



HAL
open science

Procédés de chimie en flux pour la fonctionnalisation catalytique de dérivés de la biomasse

Grédy Kiala Kinkutu

► **To cite this version:**

Grédy Kiala Kinkutu. Procédés de chimie en flux pour la fonctionnalisation catalytique de dérivés de la biomasse. Chimie organique. Sorbonne Université, 2022. Français. NNT : 2022SORUS453 . tel-04011392

HAL Id: tel-04011392

<https://theses.hal.science/tel-04011392>

Submitted on 2 Mar 2023

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.

Sorbonne Université

Ecole Doctorale de Chimie Moléculaire de Paris Centre – ED 406

Institut Parisien de Chimie Moléculaire (Equipe ROCS) / Laboratoire de Réactivité de Surface

Procédés de chimie en flux continu pour la fonctionnalisation catalytique des dérivés de la biomasse

Par KIALA KINKUTU Grédy

Thèse de Doctorat de Chimie

Dirigée par le Dr Julie OBLE et co-encadrée par le Dr Juliette BLANCHARD

Présentée et soutenue publiquement le 12 décembre 2022

Devant un jury composé du :

<i>Pr François-Xavier FELPIN</i>	Université de Nantes	Rapporteur
<i>Pr Karine DE OLIVEIRA VIGIER</i>	Université de Poitiers	Rapporteuse
<i>Dr Olivier VENIER</i>	Sanofi	Examineur
<i>Pr Franck LAUNAY</i>	Sorbonne Université	Président du Jury
<i>Pr Erwan GUENIN</i>	Université de Compiègne	Invité
<i>Dr Julie OBLE</i>	Sorbonne Université	Directrice de Thèse
<i>Dr Juliette Blanchard</i>	Sorbonne Université	Co-directrice de Thèse

Remerciements

Il y a beaucoup de gens que je tiens à remercier pour leur contribution ou leur soutien pendant la réalisation de cette thèse, qui a été un parcours passionnant, mais également exigeant. Tout d'abord, je remercie les membres de mon jury, le Pr François-Xavier FELPIN, la Pr Karine DE OLIVEIRA VIGIER, le Dr Olivier VENIER, le Pr Franck LAUNAY, et le Pr Erwan GUENIN, pour avoir accepté de juger ce travail, pour leur temps et leur expertise. Je suis particulièrement reconnaissant pour les débats stimulants et les conversations constructives que nous avons eu ensemble.

Je tiens à exprimer ma plus sincère gratitude à l'équipe d'encadrement que j'ai eue pour cette thèse, que ce soit du côté de l'IPCM ou du LRS, en la personne du Dr Julie Oble, du Dr Juliette Blanchard, du Dr Myriam Roy, du Dr Catherine Louis, sans oublier le Pr Giovanni Poli. Merci beaucoup de m'avoir donné l'opportunité de faire cette thèse, de votre soutien constant, de votre guidance éclairée et de vos précieux conseils tout au long de ces dernières années. Leur expertise complémentaire a été parfaitement adaptée et m'a permis de développer ce projet de recherche de manière significative.

Un grand merci à la Pr Virginie MOURIES-MANSUY qui m'a toujours énormément soutenu depuis le début de mon aventure à Jussieu et sans qui je n'aurais certainement pas continué en thèse. Je remercie également le Pr Louis FENSTERBANK et toute l'équipe MACO, avec qui j'ai commencé mon aventure à l'IPCM et découvert le monde de la recherche.

Je tiens tout particulièrement à remercier mes collègues du laboratoire ROCS avec qui j'ai réalisé mes travaux, à commencer par les permanents : Alejandro Perez-Luna, Fabrice Chemla, Olivier Jackowski, Alexandre Pradal et Franck Ferreira. Merci pour la camaraderie, les discussions autour d'un repas ou d'un café. Je remercie également tous les doctorants, à commencer par ceux avec qui j'ai débuté cette thèse : Tingting, bonne chance pour l'écriture, Ruben, bonne chance avec le chômage, et le petit Dylan. Une très bonne continuation à Marco, Fede, Mika, Alessia, et Lorenzo. Et bienvenue à Arturo. Je n'oublie pas les stagiaires et doctorants qui n'ont été là que pour une courte durée : Simona, Jassmin, Anna, Jules, Fabian, Fabio, Camilla, Federica. C'était un privilège de travailler avec des personnes aussi talentueuses et passionnées.

Merci à l'équipe ARC avec qui on a partagé le couloir, un merci tout particulier à Jamal, Christophe, Salwa et Yaping pour leur bonne humeur.

Un grand merci aux membres du LRS et de l'accueil très chaleureux qu'ils m'ont offert. Je tiens tout particulièrement à remercier Jean-Marc Krafft, Antoine Miche, Yannick Millot, Sandra Casale, et Sarembé Koné-Guira, sans qui je n'aurais tout simplement pas été capable de faire correctement mes caractérisations.

En parlant de caractérisation, je ne pourrais absolument pas finir ces remerciements sans remercier le duo RMN de choc de l'IPCM, Regina et Claire, qui ont toujours été très bienveillantes et disponibles, même si j'ai cassé la sonde RMN (ce n'est qu'une blague, hein ! N'envoyez pas des gens me péter les jambes).

Je remercie également les autres membres de l'IPCM que j'ai pu fréquenter pendant ces 3 ans, sans qui ces dernières années n'auraient tout simplement pas eu la même saveur, donc un très grand merci à vous.

Je ne pourrais pas avoir achevé cette thèse sans le soutien de ma famille et mes amis, qui ont toujours été très présents pour moi. Merci pour votre amour et votre compréhension envers mes engagements professionnels et pour m'avoir aidé à maintenir mon équilibre émotionnel. Et surtout merci aux potes qui me proposaient de sortir quand j'étais en retard sur l'écriture de la thèse (ils se reconnaîtront 😊).

Enfin, je tiens à remercier toutes les personnes qui ont directement ou indirectement contribué à cette thèse, en particulier, pour leur soutien et leur aide. Ce fut un parcours exigeant, mais je me sens enrichi de l'expérience et j'espère que mes travaux contribueront à l'avancée de la recherche dans la chimie.

PS : Je n'ai pas cité de noms vers la fin. J'en ai un peu marre de vérifier les orthographes des noms et de les citer. Envoyez-moi vos plaintes par courrier recommandé si vous n'êtes pas content et je vous répondrai dans une belle lettre dans laquelle je citerai non seulement votre nom, mais en plus je donnerai 7 raisons qui démontreront que vous avez une place spéciale dans mon cœur.

Merci à tous.

Table des matières

Remerciements	3
Liste des abréviations	11
Liste des composés chimiques	12
Introduction générale	13
Chapitre 1 :	19
Fonctionnalisation C–H directe du furfural par catalyse homogène en flux continu	19
1. Etude bibliographique	21
1.1. Introduction sur les dérivés de la biomasse	21
1.1.1. Transition des matières premières fossiles vers des matières premières issues de la biomasse pour une chimie plus durable	21
1.1.2. Transformations des glucides de la biomasse lignocellulosique	22
1.1.3. Fonctionnalisations de dérivés du furfural par catalyse	26
1.2. Réactions d'activation C–H sur les dérivés du furfural	27
1.2.1. Introduction à la C–H activation	27
1.2.1.1. Mécanismes d'activation C–H	27
1.2.1.2. Problématiques de l'activation C–H	30
1.2.2. Réactivité et sélectivité du furfural	31
1.2.2.1. Introduction	31
1.2.2.2. Sélectivité C5	34
1.2.2.2.1. Arylation	34
1.2.2.2.2. Alcénylation et alcynylation	36
1.2.2.2.3. Alkylation	39
1.2.2.3. Sélectivité C4	41
1.2.2.4. Sélectivité C3	44
1.3. La chimie en flux en tant qu'outil pour la fonctionnalisation des dérivés de la biomasse	47
1.3.1. Introduction	47
1.3.2. Chimie en flux et C–H activation sur le furfural	51
2. Fonctionnalisations du furfural par chimie en flux catalysées par un complexe de ruthénium(0)	54
2.1. Tests préliminaires de la réaction de Murai (C3-alkylation) avec l'appareil de HPLC Jasco	54
2.2. Comportement du triruthénium dodécarbonyle en présence de ligand	57
2.2.1. Introduction au complexe $[Ru_3(CO)_{12}]$	57
2.2.1.1. Synthèse et réactivité	57
2.2.1.2. Stabilité	59
2.2.2. Synthèse des complexes $[Ru_3(CO)_{12-x}(PR_3)_x]$	60
2.2.2.1. Synthèse d'un complexe tri-substitué $[Ru_3(CO)_9(PR_3)_3]$	60
2.2.2.2. Synthèse des complexes di- et mono-substitué $[Ru_3(CO)_{12-n}(PR_3)_n]$ (n = 1 ou 2)	61
2.3. C3-alkylation (réaction de Murai) du furfural en flux continu	63
2.3.1. Pré-optimisation de la réaction d'alkylation avec l'appareil de HPLC Jasco	63
2.3.2. Optimisation de la réaction d'alkylation avec un système de chimie en flux continu Vapourtec	70
2.3.3. Champ d'application de l'alkylation en C3 du furfural et du 5-HMF en flux continu et ses limitations	75
2.4. C3-alcénylation (réaction de type Fujiwara-Moritani) du furfural et du pyrrole 2-carboxaldehyde en flux continu	77
2.5. C3-arylation du furfural en flux continu	79
3. Conclusion et perspectives	80

Chapitre 2 :	83
Modification de surface des matériaux pour la catalyse	83
1. Introduction	85
2. Analyse bibliographique sur la fonctionnalisation de surface pour la préparation de catalyseurs hétérogènes	86
2.1. Introduction	86
2.2. Modification des supports solides d'oxydes/hydroxydes	89
2.2.1. Introduction sur la génération des nanoparticules métalliques sur un support oxyde	89
2.2.1.1. Les méthodes de synthèses précurseurs (imprégnation, précipitation et échange d'ions)	89
2.2.1.2. Contrôler la taille des nanoparticules	91
2.2.1.3. Interactions des nanoparticules avec le support solide	93
2.2.2. Modification des supports d'oxydes pour l'immobilisation d'un site métallique isolé	95
2.2.2.1. Définition et introduction	95
2.2.2.2. Synthèse des catalyseurs de type « ISAS »	97
2.2.2.2.1. Méthodes de synthèse gaz-solide	97
2.2.2.2.2. Méthodes à l'interface solide-solution	98
2.2.2.2.3. Re-dispersion de nanoparticules	99
2.3. La silice comme support solide	100
2.3.1. Introduction	100
2.3.1.1. Préparation	100
2.3.1.2. La chimie de surface	101
2.3.2. Modification de la surface de la silice	103
2.3.2.1. Fonctionnalisation post-synthèse (greffage)	105
2.3.2.2. Synthèse directe par co-condensation	106
2.3.2.3. Préparation d'organosilices mésoporeuses périodiques (PMO)	107
2.3.2.4. Isoler les sites réactifs pendant le greffage	108
2.3.2.5. Les organosilanes	112
3. Immobilisation de ligands phosphine sur silice mésoporeuse et complexation des catalyseurs de ruthénium et de palladium	116
3.1. Greffage par condensation d'alkylphosphine siloxanes à reflux dans le toluène (greffage)	117
3.1.1. Greffage de la diphényl(2-(triéthoxysilyl)éthyl)phosphine sur silice mésoporeuse	117
3.1.2. Greffage du ligand phosphine pré-complexé avec du $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ sur silice mésoporeuse	118
3.2. Immobilisation du 4-(diphénylphosphanyl)-N-propylbenzamide sur silice mésoporeuse pré-fonctionnalisée aminopropyle	119
3.2.1. Post-fonctionnalisation avec l'acide 4-(diphénylphosphino) benzoïque	119
3.2.2. « End capping » des groupements silanols	121
3.2.2.1. End-capping par triméthylsilylation (après formation de la liaison peptidique)	122
3.2.2.2. End-capping par méthylation (après l'introduction de la phosphine)	123
3.2.2.3. End-capping par méthylation (préalablement à la l'introduction de la phosphine)	124
3.2.3. Ancrage des catalyseurs de ruthénium et de palladium	127
3.2.3.1. Les catalyseurs à base de ruthénium	127
3.2.3.1.1. Triruthénium dodécarbonyle $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$	127
3.2.3.1.2. Immobilisation de complexes de ruthénium (II) ($[\text{RuCl}_2\text{Cp-cymène}]$ et $[\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$)	130
3.2.3.2. Complexation du palladium (II) di-acétate et génération de l'espèce active Palladium zéro (0)	133
3.2.3.2.1. Sites isolés de palladium (II)	133
3.2.3.2.2. Nanoparticules de palladium zéro	136
4. Conclusion	138
Chapitre 3 :	141

Utilisation de catalyseurs hétérogènes pour la fonctionnalisation des dérivés de la biomasse via des réactions d'activation C–H ; application en procédé en flux continu __ 141

1. Etude Bibliographique	143
1.1. Introduction	143
1.2. Modification de la nature de la phase active pendant des réactions catalytiques en phase liquide	144
1.2.1. Lixiviation	145
1.2.2. Détermination expérimentale de la nature de l'espèce active	148
1.2.3. Impacts de la lixiviation et de l'agglomération sur l'activité catalytique	150
1.2.3.1. Nanoparticules métalliques supportées comme réservoir de catalyseurs homogènes	150
1.2.3.2. Evolution de clusters ou de complexes moléculaires en particules actives	152
1.2.3.3. Cocktail catalytique	153
1.3. Les réactions de couplages pour la formation de liaison C–C en catalyse hétérogène	155
1.4. Réaction d'activation C–H par catalyse hétérogène	157
1.4.1. Introduction	157
1.4.2. Catalyse hétérogène à base de palladium	157
1.4.2.1. Quelques exemples d'activation de C–H d'hétéroarènes à cinq chaînons	157
1.4.2.2. Le support	159
1.4.3. Catalyse hétérogène à base de ruthénium	161
1.4.4. Catalyse hétérogène de C–H activation en flux continu	165
1.4.4.1. Les réacteurs	166
1.4.4.1.1. Réacteurs à lit fixe (tassé)	166
1.4.4.1.2. Réacteurs monolithiques	168
1.4.4.1.3. Réacteur à paroi recouverte « wall coated »	168
1.4.4.1.4. Lixiviation pendant des réactions de catalyse hétérogène en chimie de flux	169
1.4.4.2. Application de l'activation C–H par catalyse hétérogène en chimie en flux continu	172
2. Arylation et alkylation sur le furfural par activation C–H directe	175
2.1. Alkylation du furfural en position C-3 catalysée par le ruthénium supporté sur silice mésoporeuse (réaction de Murai)	178
2.1.1. Essais préliminaires	178
2.1.2. Utilisation des catalyseurs triruthénium 4-(diphénylphosphinyl)-N-propylbenzamide (Cat2, Cat3, Cat4 et Cat5) en discontinu (batch)	180
2.1.3. Stabilité, recyclabilité et lixiviation du ruthénium	182
2.2. Arylation du furfural en position C-5 catalysée par du palladium supporté (Cat8, Cat9, Cat10)	185
2.2.1. Catalyseur de palladium supporté sur polystyrène Cat10	186
2.2.2. Etude de la réaction en discontinu avec le catalyseur à base de silice (Cat8, Cat9)	188
2.2.2.1. Optimisation	188
2.2.2.2. Stabilité, recyclabilité et lixiviation du palladium	190
2.2.2.3. Détermination de l'espèce active	191
2.2.3. Implémentation du système en flux continu	192
3. Conclusion	194
Partie expérimentale	201
1. General informations	203
2. Experimental Details and Analytical Data	206
2.1. Homogeneous Ru-catalyzed direct C-H functionalization	206
2.1.1. Imine preparation	206
2.1.2. Preparation of homogeneous ruthenium catalysts	209
2.1.3. Alkylation reaction (Murai reaction)	214
2.1.3.1. Batch process: kinetic study	214
2.1.3.2. Flow process: optimization	215
2.1.3.2.1. Flow system with a "recycled" HPLC (JASCO PU980)	215

2.1.3.2.2.	Flow system with a vapourtec E-series	219
2.1.4.	Flow alkenylation reaction	225
2.1.5.	Flow arylation reaction	226
2.2.	Heterogeneous catalysis	228
2.2.1.	Non-commercial starting material	228
2.2.2.	Silica modification	228
2.2.2.1.	Grafting of an organic compound on silica	228
2.2.2.2.	End capping with trimethyl silyl group	234
2.2.3.	Anchoring ruthenium and palladium catalysts	236
2.2.3.1.	Ruthenium immobilization	236
2.2.3.2.	Palladium immobilization	245
2.2.3.3.	Table: Porosity data	253
2.2.4.	Direct C-H alkylation catalyzed by a heterogeneous ruthenium catalyst (Murai reaction)	253
2.2.4.1.	Optimization of the batch reaction	254
2.2.5.	Direct C-H arylation catalyzed by a heterogeneous palladium catalyst	255
2.2.5.1.	Optimization of the batch reaction	255
2.2.5.2.	Flow reaction	257
3.	Annexes	259
	Références	261

Liste des abréviations

AMLA - Activation Ambiphile-Métal-Ligand

BE - *Bond Energie*

BPR - *Back Pressure Regulator*

CIPE - *Complex-Induced Proximity Effect*

CMD - Métallation-Déprotonation Concertée

DFT - *Density Functional Theory*

EXAFS - *Extended X-ray Absorption Fine Structure*

FFMR - *Microstructured falling film reactor*

GD - Groupement Directeur

GF - Groupement Fonctionnel

HPLC - *high performance liquid chromatography*

ICP - *Inductively Coupled Plasma*

ISAS - *Isolated Single Atom Site*

MT - Métal de transition

NPs - Nanoparticules

NC – Nanoclusters

ppb - *Part Per Billion*

ppm - *Part Per Million*

PZC - *Point of Zero Charge*

RMN - Résonance Magnétique Nucléaire

SAXS - *Small Angle X-ray Scattering*

SEA - *Simultaneous strong electrostatic adsorption*

S_EAr - Substitution Electrophile Aromatique

SET - Transfert mono électronique

SN - Substitution Nucléophile

TOF - *Turn Over Frequency*

TON - *Turn Over Number*

TR - Temps de Résidence

XRF - X-Ray Fluorescence

XPS - X-ray Photoelectron Spectrometry

Liste des composés chimiques

Ar- Aryle

Boc-Val-OH - *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*L*-valine

BPDCA - acide 2,2'-bipyridine-4,4'-dicarboxylique

Bu – Butyle

Cy – Cyclohexyle

DMA – Diméthylacétamide

DCM – Dichlorométhane

DME - Diméthoxyéthane

DMF - *N,N*-Diméthylformamide

GVL - γ -Valerolactone

HFIP - Hexafluoropropan-2-ol

HMF – hydroxyméthylfurfural

KIT-6/G - Oxyde de graphène

MOF - *Metal Organic Framework*

MS(Mg) - Smectite contenant du magnésium

MUA - Acide 11-mercaptoundécanoïque

NHC - Carbènes N-hétérocycliques

Pd/C - Palladium sur Charbon

Pd(dba)₂ -

Bis(dibenzylidèneacetone)palladium(0)

PTFE - Polytétrafluoroéthylène

PVP - Polyvinylpyrrolidone

TBHP - Hydroperoxyde de *tert*-butyle

TBS - *tert*-butyl diméthyl silyl

Introduction générale

La chimie verte est une chimie qui aspire à réduire la consommation d'énergie, de ressources et de produits chimiques, tout en réduisant les émissions polluantes et les déchets. Elle est basée sur la recherche de nouvelles technologies qui utilisent des processus alternatifs pour la production et l'utilisation des produits chimiques. Les douze principes de la chimie verte énoncés en 1998 par Anastas et Warner ont créé une révolution dans l'industrie et dans la manière dont les chimistes réfléchissent à la conception de nouveaux produits afin de rendre les processus chimiques plus durables (Figure 1)^[1-3]. La catalyse, notamment la catalyse organométallique, s'est considérablement développée au cours du siècle dernier pour devenir l'un des domaines scientifiques les plus innovants de la chimie^[4,5]. Une avancée majeure dans le domaine de la catalyse organométallique a été le développement des réactions impliquant des processus d'activation C–H et de fonctionnalisation directe des liaisons C–H. Ainsi, en contournant la nécessité de groupes fonctionnels intermédiaires, cette approche de la catalyse permet une économie d'étapes et d'atomes. Cependant, de nombreux facteurs freinent encore la pérennité des applications à grande échelle de ces réactions. En outre, le clivage sélectif des liaisons C–H non activées reste un domaine de recherche actif de la recherche académique. L'activation C–H peut donc être confrontée à des problèmes en matière de durabilité^[6].



Figure 1 : Les 12 principes de la chimie verte énoncés par Anastas et Warner

Le développement des nouvelles technologies reste donc nécessaire pour transposer le potentiel de l'activation C-H du laboratoire à l'industrie. Dans ce contexte, la chimie en flux continu a été reconnue comme un outil de choix par les chimistes organiciens pour aider dans cette approche d'une chimie plus soutenable^[7,8]. En effet, cette technologie permet de non seulement réduire grandement les risques, mais aussi de passer de l'échelle du laboratoire à celle de la production sans avoir à réoptimiser complètement la réaction. De plus, l'efficacité de certaines réactions en flux continu est souvent meilleure en raison du rapport surface sur volume bien plus grand dans un microréacteur.

Par ailleurs, le recyclage et l'utilisation des déchets comme nouvelles matières premières chimiques pour la synthèse de produits commercialisables est un concept clé pour le développement d'une économie circulaire^[9]. De ce fait, l'utilisation de la biomasse, plus particulièrement la réutilisation des déchets agricoles afin de produire d'autres matières premières est très désirable. Parmi le très grand nombre de produits chimiques qui peuvent être obtenus à partir de la biomasse lignocellulosique, on retrouve de nombreux dérivés furaniques dont le furfural et le 5-hydroxyméthylfurfural (5-HMF) (Figure 2). Ces composés sont des produits chimiques très précieux en raison de leur grande réactivité qui leur permet de servir de composés plateformes pour la synthèse de produits chimiques à valeur ajoutée ou de biocarburants.^[10,11]

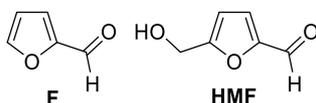


Figure 2 : Furfural and 5-hydroxymethyl furfural

Les études menées pour leur conversion ont mis en évidence des difficultés liées à la faible stabilité du noyau furane, qui est liée à l'aromaticité relativement faible de ce noyau. Par conséquent, la recherche de substituants stabilisants est devenue essentielle pour améliorer la stabilité chimique et thermique du noyau furanique, et permettra d'ouvrir la voie à la synthèse de nouveaux composés dérivés de la biomasse et, ainsi à de nouvelles applications industrielles en science des matériaux et en synthèse organique fine.

Ces dernières années, les chimistes ont donc étudié et développé de nouveaux protocoles pour la formation de nouvelles molécules à partir de dérivés du furfural. Comme ces composés sont obtenus à partir de ressources renouvelables, une approche "durable" concernant leur fonctionnalisation était souhaitable. Ainsi, la fonctionnalisation directe de

furfurals par des processus d'activation C–H, est devenue un domaine d'intérêt où quelques méthodes ont été rapportées jusqu'à présent (Schéma 1)^[12,13]. La plupart des exemples traitent de la fonctionnalisation en C5 du cycle furanique, qui est le site le plus riche en électrons. En revanche, les fonctionnalisations en C3 *via* des groupes directeurs, ainsi qu'en C4, qui contournent la préférence naturelle C5, ont été beaucoup moins étudiées.

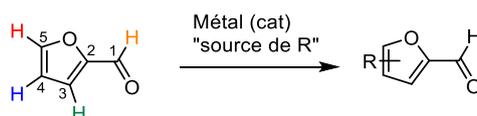


Schéma 1 : Fonctionnalisation du furfural par C–H activation directe catalysée par un métal de transition

La provenance ainsi que la réactivité générale du furfural sera discutée dans le premier chapitre. Nous y exposerons également plus en détail la sélectivité et quelques exemples de réactions de fonctionnalisation C–H en positions 5, 3 et 4. Des applications par catalyse homogène en flux continu seront également passées en revue. Enfin, une étude de la fonctionnalisation sélective en position C3 en présence d'un catalyseur homogène de ruthénium conduite en flux continu sera présentée dans la deuxième partie de ce 1^{er} chapitre (Schéma 2).

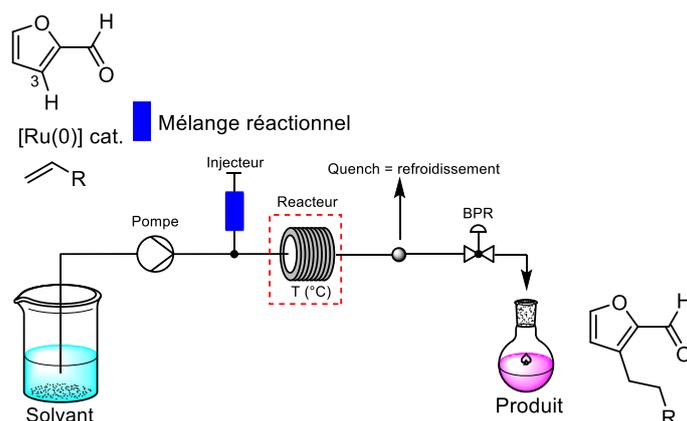


Schéma 2 : Fonctionnalisation d'un dérivé du furfural par C–H activation directe catalysée par chimie en flux continu

Toujours dans l'optique d'une chimie plus verte, les catalyseurs hétérogènes sont théoriquement plus avantageux que les catalyseurs homogènes connexes, car ils permettent

un recyclage du catalyseur et une purification du produit plus facile. Des approches sophistiquées de modification de surface ont été développées pour l'immobilisation des métaux de transition pour des applications catalytiques^[14,15]. L'un des problèmes majeurs de la catalyse hétérogène étant la lixiviation des espèces métalliques en solution, l'immobilisation sur un support doit être optimisée. La modification de la surface des supports d'oxydes est abordée dans le deuxième chapitre, et nous y détaillerons l'approche expérimentale suivie pour la modification de la silice mésoporeuse avec des organosilanes et l'immobilisation de complexes du ruthénium et du palladium.

Parce qu'une bonne recyclabilité et une faible lixiviation sont des paramètres importants en catalyse hétérogène, le troisième chapitre se concentrera à la réactivité des espèces hétérogènes. Dans la partie bibliographique, la lixiviation, ainsi que sur les méthodes pour la détecter seront étudiées. Si la lixiviation peut se produire avec un catalyseur hétérogène, la question qui se pose souvent est celle de la nature de l'espèce active. Le véritable catalyseur peut donc être une espèce monomère en solution, ou bien un cluster. Depuis peu, on parle également de cocktail catalytique, qui est un système dynamique dans lequel des espèces homogènes et hétérogènes peuvent coexister^[16]. L'application aux réactions impliquant des processus d'activation C-H est discutée ainsi que les applications en flux continu, qui n'en sont encore qu'à leurs débuts^[17]. Dans la deuxième partie de ce chapitre, les résultats obtenus lors de ce projet en fonctionnalisation du furfural par catalyse hétérogène avec des catalyseurs ruthénium ou palladium supportés sur silice ou sur polystyrène (dont les synthèses seront décrites dans le chapitre deux) seront présentés ; l'efficacité, la recyclabilité et la lixiviation en batch de ces catalyseurs seront étudiées. Des résultats préliminaires sur la mise en œuvre d'une réaction en flux continu utilisant un catalyseur hétérogène seront également présentés (Schéma 3).

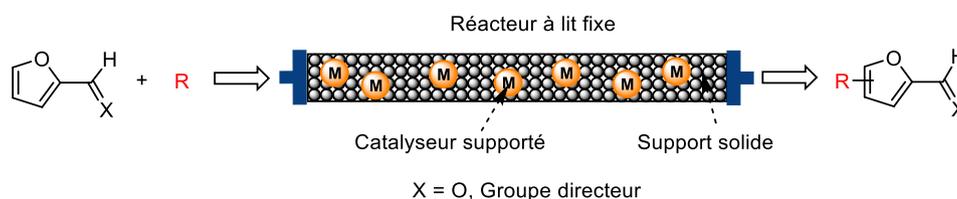


Schéma 3 : Fonctionnalisation du furfural et de ses dérivés par catalyse hétérogène en flux continu

Chapitre 1 :
Fonctionnalisation C–H directe du furfural
par catalyse homogène en flux continu

1. Etude bibliographique

1.1. Introduction sur les dérivés de la biomasse

1.1.1. Transition des matières premières fossiles vers des matières premières issues de la biomasse pour une chimie plus durable

Qu'il s'agisse de matériaux pour éoliennes, de textiles, de revêtements en plastique ou de voitures, presque tout est basé sur la chimie du carbone. Dans l'industrie chimique, le carbone est une matière première de base depuis le tout début. La plupart des sources de carbone actuellement utilisées ont une origine fossile, comme le pétrole brut, le gaz naturel ou le charbon. Cependant, ces ressources ne sont disponibles qu'en quantités limitées. Elles libèrent également de grandes quantités de CO₂ par combustion ou décomposition, ce qui accélère le changement climatique^[18]. Actuellement, l'industrie pétrochimique représenterait environ 17% de la consommation mondiale du carbone fossile, dont 10% qu'elle utilise comme matière première pour la production des produits chimiques de base et 7% en énergie pour alimenter ses processus chimiques^[19,20]. Nous continuons cependant à utiliser ces ressources fossiles en grande quantité en raison du manque de substituts appropriés. Nous avons donc besoin de nouvelles sources d'hydrocarbures afin de réduire la consommation de ressources fossiles et d'aller vers un système qui sera considéré comme vert et durable. Alors que le 20^{ème} siècle a vu le développement de la chimie du pétrole, le 21^{ème} siècle sera celui de la chimie du carbone renouvelable tels que les molécules dérivées de la biomasse^[2,20].

De nos jours, l'industrie s'intéresse principalement à la biomasse de première génération, à savoir les hydrates de carbone venant des cultures alimentaires (amidon et sucres) et les lipides (graisses animales et huiles végétales/microbiennes), car ce sont des matières premières facilement accessibles avec les technologies existantes. Malheureusement, leur production, qui entre souvent en compétition avec la production agricole alimentaire, et leur conversion en bioénergie ont de nombreux impacts socio-économiques et environnementaux. Dans ce contexte, la biomasse lignocellulosique devrait jouer un rôle majeur dans la transition écologique. En effet, ces matières premières de deuxième génération comprennent les matériaux lignocellulosiques non alimentaires tels que les résidus agricoles et forestiers. Malgré cela, plusieurs obstacles techniques et économiques

doivent encore être surmontés avant que cette biomasse de 2^{ème} génération puisse participer à la transition écologique. Par ailleurs, les matières premières de troisième génération issues des algues sont encore en phase de développement mais devraient être bientôt commercialisées^[2,20,21].

1.1.2. Transformations des glucides de la biomasse lignocellulosique

La lignocellulose est composée de lignine, d'hémicellulose et de cellulose en proportions variables. Elle est très présente dans la paroi des cellules des végétaux, du bois et de la paille. Ces molécules s'organisent en polymères (les polysaccharides et la lignine) et ont une structure fibrillaire (Figure 3)^[22,23]. Ces structures polymériques doivent être dépolymérisées ou déconstruites afin d'être traitées et utilisées comme produits chimiques ou carburants.

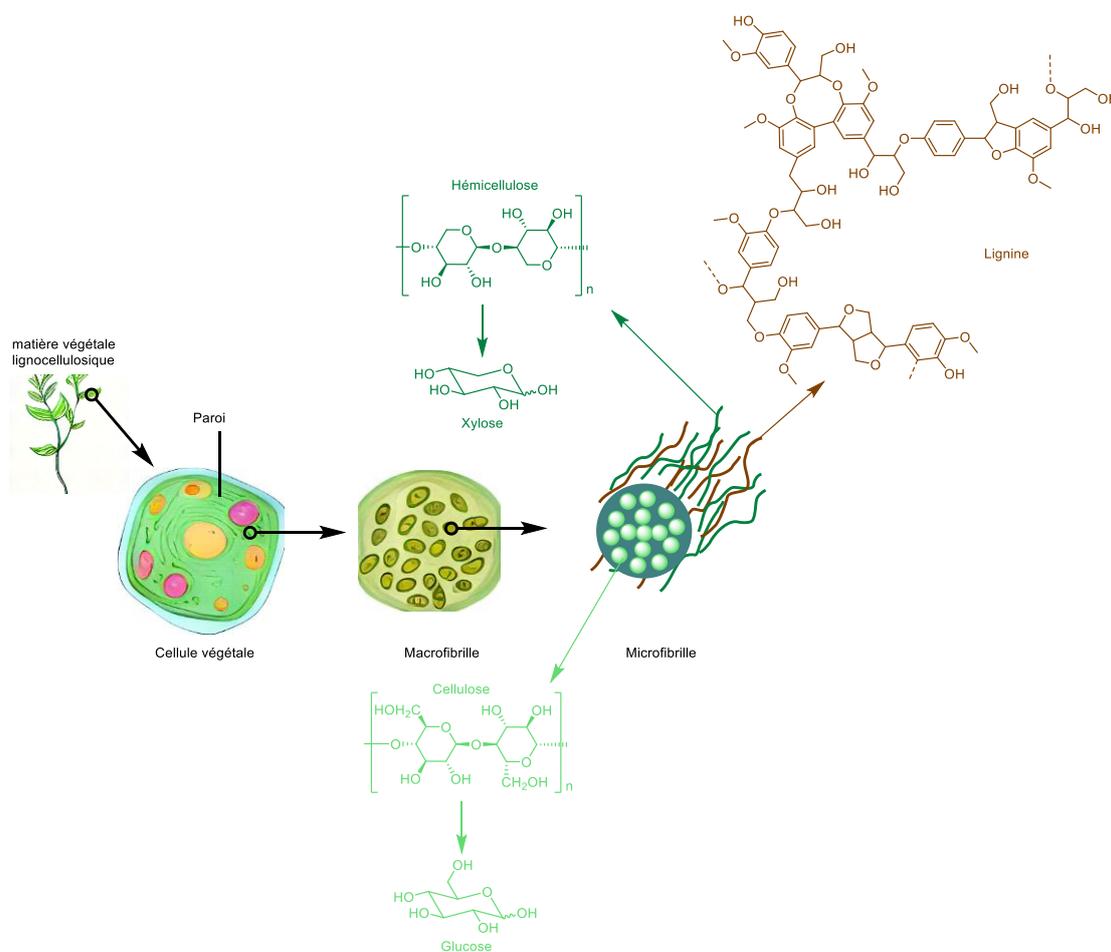


Figure 3 : Illustration schématique de la lignocellulose

En raison de la structure complexe de la lignocellulose et des déchets issus de la biomasse, leur conversion en produits chimiques de base nécessite une ou plusieurs étapes de prétraitement. L'objectif du prétraitement est de modifier la structure de la lignocellulose afin d'obtenir des unités monomères, ce qui peut être accompli par des procédés chimio- ou biocatalytiques^[22,23].

Parmi le très grand nombre de produits chimiques qui peuvent être obtenus à partir de la biomasse, on trouve le furfural (**1**) et le 5-hydroxyméthylfurfural (5-HMF, **2**), des produits chimiques de base, obtenus en grandes quantités à partir de résidus de cultures alimentaires et de déchets de l'industrie du bois (Figure 4).

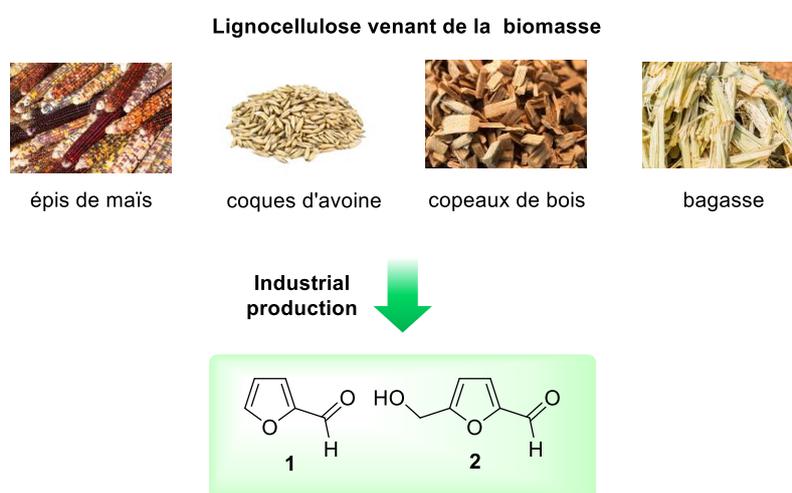


Figure 4 : Furfural (**1**) and 5-hydroxyméthyl furfural (5-HMF, **2**). Toutes les photos sont reproduites à partir de Wikipédia. De gauche à droite : épis de maïs, par Luigi Chiesa, permission sous CC BY 3 ; coques d'avoine, par Rasbak, permission sous GNU Free Documentation License Version 1.2 ; copeaux de bois, par Lignum Group, permission sous CC BY-SA 3.0 ; bagasse, par Ji-Elle, permission sous CC BY-SA 4.0.

Ainsi, le furfural peut être obtenu à partir de la lignocellulose par un traitement alcalin suivi d'un traitement acide. Tout d'abord, les parois cellulaires sont érodées par le traitement alcalin, dissolvant l'hémicellulose et la lignine. Un tel traitement réduit la cristallinité de la cellulose, qui gonfle, et rompt les liaisons entre la lignine et la cellulose. Un traitement acide ultérieur des polysaccharides riches en hémicellulose comme l'arabinoxylane (**3**) génère les pentoses D-xylose (**4a**) et L-arabinose (**4c**), qui, après cyclodéshydratation, donne du furfural (**1**)^[24,25]. La Chine est actuellement le plus grand

producteur de furfural (200 kt/an),^[26,27] ce qui représente ~90% de la production mondiale (Schéma 4).

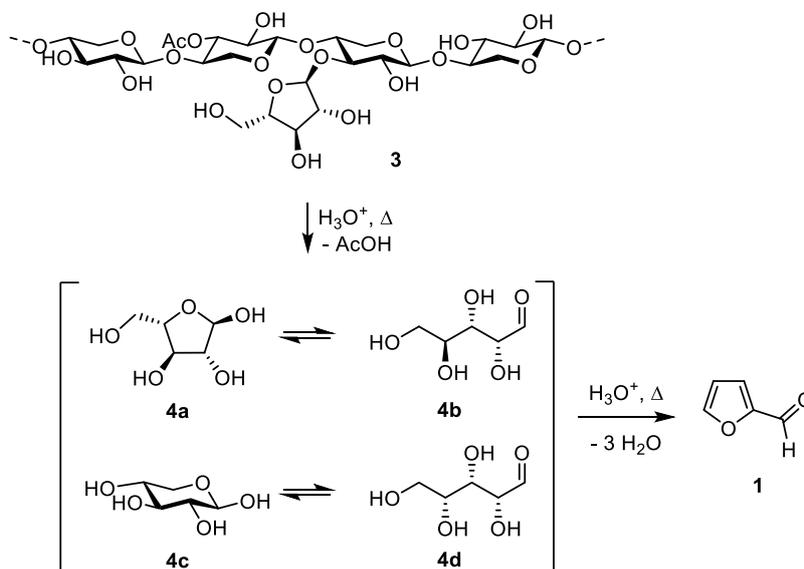


Schéma 4 : Dépolymérisation en milieu acide de l'hémicellulose pour donner le furfural (1)

Si la dépolymérisation de la biomasse contenant des pentoses conduit au furfural (1), la dépolymérisation de la biomasse contenant des hexoses conduit de manière très similaire au 5-HMF (2). Différents substrats peuvent être utilisés : les hexoses eux-mêmes, les oligo- et polysaccharides, ainsi que les déchets industriels. Le D-fructose et les autres cétohexoses sont les meilleurs substrats pour une cyclodéshydratation supplémentaire en 5-HMF (2) (Schéma 5).

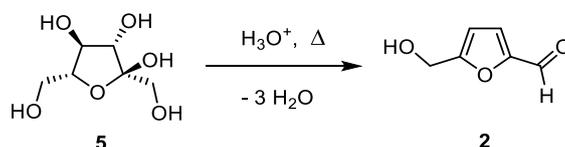


Schéma 5 : Conversion du D-fructose en 5-HMF (2)

Le furfural est reconnu comme l'une des molécules les plus intéressantes parmi celles issues de la biomasse, offrant des possibilités de concevoir de nouveaux produits biosourcés présentant des applications prometteuses. Que ce soit en tant que produits de base ou produits chimiques, comme des monomères, des solvants, des carburants et des produits

pour la chimie fine. Le Schéma 6 présente quelques produits obtenus à partir du furfural (1)^[10,22,25,28].

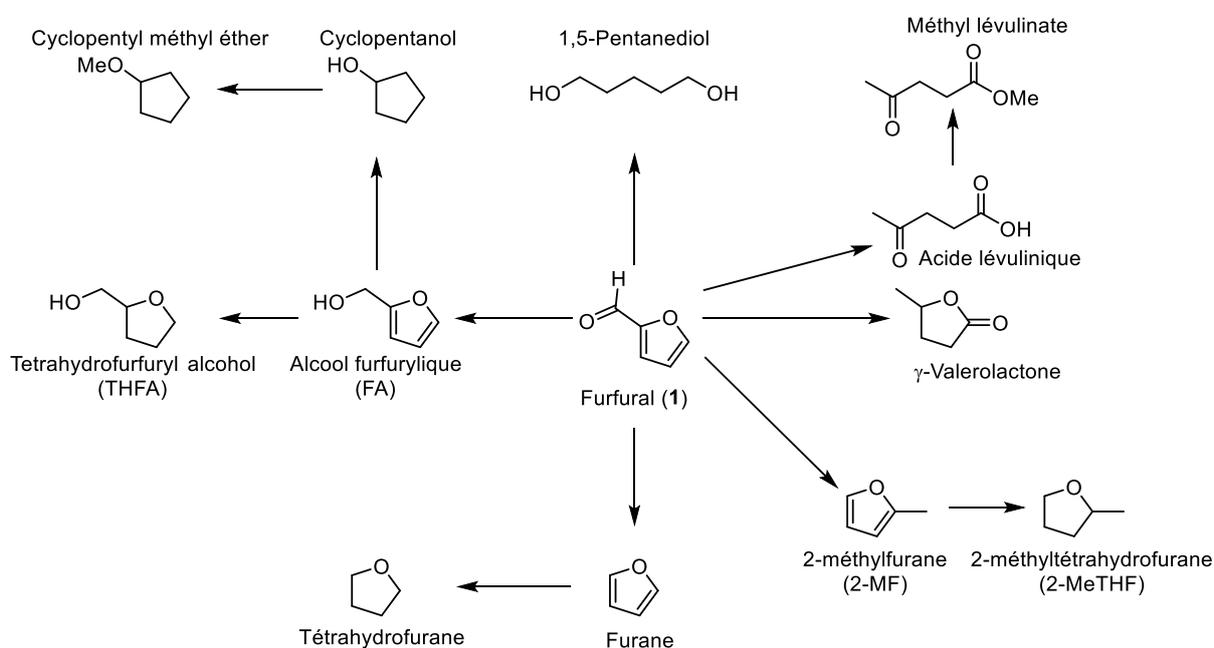


Schéma 6 : Produits principaux obtenus à partir du furfural (1)

Les glucides (par exemple, les dérivés de la cellulose et de l'hémicellulose) ont une teneur en oxygène plus élevée que le pétrole, ce qui entraîne généralement un excès de groupes fonctionnels. Alors que pour le pétrole il est nécessaire d'ajouter des fonctionnalités, pour les hydrates de carbone il est essentiel de les diminuer de manière contrôlée afin de produire de sélectivement les produits chimiques ou les carburants ciblés.

Pour être compétitif avec les modèles de fonctionnement des raffineries modernes, qui convertissent le pétrole en un large éventail de produits, le modèle de bioraffinerie doit coupler la production de produits de base à faible valeur ajoutée et à fort volume (tels que les biocarburants) à la production simultanée de produits à faible volume et à forte valeur ajoutée. Malgré le fait que les produits chimiques de base les plus susceptibles d'être obtenus par une bioraffinerie sont bien identifiés (voir le Top 10 du ministère américain de l'énergie^[10]), on ne sait pas vraiment quels flux de produits à faible volume et à forte valeur ajoutée seront viables, malgré leur rôle majeur pour les modèles de bioraffineries intégrées^[10,11]. Il est donc d'une importance capitale de continuer le développement des

technologies et des méthodes pour convertir ces molécules venant de la biomasse en produits à haute valeur ajoutée.

Les réponses à cette problématique viendront de la recherche fondamentale sur la transformation des dérivés de la biomasse comme le furfural, qui évoluera ensuite vers les meilleures opportunités commerciales. Cependant, malgré l'intérêt croissant pour la transformation du furfural et de ses dérivés, seules des applications limitées ont été développées jusqu'à présent. Par conséquent, la mise au point de fonctionnalisations sélectives de ce cycle hétéroaromatique semble être un effort clé pour accéder à un plus grand nombre de composés potentiellement utiles.

1.1.3. Fonctionnalisations de dérivés du furfural par catalyse

La catalyse est une technologie unificatrice et, bien que les défis de la valorisation de la biomasse diffèrent de ceux de la fonctionnalisation du pétrole, les avantages et les objectifs du développement de nouvelles méthodes catalytiques restent les mêmes : efficacité, sélectivité et durabilité accrue.

Selon les concepts de chimie verte^[2] et de développement durable, un intérêt croissant doit être porté à la conception de synthèses nécessitant le moins d'étapes possible et qui soient respectueuses de l'environnement. Un moyen simple de diminuer le nombre d'étapes d'une synthèse donnée est de réduire les manipulations de groupes fonctionnels pré-oxydés, et réaliser directement des formations de liaisons carbone-carbone ou hétéroatomes-carbone à partir du précurseur C-H souhaité. Les méthodes classiques pour réaliser la fonctionnalisation C-H génèrent souvent un nombre non négligeable de déchets et nécessitent, le plus souvent, des conditions sévères. En revanche, l'activation C-H catalysée par les métaux de transition (MT) nécessite des conditions plus douces, produit peu de déchets, présente une grande tolérance aux groupes fonctionnels et permet d'utiliser des substrats non activés. Cette stratégie représente également un défi important pour le contrôle régiosélectif de la transformation, et est au centre d'une des thématiques principales de notre groupe de recherche (Schéma 7).

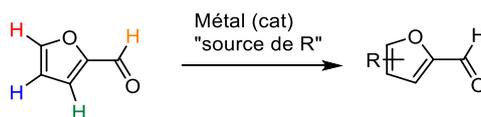


Schéma 7 : Fonctionnalisation du furfural par C–H activation directe catalysée par un métal de transition

1.2. Réactions d'activation C–H sur les dérivés du furfural

1.2.1. Introduction à la C–H activation

1.2.1.1. Mécanismes d'activation C–H

Le développement de nouvelles méthodologies pour la fonctionnalisation catalytique des liaisons C–H inertes est une tâche difficile qui a fait l'objet d'intenses recherches ces dernières années. L'utilisation de catalyseurs à base de métaux de transition (MT) a apporté une contribution importante dans ce domaine^[29–31].

Cette méthode présente de nombreux avantages, outre la possibilité de fonctionnaliser une liaison inerte C–H, elle peut également offrir la possibilité de sélectivement fonctionnaliser les liaisons C–H souhaitées dans des molécules complexes. Cela signifie que de longues opérations de synthèse peuvent être évitées, tandis que la quantité de sous-produits indésirables est considérablement réduite, ce qui rend les fonctionnalisations C–H à la fois respectueuses de l'environnement et économiquement intéressantes (Figure 5). Ainsi, la dernière décennie a vu l'émergence des fonctionnalisations C–H comme un outil de plus en plus puissant dans la synthèse organique^[32–36], avec des applications incluant la synthèse de produits naturels,^[31,32,37] la science des matériaux,^[38,39] les produits pharmaceutiques^[40,41] entre autres.

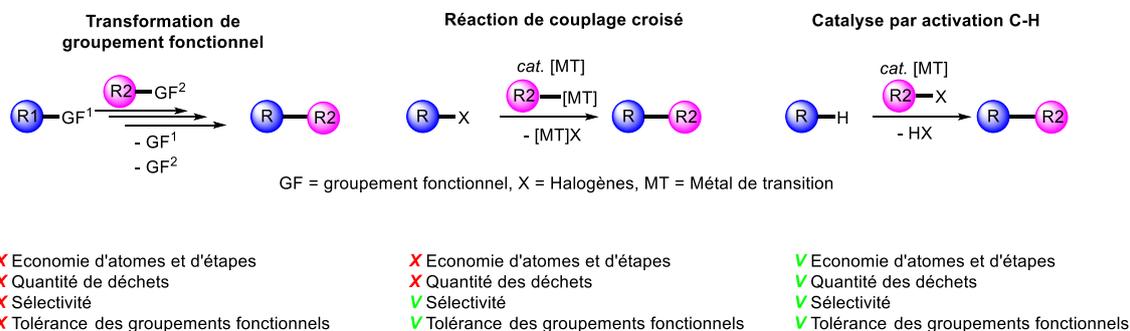


Figure 5 : Evolution des stratégies de synthèse, de la transformation des groupements fonctionnels à l'activation des liaisons

C–H

Le clivage d'une liaison C–H non réactive peut être réalisé par divers modes opératoires, ainsi des voies mécanistiques bien distinctes peuvent se produire en fonction de la nature exacte du substrat et des conditions^[29,30,32]. Les processus d'activation des liaisons C–H se classaient généralement en deux catégories principales. La première classe implique l'insertion initiale d'une liaison C–H dans le ligand d'un complexe de métal de transition (mécanisme par sphère externe), formant ainsi une liaison C–ligand (Schéma 8).

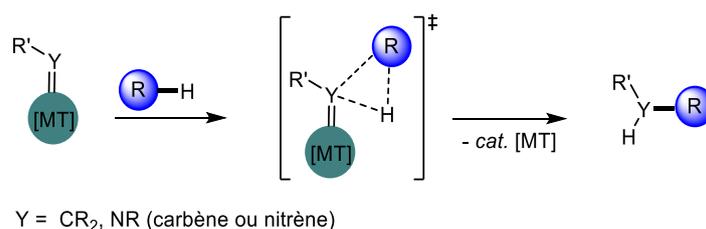


Schéma 8 : Activation C–H par sphère externe

On peut également classer dans cette catégorie certains processus radicalaires, en effet selon les énergies de dissociation des liaisons, certaines liaisons peuvent facilement être clivées par diverses voies radicalaires. Cela peut même survenir dans des conditions sans métal, par abstraction d'hydrogène,^[42] ou par réactivité de type Minisci^[43–45] (Schéma 9). Même si dans le cas de ce dernier on a plus affaire à de la fonctionnalisation C–H plutôt qu'à de l'activation C–H à proprement parler.

