), 1.40 (m, δ , 2H). L'incorporation de deutérium est attendue à δ 3.67 et à δ 2.94 ppm. L'enrichissement isotopique a été déterminée par rapport à l'intégrale à δ 1.64 ppm.

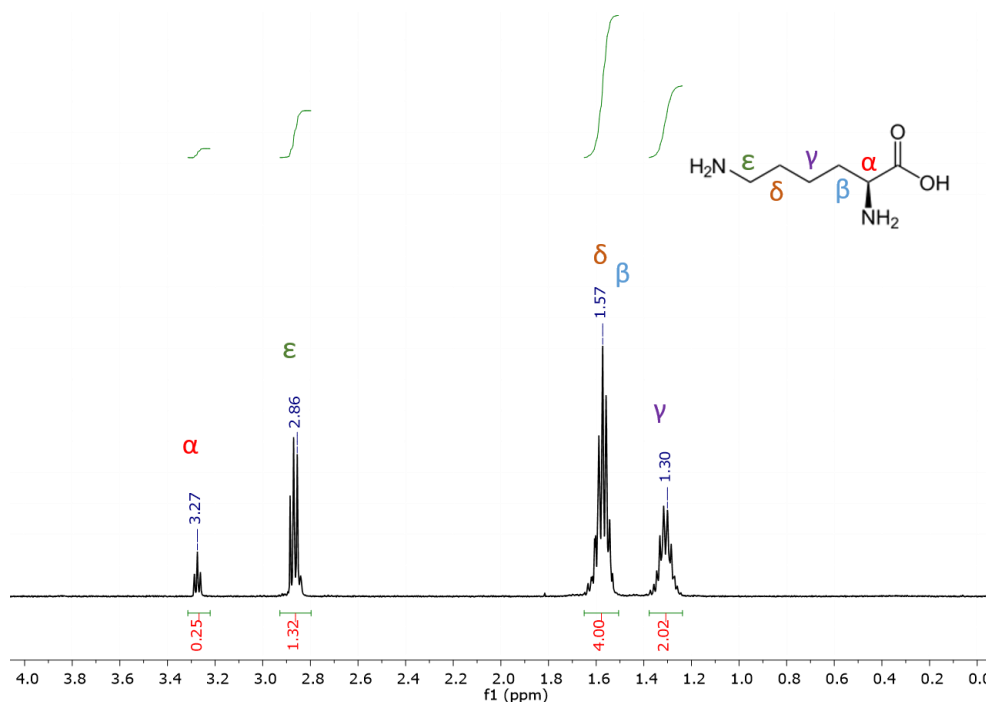


Figure A7 : Spectre RMN ¹H de la L-lysine après réaction sous 2 bars de D₂ avec les NPs de Ru/C.A à 55°C pendant 3 h.

RMN ¹H (D₂O, 4.79 ppm) : δ 3.27 (m, α, 0.25 H), 2.86 (m, ε, 1.32 H), 1.57 (m, δ et β, 4H), 1.30 (m, γ, 2H). L'incorporation de deutérium est attendue à δ 3.27 et à δ 2.86 ppm. L'enrichissement isotopique a été déterminée par rapport à l'intégrale à δ 1.57 ppm.

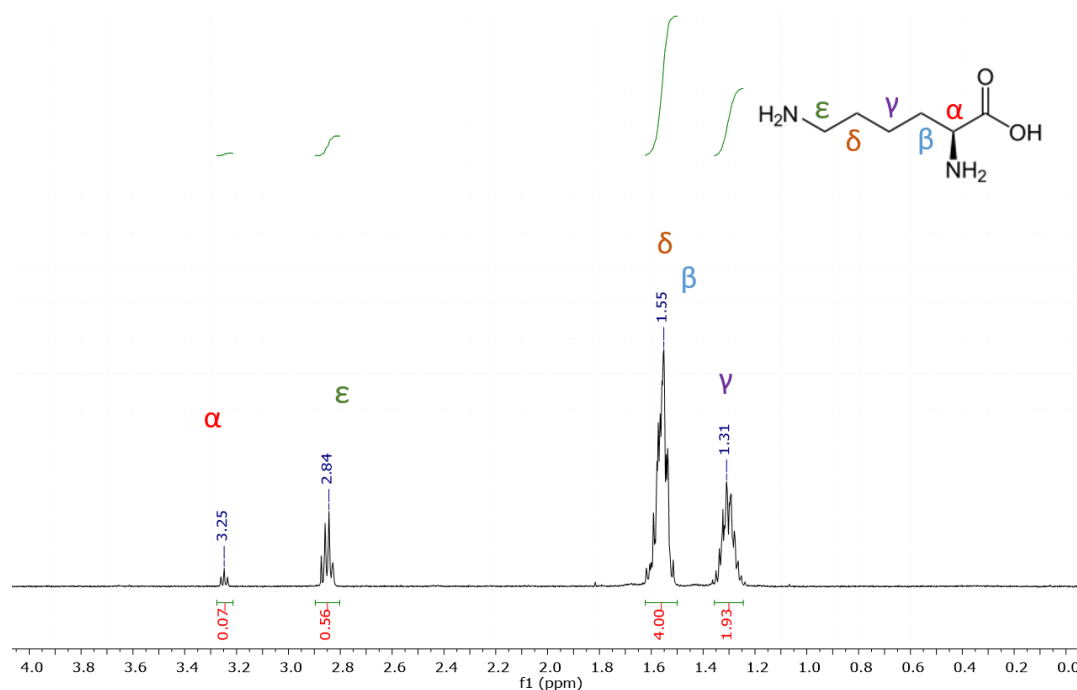


Figure A8 : Spectre RMN ¹H de la L-lysine après réaction sous 2 bars de D₂ avec les NPs de Ru/ C (9 wt%) à 55°C pendant 3 h.

RMN ^1H (D_2O , 4.79 ppm) : δ 3.25 (m, α , 0.07 H), 2.84 (m, ϵ , 0.56 H), 1.55 (m, δ et β , 4H), 1.31 (m, δ , 1.93H). L'incorporation de deuterium est attendue à δ 3.25 et à δ 2.84 ppm. L'enrichissement isotopique a été déterminée par rapport à l'intégrale à δ 1.55 ppm.

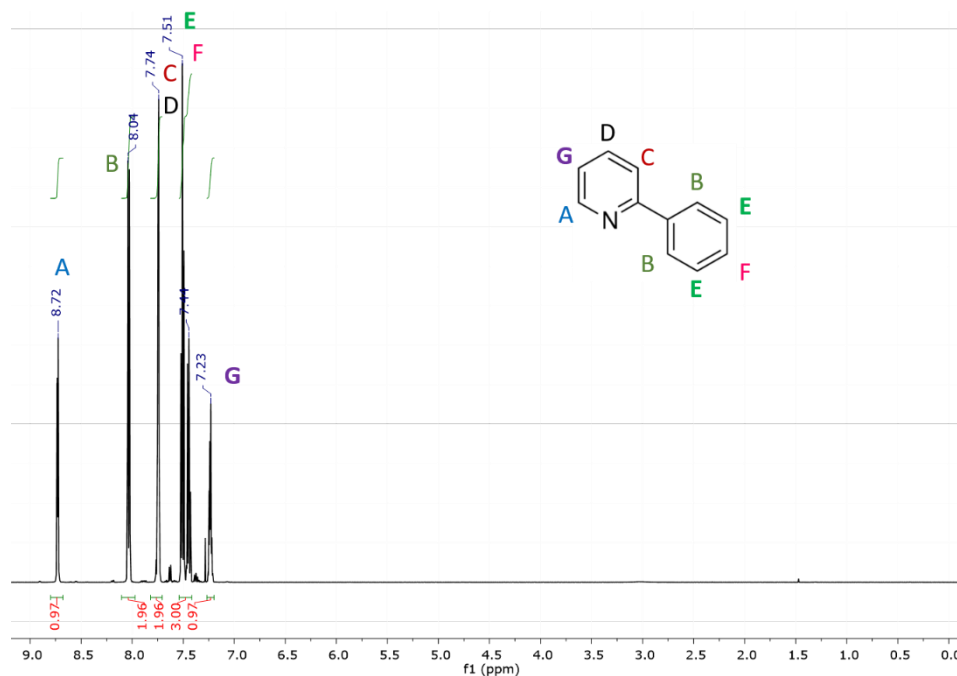


Figure A9 : Spectre RMN ^1H de la 2-phénylpyridine.

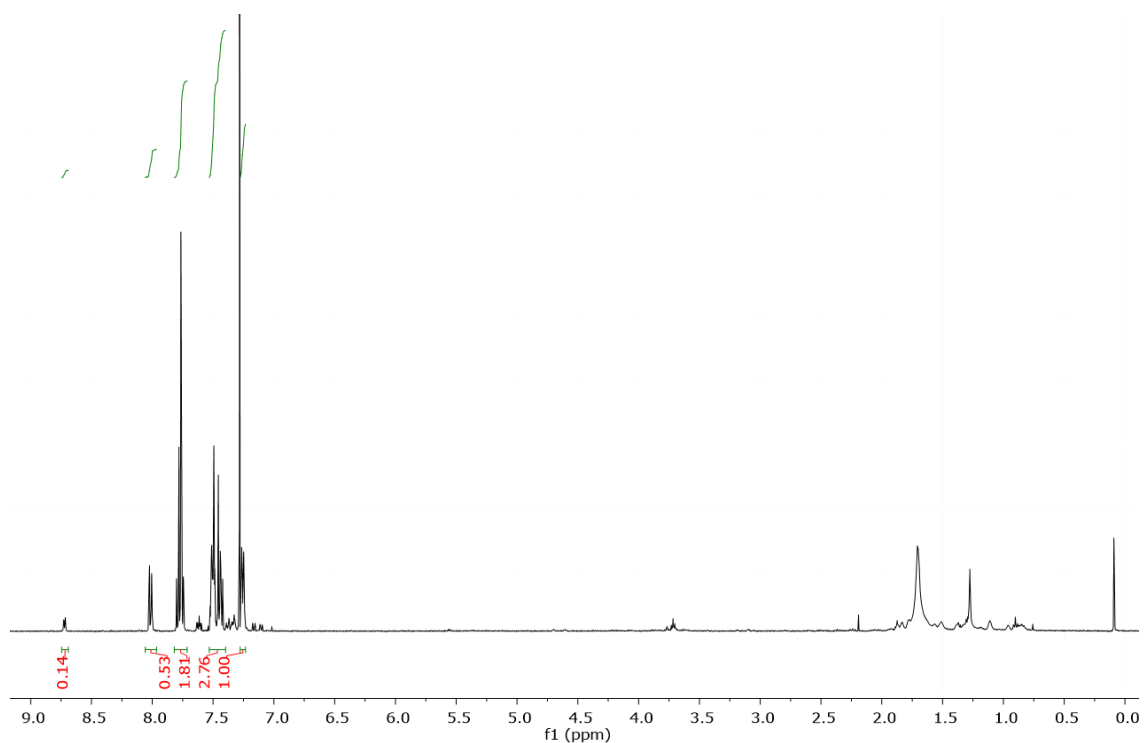


Figure A10 : Spectre RMN ^1H de la 2-phénylpyridine après réaction sous 2 bars de D_2 avec les NPs de Ru/ C (9 wt%) à TA pendant 24 h.

Chapitre III

IR

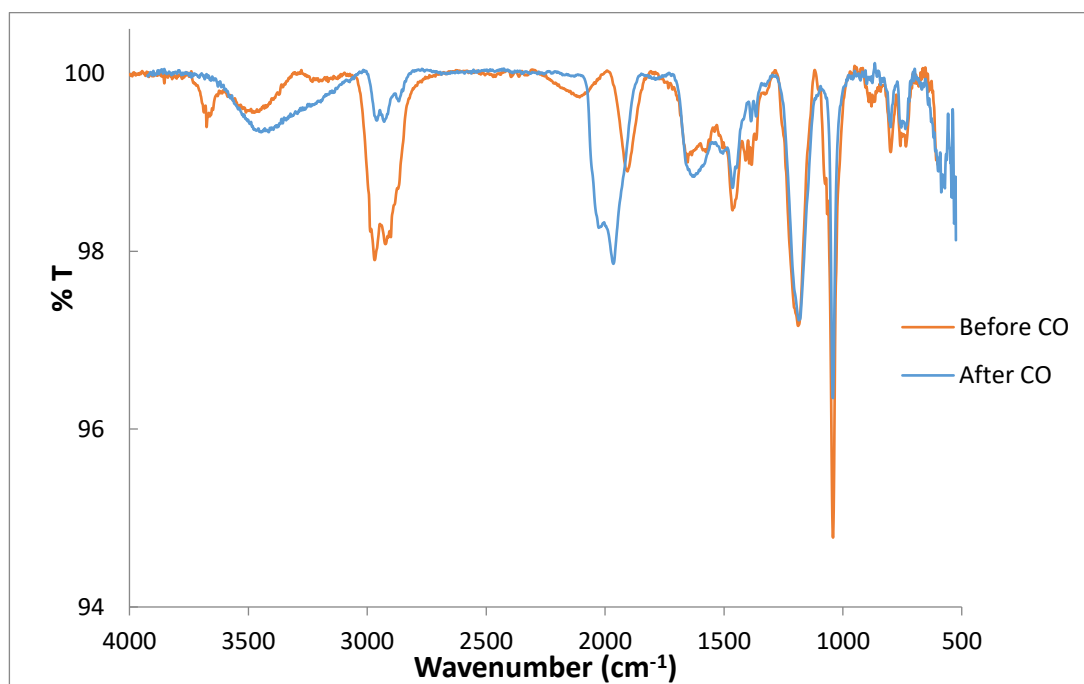


Figure A11 : Spectres IR des NPs de Ru avant (orange) et après (bleu) la réaction sous CO. Présence de bandes d'adsorption du CO_t (1965 cm⁻¹ et 2021 cm⁻¹).

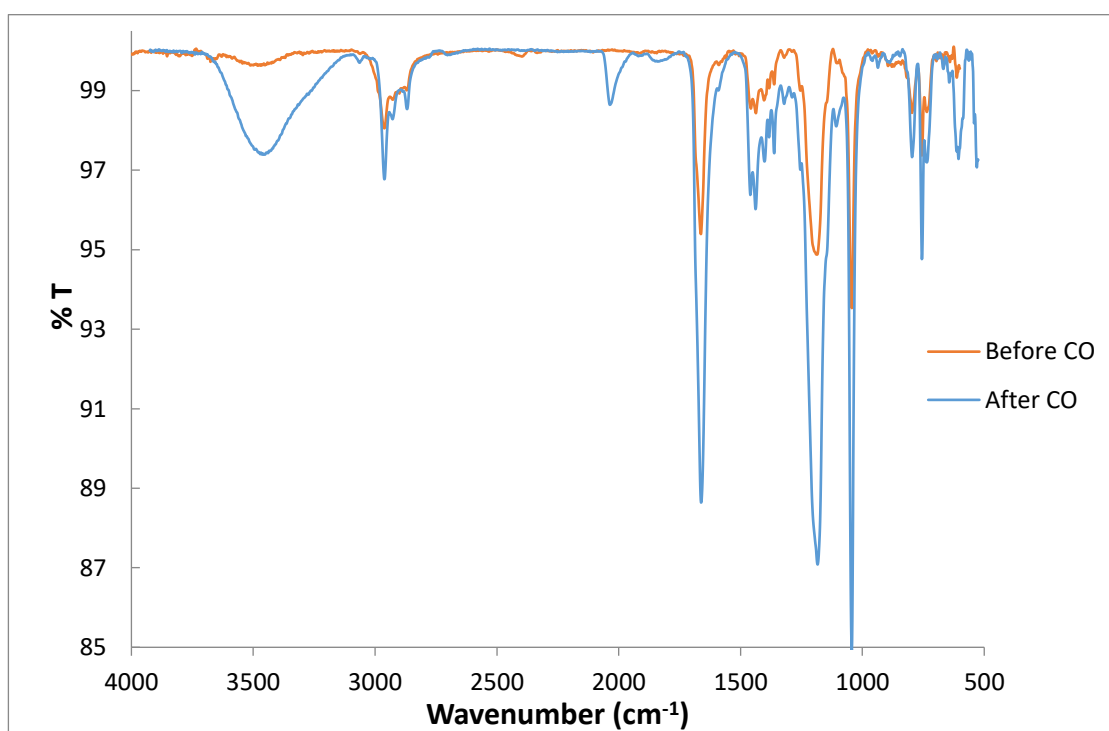


Figure A12 : Spectres IR des NPs de Pt avant (orange) et après (bleu) la réaction sous CO. Présence de bandes d'adsorption du CO_b (1830 cm⁻¹) et CO_t (2034 cm⁻¹).

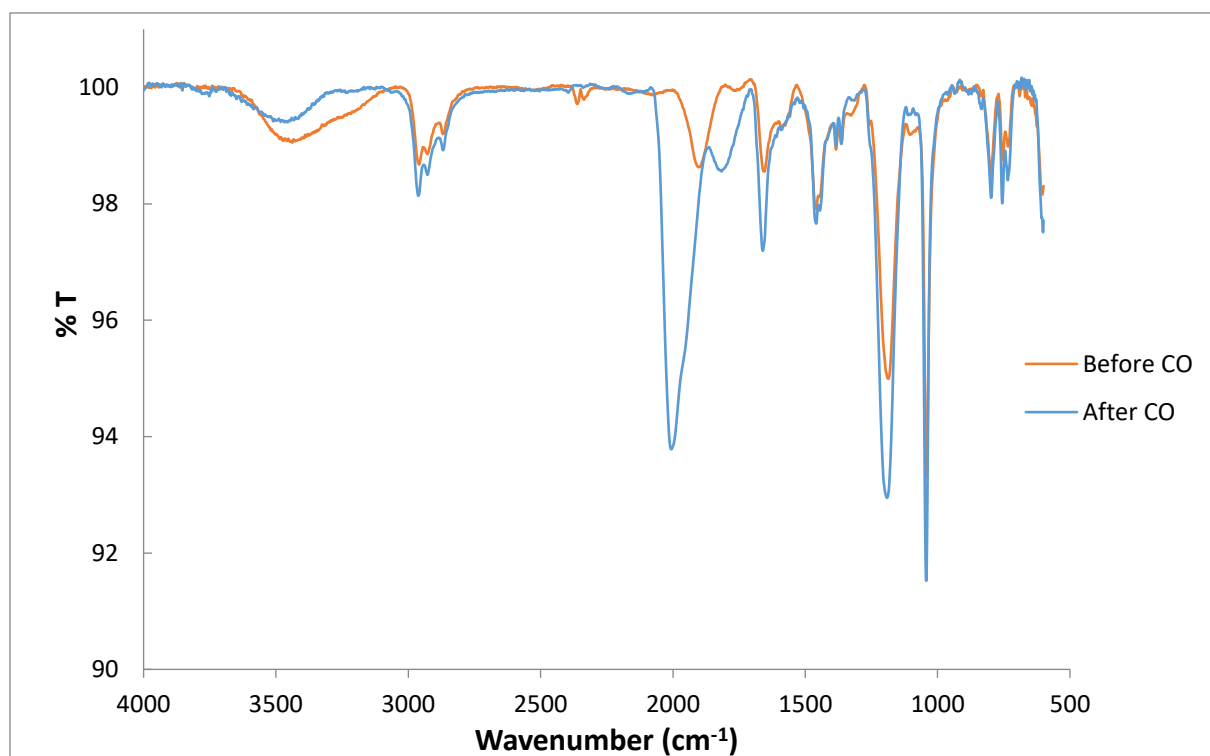


Figure A13 : Spectres IR des NPs de **RuPt-nor** avant (orange) et après (bleu) la réaction sous CO. Présence de bandes d'adsorption du CO_b (1814 cm⁻¹) et CO_t (2003 cm⁻¹).

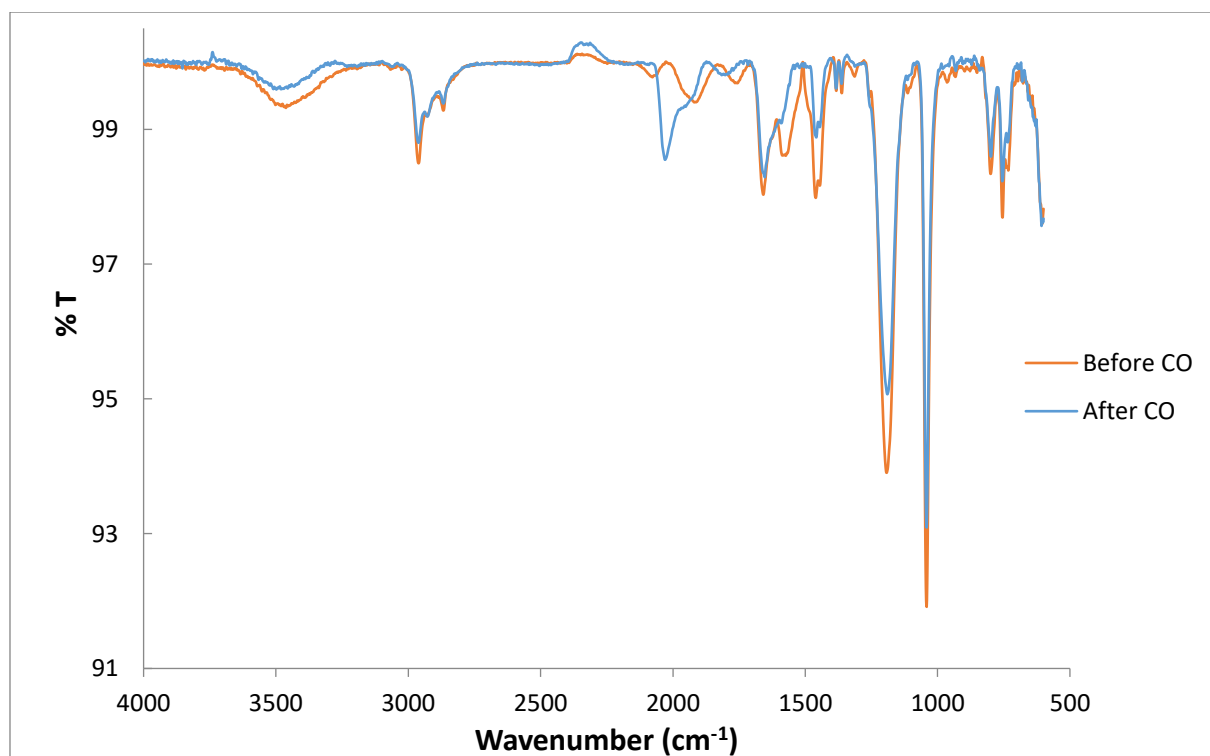


Figure A14 : Spectres IR des NPs de **RuPt-DMC** avant (orange) et après (bleu) la réaction sous CO. Présence de bandes d'adsorption du CO_b (1814 cm⁻¹) et CO_t (2026 cm⁻¹).

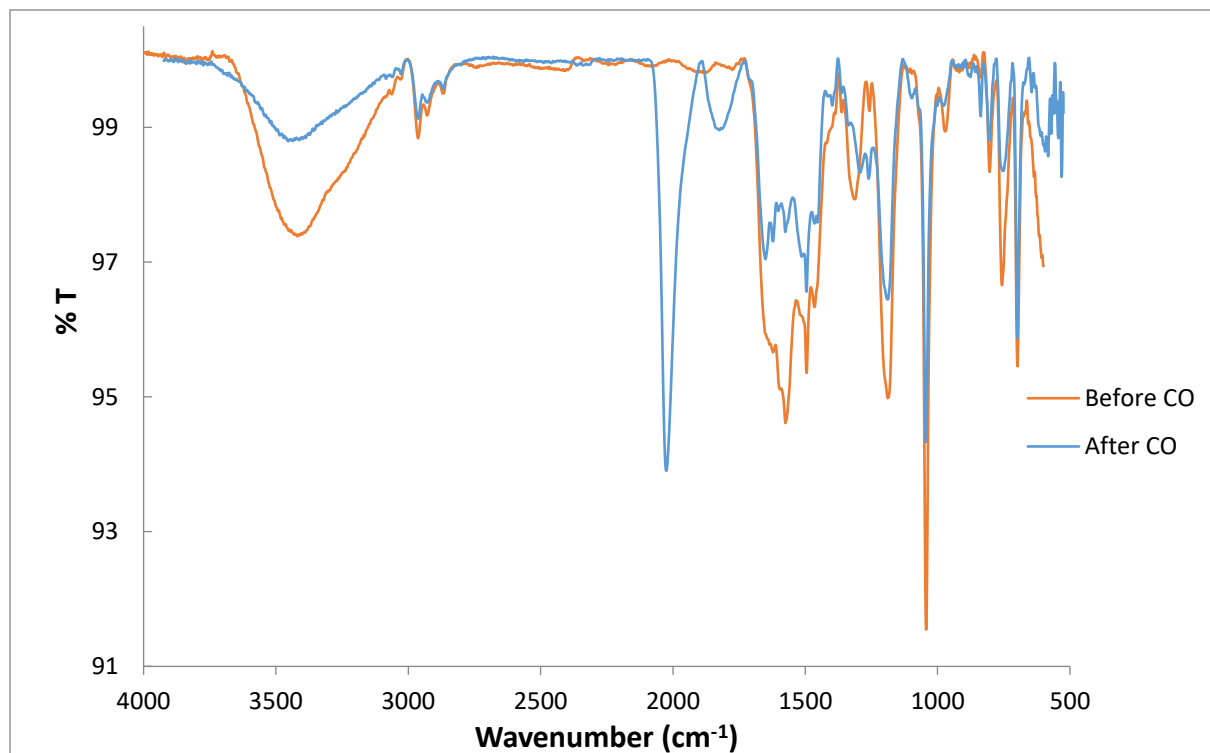


Figure A15 : Spectres IR des NPs de **RuPt₂-dba** avant (orange) et après (bleu) la réaction sous CO. Présence de bandes d'adsorption du CO_b (1824 cm⁻¹) et CO_t (2024cm⁻¹).

RMN (MAS) avant exposition sous CO

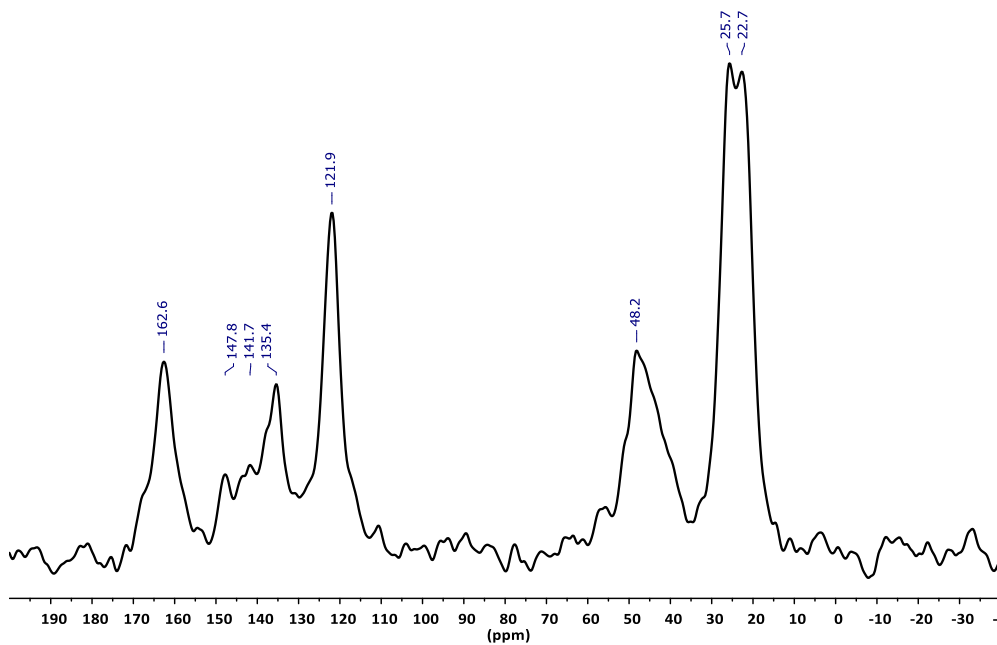


Figure A16: Spectre RMN ¹³C CP-MAS des NPs de **Pt**.