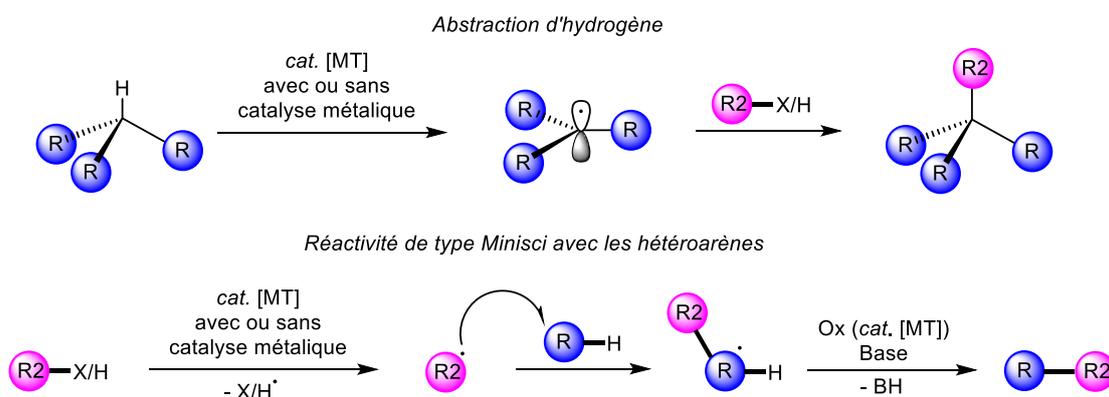


Schéma 9 : Processus radicalaires pour l'activation C–H

La seconde catégorie de processus d'activation C–H implique la coordination de la liaison C–H au centre métallique pour créer un complexe organométallique dans lequel l'espèce hydrocarbyle reste dans la sphère interne pendant le clivage de la liaison C–H. Traditionnellement l'activation C–H par sphère interne a été proposée pour procéder par addition oxydante pour les complexes des métaux de transition à droite du tableau périodique et à faible valence (complexes riches en électrons), par métathèse de la liaison σ pour les métaux de transition à faible valence, et par substitution électrophile pour les métaux de transition à haute valence et déficients en électrons (Schéma 10).

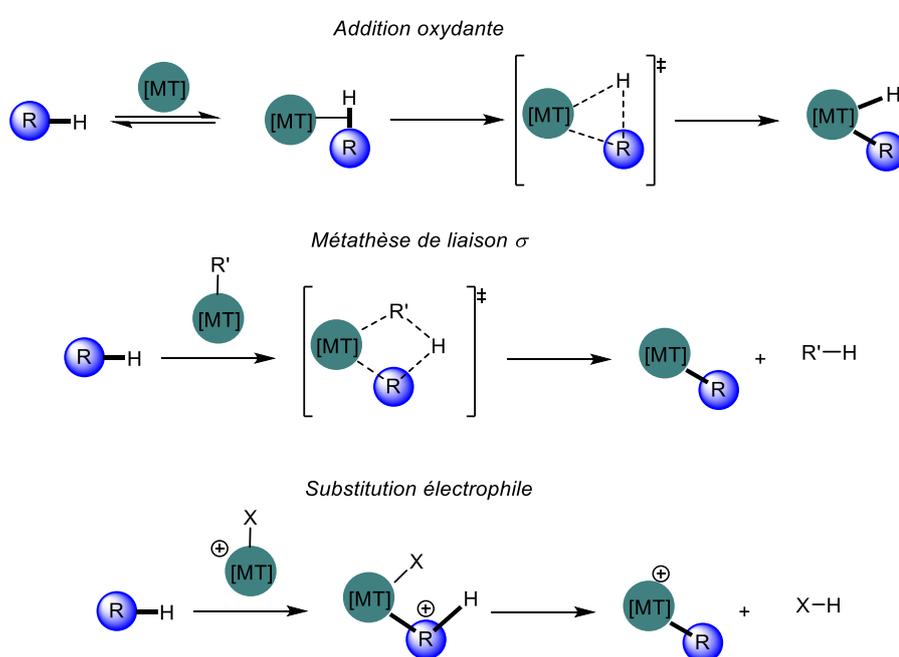


Schéma 10 : Les processus d'activation C–H par sphère interne

Pour finir, un autre mode d'action viable décrit dans la littérature un peu plus récemment, consiste en l'intervention d'un ligand non-innocent pour la métallation de la liaison C–H isohypsique (c'est-à-dire redox-neutre). Des études mécanistiques détaillées ont été réalisées par calcul et par expérience, aboutissant à des voies de métallation-déprotonation concertée (CMD)^[46,47] ou d'activation ambiphile-métal-ligand (AMLA) (Schéma 11)^[48]. Les études sur cette approche mécanistique ont montré que la transformation des arènes déficients en électrons par cette voie mécanistique était intrinsèquement plus rapide que ceux qui ne l'étaient pas.

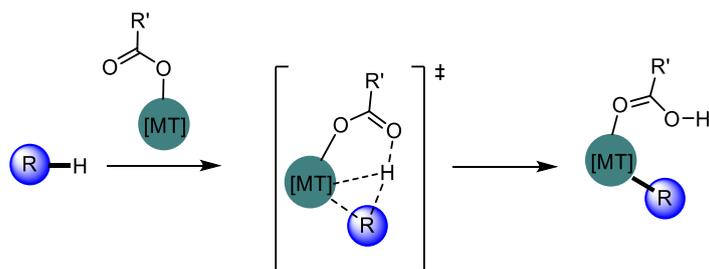


Schéma 11 : Méallation assistée par le ligand carboxylate

1.2.1.2. Problématiques de l'activation C-H

Deux problèmes principaux se posent dans le domaine de l'activation C-H : le premier est la difficulté d'activer les liaisons C-H très peu réactives et le deuxième est la faible régiosélectivité quand il y a peu de différence de réactivité entre diverses liaisons C-H des substrats. Ces deux facteurs combinés créent une situation très difficile si l'on souhaite fonctionnaliser sélectivement une liaison C-H spécifique. En effet, la fonctionnalisation des liaisons C-H moins réactives devient souvent un grand défi. Une façon élégante de surmonter ces problèmes est d'introduire un groupement directeur (GD), que l'on peut facilement retirer, et ayant la capacité de se coordonner au centre métallique afin d'activer la liaison C-H à proximité *via* des intermédiaires métallacycles (Schéma 12)^[32,49-52].

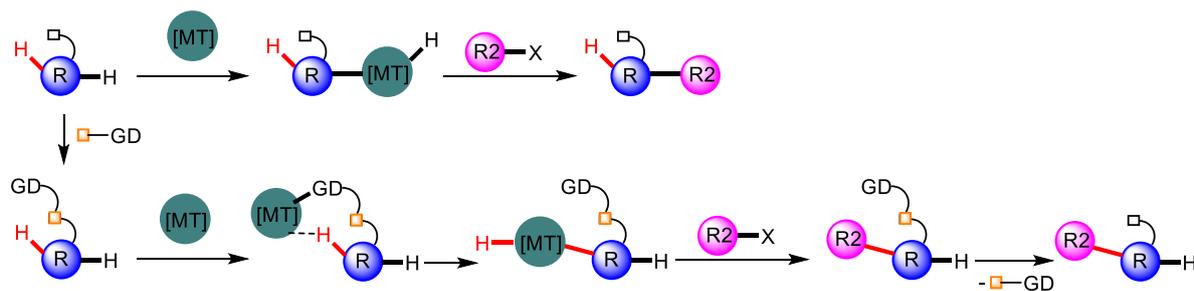


Schéma 12 : En haut, en l'absence de GD, la liaison C-H en rouge est ignorée au profit de celle en noir ; en bas, l'introduction d'un groupement directeur permet l'activation C-H sélective du H rouge

Il est bien connu que le furfural, de façon analogue au furane, est relativement réactif par activation C-H sur la position C5, de ce fait la fonctionnalisation sur les positions C4 et C3 est un défi particulièrement difficile (Figure 6). Une des stratégies pour activer les liaisons C-H des positions C4 et/ou C3 est soit, de pré-fonctionnaliser la position C5 afin d'éviter la

réaction sur cette position, ou bien d'introduire un groupement directeur afin d'activer la liaison C–H à proximité^[53–56].

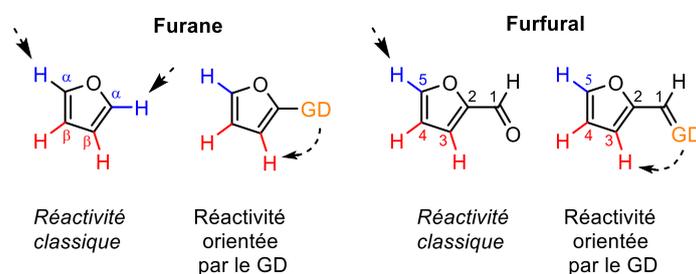


Figure 6 : Différence des réactivités des liaisons C–H en position C5, C3 et C4 du furfural et du furane

1.2.2. Réactivité et sélectivité du furfural

1.2.2.1. Introduction

Au cours des deux dernières décennies, les chercheurs se sont de plus en plus intéressés à la fonctionnalisation du noyau aromatique du furfural afin de générer de nouvelles liaisons carbone-carbone^[12,13]. La position C5 étant la plus facile à fonctionnaliser grâce aux métaux de transition, elle a naturellement attiré beaucoup d'attention, et de nombreuses études ont été menées pour diversifier cette position. Des travaux concernant notamment les réactions d'arylation catalysées par le palladium^[57–66,66–74] et le cuivre^[75,76], les réactions d'alcénylation catalysées par le palladium^[77–82] et le rhodium^[83], ainsi que les réactions d'alcynylation catalysées par le palladium^[84] ont été rapportées. Quant aux réactions d'alkylation sur la position C5, elles ont été réalisées en utilisant certaines stratégies radicalaires catalysées par le palladium^[85–88], le fer^[89] ou encore du cuivre^[90]. L'alkylation de la position 5 a également été explorée par lithiation puis piégeage de l'organolithien par un électrophile, après protection préalable du groupement aldéhyde pour éviter la réduction de cette fonction (sa déprotection redonne le dérivé furfural fonctionnalisé en position 5). L'ensemble de ces fonctionnalisations en C5 sont représentées sur la Figure 7 (*nouvelles liaisons bleues*)^[91–93].

En revanche, les fonctionnalisations C3–H du furfural ainsi que les fonctionnalisations C4–H, qui contournent la préférence naturelle en C5, ont été beaucoup moins étudiées. On ne retrouve que très peu d'exemples d'arylation pallado-catalysée de la position C4 qui se fait sur des substrats pré-fonctionnalisés en position 5 (Figure 7, *nouvelles liaisons marrons*)^[94]. Concernant l'activation de la C3–H, la stratégie du groupement directeur a permis

l'arylation^[55], l'alcénylation^[54,55,95,96], l'alcynylation^[97,98], l'acylation^[99,100], l'amidation^[101,102], ainsi que la silylation en passant généralement par une espèce furfurylimine (le groupement imine servant de groupement C3-directeur) (Figure 7, nouvelles liaisons roses).

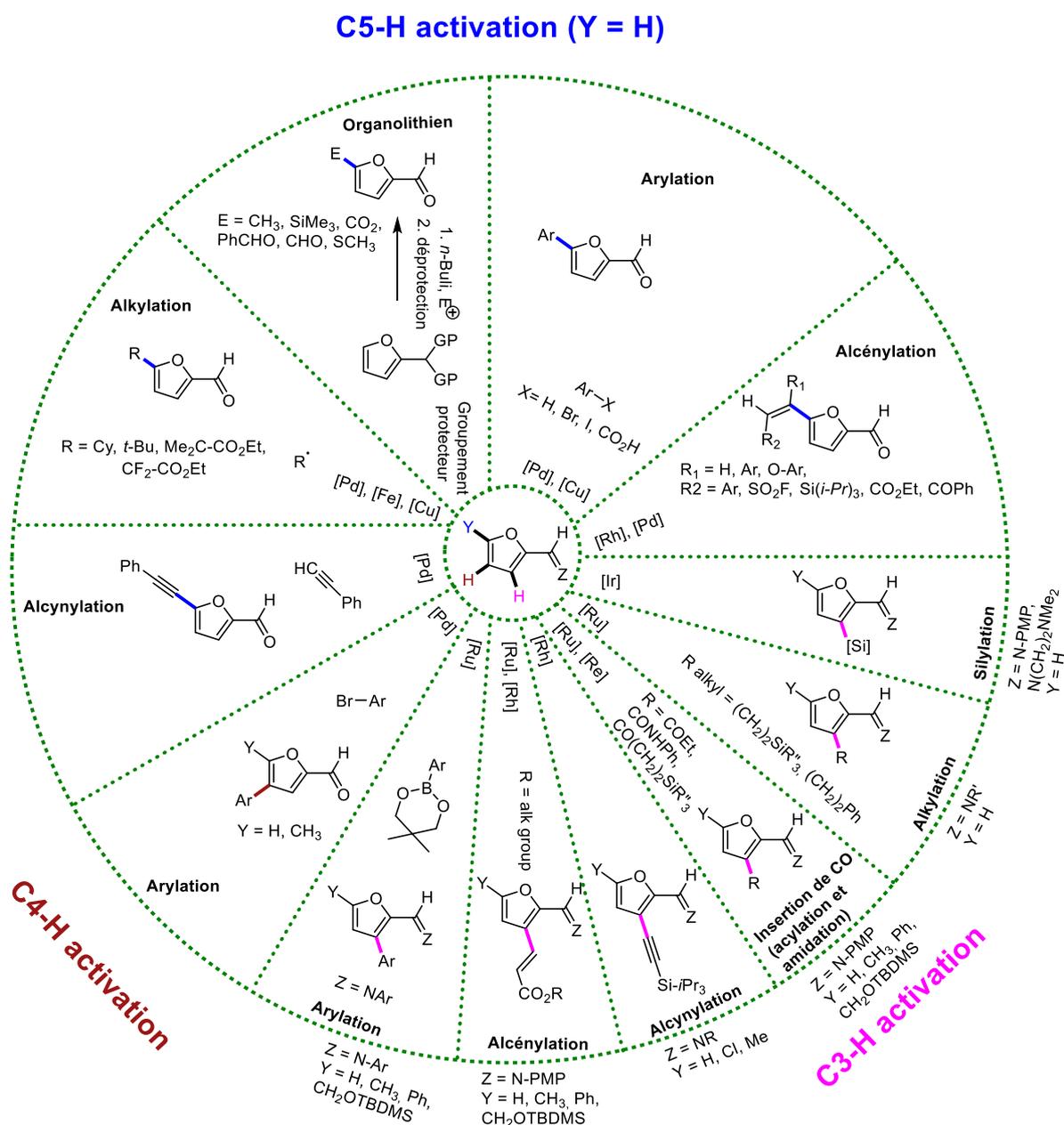


Figure 7 : Fonctionnalisations des liaisons C-H du furfural : en bleu les nouvelles liaisons issues de la fonctionnalisation C5-H, en rose, celles issues de la fonctionnalisation en C3-H et en rouge C4-H

La même stratégie a été employée sur des dérivés du furfural plus oxydés, dont on ne parlera pas, tels que des amides et des esters pour former des organolithiens^[103], des organomagnésiens^[104], des organozinciques^[105–107] et des organocuprates^[107]. Grâce à l'effet de proximité induit (*complex-induced proximity effect* « CIPE ») la déprotonation est dirigée en C3 par le groupement directeur en position C2. La catalyse par les métaux de transition sur des dérivés acide carboxylique^[108–110] ou amide^[111–119] pour l'activation C3–H ne sera également pas abordée (Schéma 13).

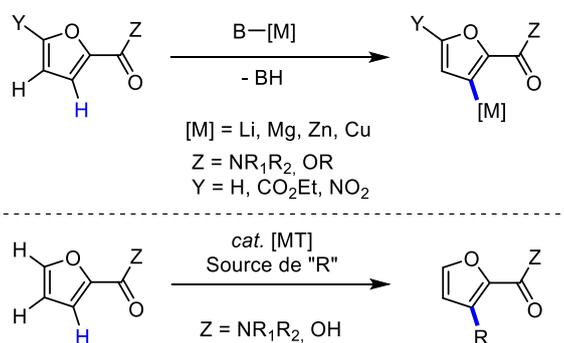


Schéma 13 : Activation C3–H des dérivés plus oxydés du furfural

Les réactions d'activation C–H directe du groupement formyle afin de former des liaisons carbone–carbone sur la position C1–H ne seront également pas abordées. En effet on retrouve des exemples dans la littérature des réactions d'alkylation^[120–122], d'annélation^[123] ou encore d'arylation^[124–129] sur cette liaison C–H de l'aldéhyde (Schéma 14).

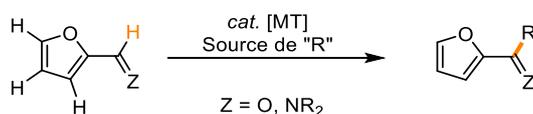


Schéma 14 : Activation C–H sur la position C1 (modification du groupement formyle)

Nous allons nous limiter dans ce chapitre à un aperçu de la réactivité et de la sélectivité envers l'activation C–H directe du noyau aromatique furanique des dérivés du furfural ayant un degré d'oxydation inchangé. La fonction aldéhyde peut donc être facilement régénérée ainsi.

1.2.2.2. Sélectivité C5

1.2.2.2.1. Arylation

La réaction d'arylation C5–H est sans contexte la réaction la plus étudiée sur le furfural par activation C–H directe^[57–67,67–76]. Les travaux pionniers du groupe de McClure ont donné un premier aperçu de cette réaction d'arylation^[71]. Le groupe décrit en 2001 une arylation directe en C5 de **1**, avec un halogénure d'aryle (iodure ou bromure) en utilisant le PdCl₂ comme pré-catalyseur, en présence de Cy₃P, Bu₄NBr, et KOAc, dans du DMF à 110 °C (Schéma 15). Le groupe a été confronté à des problèmes d'homocouplage de l'halogénure d'aryle et pour surmonter ce problème, ce dernier a été ajouté lentement au mélange pendant 10 h, et **1** a été utilisé en très large excès (10 équivalents). Par la suite, d'autres travaux sur le sujet ont vu le jour, passant par le changement de métal de transition pour la catalyse^[75,76], l'utilisation des conditions sans ligand^[62,69,74] ou encore plus récemment l'utilisation des ligands NHCs, les complexes Pd-NHCs se révélant être particulièrement efficaces pour cette réaction^[57,63,66,73].

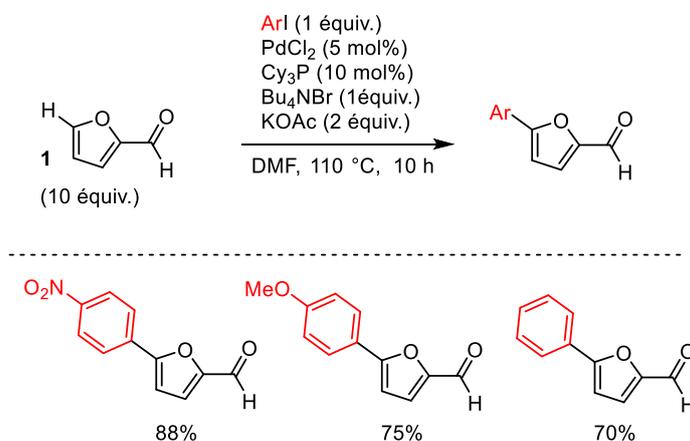


Schéma 15 : C5-arylation du furfural par le groupe de McClure catalysé par le palladium (rendement calculé sur la quantité de iodo-aryle introduit)

Concernant le mécanisme réactionnel de cette activation C–H, des études, soutenues par des calculs ont montré qu'elle pouvait procéder selon trois voies réactionnelles différentes ; par substitution électrophile aromatique (S_EAr), par métallation-déprotonation concertée (CMD), et par carbométallation (réactivité de type Mizoroki-Heck).^[46] Usuellement la C–H

activation est précédée par la génération de l'espèce aryle-métal qui interagira ensuite avec le furfural (Schéma 16).

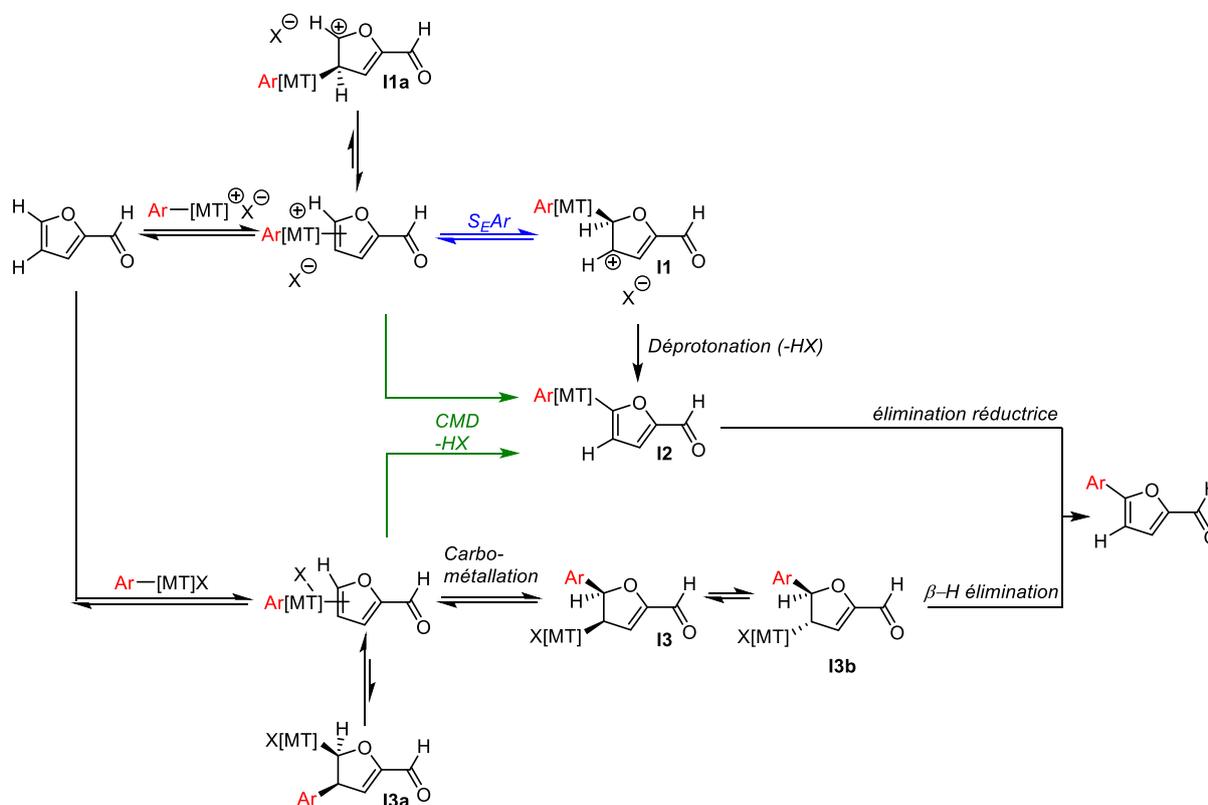


Schéma 16 : Mécanisme d'activation C-H du furfural avec une sélectivité en C5

La sélectivité C5 sur le furfural se justifie, dans le cas de la métallation électrophile ($\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$), par la stabilité de l'intermédiaire de Wheland **I1** généré, comparé à la stabilité de l'intermédiaire **I1a**. En effet, **I1** possède plus de structure de résonance que **I1a**, sa formation est donc favorisée. On obtient après réaromatisation et élimination réductrice, le produit fonctionnalisé en C5 plutôt que le produit fonctionnalisé en C4.

La métallation-déprotonation concertée (CMD) préférerait la position C5 à la position C4, quant à elle, en raison du pKa et de l'énergie libre d'activation C-H pour une réaction d'arylation. En effet, en position α sur le furane ces valeurs sont plus basses qu'en position β , on peut donc supposer une tendance similaire pour le furfural étant donné qu'on observe expérimentalement l'arylation en C5 (Figure 8)^[46,130]. D'après l'étude sur ce mécanisme de Fagnou et Gorelsky, il est malgré tout important de garder à l'esprit que l'acidité de Brönsted

peut être une tendance qui va de pair avec la sélectivité dans certains cas, mais pas un facteur qui gouverne la sélectivité.

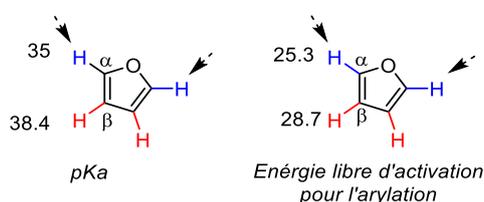


Figure 8 : Prédiction théorique des pKa des protons en α et β ainsi que l'énergie libre d'activation (ΔG^\ddagger_{298K} , kcal mol⁻¹) pour l'arylation directe par CMD impliquant un ligand acétate. Les flèches indiquent les sites d'arylation observés expérimentalement

Enfin, une insertion-migratoire de type Mizoroki-Heck du furfural dans les complexes aryle-métal aboutit à une métallation en C4 et une arylation en C5 grâce à la stabilité par résonance de l'intermédiaire **I3** bien supérieur à celle de l'intermédiaire **I3a**^[131] (Schéma 16, en bas).

La voie mécanistique impliquée va dépendre des conditions opératoires, par exemple plus le catalyseur à base d'un métal de transition sera électro-déficient plus la S_EAr sera favorisée^[61]. Il est tout à fait possible que plusieurs voies mécanistiques se produisent simultanément menant à des produits de sélectivité variables. Des traces de produit de fonctionnalisation en C3^[62] ou en C4^[61] sont souvent observées, mais toujours avec une régiosélectivité largement préférentielle pour la position C5 pour toutes les raisons citées plus haut.

1.2.2.2.2. Alcénylation et alcynylation

1.2.2.2.2.1. Alcénylation

Les réactions d'alcénylation sur les dérivés du furfural sont un peu moins développées dans la littérature que les réactions d'arylation. Ceci n'a cependant pas empêché les chercheurs d'y prêter attention depuis les années 1980. Pour cette approche on retrouve usuellement comme agent d'alcénylation des alcènes déficients en électrons^[77,78,81,82], des

alcynes^[79,83] ou même le 1-phénylpropanone^[80]. Ces réactions ont principalement été étudiées avec du palladium comme métal de transition.

L'un des travaux récents pour l'alcénylation du furfural a été décrit en 2021 par Minami et Nakajima^[79]. L'alcénylation du furfural est réalisée avec succès avec un diaryle d'alcyne comme agent alcénylant en présence de Pd(dba)₂ comme catalyseur, de tricyclohexyle phosphine, et d'acide 2,2-diméthylpentanoïque dans le 1,4-dioxane à 100 °C (Schéma 17). D'un point de vue mécanistique, après coordination de l'alcyne au complexe de Pd(0), la formation d'un complexe alcénylpalladium amylate a été envisagée. Puis, une activation C–H du partenaire furane dans la position C5 *via* la voie CMD donne le complexe alcénylpalladium-aryle correspondant. L'élimination réductrice conduit à un produit de syn-addition (R1 et R2 du même côté), qui peut s'isomériser en présence d'acide amylique pour donner le produit d'anti-addition (R1 et R2 du côté opposé).

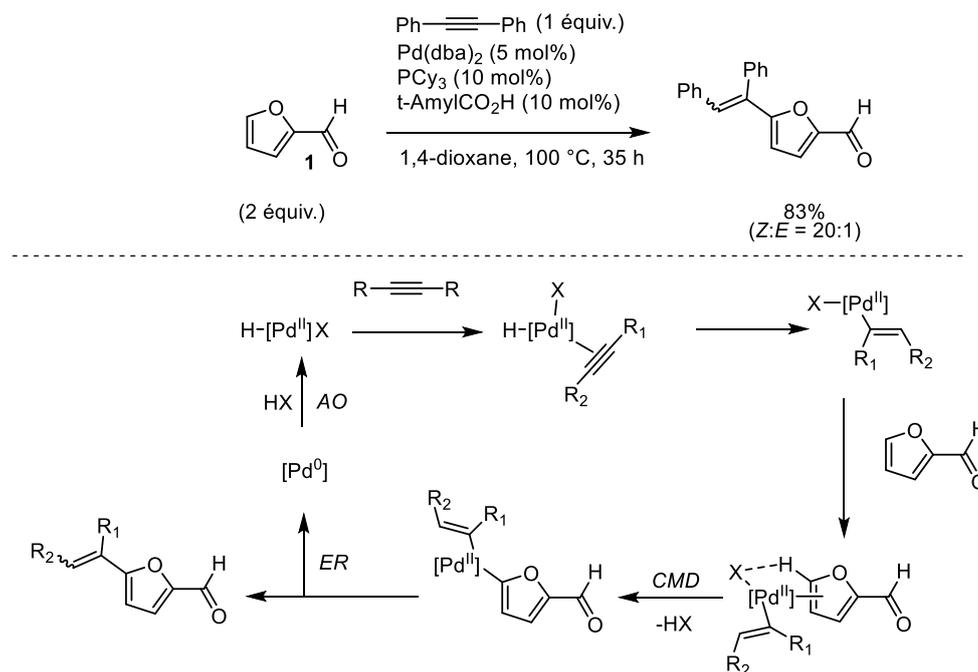


Schéma 17 : Alcénylation du furfural avec un alcyne catalysée par du palladium(0) en présence d'acide carboxylique

Récemment, un exemple de C5-fluorosulfonylvinylation du furfural a été réalisé dans des conditions oxydatives avec Pd(OAc)₂ comme catalyseur, un ligand 2-pyridone déficient en électrons (L1) et de l'acétate d'argent comme oxydant dans le HFIP. Le protocole permet

d'obtenir un fluorure de β -hétéroaryléthènesulfonyle avec un rendement modéré (Schéma 18). Le ligand 2-pyridone déficient en électrons est crucial pour cette transformation en accélérant l'étape de clivage C–H en tant que base interne (voie CMD) et en stabilisant le catalyseur au palladium actif.

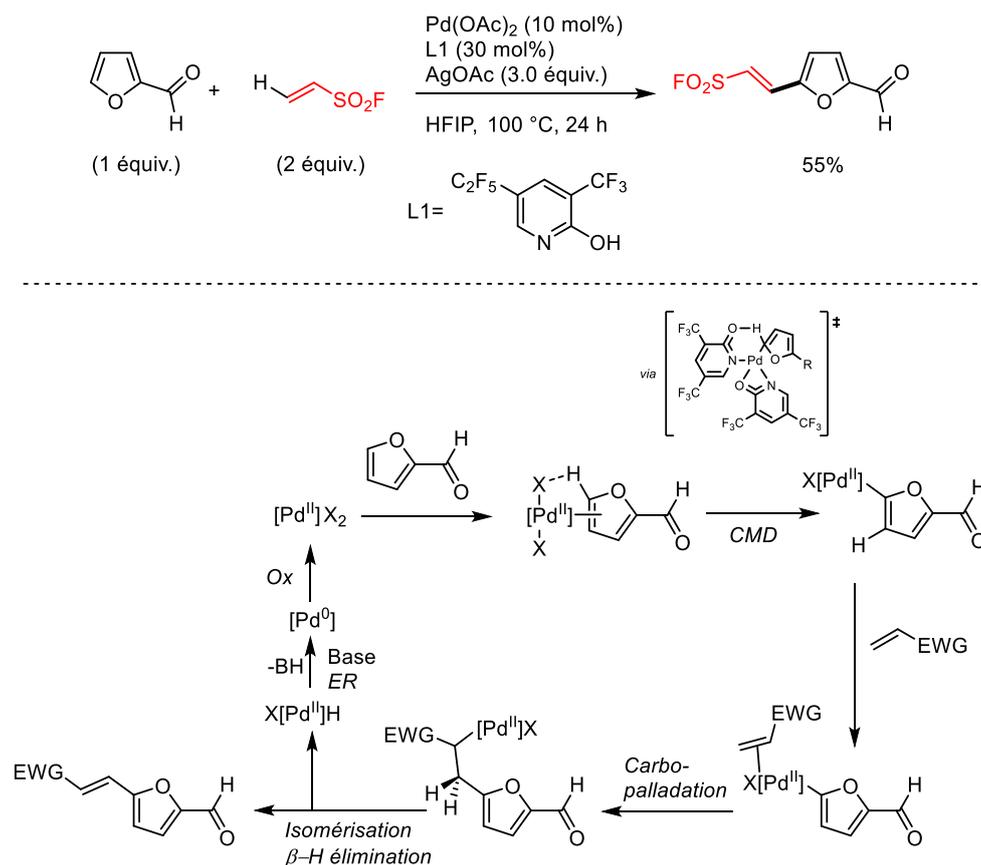


Schéma 18 : Alcénylation oxydante en C5 du furfural catalysée par du Pd(II) avec un fluorure de vinyl sulfonyle

1.2.2.2.2.2. Alcynylation

En ce qui concerne l'alcynylation, très peu d'exemples sont connus à ce jour sur les dérivés du furfural même si l'alcynylation de certains hétéroaromatiques tels que le furane par exemple à tout de même attirée l'attention des chercheurs^[84,132,133].

Par exemple, en 2013, l'alcynylation du furfural (**1**) avec le phénylacétylène a été développée en utilisant $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ comme pré-catalyseur et un système d'oxydant à base d'oxyde d'argent(I). Le furfural alcynylé en C5 a été produit avec un rendement de 45%

(Schéma 19)^[84]. La réaction se déroule par la formation d'une espèce alcyne-Ag(I), qui réalise une transmétallation avec une espèce Pd(II) qui peut être sous forme Ar-[Pd(II)], générée par un mécanisme CMD sur le furfural. L'élimination réductrice donne ensuite le produit final.

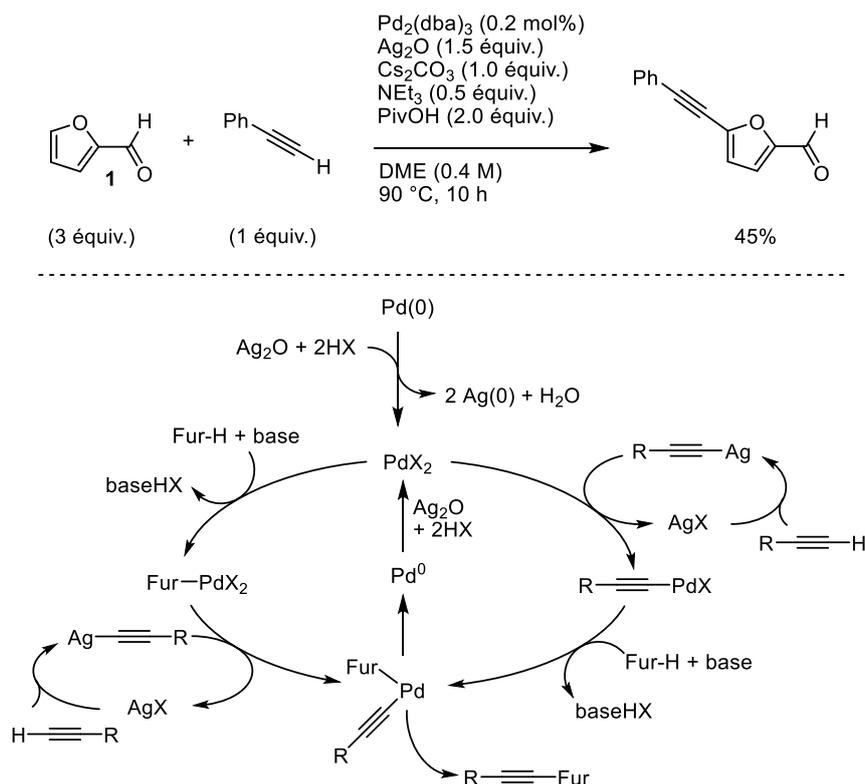


Schéma 19 : Alcynylation du furfural catalysée par du palladium

1.2.2.2.3. Alkylation

En plus de ces processus d'activation C-H catalytique, la fonctionnalisation en C5 a également été obtenue par métallation stœchiométrique. En effet, la métallation C5-régiosélective du furfural est réalisable après protection de l'unité aldéhyde par un dérivé de type l'imidazolidine. L'intermédiaire lithié en C5 subit une substitution électrophile avec un ensemble d'électrophiles, fournissant des dérivés de furfural fonctionnalisés en C5 après un traitement acide qui induit une déprotection de l'aldéhyde^[91-93] (Schéma 20).

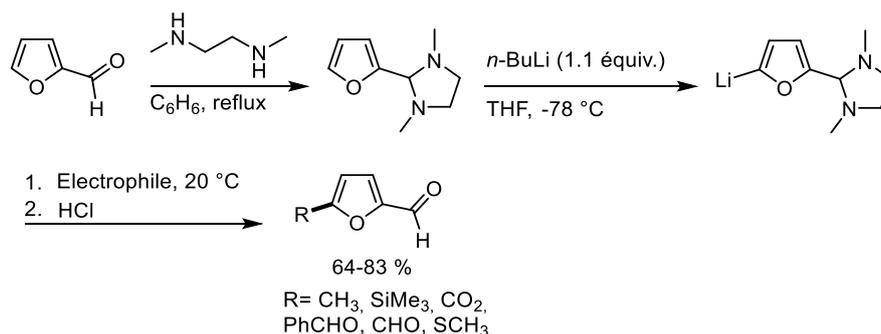


Schéma 20 : Fonctionnalisation par lithiation de la position C5 puis piégeage de l'organolithien avec un électrophile

Une autre approche d'alkylation, par activation C–H directe, a été développée en utilisant des halogénures d'alkyles comme agents alkylants et par catalyse avec des métaux de transition. Des études mécanistiques indiquent que cette approche passerait par la génération d'espèces radicalaires. Plusieurs métaux de transition ont été étudiés pour ce type de transformation, comme le palladium^[85–88], le fer^[89], et le cuivre^[90], initiant la génération de radicaux électrophiles ou nucléophiles (Schéma 21).

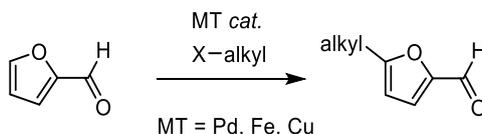


Schéma 21 : Alkylation de la position C5 du furfural avec un halogénure d'alkyle

Dans la littérature, quel que soit le métal, le mécanisme proposé est analogue à la réactivité de type Minisci^[43]. Premièrement, la génération de l'espèce radicalaire stable est initiée par le catalyseur métallique par un transfert mono-électronique. Ceci est suivi par une addition du radical sur le noyau furanique en position 5 donnant l'intermédiaire radicalaire le plus stabilisé par résonance. Pour finir cet intermédiaire est oxydé par le catalyseur, suivi d'une ré-aromatation grâce à une base (Schéma 22).

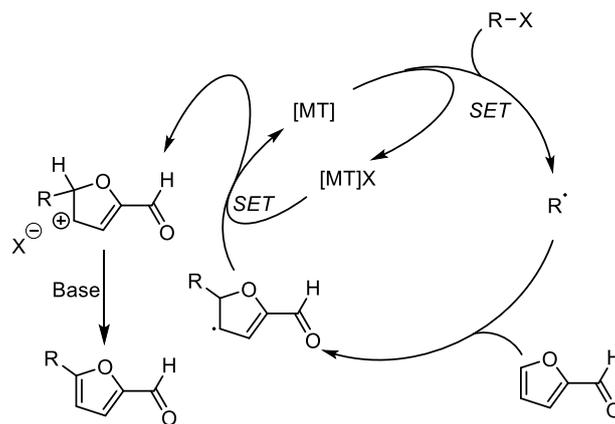


Schéma 22 : Mécanisme réactionnel de l'alkylation du furfural en position 5 avec un halogénure d'alkyle. SET = transfert mono électronique

1.2.2.3. Sélectivité C4

Il est clairement établi que les noyaux furaniques, tels que le furfural, subissent normalement une substitution électrophile aromatique en position 5 en raison de la stabilité des intermédiaires réactionnels de type Wheland. Cependant, en 1934 l'équipe de Gilman a réalisé une alkylation de Friedel-Craft sur le furfural **1** avec le chlorure d'isopropyle en présence de chlorure d'aluminium dans le disulfure de carbone. Uniquement le produit fonctionnalisé en C4 est obtenu^[134,135] (Schéma 23).

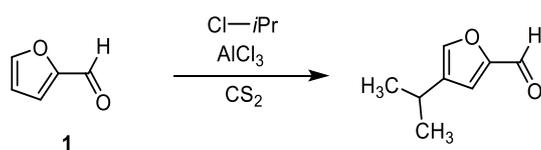


Schéma 23 : Alkylation Friedel-Craft du furfural par Gilman

Ce résultat assez inattendu peut s'expliquer par l'effet mésomère attracteur du groupement formyle qui entraîne une diminution de la densité électronique du noyau aromatique. En effet, dans les conditions de réaction (excès de chlorure d'aluminium) l'oxygène de la fonction formyle du furfural est complexé à cet acide de Lewis, ce qui entraîne une accentuation de cet effet de désactivation sur le cycle furanique. Plus particulièrement, cette désactivation se manifeste aux positions 3 et 5, mais pas à la position

4 (Schéma 24). Ainsi, la désactivation de la position 5 (produit thermodynamique) par transfert de charge entrainerait l'alkylation électrophile aromatique en position 4 (produit cinétique) qui devient largement plus nucléophile^[136,137].

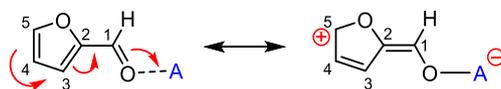


Schéma 24 : Délocalisation de la densité des électrons du furfural en présence d'un acide de Lewis (A)

Ce résultat montre que les clusters de métaux ayant une acidité de Lewis exercent une influence sur l'activité des molécules de furfural, et que la réactivité envers des électrophiles peut être modulée^[137].

Bien plus tard, Itahara et ses collaborateurs ont réalisé une réaction entre du Pd(OAc)₂ (1 équiv.), le furfural (3 équiv.), et du benzène (en grand excès), dans de l'acide acétique au reflux, donnant un mélange de produits arylés en C4 et en C5 avec une légère préférence pour la position C4 (Schéma 25)^[138]. La préférence pour la position 4 peut se justifier par un mécanisme qui passerait par une substitution électrophile aromatique formant l'intermédiaire **I4** plutôt que l'intermédiaire **I5** normalement plus stable, et ceci à cause des conditions de réaction acides, de façon analogue à l'alkylation en C4 par Gilman en présence d'excès d'acide de Lewis.

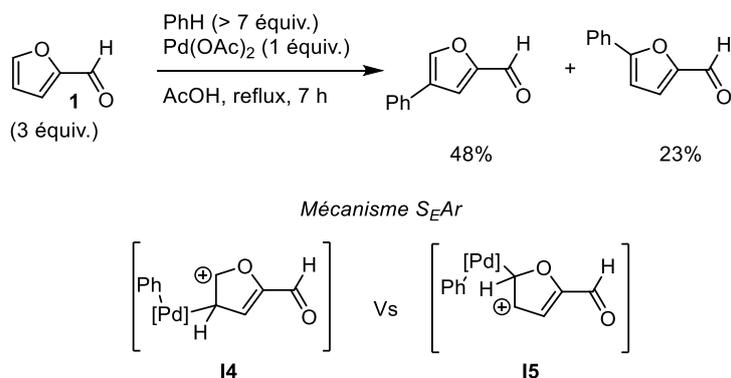


Schéma 25 : Arylation dans l'acide acétique du furfural en position 4 par Itahara et son équipe

Dans des conditions sans acide, la fonctionnalisation en position 4 est possible avec des dérivés dont la position 5 n'est pas disponible comme le 5-méthylfurfural^[94]. Le produit fonctionnalisé en est obtenu avec des rendements modestes en présence d'halogénures d'aryle appauvris en électrons (Schéma 26).

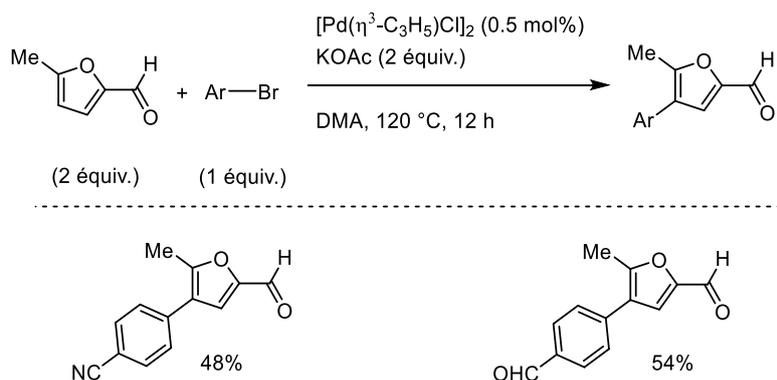


Schéma 26 : Arylation du 5-méthylfurfural en C4 par catalyse au palladium

Cette régiosélectivité suggère que l'effet directeur que pourrait avoir le groupement carbonyle est négligeable. De plus, les auteurs stipulent que la présence de KOAc conduit à la formation de complexes ioniques $\text{X}[\text{Pd}]^+ \text{AcO}^-$ (plus électrophiles), alors que Cs_2CO_3 , K_2CO_3 pourraient stabiliser les espèces neutres $[\text{Pd}]\text{X}_2$. Les complexes ioniques $\text{X}[\text{Pd}]^+ \text{AcO}^-$ devraient donc favoriser un mécanisme de substitution aromatique électrophile et les espèces PdX_2 une réaction de type Mizoroki-Heck. En effet, en présence des bases comme Cs_2CO_3 ou K_2CO_3 la sélectivité change et on observe majoritairement du produit C3 (la β -H élimination est impossible avec l'intermédiaire réactionnel **16** contrairement à l'intermédiaire **17** qui peut s'isomériser) (Schéma 27).

Mais la possibilité d'un effet directeur du groupement carbonyle ne doit pas être écartée aussi simplement. En effet l'intermédiaire carbocation formé pendant la fonctionnalisation en C4 (**19**) par $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$, est bien plus stable que **18** (fonctionnalisation en C3). Mais avec les conditions donnant une espèce $[\text{Pd}]\text{X}_2$ neutre, un mécanisme d'activation C-H par voie CMD justifierait la sélectivité C3 avec le carbonyle favorisant l'insertion en C3 plutôt qu'en C4 (Schéma 27, stabilisation de l'intermédiaire **110** par effet directeur).

Mécanisme type Mizoroki-Heck

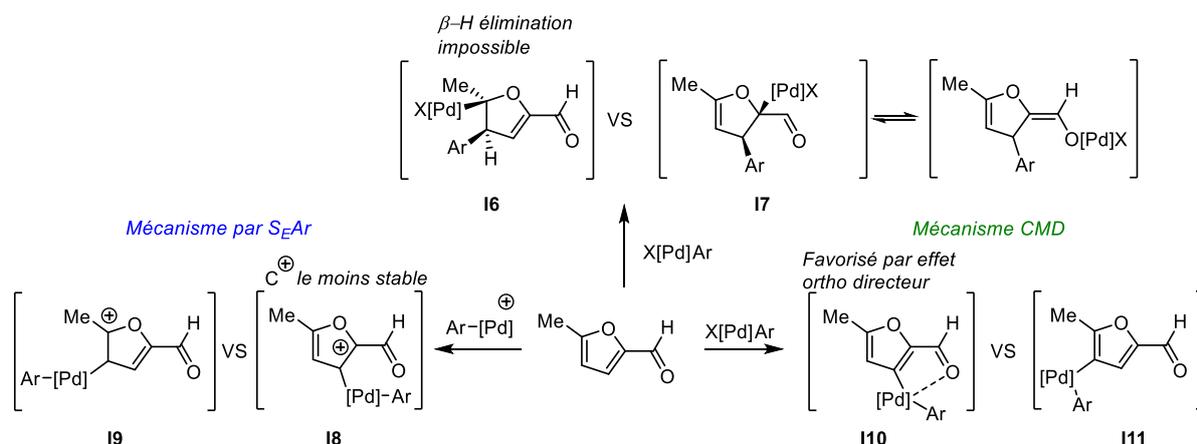


Schéma 27 : Possibles intermédiaires réactionnels selon les possibles voies mécanistiques envisageables

1.2.2.4. Sélectivité C3

La fonctionnalisation en C3 du furfural et de ses dérivés s'est avérée être un défi majeur. Comme la sélectivité n'est pas en faveur de cette position, sa fonctionnalisation sélective, comme vu plus tôt, repose principalement sur des stratégies d'activation C–H dirigées qui tirent parti d'un groupement fonctionnel de type base de Lewis préalablement installé en C2 de manière à exploiter les effets de proximité (*CIPE = Complex-induced proximity effect*). L'emploi des groupements directeurs de type imine est particulièrement intéressant car l'état d'oxydation du carbone C2 n'est pas changé et le groupement directeur introduit peut ensuite être retiré très facilement afin de régénérer le groupement formyle (Schéma 28).

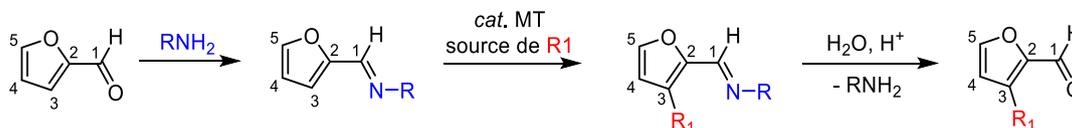


Schéma 28 : Utilisation d'une imine comme groupement directeur pour la fonctionnalisation sélective de la position C3

Par ailleurs, notre groupe a établi que l'activation C3–H de furfurylimines peut être obtenue en utilisant des catalyseurs de métaux de transition nucléophiles, qui impliquent une addition oxydante dirigée comme étape d'activation C–H. Au contraire, les complexes métaux de transition électrophiles qui impliquent des mécanismes S_EAr ou des mécanismes

concertés de métallation-déprotonation sont souvent sans succès (comme des complexes de Pd(II) ou de Ru(II)).

Murai et son équipe a ainsi rapporté en 1997 l'acylation de la *tert*-butylfurfurylimine en C3 en présence de haute pression de CO et d'éthylène, en utilisant $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ comme catalyseur^[100] (Schéma 29). Cette transformation est une version carbonylative de la réaction de Murai (C–H alkylation) catalysée par des complexes de Ru(0).

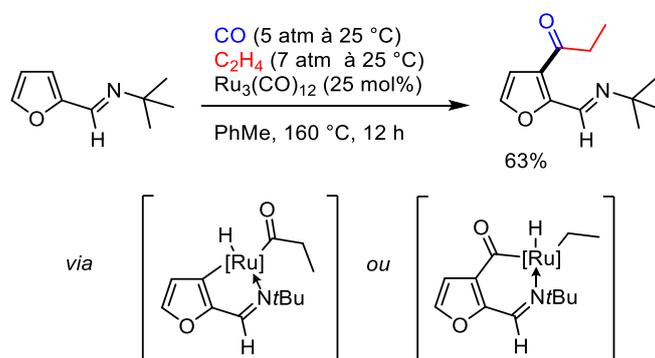


Schéma 29 : Réaction carbonylative de Murai sur la furfurylimine

Sur la base de cette approche, nous avons également rapporté la fonctionnalisation C3 de furfurylimines catalysée par Ru(0) (Schéma 30) : alkylation avec des dérivés de vinylsilane ou de styrène (Schéma 30 (a))^[53], arylation avec des arylboronates (Schéma 30 (c))³⁹, acylation sous atmosphère de CO avec des vinylsilanes ou des styrènes (Schéma 30 (b))^[99], et alcénylation avec des alcènes pauvres en électrons (Schéma 30 (d))^[54]. Le succès de ces processus dépend fortement de la nature de l'imine, qui agit comme un groupe directeur, en surmontant l'activation C–H innée de la position C5 plus réactive. Ainsi, une amino-imine bidentée ($\text{R}_1=(\text{CH}_2)_2\text{NR}_2$) permet l'hydrofurylation des alcènes, tandis que les furfurylimines riches en électrons permettent une réaction carbonylative de Murai ($\text{R}_1=4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, en présence de CO), ainsi que des couplages arylatifs et alcénylatifs (réaction de type Fujiwara-Moritani).

Soutenus par des calculs DFT, les mécanismes réactionnels de ces transformations ont été rationalisés, et plus particulièrement les intermédiaires clefs de chaque cycle catalytique.