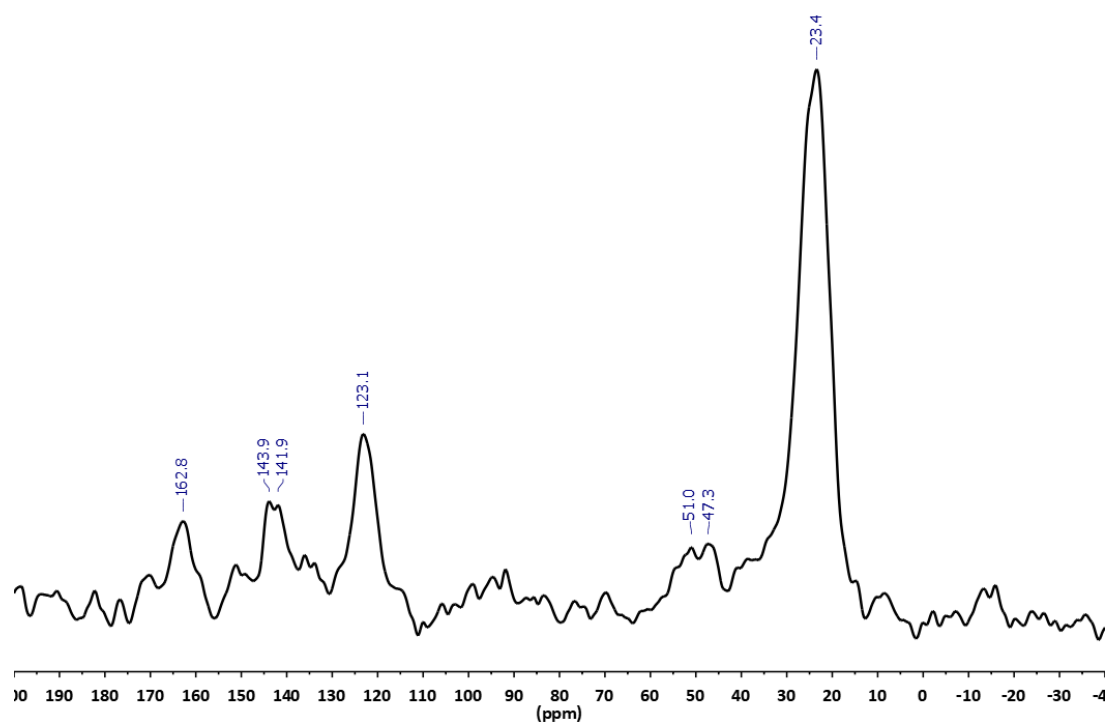


Figure A17 : Spectre RMN ^{13}C CP-MAS des NPs de **RuPt-nor**.

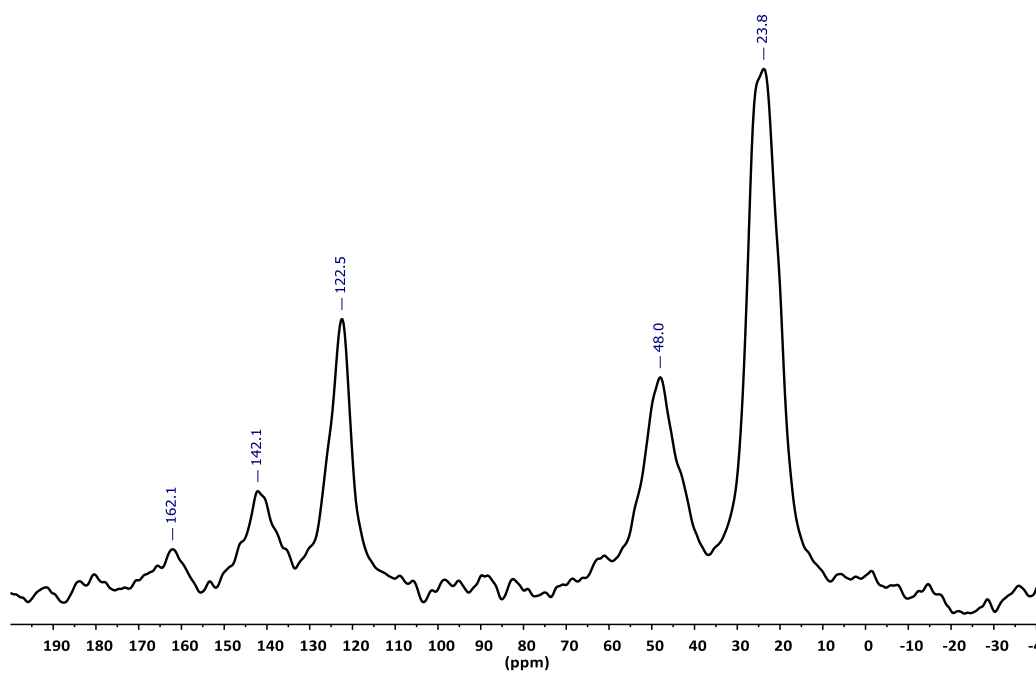


Figure A18 : Spectre RMN ^{13}C CP-MAS des NPs de **RuPt-DMC**.

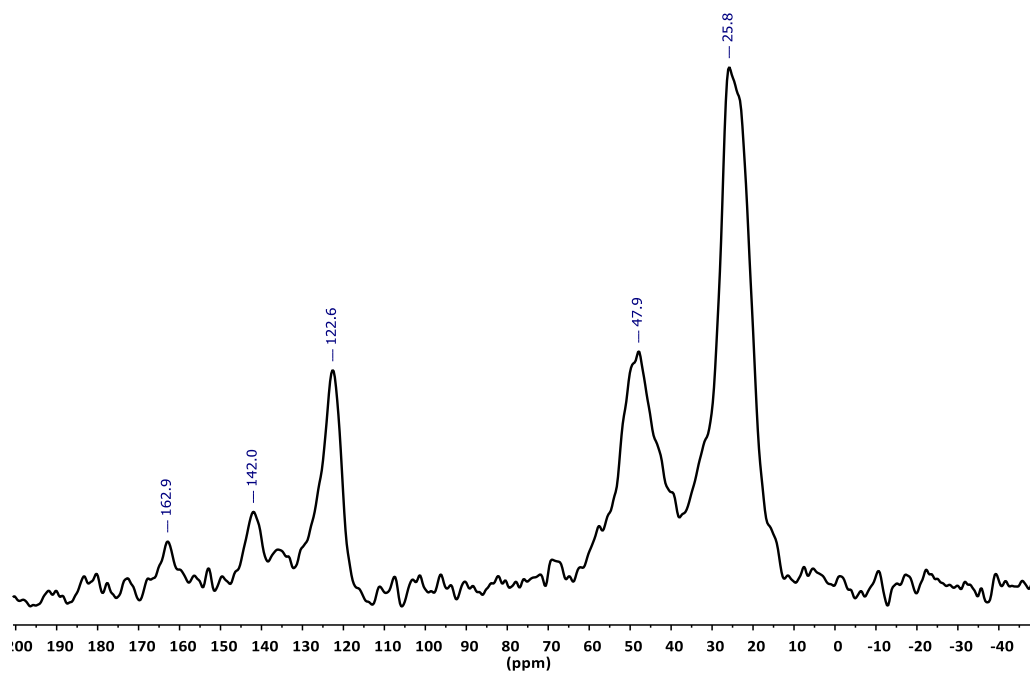


Figure A19 : Spectre RMN ^{13}C CP-MAS des NPs de **RuPt-dba**.

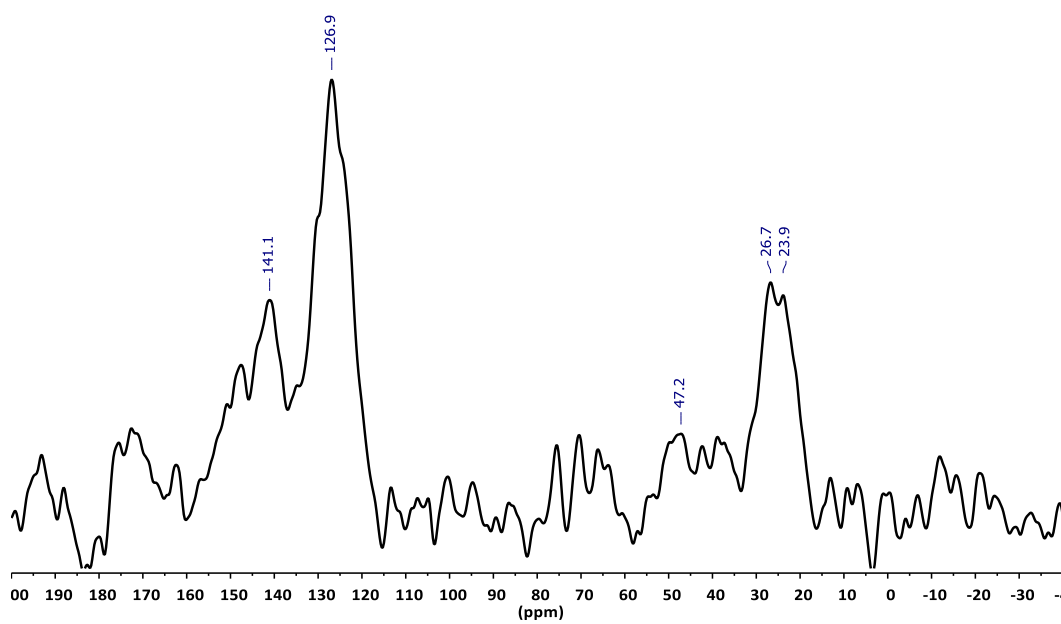


Figure A20: Spectre RMN ^{13}C CP-MAS des NPs de **RuPt₂-dba**.

Après exposition sous ^{13}CO :

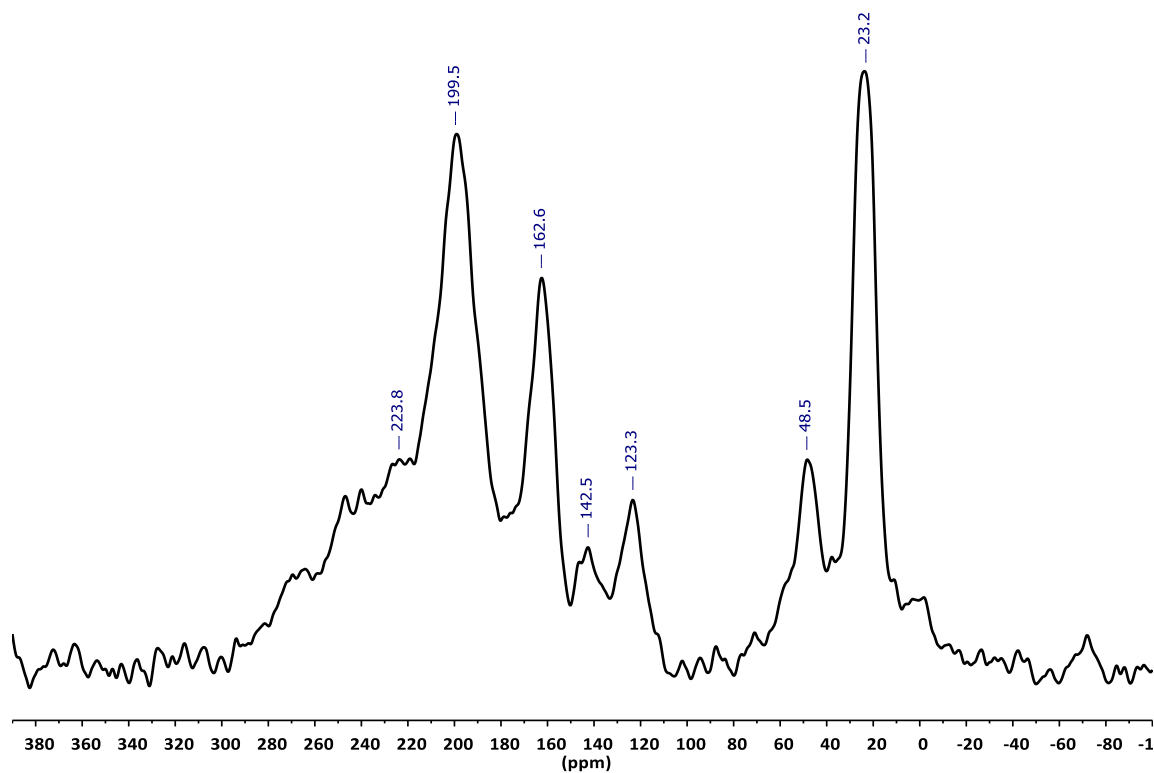


Figure A21: Spectres RMN ^{13}C Hahn-echo des NPs de **Ru** après exposition au ^{13}CO (1 bar, 18 h, à TA) *Bande de rotation du CO_t .

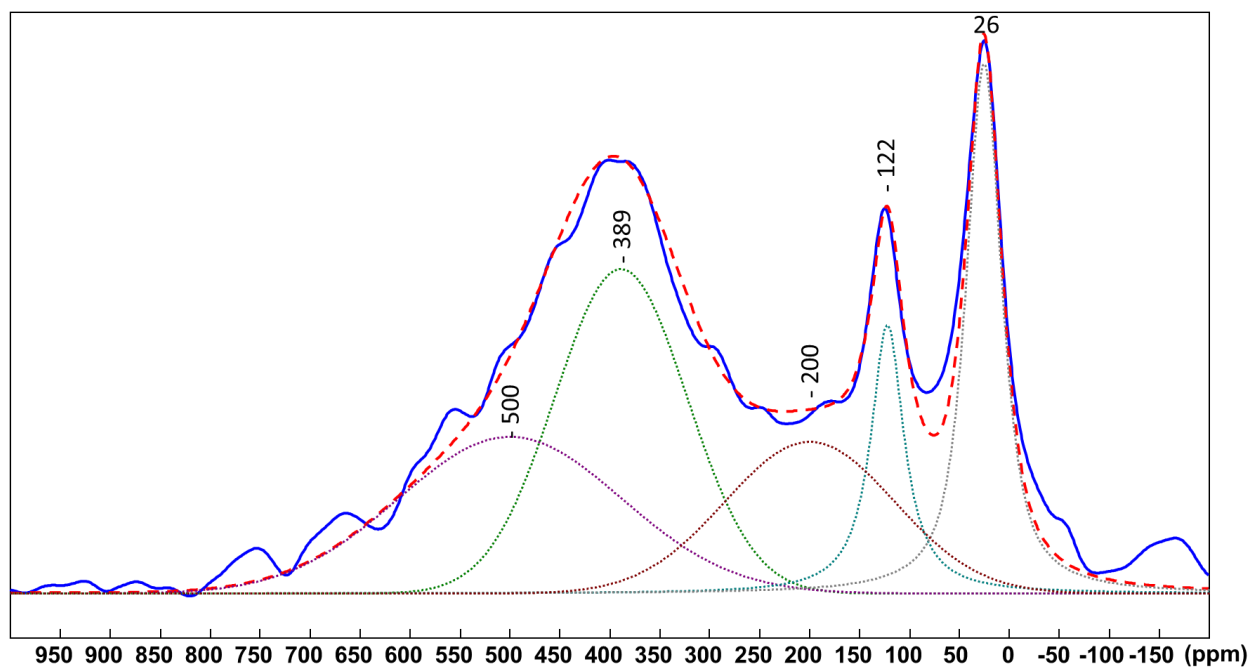
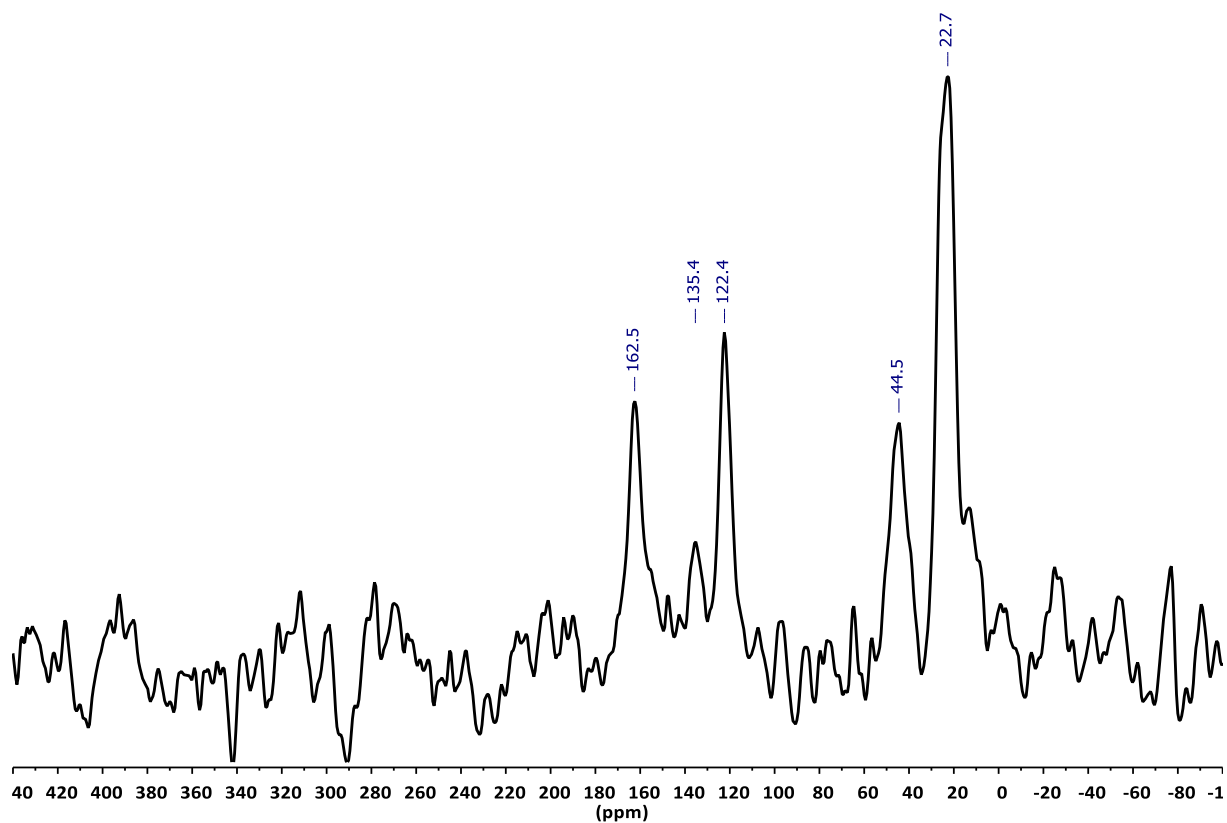


Figure A22 : Spectres RMN ^{13}C CP-MAS (haut) et Hahn-echo (bas) des NPs de **Pt** après exposition sous ^{13}CO (1 bar, 18 h, à TA).

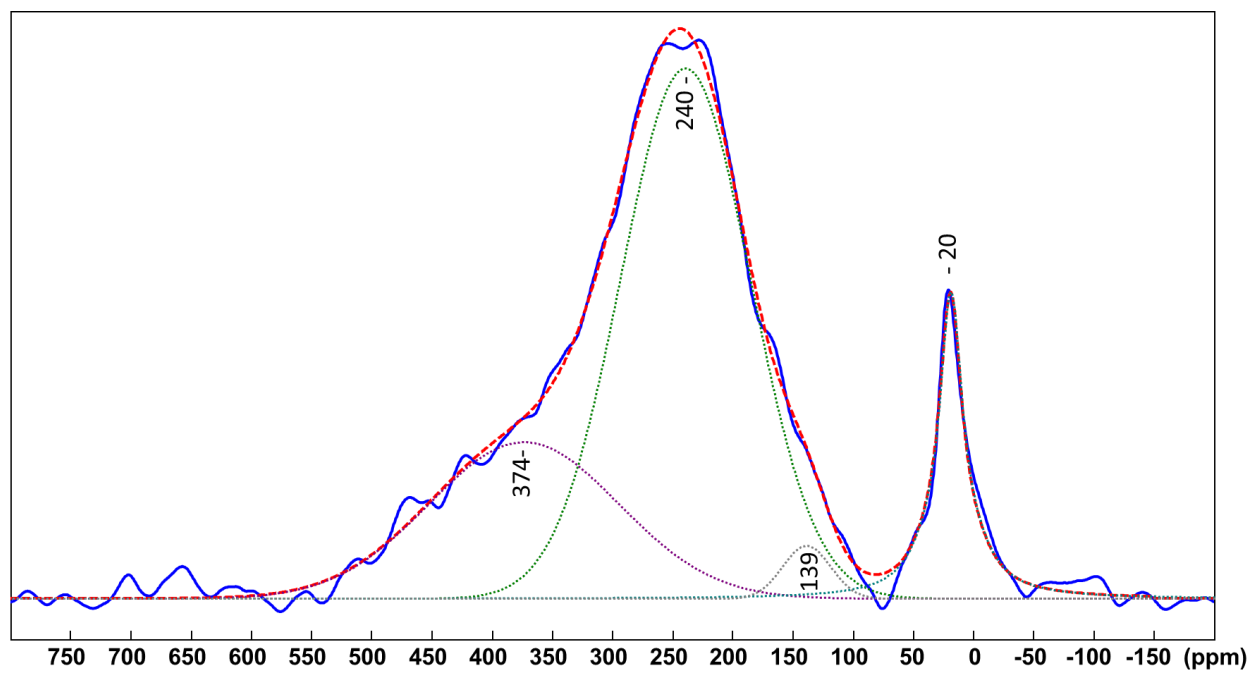
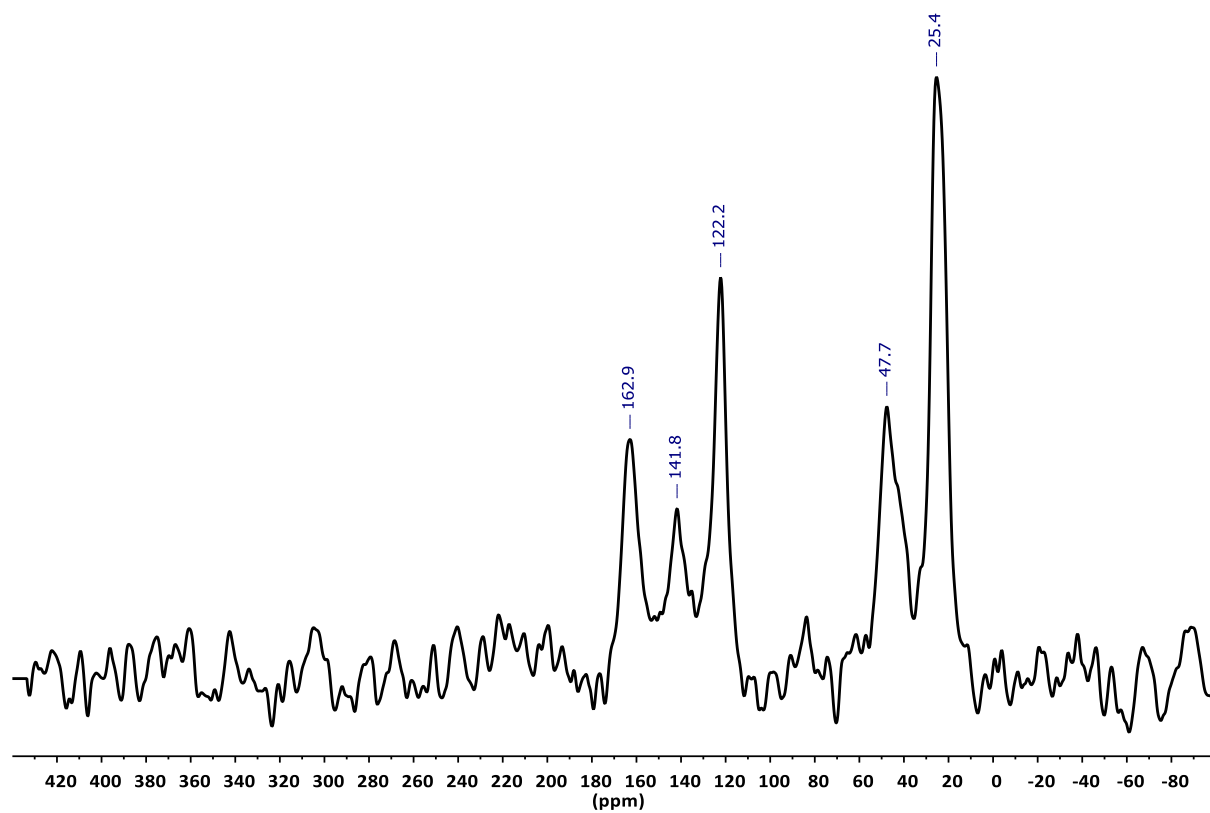


Figure A23 : Spectres RMN ^{13}C CP-MAS (haut) et Hahn-echo (bas) des NPs de **RuPt-nor** après exposition sous ^{13}CO (1 bar, 18 h, à TA).