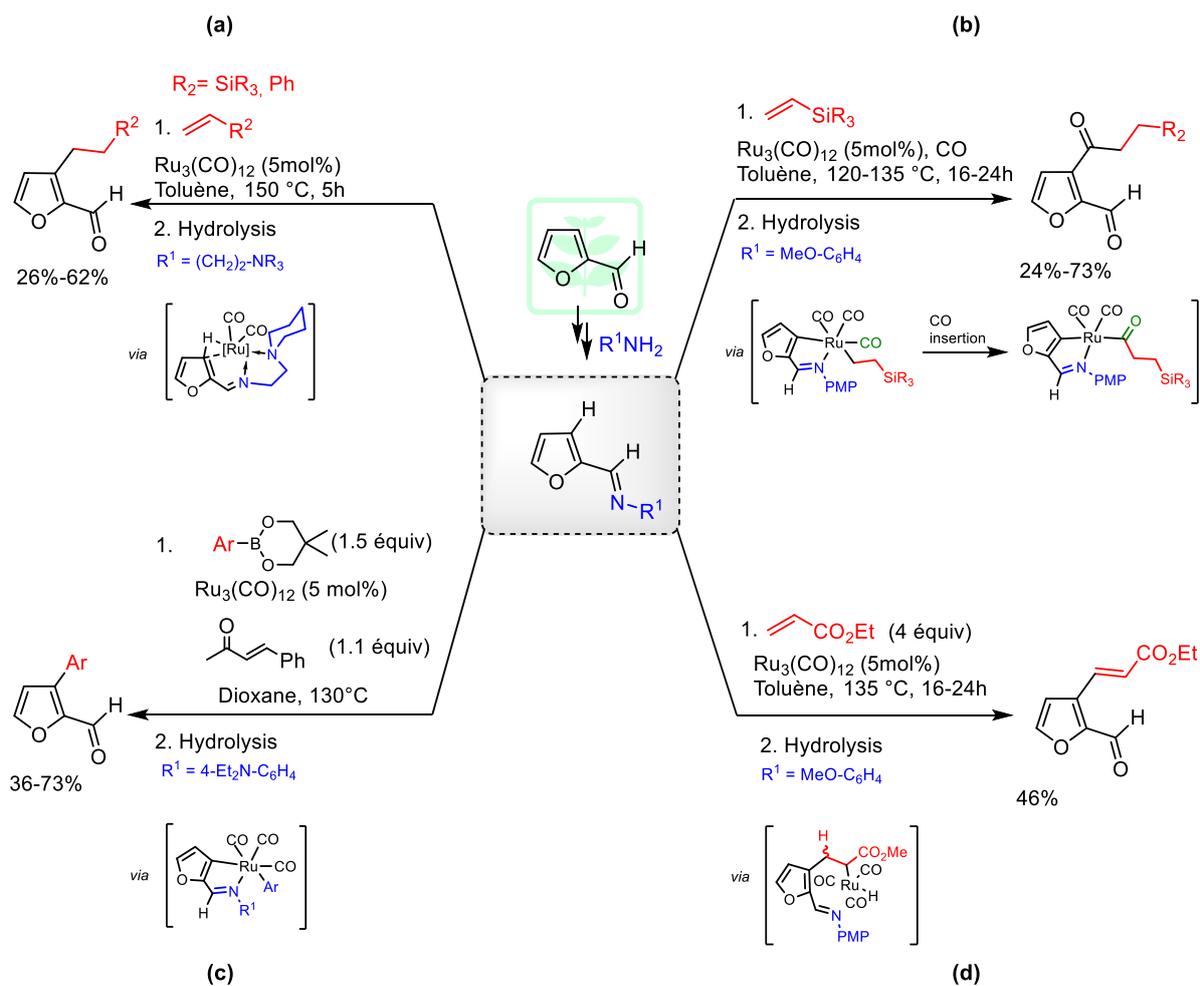


Schéma 30 : Fonctionnalisation de la position C3 par activation C-H directe du dérivé furfurylimine catalysée par $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$

D'autres fonctionnalisations dirigées en C3 de dérivés de furfurylimine ont été rapportées, comme l'hydrofurylation d'isocyanates catalysée par le rhénium^[101,102], l'alcynylation catalysée par le rhodium en présence de bromoalcynes^[97], ou la silylation catalysée par l'iridium avec des silanes^[56].

Enfin, il est à préciser qu'il existe actuellement deux exemples de fonctionnalisation directe en C3 du furfural (sans passer par une imine). Ananikov a en effet rapporté l'arylation vicinale du 2,5-diformylfuran catalysée par du Pd(0) en présence d'iodures d'aryle^[139], et Qin une fluorosulfonylvinylation oxydative en C3 du furfural catalysée par un complexe de rhodium (Schéma 31)^[95]. Même si en ce qui concerne le premier, la symétrie du 2,5-diformylfuran fait que la position C3 est la seule disponible pour une fonctionnalisation.

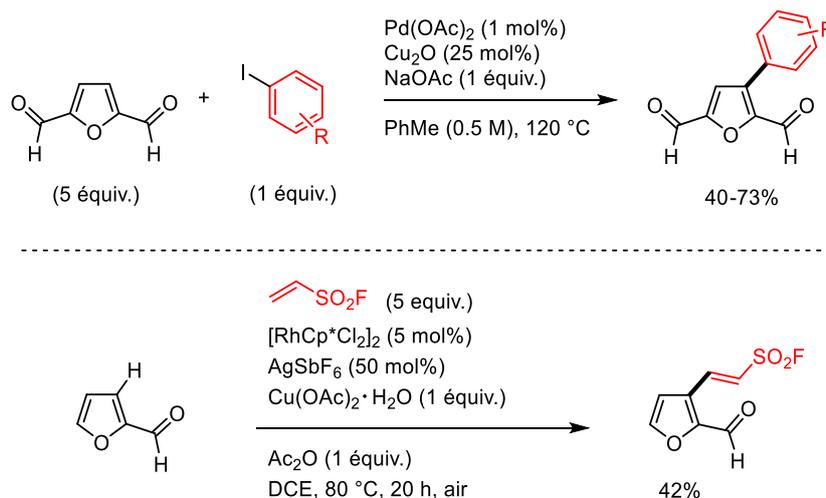


Schéma 31 : Fonctionnalisation de la position C3 par activation C–H directe du 2,5-diformylfuran et furfural

Cet état de l'art, nous a permis de montrer qu'il était possible de fonctionnaliser en position C3 le furfural grâce notamment à un effet direction. Ces procédés reposent sur l'utilisation d'un catalyseur homogène (comme $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ dans le cas des études menées dans l'équipe) à des températures élevées (130-150 °C) nécessaires pour cliver la liaison C3–H par addition oxydante. Ces conditions expérimentales, aisément employables en laboratoire, rendent la montée en échelle potentiellement problématique à cause de l'efficacité de la réaction (difficultés d'établir un chauffage homogène) et de la sécurité. De ce fait, malgré l'intérêt synthétique des molécules qu'il est possible d'obtenir, des transferts vers l'industrie risquent de s'avérer difficiles. Une alternative tout à fait viable consisterait à transposer ces réactions en flux continu, ce qui permettrait une montée en échelle plus facile et la mise en place d'un procédé à haute température plus sûr.

1.3. La chimie en flux en tant qu'outil pour la fonctionnalisation des dérivés de la biomasse

1.3.1. Introduction

Au cours des dernières années, l'utilisation de la chimie en flux continu dans la synthèse organique a augmenté de façon spectaculaire et s'est rapidement imposée comme un outil de routine pour la synthèse classique aussi bien dans le milieu académique qu'industriel. Cet engouement est lié aux avantages associés au microenvironnement dans lequel cette chimie

est généralement réalisée. Elle implique l'utilisation de canaux ou de tubes pour réaliser une réaction dans un flux continu plutôt que dans un ballon. Les équipements de flux fournissent aux chimistes un contrôle unique des paramètres de réaction, comme l'amélioration du transfert de masse et de chaleur, la réduction des risques de sécurité et la reproductibilité accrue des résultats obtenus^[140-143].

Le réacteur, c'est-à-dire le lieu où la réaction chimique se produit, est l'unité centrale de tout système en flux. Les réacteurs peuvent généralement être divisés en trois types principaux : les réacteurs à puce, à bobine et à lit fixe (Figure 9). La nature de la transformation étudiée (exo- ou endothermique, électrochimique, photochimique, multiphasique, etc.) détermine le type et le matériau du réacteur. Typiquement les réacteurs à lit fixe seront employés avec des catalyseurs hétérogènes « massique » insoluble, tandis que les réacteurs à bobine seront préférés lors des réactions homogènes qui ne génèrent pas de produits ou sous-produits solides.

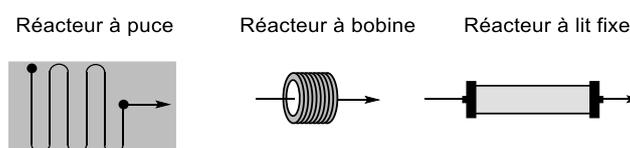


Figure 9 : Les différents types de réacteurs communément utilisés en chimie en flux continu

Une installation typique en flux continu pour les applications de synthèse se compose d'un moyen de distribution de fluides typiquement une (des) pompe(s) ou un (des) pousse-seringue(s), afin d'introduire les réactifs. Ce système contrôle le temps de résidence (temps que les réactifs passent dans le réacteur) et la stœchiométrie des réactifs. Ceci est suivi d'un mélangeur qui est directement connecté au réacteur dans lequel se passe la réaction. Un système de « quench » (arrêt brusque, par exemple par refroidissement) de la réaction est parfois rajouté après le réacteur si nécessaire. Pour finir, un moyen de contrôler la pression (BPR = *back pressure regulator*) termine l'installation (Figure 10).

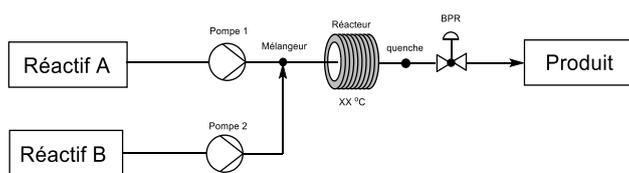


Figure 10 : Système de chimie en flux à deux entrées

Comme évoqué, les avantages couramment cités pour la chimie en flux sont : un meilleur mélange, un transfert de chaleur plus efficace et une montée en échelle plus facile. En effet, en raison du rapport surface/volume élevé dans un microréacteur, le transfert thermique dans de tels systèmes est très efficace, le contrôle des températures de réaction est donc bien meilleur et plus homogène dans le milieu réactionnel en discontinue (batch). Une forte densité thermique locale dans un réacteur en discontinue (batch) se traduit généralement par des gradients de température, qui réduisent la sélectivité^[141,142] (Figure 11). Un microréacteur est une réponse technique à ce problème. Les réactions très exothermiques sont connues pour être bien mieux réalisées par chimie en flux continu qu'en « batch ».

Transfert thermique dans un microréacteur en flux



Transfert thermique dans un réacteur batch

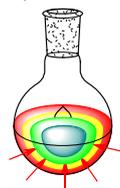


Figure 11 : Transfert thermique en batch vs flux continu

Les microréacteurs en flux sont également parfaitement adaptés à l'utilisation de conditions à haute température/pression afin d'intensifier un processus chimique, tout en réalisant des réactions de manière plus rapide et plus sûre. En effet, l'apport énergétique permet de plus facilement passer la barrière d'énergie d'activation^[144,145]. De plus, les réactions ultra-rapides à haute température/pression par chimie en flux continu sont très souhaitables, non seulement pour des raisons de commodité, mais aussi parce qu'elles peuvent être beaucoup plus économiques en terme d'énergie pour une montée en échelle que les protocoles classiques jusqu'à certaines température^[146].

Le mélange, quant à lui, va décrire la façon dont deux réactifs se rencontrent et s'entremêlent, et est défini par le type d'écoulement. De nombreux régimes d'écoulement différents peuvent exister pour les mélanges liquide-liquide^[147]. Cependant, l'écoulement laminaire et l'écoulement turbulent sont les plus couramment décrits pour les réactions dans les micropuces et les réacteurs à tubes. L'écoulement laminaire se produit lorsque des phases parallèles n'interrompent pas l'écoulement longitudinal l'une de l'autre (Figure 12).

Le nombre de Reynolds ($Re = \frac{DV\rho}{\mu}$ où D est le diamètre du tuyau (m), V est la vitesse d'écoulement moyenne dans le tuyau ($m.s^{-1}$), ρ est la densité du fluide en écoulement ($kg.m^{-3}$) et μ est la viscosité dynamique du fluide en écoulement (Pa.s)), est un coefficient de transfert de masse sans dimension qui peut être utilisé pour prédire les schémas d'écoulement des fluides. Les faibles valeurs du nombre de Reynolds correspondent à un écoulement laminaire, tandis que les valeurs élevées de Re décrivent un écoulement turbulent. Généralement, pour $Re < 2000$ un écoulement est laminaire, tandis que pour $2000 < Re < 10000$ l'écoulement est intermédiaire, et enfin pour $Re > 10000$ un écoulement sera turbulent. L'écoulement dans un microréacteur est généralement connu pour être laminaire et le mélange dans les microréacteurs va se produire par diffusion entre les couches d'écoulement laminaire^[140,141,143]. Tout comme dans le cas d'une réaction en discontinu (réacteur batch), il est nécessaire que la solution soit homogénéisée pour éviter les limitations diffusionnelles. Dans un réacteur batch, cette homogénéisation est obtenue grâce à un agitateur (Figure 12) ; dans le cas d'un réacteur flux en écoulement laminaire le mélange peut être insuffisant mais ce problème peut être résolu par l'intégration de de micromélangeurs.

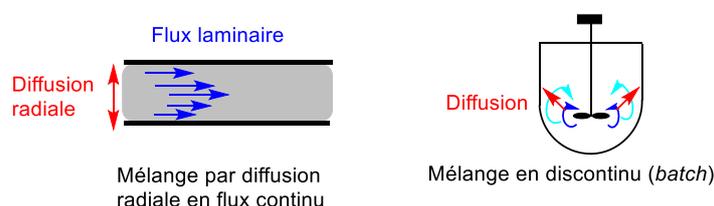


Figure 12 : Représentation d'un écoulement laminaire et d'un mélange par diffusion en flux continu comparé au mélange en discontinu grâce à un agitateur

En outre, l'utilisation d'un réacteur flux contribue à rendre plus sûre la synthèse de composés dangereux, en isolant les produits chimiques sensibles à l'air et à l'humidité et à

réduire le volume de déchets dangereux. Enfin, une caractéristique particulièrement intéressante de la technologie de la chimie en flux est la facilité avec laquelle les conditions de réaction peuvent être mises à l'échelle. Ainsi, travaillant avec un réacteur plus petit, une très petite quantité de réactifs est exposé aux conditions de réaction, ce qui permet de largement diminuer les risques voire de les rendre nuls. Une fois que les conditions opératoires ont été optimisées et validées en termes de risques sur ces petits volumes, la montée en échelle est assez simple à réaliser. En effet, une montée en échelle d'une réaction optimisée en discontinue (batch) requiert souvent une re-optimisation des conditions opératoires, notamment à cause de la difficulté de chauffer efficacement de plus gros volume.

Les conditions de flux offrent également l'avantage d'une irradiation plus efficace et plus uniforme des réactions par photochimie^[148] ; pour l'électrochimie^[149], les petites dimensions éliminent le besoin d'électrolytes supports.

Outre tous ces avantages, un autre facteur à prendre en compte pour un procédé de chimie en flux continu est celui des différentes phases impliquées (solide-liquide-gaz). Si les réactions qui font intervenir une phase gazeuse et une phase liquide sont connues pour fonctionner parfaitement bien par chimie en flux, les réactions impliquant des solides ne sont, au contraire, pas très adaptées aux microréacteurs de type bobine. Le choix du solvant est donc crucial car ce dernier doit être capable de solubiliser tous les produits de départ et les produits formés pour éviter un blocage du réacteur. Cependant, dans le cas où l'unique phase solide est un catalyseur hétérogène, il y a la possibilité d'utiliser un réactif à lit fixe, ou de déposer un film du catalyseur sur la surface du tube du réacteur bobine.

1.3.2. Chimie en flux et C–H activation sur le furfural

Depuis l'émergence de la chimie en flux, de nombreux efforts de recherche ont été consacrés au développement d'alternatives en flux continu pour la chimie de couplage croisé, qui a même servi de réaction de référence pour les premiers concepts de réacteurs usuels en catalyse organométallique^[150]. En revanche, compte tenu du fait que les réactions d'activation C–H nécessitent en général des conditions de réaction plus sévères en termes de température que leurs homologues de couplage croisé, les stratégies en flux pour

l'activation C–H ont été relativement plus rares. Cependant, les nombreux avantages cités précédemment qui ont popularisé le traitement en flux ont été d'une grande utilité pour favoriser la fonctionnalisation C–H^[8,17,151,152]. Cette technique a donc été exploitée pour différents types de réactivité par activation C–H directe, en allant de la formation directe des liaisons C–C aux liaisons C–hétéroatomes. Néanmoins, il n'existe que peu d'exemples pour la fonctionnalisation du furfural par chimie en flux dans la littérature, probablement dû au défi que représente la fonctionnalisation directe du furfural à cause de sa faible stabilité et de sa réactivité. Dans cette partie, nous allons uniquement présenter les rares procédés de fonctionnalisation C–H qui ont été réalisés en flux continu à partir du furfural.

Tout d'abord, nous pouvons citer une étude de l'équipe de Rueping qui a montré que la combinaison de TiO₂ avec des sels d'aryldiazonium entraîne la formation d'un azoéther de TiO₂ présentant une forte absorption dans le visible (450 nm)^[153]. L'irradiation de cette combinaison substrat-catalyseur entraîne la formation de radicaux aryles pouvant s'ajouter efficacement aux hétéroarènes comme le furane ou le thiophène disponibles dans le milieu réactionnel. Pour permettre l'utilisation de titane en tant que catalyseur hétérogène en flux, un microréacteur (FFMR - *microréacteur à film tombant*) a été construit par Rehm, Rueping et leurs collègues. Un réacteur à puce en acier inoxydable, équipé d'une fenêtre en quartz, dans lequel est immobilisé des nanoparticules de TiO₂ est irradié d'un côté avec de la lumière bleue. Grâce aux performances du FFMR les conditions de la réaction ont été appliquées avec succès à l'arylation C–H d'hétéroarènes tels que la pyridine, le thiophène et le furfural avec une série de sels d'aryldiazonium^[154] (Schéma 32).

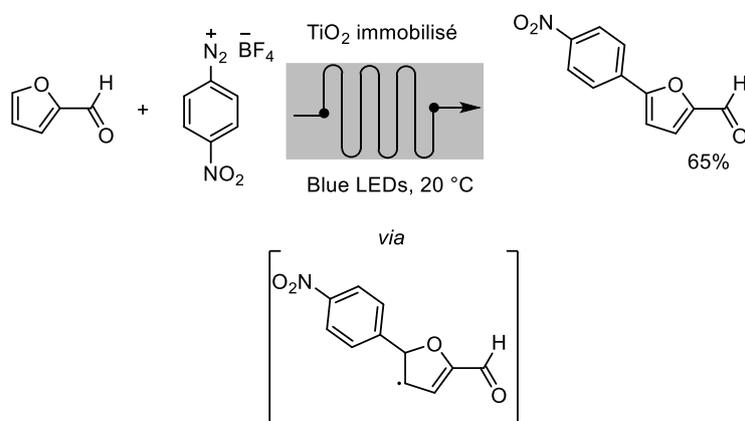


Schéma 32 : Arylation C5–H directe avec des sels de diazonium photocatalysée par de l'oxyde de titane en flux continu

En 2018, le groupe d'Ackermann propose une approche similaire, leurs permettant d'aryler le furfural par activation C–H directe en utilisant un complexe du manganèse. Ils réalisent ainsi avec succès l'arylation C–H d'hétéroarènes photocatalysée par la lumière visible, avec des sels de diazonium dans des conditions de flux continu^[155] (Schéma 33). Le $\text{CpMn}(\text{CO})_3$, peu coûteux, s'est avéré être le catalyseur le plus efficace pour la transformation.

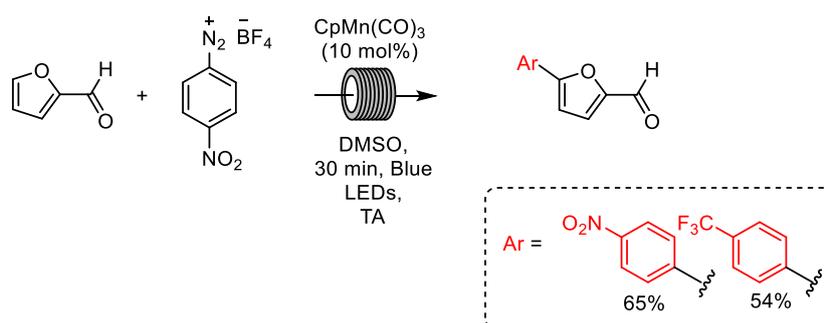


Schéma 33 : Arylation directe par activation C5–H avec des sels de diazonium photocatalysée avec du manganèse en flux continu

Un autre exemple de fonctionnalisation du furfural vient de l'équipe d'Eycken et Noel qui réalise l'acylation d'indole avec le furfural par chimie en flux continu. Les deux réactifs sont mis en présence de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ comme catalyseur organométallique, $\text{fac-}[\text{Ir}(\text{ppy})_3]$ comme photocatalyseur, Boc-Val-OH comme ligand, le TBHP comme oxydant, pour donner le produit de fonctionnalisation en C1 du furfural avec un rendement de 85%^[124]. Une grosse amélioration des performances de la réaction est observée par rapport aux conditions en discontinues (*batch*). La vitesse de réaction observée en flux est de 2 h contre 20 h initialement en discontinu et un rendement en flux de 89% contre 72%. Cette grande amélioration est attribuée à l'irradiation plus efficace et plus homogène du mélange réactionnel.

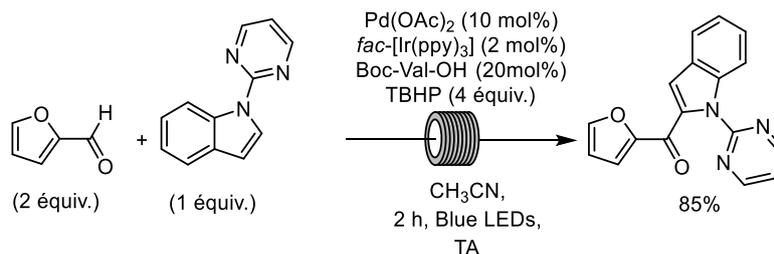


Schéma 34 : Arylation du furfural en position C1 par photocatalyse et chimie en flux continu

Bien que les chercheurs aient complètement intégré la chimie en flux continu dans la boîte à outils du chimiste organicien, les stratégies basées sur cette dernière pour fonctionnaliser par activation C–H directe le furfural reposent uniquement sur des procédés par photochimie. Ce domaine de recherche n'en est qu'à ses débuts et beaucoup de travail reste nécessaire pour valoriser efficacement le furfural par cette approche.

2. Fonctionnalisations du furfural par chimie en flux catalysées par un complexe de ruthénium(0)

2.1. Tests préliminaires de la réaction de Murai (C3-alkylation) avec l'appareil de HPLC Jasco

Compte tenu de l'expertise acquise par notre groupe sur la fonctionnalisation dirigée en C3 de furfurylimines en réacteur batch, c'est tout naturellement que nous avons souhaité transposer ces transformations homogènes, catalysées avec le complexe [Ru₃(CO)₁₂], en flux continu, afin d'accroître la réactivité et/ou de permettre la montée à l'échelle de ces réactions. Pour cela, nous avons tout d'abord étudié la C3-alkylation de l'amino-imine bidentée **6** (réaction de Murai) en présence de vinylsilane^[53]. La synthèse des imines est présentée dans la partie expérimentale.

Les réactions en flux pour ce début d'optimisation ont été conduites grâce à un appareil de HPLC Jasco équipé d'une vanne rhéodyne ayant une boucle d'injection de 105 microlitres dans laquelle est injecté le mélange réactionnel, qui est poussé ensuite par le solvant délivré par une pompe. Ce dernier est couplé à un four de chromatographie en phase gazeuse, dans lequel est placé le réacteur tubulaire en acier inoxydable de diamètre interne de 0,8 millimètre. La pression du système est contrôlée grâce à un régulateur de contre pression

(BPR) (Schéma 35). Le mélange réactionnel contenu dans la boucle d'injection est poussé avec du toluène (*via* la pompe haute pression de l'HPLC) et la totalité du contenu de la boucle est ainsi envoyée dans le réacteur.

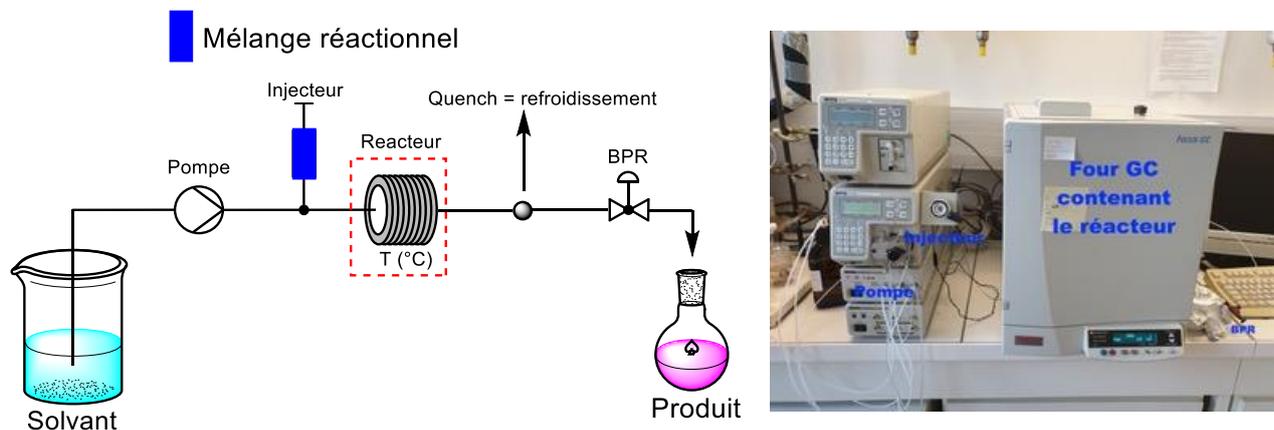
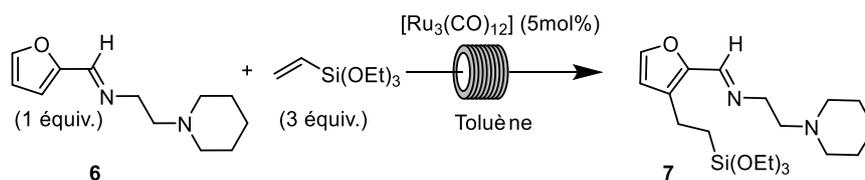


Schéma 35 : Système de chimie en flux avec l'appareil HPLC Jasco

Nous avons débuté l'évaluation de la réaction d'alkylation par chimie en flux avec le complexe commercial $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ (**Comp1**) comme catalyseur en variant le temps de résidence et la température tout en gardant la pression en amont du BPR à environ 130 bars (Tableau 1). Le mélange réactionnel injecté est composé de l'imine **6**, de 3 équivalents de triéthoxyvinylsilane, de 5 mol% de **Comp1** dans le toluène.

Tableau 1 : 1^{ers} tests de la réaction d'alkylation sur l'appareil d'HPLC Jasco



ENTREE	TR (MIN)	TEMP. REACTEUR (°C)	PRESSION (BAR)	CONV. (%) ^A	RENDEMENT RMN (%) ^A
1	90	165	130	58	45
2	152	165	130	84	58
3	6	200	127	39	36
4	9	200	133	40	30
5	6	250	138	83	63 ^b
6	10	250	138	80	57
7	30	200	126	96	65

a : conversions et rendements sont calculés par 1H RMN à l'aide du *para*-dinitrobenzène comme standard interne (protocole détaillé dans la partie expérimentale). b : Résultat non répétable, répété quatre fois avec quatre résultats différents de 75% à 53%.

Ces données préliminaires ont montré que la réaction présentait la meilleure performance à haute température pour des temps de résidence plutôt courts. La température a pu être augmentée jusqu'à 200 °C pour 30 minutes de temps de résidence (entrée 7), fournissant l'imine C3-alkylée désirée. Néanmoins, des problèmes de répétabilité due à la pauvre solubilité du catalyseur $[Ru_3(CO)_{12}]$ dans le toluène ont été décelés, entraînant des résultats fluctuants (entrée 5). C'est dans ce contexte que nous avons souhaité étudier plus en détail le comportement du triruthénium dodécacarbonyle, afin de contourner ses problèmes de solubilités en rajoutant un (ou des) ligand(s), comme par exemple une phosphine.

2.2. Comportement du triruthénium dodécacarbonyle en présence de ligand

2.2.1. Introduction au complexe $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$

2.2.1.1. Synthèse et réactivité

Le dodécacarbonyle de triruthénium $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ fait partie de la famille des clusters de métaux carbonylés trinuécléaires de type $[\text{M}_3(\text{CO})_{12}]$ ($\text{M} = \text{Fe}, \text{Ru}, \text{Os}$), qui ont largement été étudiés et utilisés en chimie organométallique depuis de très nombreuses années^[156]. La première synthèse du cluster $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ a été publiée au début du 20^{ème} siècle lors de la réduction d'un sel de trihalogénure de ruthénium à très haute pression (120-220 atm) en monoxyde de carbone (CO) et à des températures élevées ($>100\text{ }^\circ\text{C}$)^[157]. Il a fallu attendre la seconde moitié de ce siècle pour voir apparaître des synthèses plus efficaces. Tout d'abord, Bruce et Stone ont rapporté un procédé de réduction de trichlorure de ruthénium à une pression beaucoup plus faible de CO ($\sim 10\text{ atm}$) en utilisant du zinc comme accepteur d'halogène (Schéma 36, éq. 1)^[158]. Quelques années après, Dawes et Holmes ont amélioré ce procédé en développant une synthèse en deux étapes – carbonylation puis réduction – réalisée à pression atmosphérique de monoxyde de carbone (Schéma 36, éq. 2)^[159].

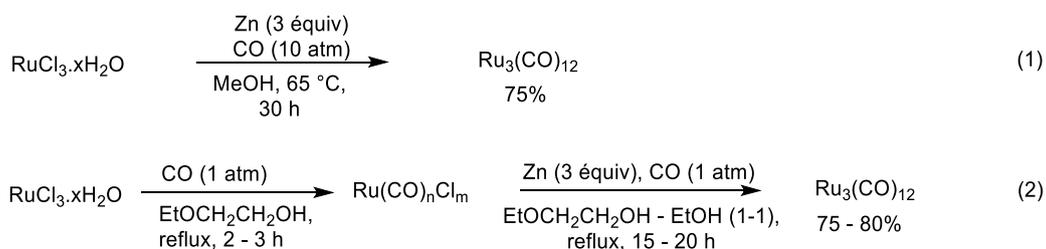


Schéma 36 : Synthèses de $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ à partir de trichlorure de ruthénium

Avant les années 60, la structure de ce cluster de ruthénium carbonylés était parfois considérée comme étant celle d'un complexe $[\text{Ru}_2(\text{CO})_9]$, et ceci jusqu'à sa détermination complète lors d'une étude radiocristallographique publiée en 1968 par Mason^[160,161]. Sa structure est ainsi composée d'un cœur trinuécléaire de ruthénium entouré de douze ligands carbonyle, quatre sur chaque atome métallique et tous en positions terminales. Cette molécule présente une symétrie approximative D_{3h} , où chaque ruthénium adopte une

géométrie pseudo-octaédrique définie par deux atomes de ruthénium et deux carbonyles dans le plan équatorial et deux carbonyles axiaux (Figure 13)^[162].

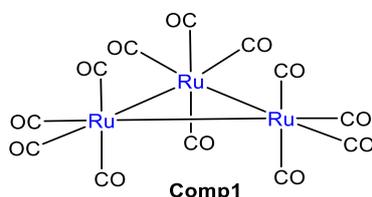


Figure 13 : structure du cluster $[Ru_3(CO)_{12}]$

Suite à la découverte de synthèses plus efficaces de ce complexe $[Ru_3(CO)_{12}]$, les chimistes se sont beaucoup intéressés à ce dernier comme précurseur d'autres composés organoruthéniques carbonylés lors de réactions avec différents nucléophiles. Par exemple, des nucléophiles neutres peuvent réagir avec ce cluster en impliquant, dans la plupart des cas, la substitution d'un carbonyle selon un mécanisme associatif (en une étape, S_N2) ou dissociatif (en deux étapes, S_N1) (Schéma 37). Les phosphines et les carbènes *N*-hétérocycliques (NHC) sont parmi les nucléophiles neutres les plus utilisés^[163], mais on retrouve également les amines^[164,165], les alcools^[166] et les thioesters^[167]. Pour ces trois dernières familles, la réaction avec le cluster $[Ru_3(CO)_{12}]$ implique souvent des processus d'activation des liaisons N–H, O–H ou C–S du fait de la polarisabilité de ces liaisons.

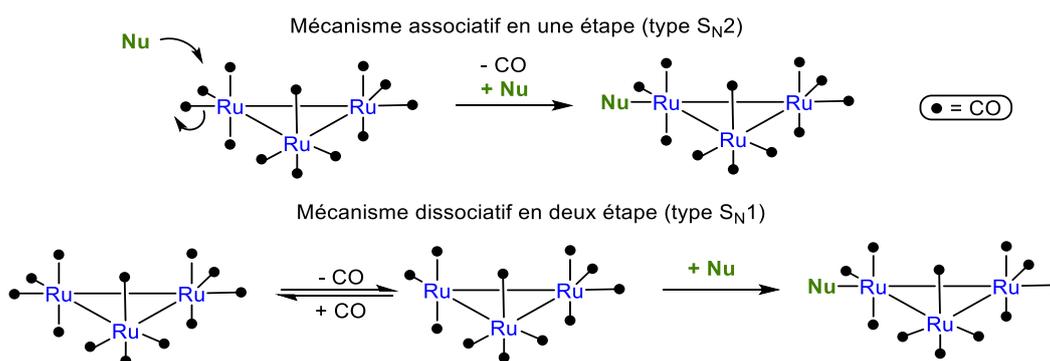


Schéma 37 : Mécanisme associatif (cinétique d'ordre 2) et dissociatif (cinétique d'ordre 1) avec un nucléophile neutre

En outre, des réactivités particulières peuvent également avoir lieu lors de réactions avec des nucléophiles anioniques tels que les halogénures^[168,169], les acétates^[168], les alcoolates^[170], les organolithiens comme MeLi et les amidures comme Me_2NLi ^[171]. Kiesz a

ainsi proposé que l'attaque de ces nucléophiles anioniques sur le complexe $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ se fait sur l'atome de carbone d'un ligand CO pour former à basse température un dérivé trinuécléaire contenant un groupement acyle de type $[\text{Ru}_3\{\text{C}(\text{O})\text{Nu}\}(\text{CO})_{11}]^-$ qui évolue vers le complexe pontant $[\text{Ru}_3\{\mu\text{-O}=\text{C}(\text{Nu})\}(\text{CO})_{10}]^-$ (Schéma 38)^[171].

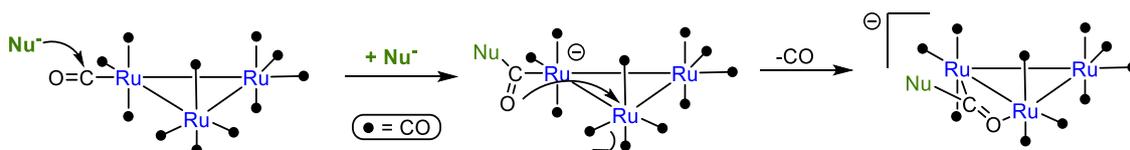


Schéma 38 : Réaction d'un nucléophile anionique avec $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ – formation du complexe $[\text{Ru}_3\{\mu\text{-O}=\text{C}(\text{Nu})\}(\text{CO})_{10}]^-$

2.2.1.2. Stabilité

$\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ se présente sous la forme d'un solide orange, stable à l'air, qui est partiellement soluble dans la plupart des solvants organiques, conduisant à des solutions qui, bien que stables à l'air, peuvent subir une légère décomposition photochimique. En effet l'irradiation de ce complexe à une longueur d'onde environ 390 nm mène à la fission des liaisons Ru–Ru donnant des espèces mononucléaires de type $[\text{Ru}(\text{CO})_5]$ (la lumière du soleil comme source lumineuse suffit parfois à provoquer cette rupture)^[172,173].

Ce cluster peut également se dégrader sur différents types de surfaces solides et dans des conditions thermiques. La décomposition du triruthénium dodécacarbonyle a été étudiée thermiquement^[174] et sur différentes surfaces d'oxyde, telles que la silice^[175,176], l'alumine^[176], l'oxyde de titane^[177], l'oxyde de magnésium^[176], et des nanoparticules d'or^[178]. La dégradation du complexe, généralement induite par une augmentation de la température, provoque la dissociation des ligands CO donnant lieu à des agrégats de ruthénium en raison de l'absence des interactions répulsives induites par les ligands CO (Figure 14). Plus la température est élevée, plus la dissociation du CO est rapide : la dissociation du CO du complexe seul est observable entre 227 et 627 °C^[174], mais ces valeurs dépendent grandement des conditions et peuvent donc diminuer selon les interactions que le complexe peut avoir avec d'autres composés.

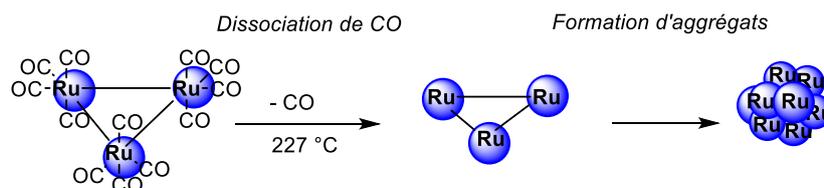


Figure 14 : Décomposition thermique du complexe de ruthénium $[Ru_3(CO)_{12}]$ par dé-ligation

D'après l'étude menée par le groupe de Metha, les énergies de liaison M–CO augmentent pendant la dé-ligation entre les complexes entre $[Ru_3(CO)_{12}]$ et $[Ru_3(CO)_5]$ pour un maximum à $[Ru_3(CO)_5]$ et diminue ensuite. Cette augmentation est due à la formation et à une augmentation des ligands type $\mu^2(CO)$ ^[179]. Quant à la longueur des liaisons Ru–Ru, elle diminuerait avec la dé-ligation, une diminution qui est probablement due à la diminution de la répulsion engendrée par les ligands carbonyles^[176,179].

2.2.2. Synthèse des complexes $[Ru_3(CO)_{12-x}(PR_3)_x]$

Pour les besoins de la mise en place du système en flux continu, nous avons synthétisé plusieurs catalyseurs de type $[Ru_3(CO)_{12-x}(PR_3)_x]$. En effet, contrairement au complexe $[Ru_3(CO)_{12}]$ les complexes $[Ru_3(CO)_{12-x}(PR_3)_x]$ ont une très grande solubilité dans des solvants organiques polaires ou apolaire.

2.2.2.1. Synthèse d'un complexe tri-substitué $[Ru_3(CO)_9(PR_3)_3]$

Un 1^{er} complexe tri-substitué (**Comp2**) contenant des phosphines a été envisagé dans un but second d'immobilisation sur une surface (par réaction entre les hydroxyls de la surface et les groupements triéthoxysilyl, *vide infra*). Il est obtenu quantitativement par réaction entre 1 équivalent de triruthénium dodécarbonyle et 3 équivalents de diphenyl(2-(triéthoxysilyl)éthyl)phosphine dans l'hexane à 60 °C^[180] (Schéma 39).

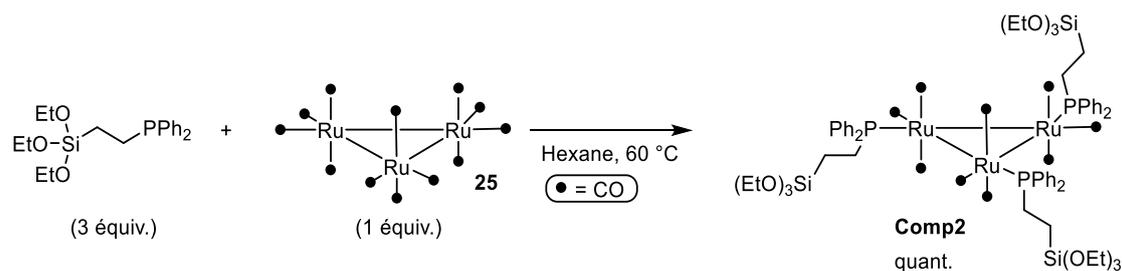


Schéma 39 : Synthèse du complexe tri-(diphényl(2-(triéthoxysilyl)éthyl)phosphane)triruthénium nonacarbonyl (**Comp2**)

L'analyse RMN du phosphore 31 affiche un singulet à 34,70 ppm, indiquant une équivalence entre les groupements phosphine, qui sont donc tous en position équatoriale pour des raisons de gêne stérique. L'analyse XPS montre une énergie de liaison de l'orbitale $3d_{5/2}$ du ruthénium à 281,01 eV, ce qui est inférieur à la valeur pour le complexe $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ (281,85 eV). La valeur de la $3d_{5/2}$ du ruthénium zéro métallique dans la littérature est donnée à 279,75 eV (+/- 0,35)^[181]. Cette augmentation de la valeur de la $3d_{5/2}$ par rapport à $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ peut être attribuée à un effet de ligand (*via* la σ donation et la π rétro-donation des ligands (Figure 3)). En effet, une diminution de la charge électronique dans la couche de valence diminuerait le blindage, ce qui entraînerait une augmentation de l'énergie de liaison. Etant donné que le ligand CO est un bien meilleur π accepteur que le ligand phosphine, la π rétro-donation y serait donc plus efficace. De ce fait, le remplacement de 3 ligands carbonyles par 3 ligands phosphines entraîne une diminution de l'énergie de liaison de la $3d_{5/2}$.

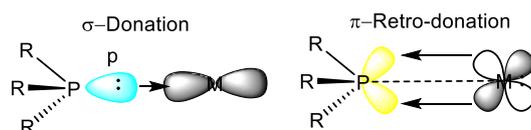
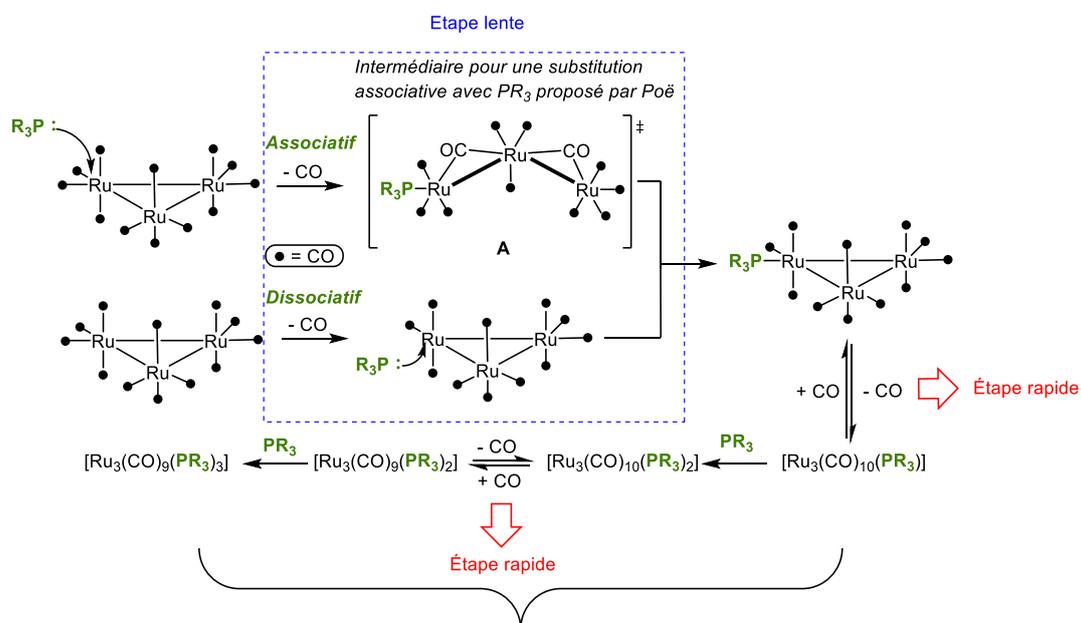


Figure 15 : σ donation et retro-donation π entre une phosphine et un métal

2.2.2.2. Synthèse des complexes di- et mono-substitué $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12-n}(\text{PR}_3)_n]$ ($n = 1$ ou 2)

Comme mentionné plus haut la réaction du complexe de ruthénium $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ avec les phosphines est connue pour se faire selon des processus de substitution de CO associatifs (S_N2) ou dissociatif (en deux étapes, S_N1). Le complexe $[\text{Ru}_3(\text{CO})_9(\text{PR}_3)_3]$ est le produit

thermodynamique et est généralement le produit obtenu. En effet, la première substitution de CO a été identifiée comme étant l'étape cinétiquement déterminante, ce qui implique que les substitutions qui suivent sont plus rapides que la première (Schéma 40)^[182-187].



Suite de la substitution se produit selon un mécanisme *dissociatif* uniquement (pour R = Ph)

Schéma 40 : Mécanisme réactionnel de substitution de CO. L'intermédiaire réactionnel **A** a été proposé par Poë pour un mécanisme associatif^[187]

Pendant la nature et le ratio des produits obtenus peuvent être influencés par le ratio des réactifs, les conditions de réaction (concentration, température), la nature du nucléophile (σ -basicité, taille et dans une certaine mesure la π -acidité), et le temps de réaction. La synthèse préférentielle des complexes $[Ru_3(CO)_{12-n}(PR_3)_n]$ ($n = 1$ ou 2) se fait donc avec une quantité en nucléophile réduite, des ajouts d'additifs et/ou avec des temps de réaction très courts. Ainsi, les complexes $[Ru_3(CO)_{10}(PR_3)_2]$ (**Comp3 et 5**) ont été préparés suivant les conditions de la réaction (a)^[188] en présence de *N*-oxyde de triméthylamine dihydraté comme catalyseur, et les complexes $[Ru_3(CO)_{11}(PR_3)]$ (**Comp4 et 6**) ont été préparés suivant les conditions de la réaction (b)^[189] avec comme catalyseur une solution de benzophénone cétyle de sodium (Schéma 41).

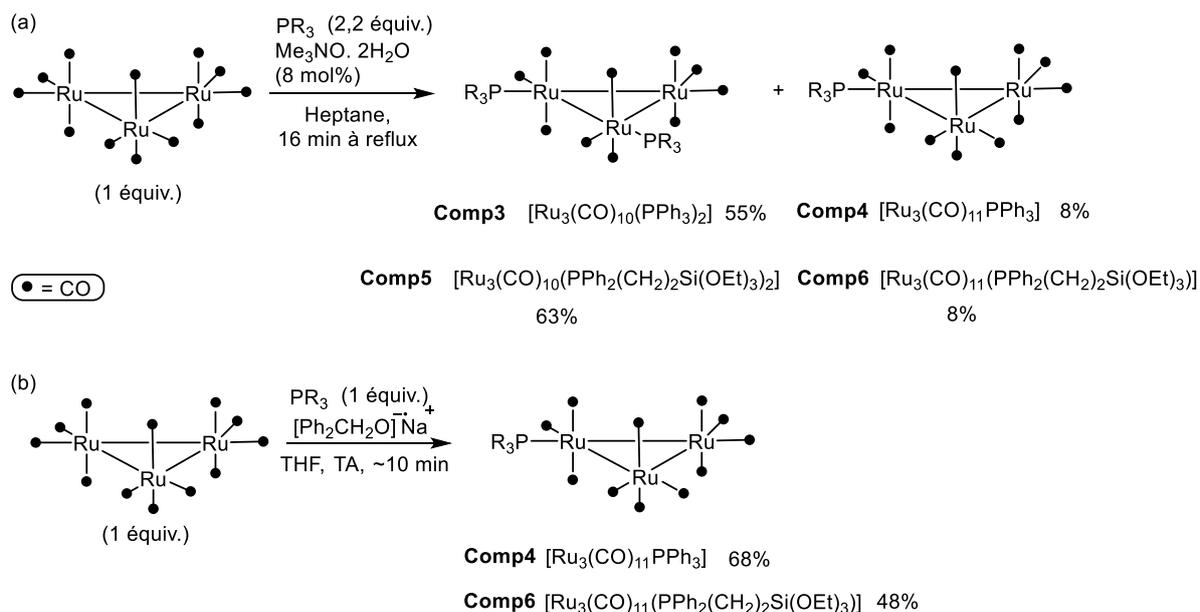


Schéma 41 : Synthèse des complexes de type [Ru₃(CO)₁₀(PR₃)₂] (a). Synthèse des complexes de type [Ru₃(CO)₁₁(PR₃)] (b)

2.3. C3-alkylation (réaction de Murai) du furfural en flux continu

2.3.1. Pré-optimisation de la réaction d'alkylation avec l'appareil de HPLC Jasco

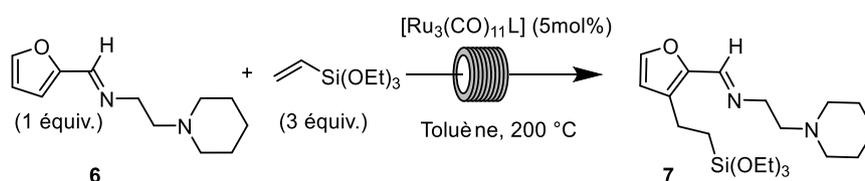
Avec ces nouveaux catalyseurs de Ru(0) en main, nous avons souhaité tester leur activité catalytique dans la réaction d'alkylation par chimie en flux avec l'appareil Jasco HPLC couplé au four GC.

Dans un premier temps, une étude cinétique de la réaction d'alkylation a été réalisée en « batch » entre le triéthoxyvinylsilane et la furfurylimine bidentée **6** en présence des catalyseurs **Comp2**, **Comp5** ou **Comp6**. Cette étude est détaillée dans la partie expérimentale. Elle nous a permis de montrer l'absence de problèmes de solubilité comme détectés auparavant avec Ru₃(CO)₁₂ dans le toluène. Ceci nous a également permis de découvrir que la présence de trois ligands phosphines **Comp2** conduit à une vitesse de réaction nettement plus faible qu'avec un catalyseur porteur d'un ou deux de ces ligands. De plus, le catalyseur possédant un seul ligand phosphine **Comp6** s'est montré plus réactif que celui avec deux ligands **Comp5**, et a donc été sélectionné pour la suite de l'optimisation. En

outre, il est important de préciser que le catalyseur **Comp4**, possédant un ligand triphénylphosphine, a conduit à une activité similaire à **Comp6** en « *batch* ».

Pour ce qui est de la réaction en flux continu, nous avons observé une légère baisse dans les performances avec **Comp6** pour un même temps de résidence par rapport à $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ **Comp1** à 200 °C (temps de résidence de 30 min, entrées 1 et 3 du Tableau 2). Ceci peut être attribué au fait que le catalyseur $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ a une cinétique de réaction légèrement plus rapide que celle de **Comp6** (voir partie expérimentale). Néanmoins, avec ce dernier, compte tenu de sa grande solubilité dans le solvant de la réaction, nous n'avons aucun souci à reproduire ce résultat. Par ailleurs, quand le temps de résidence est augmenté à 46 min, on arrive à obtenir, avec **Comp6**, le même rendement que pour **Comp1** en 30 min mais avec une plus faible conversion (entrées 1 et 4). Cependant, si augmenter encore le temps de résidence avec **Comp6** permet d'atteindre la même conversion qu'avec **Comp1**, cela est défavorable en termes de rendement (entrées 1 et 5, rendement réduit de 10%), probablement dû à la dégradation du produit dans les conditions de réaction. Le meilleur compromis est donc un temps de résidence de 46 minutes (entrée 4).