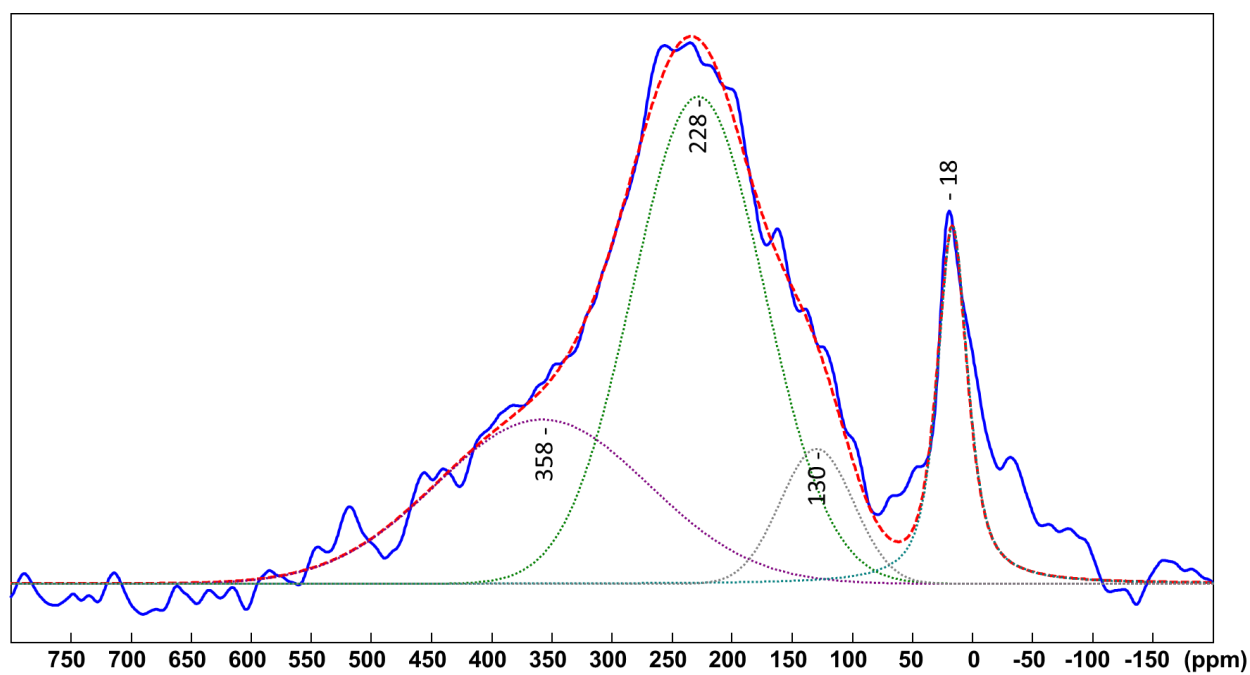
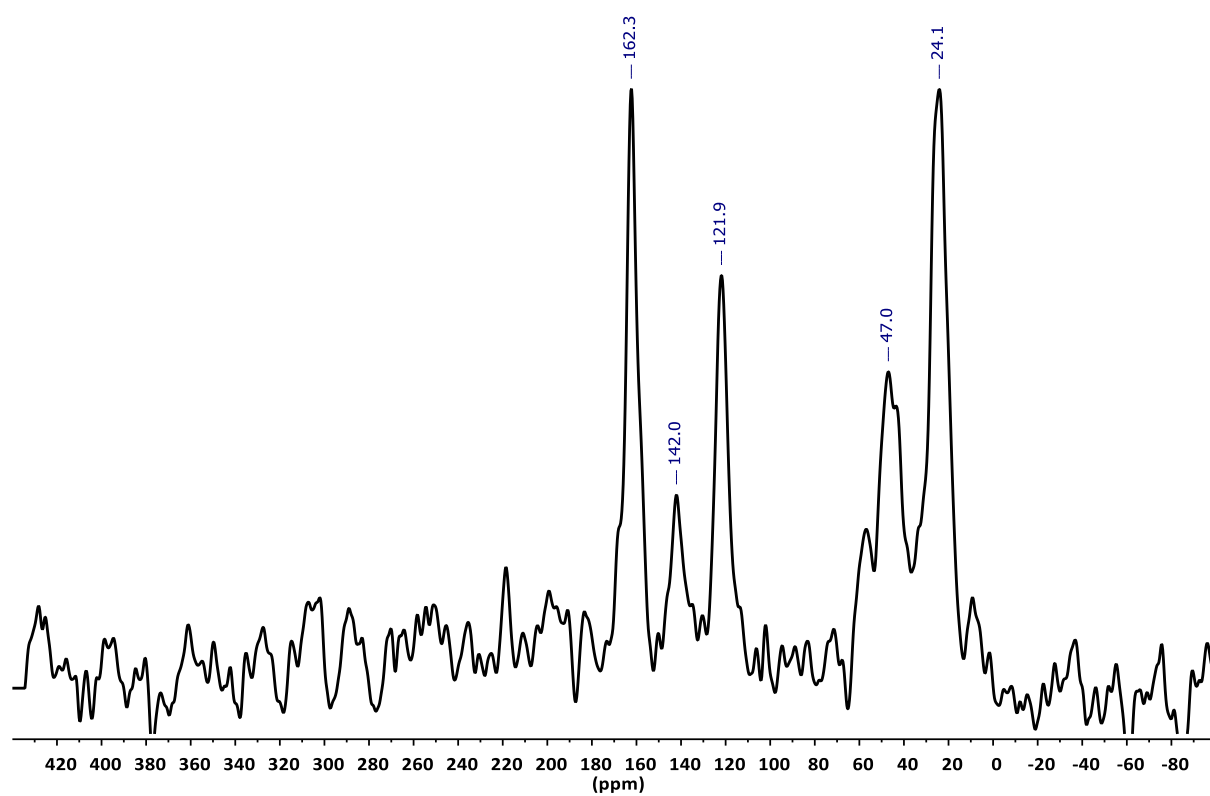


Figure A24 : Spectres RMN ^{13}C CP-MAS (haut) et Hahn-echo (bas) des NPs de **RuPt-DMC** après exposition sous ^{13}CO (1 bar, 18 h, à TA).

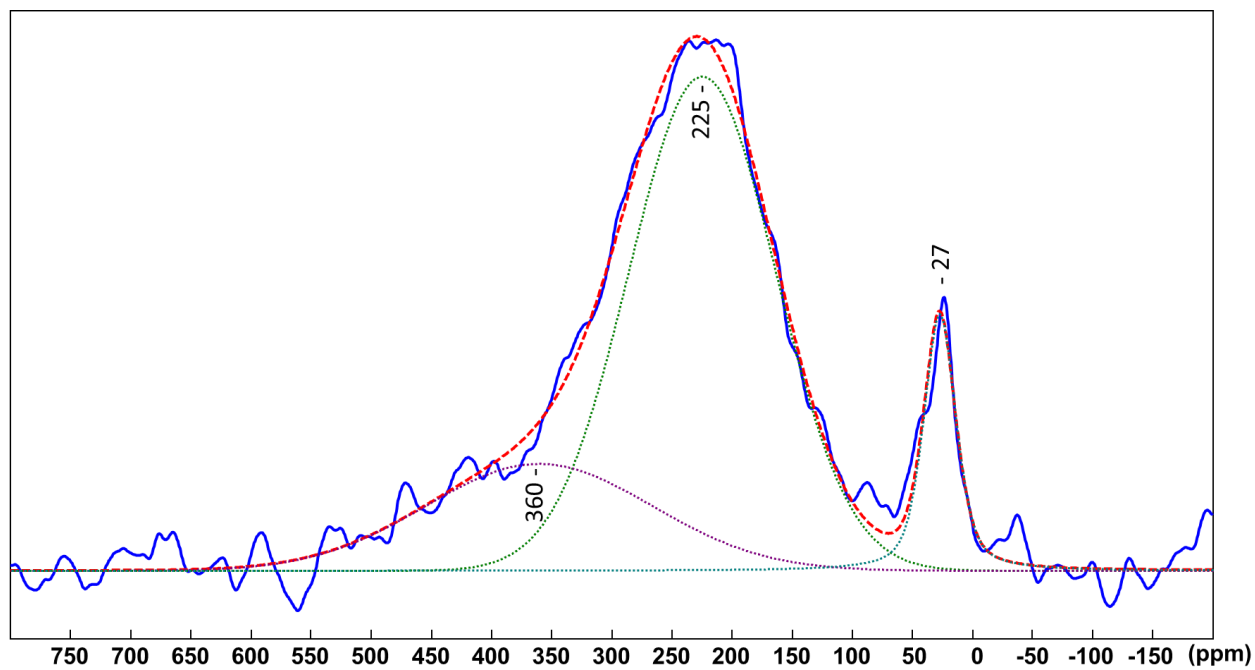
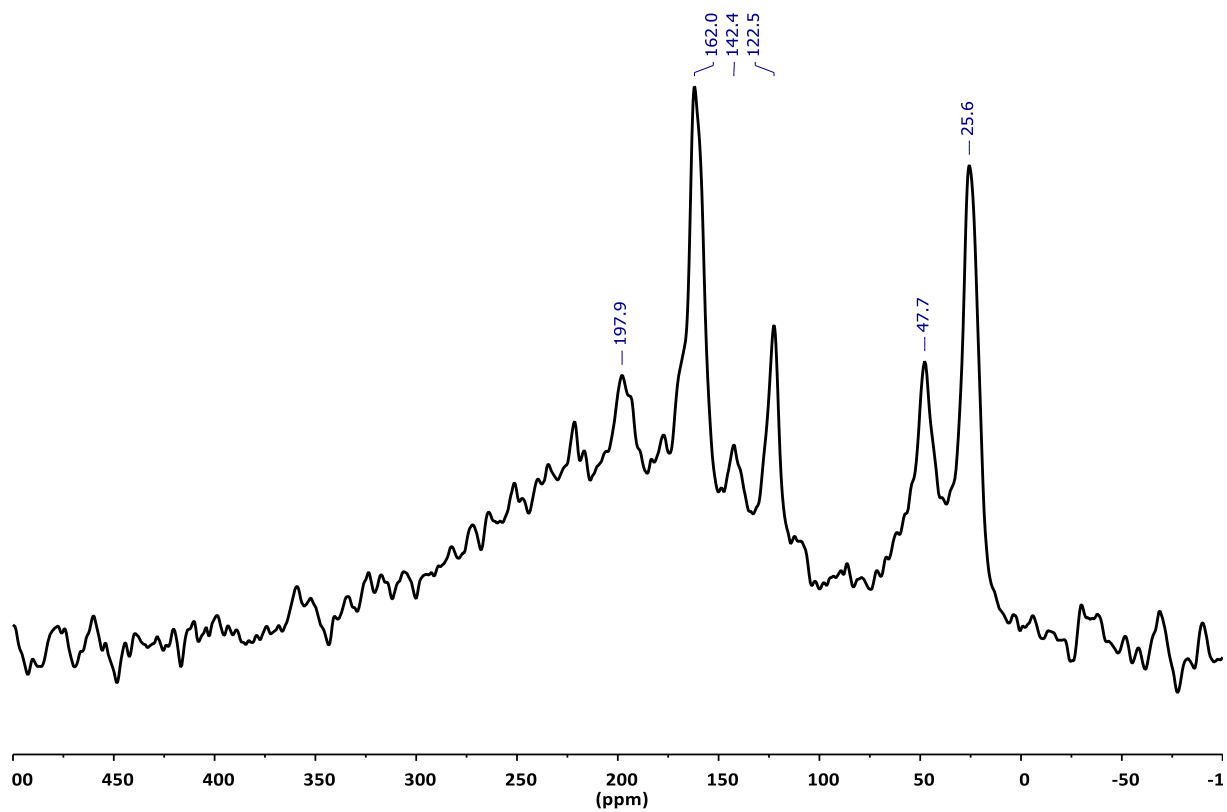


Figure A25 : Spectres RMN ^{13}C CP-MAS (haut) et Hahn-echo (bas) des NPs de **RuPt-dba** après exposition sous ^{13}CO (1 bar, 18 h, à TA).

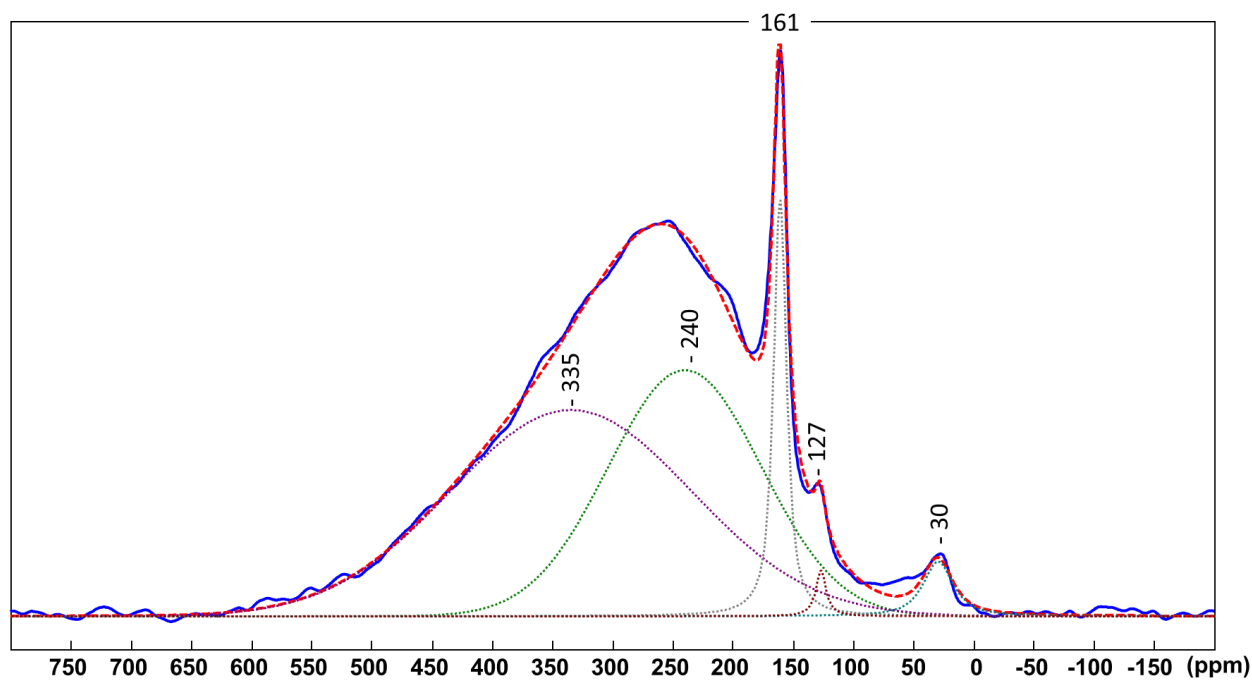
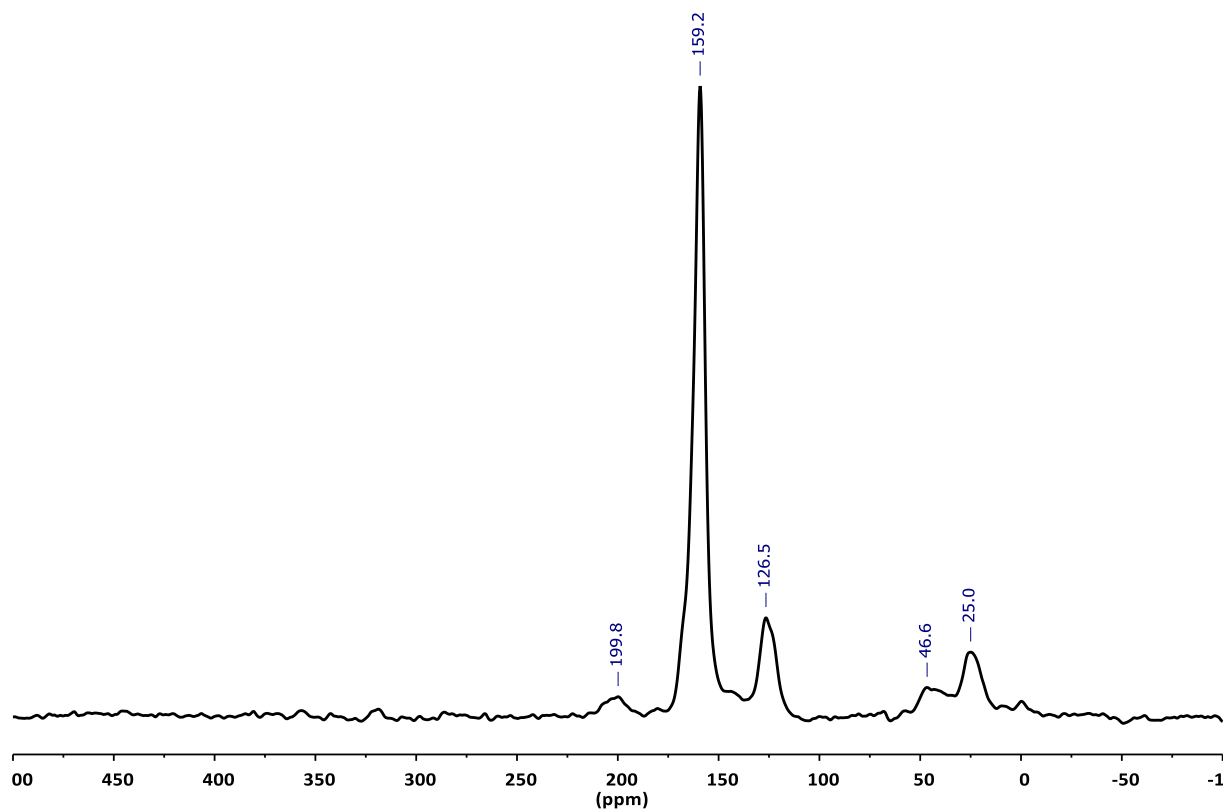


Figure A26 : Spectres RMN ¹³C CP-MAS (haut) et Hahn-echo (bas) des NPs de **RuPt₂-dba** après exposition sous ¹³CO (1 bar, 18 h, à TA).

Catalyse

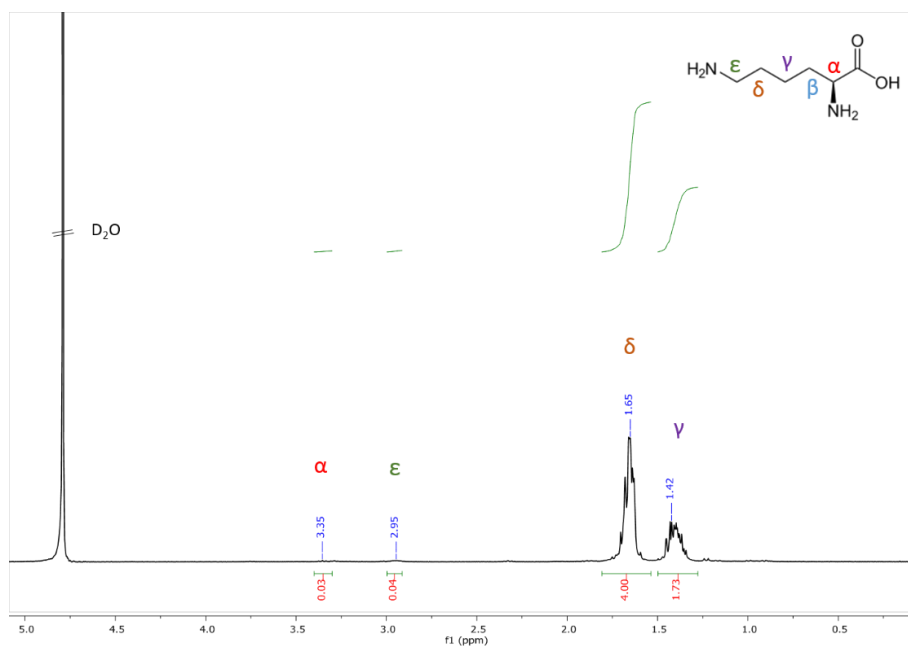


Figure A27 : Spectre RMN ¹H de la L-lysine après réaction sous 2 bars de D₂ avec les NPs de Ru à 55°C pendant 42 h.

RMN ¹H (400 MHz, D₂O, 4.79 ppm) : δ 3.35 (m, α, 0.03 H), 2.95 (m, ε, 0.04 H), 1.65 (m, δ et β, 4 H), 1.42 (m, δ, 1.73 H). L'incorporation de deutérium est attendue à δ 3.35 et à δ 2.95 ppm. L'enrichissement isotopique a été déterminée par rapport à l'intégrale à δ 1.65 ppm.

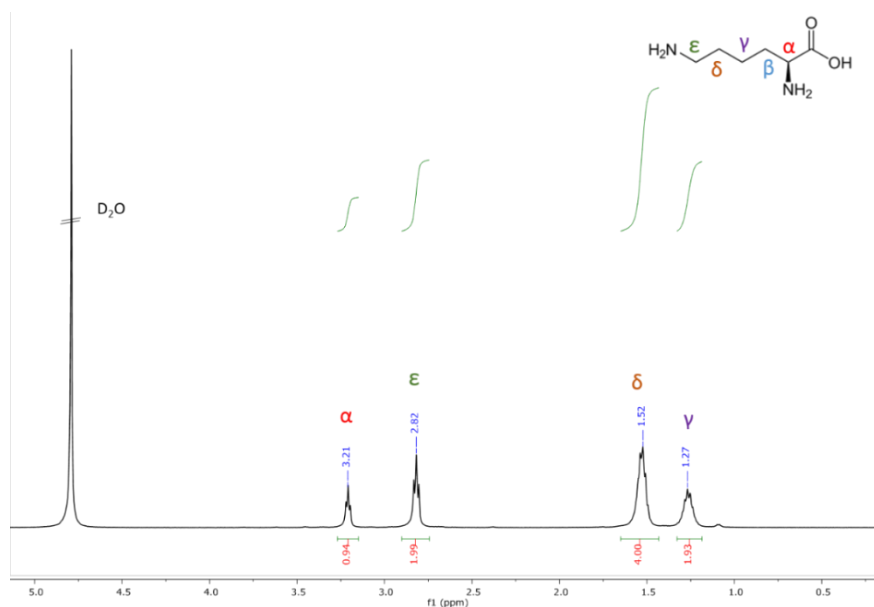


Figure A28: Spectre RMN ¹H de la L-lysine après réaction sous 2 bars de D₂ avec les NPs de Pt@PrIPr à 55°C pendant 42h.

RMN ^1H (400 MHz, D_2O , 4.79 ppm) : δ 3.21 (m, α , 0.94H), 2.82 (m, ϵ , 1.99H), 1.52 (m, δ et β , 4H), 1.27 (m, δ , 2H).

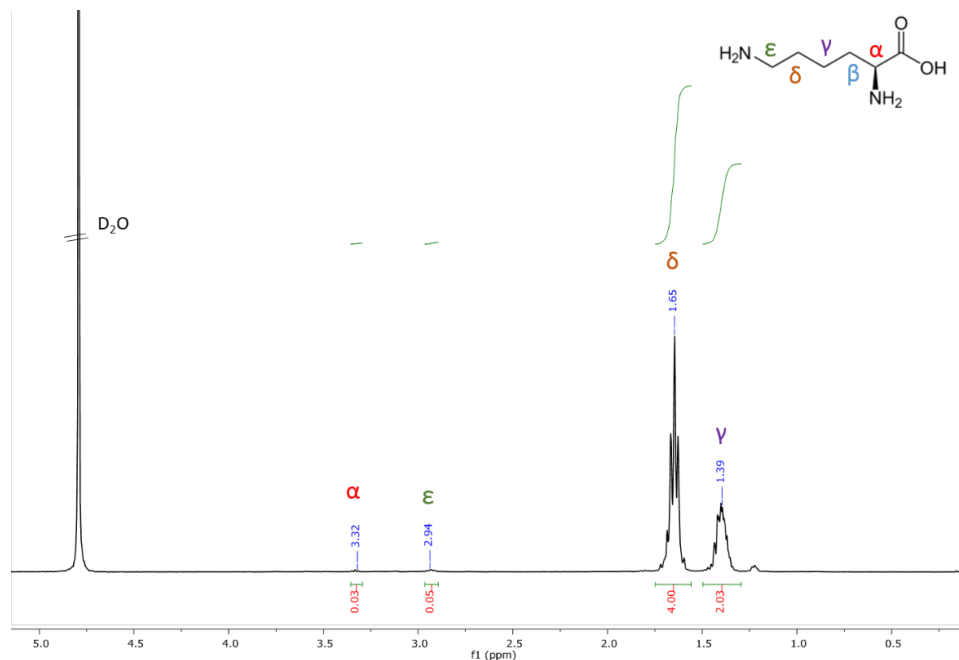


Figure A29 : Spectre RMN ^1H de la L-lysine après réaction sous 2 bars de D_2 avec les NPs de RuPt-DMC à 55°C pendant 42h.

RMN ^1H (400 MHz, D_2O , 4.79 ppm) : δ 3.32 (m, α , 0.03H), 2.94 (m, ϵ , 0.05H), 1.65 (m, δ et β , 4H), 1.39 (m, δ , 2H). L'incorporation de deutérium est attendue à δ 3.32 et à δ 2.94 ppm. L'enrichissement isotopique a été déterminée par rapport à l'intégrale à δ 1.65 ppm.

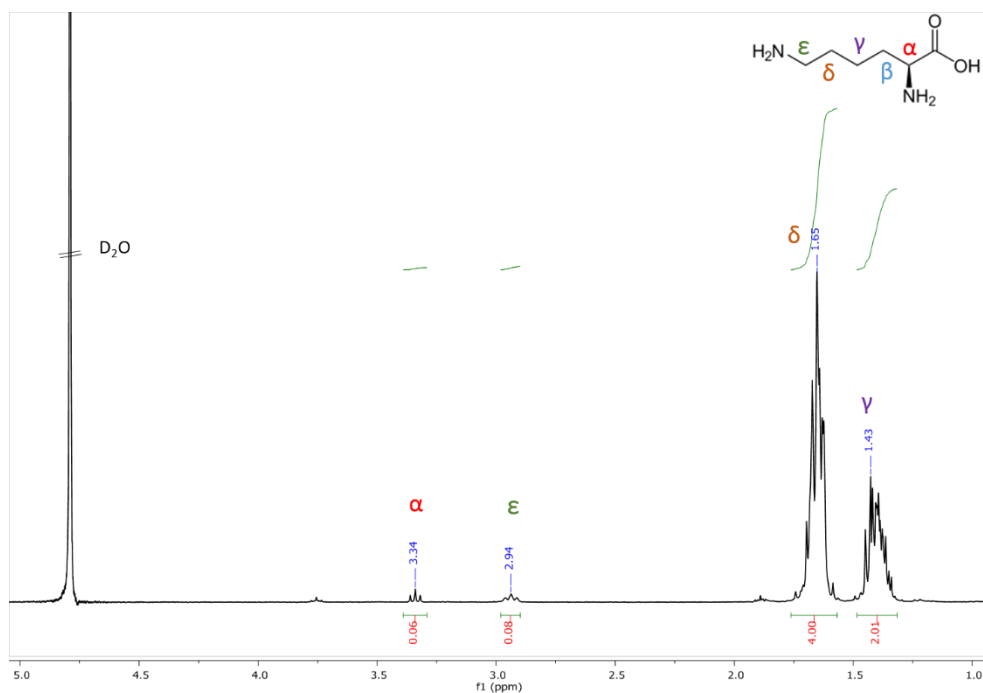


Figure A30: Spectre RMN ^1H de la L-lysine après réaction sous 2 bars de D_2 avec les NPs de RuPt-nor à 55°C pendant 42 h.

RMN ^1H (400 MHz, D_2O , 4.79 ppm) : δ 3.34 (m, α , 0.06 H), 2.94 (m, ϵ , 0.08 H), 1.65 (m, δ et β , 4H), 1.43 (m, δ , 2H). L'incorporation de deutérium est attendue à δ 3.34 et à δ 2.94 ppm. L'enrichissement isotopique a été déterminée par rapport à l'intégrale à δ 1.65 ppm.

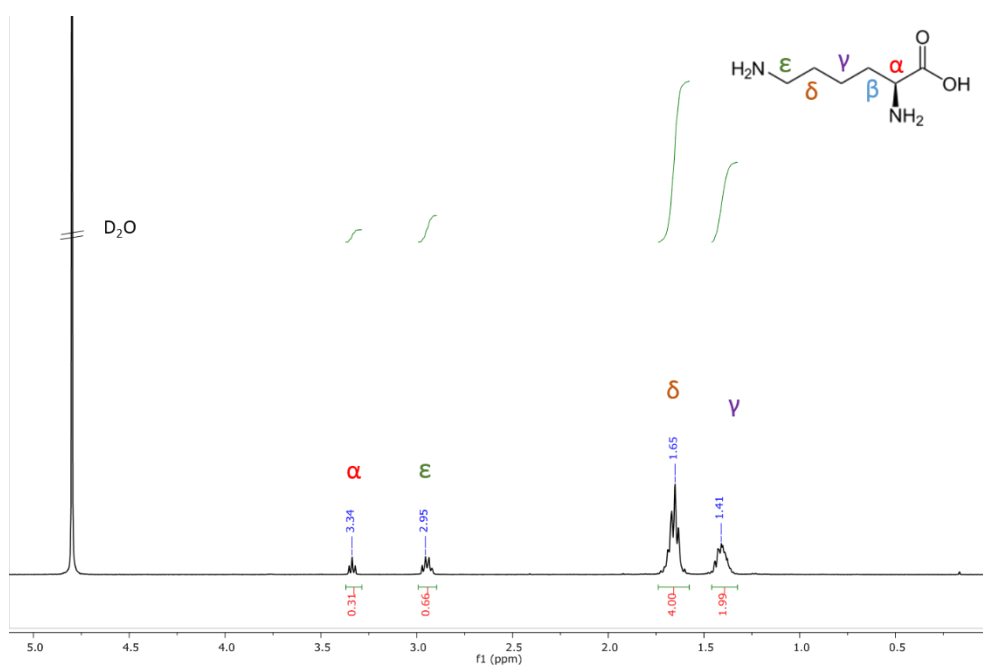


Figure A31 : Spectre RMN ^1H de la L-lysine après réaction sous 2 bars de D_2 avec les NPs de RuPt₂-dba à 55°C pendant 42 h.