Tableau 2 : 2^{ème} optimisation de la réaction d'alkylation sur l'appareil d'HPLC Jasco : optimisation du catalyseur



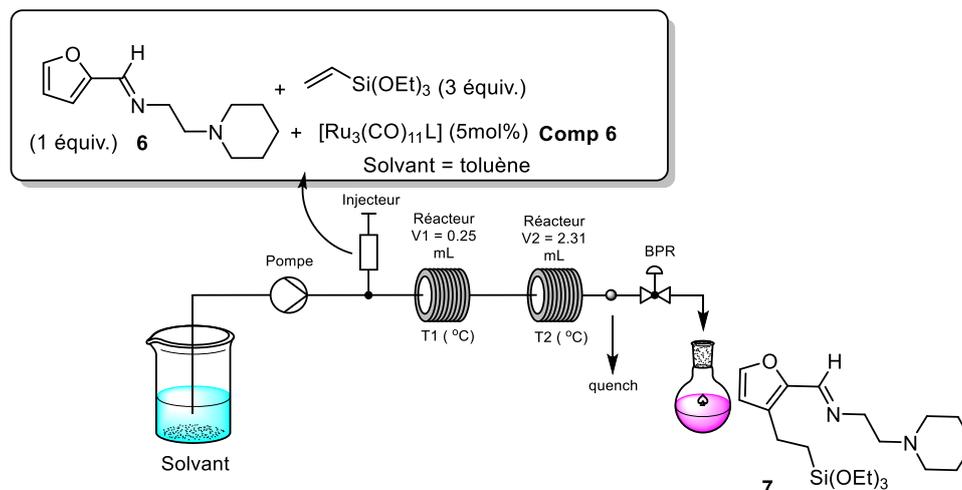
ENTREE	CAT	TR (MIN)	PRESSION (BAR)	CONV. (%) ^A	RENDEMENT (%) ^A
1	Comp1	30	126	96	65
2	Comp6	15	139	51	47
3	Comp6	30	123	66	56
4	Comp6	46	135	79	63
5	Comp6	77	130-135	95	55

a : Rendements et conversions calculés par ¹H RMN à l'aide du *para*-dinitrobenzène comme standard interne.

De façon assez surprenante, nous avons découvert que le catalyseur **Comp6** semble être plus efficace lorsque le mélange réactionnel est chauffé à une température plus basse avant d'être chauffé à 200 °C pour amorcer la réaction. Le montage a ainsi été modifié pour inclure une boucle de chauffe en acier inoxydable de diamètre 0,8 millimètre en dehors du four. La pression est gardée à environ 130 bars, la température et les temps de résidence (*via* le débit) sont variés. Les résultats et le montage sont présentés dans le Tableau 3.

Une amélioration de l'efficacité a ainsi été observée avec l'augmentation de la température T1 jusqu'à un maximum de 130 °C pendant 5 min (entrées 1 à 6 du Tableau 3). Il est intéressant de noter que seules des traces du produit **7** voulu sont observées après 5 minutes à 130 °C, ce qui implique que la réaction de Murai a bien lieu au moment du passage dans le second réacteur. Cette conclusion est renforcée par le fait que le rendement pour l'entrée 7 (T1=130°C, T2=140°C) est faible. La température dans le réacteur 2 a ensuite pu être baissée jusqu'à 180 °C pour un rendement RMN en imine C3-alkylée **7** de 79% (entrées 6 à 9).

Tableau 3 : 3^{ème} optimisation de la réaction d'alkylation sur l'appareil d'HPLC Jasco : optimisation du chauffage



Entrée	Tr1 (min)	Tr2 (min)	Temp.1 Réacteur (°C)	Temp.2 Réacteur (°C)	Conv. (%) ^a	Rendement (%) ^a
1	5	46	80	200	83	53
2	5	46	100	200	96	61
3	3,24	30	100	200	69	45
4	5	46	100	200	79	63
5	5	46	110	200	85	62
6	5	46	130	200	87	70
6	5	46	150	200	88	70
7	5	46	130	140	39	38
8	5	46	130	160	-	71
9	5	46	130	180	-	79

a : Rendements et conversions calculés par ¹H RMN à l'aide du *para*-dinitrobenzène comme standard interne.

Nous avons rationalisé une telle amélioration des performances d'un point de vue chimique. En effet, des calculs de transfert thermiques nous ont vite montré que le mélange réactionnel monte à la température de consigne en 2 secondes et qu'en sortie du réacteur 1

le mélange est à température ambiante, donc un mélange froid arrive à l'entrée du réacteur
 2. L'amélioration n'est donc pas due à une aide au chauffage.

Il faut savoir que le complexe $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ est connu pour se dégrader thermiquement par dé-ligation, ce qui aboutit à la formation d'agrégats de ruthénium^[174]. Nous avons donc supposé que le chauffage de 5 minutes à 130 °C permet de générer une espèce active par la *voie b* (Schéma 42) où un monomère de ruthénium est complexé aux deux atomes d'azote du groupe directeur. Ce complexe initierait la réaction d'alkylation à 180-200 °C avec un maximum d'espèces actives régénérées. A contrario, une augmentation de température favoriserait la *voie a*, à savoir la formation d'agrégat de Ru (Schéma 42).

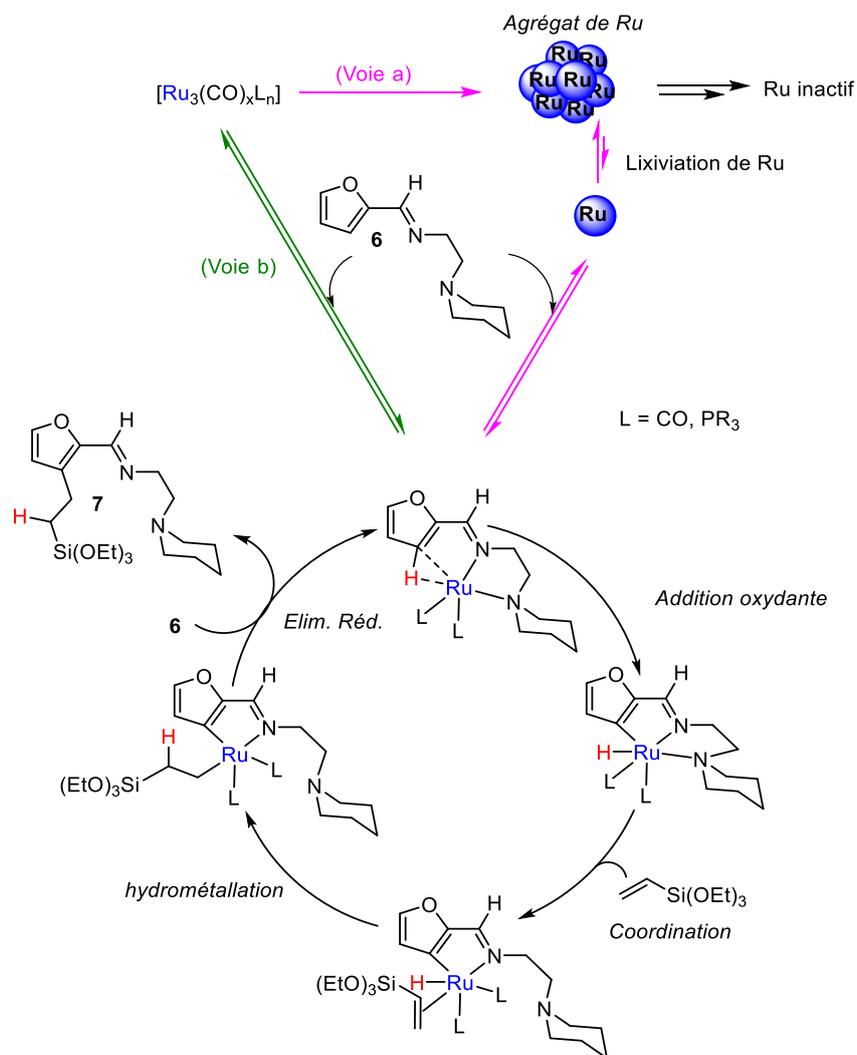


Schéma 42 : Mécanisme réactionnel proposé pour la réaction d'alkylation avec formation d'agrégats de ruthénium

Dans une tentative de détecter un intermédiaire réactionnel pour la réaction d'alkylation, 0,33 équivalent du catalyseur **Comp4** ont été traités avec 1 équivalent de l'imine **6** à 150 °C pendant une heure dans du toluène deutéré (Schéma 43). Malheureusement, l'intermédiaire souhaité n'a pas été détecté et l'imine **6** s'est complètement dégradée. Un solide est cependant récupéré après évaporation du solvant et précipitation dans le pentane. Ce solide, affiche un signal en RMN du phosphore 31 à 55,1 ppm, valeur complètement différente de celle obtenue pour le catalyseur **Comp4** (singulet à 35,06 ppm). Ce qui signifie donc que le trimère **Comp4** n'est plus présent.

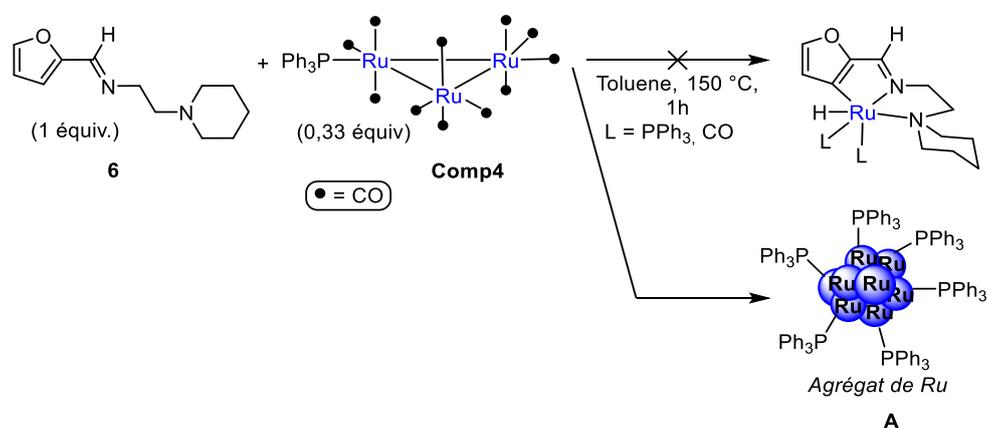


Schéma 43 : Essai d'isolation d'un intermédiaire réactionnel : potentielle formation d'agrégats

Du ruthénium et du phosphore sont détectés par analyse XPS (Figure 16), l'énergie de liaison de l'orbital 3d_{5/2} est à 280,94, valeur très proche de la valeur obtenue pour le complexe tri-substitué **Comp2** (281.01), ce qui nous permet de conclure que nous avons un ruthénium ayant un état d'oxydation de zéro (Figure 16, gauche). Des doubles liaisons π C=C sont également détectées dans l'échantillon, qui traduisent la présence des groupements PPh₃, mais aucune double liaison C=O n'a été observée. L'analyse TEM de l'échantillon met en évidence la formation d'agrégats à forte densité électronique (contraste élevé) et grande dimension (Figure 16, droite).

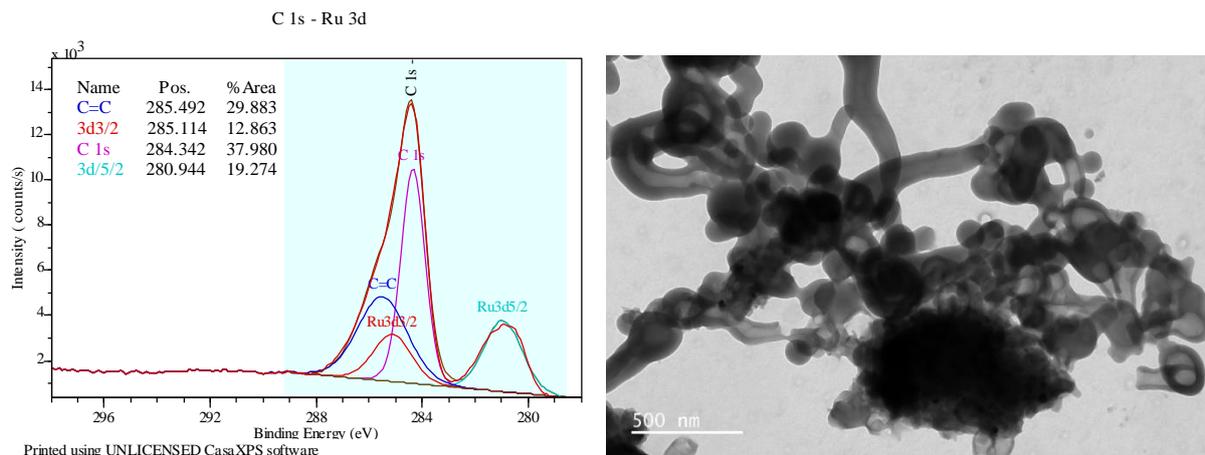


Figure 16 : XPS et TEM (dans l'éthanol) de la phase solide récupérée, potentiels d'agrégats de Ru

Ces résultats nous poussent à conclure que le résidu solide collecté est constitué d'agrégats de ruthénium au degré d'oxydation zéro ; ce résidu solide (**A**) a été utilisé comme catalyseur afin de déterminer si il est actif. Il est donc mis en présence de la furfurylimine **6** et de triéthoxyvinylsilane dans le toluène à 150 °C pendant 5 h (conditions en batch précédemment optimisées dans l'équipe)^[53]. Dans ce cas, nous avons obtenu 24% de produit **7**. Les agrégats sont donc encore actifs, mais la cinétique de réaction est beaucoup plus lente (Schéma 44). La furfuryle imine **6** se dégrade donc dans les conditions de réaction.

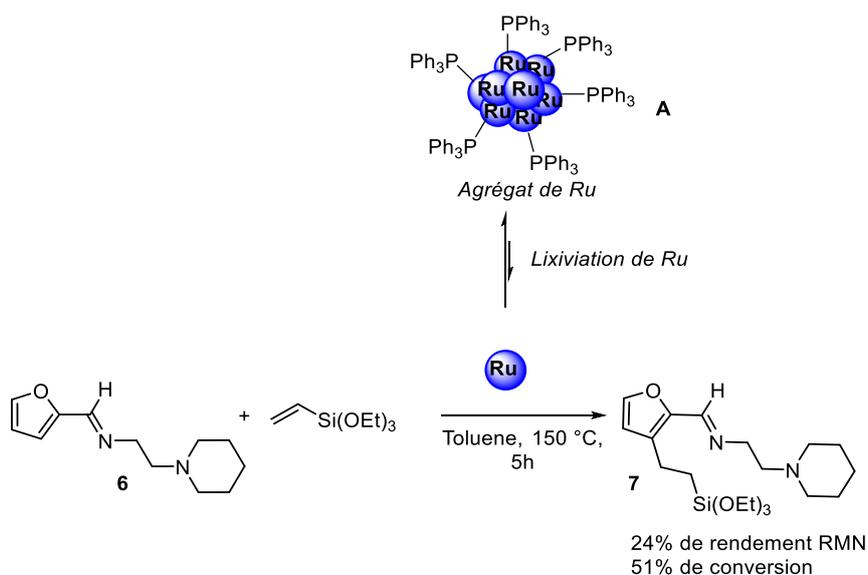


Schéma 44 : Réaction d'alkylation catalysée par un agrégat de ruthénium (**A**)

Le catalyseur **Comp4** ayant montré une activité similaire à **Comp6** ainsi que la même solubilité, nous avons poursuivi avec ce dernier, la triphényl phosphine étant bien moins chère que la diphényl(2-(triéthoxysilyl)éthyl) phosphine. A ce stade de notre étude, un changement d'appareillage a également été réalisé, passant de l'appareil d'HPLC à une machine de flux Vapourtec E-series.

2.3.2. Optimisation de la réaction d'alkylation avec un système de chimie en flux continu Vapourtec

Dans un premier temps, nous avons répété certains essais réalisés sur l'ancien appareillage, toujours à partir des mêmes produits de départ, à savoir l'imine **6** et triéthoxyvinylsilane. Il semble qu'avec le **Comp4** les deux temps de chauffage permettent également d'obtenir des résultats plus satisfaisants qu'un seul chauffage (

Tableau 4). Avec ce nouvel appareil le premier système mis en place était constitué de deux réacteurs de mêmes volumes ($V1 = V2 = 10 \text{ mL}$). Une amélioration de l'efficacité a été observée avec une diminution de la température T1 sur un temps plus long 90 °C pendant 91 min. La température dans le réacteur 2 est, quant à elle, de 180 °C pendant 91 min conduisant à un rendement RMN en imine C3-alkylée **7** de 65% (entrée 6). Cet appareillage est un système à basse pression ne pouvant pas dépasser 10 bars. Nous travaillons à environ 7,5 bars pour rester en dessous de la courbe d'ébullition du toluène (solvant de réaction) dans la gamme de températures utilisées (180-200 °C)^[190,191].

a : Rendements et conversions calculés par ^1H RMN à l'aide du *para*-dinitrobenzène comme standard interne.

Nous n'avons pas plus poussé cette optimisation puisque l'intérêt de ce nouveau système était la possibilité de coupler un réacteur à lit fixe à un réacteur à bobine, ceci afin de réaliser la synthèse de l'imine *in situ* suivie de l'alkylation dans un système en cascade en continu (Schéma 45).

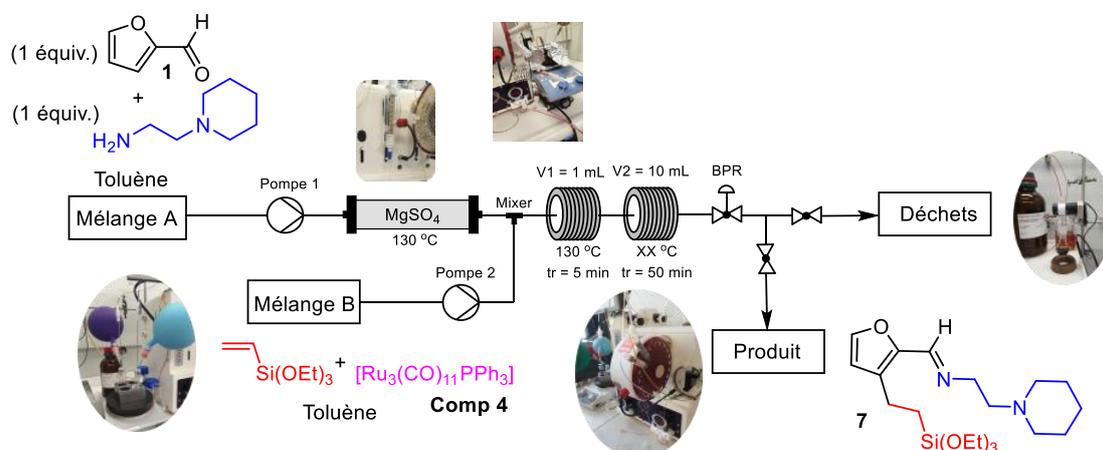
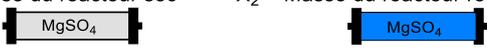


Schéma 45: Système de chimie en flux continu pour la réaction d'alkylation du furfural. Débit pompe A = Débit pompe B, pression = $\sim 7,5$ bars.

Le système se compose de deux mélanges, un mélange A contenant le furfural et l'amine primaire, et un mélange B contenant l'agent alkylant (ici le vinyltriéthoxysilane) et le catalyseur **Comp4**. Avec un volume total dans A qui est égal au volume total dans B, les proportions des concentrations des réactifs sont donc les mêmes, le débit de la pompe A et B sont égaux (la concentration du furfural dans le mélange A est à $\sim 0,7$ M et $0,35$ M dans le mélange final). Une bobine en acier inoxydable d'1 mL plongée dans un bain d'huile à 130 °C est utilisée comme réacteur 1, et est installée avant le réacteur 2 de 10 mL. Ceci nous permet d'avoir des conditions proches des meilleures conditions observées lors de l'optimisation sur la Jasco (Tableau 3 entrée 9). La pression n'a donc pas un grand impact sur cette réaction. Le réacteur à lit fixe est rempli avec du sulfate de magnésium qui va servir à piéger l'eau générée lors de la formation de l'imine. Le temps de résidence du mélange A

dans ce réacteur va dépendre du volume intrinsèque (V_i) (Équation 1). Ce temps est gardé constant à environ 18 min.

$$X_1 = \text{Masse du réacteur sec} \quad X_2 = \text{Masse du réacteur rempli de toluène}$$


$$V_i = \frac{X_2 - X_1}{\rho_{\text{toluène}}}$$

$\rho_{\text{toluène}}$ = masse volumique du toluène

Équation 1 : Calcul du volume intrinsèque du réacteur à lit fixe rempli avec du MgSO_4

La récupération du produit est amorcée quand le système atteint un état stationnaire (paramètres constants). En effet, le montage étant initialement plein de solvant pur, quand on commence l'introduction du mélange réactifs + solvant il y aura variation de la concentration du mélange réactionnel par effet de dispersion hydrodynamique. Pour déterminer l'état stationnaire, on se base sur les courbes de dispersion données par l'appareillage (Figure 17).

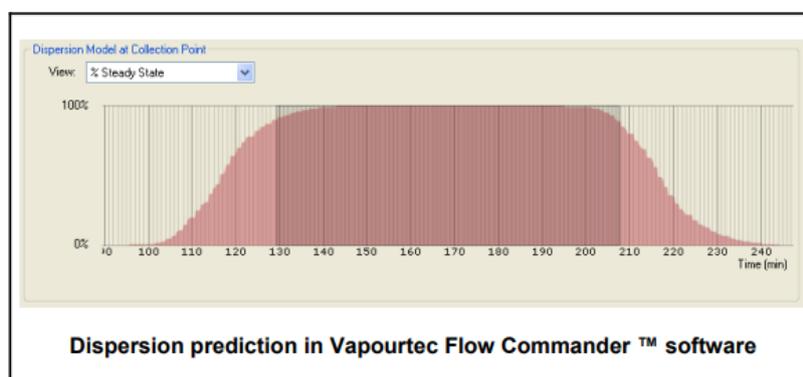


Figure 17 : Graphique de dispersion ; concentration en fonction du temps. L'état stationnaire se situe au plateau quand la concentration ne varie plus.

L'optimisation de ce système en cascade en flux continu est présentée dans le Tableau 5. Tout d'abord nous avons observé pour ce système en cascade, qu'un pré-chauffage à 130 °C durant 5 min dans le réacteur 1 (après l'introduction du mélange B), suivi par la réaction d'alkylation à 180 °C durant 45 min étaient bien les conditions les plus optimisées. Par ailleurs, aucune différence réellement notable sur la conversion n'est relevée en passant de

~130 bars à ~7,5 bars. La pression n'a donc pas un grand impact sur cette réaction. Nous obtenons des résultats satisfaisants que ce soit avec 5 ou 2,5 mol% de catalyseur (entrées 1 et 2). En outre, une baisse du rendement a été observée lorsque la quantité du vinylsilane a été diminuée à 1,5 équivalents (entrée 3). *A contrario*, la charge catalytique a pu être baissée jusqu'à 1 mol% (entrée 4) sans perte d'efficacité. Mais lorsque la quantité de catalyseur est baissée à 0,5 mol% le rendement passe à 59% (entrée 6). Une très légère amélioration est observée en ré-augmentant la température à 200 °C avec 1 mol% de **Comp4**. De manière assez surprenante, la réaction d'alkylation en flux continu est bien plus efficace avec 1 mol% de catalyseur que 5 mol%, alors que la réaction en « batch » nécessite 5 mol% du catalyseur **Comp4**.

Tableau 5 : Optimisation de la réaction d'alkylation en cascade avec formation d'imine in-situ. La pression (~7 bars), et le volume des réacteurs sont maintenu constants

ENTREE	COMP4 (mol%)	DEBIT (ml.min ⁻¹)	TR (min)	TEMP. REACTEUR (°C)	Vinylsilane (équiv.)	RENDEMENT (%) ^A
1	5	0,22	45	180	3	62
1 ^B	5	0,22	45	180	3	44
2	2.5	0,2	50	180	3	72
3	2.5	0,2	50	180	1.5	46
4	1	0,2	50	180	3	72
5	1	0,2	50	200	3	77
5 ^B	1	0,2	50	200	3	77
6	0.5		50	200	3	59

a : Rendements et conversions calculés par ¹H RMN à l'aide du *para*-dinitrobenzène comme standard interne.

b: expériences réalisées sans utilisation de la boucle de préchauffage

Il est intéressant de noter que lorsque le préchauffage à 130 °C durant 5 min est retiré avec les conditions de l'entrée 5 (1 mol% de **Comp4**, entrée notée 5'), la réaction donne le même rendement. Au contraire lorsque le préchauffage est retiré avec les conditions de l'entrée 1 (5 mol% de **Comp4**), une diminution drastique du rendement est observée passant de 62% à 44%. Ceci nous permet de supposer qu'une telle pré-activation n'est pas nécessaire avec 1 mol% de **Comp4**. Une charge catalytique plus faible est, par conséquent, une concentration plus faible du catalyseur dans la solution, permettrait donc d'éviter (ou de

réduire fortement) la formation d'agrégats de ruthéniums comme observés précédemment, probablement par un simple effet de dilution. Avec une charge catalytique de 1 mol%, le préchauffage est donc retiré pour la suite de nos expériences.

2.3.3. Champ d'application de l'alkylation en C3 du furfural et du 5-HMF en flux continu et ses limitations

Avec les conditions optimisées en main (Tableau 5, entrée 5), nous nous sommes intéressés au champ d'application de cette réaction d'alkylation par chimie en flux. Après réaction, une aliquote du produit obtenu est récupéré pour analyse et purification. Le rendement RMN est calculé sur l'imine alkylée avant purification (basé sur le furfural de départ $C = 0.35 \text{ M}$). Il est à noter que l'imine s'hydrolyse spontanément sur silice lors de la purification par colonne chromatographique. La productivité du système selon l'agent alkylant est donnée en gramme par heure (Schéma 46).

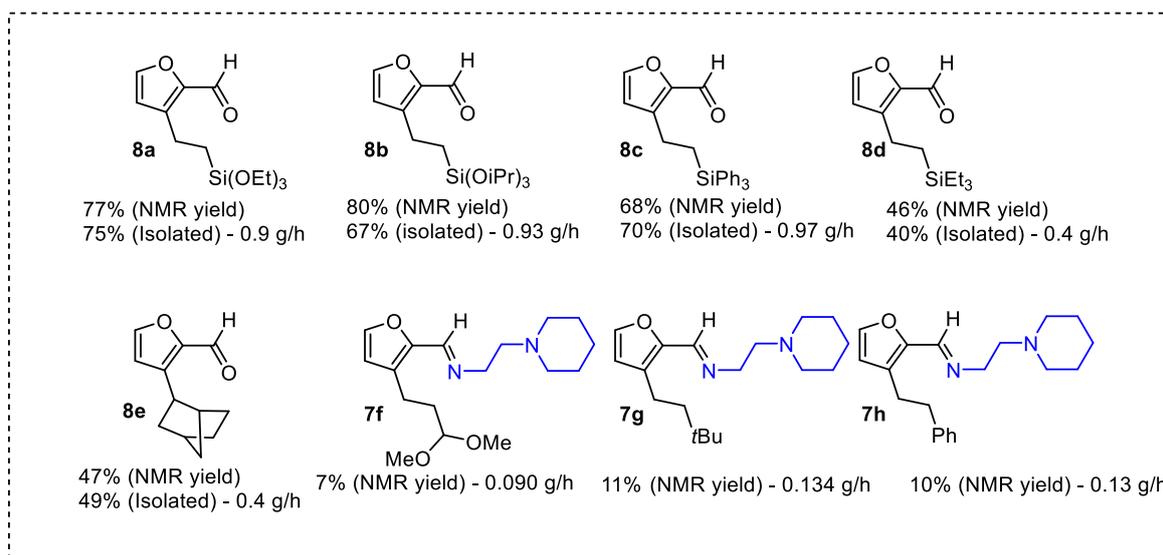
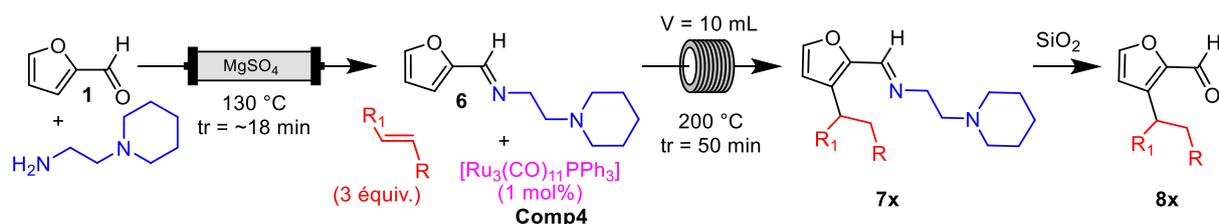


Schéma 46 : Scope de la réaction d'alkylation du furfural en flux continu catalysée par **Comp 4**. Les synthèses ont été isolées par purification sur silice qui donne des produits **8** (aldéhyde) car **7** (imine) s'hydrolyse sur silice ; les synthèses **f, g, h**, n'ont pas été isolées par purification, pour ces 3 synthèses, les rendements RMN sont donnés pour les produits **7** (imine).

La réaction est applicable à une variété de vinylsilanes : trialkoxy, -triaryl- et trialkylvinylsilanes. Les produits **8a-8e** sont obtenus avec des bons rendements et donc une bonne productivité. Les alcènes ne possédant pas de silicium en position vinylique semblent beaucoup moins réactifs, comme un vinylacétal, une oléfine encombrée (3,3-diméthyl-1-butène), ou le styrène. Dans ces cas, les produits **8f-h** n'ont pas été isolés. En revanche, le norbornène a donné un produit endo **8e** avec un rendement isolé de 49%, probablement dû au fait que cette double liaison est particulièrement réactive à cause de la tension due au cycle.

De manière assez surprenante, le triphénoxy(vinyl)silane ne donne aucun produit, l'imine s'est intégralement dégradée dans les conditions de réaction (Figure 18). Deux vinylsilanes substitués se sont montrés inefficaces, certainement à cause de l'encombrement stérique

introduit sur la double liaison diminuant la cinétique de l'étape d'hydroruthénation. Un éther allylique a donné des traces du produit voulu, qui n'ont pas pu être quantifiées. Pour finir, des alcènes appauvris en électrons n'ont fourni aucun produit d'alkylation mais plutôt des traces de produit d'alcénylation (réactivité de type Fujiwara-Moritani)^[54].

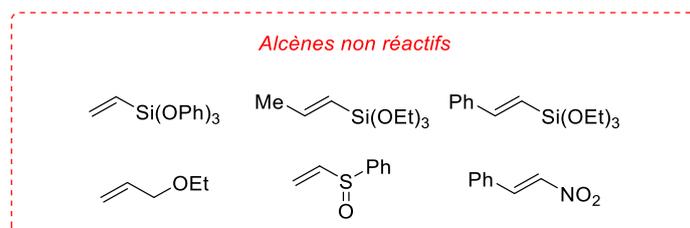
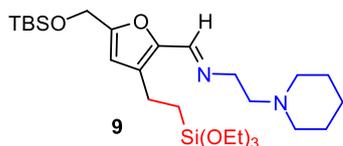
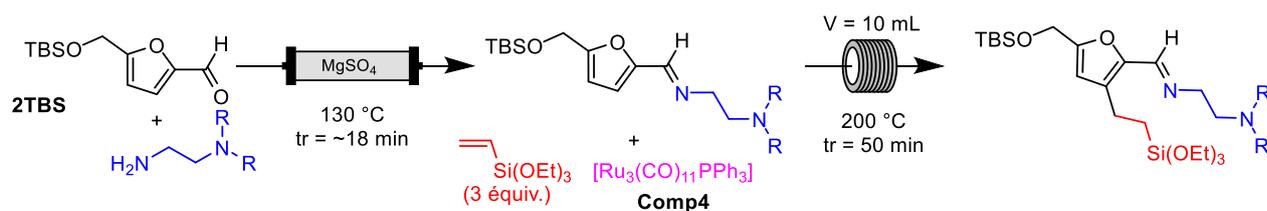


Figure 18 : Limitations des alcènes réactifs pour la réaction d'alkylation du furfural en flux continu

Nous avons également souhaité étendre cette réaction d'alkylation sur un dérivé du 5-HMF protégé par un groupement *tert*-butyl diméthyl silyle (TBS). Deux amines bidentées sont utilisées (*N,N*-diéthyléthylane-1,2-diamine et 2-(piperidin-1-yl)éthane-1,2-diamine) donnant les imine C3-akylées **9** et **10**. Des résultats similaires en présence de triéthoxyvinylsilanes ont été obtenus pour ces deux imines. Malheureusement, les rendements sont très modérés avec un maximum de 24% (Schéma 47). Comme dans le cas du furfural, la réaction est plus efficace avec des charges catalytiques plus faibles, en effet avec 5 mol% de catalyseur dans le milieu davantage de dégradation a été observée. Cette réaction ayant une cinétique plus lente pourrait gagner à être réalisée à des températures plus basses avec un temps de résidence plus long pour réduire la dégradation du catalyseur. Ceci n'est malheureusement pas actuellement possible à mettre en place avec nos réacteurs.



Cat = 2 mol% Rendement RMN = 20%
 Conversion = 56%
 Cat = 1 mol% Rendement RMN = 17%
 Conversion = 38%



Cat = 5 mol% Rendement RMN = 20%
 Conversion = 75%
 Cat = 2,5 mol% Rendement RMN = 24%
 Conversion = 51%
 Cat = 1 mol% Rendement RMN = 13%
 Conversion = 40%

Schéma 47 : Réaction d'alkylation par chimie en flux continu sur un dérivé du 5-HMF

De façon générale la réaction d'alkylation est réalisable par chimie en flux continu mais semble, pour l'instant, se limiter aux vinylsilanes monosubstitués.

2.4. C3-alcénylation (réaction de type Fujiwara-Moritani) du furfural et du pyrrole 2-carboxaldehyde en flux continu

Nous nous sommes également intéressés à la réaction d'alcénylation du furfural en présence d'acrylate d'éthyle développée récemment par notre équipe en « batch ». La réaction a été réalisée en présence de 4 équivalents d'acrylate d'éthyle et 5 mol% de $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ donnant l'imine alcénylée avec un rendement de 46%^[54].

Concernant la mise en place de la réaction en flux, comme précédemment la formation d'imine est réalisée dans le toluène avec le 4-méthoxyaniline. L'étape d'alcénylation est réalisée en présence d'acrylate d'éthyle et de 1 mol% du catalyseur **Comp4** pour un temps de résidence de 80 minutes. La formation de l'imine est quantitative, mais l'alcénylation n'est réalisée qu'à hauteur de 18% avec une conversion de seulement 33% (Schéma 48). Lorsque la charge catalytique est augmentée, les performances de la réaction baissent sans amélioration du rendement. A l'heure actuelle nous n'avons pas pu améliorer ce résultat.

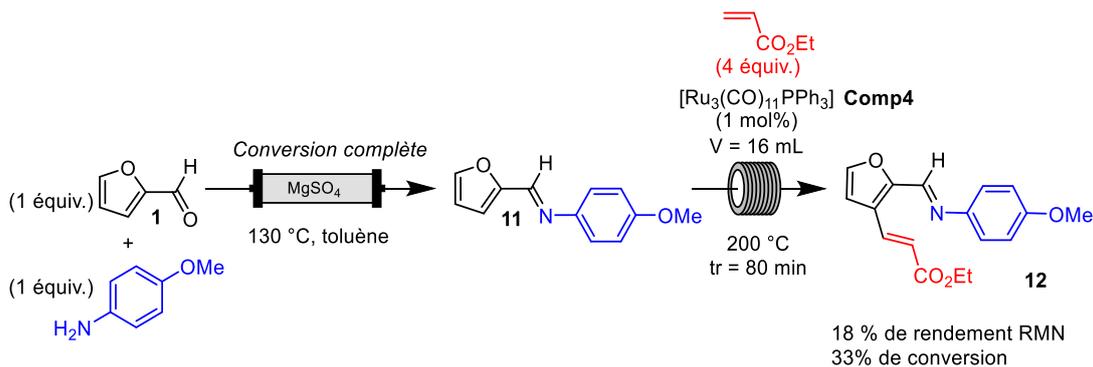


Schéma 48 : Réaction d'alcénylation du furfural en présence d'acrylate d'éthyle réalisée par chimie en flux continu

Nous nous sommes ensuite tournés vers le pyrrole 2-carboxaldéhyde **13** car ce dernier a déjà montré une meilleure activité que le furfural pour ce type de réactivité. Ce composé possède une importance toute particulière, étant donné son accessibilité à partir de dérivés du furfural en une étape par une synthèse de Paal-Knorr^[192] – ou en trois étapes par une séquence réduction / réarrangement d'Achmatowicz / condensation de Maillard^[193], qui permet d'inclure également ce composé hétérocyclique comme dérivé de la biomasse.

La réaction d'alcénylation a été testée avec 2 mol% de catalyseur **Comp4** pour un temps de résidence de 80 min. Contrairement aux dérivés du furfural, la formation de l'imine n'est pas complète, seulement 93 % d'imine **14** est formée. L'imine alcénylée **15** est obtenue avec un rendement RMN de 63%, puis après hydrolyse acide et purification sur colonne chromatographique, l'aldéhyde C3-alcénylé **16** est isolé avec 61% de rendement (Schéma 49). De façon surprenante 3% du produit alcénylé **16** est aussi détecté avant hydrolyse du mélange réactionnel. Ce produit peut provenir de l'alcénylation directe de **13** ou d'une possible hydrolyse de **15**, même si cette dernière proposition semble très peu envisageable compte tenu de la stabilité de cette imine.

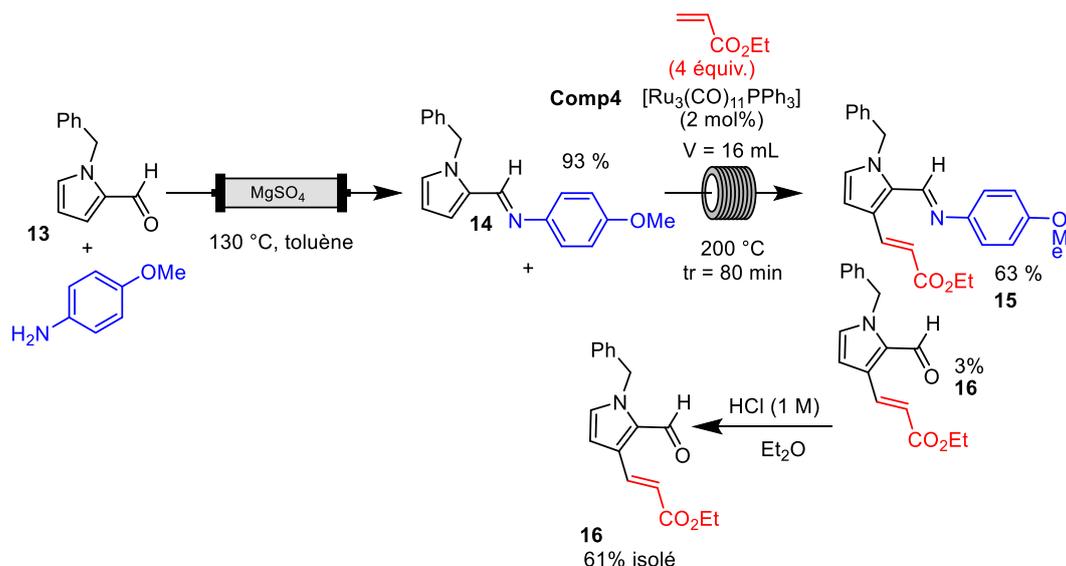


Schéma 49 : Alcénylation d'un dérivé du pyrrole par chimie en flux continu

2.5. C3-arylation du furfural en flux continu

La C3-arylation a aussi été testée sur le furfural avec des esters boroniques de néopentyl glycol comme agents arylants en présence de 4-phénylbut-3-en-2-one comme accepteur d'hydrure dans le 1,4-dioxane^[55]. Les produits arylés **19a**, **19b** et **19c** ont été obtenus par ce procédé en flux continu (Schéma 50). Les rendements RMN sont assez modestes, et malheureusement à ce stade nous n'avons pas réussi à avoir des conversions complètes malgré la formation quantitative de l'imine. Après hydrolyse et purification le produit **20a** est isolé avec un rendement de 27%.

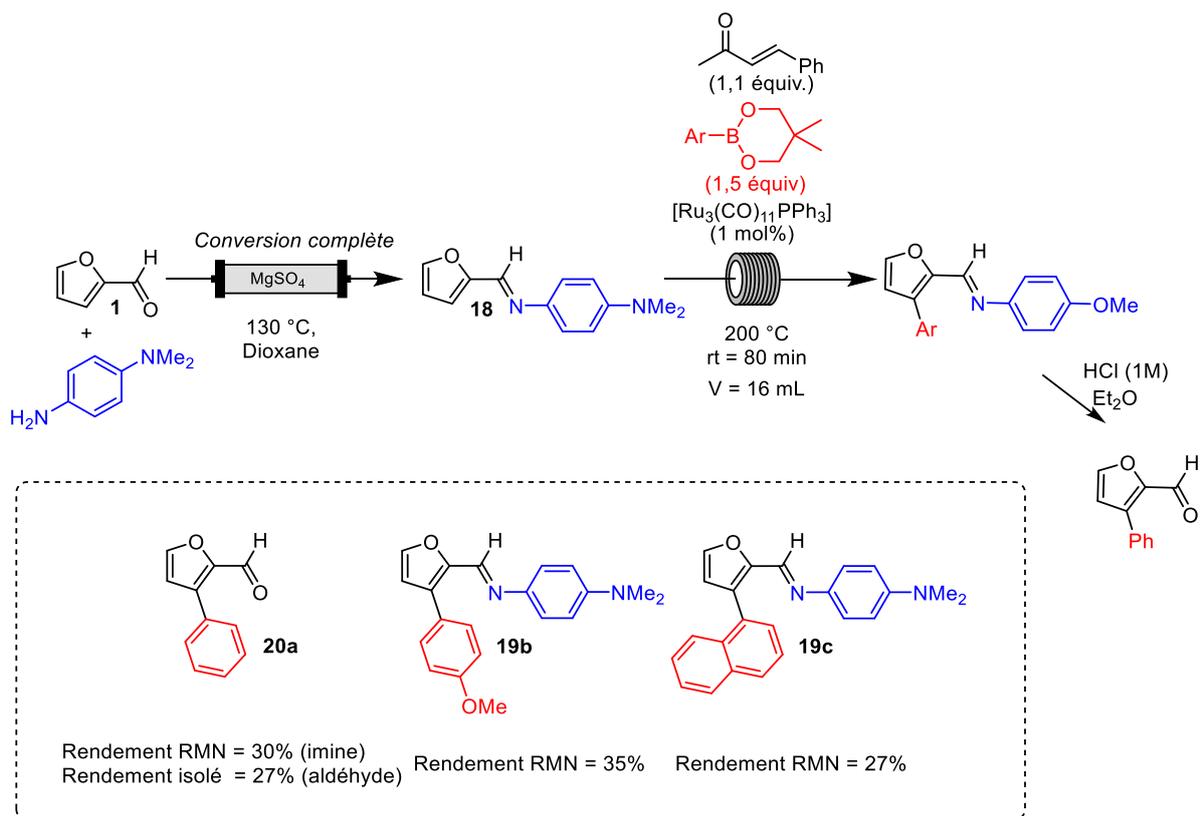


Schéma 50 : Arylation du furfural en position C3 par chimie en flux continu

Nous avons rencontré quelques difficultés avec la pression et l'obtention d'un état stationnaire pour cette synthèse. En effet, la pression nécessaire pour rester en dessous de la courbe d'ébullition du 1,4-dioxane à 200 °C est de 12 bars, l'appareillage Vapourtec E-series est un système à basse pression ($P_{\text{max}} = 10$ bars). La réaction n'était potentiellement pas efficace à 100%, nous espérons donc améliorer ces résultats avec un système pouvant aller des pressions supérieures.

3. Conclusion et perspectives

Au cours de cette étude, nous avons pu développer une méthode de fonctionnalisation directe de la liaison C3–H du furfural par chimie en flux, *via* l'installation d'un groupement directeur imine qui peut s'enlever facilement. La réaction s'est révélée très efficace. En effet, la charge catalytique a pu être baissée considérablement (5 à 1 mol%) avec un rendement pour la réaction d'alkylation qui est au-dessus du rendement obtenu en « batch ».

Même si les réactions de fonctionnalisation du furfural ont pu parfaitement être transposées en flux continu, ces transformations restent pour la plupart des réactions très lentes qui, sur la base de leur cinétique, conviennent aux procédés « batch »^[142,194]. L'intérêt de cette approche par chimie en flux réside essentiellement dans un premier temps dans la montée en échelle de ces réactions, en effet si on compare la productivité des deux méthodes, l'approche par chimie en flux est la plus efficace (Schéma 51).

Le procédé continu apporte également un avantage en termes de sécurité ou de qualité. En effet, réaliser ces réactions présente un risque thermique ; le volume des réactifs présents dans le réacteur étant beaucoup plus faible en flux qu'en « batch », les conditions de flux réduisent considérablement le danger potentiel. Les procédés nécessitant une courte exposition à des températures ou des pressions élevées bénéficieraient également d'une technologie continue, car cela est difficile à réaliser par « batch ».

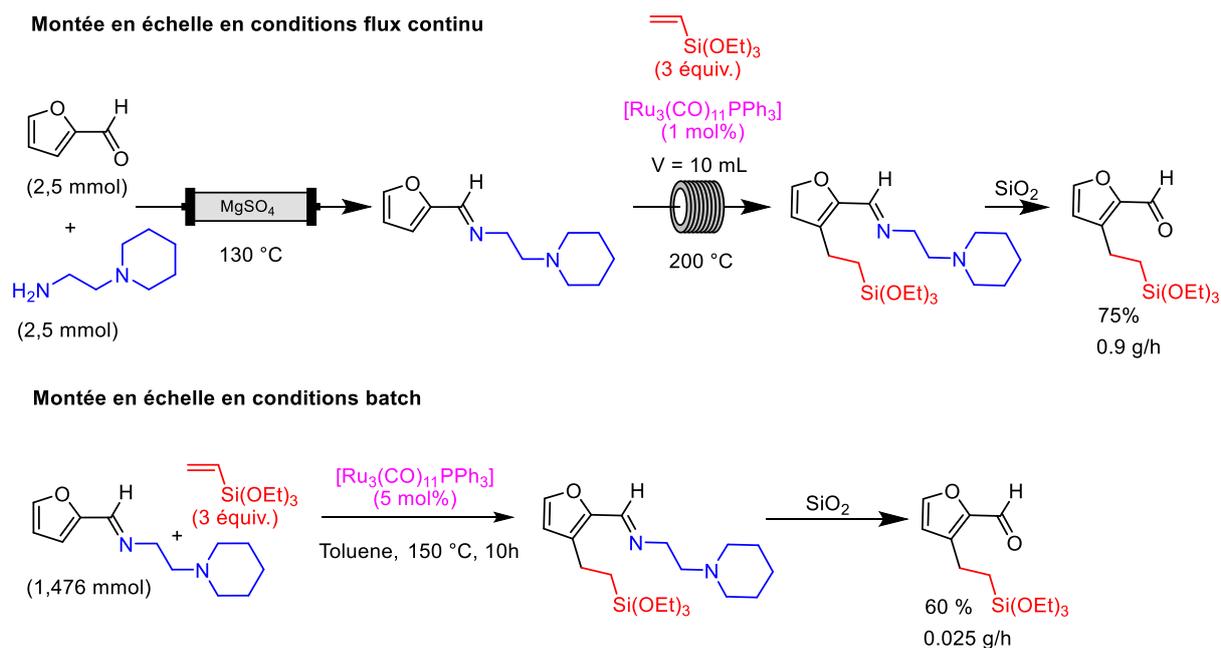


Schéma 51 : Montée en échelle. Conditions batch vs conditions en flux continu

Malgré des avancées significatives dans la fonctionnalisation C–H avec des catalyseurs homogènes, un défi majeur pour les applications à grande échelle est associé à la recyclabilité limitée des catalyseurs souvent coûteux et à l'élimination difficile des impuretés métalliques indésirables. Par conséquent, les catalyseurs hétérogènes sont très demandés

pour une chimie plus durable. De plus, les catalyseurs hétérogènes recyclables offrent une opportunité pour des transformations innovantes et plus propres. En effet, les réactions hétérogènes impliquant des solides et des liquides sont particulièrement intéressantes en raison de la facilité de séparation lors du traitement. De plus, la technologie de chimie en flux bénéficierait d'une parfaite synergie avec une telle approche.

Chapitre 2 :
Modification de surface des matériaux pour
la catalyse

1. Introduction

La fonctionnalisation du furfural et de ses dérivés a connu quelques avancées significatives dans le domaine de l'activation C–H directe avec des catalyseurs homogènes^[12,13]. Malgré cela, un défi majeur demeure encore dans les applications à grande échelle et dans la recyclabilité des catalyseurs souvent coûteux et difficiles à éliminer des produits finaux. Par conséquent, afin de concevoir une chimie plus durable, depuis quelques années, le passage à des catalyseurs hétérogènes a été très demandé pour des synthèses organiques plus économiques et respectueuses de l'environnement. En outre, les catalyseurs hétérogènes recyclables offrent également la possibilité d'être combinés avec les méthodes de synthèse de la chimie en flux continu qui gagnent de plus en plus d'attention. En effet, ces deux approches sont parfaitement complémentaires et peuvent être très bien adaptées l'une à l'autre.

Dans le chapitre précédent, nous avons vu la mise en place de la fonctionnalisation de dérivés du furfural par activation C–H directe en chimie en flux continu par catalyse homogène dans une réactivité de type Murai (Schéma 50)^[53]. La stratégie de chimie en flux s'est révélée beaucoup plus efficace, notamment pour la montée en échelle. Néanmoins, elle reste encore très limitée à la réaction d'alkylation du furfural développée dans notre laboratoire. Par ailleurs, la fonctionnalisation du furfural par activation des liaisons C–H directe catalysée par un catalyseur hétérogène est un domaine encore très peu étudié notamment en raison de la faible stabilité des furanes. En effet, cette instabilité est associée à l'aromaticité relativement faible du cycle furanique, par rapport au benzène et aux autres hétérocycles à cinq chaînons^[195].

Dans ce contexte, nous nous proposons d'hétérogénéiser cette réaction pour une éventuelle application en chimie en flux continu (Figure 19). L'immobilisation du catalyseur sur un support solide est donc nécessaire et cela passe par la modification de la surface dudit support. Dans ce chapitre, nous nous concentrerons sur la modification des matériaux oxydes pour la catalyse organométallique, en passant par une introduction sur les méthodes de génération des nanoparticules et sur la formation des catalyseurs dites ISAS (*isolated single atom site*). Il est à noter que les techniques de modification de surface pour l'organocatalyse ne seront pas abordées^[14,196]. Nous allons étudier plus en détail la

modification de la silice mésoporeuse et nous mentionnerons brièvement la modification d'un polystyrène triphénylphosphine pour des applications en catalyse.