RMN ^1H (400 MHz, D_2O , 4.79 ppm) : δ 3.34 (m, α , 0.31 H), 2.95 (m, ϵ , 0.66 H), 1.65 (m, δ et β , 4H), 1.41 (m, δ , 2H). L'incorporation de deutérium est attendue à δ 3.34 et à δ 2.95 ppm. L'enrichissement isotopique a été déterminée par rapport à l'intégrale à δ 1.65 ppm.

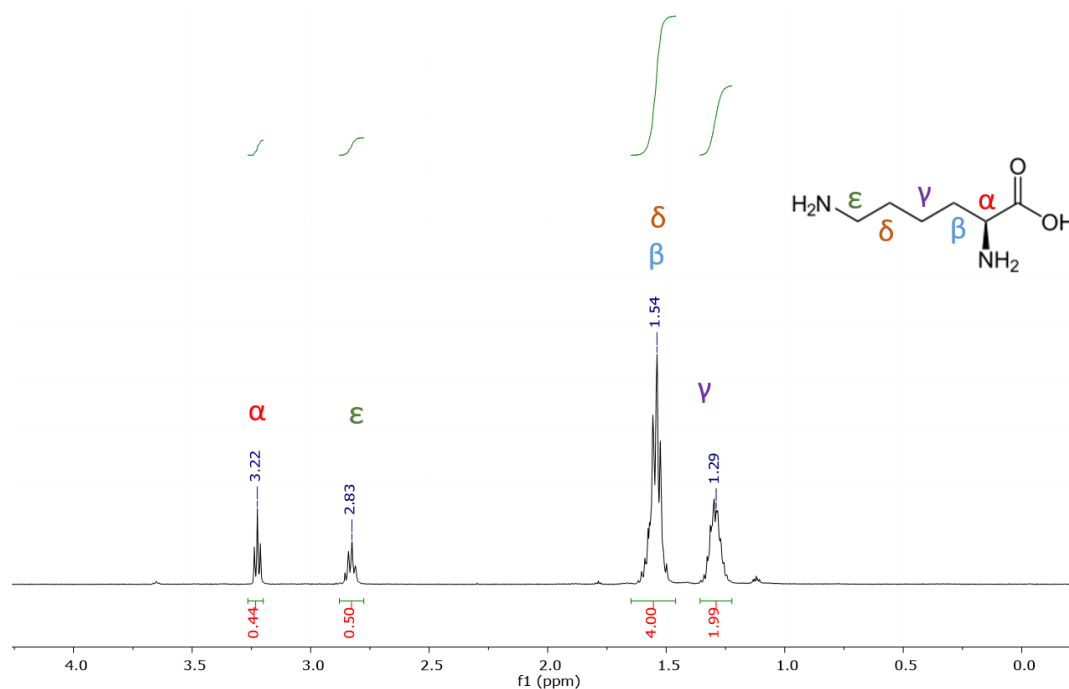


Figure A32 : Spectre RMN ^1H de la L-lysine après réaction sous 2 bars de D_2 avec les NPs de RuPt-dba à 55°C pendant 5 h.

RMN ^1H (400 MHz, D_2O , 4.79 ppm) : δ 3.22 (m, α , 0.44 H), 2.83 (m, ϵ , 0.50 H), 1.54 (m, δ et β , 4H), 1.29 (m, δ , 2H). L'incorporation de deutérium est attendue à δ 3.32 et à δ 2.94 ppm. L'enrichissement isotopique a été déterminée par rapport à l'intégrale à δ 1.65 ppm.

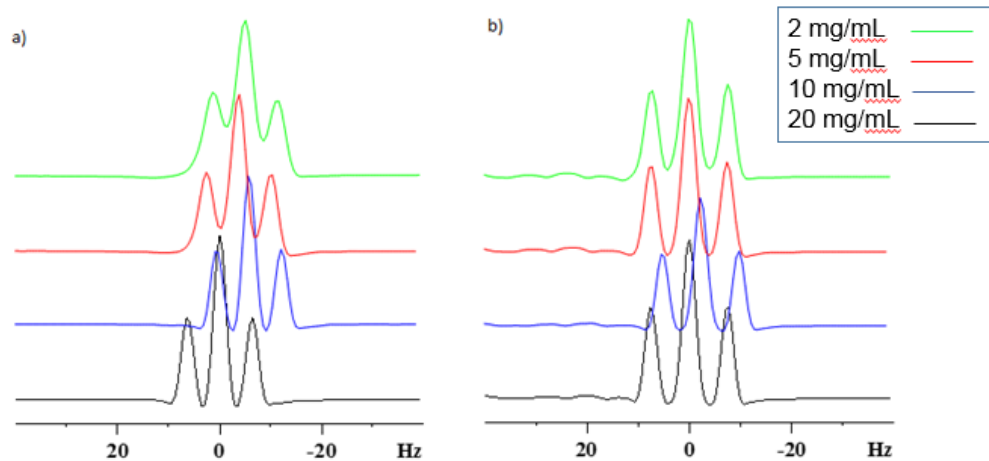


Figure A33 : Mesures CSP (Chemical Shift Perturbation) à haute résolution en proton 1D de la L-lysine (positions C α (a) et C ϵ (b) positions), à différentes concentrations de la L-lysine et sans NPs.

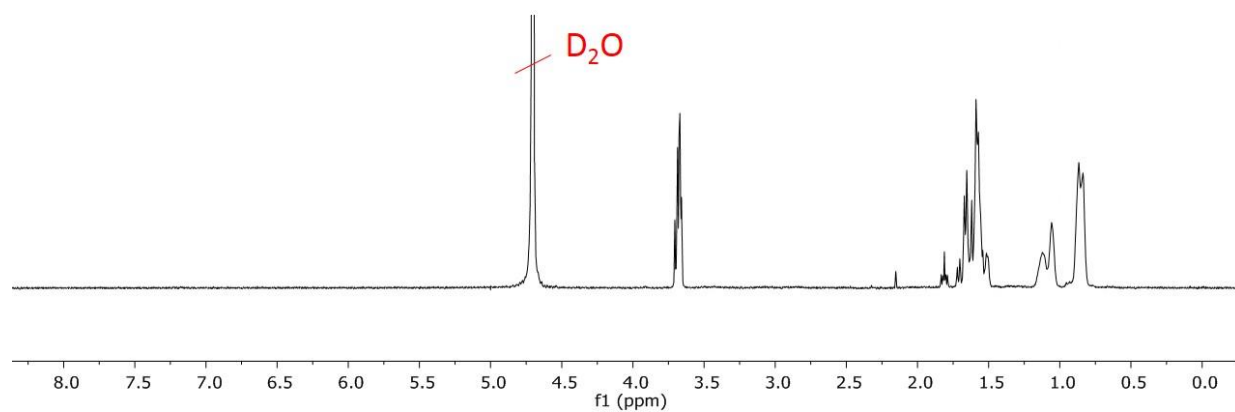


Figure A34: Spectres RMN ^1H de la phénylalanine après réaction avec RuPt-DMC pendant 2 h sous D_2 dans D_2O .

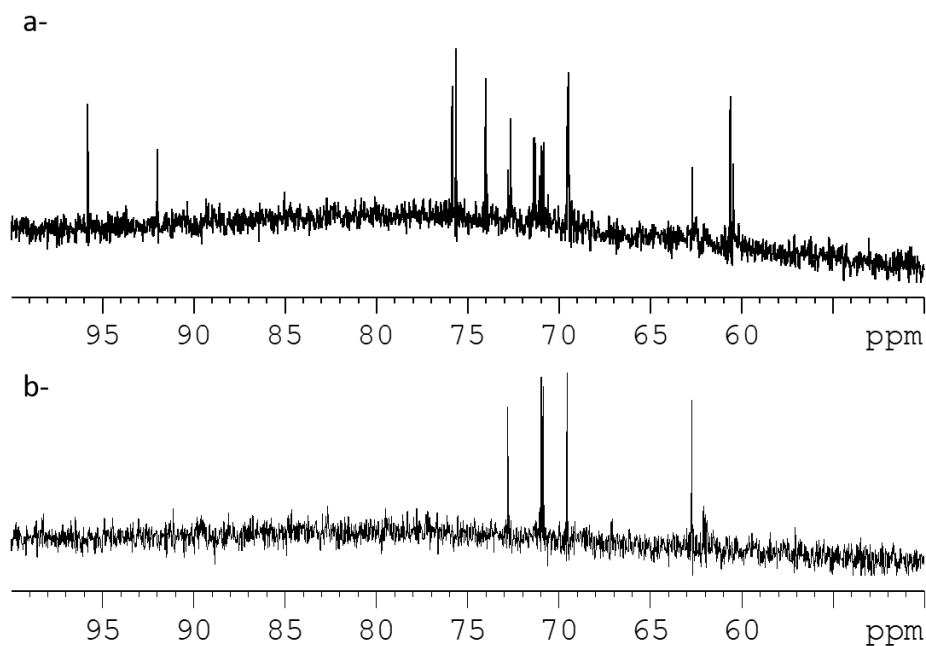


Figure A35 : Spectres RMN ^{13}C du glucose avant (a) et après réaction avec les NPs de Ru@PrIPr pendant 42h sous 2 bars de D_2 dans D_2O (b).

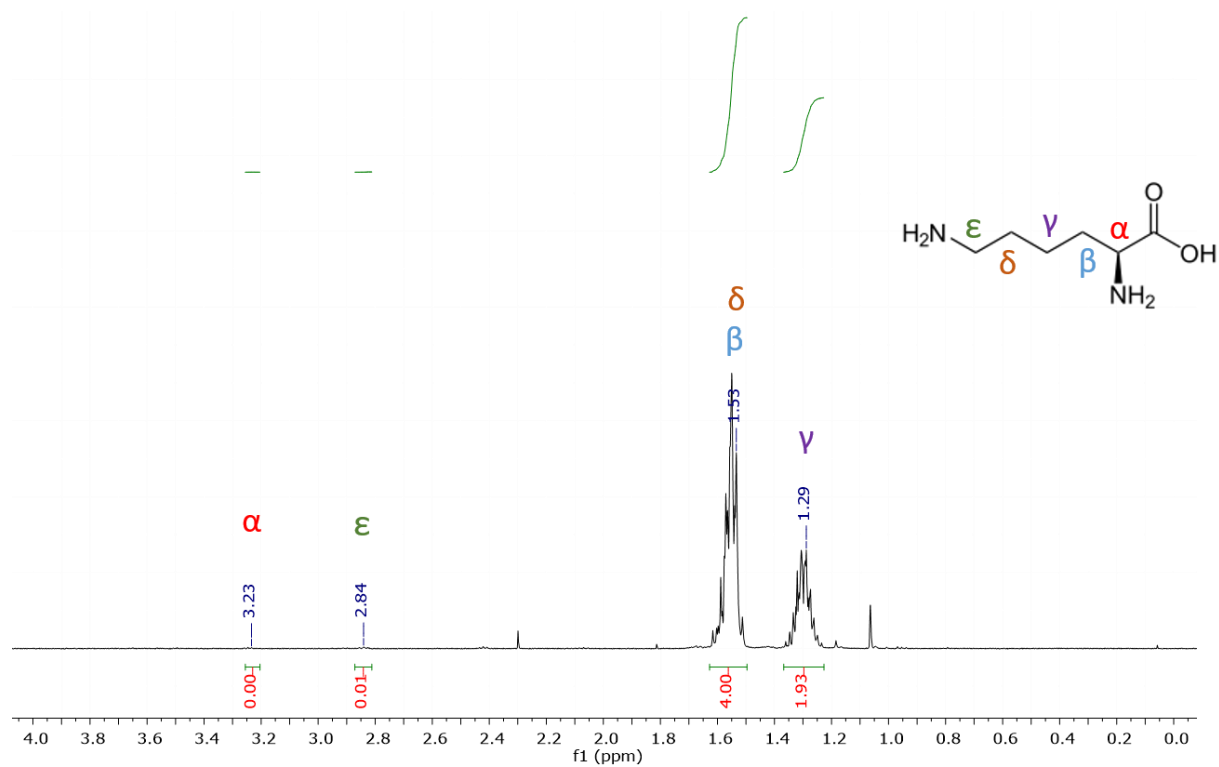


Figure A36 : Spectre RMN ^1H de la L-lysine après réaction sous 2 bars de D_2 avec les NPs de RuPt/C (9 wt%) à 55°C pendant 24 h.

Chapitre IV

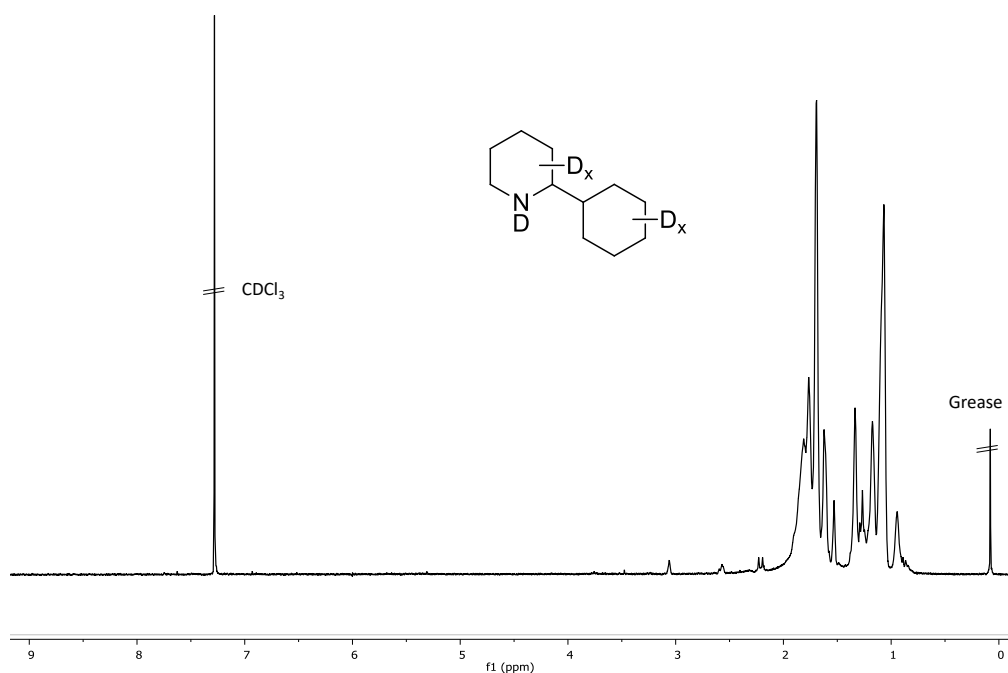


Figure A37 : Spectre RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 7.26 ppm) de la 2-phénylpyridine après 24 h de réaction à 55 °C dans le THF, sous 2 bars de D_2 avec les NPs de Ru@ICy . Les signaux dans la région entre 1-2 ppm correspondent à des produits provenant de la réduction complète du cycle aromatique.

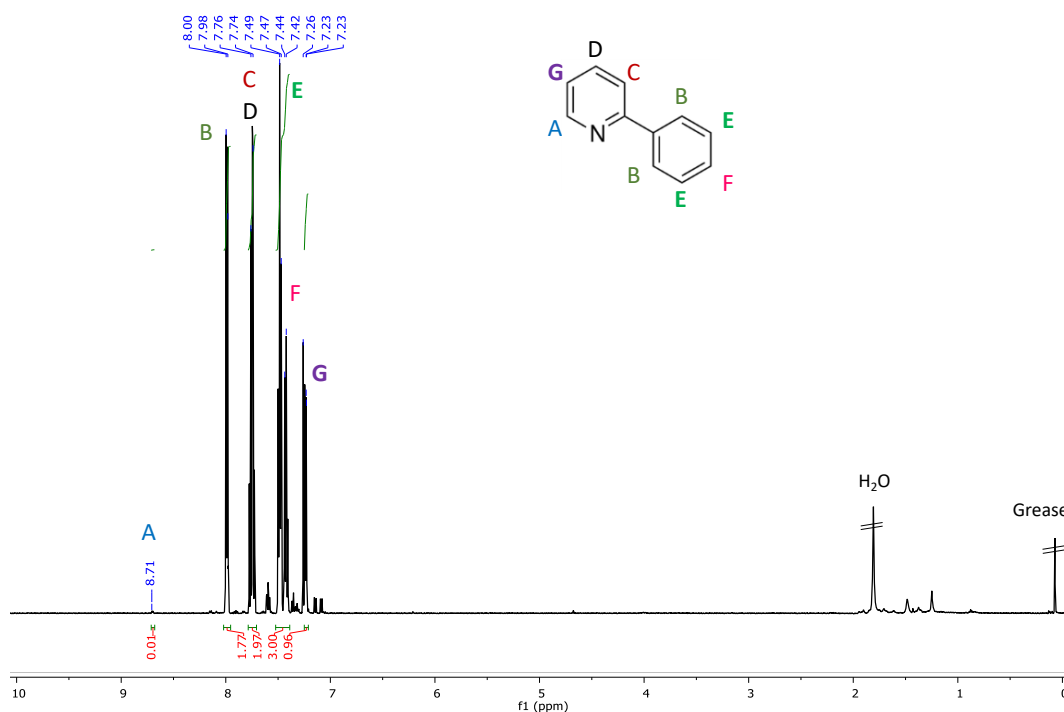


Figure A38: Spectre RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de la 2-phénylpyridine après 24 h de réaction à 55 °C dans le THF, sous 2 bars de D_2 avec les NPs de Ni@ICy . L'absence de signaux dans la région entre 1-2 ppm indique l'absence de réduction des cycles aromatiques.

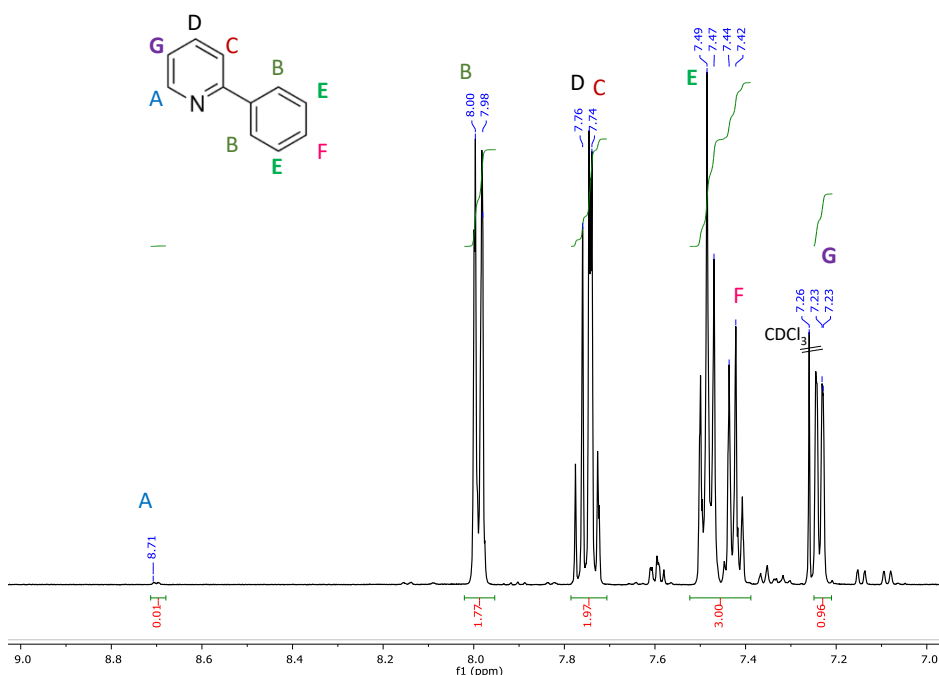


Figure A39 : Agrandissement du spectre RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de la 2-phénylpyridine après 24 h de réaction à 55 °C dans le THF, sous 2 bars de D_2 avec les NPs de Ni@ICy . (entre 7 et 9 ppm).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 7.26 ppm) : δ 8.70 (d, A, 0.01H), 7.99 (d, B, 1.77H), 7.76 (t, D, 1H), 7.73 (d, C, 1H), 7.49 (t, E, 2H), 7.42 (t, F, 1H), 7.23 (d, G, 1H). L'incorporation de deutérium est attendue à δ 8.71 et à δ 7.98-8.00 ppm. L'enrichissement isotopique a été déterminée par rapport à l'intégrale à δ 7.40 – 7.50.

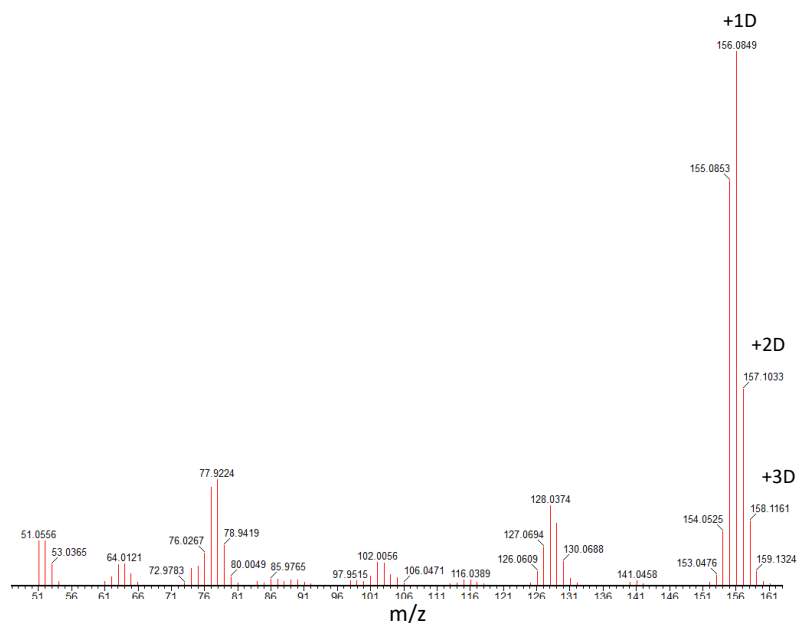


Figure A40 : Spectre MS de la 2-phénylpyridine après 24 h de réaction à 55 °C dans le THF, sous 2 bars de D_2 avec les NPs de Ni@ICy .

MS (EI, positive mode, CHCl_3): 154.1 [**2-phenylpyridine** -H -e⁻]⁺, 9%; 155.1 {[**2-phenylpyridine** -e⁻]⁺ + [**2-phenylpyridine** -H +H/D -e⁻]⁺}, 76%; 156.1 {[**2-phenylpyridine** +H/D -e⁻]⁺ + [**2-phenylpyridine** -H +2H/D -e⁻]⁺}, 100%; 157.1 {[**2-phenylpyridine** +2H/D -e⁻]⁺ + [**2-phenylpyridine** -H +3H/D -e⁻]⁺}, 38%; 158.1 {[**2-phenylpyridine** +3H/D -e⁻]⁺ + [**2-phenylpyridine** -H +4H/D -e⁻]⁺}, 13%.

L'incorporation de deutérium déterminée par RMN: 1.3 et par MS: 1.2.

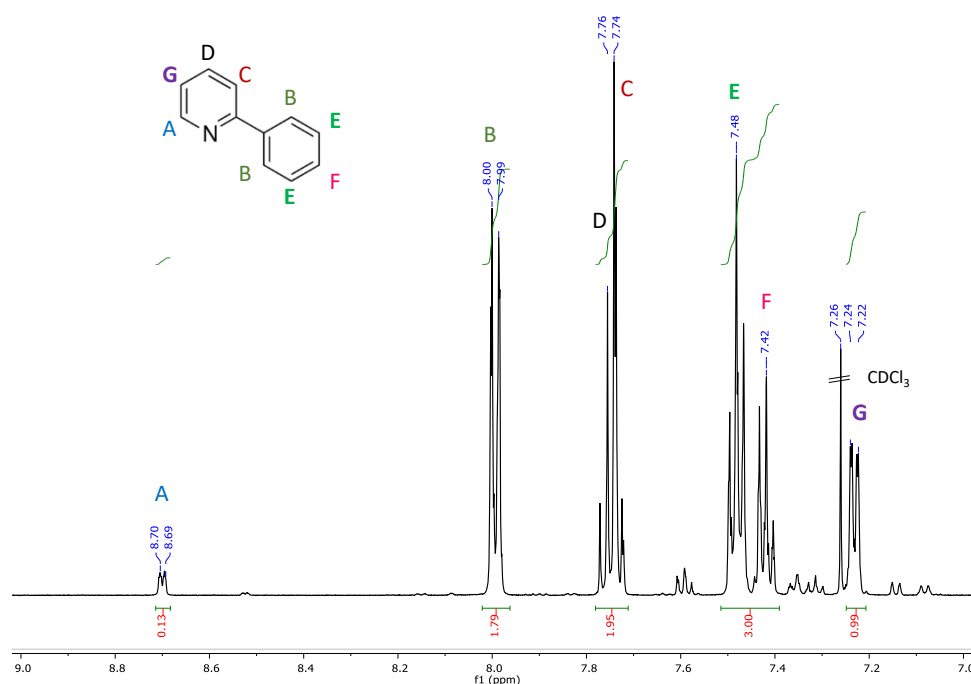


Figure A41 : Spectre RMN ¹H (400 MHz, CDCl_3) de la 2-phenylpyridine après 24 h de réaction à 55 °C dans le THF, sous 2 bars de D_2 avec les NPs de **Ni-Ox@ICy**.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl_3 , 7.26 ppm): δ 8.70 (d, A, 0.13H), 8.00 (d, B, 1.8H), 7.76 (t, D, 1H), 7.73 (d, C, 1H), 7.48 (t, E, 2H), 7.42 (t, F, 1H), 7.23 (dd, G, 1H). L'incorporation de deutérium est attendue à δ 8.72 et à δ 7.98-8.00 ppm. L'enrichissement isotopique a été déterminée par rapport à l'intégrale à δ 7.40 – 7.50.