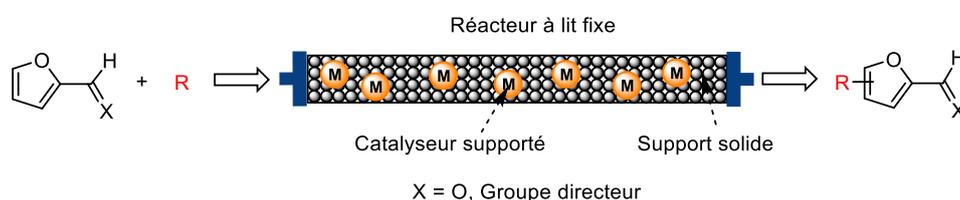


Figure 19 : Fonctionnalisation d'un dérivé du furfural par catalyse hétérogène et en flux continu

2. Analyse bibliographique sur la fonctionnalisation de surface pour la préparation de catalyseurs hétérogènes

2.1. Introduction

Les récentes avancées dans le domaine des matériaux et des technologies permettent de produire de nouveaux matériaux dont la structure et la composition sont sans précédent. Ces matériaux offrent des opportunités pour le développement de nouveaux produits et procédés dans divers domaines tels que la catalyse^[14,15,196–201], le textile^[202–204], la détection^[205], la biotechnologie^[206–209] et le traitement de l'eau^[210], pour n'en citer que quelques-uns. L'interaction d'un matériau avec les molécules en phases gazeuse et/ou liquide est contrôlée par la taille des pores de ce matériau ainsi que par les groupes fonctionnels présents à sa surface. De plus, les matériaux poreux vont permettre de confiner un substrat dans un espace défini ; cette perte de mobilité va pouvoir, par exemple, empêcher la dimérisation des complexes métalliques, souvent observée en solution. Les polymères et les oxydes inorganiques sont les matériaux les plus utilisés en tant que catalyseurs et/ou que supports. Les supports d'oxydes possèdent des porosités plus définies et présentent des stabilités mécaniques et thermiques plus élevées que les supports de polymères, ce qui est préférable pour les applications en catalyse, adsorption et détection.

Si ces surfaces peuvent intrinsèquement posséder des propriétés intéressantes (telles que par exemple des propriétés optiques ou magnétiques, catalytiques ou des fonctions en biologie), la modification par nanostructuration^[211,212], par revêtement^[213], ou encore par

adsorption ou greffage de molécules^[15,197,201,214], permet d'ajuster les propriétés de ces matériaux, afin qu'elles répondent aux exigences les plus sophistiquées.

Des fonctionnalités peuvent être introduites dans un oxyde poreux soit lors de la synthèse du support poreux, soit comme une modification post-synthèse. On parle respectivement de co-condensation (ou synthèse directe) et de post-fonctionnalisation. Dans ce dernier cas, trois techniques principales sont appliquées : l'imprégnation, l'incorporation d'espèces chargées par échange d'ions (cations ou anions), et le greffage covalent à la surface^[214-216]. Dans un support poreux, la fonction peut être localisée dans le pore du support sans aucune liaison covalente avec la surface interne (dépôt interne), fixée par des liaisons directes avec la surface (greffée), attachée à cette surface par une connexion souple qui est dans la plupart des cas une molécule organique (ancrée) ; elle peut également être intégrée en surface du support, ou incorporée à l'intérieur du support (Figure 20). L'application visée déterminera l'emplacement de la fonction ajoutée dans le solide. Par exemple, les applications optiques exigent que les espèces actives soient protégées à l'intérieur de la matrice, alors que la catalyse requière leur accessibilité et implique une localisation spécifique à la surface des pores.

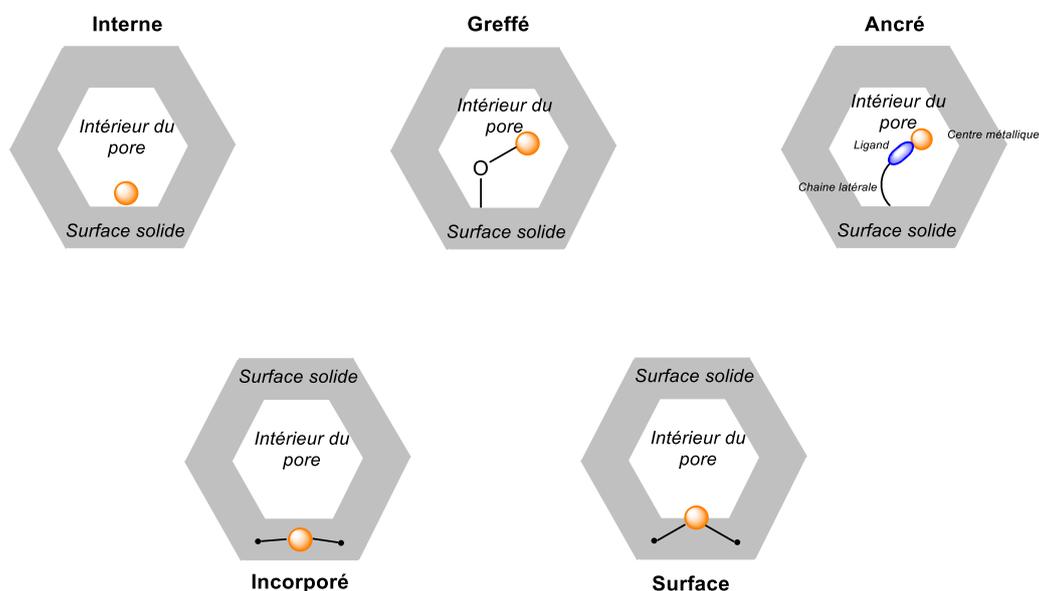


Figure 20 : Nomenclature « InGASE » pour la localisation d'une fonction dans un solide poreux.

Dans le domaine de la catalyse il y a un besoin constant de concevoir des catalyseurs plus efficaces que les catalyseurs actuels ou plus adaptés à de nouveaux besoins tels que la

valorisation des molécules issues de la biomasse. Un axe de recherche actuel dans le domaine de la conception de nouveaux catalyseurs consiste à hétérogénéiser des procédés de la catalyse homogène, c'est-à-dire à immobiliser un catalyseur homogène. Il existe plusieurs raisons de modifier une surface afin d'immobiliser un catalyseur : la séparation plus simple du catalyseur du mélange réactionnel, la purification plus facile des produits de la réaction, la récupération et le recyclage du catalyseur sont les plus importantes (Figure 21).

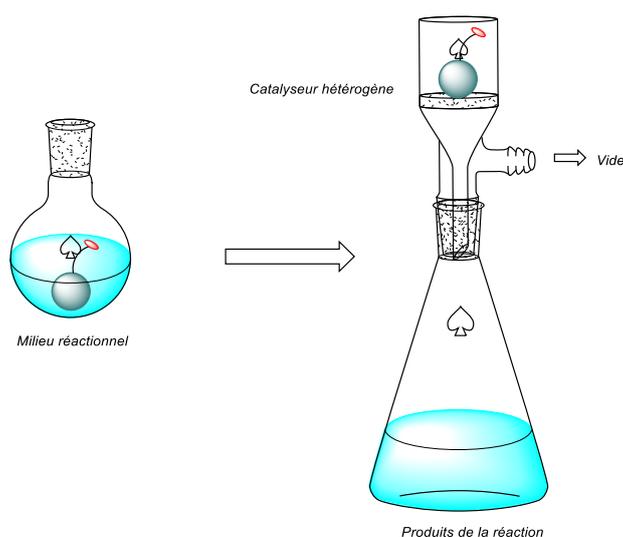


Figure 21 : Séparation d'un catalyseur hétérogène du milieu réactionnel

Les progrès dans le domaine de la catalyse ont permis l'émergence de différentes méthodes de préparation de catalyseur métalliques hétérogènes supportés en modifiant la surface de différents oxydes^[15,197,198]. Les métaux de transition peuvent être immobilisés par la formation de nanoparticules ou encore par des approches permettant la synthèse des catalyseurs à sites isolés à un atome (*isolated single atom site, ISAS*). Les sites métalliques peuvent être soit ancrés sur le support par liaison chimique avec un ligand, soit en contact direct avec le support. Même si, très souvent, des nanoparticules et des centres métalliques isolés coexistent sur une surface^[217], la présence de sites isolés et leur activité ont été clairement mises en évidence avec le développement des techniques d'imagerie et de spectroscopies. La préparation de catalyseurs métalliques de type ISAS est ainsi devenue une stratégie très populaire auprès des chimistes car, elle améliore grandement l'économie d'atomes avec une utilisation proche de 100% des atomes métalliques. Elle apporte

également des propriétés catalytiques différentes de celles des sites métalliques présents en surface des nanoparticules [218–220].

Les catalyseurs de type ISAS sont très souvent préparés en introduisant une faible quantité de métal pour éviter la formation de clusters ou de nanoparticules, et/ou en utilisant un matériau très poreux et de surface spécifique très élevée afin de favoriser la présence de sites métalliques isolés. C'est pour cette raison que les matériaux mésoporeux, tels que les oxydes, ont tout particulièrement attiré l'attention des chercheurs et que, depuis de nombreuses années, les chimistes s'intéressent à la fonctionnalisation de ces derniers afin d'en moduler les propriétés physiques et/ou chimiques de façon contrôlée^[15,197,198,201,214].

2.2. Modification des supports solides d'oxydes/hydroxydes

2.2.1. Introduction sur la génération des nanoparticules métalliques sur un support oxyde

2.2.1.1. Les méthodes de synthèses précurseurs (imprégnation, précipitation et échange d'ions)

Les méthodologies d'immobilisation des nanoparticules sur une surface d'oxyde les plus fréquemment utilisées pour la production à grande échelle de catalyseurs supportés sont basées sur les méthodes d'échange d'ions, de précipitation, et d'imprégnation^[15,198,216,221] :

- Les oxydes inorganiques couramment utilisés comme matériaux supports, tels que par exemple Al_2O_3 , SiO_2 , TiO_2 ou MgO ont tendance à être chargés en surface positivement ou négativement selon le pH. Il existe un pH pour lequel chaque matériau oxyde n'est pas chargé, ce pH est appelé PZC (*Point of Zero Charge*, point de charge nulle). De ce fait l'échange d'ions est un type d'adsorption qui va dépendre fortement du pH ; à un pH correspondant au PZC, la charge nette de la surface est nulle et l'adsorption est très limitée, voire nulle. Les anions sont adsorbés à un pH inférieur au PZC, tandis que les cations sont adsorbés lorsque le pH est plus élevé. Grâce à cette méthode, des catalyseurs de ruthénium et de palladium ont pu être synthétisés sur de la silice amorphe^[222], ainsi que sur de la silice mésoporeuse^[223]. L'alumine a également été utilisée afin d'immobiliser du palladium^[224]. Dans ce cas,

la préparation se fait en plaçant le support en présence d'un excès de solution contenant le sel métallique précurseur. Le précurseur métallique s'adsorbe sur la surface lors d'une étape de maturation puis l'excès de solution est éliminé par filtration ou centrifugation. L'adsorption électrostatique du précurseur métallique sur la surface va permettre de limiter la migration des espèces métalliques pendant les étapes ultérieures de séchage, calcination et/ou réduction.

- La précipitation qui consiste à déposer le métal à partir d'une solution précurseur, et à le faire précipiter par un changement de pH, de température ou par évaporation du solvant. Des composés métalliques peu solubles, souvent des hydroxydes métalliques, sont alors formés. Cette technique de synthèse peut être réalisée en présence du support solide ou d'une solution contenant le sel du composé qui donnera le support (co-précipitation). La précipitation contrôlée à partir d'une solution précurseur suit les principes de nucléation et de croissance comme pour une synthèse colloïdale. Dans la littérature, cette méthode a souvent été employée pour la préparation de particules de ruthénium ou de palladium finement dispersées sur des supports solide tels que le Fe_2O_3 ^[225-227], le Al_2O_3 ^[228,229], le SiO_2 ^[230], le CeO_2 ^[231], l'hydrotalcite^[232,233], ou encore le $\text{MgO-Er}_2\text{O}_3$ ^[234]. Des petites particules d'or ont été déposées sur du TiO_2 par une méthode de dépôt-précipitation développée par Louis et ses collaborateurs en 2002^[235,236]. En utilisant HAuCl_4 comme source d'or en présence d'urée comme base (méthode DPU), des petites particules d'environ 2 nm ont pu être déposées sur la surface de l'oxyde de titane avec des concentrations pouvant aller jusqu'à 8 % massique. Des alliages bimétalliques $\text{Au-Pd/Al}_2\text{O}_3$ ont été préparés par la même méthode DPU^[237], et plus récemment cette approche a été utilisée pour préparer avec succès pour la première fois des particules bimétalliques Au-Ru sur du TiO_2 ^[238]. Leur structure était de type cœur-coquille : avec un cœur de ruthénium et une coquille d'or après calcination à 500 °C sous dihydrogène (Figure 22). Ce matériau s'est montré actif dans des réactions d'oxydation du monoxyde de carbone.

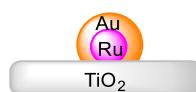


Figure 22 : Structure "core-shell" de particules de Au-Ru supportées sur oxyde de titane

- L'imprégnation nécessite que le support soit mis en contact avec une certaine quantité de solution du précurseur métallique, puis, après une période de maturation, généralement courte, séché et calciné. Généralement, un faible volume de solution est utilisé, notamment dans la méthode dite d'« imprégnation à humidité naissante » (en anglais « *Incipient Wetness Impregnation* »), pour laquelle le volume de solution est choisi de manière à simplement remplir les pores du matériau support. On retrouve dans la littérature plusieurs types de supports d'oxydes utilisant cette méthode pour la synthèse des nanoparticules de palladium ou bien de ruthénium (SiO_2 ^[230,239,240], Al_2O_3 ^[241-243], TiO_2 ^[241,243], CeO_2 ^[241], Fe_2O_3 ^[243], Eu_2O_3 ^[244], Hydrotalcite^[232]). Cette méthode de synthèse est la plus utilisée pour la préparation de catalyseurs industriels parce qu'elle nécessite peu de volume de solution et, par essence, ne produit pas d'effluents à traiter. C'est aussi la plus « mystérieuse » parce qu'elle est basée avant tout, sur une approche essai-erreur. Les mécanismes qui permettent, d'obtenir des particules métalliques bien dispersées sont issus de ceux décrits plus haut pour l'adsorption électrostatique ou la précipitation^[245].

2.2.1.2. Contrôler la taille des nanoparticules

Bien que ces méthodes soient simples et économiques, elles conduisent généralement après l'activation et/ou la réduction post-synthèse, à une distribution en taille des nanoparticules et une hétérogénéité de composition dans le cas de l'utilisation de différents métaux en vue de former des particules bimétalliques. La synthèse colloïdale, quant à elle, permet de mieux contrôler la taille et la forme des nanoparticules métalliques. Un précurseur est décomposé (généralement par la chaleur, la sonication ou l'ajout d'un réducteur) jusqu'à ce que la concentration d'atomes atteigne un point de sursaturation. Les atomes commencent alors à s'agréger par auto-nucléation (ou nucléation homogène). Une fois formés, ces noyaux croissent ensuite de manière accélérée et la concentration d'atomes métalliques en solution chute. Si la concentration d'atomes chute rapidement en dessous du niveau de sursaturation minimal pour permettre la nucléation, aucun événement de nucléation supplémentaire ne se produira. Avec un apport continu d'atomes *via* la décomposition continue des précurseurs, les nucléi vont croître en nanocristaux de taille de plus en plus grande jusqu'à ce qu'un état d'équilibre soit atteint entre les atomes à la surface

du nanocrystal et les atomes dans la solution (Figure 23)^[246-248]. Les formes et la taille des nanoparticules peuvent être contrôlées en y ajoutant des agents de « coiffage (*capping*) », qui sont généralement des ligands^[249]. Les concentrations en nanoparticules dans les solutions colloïdales étant relativement faibles, la technique « d'imprégnation humide » est couramment utilisée pour déposer les colloïdes sur un support sous agitation ou sonication. La synthèse colloïdale est une technique reconnue et de plus en plus appliquée par les chercheurs afin d'immobiliser les nanoparticules sur des surfaces pour la catalyse^[250-252].

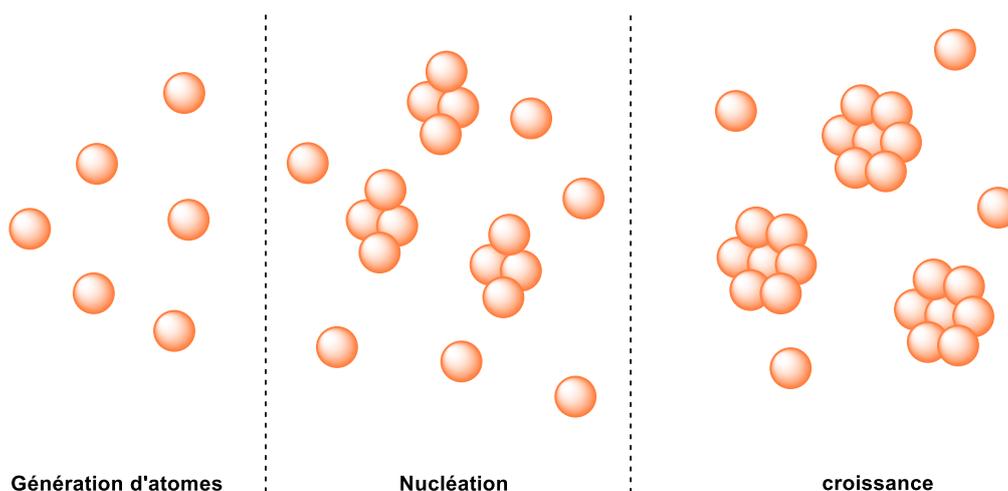


Figure 23: Formation des nanoparticules par génération d'atomes, nucléation puis croissance

Cependant, les agents de *capping* utilisés en synthèse colloïdale peuvent bloquer les sites actifs, et peuvent donc nécessiter des traitements post-synthèse pour éliminer ces résidus organiques de surface. Des protocoles de synthèse sans agent de « *capping* » et n'impliquant pas de synthèse colloïdale, avec cependant un très bon contrôle de la taille des nanoparticules, ont été développés récemment en régulant soigneusement l'adsorption des précurseurs métalliques sur le support de SiO₂ par un contrôle de pH^[253,254]. Des nanoparticules bimétalliques peuvent être préparées par ces méthodes ; soit par l'adsorption séquentielle des cations et des anions métalliques^[254], soit par une forte adsorption électrostatique simultanée d'un précurseur bimétallique ciblé (*simultaneous strong electrostatic adsorption, SEA*) sur la surface d'une silice mésoporeuse^[253]. L'interaction électrostatique maintient les précurseurs en place pendant le séchage, et de très petites nanoparticules sont obtenues après réduction par chauffage en présence de

dihydrogène (Schéma 52). Ces méthodes ont permis la synthèse d'une variété de nanoparticules bimétalliques supportées sur la silice.

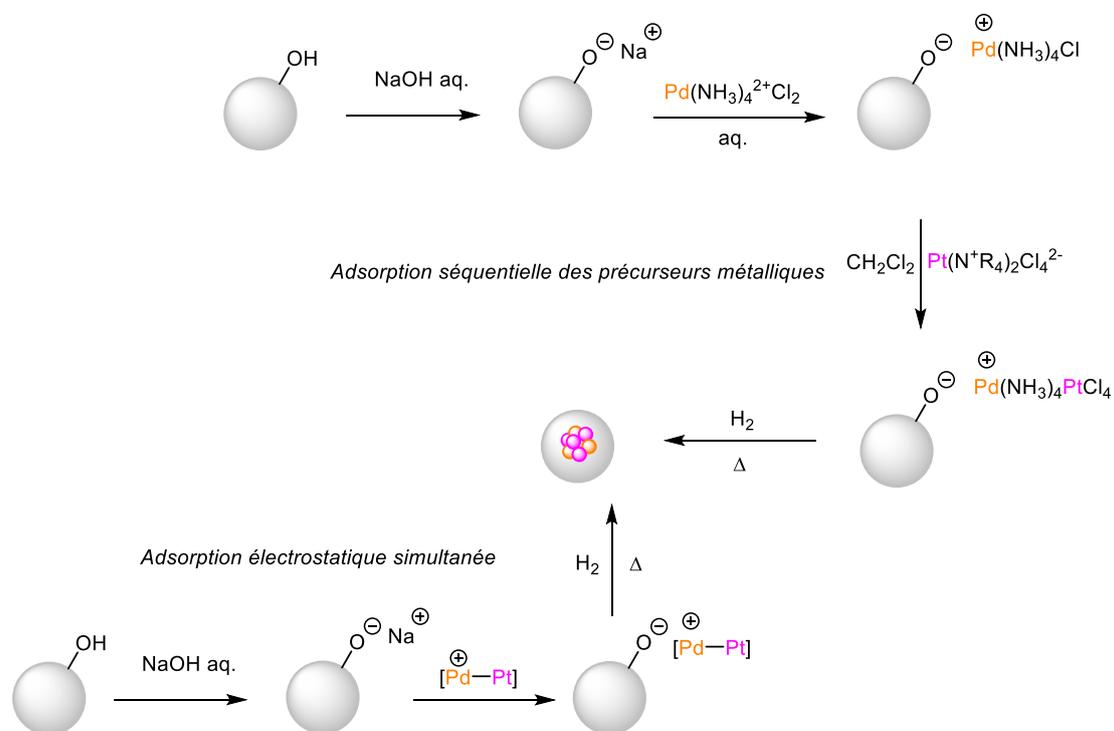


Schéma 52 : Formation de nanoparticules bimétalliques après réduction en présence de dihydrogène sur un support oxyde

Il est possible d'appliquer ces méthodes à des supports d'oxydes autres que la silice, bien qu'actuellement dans la littérature, seule la silice ait été utilisée. Enfin, il a été récemment démontré que l'adsorption électrostatique simultanée est une stratégie de choix dans la préparation des catalyseurs hautement efficaces pour des réactions de couplage croisé pour la formation des liaisons C-C^[255].

2.2.1.3. Interactions des nanoparticules avec le support solide

La stabilisation des nanoparticules sur le support repose souvent sur des interactions électrostatiques, des interactions de Van der Waals ou des liaisons polaires impliquant les ligands stabilisateurs des particules d'une part, et les groupes de surface du support d'autre part. Comprendre les interactions entre les nanoparticules métalliques et les matériaux

support est d'une grande importance pour obtenir des catalyseurs de haute performance. En effet, le support joue de multiples rôles dans la catalyse hétérogène : il peut stabiliser les nanoparticules métalliques et, ainsi, leur permettre de conserver leur dispersion dans des conditions de réaction trop dures, mais il peut aussi parfois modifier leur activité/sélectivité.

Les oxydes métalliques, tels que Al_2O_3 , SiO_2 , MgO , ZrO_2 , TiO_2 , CeO_2 , ou encore des zéolithes, constituent la majorité des oxydes simples utilisés comme supports de phase active. Par ailleurs, il a été démontré que les défauts de surface tels que les lacunes d'oxygène peuvent servir de point d'ancrage aux particules métalliques. Cette liaison forte permettrait de stabiliser les nanoparticules et d'éviter l'agglomération par frittage à haute température^[256-260]. Dans la littérature, les lacunes d'oxygène peuvent être manipulées par un traitement au plasma^[261] ou par une réduction chimique^[262].

En plus de la stabilisation du catalyseur, le support peut modifier les propriétés catalytiques des atomes métalliques. Tauster *et al.* ont ainsi été les premiers à observer que la réduction à haute température (500 °C) de métaux du groupe 8 supportés sur du TiO_2 , menait à une suppression drastique de la chimisorption du dihydrogène sur les sites métalliques, alors que la microscopie électronique indiquait une dispersion élevée de la phase métallique. Les auteurs ont attribué cela à une interaction forte entre le métal et le support (SMSI = *strong metal support interaction*)^[263,264]. Ce comportement a été ultérieurement expliqué par un phénomène d'encapsulation des nanoparticules métalliques par une couche d'oxyde du support^[265-267], il a été néanmoins montré que cette encapsulation était réversible^[268].

Un autre effet du support communément admis est le transfert de charge entre le métal et le support. Ceci peut enrichir ou appauvrir en électrons les sites de surface des particules métalliques. Cet effet étant surtout perceptible pour des particules métalliques sub-nanométriques ou des atomes métalliques isolés, influencerait l'adsorption et la désorption des réactifs et des produits^[269,270]. Cette interaction peut donc conduire à des réactivités inattendues^[271].

Le dernier effet résultant de l'interaction support catalyseur que nous pouvons mentionner, est la synergie métal support. En effet, le support et le catalyseur peuvent fonctionner en synergie afin d'améliorer la sélectivité et la réactivité. C'est le cas, par exemple, de la polarisation des carbonyles par le support, facilitant l'hydrogénation des liaisons C=O devant les liaisons C=C^[272-275]. De plus des effets de transfert d'espèces actives,

telles que l'hydrogène et l'oxygène, entre la surface des particules métalliques et celle des supports ont été observés, jouant un rôle crucial dans cette synergie^[276–280] (Figure 24).

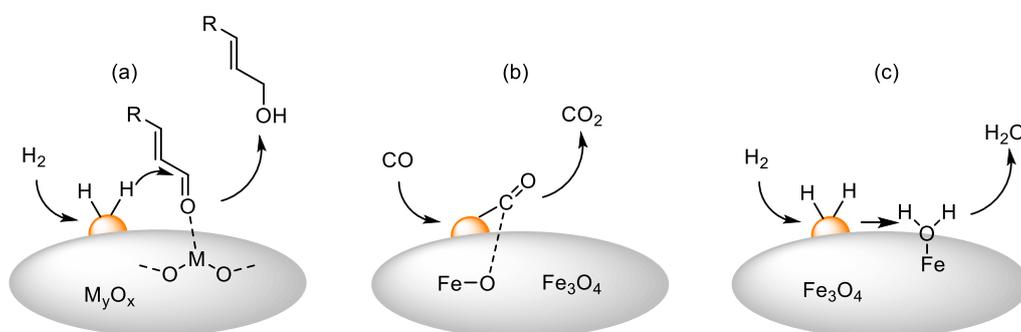


Figure 24 : Activation d'un carbonyle (a)^[272,273], transfert d'oxygènes (b)^[279,280], et transfert d'hydrogènes (c)^[278], sur une surface

2.2.2. Modification des supports d'oxydes pour l'immobilisation d'un site métallique isolé

2.2.2.1. Définition et introduction

Les catalyseurs de type « site métallique isolé » impliquent, comme leur nom l'indique, des sites actifs constitués d'un seul centre métallique, extrêmement instable, qui va parfois nécessiter l'ajout de substrats afin de les isoler et de les stabiliser sur la surface d'un support^[15] (Figure 26).

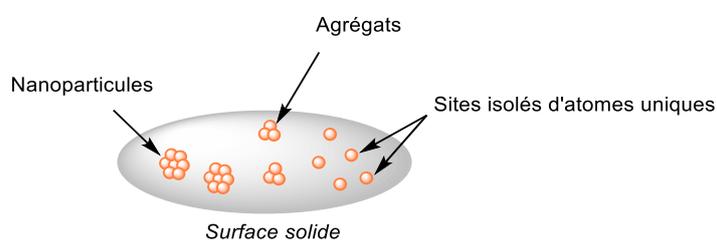


Figure 25 : Illustration des nanoparticules, d'agrégats, et des centres métallique isolés

Il s'agit donc d'un assemblage constitué du centre métallique et de ces ligands qui, contrairement aux nanocatalyseurs, auront une utilisation d'atome métallique qui sera de

100%. Le développement de tels catalyseurs est donc très désirable dans un souci d'économie d'atome et de diminution du coût de certains processus catalytiques, en particulier, ceux qui nécessitent l'utilisation de métaux nobles. Historiquement, la première immobilisation d'un tel catalyseur est attribuée à l'équipe de Thomas, qui en 1995 greffe un complexe de titane (IV) sur une silice mésoporeuse utilisé dans des réactions d'époxydations (Schéma 53)^[281].

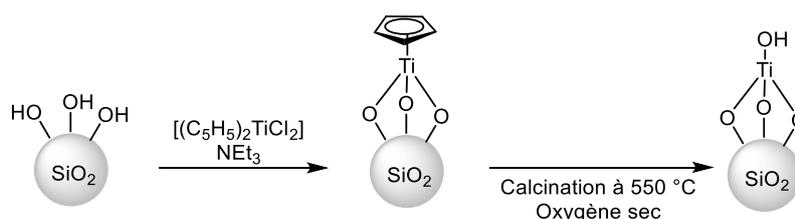


Schéma 53 : Synthèse d'un catalyseur de titane supporté sur silice mésoporeuse par l'équipe de Thomas^[281]

Dans le cas de métaux nobles supportés, même si des nanoparticules métalliques peuvent coexister avec des atomes métalliques isolés, et fortement associés à la surface du support, la réactivité remarquable de ces derniers a été mise en évidence en 2003 par l'équipe de Maria Flytzani-Stephanopoulos. Cette équipe a en effet constaté que des catalyseurs Au et Pt supportés sur cérine étaient capables de conserver leur activité catalytique dans la réaction de *water-gas-shift* ($\text{CO} + \text{H}_2\text{O} = \text{CO}_2 + \text{H}_2$) après l'élimination des nanoparticules métalliques par un traitement chimique de lixiviation par du cyanure. Ceci démontre que les espèces métalliques monomères sur le support étaient les véritables entités actives^[220].

Cette approche a attiré beaucoup d'attention ces dernières années et a été largement étudiée par de nombreuses équipes^[282–284] afin de former des catalyseurs hétérogènes « *single site* » sur différents types de supports, tels que SiO_2 ^[285], Al_2O_3 ^[286], CeO_2 ^[287], TiO_2 ^[288], zéolites^[289], ou encore des MOFs^[290–292], pour citer quelques exemples. En effet différents types d'interactions métal-support conduiront à des propriétés catalytiques diversifiées.

2.2.2.2. Synthèse des catalyseurs de type « ISAS »

Lors de la synthèse des catalyseurs dits ISAS, les atomes métalliques étant très mobiles auront tendance à s'agréger en nanoparticules au cours des processus de synthèse et des processus catalytiques. Par conséquent, la stabilité des sites actifs de ces catalyseurs est un défi important. Il est essentiel de s'assurer que les interactions entre le métal et le support soient, dans les conditions de synthèse et d'utilisation, plus fortes que la liaison métal-métal pour réussir la fabrication de ces catalyseurs^[283,284,293,294].

2.2.2.2.1. Méthodes de synthèse gaz-solide

Il existe principalement deux méthodes pour former un catalyseur de type ISAS par une approche gaz-solide. La première est la méthode « *Mass-Selected Soft-Landing* », qui consiste à déposer sur une surface des clusters homogènes d'ions issus d'un plasma métallique froid (40 K), généré grâce à un laser (Schéma 54). En 2001, l'équipe de Heiz a utilisé un laser pour produire des ions Pd_n ($1 \leq n \leq 30$, $n = 1$ pour ISAS). Les ions sont ensuite guidés dans un spectromètre de masse quadripolaire ce qui permet de sélectionner une taille spécifique de cluster et de les déposer sur un film de MgO ^[295].

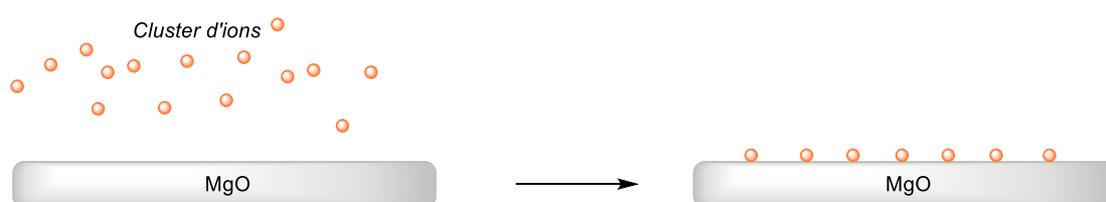


Schéma 54 : Dépôt d'un cluster de taille sélectionnée d'ions de palladium sur MgO

Le palladium est ancré sur les lacunes d'oxygène du support plutôt que sur les oxygènes de surface (sites de terrasses)^[296]. Il s'agit là d'une approche fiable pour synthétiser des catalyseurs de type ISAS, cependant, l'instrumentation coûteuse et peu accessible est un gros frein à sa démocratisation^[297].

La deuxième méthode, appelée dépôt de couches atomiques (ALD pour *Atomic Layer Deposition*), est de plus en plus utilisée pour la préparation de catalyseurs. L'ALD est basée sur la réaction irréversible entre des molécules en phase gazeuse et une surface, de manière à former une monocouche uniforme. En général, elle implique la réaction d'un précurseur métallique en phase vapeur avec des hydroxyles/oxydes terminaux de surface^[298–301]. Une monocouche est ensuite appliquée à la surface du substrat, et le processus peut être répété plusieurs fois afin d'arriver à une concentration plus élevée.

2.2.2.2.2. Méthodes à l'interface solide-solution

En ce qui concerne les méthodes utilisées pour synthétiser les catalyseurs ISAS en solution sur des supports oxyde/hydroxyde, on retrouve principalement l'imprégnation et la précipitation. La stratégie souvent employée avec ces approches consiste à baisser la charge catalytique (< 1 % massique) et à utiliser des supports de surface spécifique élevée, le plus souvent poreux afin d'isoler spatialement les atomes métalliques et éviter l'agrégation et la formation des nanoparticules lors de la réduction ou de la calcination^[218,302–304]. Néanmoins des stratégies permettant la formation des catalyseurs types ISAS avec des charges catalytiques plus élevées ont également été développées récemment et des densités surfaciques d'atomes isolés très élevées peuvent être atteintes (5-10 atomes par nm²)^[305].

D'une manière générale, la formation de sites isolés stables est basée sur l'augmentation des défauts de surface du support. En effet, ceci permet d'augmenter la densité de sites lacunaires et donc le nombre de points d'ancrage entre l'atome isolé et le support^[306]. Cette méthode a été appliquée pour la forte immobilisation d'atomes d'or isolés sur des nanofeuillets de TiO₂^[288]. Outre l'augmentation des défauts du support, la photo-irradiation à basse température est aussi une stratégie efficace. Liu *et al.* ont développé une méthode d'imprégnation couplée à la photochimie pour la préparation de catalyseurs Pd/TiO₂ (1,5 % massique)^[307]. Dans cette synthèse une feuille nanométrique de TiO₂ de deux atomes d'épaisseur a été choisie comme support, qui est imprégné d'une solution de H₂PtCl₄ en présence d'éthylène glycol, puis irradiée pendant 10 min à température ambiante (Schéma 55). Des calculs DFT et une étude mécanistique montrent que la modification de la surface avec l'éthylène glycol permet de stabiliser le palladium ; ceci confirme les données

expérimentales qui montrent que, sans ce dernier, des nanoparticules de palladium sont formées après calcination à 350 °C.

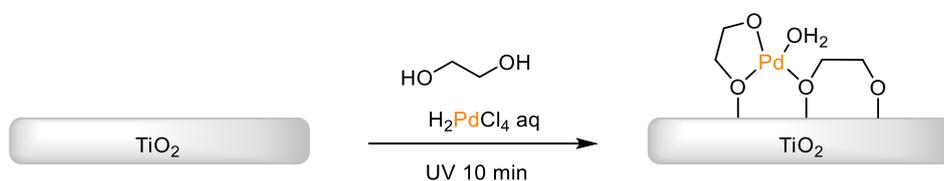


Schéma 55 : Immobilisation de palladium mono atomique sur une surface de TiO₂ par irradiation

D'autres méthodes photochimiques ont été développées à très basse température (-77 °C) afin de supprimer l'agrégation, ce qui a permis la synthèse de catalyseurs ISAS sur TiO₂ et ZnO^[308]. Des méthodes d'imprégnation sol-gel ont aussi été rapportées dans la littérature pour la synthèse de tels catalyseurs^[286].

2.2.2.2.3. Re-dispersion de nanoparticules

La dernière stratégie intéressante que nous allons mentionner dans cette partie consiste à partir de nanoparticules. Les sites isolés d'atomes uniques et les petits clusters ont tendance à s'agréger de manière naturelle en nanoparticules à haute température *via* des phénomènes de diffusion de surface des atomes. Cette tendance peut néanmoins être complètement inversée grâce à une approche mise en place pour fabriquer des catalyseurs ISAS à partir de nanoparticules^[309,310]. L'idée est de chauffer à très haute température des nanoparticules en présence d'une surface présentant des défauts (lacunes d'oxygène dans une cérine), les nanoparticules sont ainsi dégradées en espèces monomères qui sont capturées et stabilisées dans les sites d'ancrages du support en question. Mais l'utilisation d'un support présentant des défauts de surface n'est pas toujours nécessaire pour la conversion des nanoparticules en ISAS. Comme l'a montré l'équipe de Li, il était possible par un traitement thermique à haute température, de redisperser des nanoparticules de platine en atomes de platine isolés sur un support réductible de particules d'hématite (Fe₂O₃)^[311].

2.3. La silice comme support solide

2.3.1. Introduction

La silice est depuis longtemps un sujet de recherche populaire dans le domaine de la chimie des matériaux, parce que ses propriétés peuvent être modulées finement, tant du point de vue de la morphologie que de celui de la chimie de surface. Une grande variété de méthodes de fonctionnalisation de la silice mésoporeuse ainsi que de sa préparation ont été développées afin de répondre aux besoins et applications de la recherche^[201,214,312,313].

2.3.1.1. Préparation

Le dioxyde de silicium est un solide minéral de formule brute SiO_2 , constitué de tétraèdres $[\text{SiO}_4]$ liés par les sommets. Sa forme cristalline la plus courante est le quartz qui présente peu d'intérêt en catalyse du fait de sa surface spécifique faible. Les silices amorphes peuvent développer des surfaces spécifiques élevées. Ceci est particulièrement vrai pour les silices mésoporeuses organisées qui ajoutent, à leurs surfaces spécifiques élevées, des tailles de pores ajustables entre 2 et 50 nm^[312,314,315].

La synthèse d'une silice mésoporeuse organisée nécessite généralement un précurseur alcoxyde de silicium (par exemple le TEOS) qui sera hydrolysé et condensé en présence de micelles d'un tensioactif, tout en contrôlant le pH car les vitesses d'hydrolyse de l'alcoxyde de silicium et de condensation (formation des liaisons siloxanes) dépendent fortement du pH ; les interactions électrostatiques entre les précurseurs de silicates oligomères solvatés et les têtes cationiques des molécules de tensioactifs, combinées aux interactions hydrophobes entre les queues de tensioactifs non polaires, conduisent à la formation de solides mésostructurés. (Schéma 56). Des tensioactifs cationiques tels que le bromure de cetyltriméthylammonium (CTAB)^[316–318] (conduisant à des matériaux de type MCM-41) ou des tensioactifs non-ioniques tels que certains copolymères à blocs de type polyol (conduisant aux silices mésoporeuse de type SBA-15)^[319,320] sont communément utilisés afin de former les micelles.

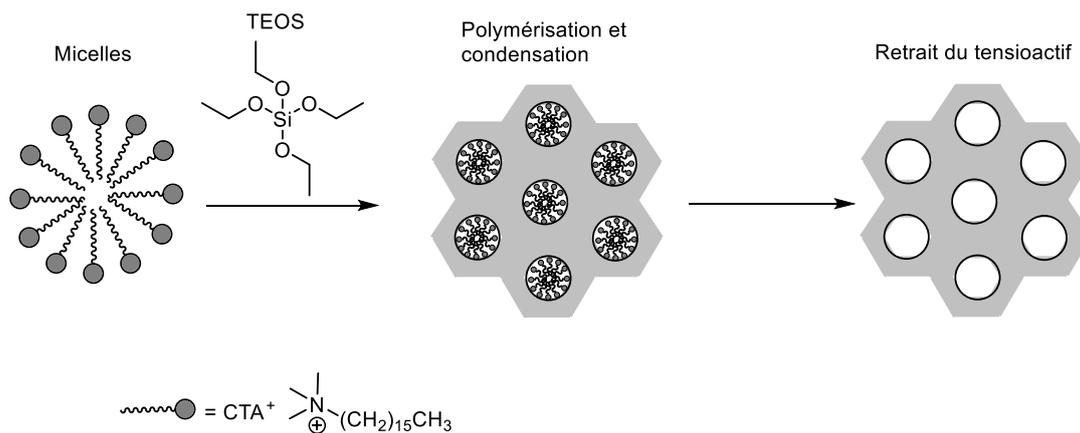


Schéma 56 : Formation d'une silice poreuse mésostructurée hexagonale 2D utilisant un template cationique de type CTA⁺X

Après condensation du TEOS, l'élimination du tensioactif donne la silice mésoporeuse. Plusieurs méthodes d'élimination des tensioactifs ont été rapportées dans la littérature^[313], par des méthodes physiques (telles que la calcination, l'extraction par fluide supercritique, le traitement à l'ozone, le traitement assisté par micro-ondes, le traitement assisté par ultrasons et la technologie plasma) et par des méthodes chimiques (telles que l'extraction par solvant, l'oxydation chimique et le traitement par liquide ionique).

Il existe commercialement des silices mésoporeuses non-organisées combinant des tailles de pores relativement bien contrôlées (2-15 nm) et des surfaces spécifiques élevées (jusque 800 m².g⁻¹). Cependant, compte tenu des caractéristiques décrites ci-dessus, les silices de types MCM-41^[321-323] et SBA-15^[324] sont, de loin, les systèmes les plus étudiés dans la littérature pour la fonctionnalisation. Beaucoup des références citées par la suite seront donc issues de travaux discutant de la fonctionnalisation de ces silices. Les approches développées dans ces références restent, généralement, applicables à des silices commerciales.

2.3.1.2. La chimie de surface

La surface de la silice est recouverte des ponts siloxanes Si-O-Si et des groupements silanols Si-OH. Ce sont ces derniers qui pourront être à l'origine d'interactions et/ou de

réactions chimiques (greffage ou échanges d'ions) entre les particules de silice et des composés possédant une fonction réactive vis-à-vis des silanols (Schéma 57).

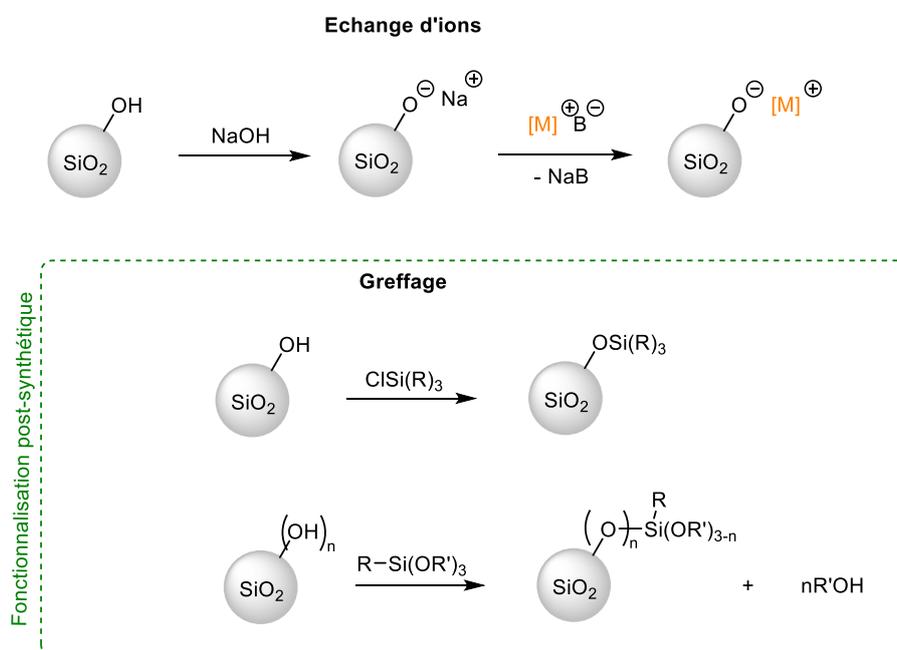


Schéma 57 : Méthodes de modification de la surface d'une silice mésoporeuse : échanges d'ion, greffage, et co-condensation

Il existe 3 types de groupements silanols de surface : les groupements isolés, vicinaux, et géminaux (Figure 19). La réactivité et l'adsorption à la surface peuvent se retrouver influencées selon le type de silanols impliqués^[325]. En spectroscopie RMN ²⁹Si, les différents atomes de silicium de la silice ou des organosilicates sont désignés par différentes terminologies (Q^n, T^m, D^p, M^q) décrivant l'environnement du noyau ²⁹Si : les unités Q sont celles pour lesquelles l'atome de silicium est lié à 4 oxygènes, tandis que, dans les unités T, le silicium n'est lié qu'à trois atomes d'oxygène (le 4^{ème} atome étant un atome de carbone), alors que, dans les unités D, le silicium est lié à deux oxygènes et deux carbones etc. La podalité est donnée par n, m, p et q , qui définit combien d'oxygènes sont impliqués dans les ponts Si-O-Si (les autres étant des oxygènes non pontants tels que des silanols ou alcoxydes)^[326,327].

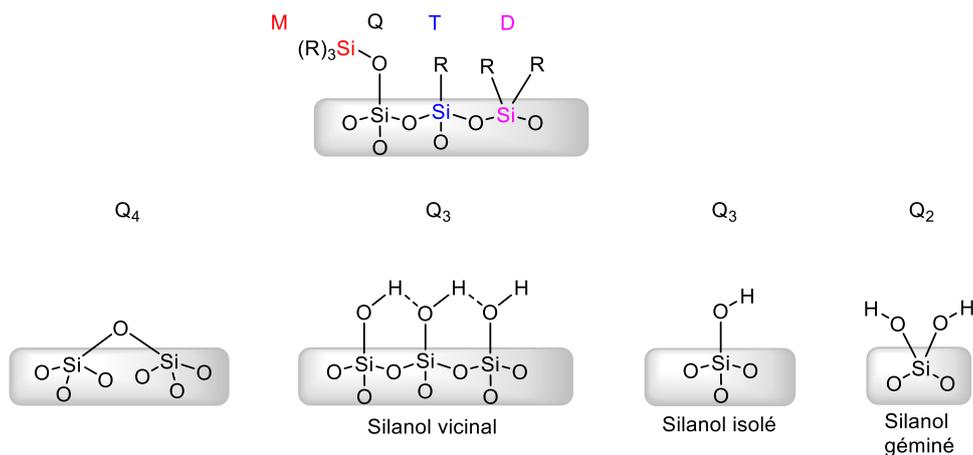


Figure 26 : Groupement silanol et silicium en surface de la silice

2.3.2. Modification de la surface de la silice

Les catalyseurs hétérogènes supportés sur silice peuvent être obtenus par modification directe de la silice non fonctionnalisée. Ainsi, les sites actifs métalliques peuvent être directement supportés sur la silice par des méthodes faciles et courantes telles que, l'imprégnation, les échanges d'ions, ou le dépôt-précipitation (ces approches ont été décrites en 2.1). Cependant, des méthodes plus sophistiquées ont été développées dans la littérature pour la formation de nanoparticules ainsi que de sites uniques d'atomes isolés (ISAS)^[15]. D'autre part, il existe également des méthodes de préparation de catalyseurs hétérogènes utilisant des silices pré-fonctionnalisées ; dans ce cas la silice est fonctionnalisée (par exemple pour doter sa surface d'une fonction ayant des propriétés de ligand) avant le processus d'ancrage du catalyseur métallique *via* ce ligand. La fonctionnalisation de la silice est généralement réalisée à l'aide d'agents chimiques tels que des organosilanes (Figure 27), soit par co-condensation (donc au moment de la synthèse de la silice), soit par fonctionnalisation post-synthèse, ce qui conduit au greffage de groupes fonctionnels sur la surface ou les parois des pores de la silice^[14,201,214,328]. La préparation d'organosilices mésoporeuses périodiques (PMO) est également une approche bien connue dans la littérature pour la préparation de catalyseurs hétérogènes à base de silice mésoporeuse fonctionnalisée^[197,328].

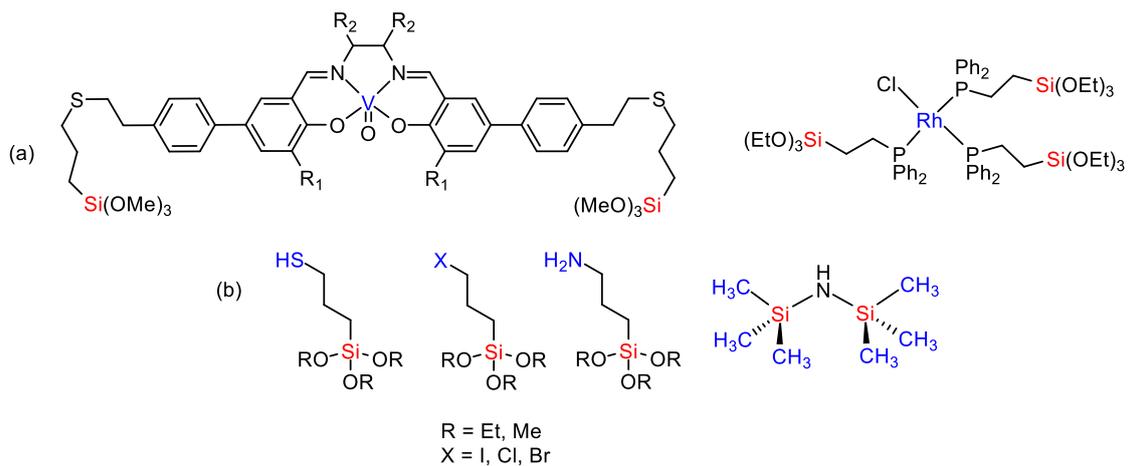


Figure 27 : Exemples d'organosilanes (b) et organosilanes contenant un métal de transition (a)

Ces approches donnent la possibilité de modifier la silice mésoporeuse afin d'incorporer des fractions actives sur les parois de la silice, à l'intérieur ou à l'extérieur des pores, ou encore dans la matrice de la silice. Les sites actifs métalliques ancrés en surface, dans le cas des catalyseurs métalliques, seront généralement préparés de deux manières (Schéma 58) :

- Par coordination ou complexation directe du groupement fonctionnel présent sur l'organosilane greffé, si ce dernier est assez réactif vis-à-vis du complexe métallique.
- Si cela n'est pas le cas une post-fonctionnalisation de la molécule organique est réalisée afin d'y ajouter le ligand pour la coordination. Une alternative consiste à greffer l'organosilane préalablement coordonné au complexe métallique.

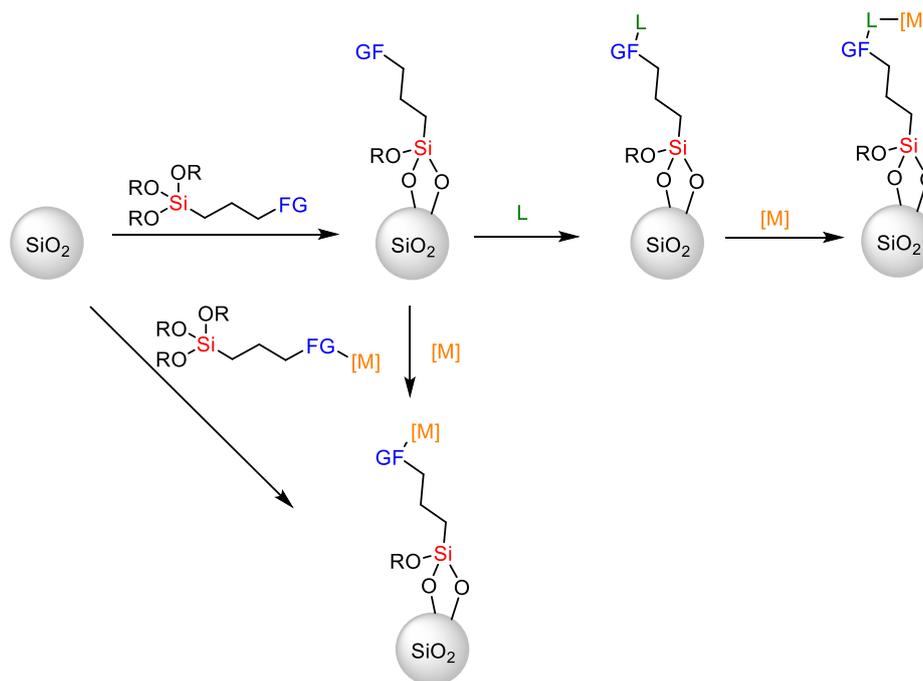


Schéma 58 : Introduction d'un complexe métallique sur une silice modifiée par une molécule organique

2.3.2.1. Fonctionnalisation post-synthèse (greffage)

La fonctionnalisation post-synthèse, ou greffage, désigne la modification ultérieure de la silice par réaction des silanols libres avec une espèce réactive^[14,328]. Ce processus s'effectue principalement par réaction avec des organosilanes de type R-Si(OR')₃ ou de façon plus rare avec des chlorosilanes (Cl_xSiR_{4-x}) (Schéma 59). Les silazanes tels que le HMDS, qui sont généralement utilisés pour recouvrir la silice avec des groupes triméthylsilyles, sont également présents. En principe, une variété de fonctions peut être obtenue à la surface de la silice selon le type d'organosilane utilisé. Cette méthode de modification présente l'avantage de conserver la mésostructure de la silice de départ, cependant une réduction importante de la porosité du matériau peut être observée. En effet, l'accès aux pores de la silice à d'autres espèces peut être drastiquement réduit en fonction de la taille de l'organosilane greffé et de la dimension initiale des pores de la silice. Par ailleurs, la distribution des fonctions sur la surface de la silice n'est pas toujours parfaitement homogène avec cette méthode. De plus, les fonctions greffées sont plus sensibles à l'hydrolyse, en effet, si à l'intérieur des pores (selon leur rayon de courbure) le greffage tripodale (T₃) est possible, il est très difficile de lier trois silanols de surface voisins

suffisamment proche au même silane sur des surfaces plus planes, en raison des contraintes stériques. Par conséquent, l'ancrage mono et bi-podal des groupes fonctionnels semblent plus réaliste, ce qui peut mener à la lixiviation du greffon.

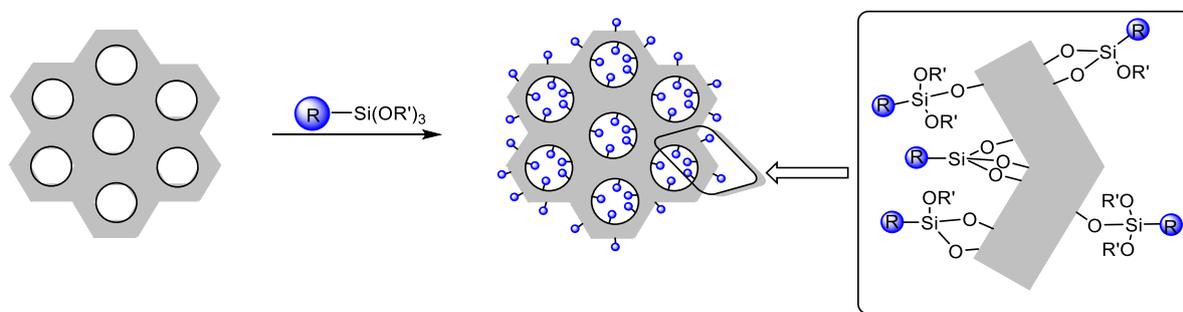


Schéma 59 : Modification de la silice par greffage avec un organosilane de type $RSi-(OR')_3$

2.3.2.2. Synthèse directe par co-condensation

La synthèse par co-condensation, contrairement à la post-fonctionnalisation, permet d'incorporer l'organosilane lors de la préparation de la silice mésoporeuse (synthèse one-pot). La silice mésostructurée peut être préparée par co-condensation de tétraalkoxysilanes avec des trialkoxyorganosilanes terminaux en présence de tensioactifs, ce qui conduit à des matériaux dont les résidus organiques sont ancrés de manière tripodale à la silice mésoporeuse (Schéma 60)^[14,328]. Avec cette approche, la fonctionnalité est un composant de la matrice de silice, par conséquent, en général, la distribution des fonctionnalités est plus homogène et les pores sont un peu moins obstrués. Cependant, le degré d'organisation à l'échelle mésoscopique des produits diminue avec l'augmentation de la concentration d'organosilane dans le mélange réactionnel, ce qui peut éventuellement conduire à des produits totalement désordonnés. De plus, des problèmes liés à l'homocondensation peuvent être rencontrés avec cette approche, qui ne garantit pas toujours l'homogénéité de la distribution des fonctionnalités. Enfin, la présence du greffon organique à ce stade impose que l'élimination du tensioactif soit faite par des méthodes douces (extraction par solvant, échange ionique) si la fonctionnalité introduite est sensible.

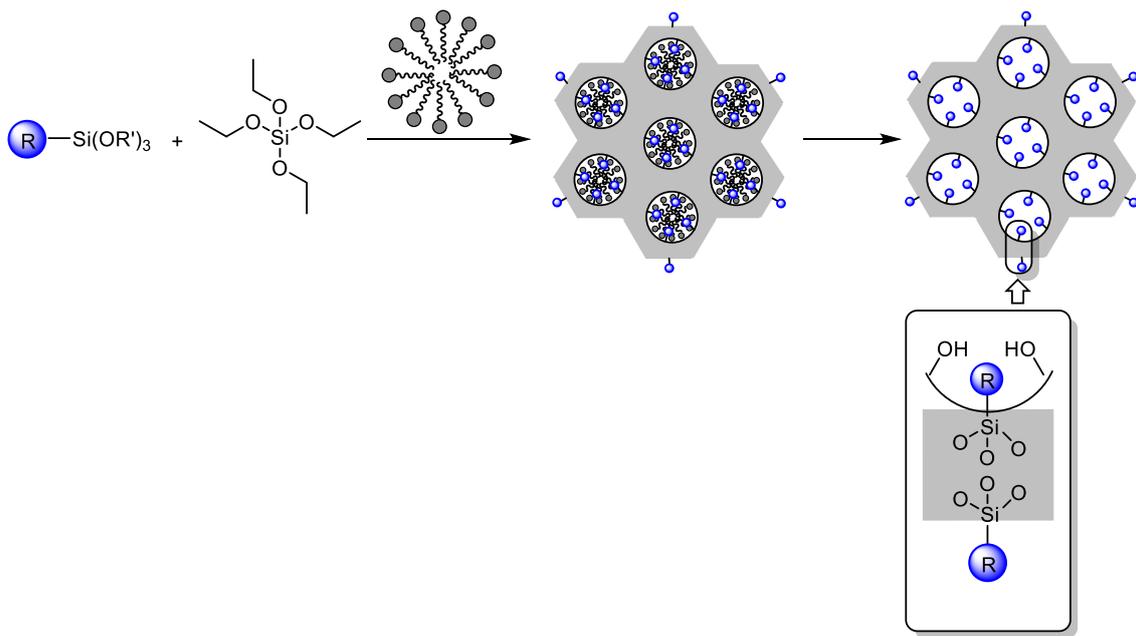


Schéma 60 : Préparation de la silice mésoporeuse par co-condensation avec du TEOS et le $R-Si(OR')_3$

2.3.2.3. Préparation d'organosilices mésoporeuses périodiques (PMO)

Le concept de cette approche a été proposé en 1999^[329–331]. Les PMO sont préparées à partir d'un organosilane de type $(R'O)_3Si-R-Si(OR')$ en présence d'un tensioactif. Les unités organiques sont incorporées dans la structure du réseau tridimensionnel de la matrice de silice par deux liaisons covalentes et sont donc distribuées de manière totalement homogène. Ces matériaux peuvent avoir de grandes surfaces spécifique ($>1000 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$) ainsi qu'une grande stabilité thermique. Les matériaux PMO sont considérés comme très prometteurs dans le domaine de la catalyse (Schéma 61)^[14,197,328].

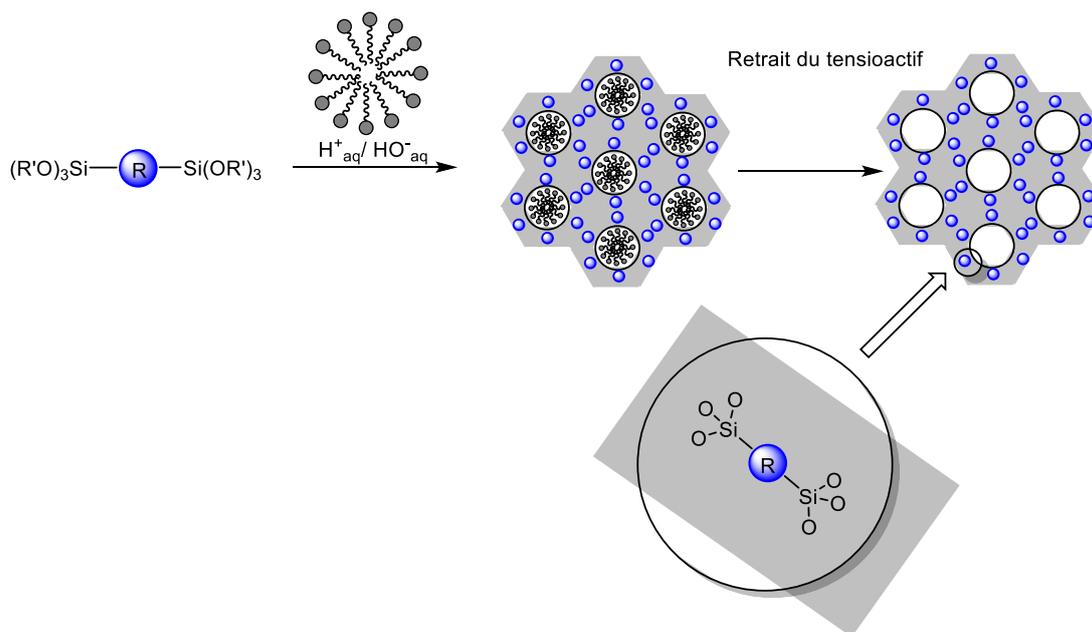


Schéma 61 : Préparation d'organosilice mésoporeuse périodique avec un organosilane de type $(R'O)_3Si-R-Si(OR')_3$

2.3.2.4. Isoler les sites réactifs pendant le greffage

Lors de la modification de la surface de la silice, notamment avec les métaux de transition pour la préparation d'un catalyseur hétérogène, l'obtention de sites réactifs isolés est très souhaitable pour éviter l'agrégation de l'espèce active^[214]. La façon la plus simple et directe d'aboutir à ce résultat (et celle la plus couramment utilisée dans la littérature) est par dilution. Cependant, avec cette approche, de faibles quantités de la fonction ciblée sont incorporées.

Le choix du solvant peut également jouer un rôle dans le degré d'agglomération de certains greffons : ainsi, l'équipe d'Asefa remarque que, lors du greffage d'une amine sur une silice MCM-41, l'utilisation d'un solvant polaire-protique comme l'éthanol ou l'isopropanol génère des sites basiques isolés, alors que l'utilisation d'un solvant non polaire comme le toluène conduit à des sites basiques très rapprochés^[332-334]. En effet, au cours de la réaction de greffage dans l'éthanol, des groupes éthoxy sont formés à la surface de la silice par réaction de l'éthanol avec les silanols de surface (Schéma 62), empêchant le greffage de fonctions amines supplémentaires à proximité. Par conséquent, le matériau préparé dans l'éthanol contient, par rapport au matériau préparé dans le toluène, une quantité plus faible de fonctions basiques, mais ces dernières sont mieux dispersées. Salmio

and Brühwiler ont observé des effets de solvant similaires et ont suggéré qu'un solvant polaire comme le THF génère une distribution plus uniforme des fonctions en augmentant leur mobilité. Cependant, ces effets de solvant sont moins prononcés dans le cas de silanes à faible interactions intermoléculaires^[215,335].

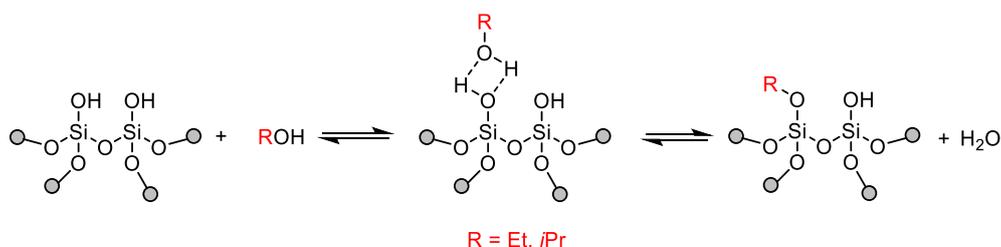


Schéma 62 : Inhibition de certains sites réactifs par un solvant protique polaire tel que l'éthanol

Une autre stratégie pour obtenir des sites relativement isolés consiste à utiliser un mélange du silane cible dilué avec un silane "espaceur" comme un silane porteur d'un groupement alkyle inerte. Hicks et ses collaborateurs ont post-fonctionnalisé une silice SBA-15 avec le 3-aminopropyltriméthoxysilane en présence de méthyltriméthoxysilane par co-condensation sur la surface de la silice sous la forme d'un mélange de silanes^[336] (Schéma 63).

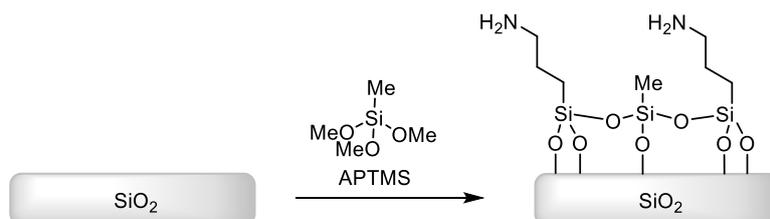


Schéma 63 : Formation de sites isolés par co-condensation avec un méthyl siloxane

Une autre stratégie très utilisée dans la littérature consiste à diminuer la quantité de sites réactifs (c'est-à-dire de groupements silanols) sur le solide par un traitement thermique (700 °C sous vide)^[337]. En effet, lors de traitements thermiques à haute température, les silanols (et plus particulièrement les silanols vicinaux), vont se condenser pour former un pont siloxane et libérer une molécule d'eau (réaction de déshydroxylation : $\text{Si-OH} + \text{Si-OH} \rightarrow \text{Si-O-Si} + \text{H}_2\text{O}$). Le traitement thermique permet non seulement de diminuer globalement la

densité de silanols de surface mais aussi d'augmenter la proportion de silanols isolés par rapport aux silanols vicinaux. Il est à noter que, pour une silice, un traitement à 700 °C n'a qu'un effet modéré sur la surface spécifique. Cette technique a été largement appliquée à la conception de catalyseurs organométalliques hétérogènes à site unique sur de la silice non poreuse et elle est souvent appelée chimie organométallique de surface (SOMC)^[338]. Cette approche a été utilisée par Copéret et Basset dans le développement de sites métalliques isolés^[337,339].

Une stratégie élégante qui permet un bon contrôle de la distance des fonctionnalités introduites sur la silice est appelée « l'impression moléculaire » (*Molecular Imprinting*). Cette stratégie, très utilisée dans le domaine des polymères réticulés^[340,341], a été étendue pour la première fois à une utilisation sur la silice par Wulff^[342,343]. Il a démontré qu'il était possible de greffer deux groupes amine à une distance spécifique en les reliant par un espaceur qui est retiré après le greffage par hydrolyse dans des conditions douces (Figure 28). Même si cette stratégie permet de facilement contrôler la distance entre les fonctions greffées, contrairement à celles mentionnées précédemment, le contrôle se fait cependant à courte distance. Elle a ensuite été utilisée pour la catalyse^[344,345], et pour la création de sites métalliques isolés sur la silice^[346].

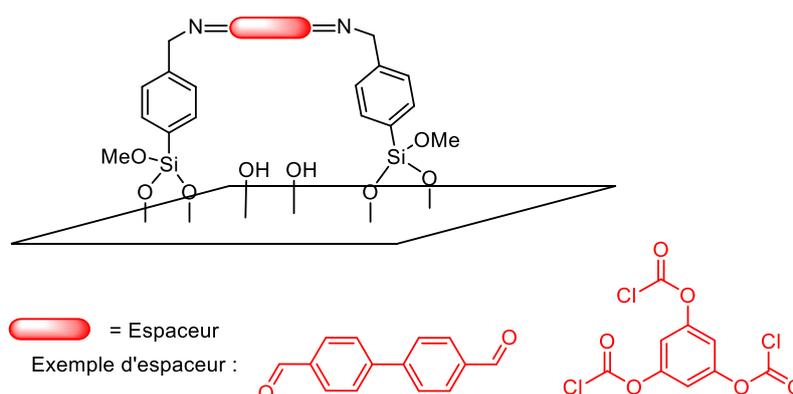


Figure 28 : Greffage de l'amine benzylique sur la surface d'une silice par "impression moléculaire"

Une autre approche originale pour contrôler l'espacement des fonctions greffées est la méthode dite de protection/déprotection, développée par Jones et McKittrick. Cette méthode consiste à greffer une amine protégée par un groupement encombrant sous forme

d'imine^[347] (Schéma 64). Les amines protégées sont espacées de façon homogène en raison des interactions stériques entre les groupements protecteurs. Ces derniers limitent les interactions intermoléculaires.

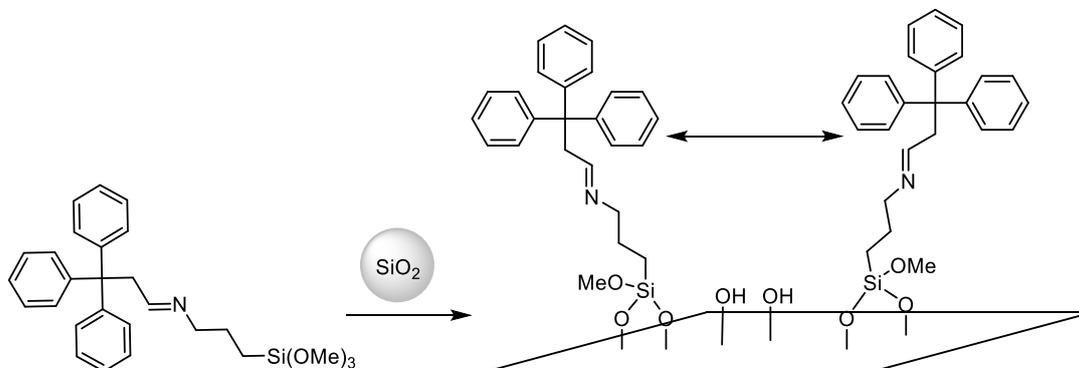


Schéma 64 : Contrôle de l'espacement à courte distance par le moyen de groupement encombrant

La dernière approche pour greffer de manière homogène que nous allons aborder dans cette section est le "*molecular stencil patterning*" (MSP)^[348]. Il s'agit d'une stratégie qui va se servir du tensioactif en tant qu'agent masquant. En effet, dans les matériaux de type MCM-41, avant l'étape d'élimination du surfactant, certaines fonctions SiO^- interagissent avec la tête cationique du tensioactif, et les silanols libres peuvent être fonctionnalisés avec du TMS par exemple. Le tensioactif peut alors être retiré pour libérer les silanols restants et les fonctionnaliser selon un schéma bien défini (Schéma 65).

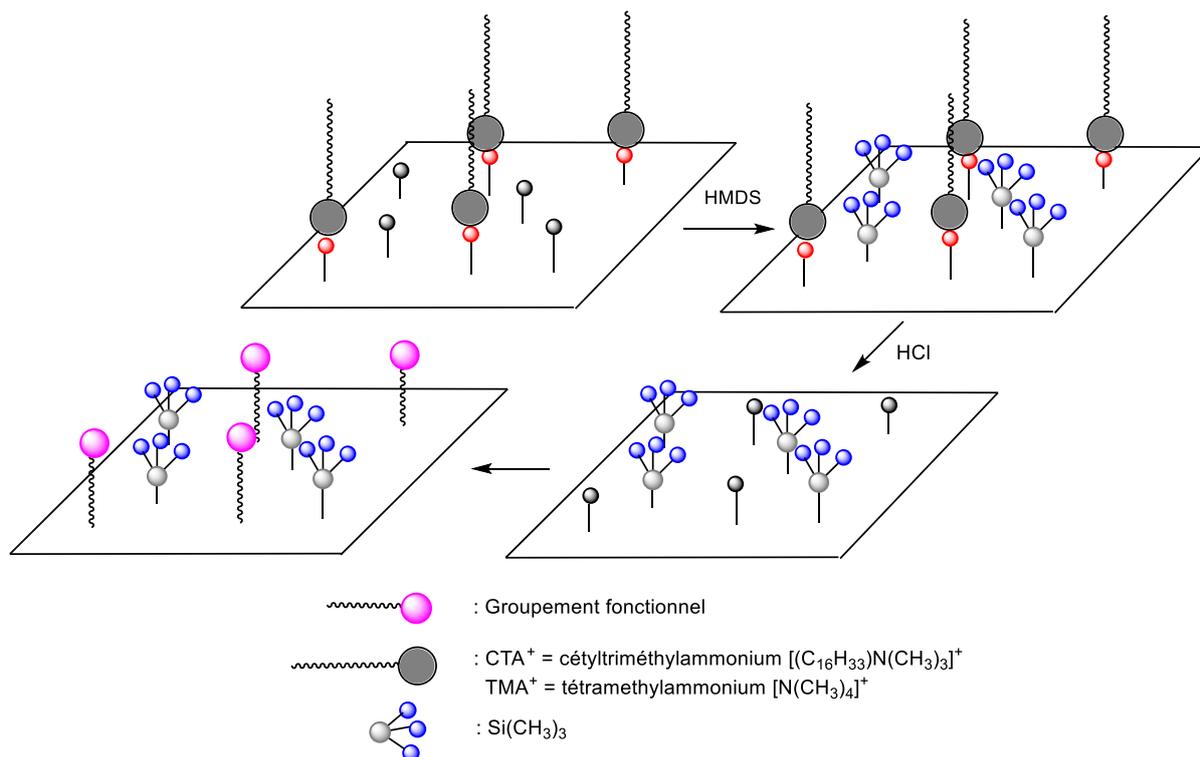


Schéma 65 : Fonctionnalisation de la surface de la silice de manière homogène grâce à une approche dites "molecular stencil patterning"

2.3.2.5. Les organosilanes

Un large panel de groupements fonctionnels peut être introduits sur la silice grâce aux organosilanes, et parmi ces derniers les groupes fonctionnels aminés sont les plus représentés et jouent un rôle clé dans l'augmentation de la basicité de la silice. Pour le greffage des groupes aminés, le 3-aminopropyltriéthoxysilane (APTES) et le 3-aminopropyltriméthoxysilane (APTMS) sont fréquemment utilisés (Figure 29). Les groupements aminés présentent un grand intérêt par rapport aux autres groupements fonctionnels, car il s'agit d'une fonction qui est à la fois basique et/ou nucléophile ainsi que coordinante. De plus, ils peuvent facilement être engagés dans diverses transformations afin d'introduire ultérieurement de nouvelles fonctionnalités. L'introduction de la fonction amine sur la silice permet notamment d'avoir accès à certaines bases de Schiff, qui sont des fonctions très attractives grâce à leurs capacité à stabiliser certains complexes métalliques^[349–352]. Ces dernières ont récemment été beaucoup employées en catalyse enzymatique^[353–355].

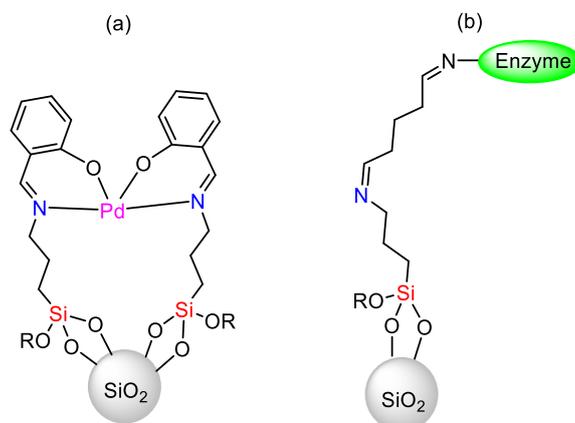


Figure 29 : Immobilisation de palladium (a) et d'enzyme (b) grâce à une base de Schiff sur silice obtenue à partir d'une fonction amine

Outre les organosilanes aminés, il existe également des organosilanes halogénés qui sont généralement préparés à partir d'organosilanes à base de chloroalkyle (3-chloropropyltriéthoxysilane (CPTES) ou 3-chloropropyltriméthoxysilane (CPTMS)). En plus d'être couramment impliqués dans la N-alkylation/O-alkylation, les organosilanes halogénés participent également à la formation de liquides ioniques^[356], de sels d'ammonium quaternaire^[357] et de ligands carbène N-hétérocyclique^[358,359]. Quant à la préparation des silices souffrées, elle se fait généralement par la condensation d'organosilanes (mercaptosilanes) et de silice. Le 3-mercaptopropyltriméthoxysilane (MPTMS) est le mercaptosilane le plus utilisé.

La post-modification des organosilanes greffés permet d'élargir le type de fonctions de surface des silices et ainsi d'accéder à des ligands ayant les spécificités nécessaires pour répondre à un besoin précis. Récemment (en 2021), l'équipe de Pouget a modifié une silice à fonction amine en y ancrant un complexe d'or (I) par couplage peptidique entre le complexe d'or **20** ayant un groupement acide carboxylique et la silice aminée, en présence de chloroformate d'éthyle et de triéthylamine dans l'acétone sec à 0-20 °C (Schéma 66)^[360]. Le matériau Au@SiO₂ est obtenu avec des sites uniques d'atomes isolés. Le catalyseur est ensuite utilisé dans des réactions de cycloaddition, et des agrégats d'or sont observés par TEM après le 4^{ème} recyclage du catalyseur. L'équipe a fait le choix de greffer le complexe d'or

20 pour éviter des soucis d'oxydation du ligand phosphine lors de la complexation du ligand non complexé.

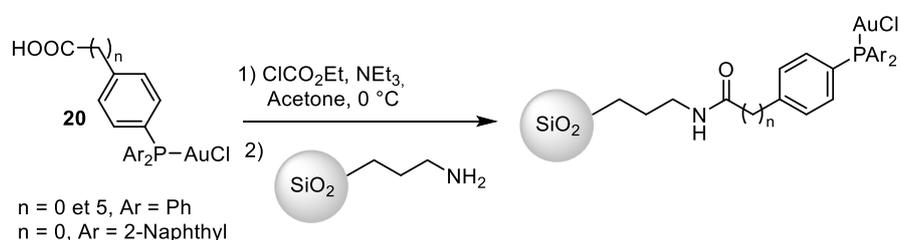


Schéma 66 : Ancre d'un catalyseur d'or (I) sur une silice modifiée avec une fonction amine

La protection de ligand phosphine par complexation est une approche couramment utilisée dans la littérature. L'équipe de Dufaud a immobilisé par greffage directe, trois complexes de palladium portant des groupements siloxane sur une silice SBA-15 dans le toluène à $70\text{ }^\circ\text{C}$ (Schéma 67)^[361].

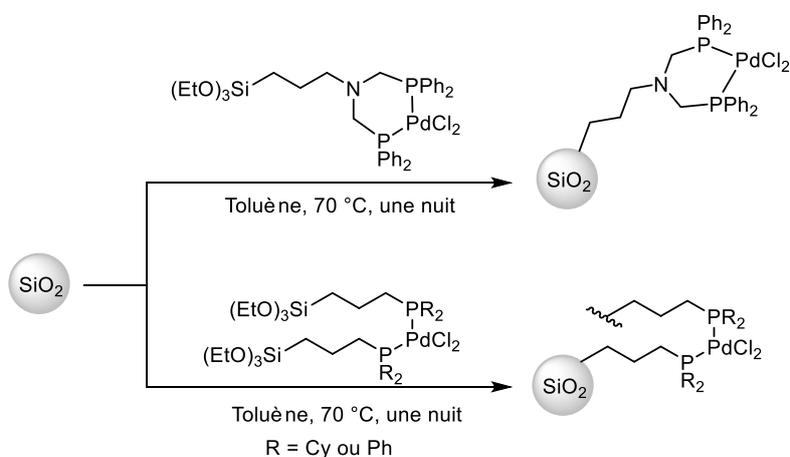


Schéma 67 : Greffage de complexes de palladium sur la surface d'une silice SBA-15

Néanmoins le complexe doit être suffisamment stable dans les conditions de réaction employées, auquel cas les conditions doivent être adaptées à la stabilité des précurseurs utilisés. L'équipe de Corma a réussi à complètement minimiser l'oxydation de la phosphine lors de l'ancre du SPhos sur une silice. La silice a été préalablement modifiée avec une fonction thioéther puis triméthylsilylée avant l'immobilisation du SPhos à température

ambiante (Schéma 68)^[362]. La passivation de la silice avant l'ancrage de la phosphine rend la silice plus hydrophobe et évite les interactions entre la phosphine et les silanols de surface.

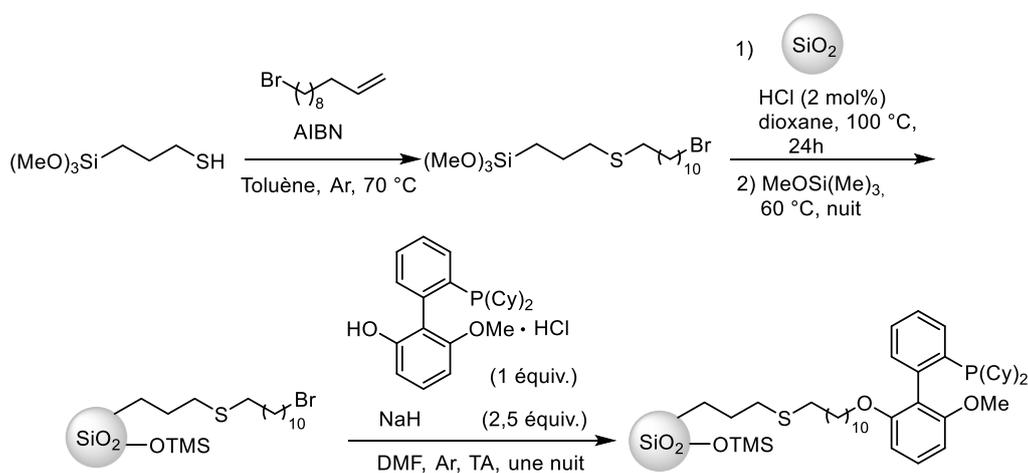


Schéma 68 : Immobilisation de 2-dicyclohexylphosphino-2'-hydroxy-6'-méthoxybiphényl (sPhos) protoné sur silice

En plus de la fonctionnalisation avec des complexes de phosphine, on retrouve également la formation de ligands NHC^[363]. Par exemple, Sharma *et al.* ont utilisé le chlorure de chloroactétyle pour former par substitution nucléophile une amide grâce à l'amine d'une coquille de silice recouvrant des nanoparticules de magnétite (Fe₃O₄). L'amide formé est utilisé pour la synthèse d'un carbène N-hétérocyclique (Schéma 69).

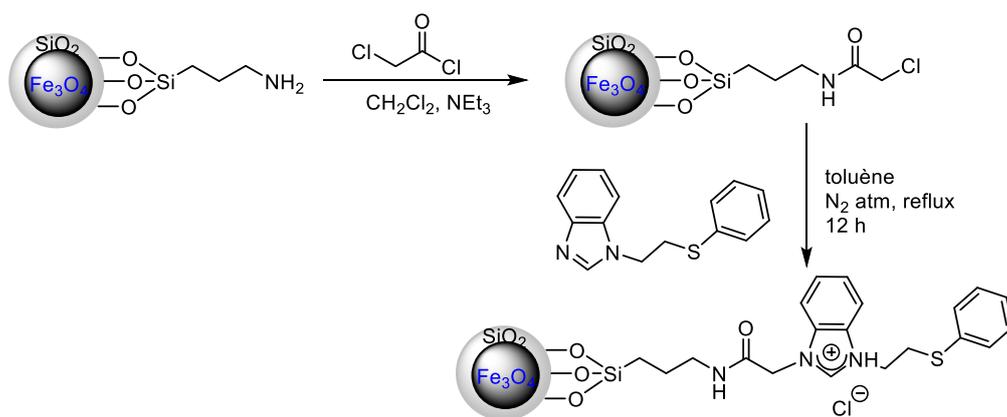


Schéma 69 : Immobilisation d'un ligand NHC sur une silice recouvrant des nanoparticules de magnétite

Comme nous venons de le voir, le domaine de la modification des matériaux a connu des avancées majeures au cours des deux dernières décennies. Plus particulièrement, différentes approches ont été développées pour répondre aux besoins de la catalyse organométallique, à savoir une bonne accessibilité et efficacité du centre catalytique et la limitation au maximum de la lixiviation par l'introduction de différents types de fonctions coordinantes assurant une bonne immobilisation du métal sur un support solide. Compte tenu de la nature des complexes métalliques que nous avons souhaité hétérogénéiser, complexes de palladium ou de ruthénium, sur la base de cette étude bibliographique, nous avons imaginé adopter la stratégie d'immobilisation sur le support d'un lieu et d'un ligand pouvant coordonner notre complexe, *via* une méthode de greffage ou d'ancrage.

3. Immobilisation de ligands phosphine sur silice mésoporeuse et complexation des catalyseurs de ruthénium et de palladium

Dans cette partie nous allons explorer la fonctionnalisation d'une silice mésoporeuse pour des applications en catalyse hétérogène pour la fonctionnalisation de dérivés du furfural par activation C–H. Pour ce faire, deux stratégies ont été envisagées, la première est la modification du support silice avec un silane porteur d'une molécule coordinante de type phosphine qui permettra par la suite d'ancrer le complexe métallique par « imprégnation humide ». La seconde stratégie consiste greffer directement le catalyseur coordonné à un ligand organosilane (Schéma 70).

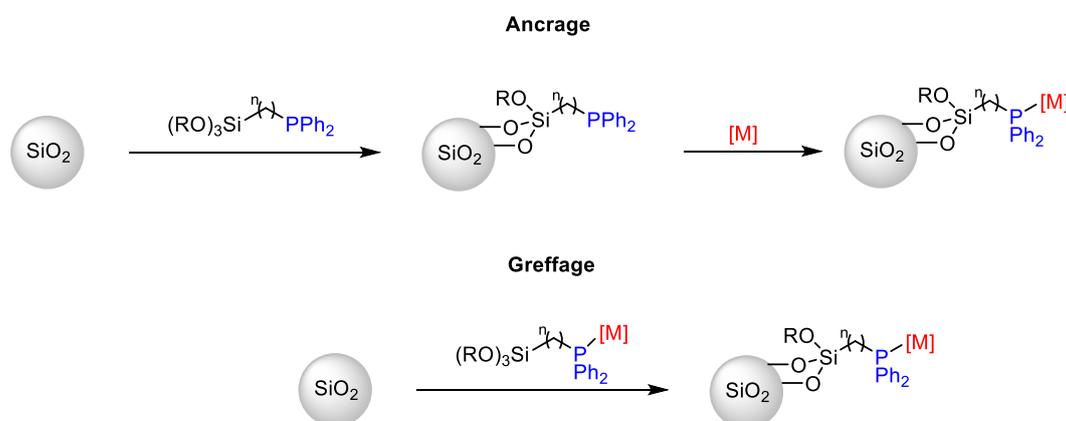


Schéma 70 : Deux approches post-synthétiques pour l'immobilisation d'un centre métallique sur la silice. Par l'ancrage du complexe métallique sur une silice greffée ou bien greffage directe du complexe

3.1. Greffage par condensation d'alkylphosphine siloxanes à reflux dans le toluène (greffage)

3.1.1. Greffage de la diphényl(2-(triéthoxysilyl)éthyl)phosphine sur silice mésoporeuse

Dans un premier temps, la diphényl(2-(triéthoxysilyl)éthyl)phosphine a été sélectionnée comme ligand à immobiliser sur la silice. Nos premières tentatives de greffage de cette dernière ont été réalisées par condensation dans le toluène à reflux. Pour cela, la diphényl(2-(triéthoxysilyl)éthyl)phosphine (0,39 mmol) est agitée au reflux dans le toluène sous argon en présence d'un gramme d'une silice mésoporeuse commerciale SPS100-5 ($S_{spé} = 321 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$, taille des particules = 5 μm , $d_p = 107 \text{ \AA}$) pendant 24 h (réaction 1, Schéma 71). Cette silice est sélectionnée pour la petite taille des particules en vue des analyses par microscopie électronique en transmission (TEM). Après greffage et filtration, 0,14 mmol de diphényl(2-(triéthoxysilyl)éthyl)phosphine (partiellement oxydée) ont été récupérés, cependant le matériau attendu **SG1** n'a pas été observé. Ce qui semble être un produit d'oxydation de la phosphine est obtenu (déplacement chimique RMN ^{31}P $\delta = 41 \text{ ppm}$). À titre de comparaison, l'analyse RMN ^{31}P de la phosphine non supportée est à -8,95 ppm. Pour confirmer cette observation et écarter le doute d'une éventuelle influence de la silice sur le déplacement chimique en RMN du phosphore de **SG1**, l'oxyde de diphényl(2-(triéthoxysilyl)éthyl)phosphine est immobilisé sur la même silice (réaction 2) pour donner le **SG2** (déplacement chimique RMN ^{31}P $\delta = 41 \text{ ppm}$). Ce résultat confirme l'obtention du produit **SG2** dans les deux conditions. En effet, l'oxydation du ligand phosphine dans de telles conditions a déjà été décrit dans la littérature^[360].

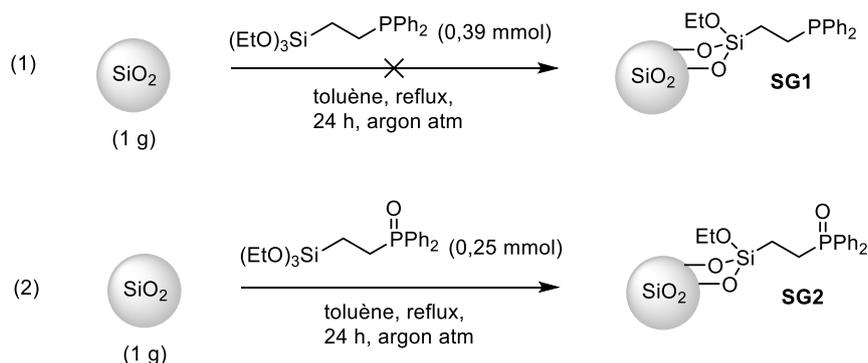


Schéma 71 : Greffage de la diphényl(2-(triéthoxysilyl)éthyl)phosphine donnant le même produit oxydé **SG2** au lieu de **SG1** (réaction 1) et greffage de l'oxyde de diphényl(2-(triéthoxysilyl)éthyl)phosphine (réaction 2) sur la silice SPS 100-5

3.1.2. Greffage du ligand phosphine pré-complexé avec du $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ sur silice mésoporeuse

Afin de contourner ce problème d'oxydation, l'une des solutions proposées a été de greffer une phosphine complexée pour éviter son oxydation. Le complexe **Comp5** $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{10}(\text{PPh}_2(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{OEt})_3)_2]$ a été sélectionné pour être greffé sur la même silice qu'utilisée précédemment. Cette dernière a donc été initialement dispersée dans le toluène sous argon, le **Comp5** a été introduit par la suite dans le milieu et le mélange a été agité à température ambiante pendant 30 minutes avant d'être chauffé à 70°C pendant 24 h^[361]. La température de greffage a été abaissée par rapport au protocole précédent afin d'éviter la dégradation du complexe observé lors du greffage à reflux dans le toluène. Après réaction et lavage du solide avec du CH_2Cl_2 , 0,015 mmol du complexe **Comp5** est récupéré dans les eaux mères (0,045 mmol immobilisé sur 1 g de silice soit 0,042 mmol $[\text{Ru}_3]$ /g de matériau).

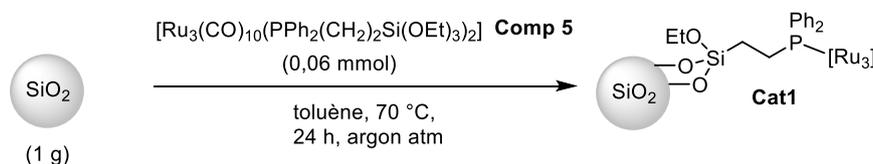


Schéma 72 : Greffage de **Comp5** sur silice à 70°C

Le solide rouge-orangé **Cat1** obtenu affiche un massif en RMN du solide MAS^o ^{31}P centré vers 43 ppm. L'analyse RMN du liquide ^{31}P du catalyseur récupéré dans les eaux mères

affiche deux massifs à 33 et 31 ppm correspondant au **Comp5** trimère caractérisé. Le singulet à 33 ppm également détecté a été attribué à un produit mononucléaire issue de la dégradation du **Comp5** sur silice (Figure 30). Il est difficile d'expliquer cette différence dans le déplacement chimique du complexe immobilisé et non immobilisé, il est tout à fait probable d'avoir différents types d'espèces (P=O et P-Ru) dans le spectre du **Cat1**.

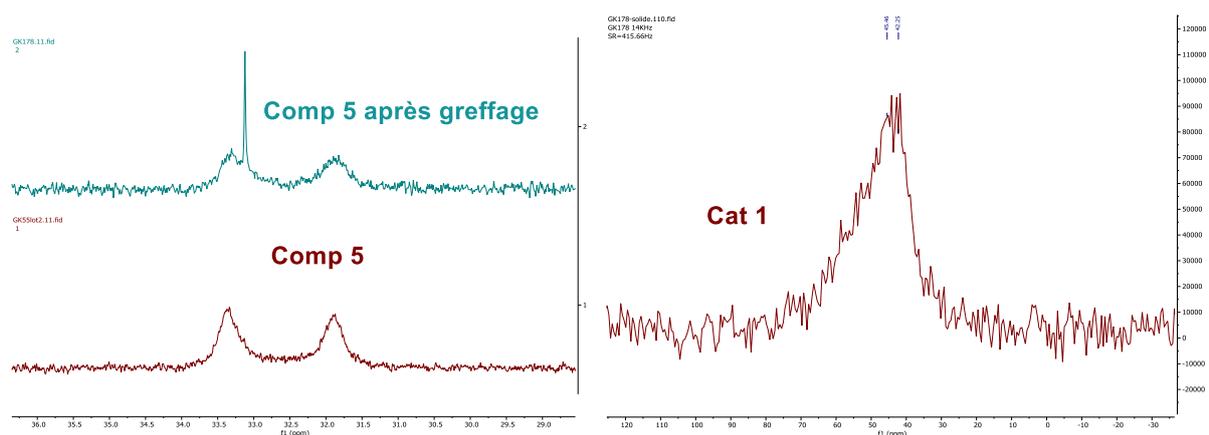


Figure 30 : Analyse RMN du phosphore 31 des complexes **Comp5** avant et après réaction de greffage (gauche, RMN liquide), et du catalyseur **Cat1** (droite, RMN MAS)

3.2. Immobilisation du 4-(diphénylphosphanyl)-N-propylbenzamide sur silice mésoporeuse pré-fonctionnalisée aminopropyle

3.2.1. Post-fonctionnalisation avec l'acide 4-(diphénylphosphino)benzoïque

Une alternative que nous avons explorée pour éviter l'oxydation de la phosphine sur la silice a été d'introduire la fonction à basse température. Pour se faire, en s'inspirant des travaux de l'équipe de Pouget^[360], un couplage de type peptidique est réalisé entre l'acide 4-(diphénylphosphino)-benzoïque et une silice commerciale fonctionnalisée par une amine, la SMB 100-15 grade NH₂ ($S_{spé} = 281 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$, taille des particules = 15 μm , $d_p = 117 \text{ \AA}$), en présence de chloroformiate d'éthyle et de triéthylamine dans l'acétone sec à température ambiante pendant 18 h.

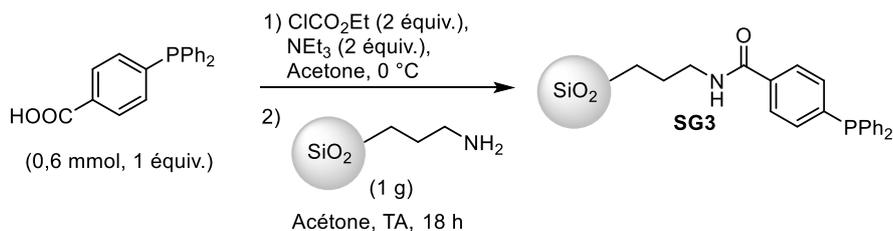


Schéma 73 : Post-fonctionnalisation d'une silice amine SMB grade NH₂ avec l'acide 4-(diphénylphosphino) benzoïque

Le solide **SG3** est obtenu et l'analyse RMN du phosphore indique la formation du produit désiré avec un pic à -4,2 ppm. Nous observons tout de même un autre pic à 31,6 ppm attribué à un produit d'oxydation du phosphore, mais qui apparaît avec une intensité nettement plus faible que le pic à -4,2 ppm (entre 1 et 8 % par RMN du phosphore, selon les échantillons). Le phénomène d'oxydation semble donc, sur la base de l'analyse RMN très limité pour cet échantillon. La déconvolution du spectre XPS de ce solide **SG3** confirme la présence de deux espèces de phosphore avec les énergies de liaison des orbitales 2p données à respectivement 129,24 et 131,23 eV pour le phosphore non oxydé et oxydé respectivement (Figure 31). Le pic à 129,24eV est attribué au phosphore non oxydé car, dans la littérature, on retrouve PPh₃ à 131,0 eV +/- 0,4 eV, et POPh₃ à 132,6 eV +/- 0,4 eV^[364]. De manière surprenante, le ratio entre le phosphore oxydé et non oxydé en XPS est de 4/6, soit une valeur nettement plus élevée que celle déterminée sur la base de la RMN MAS du phosphore 31. Cela peut être dû au rapport signal sur bruit en XPS qui est très bas qui rendrait la quantification entre ces 2 espèces difficile. Par ailleurs, il faut également garder à l'esprit que l'XPS est une technique de surface ; il est donc possible que cette différence entre la proportion de phosphore oxydé par RMN ³¹P MAS et par XPS traduise une oxydation se produisant préférentiellement en surface

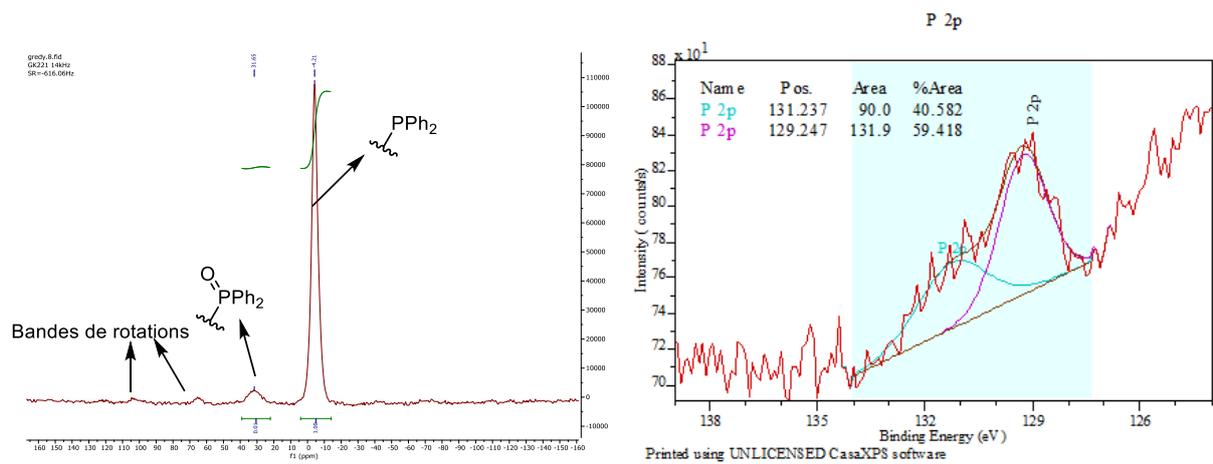


Figure 31 : RMN MAS du phosphore-31 (à gauche) Analyse XPS (à droite) du solide SG3

3.2.2. « End capping » des groupements silanols

Deux approches sont envisagées pour la neutralisation des groupements silanols de surface, la première consiste à la faire après le couplage peptidique et la seconde l'effectuer avant le couplage par triméthylsilylation ou méthylation (Schéma 74).

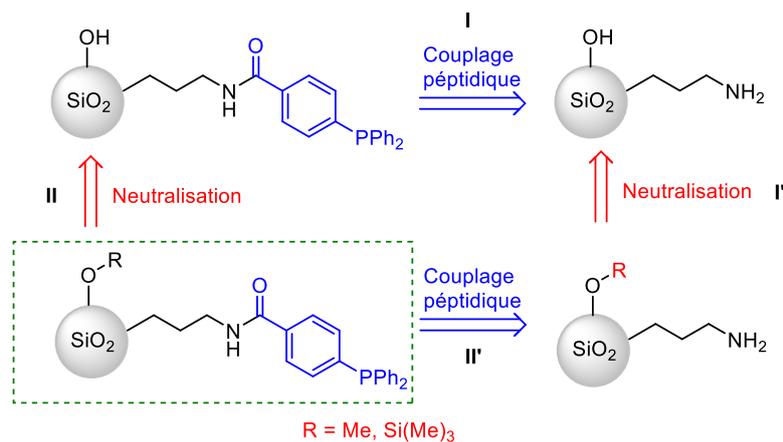


Schéma 74 : Stratégies de neutralisation des silanols de surface de la silice

3.2.2.1. End-capping par triméthylsilylation (après formation de la liaison peptidique)

La triméthylsilylation est réalisée sur le matériau **SG3** selon 2 approches différentes. La première est en présence de bis(triméthylsilyl)amine (HMDS) dans le toluène à température ambiante. La deuxième est avec le chlorure de triméthylsilyle en présence de triéthylamine (Schéma 75). Dans les 2 cas, le groupement triméthylsilyle est introduit avec succès. En effet l'analyse RMN CP MAS du carbone 13 montre le pic du TMS à $\sim 0,09$ ppm (on remarque également sur ce spectre la présence de deux autres pics supplémentaires par rapport à la silice de départ dans la zone des C aromatiques qui traduisent la présence des groupements PPh_3 et donc la fonctionnalisation des fonctions amines par l'acide 4-(diphénylphosphino) benzoïque). De plus, la présence des groupements TMS est également confirmée par une analyse RMN CP MAS de ^{29}Si avec l'apparition d'un pic supplémentaire à environ 10 ppm caractéristique d'un silicium de type M (c'est-à-dire $\text{R}_3\text{-Si-OSi}$) en plus des silicium de type Q (Si(OX)_4 caractéristiques de la silice et des silicium de type T ($\text{R}'\text{-Si(OX)}_3$ (avec $\text{X}=\text{Si}$ ou H)) caractéristiques des greffons silanes initialement présents sur **SG3** (Figure 32)^[326,365,366]. L'approche avec le HMDS offre néanmoins l'avantage de ne pas générer de sels d'ammonium, le lavage avec de l'eau du matériau final n'est donc pas nécessaire. A noter que les spectres MAS ^{29}Si et ^{13}C ont été obtenus en utilisant une séquence CP (cross-polarisation) ce qui ne permet donc pas d'interpréter ces résultats de manière quantitative.