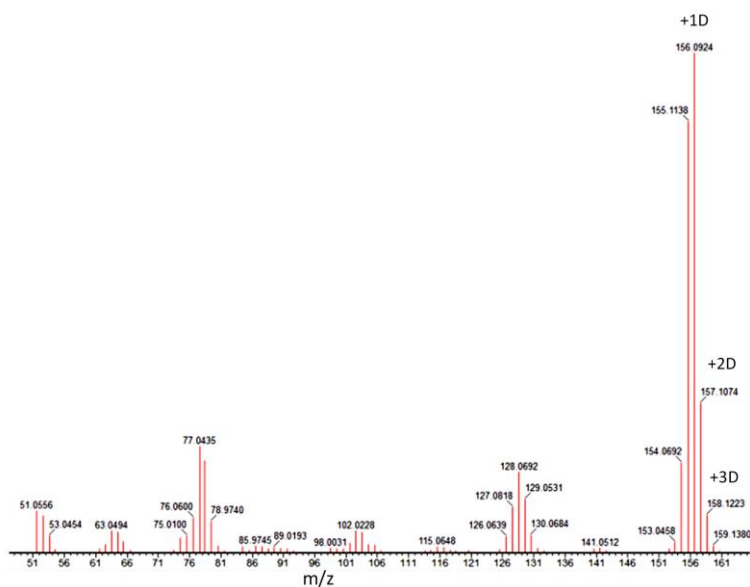


Figure A42 : Spectre MS de la 2-phénylpyridine après 24 h de réaction à 55 °C dans le THF, sous 2 bars de D₂ avec les NPs de Ni-Ox@ICy.

MS (EI, positive mode, CHCl₃): 154.1 [**2-phenylpyridine -H -e⁻**]⁺, 18%; 155.1 {[**2-phenylpyridine -e⁻**]⁺ + [**2-phenylpyridine -H +H/D -e⁻**]⁺}, 90%; 156.1 {[**2-phenylpyridine +H/D -e⁻**]⁺ + [**2-phenylpyridine -H +2H/D -e⁻**]⁺}, 100%; 157.1 {[**2-phenylpyridine +2H/D -e⁻**]⁺ + [**2-phenylpyridine -H +3H/D -e⁻**]⁺}, 30%; 158.1 {[**2-phenylpyridine +3H/D -e⁻**]⁺ + [**2-phenylpyridine -H +4H/D -e⁻**]⁺}, 8%.

L'incorporation de deutérium déterminée par RMN: 1.1 et par MS: 1.0.

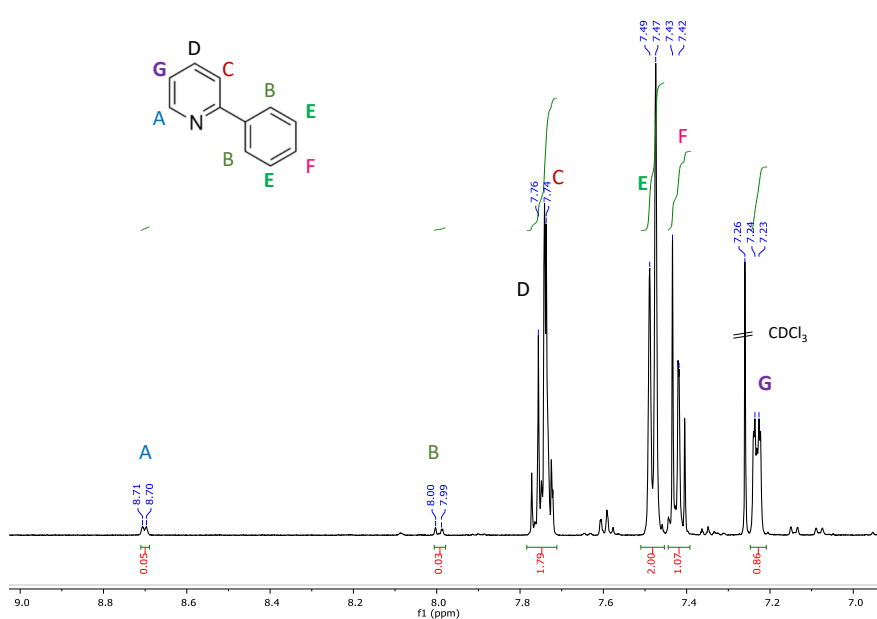


Figure A43 : Spectre RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) de la 2-phénylpyridine après 24 h de réaction à 55 °C dans le THF, sous 2 bars de D₂ avec les NPs de Ni@IMes.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 7.26 ppm): δ 8.70 (d, A, 0.05H), 8.00 (d, B, 0.03H), 7.76-7.73 (m, C-D, 1.79H), 7.48 (d, E, 2H), 7.41 (t, F, 1H), 7.23 (m, G, 0.86H). L'incorporation de deutérium est attendue à δ 8.72 et à δ 7.98-8.00 ppm. L'enrichissement isotopique a été déterminée par rapport à l'intégrale à δ 7.48.

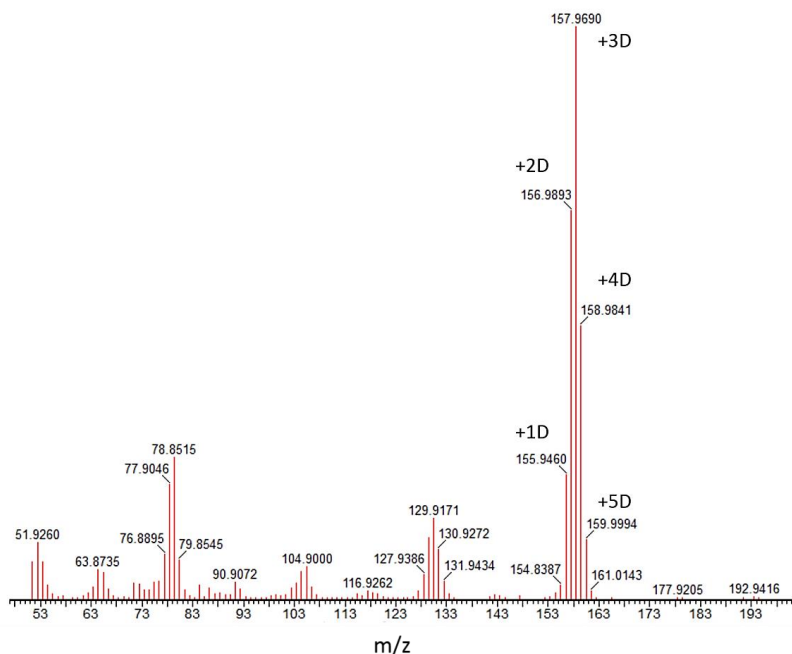


Figure A44 : Spectre MS de la 2-phénylpyridine après 24 h de réaction à 55 °C dans le THF, sous 2 bars de D_2 avec les NPs de Ni@IMes.

MS (EI, positive mode, CHCl_3): 154.8 {[2-phenylpyridine -e $^-$] $^+$ + [2-phenylpyridine -H +H/D -e $^-$] $^+$ }, 3%; 155.9 {[2-phenylpyridine +H/D -e $^-$] $^+$ + [2-phenylpyridine -H +2H/D -e $^-$] $^+$ }, 26%; 157.0 {[2-phenylpyridine -+2H/D -e $^-$] $^+$ + [2-phenylpyridine -H +3H/D -e $^-$] $^+$ }, 68%; 158.0 {[2-phenylpyridine +3H/D -e $^-$] $^+$ + [2-phenylpyridine -H +4H/D -e $^-$] $^+$ }, 100%; 159.0 {[2-phenylpyridine -+4H/D -e $^-$] $^+$ + [2-phenylpyridine -H +5H/D -e $^-$] $^+$ }, 48%; 160.0 {[2-phenylpyridine -+5H/D -e $^-$] $^+$ + [2-phenylpyridine -H +6H/D -e $^-$] $^+$ }, 12%.

L'incorporation de deutérium déterminée par RMN: 3.3 et par MS: 3.0.

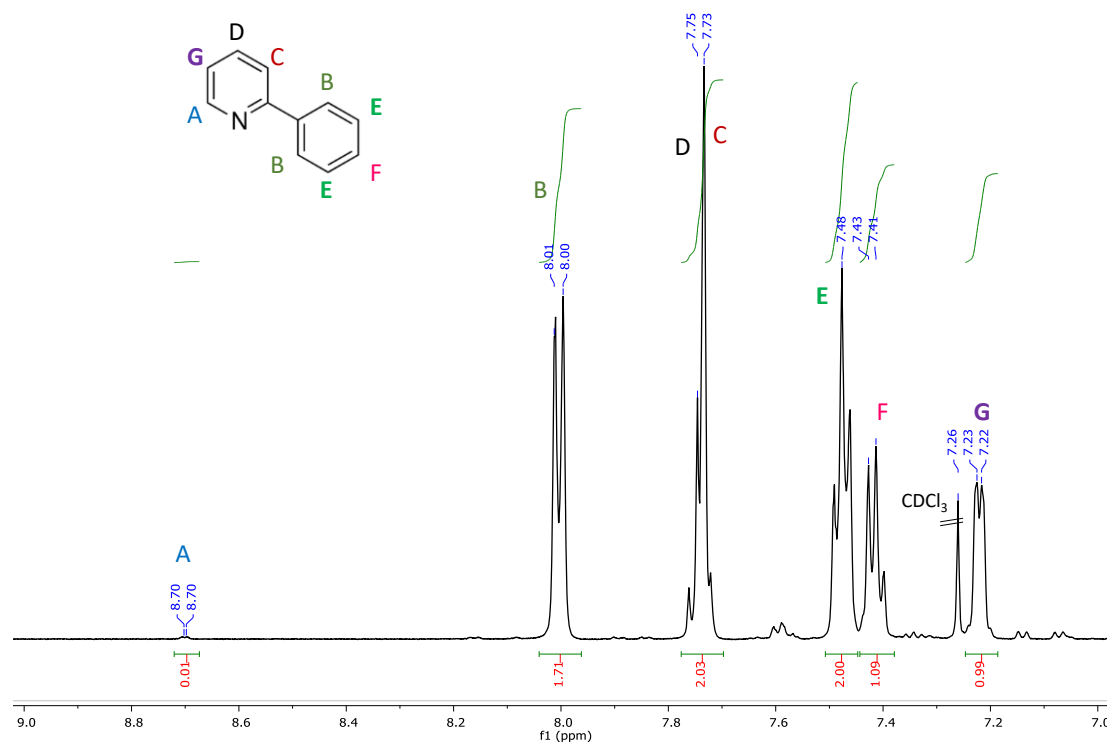


Figure A45 : Spectre RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) de la 2-phénylpyridine après 24 h de réaction à 55 °C dans le THF, sous 2 bars de D₂ avec les NPs de Ni-Ox@IMes.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 7.26 ppm): δ 8.70 (d, A, 0.01H), 8.00 (d, B, 1.71H), 7.76-7.73 (m, C-D, 2H), 7.48 (t, E, 2H), 7.41 (t, F, 1H), 7.23 (d, G, 1H). L'incorporation de deutérium est attendue à δ 8.72 et à δ 7.98-8.00 ppm.

L'enrichissement isotopique a été déterminée par rapport à l'intégrale à δ 7.48.

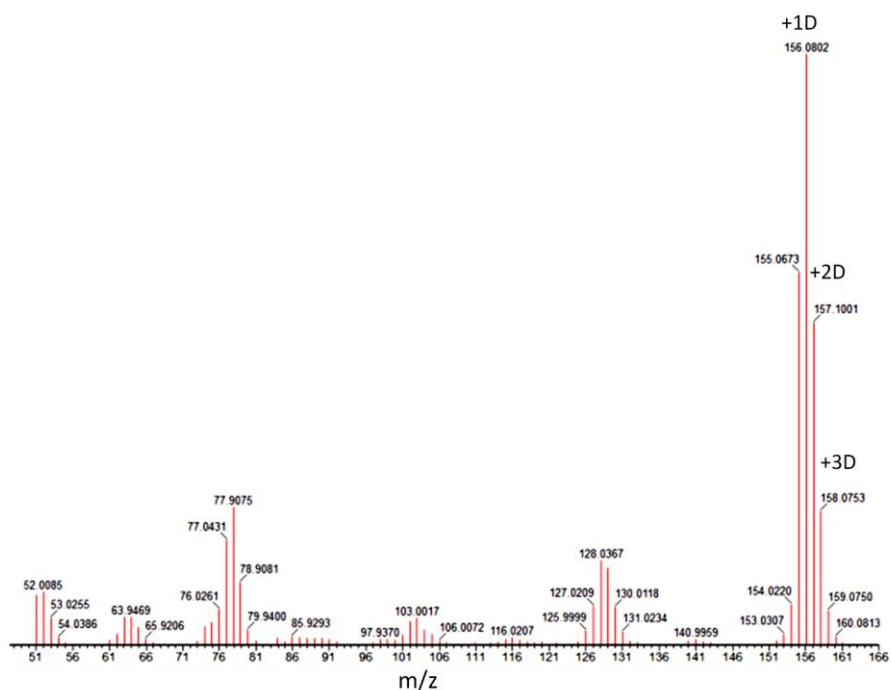


Figure A46 : Spectre MS de la 2-phénylpyridine après 24 h de réaction à 55 °C dans le THF, sous 2 bars de D₂ avec les NPs de Ni-Ox@IMes.

MS (EI, positive mode, CHCl₃): 154.0 [**2-phenylpyridine -H -e⁻**]⁺, 6%; 155.1 {[**2-phenylpyridine -e⁻**]⁺ + [**2-phenylpyridine -H +H/D -e⁻**]⁺}, 68%; 156.1 {[**2-phenylpyridine +H/D -e⁻**]⁺ + [**2-phenylpyridine -H +2H/D -e⁻**]⁺}, 100%; 157.1 {[**2-phenylpyridine -+2H/D -e⁻**]⁺ + [**2-phenylpyridine -H +3H/D -e⁻**]⁺}, 55%; 158.1 {[**2-phenylpyridine +3H/D -e⁻**]⁺ + [**2-phenylpyridine -H +4H/D -e⁻**]⁺}, 22%; 159.0 {[**2-phenylpyridine +4H/D -e⁻**]⁺ + [**2-phenylpyridine -H +5H/D -e⁻**]⁺}, 6%.

L'incorporation de deutérium déterminée par RMN: 1.3 et par MS: 1.5.

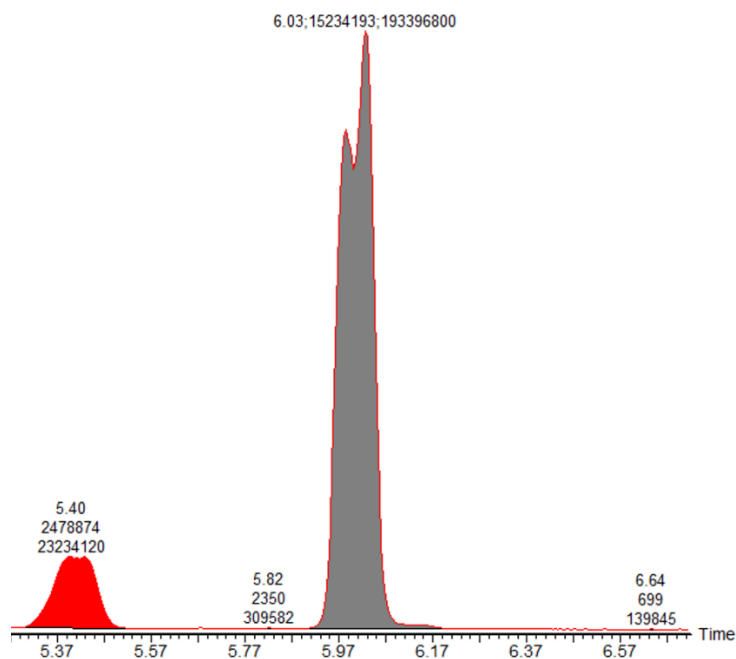


Figure A47 : Chromatogramme résultant de la réaction de l'éthylbenzène avec les NPs de Ni@IMes après 42 h de réaction à 55°C dans le THF, sous 2 bars de D₂.

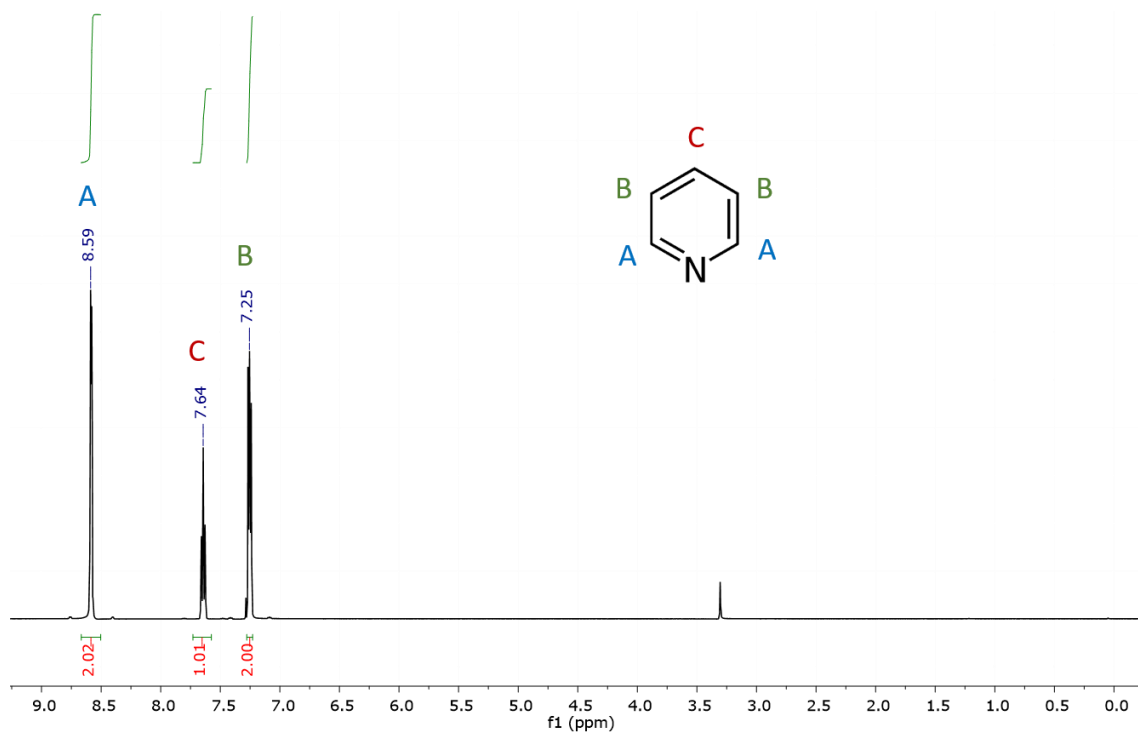


Figure A48 : Spectre RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) de la pyridine.

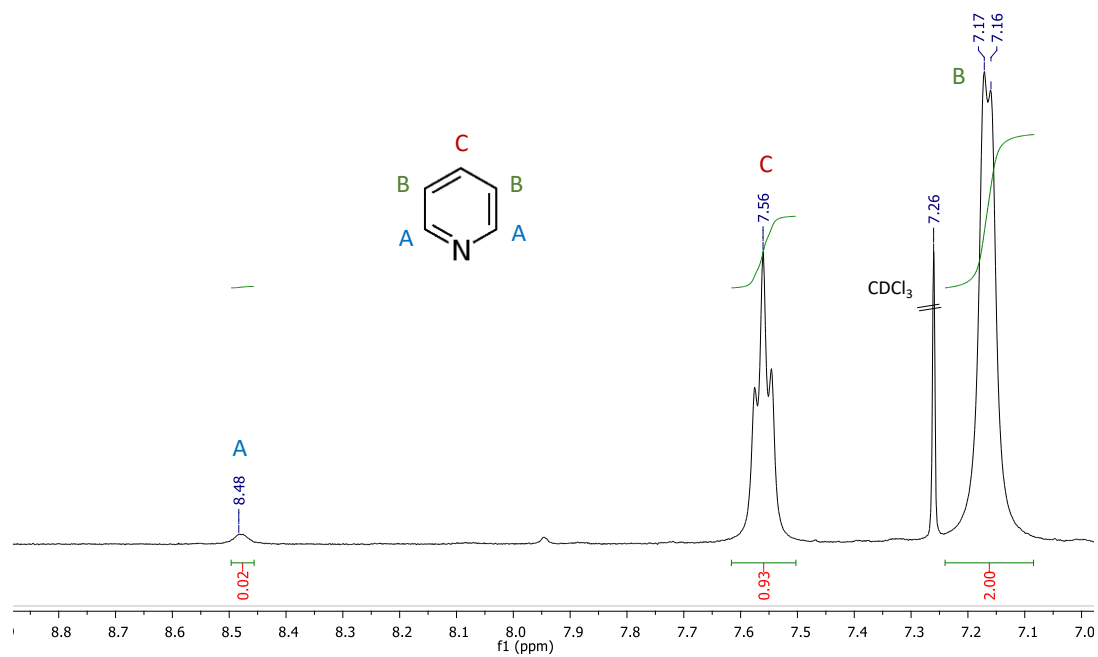


Figure A49 : Spectre RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) de la pyridine après 24 h de réaction à 55 °C dans le THF, sous 2 bars de D₂ avec les NPs de Ni@IMes.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, 7.26 ppm): δ 8.48 (broad, A, 0.02H), 7.56 (t, C, 0.93H), 7.17 (d, B, 2H). L'incorporation de deutérium est attendue à δ 8.48 ppm. L'enrichissement isotopique a été déterminée par rapport à l'intégrale à δ 7.17.

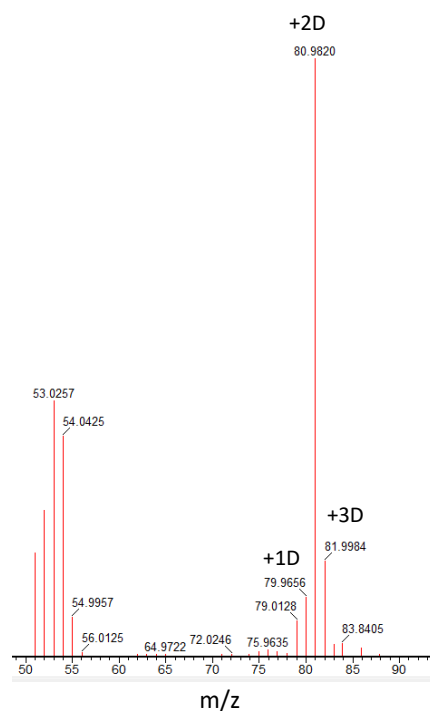


Figure A50: Spectre MS de la pyridine après 24 h de réaction à 55 °C dans le THF, sous 2 bars de D₂ avec les NPs de Ni@IMes.

MS (EI, positive mode, CHCl₃): 80.0 [4 +H/D - e⁻]⁺, 10%; 81.0 [4 +2H/D - e⁻]⁺, 100%; 82.0 [4 +H/D - e⁻]⁺, 16%.

L'incorporation de deutérium déterminée par RMN: 2.1 et par MS: 2.1.

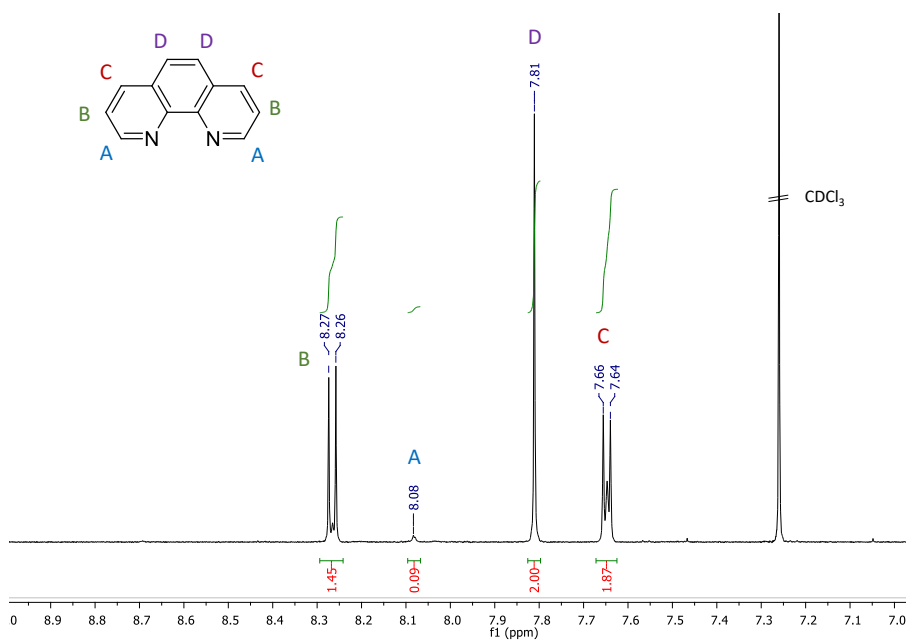


Figure A51 : Spectre RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) de la phenanthroline après 24 h de réaction à 55 °C dans le THF, sous 2 bars de D₂ avec les NPs de Ni@IMes.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 7.26 ppm): δ 8.27 (d, B, 1.45H), 8.08 (b, A, 0.09H), 7.81 (s, D, 2H), 7.65 (d+s, C, 1.87H). L'incorporation de deutérium est attendue à δ 8.08 ppm. L'enrichissement isotopique a été déterminée par rapport à l'intégrale à δ 7.81.

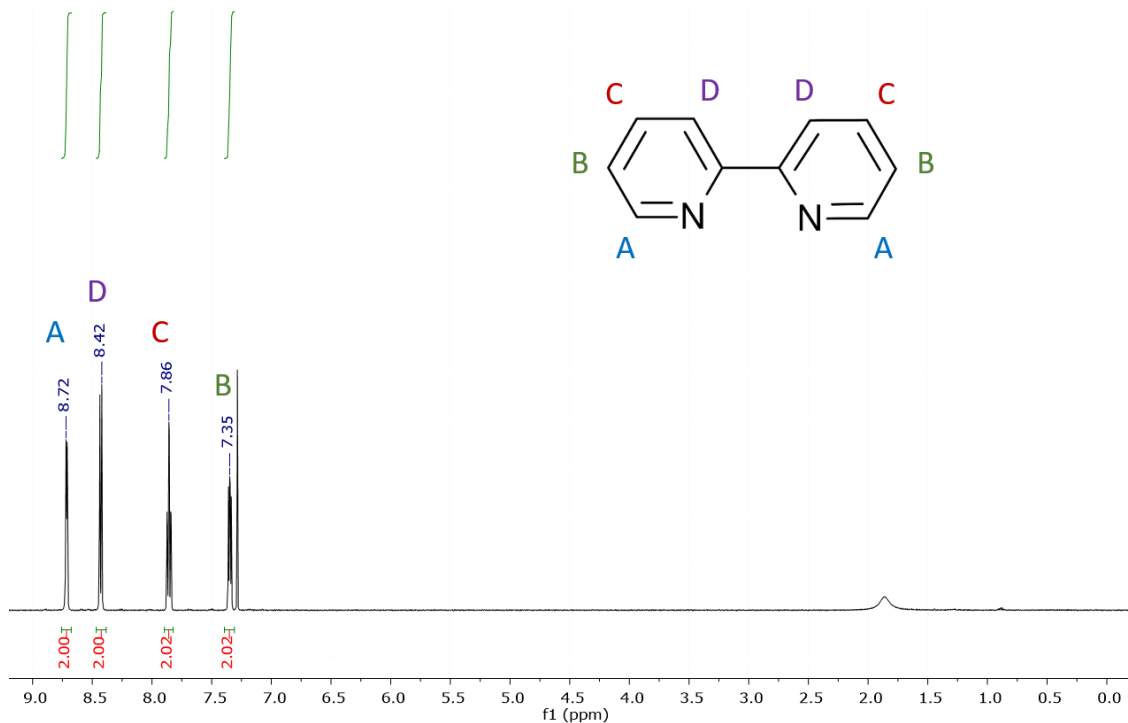


Figure A52 : Spectre RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de la 2,2'-bipyridine.

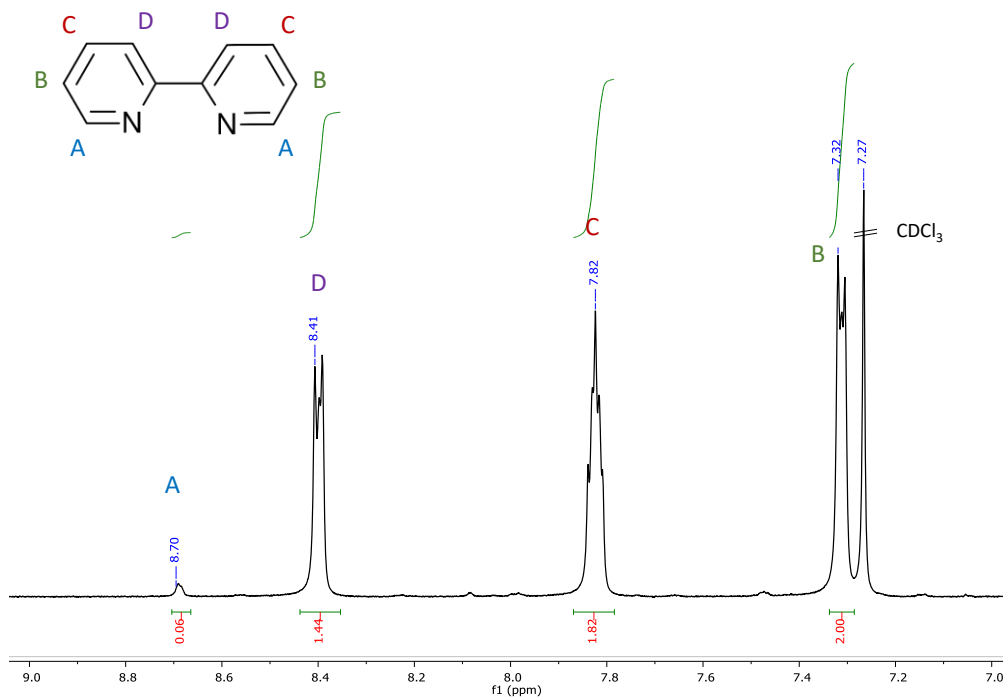


Figure A53 : Spectre RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de la 2,2'-bipyridine après 24 h de réaction à 55 °C dans le THF, sous 2 bars de D_2 avec les NPs de Ni@IMes .

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 7.26 ppm): δ 8.69 (broad, A, 0.06H), 8.39 (d+s, D, 1.44H), 7.82 (m, C, 1.82H), 7.31 (s+s, B, 2H). L'incorporation de deutérium est attendue à δ 8.70 ppm. L'enrichissement isotopique a été déterminée par rapport à l'intégrale à δ 7.32.

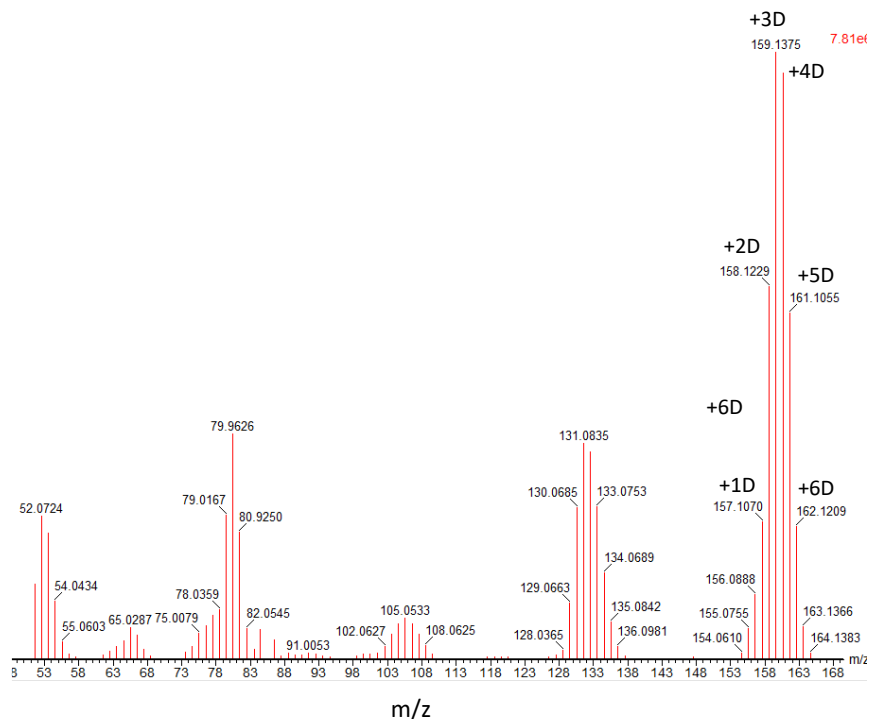


Figure A54 : Spectre MS de la 2,2'-bipyridine après 24 h de réaction à 55 °C dans le THF, sous 2 bars de D_2 avec les NPs de Ni@IMes.

MS (EI, positive mode, CHCl_3): 155.1 $[-\text{H} - \text{e}^-]^+$, 5%; 156.1 $\{[-\text{e}^-]^+ + [-\text{H} + \text{H}/\text{D} - \text{e}^-]^+\}$, 10%; 157.1 $\{[+\text{H}/\text{D} - \text{e}^-]^+ + [-\text{H} + 2\text{H}/\text{D} - \text{e}^-]^+\}$, 22%; 158.1 $\{[\mathbf{6} + 2\text{H}/\text{D} - \text{e}^-]^+ + [\mathbf{6} - \text{H} + 3\text{H}/\text{D} - \text{e}^-]^+\}$, 61%; 159.1 $\{[\mathbf{6} + 3\text{H}/\text{D} - \text{e}^-]^+ + [-\text{H} + 4\text{H}/\text{D} - \text{e}^-]^+\}$, 100%; 160.1 $\{[\mathbf{6} + 4\text{H}/\text{D} - \text{e}^-]^+ + [\mathbf{6} - \text{H} + 5\text{H}/\text{D} - \text{e}^-]^+\}$, 97%; 161.1 $\{[+\text{5H}/\text{D} - \text{e}^-]^+ + [-\text{H} + 6\text{H}/\text{D} - \text{e}^-]^+\}$, 57%; 162.1 $\{[\mathbf{6} + 6\text{H}/\text{D} - \text{e}^-]^+ + [\mathbf{6} - \text{H} + 7\text{H}/\text{D} - \text{e}^-]^+\}$, 22%.

L'incorporation de deutérium déterminée par RMN: 2.8 et par MS: 3.2.

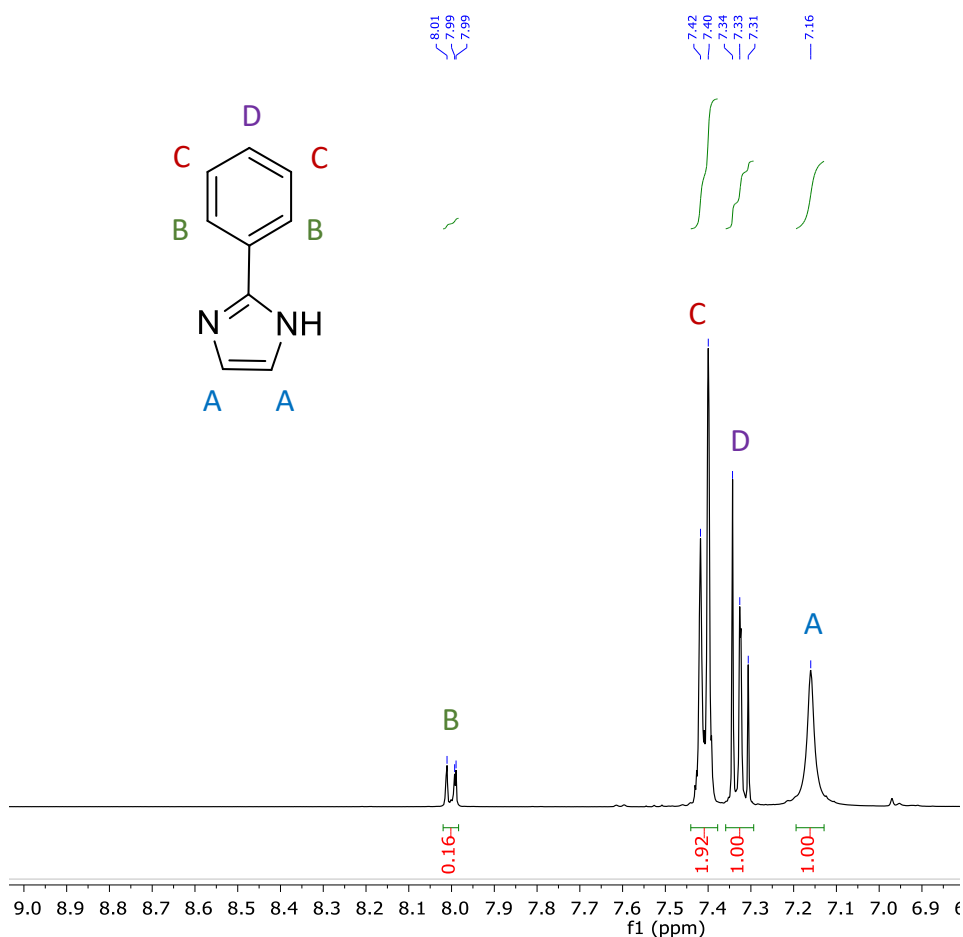


Figure A55 : Spectre RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) du 2-phénylimidazole après 24 h de réaction à 55 °C dans le THF, sous 2 bars de D₂ avec les NPs de Ni@IMes.

RMN ¹H (400 MHz, acetone-d₆, 2.05 ppm): δ 7.99 (d, B, 0.16H), 7.41 (d, C, 2H), 7.33 (t, D, 1H), 7.16 (broad, A, 1.00H). L'incorporation de deutérium est attendue à δ 7.99 et δ 7.16 ppm. L'enrichissement isotopique a été déterminée par rapport à l'intégrale à δ 7.33.

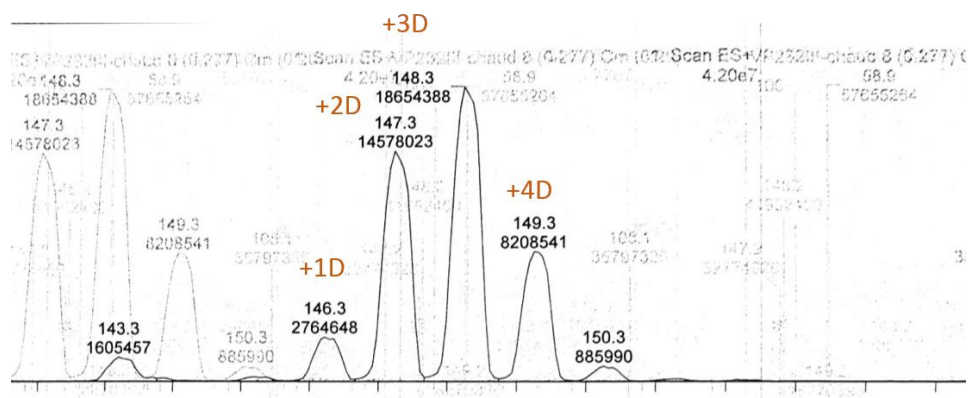


Figure A56 : Spectre MS du 2-phénylimidazole après 24 h de réaction à 55 °C dans le THF, sous 2 bars de D₂ avec les NPs de Ni@IMes.

MS (ESI, positive mode, acetone): 146.3 [$+H +H/D$] $^+$, 15%; 147.3 [$+H +2H/D$] $^+$, 78%; 148.3 [$+H +3H/D$] $^+$, 100%; 149.3 [$+H +4H/D$] $^+$, 44%; 150.3 [$+H +5H/D$] $^+$, 5%.

L'incorporation de deutérium déterminée par RMN: 2.8 et par MS: 2.8.

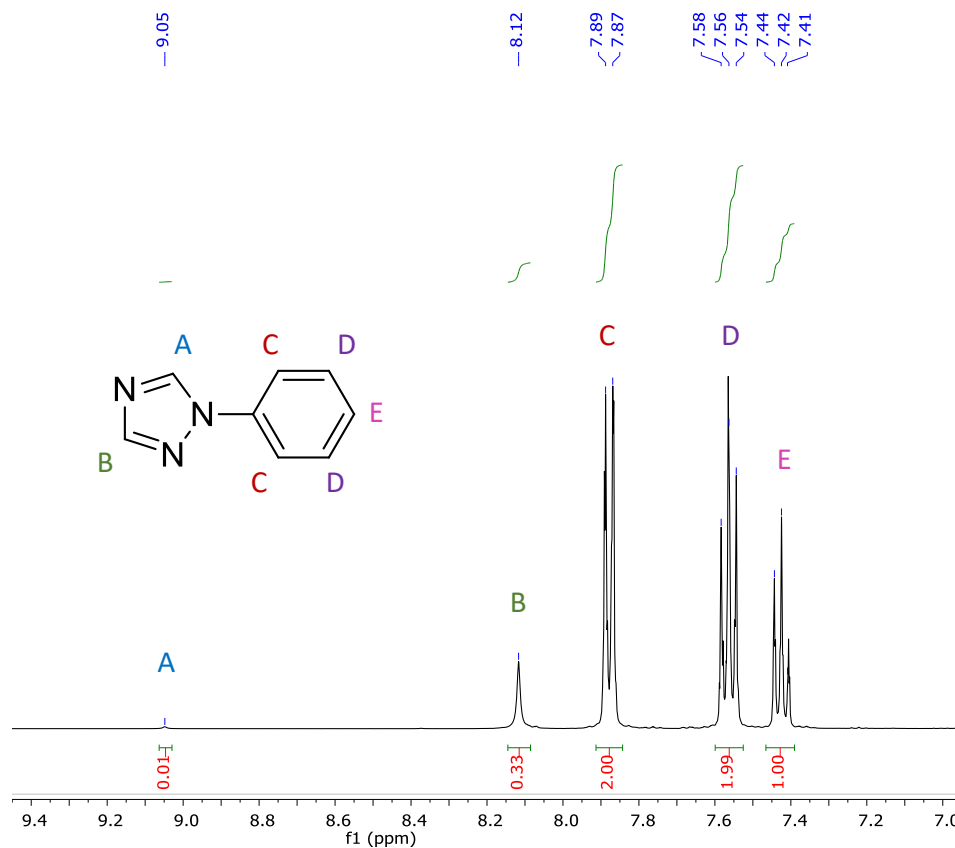


Figure A57 : Spectre RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) du 1-phenyl-1,2,4-triazole après 24 h de réaction à 55 °C dans le THF, sous 2 bars de D_2 avec les NPs de Ni@IMes.

RMN 1H (400 MHz, acetone- d_6 , 2.05 ppm): δ 9.05 (broad, A, 0.01H), 8.12 (broad, B, 0.33H), 7.88 (d, C, 2H), 7.56 (d, D, 2H), 7.42 (t, E, 1H). L'incorporation de deutérium est attendue à δ 9.05 et δ 8.12 ppm. L'enrichissement isotopique a été déterminée par rapport à l'intégrale à δ 7.42.

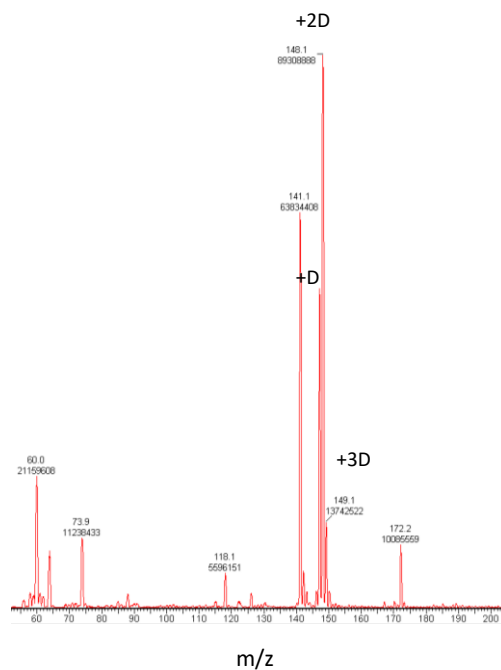


Figure A58 : Spectre MS du 1-phenyl-1H-1,2,4-triazole après 24 h de réaction à 55 °C dans le THF, sous 2 bars de D₂ avec les NPs de Ni@IMes.

MS (ESI, positive mode, acetone): 147.1 [+H +H/D]⁺, 57%; 148.1 [+H +2H/D]⁺, 100%; 149.1 [+H +3H/D]⁺, 5%; 150.1 [+H +4H/D]⁺, 2%.

L'incorporation de deutérium déterminée par RMN: 1.7 et par MS: 1.7.

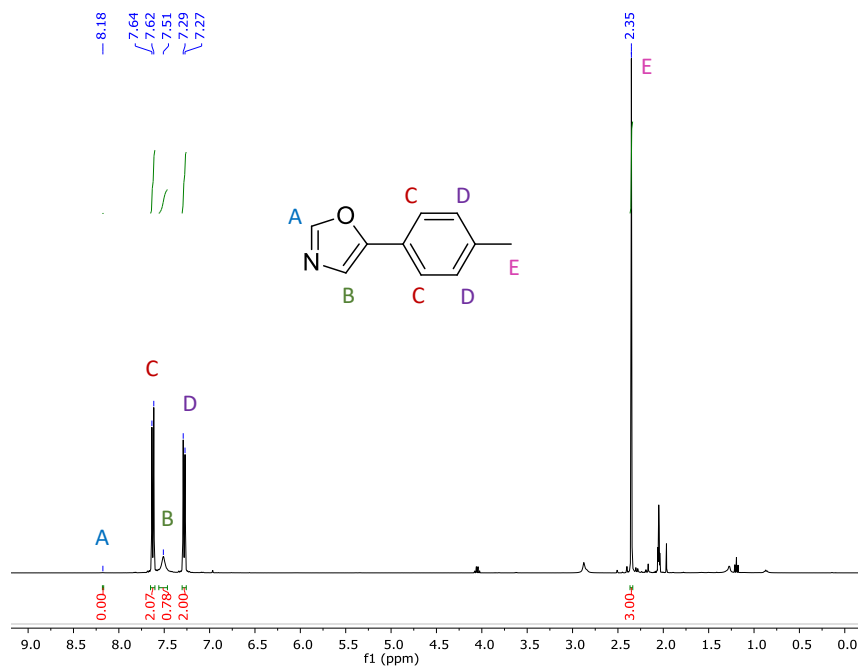


Figure A59 : Spectre RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) du 5-(4-méthylphényl) -1,3-oxazole après 24 h de réaction à 55 °C dans le THF, sous 2 bars de D₂ avec les NPs de Ni@IMes.

RMN ^1H (400 MHz, acétone- d_6 , 2.05 ppm): δ 7.64 (d, C, 2H), 7.51 (broad, B, 0.78H), 7.28 (d, D, 2H), 2.35 (s, E, 3H). L'incorporation de deutérium est attendue à δ 8.18 et δ 8.51 ppm. L'enrichissement isotopique a été déterminée par rapport à l'intégrale à δ 2.35.

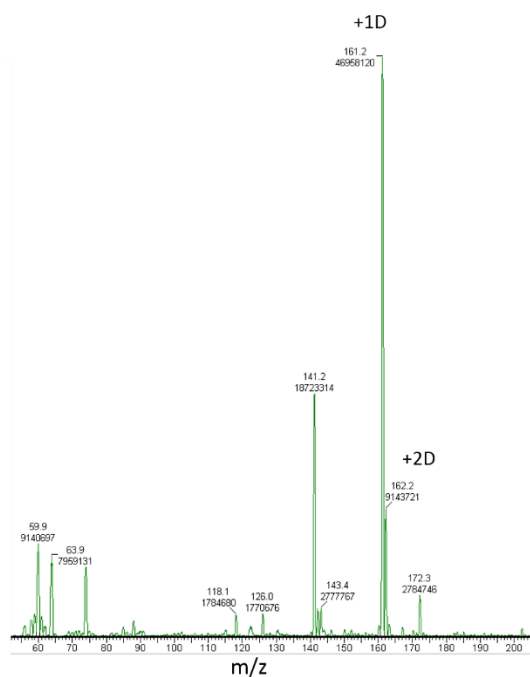


Figure A60: Spectre MS du 5-(4-méthylphényl)-1,3-oxazole après 24 h de réaction à 55 °C dans le THF, sous 2 bars de D_2 avec les NPs de Ni@IMes.

MS (ESI, positive mode, acetone): 161.2 [$+\text{H} +\text{H}/\text{D}$] $^+$, 100%; 162.2 [$+\text{H} +2\text{H}/\text{D}$] $^+$, 8%; 163.2 [$+\text{H} +3\text{H}/\text{D}$] $^+$, 1%.

L'incorporation de deutérium déterminée par RMN: 1.2 et par MS: 1.1.

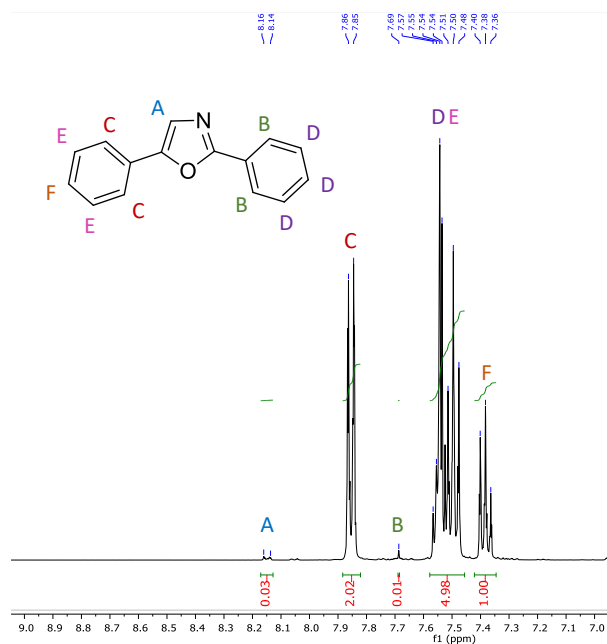


Figure A61 : Spectre RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) du 2,5-diphényl-1,3-oxazole après 24 h de réaction à 55 °C dans le THF, sous 2 bars de D_2 avec les NPs de Ni@IMes.

RMN ^1H (400 MHz, acetone- d_6 , 2.05 ppm): δ 8.15 (d, A, 0.03H), 7.86 (d, C, 2H), 7.69 (s, B, 0.01H), 7.55 (m, D, 3H), 7.50 (t, E, 2H), 7.38 (t, F, 1H). L'incorporation de deutérium est attendue à δ 8.15 et δ 8.79 ppm. L'enrichissement isotopique a été déterminée par rapport à l'intégrale à δ 7.38.

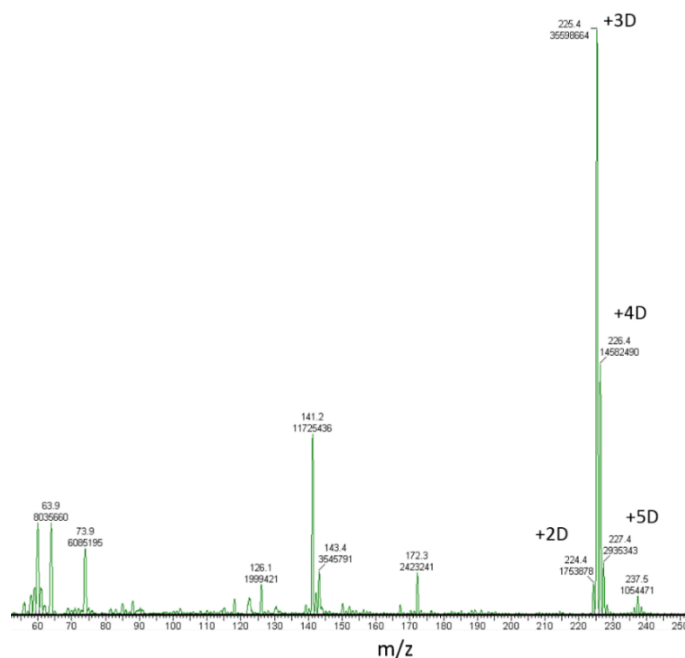


Figure A62 : Spectre MS du 2,5-diphényl-1,3-oxazole après 24 h de réaction à 55 °C dans le THF, sous 2 bars de D_2 avec les NPs de Ni@IMes.

MS (ESI, positive mode, acetone): 224.4 [$+H + 2H/D$] $^+$, 5%; 225.4 [$+H + 3H/D$] $^+$, 100%; 226.4 [$+H + 4H/D$] $^+$, 41%; 227.4 [$+H + 5H/D$] $^+$, 8%.

L'incorporation de deutérium déterminée par RMN: 3.0 et par MS: 3.2.

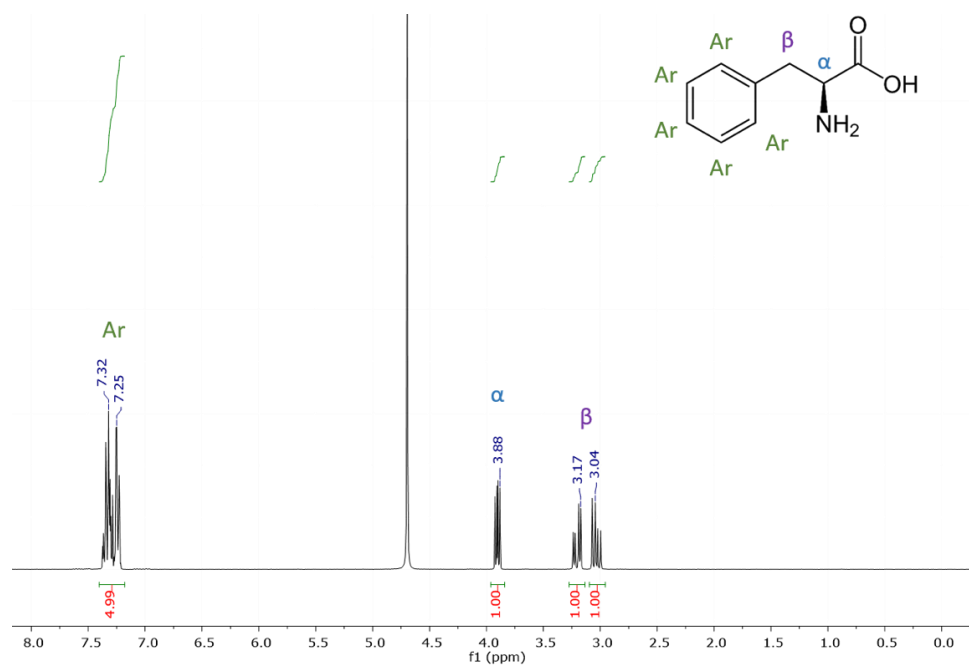


Figure A63 : Spectre RMN 1H de la L-phénylalanine dans D_2O .