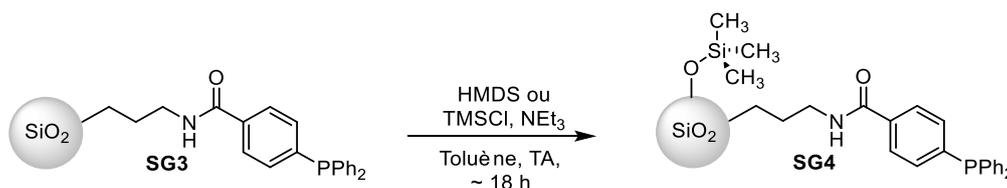


Schéma 75 : Triméthylsilylation de **SG3** à partir de TMSCl ou de HMDS

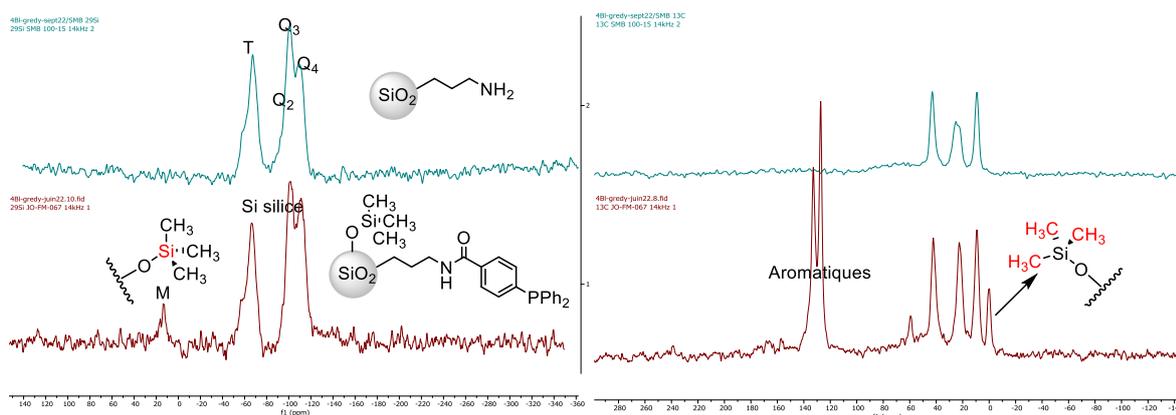


Figure 32 : Analyse RMN CP MAS du silicium 29 à gauche et du carbone 13 à droite de **SG4** (contenant du TMS, rouge) comparée à l'analyse de la silice de départ (silice SMB 100-15 fonctionnalisée propylamine) (cyan)

3.2.2.2. End-capping par méthylation (après l'introduction de la phosphine)

Outre la triméthylsilylation pour neutraliser les silanols de surface, nous avons également exploré la méthylation de la silice. Tout d'abord, **SG3** a été directement traité avec du iodométhane en présence de NaH pour donner après lavage avec de l'eau distillée le matériau méthylé **SG5** (Schéma 76). L'analyse RMN ^{31}P de **SG5** montre un pic de phosphore à 22 ppm (Figure 33, gauche), et l'atome d'iode n'est pas détecté en XPS, ce qui nous permet de proposer la structure phosphonium **SG5**. En comparant les RMN carbone de l'échantillon neutralisé avec du TMS **SG4** obtenu précédemment avec **SG5**, outre l'absence du signal du TMS, on observe l'apparition de 2 pics supplémentaires dans les aliphatiques à environ 53 et 68 ppm attribués aux carbones O-CH₃ et N-CH₃ (Figure 33, droite).

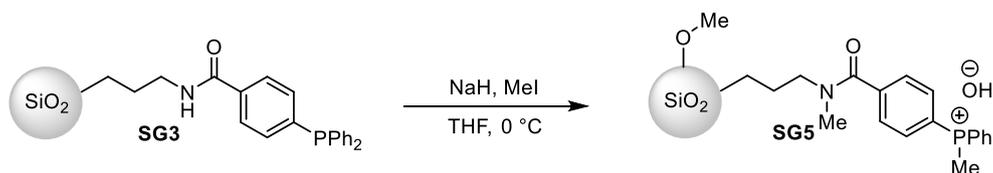


Schéma 76 : Méthylation directe de **SG3** avec de l'iodométhane en présence de NaH

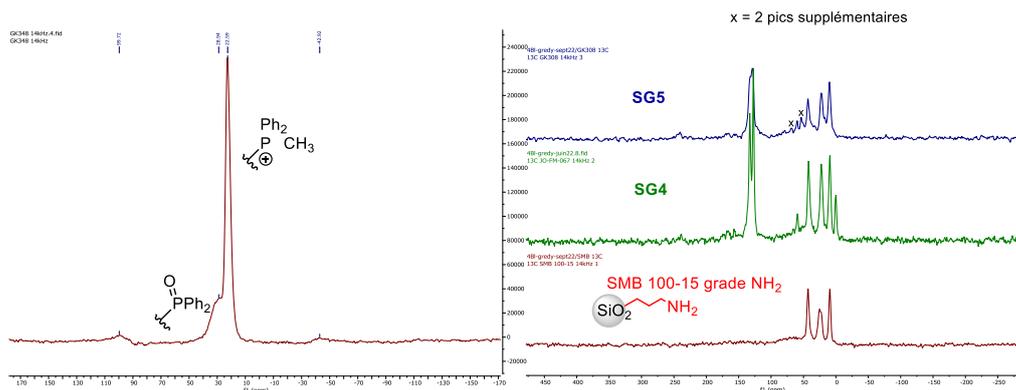


Figure 33 : RMN MAS du phosphore 31 de **SG5** (les pics à environ 100 et -46 ppm sont des bandes de rotation du pic principal) à gauche et comparaison des spectres ^{13}C CP MAS de **SG5**, **SG4**, et de la silice SMB 100-15, à droite

3.2.2.3. End-capping par méthylation (préalablement à la l'introduction de la phosphine)

Afin d'éviter la formation du phosphonium, la réaction de méthylation a été réalisée avant l'étape de couplage peptidique. Pour cela, les fonctions amine présentes sur la surface de la silice doivent être préalablement protégées *via* la formation d'une fonction imine avec du benzaldéhyde pour donner l'intermédiaire **SG6**. Ce dernier est directement engagé dans une réaction de méthylation avec de l'iodométhane en présence d'hydruide de sodium pour donner l'intermédiaire **SG7** qui est hydrolysé dans un mélange HCl/H₂O/MeOH (2/2/1) pour donner le produit **SG8** (Schéma 77)^[366].

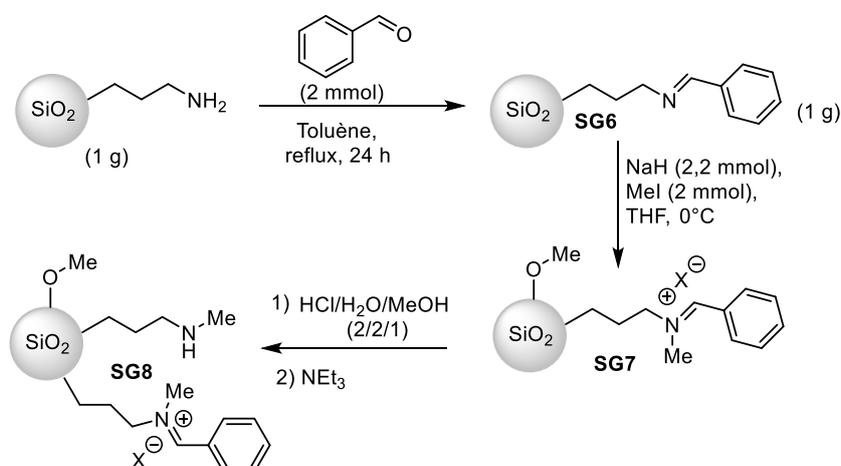


Schéma 77 : Protection de la fonction amine de la silice SMB 100-15 grade NH₂ en imine puis méthylation

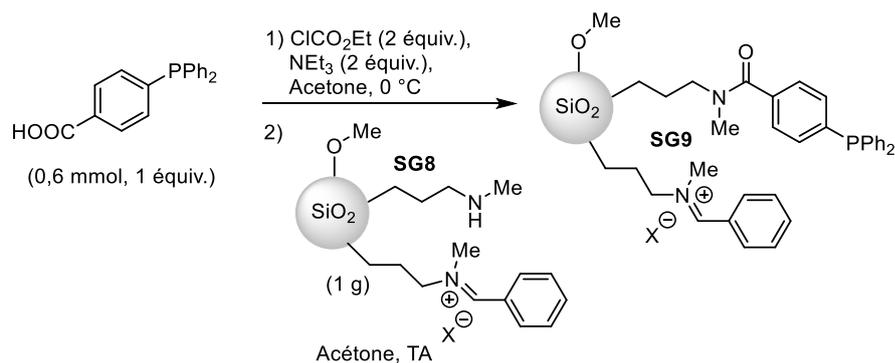


Schéma 78 : Introduction de la fonction phosphine sur la silice modifiée **SG8**

De manière inattendue, il semblerait que l'hydrolyse du produit **SG7** en **SG8** ne soit pas totale. En effet, l'analyse XPS de **SG8** et **SG9** (l'échantillon obtenu après introduction de la phosphine sur **SG8** par la méthode de couplage peptidique décrite précédemment) montre 2 espèces azotées dans ces solides. Ceci suggère que toutes les espèces azotées de la matrice **SG8** n'ont pas été engagées dans la réaction donnant **SG9** contrairement à la réaction donnant **SG3** (Schéma 78). Les énergies de liaisons des orbitales 1s sont de $\sim 402,19\text{ eV}$ et de $\sim 399,59\text{ eV}$ attribuées à un éventuel iminium et à l'amide respectivement dans **SG9** (Figure 34)^[364]. En effet, dans la littérature, l'énergie de liaison de la 1s pour les amides est donnée à $399,7\text{ eV} \pm 0,3$ et $401,6 \pm 0,7\text{ eV}$ pour les ammoniums quaternaire. De plus, l'analyse du spectre carbone 13 CP MAS indique la présence de carbones dans la zone aromatique dans **SG8** avant la mise en place de la phosphine, confirmant ainsi que la déprotection de l'amine n'est que partielle (voir Figure 35). L'analyse du spectre CP MAS du phosphore 31 de **SG9** confirme que la fonction phosphine a été introduite avec succès, puisqu'on y observe la présence d'un pic intense à environ -4 ppm . Cependant, la phosphine subit toujours un peu d'oxydation mise en évidence par la présence d'un pic peu intense (environ 15 % du signal) à environ 32 ppm (Figure 36).

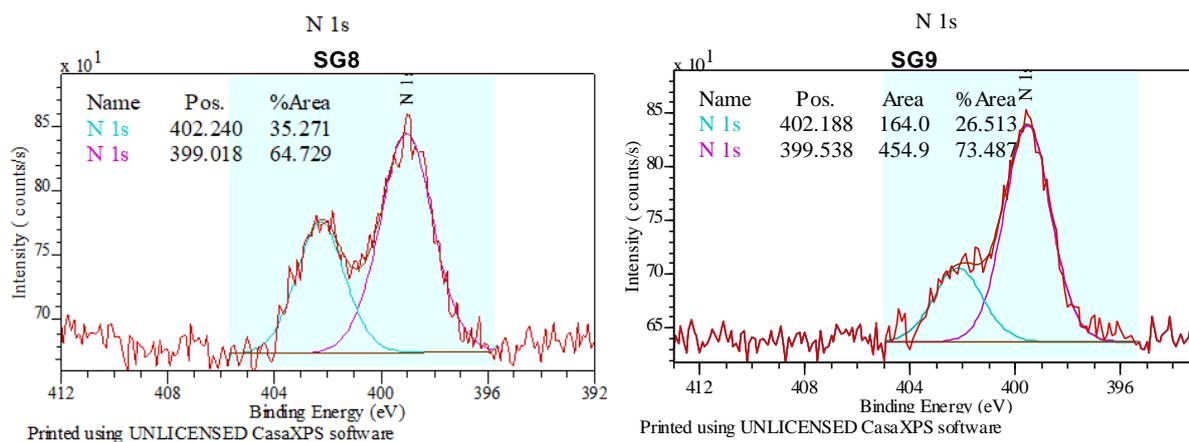


Figure 34 : Analyse XPS montrant les énergies de liaisons des orbitales 1s des azotes sur les solides SG8 et SG9

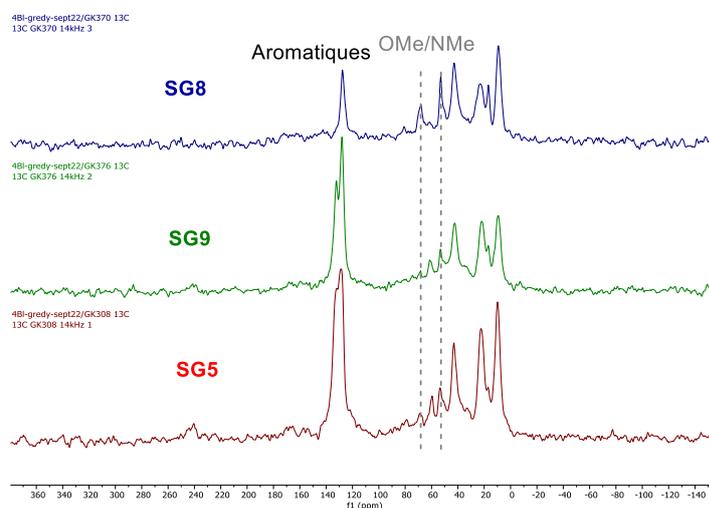


Figure 35 : Analyse RMN CP MAS du carbone 13 de SG8, SG9 et SG5 avec la présence des hétéroatomes méthylés

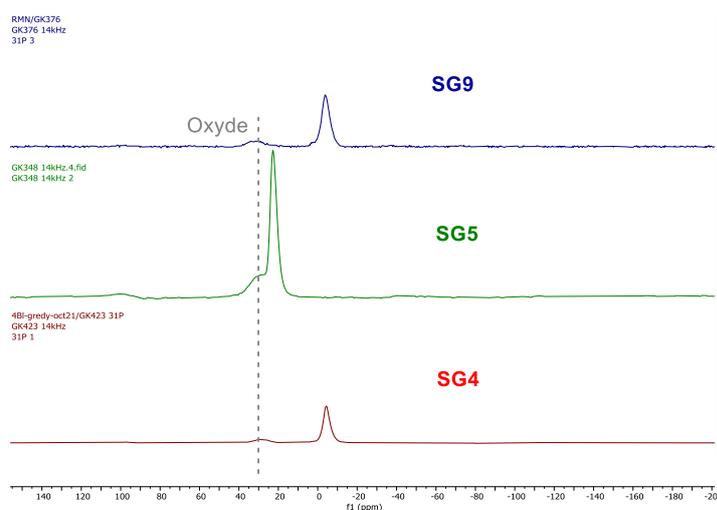


Figure 36 : Comparaison phosphore 31 de SG9, SG5 et SG4 et bilan rapport atomique XPS SG3, SG4, SG5 et SG9

Les signaux XPS des échantillons **SG3**, **4**, **5** et **9** ont été intégrés de manière à calculer des ratio P/N et N/Si. Les valeurs de ces ratios sont reportées dans le Tableau 6 . Ces valeurs confirment que le rapport N/Si est constant. Elles indiquent également que le taux de fonctionnalisation des fonctions amines (rapport P/N) est assez élevé pour **SG3** et **SG4** (de l'ordre de 50%). Le rapport P/N est, cependant, significativement plus faible pour l'échantillon **SG9**, en accord avec les observations précédentes d'une déprotection incomplète de la fonction amine lors de l'étape d'hydrolyse.

Tableau 6 : rapports atomiques P/N et N/Si calculés à partir de l'intégration des signaux XPS des échantillons **SG3**, **4**, **5** et **9**

SG	Rapports atomiques XPS	
	P/N	N/Si
SG3	0,4	0,046
SG4	0,58	0,038
SG5	-	0,053
SG9	0,23	0,04

3.2.3. Ancrage des catalyseurs de ruthénium et de palladium

3.2.3.1. Les catalyseurs à base de ruthénium

Dans cette partie, les silices greffées phosphine (code générique **SG**) sont utilisées pour ancrer des complexes à base de ruthénium. Les structures sont proposées sur la base d'une analyse des données expérimentales et de la réactivité que l'on connaît de ces complexes.

3.2.3.1.1. Triruthénium dodécarbonyle $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$

Le triruthénium dodécarbonyle a été ancré avec des conditions opératoires identiques sur les matériaux **SG3**, **SG4**, **SG5** et **SG9**, pour donner respectivement les catalyseurs **Cat2**, **Cat3**, **Cat4**, et **Cat5**. La teneur en phosphore a été déterminée par XRF pour l'une des silices greffées, la silice **SG4**. Elle est de 0.29 mmol par g (~0,9% de P en XRF). Nous avons donc

procédé au greffage en introduisant environ 0,72 équivalents Ru_3 par atome de phosphore. Pour cela 750 mg de solide ont été mis en présence de 0,156 mmol (100 mg) de $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ dans le toluène à 60 °C (Schéma 79). 6,2, 6,3 et 5,8 mg d'un solide cristallin orange, très probablement du $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$, sont récupérés des eaux mères sur les synthèses des **Cat2**, **Cat3** et **Cat4** respectivement. Afin de faciliter la lecture pour la suite, on considère un arrondi à 6 mg soit ~ 94 mg de complexe immobilisés sur 750 mg pour les 3 catalyseurs (0,174 mmol de $[\text{Ru}_3]/\text{g}$ soit une teneur massique en Ru de 5,2 %). Pour le **Cat5**, 72 mg du complexe sont récupérés dans la solution mère (donc ~ 28 mg du complexe sont immobilisés sur 750 mg de solide, soit 0,056 mmol de $[\text{Ru}_3]/\text{g}$ de **SG9**, ce qui correspond à une teneur massique en ruthénium de et 1,7 %). Ce résultat reflète la plus petite quantité de phosphines présentes à la surface de **SG9** provoquée par l'hydrolyse incomplète de la fonction iminium.

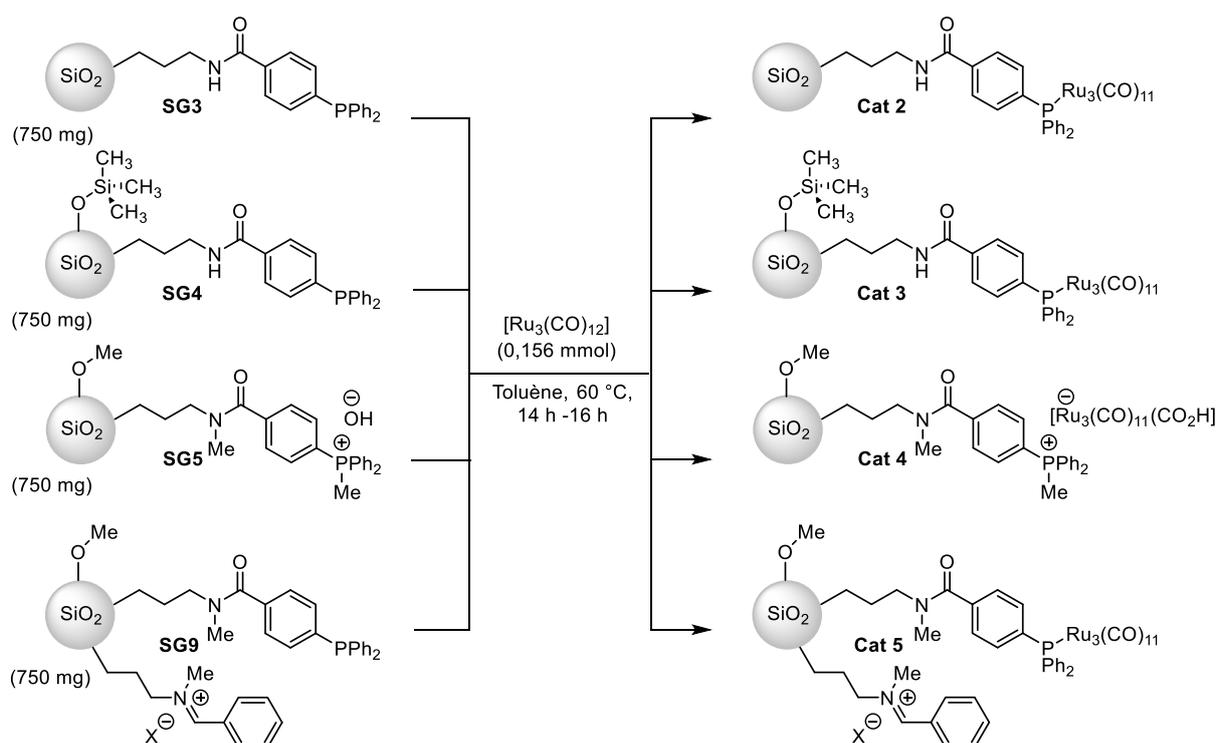


Schéma 79 : Ancre du triruthénium dodécarbonyle sur la surface des matériaux **SG3**, **SG4**, **SG5**, et **SG9**

Les résultats des analyses XPS et XRF des différents catalyseurs de ruthénium sont regroupés dans le Tableau 7 ci-dessous. Les spectres RMN ^{31}P de ces catalyseurs sont reportés sur la Figure 37.

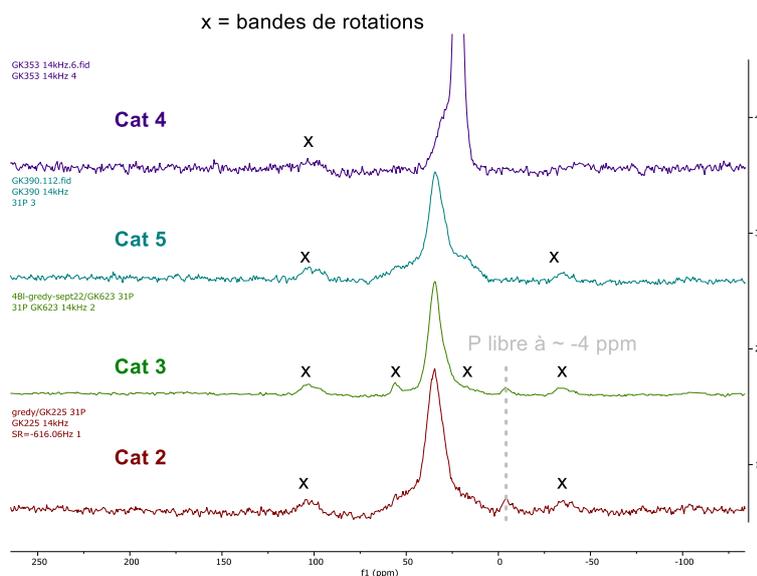


Figure 37 : spectres RMN MAS ^{31}P des catalyseurs **Cat 2**, **Cat 3**, **Cat 4** et **Cat 5**

La présence de ruthénium dans les catalyseurs **Cat2** à **Cat5** est confirmée par XPS (les énergies de liaison de l'orbitale Ru $3d_{5/2}$ sont données dans le Tableau 7 ci-dessous). Les déplacements chimiques du phosphore affichés pour les catalyseurs **Cat2**, **Cat3**, et **Cat5**, sont cohérents avec ceux des catalyseurs de type $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{11}\text{PR}_3]$ (voir partie expérimentale). Dans le cas des catalyseurs **Cat2** et **Cat3**, de la phosphine non coordonnée est observée à ~ -4 , alors que dans **Cat5** ce pic phosphore n'est pas observé (Voir Figure 37). Le déplacement chimique RMN ^{31}P du phosphore dans **Cat4** de 22 ppm, soit une valeur identique à celle observée pour la silice greffée de départ (**SG5**) car il s'agit d'un complexe ionique, de ce fait l'environnement du phosphonium ne change pas (Figure 37).

Les valeurs des énergies de liaison des orbitales $3d_{5/2}$ des ruthéniums des catalyseurs **Cat2** à **Cat5** varient entre 280,4 et 282,8 eV. Ces valeurs sont cohérentes avec celles trouvées expérimentalement pour $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ (BE = 281,85 eV voir annexe), **Comp2** $[\text{Ru}_3(\text{CO})_9(\text{PPh}_2(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{OEt})_3)_3]$ (BE = 281,01 eV) et **Comp4** $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{11}\text{PPh}_3]$ (BE = 281,58 eV). Ces valeurs sont supérieures à celle du ruthénium zéro métallique donné dans la littérature à 279,75 eV (+/- 0,35) à cause des effets des ligands^[181,364]. Le ruthénium dans ces catalyseurs est donc immobilisé avec succès sans oxydation du métal. Les rapports Ru/P déterminés par XPS sont voisins de trois. Ils sont un peu plus élevés que théoriquement possible sur la base des proportions introduites mais restent cohérents avec elles.

Les structures des catalyseurs **Cat2**, **Cat3** et **Cat5** (Schéma 79) sont proposées en se basant sur la réactivité classique d'un ligand phosphine (nucléophile neutre) avec le triruthénium dodécarbonyle^[367,368] ainsi que sur les résultats d'analyse décrits ci-dessus pour ces catalyseurs. En ce qui concerne la structure du catalyseur **Cat4**, nous proposons une structure type $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{11}(\text{CO}_2\text{H})]^-$ basée sur la réactivité connue du ruthénium dodécarbonyle en présence de nucléophiles anioniques tels que HO^- ^[170]. Ce dernier est très instable et se dégrade dans le temps même lorsqu'il est stocké sous argon à basse température.

Tableau 7 : Analyses XPS et XRF des catalyseurs **Cat2** à **Cat7**

CAT	SUPPORT	XPS BE RU 3D _{5/2} (EV)	RAPPORTS ATOMIQUES XPS		% MASSIQUE RU	
			Ru/P	P/N	Expérimentale	XRF
CAT2	SG3	280,38	2,51	0,49	~ 5,2	-
CAT3	SG4	281,48	2,57	0,35	~ 5,2	-
CAT4	SG5	282,01	3,6	0,43	~ 5,2	-
CAT5	SG9	281,85	3,6	0,38	~ 1,7	1,27
CAT6	SG4	281,41 ; 278,97	2,35	0,4	~ 2,6	-
CAT7	SG4	280,66 ; 281,67	0,48	0,49	~ 1,6	-

3.2.3.1.2. Immobilisation de complexes de ruthénium (II) ($[\text{RuCl}_2\text{Cp-cymène}]$ et $[\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$)

En plus du triruthénium dodécarbonyle, d'autres sources de ruthénium ont aussi été utilisées, comme 0,163 mmol du dimère de dichlorure de (cymène)ruthénium, dans une réaction avec 500 mg du matériau **SG4** dans le dichlorométhane à température ambiante (Schéma 80), soit 1,12 atomes de ruthénium par atome de phosphore. 4 mg des 100 mg du complexe introduits sont récupérés dans les eaux mères, ce qui nous permet de calculer un taux d'immobilisation d'environ 0,26 mmol par gramme de solide, soit 2,6 % massique de ruthénium et un taux Ru/P voisin de 1. Cela semble être cohérent avec la quantité de

phosphore détectée sur le matériau **SG4** par analyse XRF, qui serait à $\sim 0,29$ mmol par gramme de **SG4** ($\sim 0,9\%$ de P en XRF). Ce résultat confirme le taux d'oxydation de la phosphine très faible observé par analyse RMN. En effet, l'oxyde de phosphore étant mauvais σ donneur ne se coordinerait que très peu au complexe de ruthénium. Les fonctions phosphines semblent donc être totalement complexées pour cette synthèse. Le déplacement chimique du phosphore-31 du **Cat6** confirme la coordination du phosphore au ruthénium, avec un massif à 27 ppm. Ce résultat est cohérent avec le composé **21** complètement caractérisé par RMN qui affiche une valeur en RMN du phosphore à 24,2 ppm (Schéma 81 et Figure 38). L'absence du pic à -4 confirme la complexation complète des phosphines de surface. Pour finir deux espèces de ruthéniums sont détectées dans le **Cat6**, la première et majoritaire affichant une énergie de l'orbitale Ru $3d_{5/2}$ à 281,41 eV attribué à du ruthénium au degré d'oxydation (II), et la deuxième une énergie à 278,97 eV attribué à une espèce de ruthénium zéro (Tableau 7).

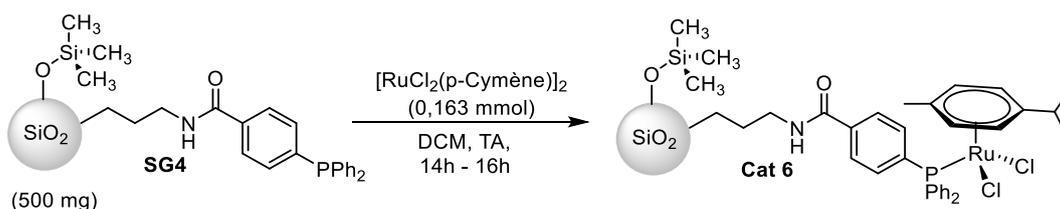


Schéma 80 : Ancre du dimère de dichlorure de (cymène) ruthénium par réaction avec le solide **SG4**

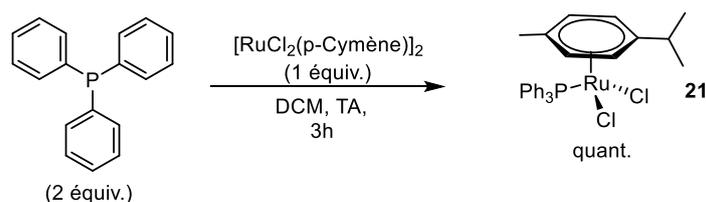


Schéma 81 : Synthèse du complexe **21** analogue au **Cat6** par réaction du $[RuCl_2(p-Cymène)]_2$ avec de la triphénylphosphine dans le DCM

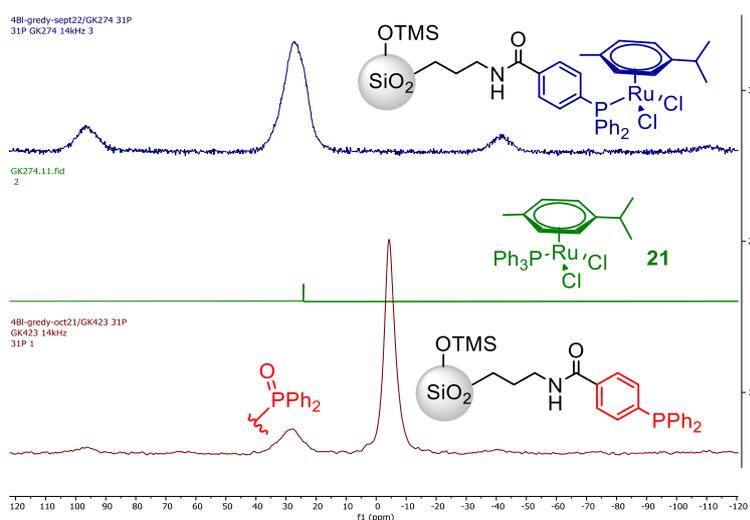


Figure 38 : Analyses RMN ^{31}P du ligand phosphore sur silice (rouge), complexe **21** (vert), et le catalyseur **Cat6** (bleu)

Le carbonyldihydridotris(triphénylphosphine)ruthénium(II) (0,052 mmol) a aussi été immobilisé sur 250 mg du solide **SG4**, par échange de ligand phosphine dans le toluène à reflux pendant 45 min, puis à température ambiante pendant 12 h (Schéma 82)^[369]. Les proportions de support et de complexe correspondent à 0,72 équivalent du complexe par atome de phosphore. Après lavage 4,4 mg du complexe de départ sont récupérés dans les eaux mères sur les 48 mg introduits, ce qui permet de supposer que nous avons 0,161 mmol de ruthénium par gramme de solide, soit 1,6 % massique de ruthénium. Le fait que l'ancrage du complexe de ruthénium ne soit que partiel alors que ce complexe est introduit en légère sous stœchiométrie par rapport aux fonctions phosphine, peut être corrélé au fait que cette réaction d'échange peut être équilibré, l'échange n'est donc pas total comparé à la réaction de complexation avec le $[\text{RuCl}_2(\text{p-Cymène})]_2$. Deux espèces de ruthénium sont détectées dans le **Cat7**, la première affichant une énergie à 280,66 eV et la deuxième une énergie à 281,67 eV (Tableau 7). Ce résultat peut avoir plusieurs explications, qui peuvent être une réduction ou un complexe différent de celui attendu. La structure du complexe attendu avec **Cat7** est confirmée avec l'analyse du spectre RMN phosphore-31 qui affiche un massif à 57 et 55 ainsi qu'à 44 ppm, ce qui est cohérent avec les déplacements chimiques du phosphore observés pour le complexe $[\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ ^[370]. De plus la présence du pic à -4 ppm confirme la présence de phosphine libre (Figure 39).

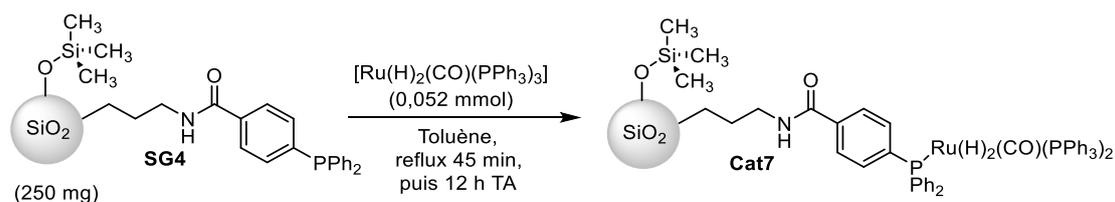


Schéma 82 : Ancrage de $[\text{Ru}(\text{H})_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ par réaction avec le solide **SG4**

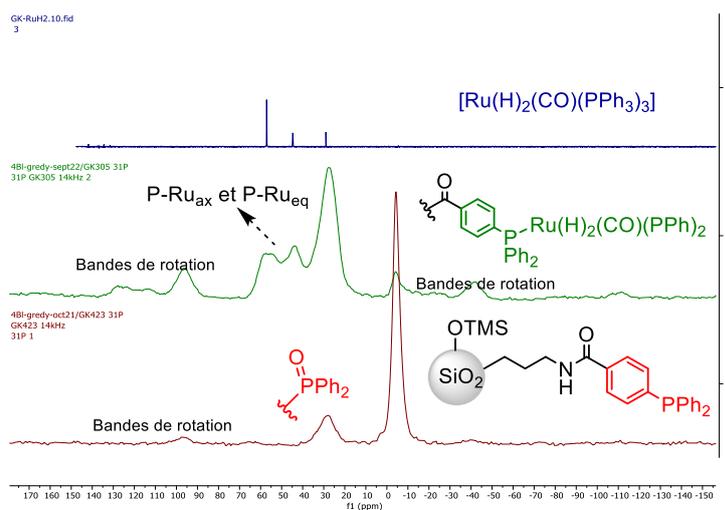


Figure 39 : Analyse MAS RMN ^{31}P de **cat 7** (vert), du ligand **SG4**, et du complexe $\text{Ru}(\text{H})_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ (bleu)

Pour finir, une analyse de spectrométrie par fluorescence des rayons X (XRF) a été réalisée sur le catalyseur **Cat5** afin de déterminer le pourcentage massique réel de ruthénium dans ce catalyseur, et le résultat affiche 1,27 % massique de ruthénium au lieu des 1,7 % massique calculé expérimentalement. La détermination expérimentale de la teneur en Ru conduit donc probablement à une surestimation de cette teneur mais reste une bonne indication puisque les deux valeurs, bien que différentes, restent cohérentes.

3.2.3.2. Complexation du palladium (II) di-acétate et génération de l'espèce active Palladium zéro (0)

3.2.3.2.1. Sites isolés de palladium (II)

0,232 mmol du complexe de palladium diacétate [Pd(OAc)₂] a également été immobilisé sur 5g des matériaux **SG3** et **SG4** par imprégnation dans le THF à température ambiante pour donner les catalyseurs **Cat8** et **Cat9**. La totalité du palladium introduit dans le milieu est immobilisé (0,046 mmol/g) ce qui nous permet d'estimer un taux de palladium à 0,49 % massique expérimentalement. Ces catalyseurs ont également été préparés avec des quantités en palladium 2 fois plus élevées, cependant les catalyseurs **Cat8** et **Cat9** ne contenant que 0,49 % massique de palladium semblent montrer une efficacité en catalyse proche des catalyseurs préparés à 0,98 % massique. Pour des besoins d'application de chimie en flux qui seront discutées plus en détail dans le chapitre 3 nous avons décidé de travailler avec une charge catalytique de 0,49 % massique. Le complexe a également été immobilisé sur un polystyrène fonctionnalisé triphénylphosphine commercial. 500 mg de polystyrène fonctionnalisé pour 0,375 mmol [Pd(OAc)₂] soit une teneur massique en palladium de 6,7 % dans le catalyseur **Cat10** (Schéma 83).

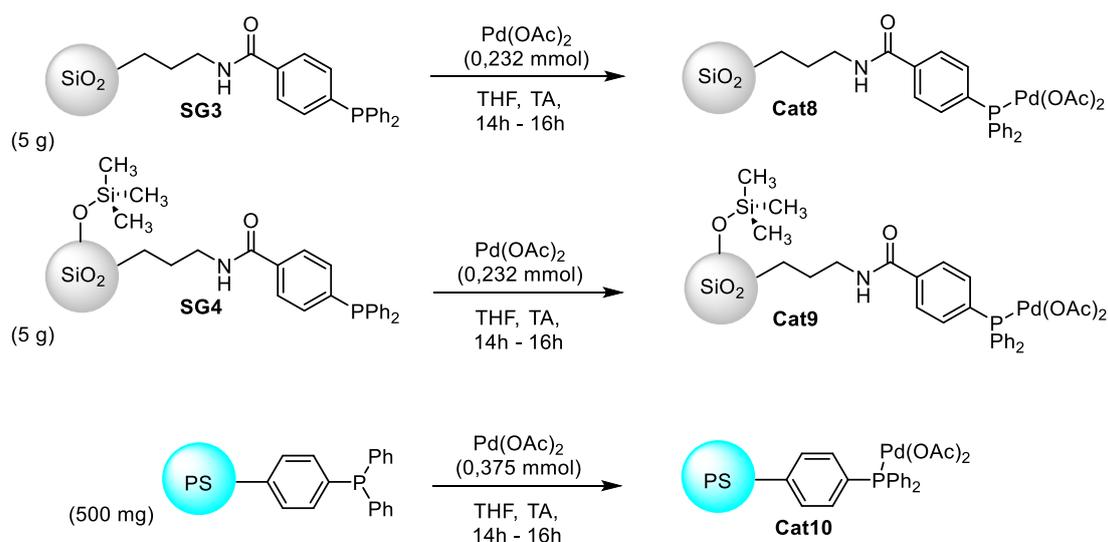


Schéma 83 : Immobilisation du palladium diacétate sur **SG3**, **SG4**, et du polystyrène co-polymérisé de la triphénylphosphine

Les analyses RMN MAS du phosphore 31 et XPS de ces catalyseurs sont reportées dans le Tableau 8 ci-dessous. Les spectres RMN MAS ³¹P pour **Cat8** et **Cat9** affichent un massif à ~26 ppm indiquant la coordination du phosphore sur le palladium, il reste cependant du phosphore non coordonné détecté à ~-4 ppm. Il est important de garder à l'esprit qu'on a aussi du phosphore oxydé, le chevauchement des pics entre le produit coordonné à ~26 ppm et le phosphore oxydé à ~30 ppm, ainsi que les potentielles bandes de rotation rend

l'analyse difficile (Figure 40). Le spectre RMN ^{31}P de **Cat8** affiche également un pic peu intense à 2,99 ppm qui n'a pas pu être attribué. Les analyses XPS des catalyseurs **Cat8**, **Cat9**, et **Cat10** montrent que les énergies de liaison des orbitales Pd $3d_{5/2}$ des espèces palladium dans ces matériaux sont cohérentes avec un état d'oxydation +II comme indiqué dans la littérature (donné à 337.75 eV pour $\text{Pd}(\text{OAc})_2$)^[364,371]. Le catalyseur **Cat9** affiche une asymétrie à 336,06 eV attribuée à la présence d'une autre espèce, qui peut être une espèce réduite. En effet 336,06 eV se trouve dans la fourchette entre un palladium au degré d'oxydation deux et un palladium au degré d'oxydation zéro.

Tableau 8 : Analyses RMN MAS ^{31}P et XPS des catalyseurs à base de palladium

CAT	MAS RMN ^{31}P (PPM)	XPS BE PD $3D_{5/2}$ (EV)	XPS BE P 2P (EV)
CAT8	28,04 ; 2,99 ; -4,23	336,7	132,30
CAT9	25,88 ; -4,12	337,96 ; 336,06	131,80
CAT10	26,18; -5,28	337,00	131,50

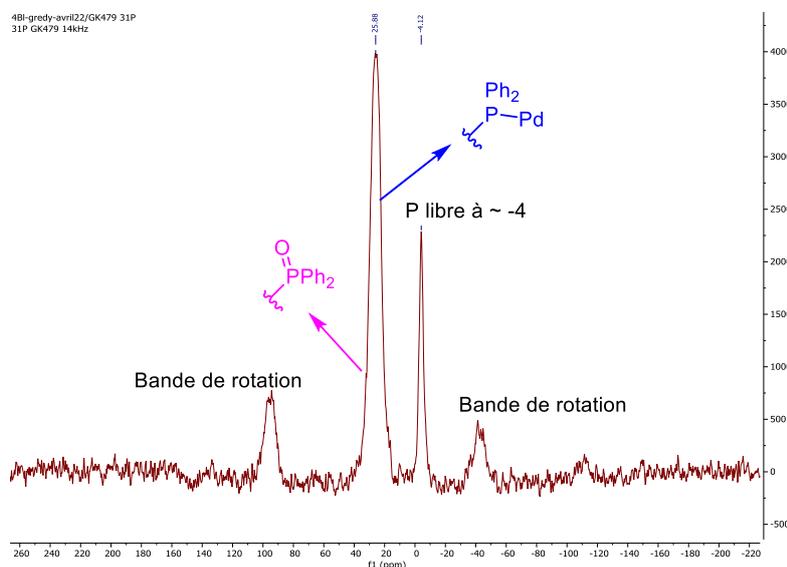


Figure 40 : Analyse RMN du phosphore du **Cat 9**

Les compositions chimiques des catalyseurs au palladium déterminées sur la base de l'XPS et de la spectroscopie de fluorescence X sont regroupées dans le Tableau 9. Les catalyseurs **Cat8** et **Cat9** affichent un pourcentage en palladium qui est de 0,34 et 0,30 % massique, respectivement. Pour une valeur théorique (calculée sur la quantité de palladium introduite)

de 0,49 % massique. Quant à **Cat10** il affiche une valeur réelle à 3,98 % massique pour une valeur expérimentale estimée à 6,7 % massique. Les rapports Pd/P calculés à partir des spectres XPS traduit la fixation d'un atome de palladium pour environ trois atomes de phosphore, alors que et la spectroscopie de fluorescence X affiche une fixation d'un atome de palladium pour dix atomes de phosphore. Le résultat par la spectroscopie de fluorescence X est cohérent avec le fait qu'il semble possible d'augmenter la teneur en palladium immobilisé.

Tableau 9 : compositions chimiques des catalyseurs au palladium : teneur en palladium théorique (en considérant que 100% du palladium introduit est fixé sur le matériau, rapports Pd/P par XPS et % massique Pd et P déterminés par XRF

Cat	Qte théorique Pd (%)	Rapport atomique XPS		XRF (%)		
		Pd/P	Pd(II)/Pd(0)	Pd	P	Pd/P
Cat8	0,49	0,31	-	0,34	0,97	0.10
Cat9	0,49	0,46	1,72	0,30	0,94	0.09
Cat9a	0,49	-	0,43	0,31	0,82	0.11
Cat10	6,7	0,49	-	3,98	9,07	0.13
Cat10a	6,7	0,35	0,32	4,09	8,92	0.13

3.2.3.2.2. Nanoparticules de palladium zéro

Pour des besoins de mise en place d'un système de chimie en flux continu dont nous discuterons dans le chapitre 3, les catalyseurs de palladium préparés **Cat9** et **Cat10** ont été réduits par un traitement dans le DMF à 110 °C pendant 2 heures sous atmosphère d'argon en présence d'acétate de tétrabutylammonium donnant les nouveaux catalyseurs **Cat9a** et **Cat10a** respectivement.

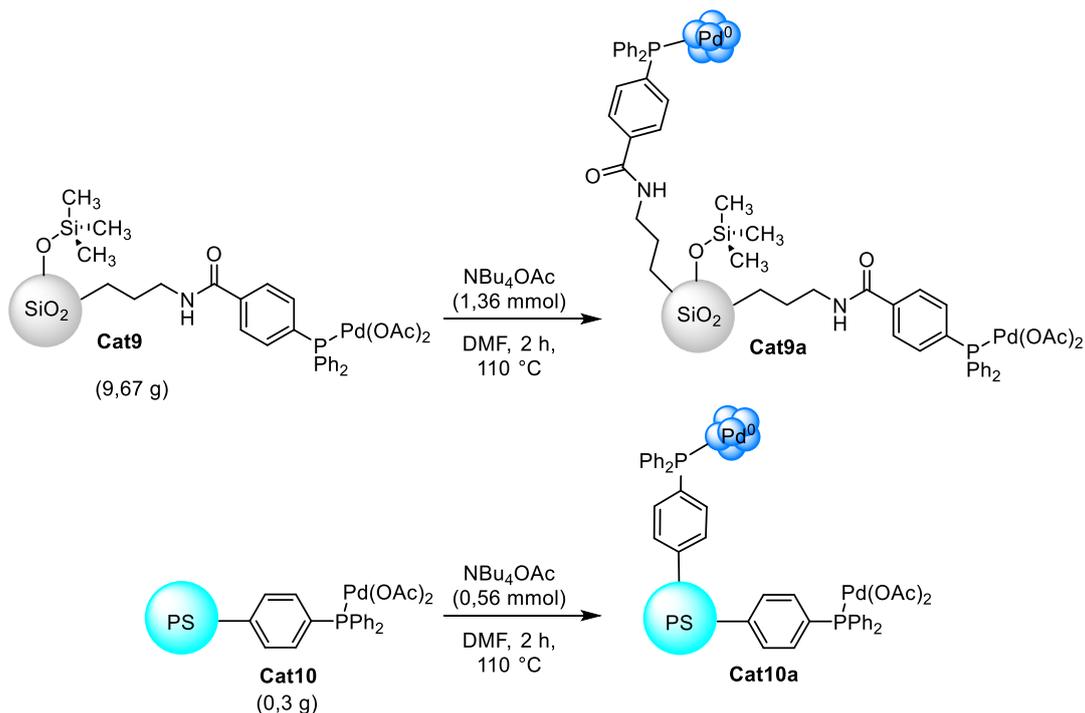


Schéma 84 : Réduction de palladium (II) en palladium (0) des matériaux **Cat9** et **Cat10**

Les analyses XPS des catalyseurs **Cat9a** et **Cat10a** indiquent la présence de deux espèces de palladium, l'une au degré d'oxydation zéro et l'autre au degré d'oxydation deux. Les valeurs obtenues sont Pd $3d_{5/2}$ (337,48 Pd^{II}, 335,00 Pd⁰) pour **Cat9a** et Pd $3d_{5/2}$ (336.70 Pd^{II}, 334.20 Pd⁰) pour **Cat10a**. L'analyse RMN du phosphore de **Cat9a** affiche un massif à 27 ppm attribuée à P-Pd et P=O. La disparition totale du pic à ~ -4 ppm indique une oxydation totale des phosphines libres de **Cat9**. Le catalyseur **Cat10a** affiche au contraire toujours un pic à -6 ppm, indiquant la présence des phosphines non oxydées, en effet le taux de phosphine du polystyrène est bien plus élevé que celui du solide **SG4**. L'analyse XRF donne un pourcentage massique de palladium de 0,31 % et de 4,09 % respectivement pour **Cat9a** et **Cat10a**, il n'y a donc pas eu de lixiviation de palladium lors de cette étape de réduction (Tableau 9).

Pour finir, des analyses de microscopie électronique en transmission (TEM) des catalyseurs **Cat9** et **Cat9a** nous ont permis de confirmer la présence de nanoclusters dans **Cat9** avec un très haut degré de dispersion.

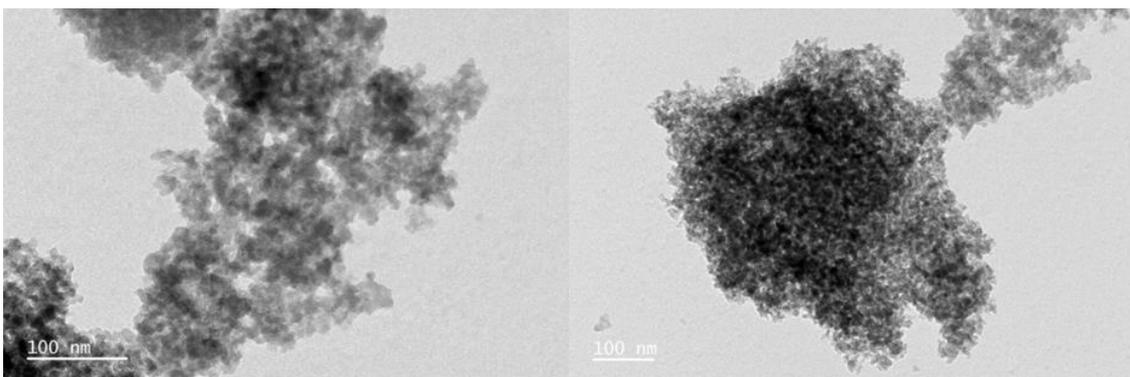


Figure 41 : Images TEM du catalyseur **cat9** qui met en évidence l'absence de nanoclusters métalliques

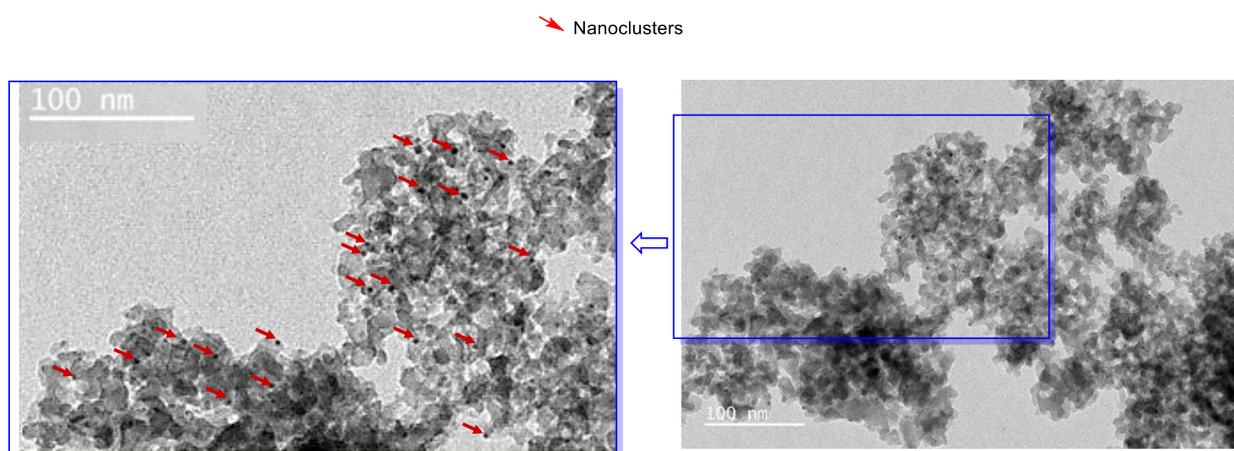


Figure 42 : Analyse TEM de **Cat9a** mettant en évidence la présence des nanoclusters de palladium hautement dispersés

4. Conclusion

Dans la perspective de la chimie verte, les catalyseurs hétérogènes sont plus avantageux que les catalyseurs homogènes correspondants, car ils permettent de faciliter la purification lors des réactions, parfois d'améliorer la sélectivité, et surtout de réutiliser le catalyseur dans d'autres cycles catalytiques afin d'améliorer l'efficacité. La préparation de catalyseurs hétérogènes requérant la sélection d'un support présentant une surface spécifique et une porosité élevée, les matériaux mésoporeux tels que la silice par exemple, ont beaucoup attiré l'attention des chimistes au cours des dernières années. Dans ce chapitre, nous avons

exploré la fonctionnalisation de silices mésoporeuses, pour la préparation des catalyseurs hétérogènes. Différents types de catalyseurs à base de ruthénium (**Cat2-5**, **Cat6**, **Cat7**) et de palladium (**Cat8**, **Cat9**) ont été préparés après modification de la surface d'une silice mésoporeuse avec un ligand phosphine. Un catalyseur à base de polystyrène **Cat10** a également été préparé. Ces catalyseurs ont été caractérisés par des analyses RMN MAS (^{31}P , ^{29}Si , et ^{13}C), XPS, XRF et TEM.