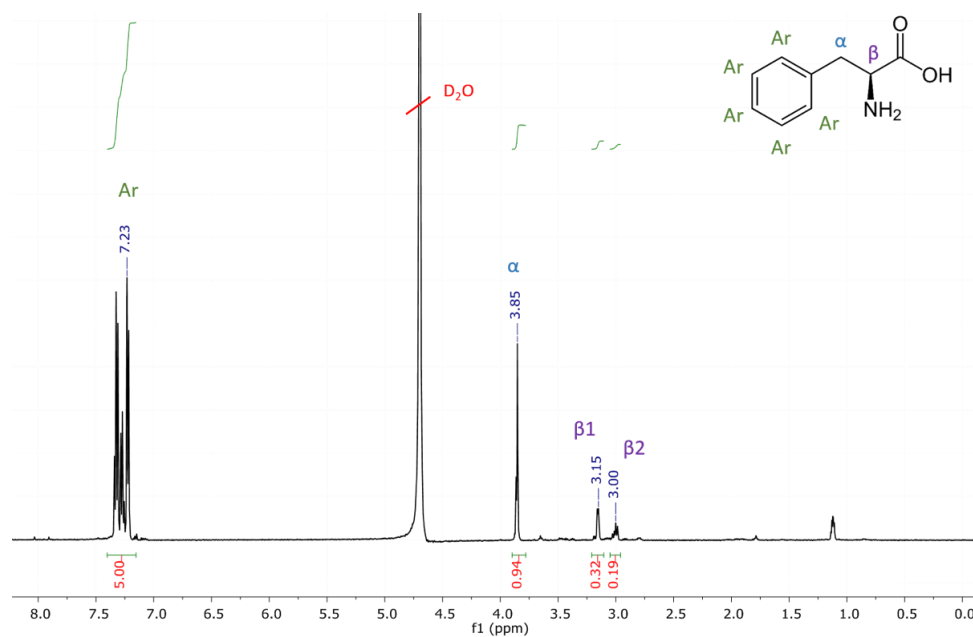


Figure A64 : Spectre RMN 1H (500 MHz, D_2O) de la L-phénylalanine après 24 h de réaction à 55 °C dans D_2O , sous 2 bars de D_2 avec les NPs de **Ni@PrIPr**.

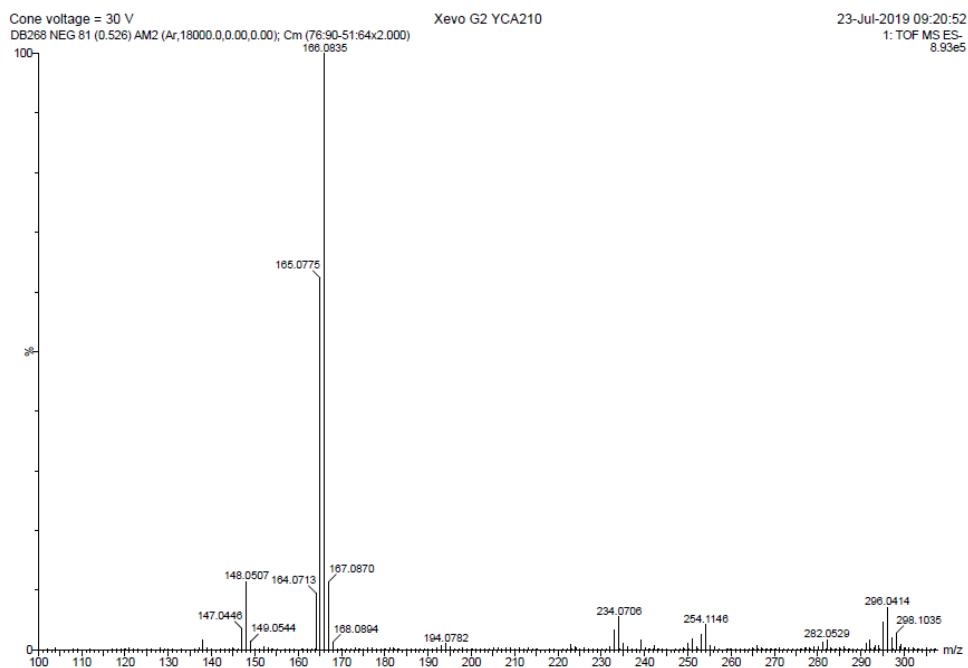


Figure A65: Spectre MS de la L-phénylalanine après 24 h de réaction à 55 °C dans D₂O, sous 2 bars de D₂ avec les NPs de Ni@PrIPr.

Masse: M-1: 5.6%, M (1 D): 36.7%, M+1 (2 D): 55.8% et M+2 (3 D): 1%.

L'incorporation de deutérium déterminée par RMN: 1.5 et par MS: 1.6.

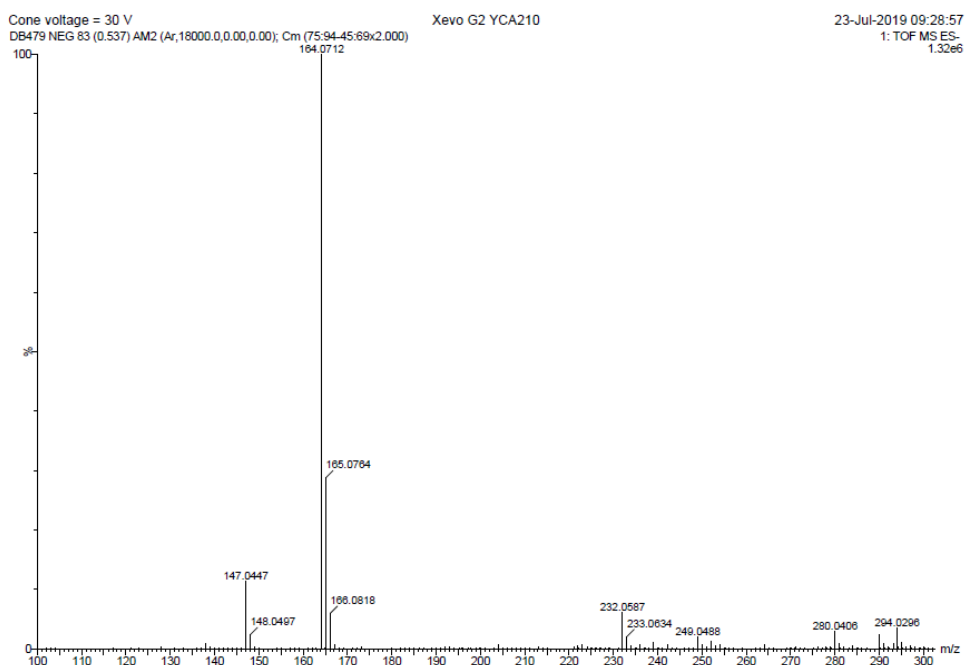


Figure A66 : Spectre MS de la L-phénylalanine après 42 h de réaction à 55 °C dans D₂O, sans D₂ avec les NPs de Ni@PrIPr.

Masse: M-1: 81.7%, M (1 D): 14.9%, M+1 (2D): 3.4%.

L'incorporation de deutérium déterminée par RMN: 0.5 et par MS: 0.21.

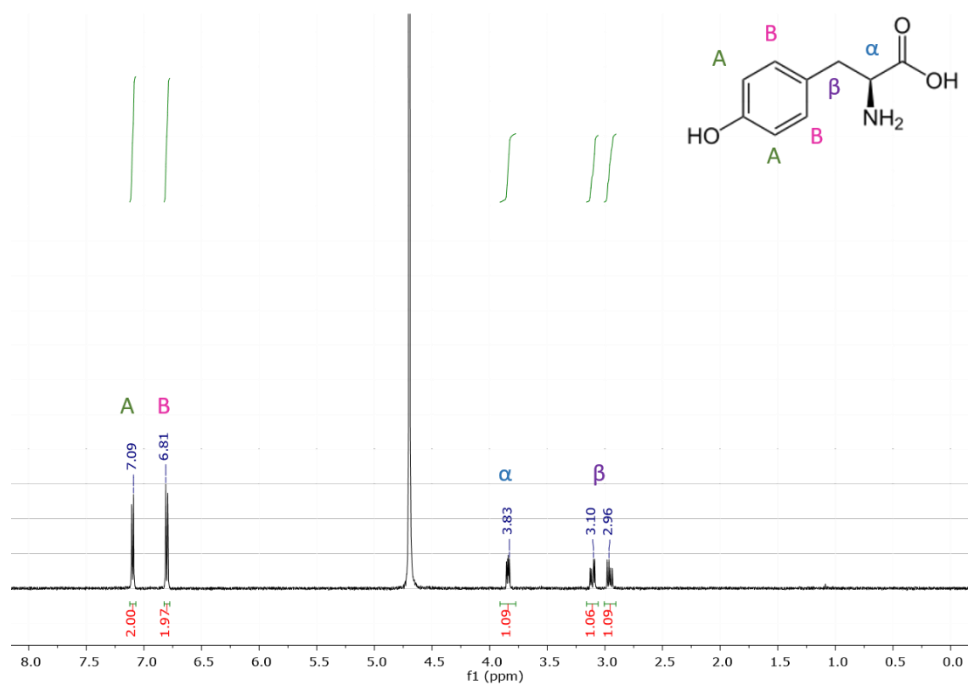


Figure A67 : Spectre RMN ^1H (500 MHz, D_2O) de la L-tyrosine.

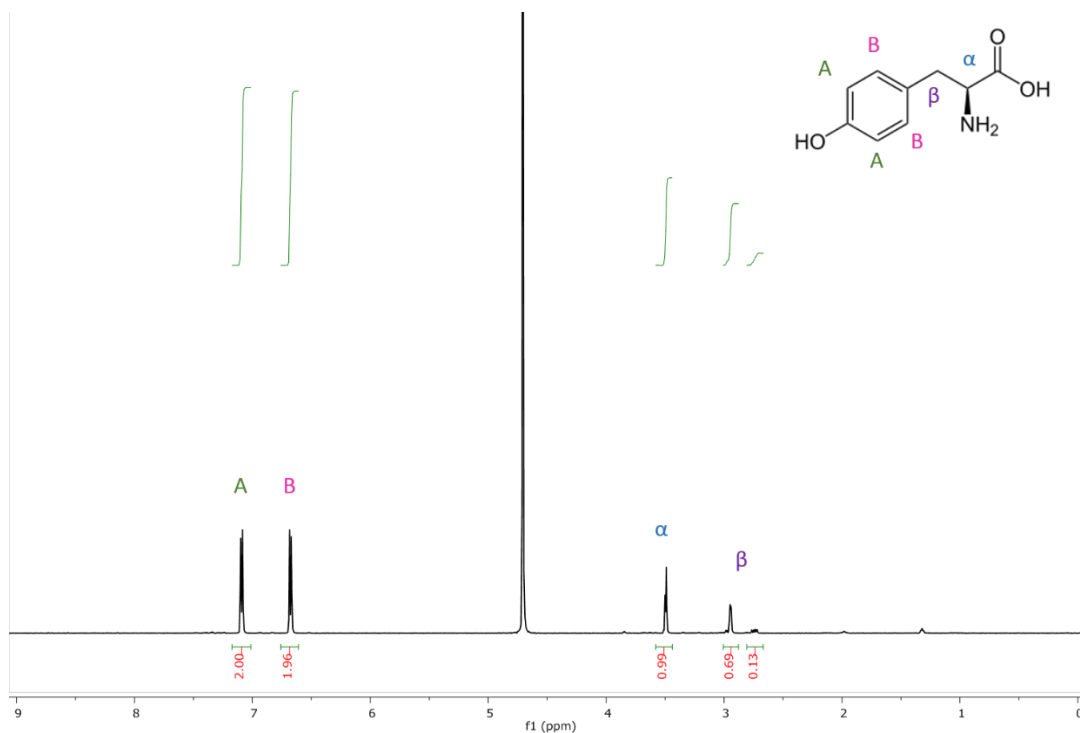


Figure A68 : Spectre RMN ^1H (500 MHz, D_2O) de la L-tyrosine après 42 h de réaction à 55 °C dans D_2O , sous 2 bars de D_2 avec les NPs de **Ni@PrIPr**.

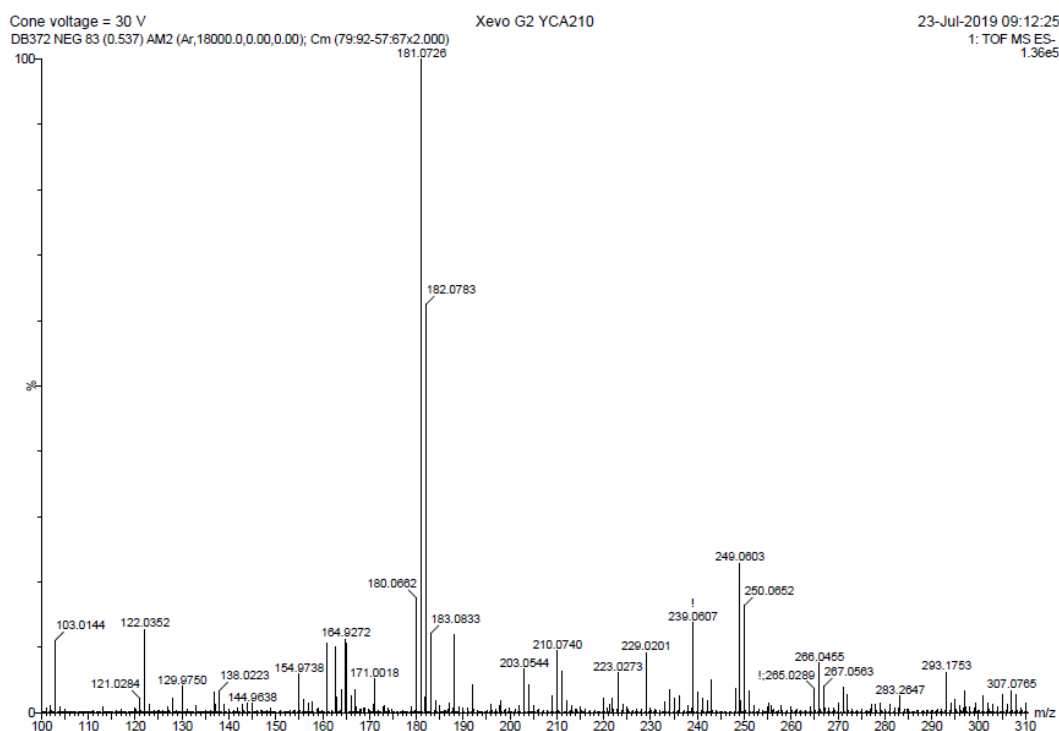


Figure A69 : Spectre MS de la L-tyrosine après 42 h de réaction à 55 °C dans D₂O, sous 2 bars de D₂ avec les NPs de Ni@PrIPr.

Masse: M-1: 10%, M (1 D): 55.7%, M+1 (2D): 29.4% et M+2 (3D): 3.8%.

L'incorporation de deutérium déterminée par RMN: 1.2 et par MS: 1.3.

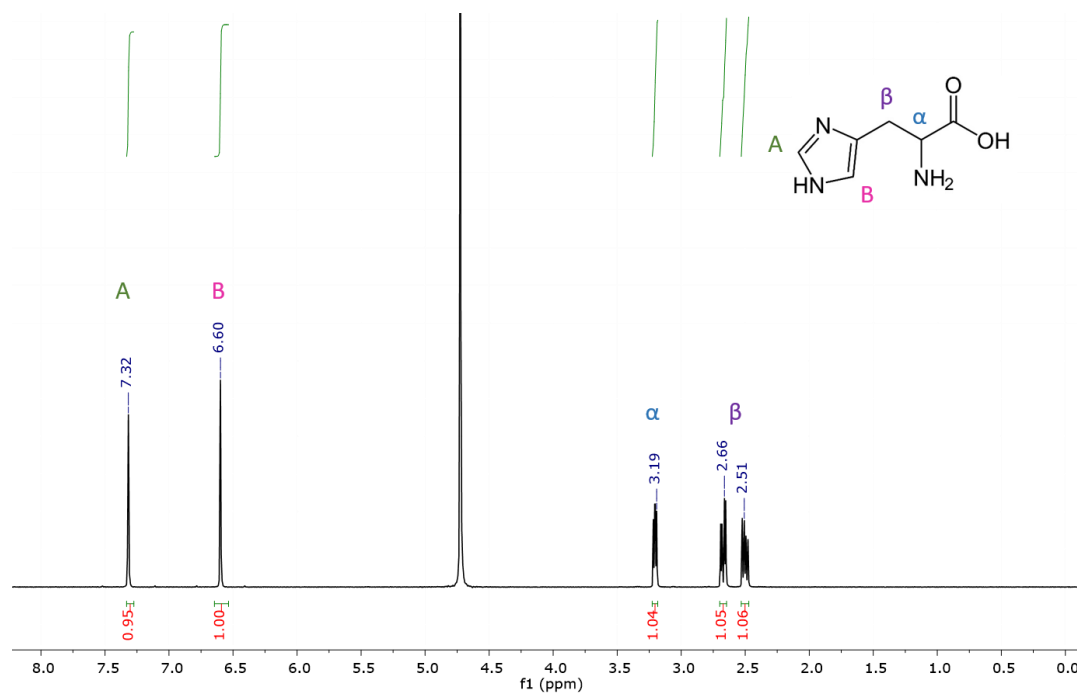


Figure A70 : Spectre RMN ¹H (500 MHz, D₂O) de la L-histidine.

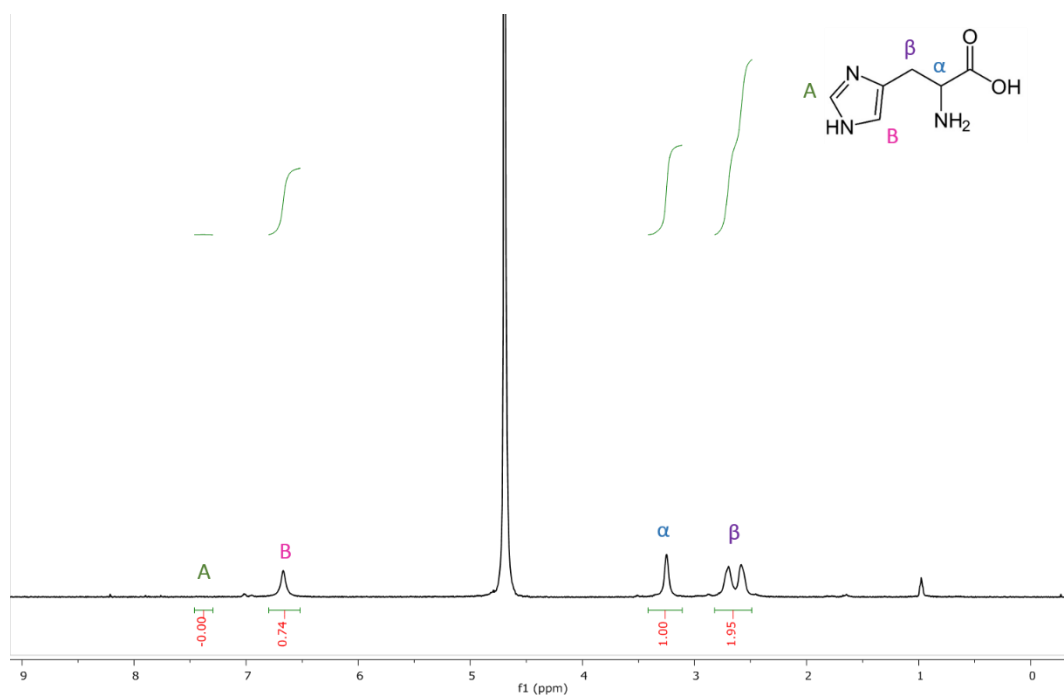


Figure A71: Spectre RMN ^1H (500 MHz, D_2O) de la L-histidine après 42 h de réaction à 55 °C dans D_2O , sous 2 bars de D_2 avec les NPs de Ni@PrIPr .

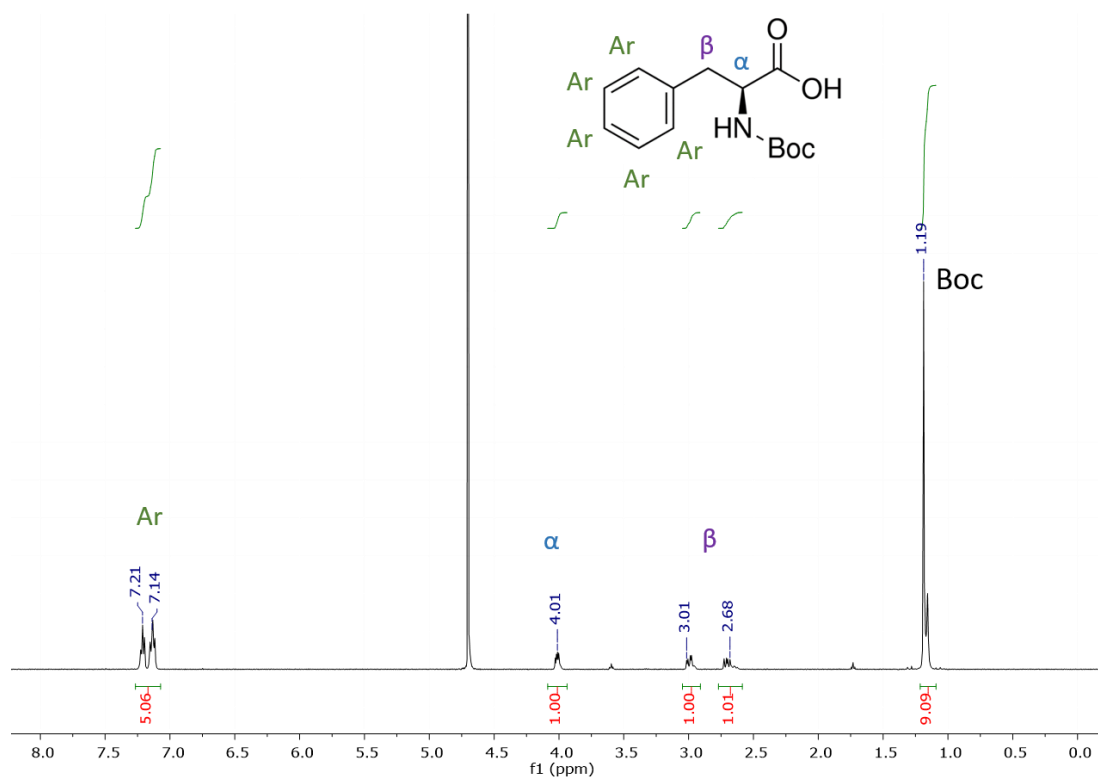


Figure A72 : Spectre RMN ^1H (500 MHz, D_2O) de la L-phénylalanine-boc.

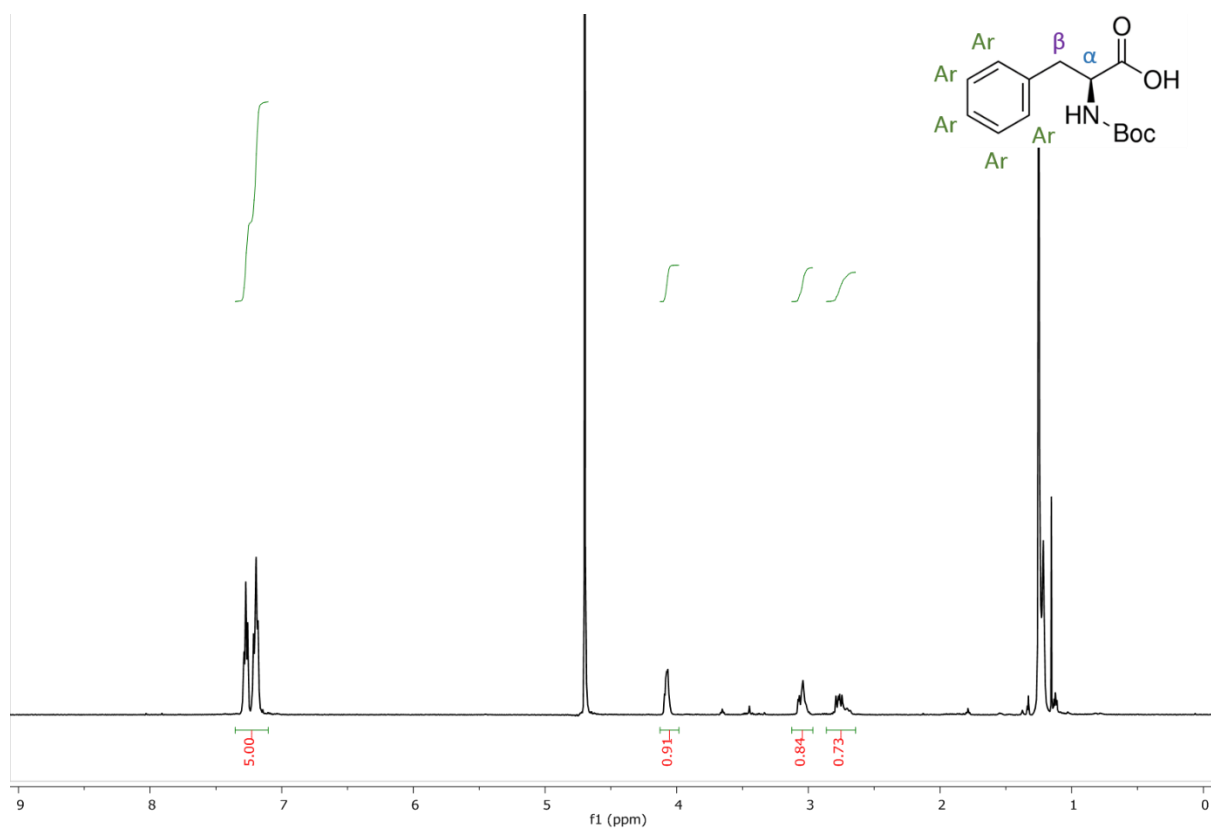


Figure A73 : Spectre RMN ^1H (500 MHz, D_2O) de la L-phénylalanine-boc après 42 h de réaction à 55 °C dans le D_2O , sous 2 bars de D_2 avec les NPs de Ni@PrIPr.

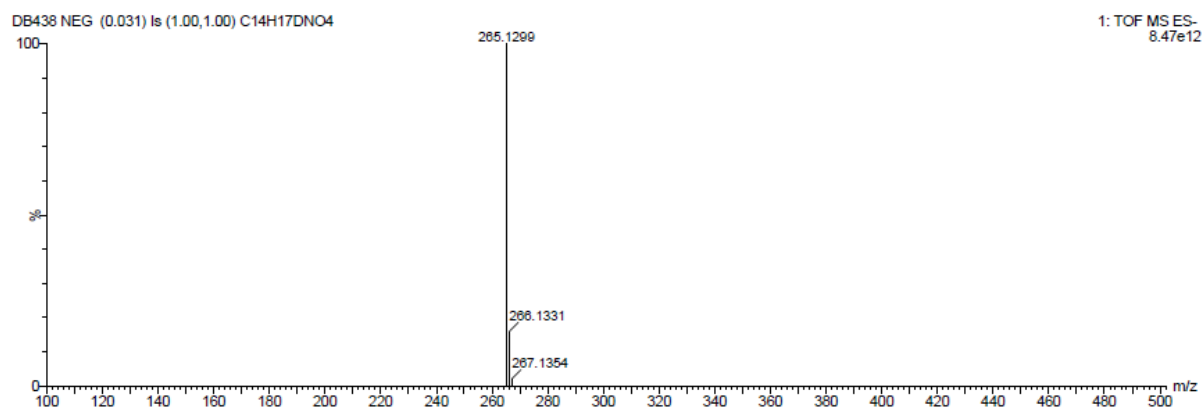


Figure A74 : Spectre MS de la L-phénylalanine-boc après 42 h de réaction à 55 °C dans D_2O , sous 2 bars de D_2 avec les NPs de Ni@PrIPr.

L'incorporation de deutérium déterminée par RMN: 0.4 et par MS: 1.0.

Masse: M-1: 0% et M (1 D): 100%.

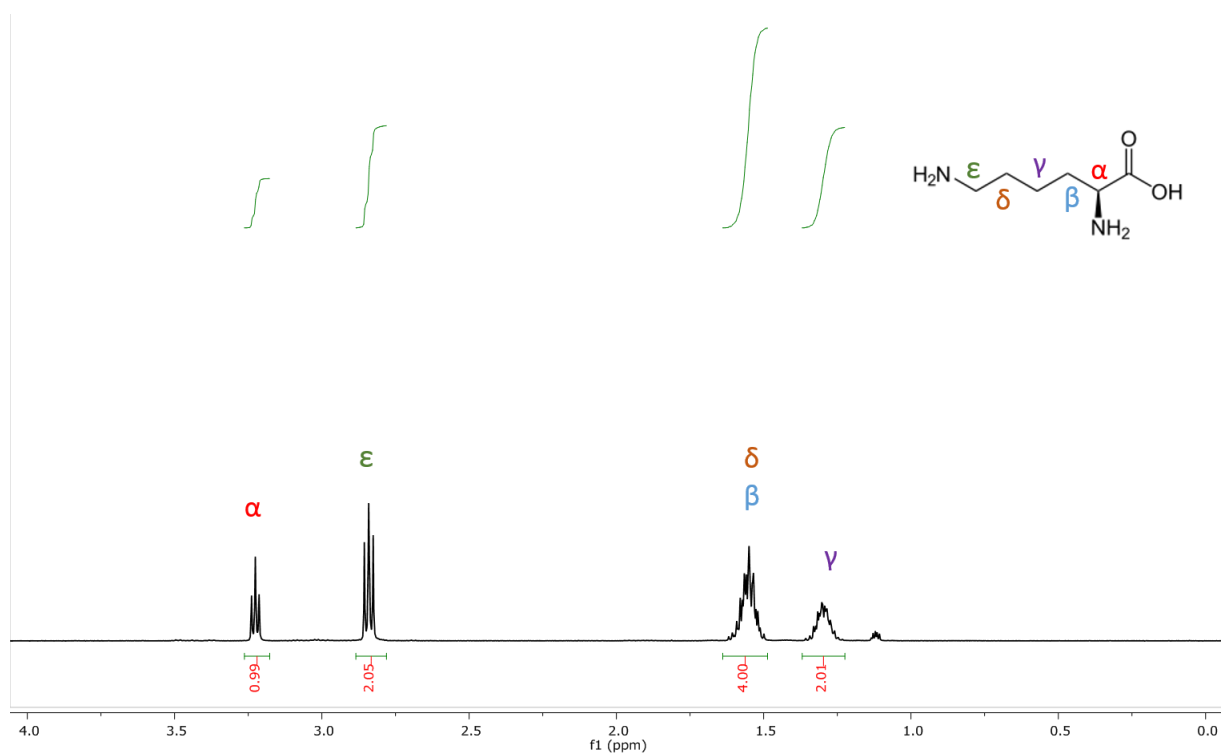


Figure A75 : Spectre RMN ^1H (500 MHz, D_2O) de la L-lysine après 42 h de réaction à 55 °C dans D_2O , sous 2 bars de D_2 avec les NPs de Ni@PrIPr.

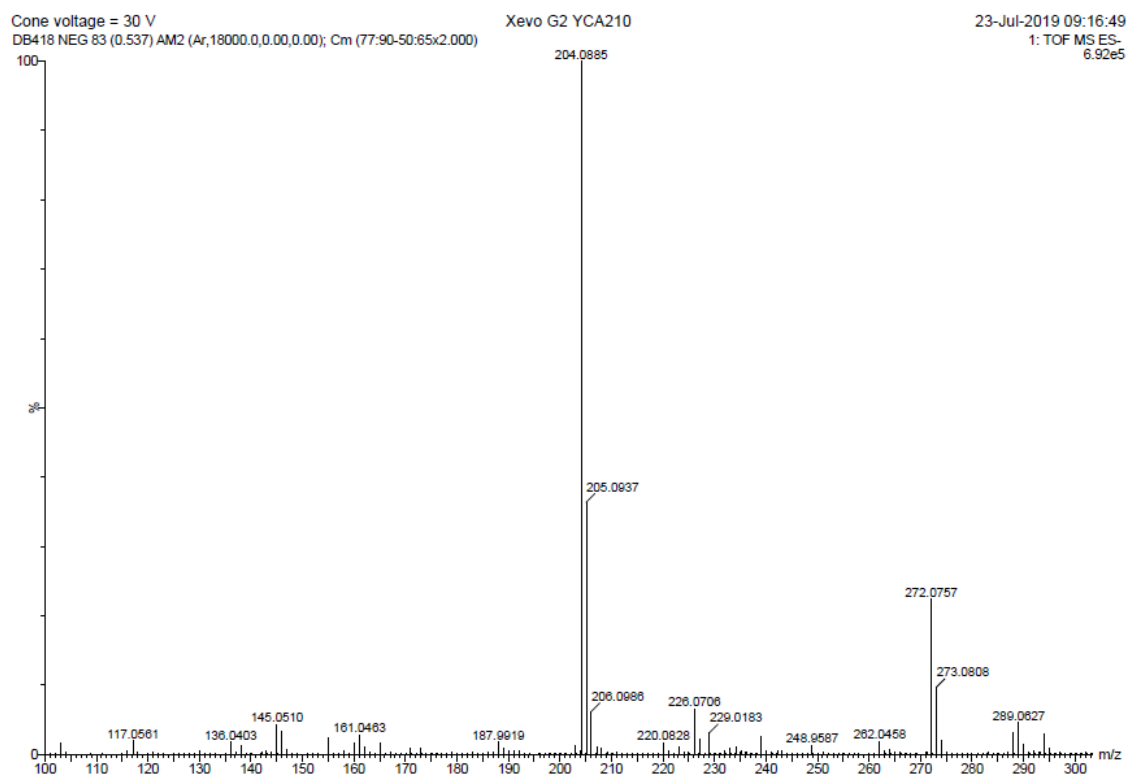


Figure A76 : Spectre MS du tryptophan après 42 h de réaction à 55 °C dans D_2O , sous 2 bars de D_2 avec les NPs de Ni@PrIPr.

L'incorporation de deutérium déterminée par RMN: 1.6 et par MS: 1.1.

Masse: M-1: 1.1%, M (1 D): 94.6%, M+1 (2D): 0% et M+2 (3D): 4.3%.

Chapitre V

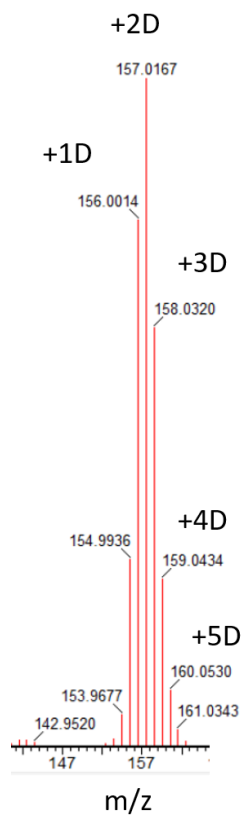


Figure A77 : Spectre MS de la phénylpyridine après 24 h de réaction à 55 °C dans le THF, sous 2 bars de D₂ avec les NPs d'Ir@ICy.

L'incorporation de deutérium déterminée par RMN: 1.7 et par MS: 2.3.

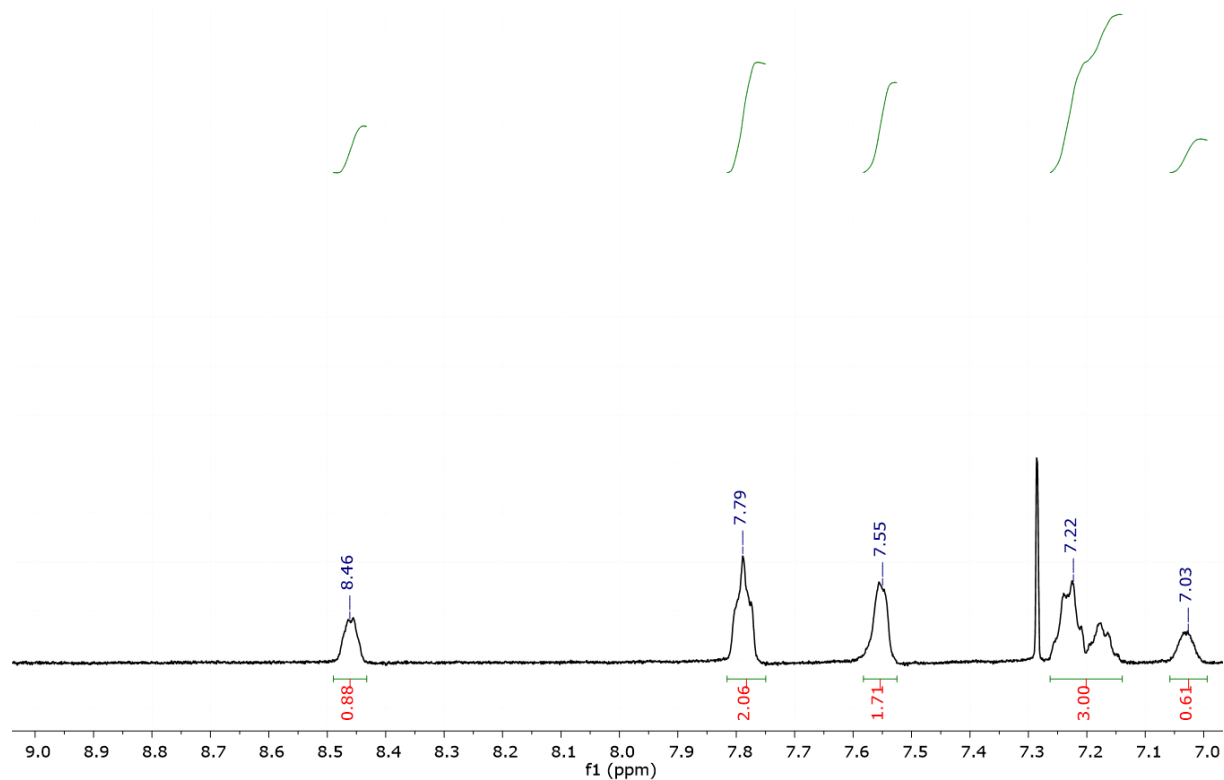


Figure A78 : Spectre RMN ^1H de la 2-phenylpyridine après réaction sous 2 bars de D_2 avec les NPs d'Ir@ICy à 55°C pendant 5 h.

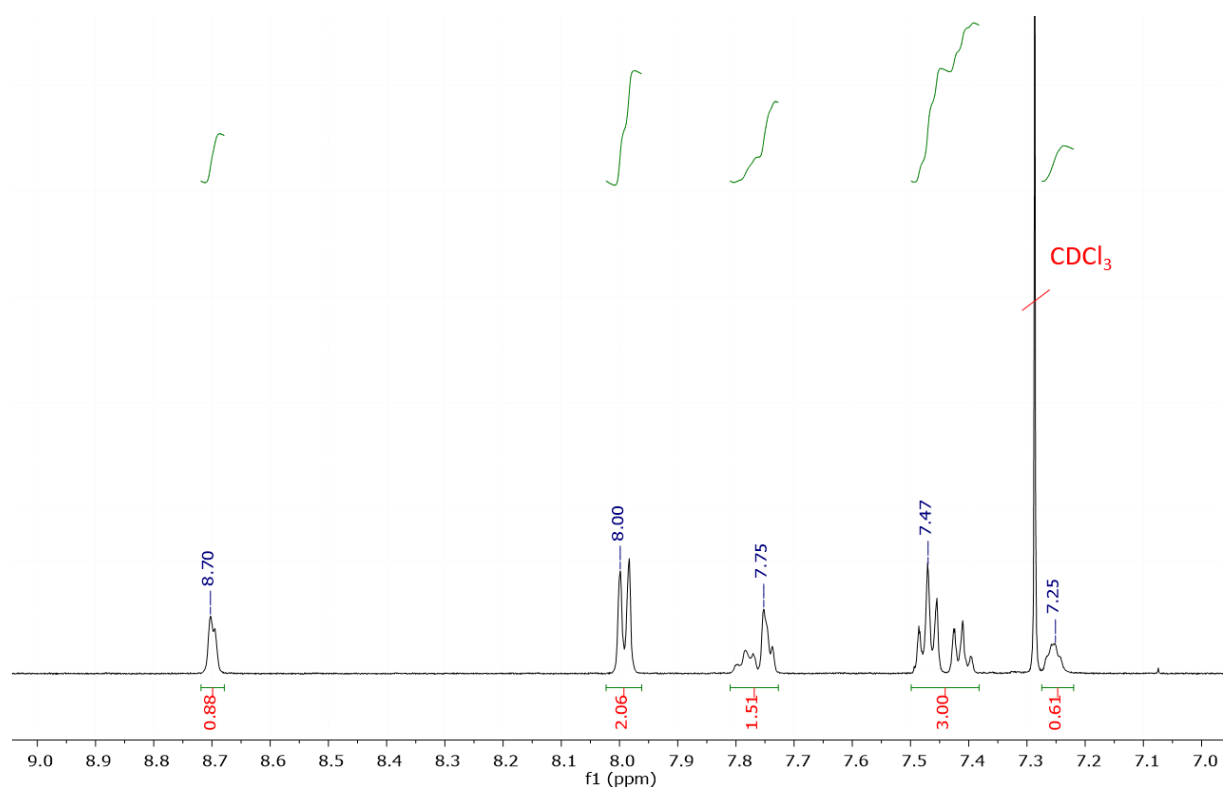


Figure A79 : Spectre RMN ^1H de la 2-phenylpyridine après réaction sous 2 bars de D_2 à 55°C (pendant 5 h avec les NPs d'Ir@ICy puis pendant 19 h sans les NPs).

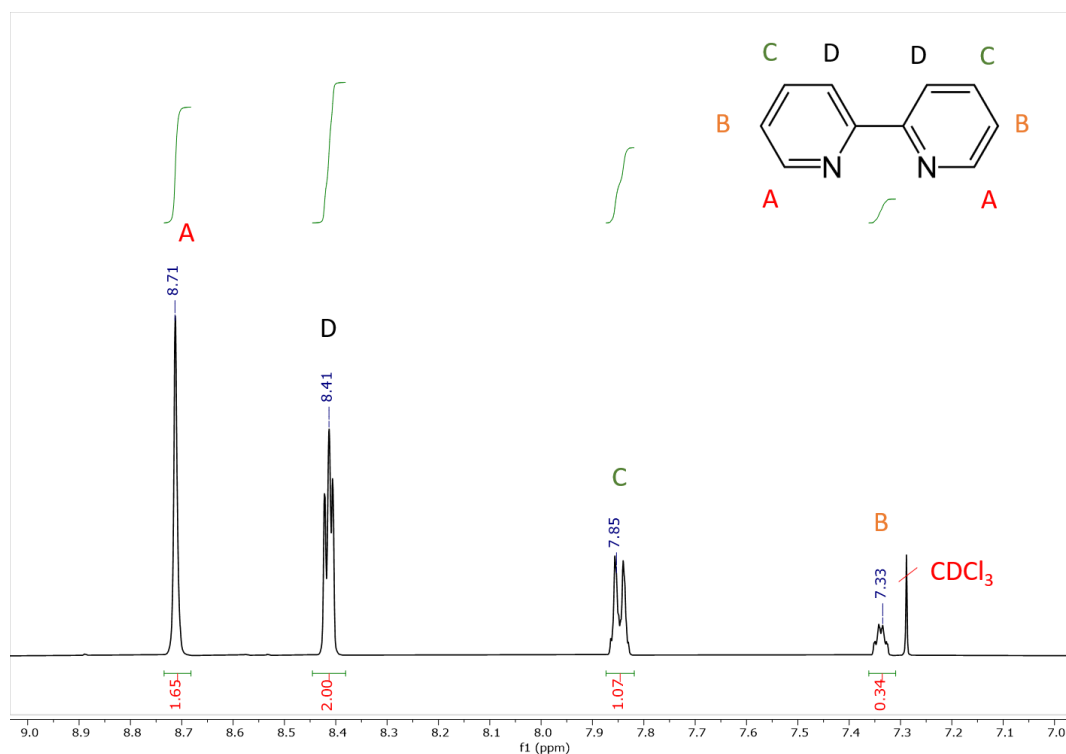


Figure A80 : Spectre RMN ¹H de la bipyridine après réaction sous 2 bars de D₂ avec les NPs d'Ir@ICy à 55°C pendant 24 h.

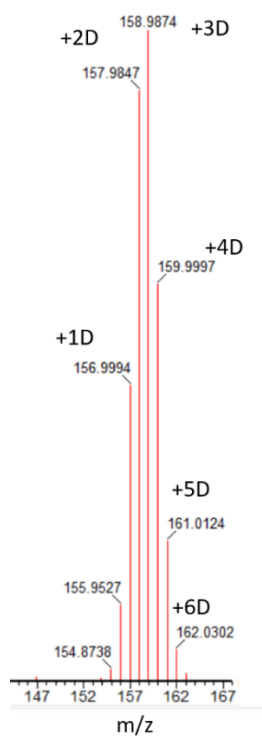


Figure A81 : Spectre MS de la bipyridine après 24 h de réaction à 55 °C dans le THF, sous 2 bars de D₂ avec les NPs d'Ir@ICy.

Masse: M: 1.1%, M+1 (1 D): 9.2%, M+2 (2D): 25.8%, M+3: 33.9%, M+4: 21.4%, M+5: 6.9%
M+6: 1.26%.

L'incorporation de deutérium déterminée par RMN: 2.9 et par MS: 2.9.

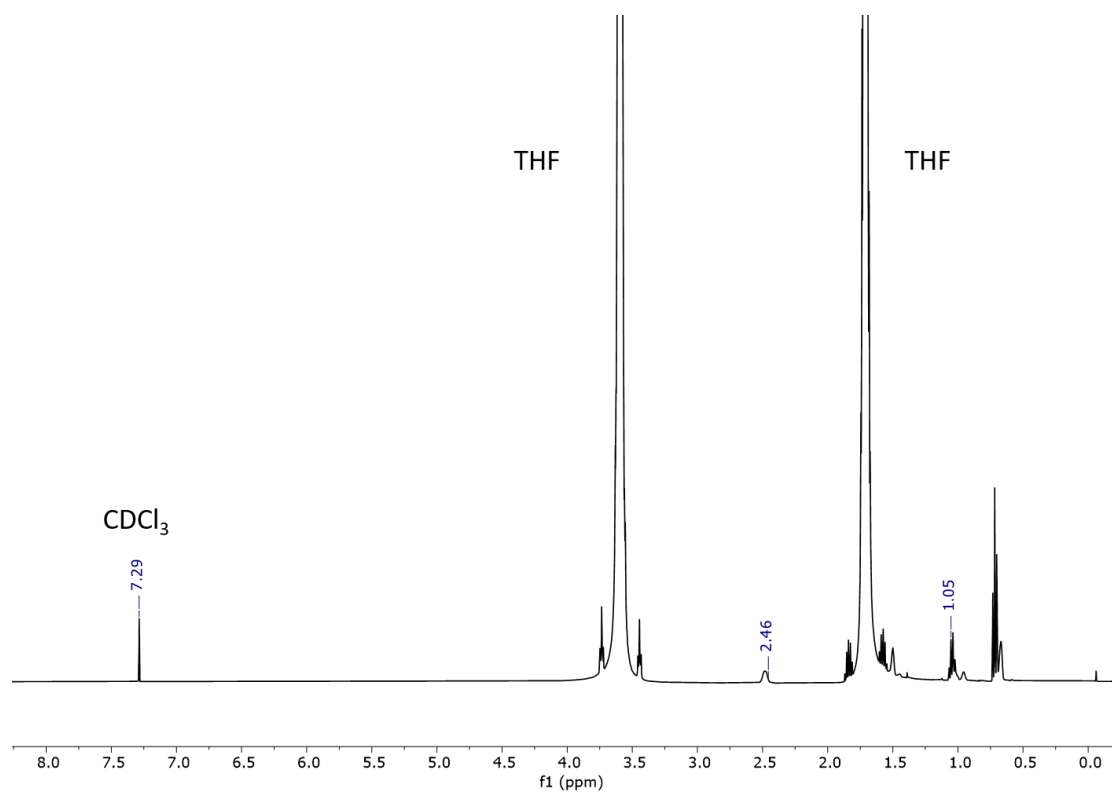


Figure A82 : Spectre RMN ^1H de l'éthylbenzène après réaction sous 2 bars de D_2 avec les NPs d'Ir@ICy à 55°C pendant 42 h.

Résumé

Les composés deutérés sont d'un intérêt grandissant dans des domaines variés. Par exemple, en pharmacologie, l'échange H/D peut améliorer les propriétés pharmacocinétiques de certains médicaments ou réduire leur toxicité. Les composés deutérés peuvent également être utilisés comme étalons internes en spectroscopie de masse. De plus, ils sont utilisés pour étudier et comprendre les mécanismes de réactions chimiques. Il est donc important de trouver un moyen simple, sélectif et efficace d'échanger l'hydrogène avec le deutérium sur des molécules d'intérêt biologique. Les nanoparticules, de ruthénium en particulier, se sont révélées être des systèmes efficaces pour catalyser cet échange. L'objectif principal du doctorat est l'élaboration de nouvelles nanoparticules permettant de contrôler la réactivité en échange isotopique H/D. Différents types de nanoparticules (Ru, RuPt, Ni, Ir...) ont été synthétisés, caractérisés et étudiés comme catalyseurs. Tout d'abord, nous avons synthétisé des nanoparticules de ruthénium stabilisées par des ligands NHCs (carbènes N-hétérocycliques), car cette famille de ligands se coordonne fortement à la surface métallique et assure ainsi une grande stabilité des nano systèmes. Un autre avantage de ces ligands est la possibilité de modifier leurs substituants et donc de moduler leurs propriétés physico-chimiques (effets stériques et électroniques). On a étudié la réactivité de ces nanoparticules en milieux organique et en milieux aqueux. Cependant, les nanoparticules de ruthénium étant très actives, elles conduisent souvent à la réduction de substrats aromatiques. Une deuxième partie du travail a donc eu pour objectif de synthétiser des alliages Ru-Pt afin d'introduire du platine, moins actif en échange H/D, et donc empoisonner la surface du Ru. Nous avons montré qu'en changeant le précurseur de platine, on pouvait changer la distribution atomique de surface, et ainsi moduler la réactivité des nanoparticules. Cependant, les substrats à cycles aromatiques étaient réduits également avec ces systèmes bimétalliques. Nous avons finalement synthétisé des nanoparticules de nickel et d'iridium. Ces nanoparticules se sont avérées être des catalyseurs efficaces pour l'échange H/D, sans réduction de fonctions aromatiques. De plus, des sélectivités différentes ont été obtenues en fonction du métal utilisé, mettant en évidence des mécanismes réactionnels spécifiques lors du processus d'échange H/D.

Mots clés : Nanoparticules, activation C-H, deuteration, échange H/D, marquage isotopique, catalyse.

Summary

Deuterated compounds are molecules of great interest in various fields. In pharmacology, the H/D exchange can improve the pharmacokinetic properties of some drugs or reduce their toxicity. In addition, deuterium-labelled compounds can be used as internal standards for mass spectroscopy, or as tracers for the understanding of different reaction mechanisms. Therefore, it is important to find a way to exchange hydrogen with deuterium in a simple, selective and efficient way. Metal nanoparticles and more particularly ruthenium nanoparticles, has shown their efficiency to catalyze this exchange. The main goal of the PhD project is the synthesis of novel nanoparticles for isotopic exchange (H/D). Different types of nanoparticles (Ru, RuPt, Ni, Ir...) have been synthesized, characterized and studied as catalysts. First, we synthesized ruthenium nanoparticles stabilized by NHC (N-heterocyclic carbene), as this family of ligands provides a strong coordination to the nanoparticle surface and thus ensures a high stability of the nano-systems. Another advantage of the NHC ligands is the possibility to modify their substituents and thus to tune their physico-chemical properties (steric and electronic effects). The reactivity of these nanoparticles was studied in organic and aqueous media. However, ruthenium nanoparticles are very active in arene hydrogenation, and often lead to the reduction of aromatic substrates. In a second part of the work, we synthesized Ru-Pt alloys in an attempt to passivate the Ru surface with platinum, which is less-active in H/D exchange. We have shown that by changing the platinum precursor, we can change the atomic distribution of the surface, and thus we were able to modulate the reactivity of nanoparticles. However, aromatic ring substrates were also reduced with these bimetallic systems. We finally synthesized Ni and Ir nanoparticles. These nanoparticles have proven to be efficient catalysts for H/D exchange, without reducing aromatic functions. In addition, different selectivity was obtained depending on the metal used, highlighting specific reaction mechanisms during the H/D exchange process.

Keywords : Nanoparticles, C-H activation, deuteration, H/D exchange, isotopic labelling, catalysis.

Marquage isotopique catalysé par des nanoparticules métalliques

Les composés deutérés sont d'un intérêt grandissant dans des domaines variés. Par exemple, en pharmacologie, l'échange H/D peut améliorer les propriétés pharmacocinétiques de certains médicaments ou réduire leur toxicité. Les composés deutérés peuvent également être utilisés comme étalons internes en spectroscopie de masse. De plus, ils sont utilisés pour étudier et comprendre les mécanismes de réactions chimiques. Il est donc important de trouver un moyen simple, sélectif et efficace d'échanger l'hydrogène avec le deutérium sur des molécules d'intérêt biologique. Les nanoparticules, de ruthénium en particulier, se sont révélées être des systèmes efficaces pour catalyser cet échange. L'objectif principal du doctorat est l'élaboration de nouvelles nanoparticules permettant de contrôler la réactivité en échange isotopique H/D. Différents types de nanoparticules (Ru, RuPt, Ni, Ir...) ont été synthétisés, caractérisés et étudiés comme catalyseurs. Tout d'abord, nous avons synthétisé des nanoparticules de ruthénium stabilisées par des ligands NHCs (carbènes N-hétérocycliques), car cette famille de ligands se coordonne fortement à la surface métallique et assure ainsi une grande stabilité des nano systèmes. Un autre avantage de ces ligands est la possibilité de modifier leurs substituants et donc de moduler leurs propriétés physico-chimiques (effets stériques et électroniques). On a étudié la réactivité de ces nanoparticules en milieux organique et en milieux aqueux. Cependant, les nanoparticules de ruthénium étant très actives, elles conduisent souvent à la réduction de substrats aromatiques. Une deuxième partie du travail a donc eu pour objectif de synthétiser des alliages Ru-Pt afin d'introduire du platine, moins actif en échange H/D, et donc empoisonner la surface du Ru. Nous avons montré qu'en changeant le précurseur de platine, on pouvait changer la distribution atomique de surface, et ainsi moduler la réactivité des nanoparticules. Cependant, les substrats à cycles aromatiques étaient réduits également avec ces systèmes bimétalliques. Nous avons finalement synthétisé des nanoparticules de nickel et d'iridium. Ces nanoparticules se sont avérées être des catalyseurs efficaces pour l'échange H/D, sans réduction de fonctions aromatiques. De plus, des sélectivités différentes ont été obtenues en fonction du métal utilisé, mettant en évidence des mécanismes réactionnels spécifiques lors du processus d'échange H/D.

Mots clés : Nanoparticules, activation C-H, deuteration, échange H/D, marquage isotopique, catalyse.