La réactivité de ces catalyseurs pour la fonctionnalisation du furfural et de ses dérivés sera explorée dans le chapitre 3. L'application des catalyseurs hétérogènes en chimie en flux continu est très désirable afin de combiner de façon synergique les avantages de ces 2 approches. De ce fait, la mise en place de la chimie en flux continu avec une catalyse hétérogène afin de fonctionnaliser le furfural grâce à une réactivité type C-H activation sera également abordée dans le prochain chapitre.

Chapitre 3 :
**Utilisation de catalyseurs hétérogènes pour
la fonctionnalisation des dérivés de la
biomasse via des réactions d'activation C–H ;
application en procédé en flux continu**

1. Etude Bibliographique

1.1. Introduction

Les réactions de couplage catalysées par les métaux de transition tels que le palladium^[5,372] ou bien encore le ruthénium^[373], sont des outils très puissants pour la synthèse de molécules complexes en raison de leur polyvalence et de leur fiabilité dans la formation de liaisons C-C et C-hétéroatomes. Ces réactions sont généralement réalisées en milieu homogène car il est souvent beaucoup plus facile d'appréhender et de comprendre les mécanismes impliqués dans de telles conditions, ce qui rend l'optimisation plus aisée. Cependant, la réutilisation du catalyseur est nettement plus difficile dans ces conditions, et nécessitera le développement de technologies appropriées pour la séparation et le recyclage de ces espèces métalliques^[374]. De plus, les difficultés liées à l'élimination des métaux lourds résiduels dans les produits isolés peuvent s'ajouter au problème cité plus tôt^[375].

L'immobilisation d'un métal de transition sur un support permet non seulement de générer une espèce catalytique facilement recyclable, mais aussi de faciliter la purification des produits obtenus. La recherche de supports optimaux pour l'immobilisation de ces complexes en vue de leur utilisation en catalyse hétérogène est donc devenue un domaine d'investigation important en chimie des matériaux. En particulier, les matériaux à haute surface spécifique se sont révélés très prometteurs pour supporter ces complexes métalliques et fournir une meilleure efficacité du catalyseur hétérogène. À cette fin, les supports d'oxydes ont été largement étudiés en raison de la porosité importante de ces supports, associée à un diamètre de pores modulable, en particulier dans le cas de la silice^[14,15,214].

La catalyse hétérogène a été reconnue comme une méthode plus écologique et plus durable que la catalyse homogène, et elle est largement appliquée dans des processus industriels importants tels que la production d'ammoniac dans le procédé Haber-Bosch^[376] et la transformation de gaz de synthèse en différents types d'hydrocarbures par la synthèse Fischer-Tropsch^[377]. Le développement de nouveaux procédés par catalyse hétérogène pour la conversion de la biomasse renouvelable en produits chimiques majeurs suscite également un intérêt scientifique croissant^[378-384].

Comme nous venons de le voir dans le chapitre précédent, les catalyseurs hétérogènes peuvent être immobilisés sur un support solide en utilisant plusieurs approches^[14,15,197,198,201,214]. Le greffage direct du complexe métallique sur la surface du support, le greffage du ligand sur la surface du support puis l'ancrage du centre métallique, ou encore le greffage d'un complexe pré-coordiné à un ligand sur la surface du support (Figure 43). Ces méthodes de modification peuvent se faire directement pendant la synthèse du support, ou, plus généralement, après la synthèse de celui-ci par co-condensation entre la fonction réactive et les groupements de surface du support.

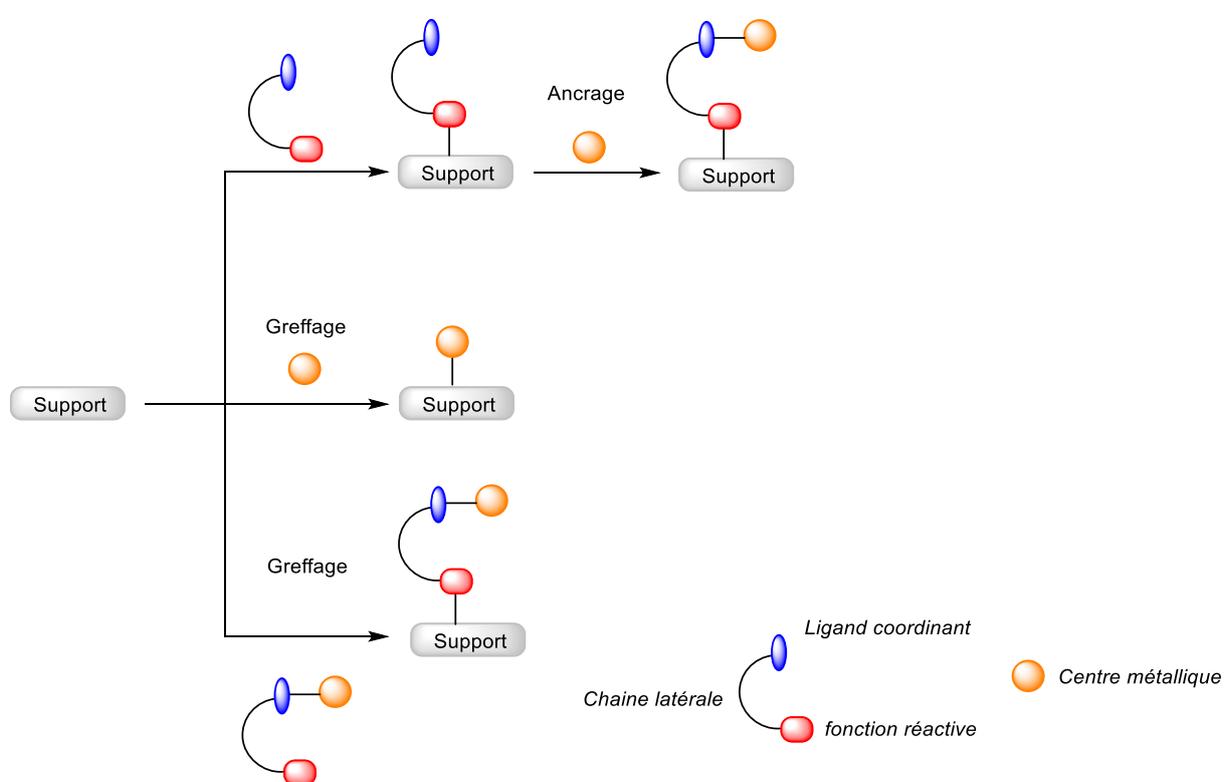


Figure 43 : Modification de la surface d'un support solide pour la synthèse d'un catalyseur hétérogène

1.2. Modification de la nature de la phase active pendant des réactions catalytiques en phase liquide

Lors de réactions en solution à partir de catalyseurs tels que des complexes métalliques (supportés ou non) ou de particules métalliques (également supportées ou pas), le système

catalytique est susceptible d'évoluer pendant la réaction et cette évolution peut conduire à une perte d'activité ou, au contraire, à la formation de la phase active (Schéma 85). Lorsqu'un précurseur moléculaire évolue vers la formation de clusters ou de nanoparticules on parle d'agglomération, dans le cas contraire, c'est-à-dire celui d'une nanoparticule qui évolue vers des clusters ou des monomères on parle de lixiviation. Il est donc d'une importance majeure de comprendre ces évolutions de la phase active lors des réactions. Les chercheurs ont donc porté une grande attention à la question de la réactivité et de la nature des espèces actives lors de ces processus catalytiques en présence d'un catalyseur hétérogène. La question a tout naturellement été largement examinée dans la littérature^[16,385-389].

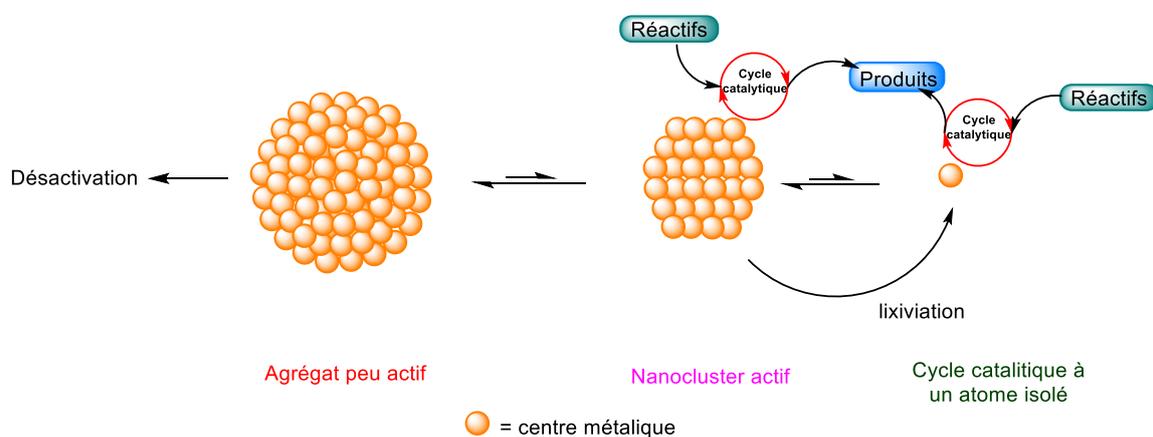


Schéma 85 : Eventail des possibilités connues pour la spéciation du catalyseur actif pendant le couplage croisé, avec un rôle potentiel pour les systèmes homogènes, hétérogènes, homogènes lessivés de systèmes hétérogènes (Inspiré de la Réf[386])

1.2.1. Lixiviation

Le phénomène de lixiviation est un phénomène complexe qui peut être expliqué comme l'isolement de petits fragments (atomes uniques ou clusters) à partir d'espèces insolubles et leur transfert vers la phase liquide par un processus de dissolution. Ainsi, en partant d'un catalyseur sous forme d'une particule métallique, donc hétérogène, une certaine quantité de ce catalyseur peut effectivement devenir homogène. La lixiviation des espèces métalliques dans la catalyse hétérogène est un phénomène très étudié^[16,375].

Elle se manifeste principalement de 4 façons différentes, elle peut être « locale »^[390], c'est à dire que lors d'une réaction, un atome se détache de la surface de la nanoparticule et reste à proximité. Le cycle catalytique a lieu à proximité de la nanoparticule, et après cet évènement, l'atome se redépose sur la nanoparticule. Ce type de lixiviation se produit souvent par solvatation, addition oxydante ou coordination d'un ligand et elle se caractérise par la rétention de la morphologie de la nanoparticule et une concentration très faible de métal en solution.

Pour le deuxième type, la lixiviation d'espèces monomériques solubles représente un processus dans lequel les espèces monomériques solubles sont séparées à une certaine distance de la nanoparticule et peuvent être considérées comme des acteurs individuels dans le système catalytique. La morphologie de la nanoparticule change de manière significative, car il est peu probable que les atomes reviennent à leur position initiale. La réaction peut toujours avoir lieu à la surface de la nanoparticule, mais la contribution d'une réaction homogène peut augmenter de manière significative. Une concentration élevée d'espèces métalliques dans la solution peut fournir la preuve de ce type de lixiviation.

Le troisième type est la lixiviation de clusters solubles de compositions variées qui peuvent posséder des propriétés électroniques différentes, ce qui peut induire un changement dans l'activité catalytique^[391]. Aleksandrov et ses collaborateurs ont en effet montré, par des calculs théoriques sur le mécanisme de solvatation et de stabilisation de nanoparticules de palladium dans un liquide ionique, que différents clusters métalliques (tels que Pd₆ et Pd₉) peuvent avoir de grands moments dipolaires induits par le liquide ionique, et par conséquent, interagir différemment avec ces liquides ioniques qu'un monomère métallique^[392].

La dernière forme de lixiviation est la déconstruction de la nanoparticule pendant le processus d'activation, ce qui mène à la formation d'un mélange très complexe de clusters et de monomères métallique.

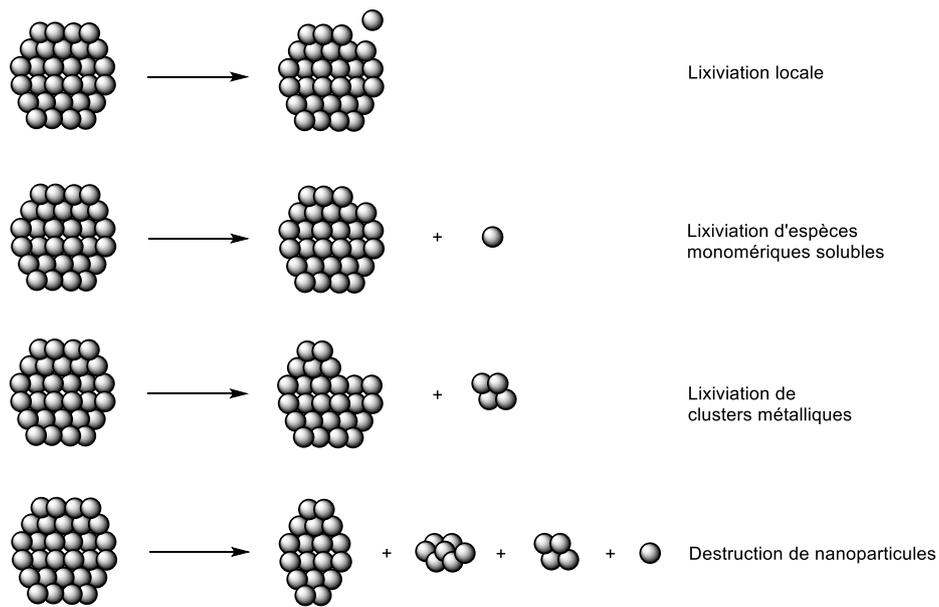


Schéma 86 : Différents types de lixiviation possibles à partir de nanoparticules métalliques^[16]

De plus, ces processus de lixiviation peuvent se produire selon différents mécanismes, conduisant à la formation de complexes métalliques de composition électronique différente (Schéma 87). En effet, la lixiviation peut être induite par addition oxydante, ce qui entraîne la formation de charges positives localisées sur le centre métallique. La lixiviation d'espèces non chargées peut se produire par solvation ou coordination de ligands neutres. Et l'accumulation de charges partielles négatives sur le centre métallique peut se produire par coordination de ligands chargés négativement.

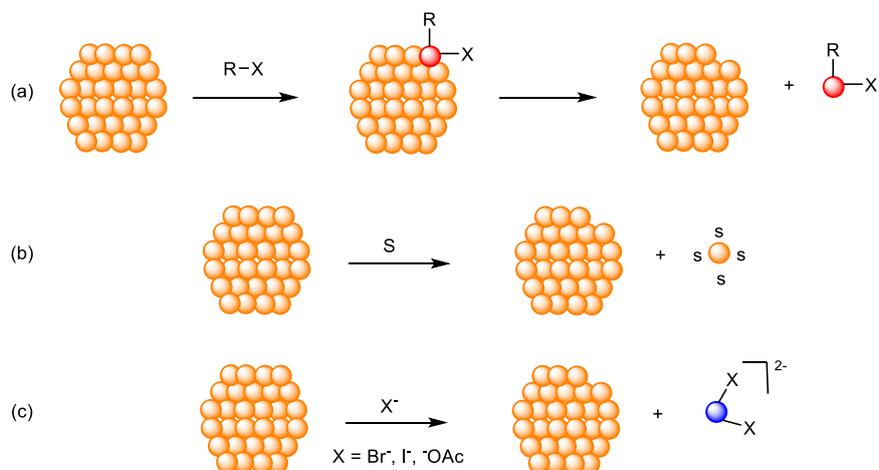


Schéma 87 : Lixiviation par addition oxydante (a), par solvation ou par coordination de ligands neutres (b), et par réaction avec un ligand chargé négativement type X

1.2.2. Détermination expérimentale de la nature de l'espèce active

Pour détecter la nature réelle de l'espèce active dans un milieu catalytique une série de tests a été développée^[393]. Parmi les plus simples et les plus utilisés, on trouve le test de l'empoisonnement au mercure qui permet de déterminer si la catalyse est homogène ou hétérogène. Ce procédé consiste à ajouter un grand excès (environ 200-500 équiv.) de Hg(0) au milieu réactionnel pendant toute la durée de la réaction ou après le début de celle-ci^[394,395]. Le Hg a la capacité d'empoisonner les catalyseurs hétérogènes par formation d'amalgames (Hg-M) avec les nanoparticules/agrégats métalliques ou par adsorption sur leurs surfaces. Ce test est très utilisé pour déterminer si la catalyse est homogène ou hétérogène. En effet, la suppression de l'activité catalytique est généralement la preuve de la présence d'un catalyseur hétérogène, et au contraire si le Hg ne supprime pas l'activité catalytique, cela signifie que la catalyse est homogène car l'espèce active peut être une espèce monomère dissoute. L'expérience est facile à réaliser mais ne constitue pas une réponse définitive en soi, et n'est pas universellement applicable car le mercure peut réagir avec certains complexes monométalliques.

Si l'empoisonnement au mercure va agir comme inhibiteur de l'activité catalytique des agrégats et des nanoparticules en maintenant les amalgames formés dans le milieu réactionnel, le test de filtration à chaud quant à lui va consister à tout simplement les retirer du milieu réactionnel. En effet, pour ce test l'ensemble du mélange réactionnel sera filtré à travers un filtre préchauffé (à travers de la Celite par exemple) au cours de la réaction, en prenant soin de maintenir une température appropriée pendant la procédure. Ainsi, toute espèce métallique particulaire est, en théorie, filtrée hors du mélange par ce procédé, tandis que les espèces mononucléaires solubles passent à travers. Les réactifs solides et insolubles sont rechargés dans le filtrat si nécessaire et la réaction est poursuivie. Si l'activité catalytique se poursuit sans le catalyseur hétérogène, cela veut dire que la catalyse est donc homogène ou catalysée par des clusters solubles. En effet ce test ne peut pas isoler les nanoparticules de dimensions colloïdales.

Le troisième test de cette liste est le test triphasé, qui repose sur la réalisation de la réaction avec un réactif fixé sur un autre support solide. Si une espèce métallique soluble est

active, elle peut s'approcher du second support et la réaction peut s'effectuer. S'il n'y a pas de fraction soluble ou si l'espèce métallique soluble est inactive, aucune réaction n'est donc possible. Bien entendu, cela n'exclut pas la formation de nanoclusters métalliques, car si ceux-ci se détachent du catalyseur hétérogène, alors la réaction peut se produire. Le test triphasé permet donc uniquement de distinguer si des composants « homogènes » (allant d'un complexe métallique à une particule colloïdale) sont formés dans les conditions de la réaction à partir d'un catalyseur hétérogène (Schéma 88)^[393,396]. Un test triphasé alternatif souvent utilisé dans le cas du palladium est l'utilisation d'un thiol supporté sur de la silice qui agit en tant que piègeur d'espèces homogènes de palladium. Les thiols étant connus pour avoir une très grande affinité avec le palladium, la présence de ce piègeur séquestre le catalyseur homogène en solution lors de sa production. D'autre part, les espèces hétérogènes de palladium ne devraient pas être empoisonnées par la présence du piègeur de métal hétérogène à cause des problèmes stériques qu'entraîneraient les 2 supports. De ce fait, si la réaction est uniquement homogène, aucun produit ne devrait être observé^[62].

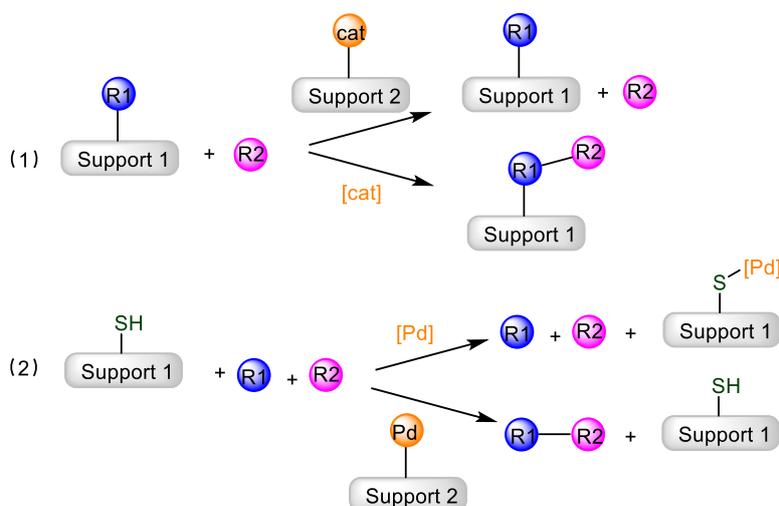


Schéma 88 : Principe du test triphasé, la réaction n'est possible que si des espèces catalytiques solubles sont en solution et suffisamment petites pour approcher R1 (1). La réaction n'est possible que si l'espèce catalytique hétérogène est active (2)

Les tests mentionnés ci-dessus sont les plus rapides et les plus simples à mettre en place, et le suivi du profile cinétique de formation des nanoparticules peut également fournir des informations fiables sur la nature de l'espèce active. Cette approche va donner des informations directes sur le mécanisme de la réaction étudiée^[397,398]. Les méthodes spectroscopiques sont également souvent employées à cette fin.

1.2.3. Impacts de la lixiviation et de l'agglomération sur l'activité catalytique

1.2.3.1. Nanoparticules métalliques supportées comme réservoir de catalyseurs homogènes

Grâce aux processus de lixiviation, un catalyseur hétérogène peut agir comme un réservoir de catalyseurs homogènes en libérant progressivement dans la solution des espèces catalytiques actives solubles^[399–401]. Des phénomènes de migration et re-déposition des espèces actives à la surface sont souvent observés, notamment par microscopie électronique en transmission^[402]. Arai et ses collaborateurs ont étudié plusieurs catalyseurs de palladium commerciaux sur support tels que du Pd/SiO₂, du Pd/C, et du Pd/MS(Mg) qui est un matériau poreux de type smectite contenant du magnésium. Cette étude s'est portée sur une réaction de type Mizoroki-Heck entre l'iodobenzène et l'acrylate de méthyle^[403]. Les auteurs montrent que des quantités significatives de palladium se retrouvent en solution au cours de la réaction, mais que ces espèces métalliques dissoutes peuvent cependant se redéposer sur le support après l'achèvement de la réaction. Par conséquent, ces catalyseurs sont recyclables sans perte d'activité.

En 2011, Felpin et ses collaborateurs ont développé une séquence en 2 étapes pour la synthèse de phénanthrènes à partir de sels de diazonium et de bromo-stilbènes en présence d'un catalyseur de palladium homogène (Pd(OAc)₂) et de charbon actif^[404]. Cette séquence fait intervenir un couplage de Mizoroki-Heck et une arylation directe C–H. Les auteurs ont plus particulièrement démontré que la présence du charbon actif permet de stabiliser les espèces actives de palladium et adsorbe les particules instables sous forme de petits agrégats de 50-100 nm, qui, autrement, formeraient du « *palladium black* » (Schéma 89). Ceci permet d'avoir un réservoir d'espèces actives et de synthétiser des molécules d'intérêt avec des niveaux de contamination au palladium de l'ordre de quelques ppm seulement.

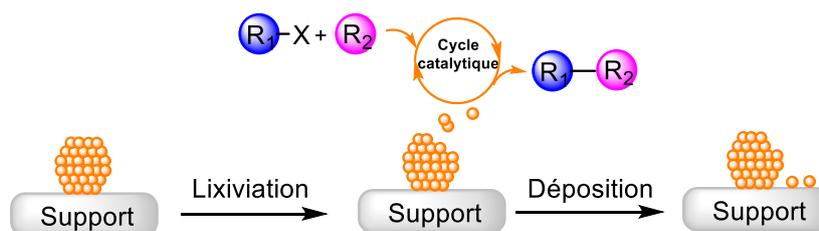


Schéma 89 : Lixiviation re-déposition des espèces métalliques solubles

Eviter le plus possible la perte du catalyseur ou des contaminations des produits formés par le catalyseur sont des objectifs phares dans la catalyse hétérogène. Le développement et l'utilisation des structures mésoporeuses est parfois la réponse aux problèmes de lixiviation excessive en permettant de maintenir l'efficacité du recyclage du catalyseur et la régiosélectivité des réactions à un niveau élevé^[197,214].

Le désordre à la surface des particules de palladium a été étudié et a été proposé comme un facteur influençant la quantité de palladium qui se retrouve en solution. En effet, le groupe de Knecht a étudié, par spectroscopie EXAFS (*Extended X-ray Absorption Fine Structure*) et par SAXS (*Small Angle X-ray Scattering*), un système catalytique à base de nanoparticules de palladium recouvertes de peptides (avec un diamètre moyen de $2,0 \text{ nm} \pm 0,3 \text{ nm}$) dans un couplage de Stille^[405]. Le groupe a révélé que les atomes ou des petits clusters de Pd hautement désordonnés à la surface d'une nanoparticule se détachaient plus facilement. Et que ces espèces de Pd(0) étaient plus réactives pour l'addition oxydante que les atomes plus ordonnés sur la surface de la nanoparticule (Schéma 90). Cette hypothèse suggère que les espèces métalliques détachées seraient responsables de la réaction et seraient continuellement engagées dans des cycles catalytiques.

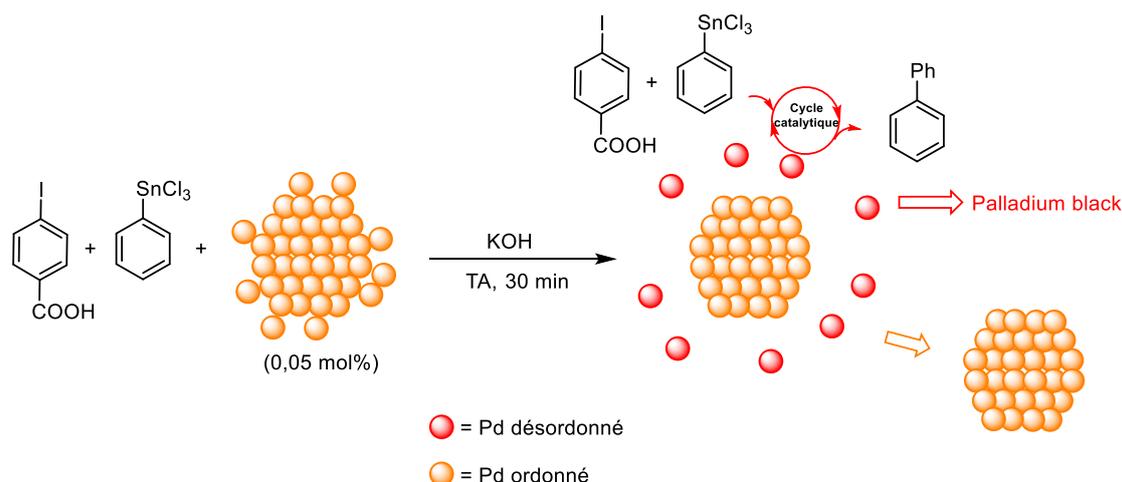


Schéma 90 : Couplage de Stille catalysé par des nanoparticules de palladium

Les réactions de couplage au palladium sont connues dans la littérature pour être possible avec des quantités ultra-faibles de palladium, pouvant descendre jusqu'à 50 ppb^[406,407].

1.2.3.2. Evolution de clusters ou de complexes moléculaires en particules actives

En plus des espèces métalliques solubles telles que des clusters ou des monomères, les nanoparticules formées au cours de la réaction ont également été décrites pour être impliquées dans le cycle catalytique. Nous savons que la précipitation d'un catalyseur métallique homogène est souvent la cause de sa désactivation, néanmoins la formation de nanoparticules a été décrite dans la littérature comme pouvant faciliter ou même initier l'activité catalytique dans certains cas. En effet, l'équipe de Singh a mis en évidence l'importance des processus d'agglomération dans des études impliquant une variété de complexes à base de soufre, de sélénium et de tellurium pour des réactions de couplage croisé de type Suzuki-Miyaura. L'équipe souligne une contribution relativement faible des espèces homogènes de Pd dans la catalyse^[408-414]. Corma et son équipe ont également souligné l'importance de la formation de petits clusters avant le début d'une réaction de couplage au palladium pour la formation de liaisons C-C^[415]. Les auteurs montrent, à l'aide d'une méthode d'analyse par spectrométrie de masse par ionisation électrospray, que, pour

des réactions de couplage telles que les réactions de couplage de Heck, Sonogashira, Suzuki et Stille, les dérivés iodés et bromés ne réagissent pas ou réagissent à des vitesses très faibles tant que des petits clusters de palladium de 3 et 4 atomes ne sont pas formés. Donc, en partant d'un précurseur moléculaire, la phase active peut, *in fine*, être une espèce différente, générée lors de la réaction allant d'un cluster de quelques atomes à une nanoparticule.

1.2.3.3. Cocktail catalytique

Il est souvent compliqué de catégoriser les réactions de catalyse hétérogène dans un genre de réactivité. En fonction de la concentration du métal, la formation simultanée de clusters et de nanoparticules peut être observée non seulement comme un processus de désactivation mais aussi comme la formation d'espèces actives et/ou d'un réservoir de complexes mononucléaires. Plus récemment, le terme « cocktail » a été alors employé pour décrire les systèmes hétérogènes. Ce terme désigne donc un système dynamique composé de diverses espèces métalliques : complexes monomères, clusters et nanoparticules. Elles peuvent être en équilibre les unes avec les autres ou se transformer de manière irréversible d'une forme à une autre^[16,390].

On distingue donc 2 types de cocktails catalytiques, le premier est celui dans lequel un seul type de centre actif (nanoparticules, clusters, centres monométalliques) contribue significativement à la formation du produit. Le deuxième type de cocktail est celui dans lequel au contraire plusieurs types d'espèces actives vont participer à la formation des produits.

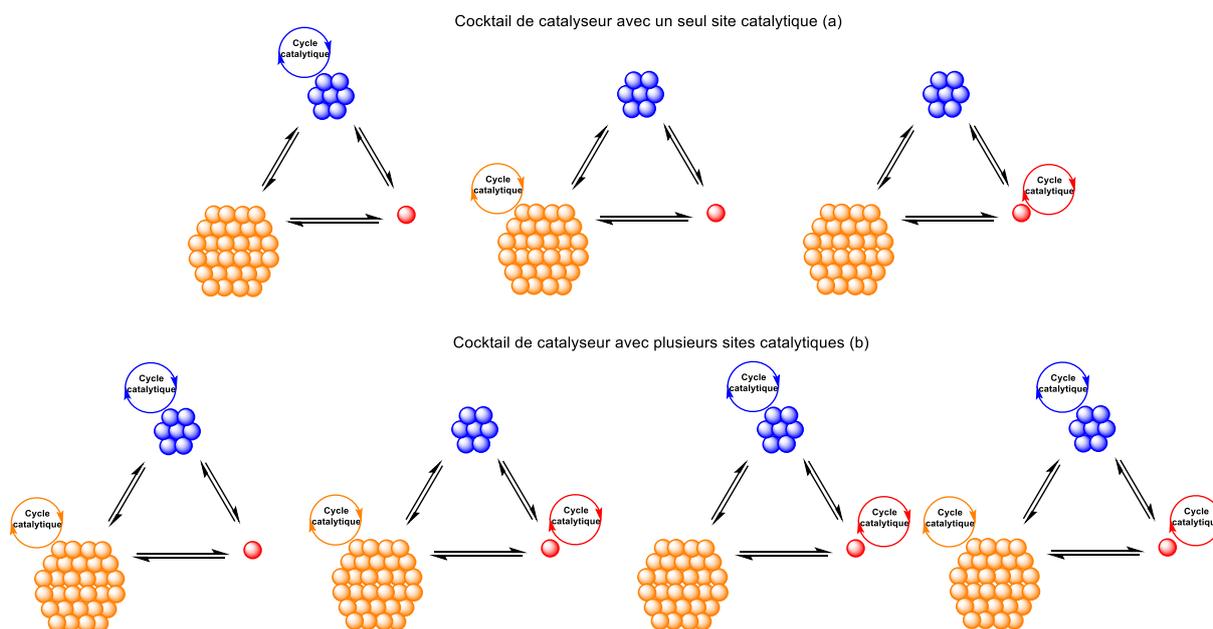


Figure 44 : Les deux types de cocktails de catalyseurs possibles, avec en (a) le cocktail à un centre actif et en (b) le cocktail à plusieurs centres actifs

De toute évidence, les systèmes catalytiques hétérogènes peuvent être très compliqués et impliquent souvent des cocktails de catalyseurs, même quand il s'agit de fonctionnalisation C–H. Fairlamb *et al.* ont étudié différents systèmes catalytiques pour l'arylation en C2 de l'indole et du tryptophane, en C8 de l'adénosine et de la 2-désoxyadénosine, et l'arylation du benzoxazole et du benzothiazole en C1, avec des sources de palladium homogène comme Pd(OAc)₂, PdCl₂..., ou encore hétérogène type Pd(PVP)NPs (Nanoparticules de Pd polyvinylpyrrolidone), Pd/C, Pd(OH)₂/C^[416]. Les auteurs mettent en évidence un système dynamique dans lequel le précurseur de palladium sous forme de nanoparticules pourrait dans certains cas être plus actif que les sources homogènes telles que le Pd(OAc)₂. Dans tous les cas, la formation de nanoparticules est observée en fonction de la température ou de la concentration. Les nanoparticules peuvent donc constituer une forme active de catalyseur et non uniquement une forme mourante de l'espèce active.

1.3. Les réactions de couplages pour la formation de liaison C–C en catalyse hétérogène

Pour les réactions de couplage croisé pour la formation de liaisons C–C, les catalyseurs hétérogènes ont été largement étudiés et ceux à base de nanoparticules ou de complexes de palladium supportés sont les plus connus et utilisés dans la littérature car ce métal de transition est hautement efficace pour ces réactions. Une large variété de réactions catalysées par des catalyseurs hétérogènes ont ainsi été développées ces dernières années pour la formation de liaisons C–C. Parmi ces réactions de couplage C–C, nous trouvons les réactions type Mizoroki-Heck^[417–428], Suzuki-Miyaura^[359,363,417,424,429–438,438–441], Stille^[417], ou encore Hiyama^[358] (Schéma 91).

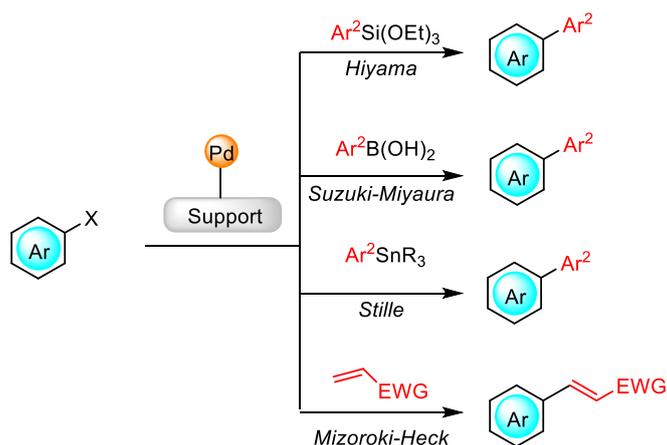


Schéma 91: Formation de liaisons C–C par catalyse hétérogène avec du palladium selon différents types de couplage (Mizoroki-Heck, Stille, Suzuki-Miyaura, et Hiyama)

Parmi les autres métaux utilisés pour les couplages croisés par catalyse hétérogène, on retrouve également le cuivre qui est très répandu^[442–446], l'or^[447,448], le nickel^[449], le fer^[450], et le cobalt^[451]. Quant au ruthénium, il est plus connu, en catalyse hétérogène, pour des réactions de métathèse^[452] et de transfert d'hydrogène^[453,454]. Néanmoins un catalyseur de ruthénium immobilisé sur alumine s'est avéré être actif pour une réaction de couplage de type Sonogashira sans co-catalyseur de cuivre^[455].

La catalyse hétérogène pour la formation des liaisons C–C par couplage croisé a également été appliquée à des hétéroaromatiques de type furanique afin de générer des produits ou intermédiaires de synthèse à très haute valeur ajoutée^[441,456–459]. En effet, les biaryles contenant des cycles furyles ou thionyles trouvent des applications comme intermédiaires de synthèse pour la préparation de molécules bioactives^[72,456,460]. Très récemment, Bumagin et ses collaborateurs ont réalisé un couplage croisé entre un dérivé acide furan-2-yle boronique et le 2-bromopyridine, avec un composite bimétallique Pd–Ni–B–L (L = isoxazolepyrimidine) comme catalyseur hétérogène qui se présente sous forme d’une suspension colloïdale en présence de K₂CO₃ (utilisé comme base) et de Bu₄NBr (utilisé comme agent de transfert de phase) (Schéma 92)^[441]. Cette approche en plus d’être très bénéfique pour l’environnement et sûre, est également très polyvalente et applicable à plusieurs aryles et hétéroaryles.

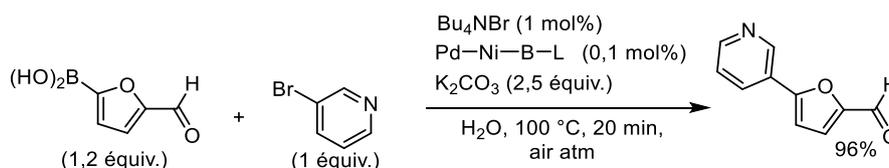


Schéma 92 : Réaction type Suzuki-Miyaura entre un dérivé acide furan-2-yl boronique et le 2-bromopyridine par catalyse hétérogène

Pour conclure, ces réactions catalytiques hétérogènes pour la formation de liaisons C–C sont globalement très efficaces, et donnent des produits contenant des taux de contamination de métaux de transition très faible (>10 ppm). Cependant, le développement de méthodes encore plus durables faisant intervenir une activation C–H directe (ne nécessitant pas l’utilisation de substrats pré-fonctionnalisés), a été également exploré ces dernières années. Nous allons détailler quelques exemples ci-dessous.

1.4. Réaction d'activation C–H par catalyse hétérogène

1.4.1. Introduction

L'activation C–H catalysée par les métaux de transition est un outil puissant qui, contrairement aux méthodes de couplage classiques, permet une plus grande économie d'atome. Les deux dernières décennies ont été marquées par des progrès considérables dans l'activation de liaisons C–H^[30,36,461]. L'approche par catalyse hétérogène a longtemps été utilisée pour l'activation C–H du méthane par des approches oxydatives^[462–465]. Cette approche par catalyse hétérogène a ensuite été étendue aux réactions de couplages par activation C–H, ce qui a été amplement détaillé dans plusieurs revues ces 10 dernières années^[386,466–477], que ce soit pour la formation des liaisons C–C^[386,466–471,475,476], ou C–hétéroatomes^[468,469,472,476,478]. En outre, l'intérêt croissant pour le développement des catalyseurs hétérogènes à site atomique unique^[15], qui combinent les avantages des catalyseurs homogènes (sites actifs isolés et 100% d'utilisation d'atomes) et des catalyseurs hétérogènes (stables et faciles à séparer), pourrait marquer un tournant dans la manière dont les futures réactions d'activation C–H seront développées^[478,479].

Les réactions par activation C–H catalysées par des catalyseurs hétérogènes sont donc d'un intérêt capital et attirent beaucoup d'attention. Très récemment, de nouvelles approches ont été développées pour la fonctionnalisation directe de liaisons C–H par catalyse hétérogène avec divers métaux de transition tels que le palladium^[480–496], le ruthénium^[497–500], le cuivre^[501–504], le cobalt^[505], l'iridium^[506], le manganèse^[507], l'or^[508], ou encore le zinc^[509]. Une attention particulière est à porter sur l'approche photochimique qui est une méthode de plus en plus utilisée car elle permet de travailler dans des conditions plus douces^[474,481,497,502–504,509,510].

1.4.2. Catalyse hétérogène à base de palladium

1.4.2.1. Quelques exemples d'activation de C–H d'hétéroarènes à cinq chaînons

L'utilisation du palladium en tant que catalyseur hétérogène pour la fonctionnalisation par activation C–H directe remonte à 1982 avec les travaux précurseurs de Nakamura et ses

collaborateurs sur la phénylation d'isoxazoles en présence de Pd/C (Schéma 93)^[511]. Les catalyseurs à base de palladium ont toujours attiré beaucoup d'attention et sont largement utilisés en raison de leur polyvalence et de leur efficacité dans les réactions de couplage^[470,477].

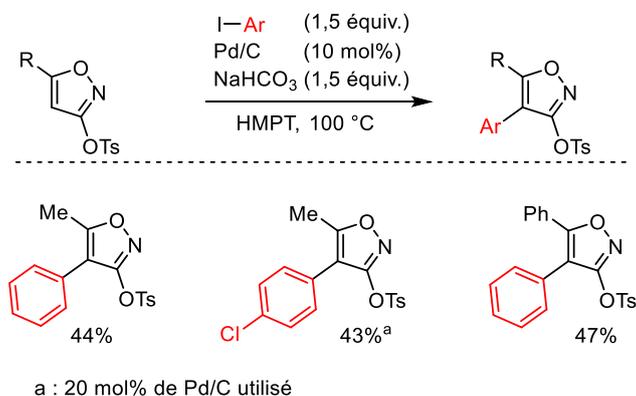


Schéma 93 : Travaux pionniers sur l'activation C-H catalysée par du Pd/C

A la suite de ces travaux, Fagnou et ses collaborateurs rapportent pour la première fois l'arylation du furfural par catalyse hétérogène, avec un équivalent de bromure de phényle catalysé par Pd(OH)₂/C. Un mélange 12:1 des isomères substitués en C5 et en C3 respectivement a été obtenu avec un rendement de 75 % (Schéma 94)^[62]. Les auteurs ont démontré que la réaction était catalysée par des espèces homogènes qui se retrouveraient en solution au moyen de tests triphasés (décrits plus haut).

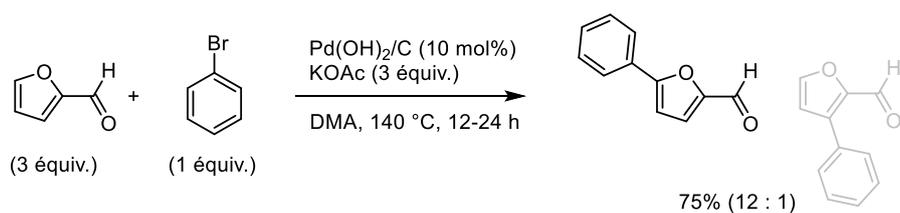


Schéma 94 : Arylation du furfural par activation C-H directe catalysée par le Pd(OH)₂/C

Depuis et jusqu'à très récemment, à notre connaissance, aucun autre exemple de réaction d'activation C-H directe sur le furfural catalysée par un catalyseur de palladium hétérogène n'a été rapporté dans la littérature. En effet, Roy et Joshi ont immobilisé en 2022 des nanoparticules de palladium stabilisées par des groupement thiols sur du charbon actif

oxydé (OC = *Oxidized Charcoal*)^[489]. Les nanoparticules sont synthétisées à partir du complexe Na_2PdCl_4 en présence d'acide 11-mercaptoundécanoïque (MUA) dans du méthanol, puis réduites en milieu basique. Ces dernières sont par la suite déposées sur le charbon actif oxydé. Ce catalyseur se montre très actif pour des réactions de couplage croisé déshydrogénant d'hétéroarènes (Schéma 95). En effet, malgré l'utilisation d'une quantité presque équimolaire des deux hétéroarènes, aucun produit d'homocouplage n'est observé. De plus, le catalyseur a été recyclé 6 fois sans perte significative d'activité, seulement 10% de rendement en moins entre la première et la dernière réaction. Enfin, les auteurs proposent que l'espèce active soit de nature complètement hétérogène après la réalisation d'un test de filtration à chaud. En effet, la réaction s'arrête après élimination par filtration du catalyseur hétérogène.

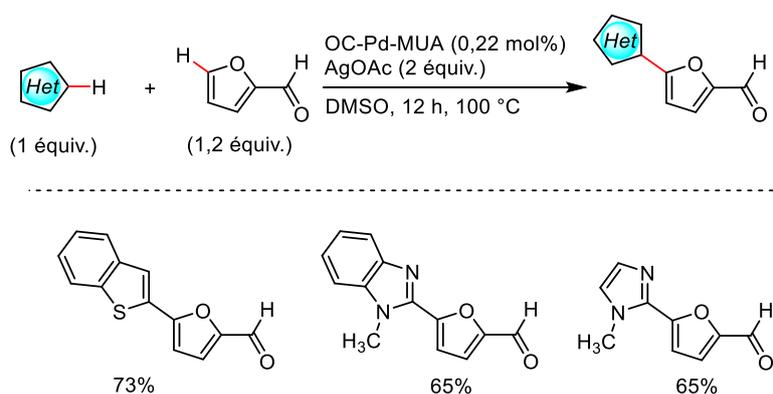


Schéma 95 : Couplage déshydrogénant d'hétéroarènes catalysé par du palladium supporté sur charbon oxydé

1.4.2.2. Le support

Des sources hétérogènes de palladium telles que le Pd/C ou le $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ sont généralement les plus utilisées, car elles sont facilement accessibles et peu coûteuses. Les réseaux métallo-organiques (MOF, Metal Organic Framework, des matériaux poreux cristallins constitués de nœuds inorganiques reliés entre eux par des molécules organiques), ont attiré beaucoup d'attention ces dernières années en tant que supports et se sont révélés très efficaces dans les réactions d'activation C-H, notamment grâce à une activité catalytique élevée due au pourcentage important de sites métalliques accessibles et à une grande stabilité^[468].

Malgré le grand nombre de catalyseurs Pd/SiO₂ utilisés dans les réactions de couplage, notamment dans les réactions de couplage de type Mizoroki–Heck (Schéma 96)^[375,471,512,513], au meilleur de nos connaissances, très peu d'études traitent de leur utilisation dans l'activation C–H directe d'aromatiques ou hétéroaromatiques.

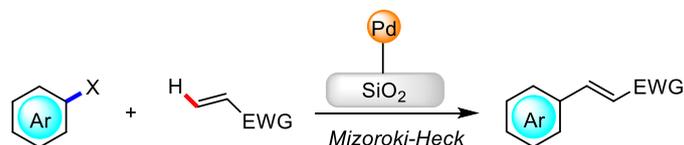


Schéma 96 : Réaction d'alkénylation de type Mizoroki–Heck

Parmi les exemples qui peuvent être cités impliquant des catalyseurs supportés sur silice mésoporeuse, on retrouve les travaux sur l'arylation C–H directe d'indoles réalisés par les groupes de Djakovitch^[514] en 2006 et de Wang^[515] en 2014. Dans les 2 cas, les catalyseurs sont recyclables avec des taux de lixiviation très bas (> 0,5 ppm) (Schéma 97).

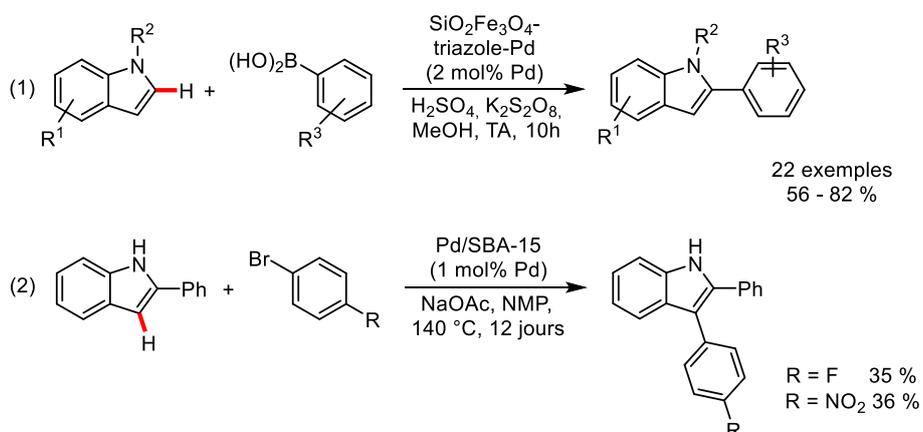


Schéma 97 : Arylation par activation C–H directe en C2 d'indoles avec des acides arylboroniques catalysée par du Pd(II) supporté SiO₂@Fe₃O₄ (1). Arylation par activation C–H en C3 d'indole avec des bromures d'aryle catalysée par du Pd supporté sur une silice SBA-15 (2)^[514,515]

Bien plus récemment, en 2018, le groupe de Dabiri a immobilisé un complexe de palladium(II) (Pd(CH₃CN)₂Cl₂) sur un matériau hybride constitué de silice et d'oxyde de graphène (KIT-6/G) modifiée avec du (3-mercaptopropyl)triméthoxysilane (Schéma 98)^[516]. Ce catalyseur se révèle très actif pour des réactions d'arylation d'oxydes de pyridine et de cyanation de dérivés d'acétanilide. Le catalyseur peut être recyclé 7 fois, et le test de

filtration à chaud ainsi qu'un test triphasé amène les auteurs à conclure que la réaction se fait majoritairement de façon hétérogène avec une légère contribution d'espèces homogènes en solution.

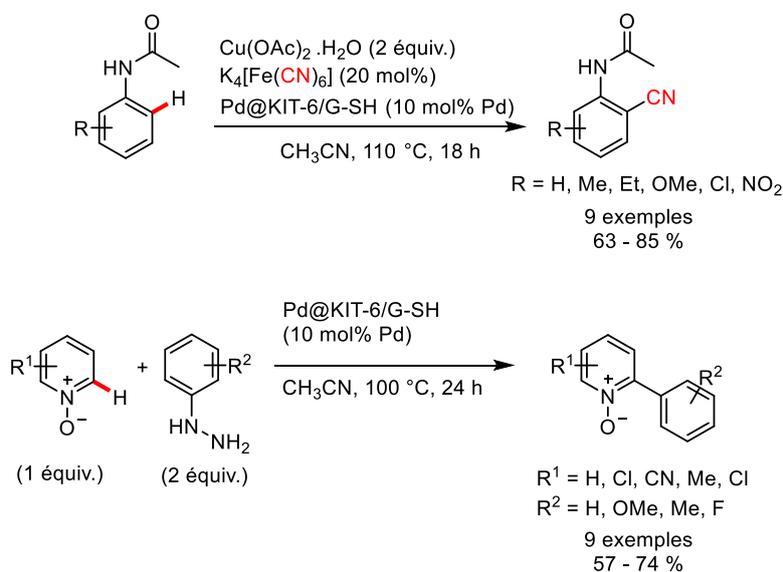


Schéma 98 : Arylation d'oxydes de pyridine et cyanation de dérivés d'acétanilide catalysées par un catalyseur de palladium

(II) supporté sur silice/ oxyde de graphène (KIT-6/G)

1.4.3. Catalyse hétérogène à base de ruthénium

Alors que la catalyse hétérogène à base de palladium est un domaine très répandu et que les nanoparticules de palladium sont connues pour avoir une bonne activité catalytique^[470,477], la catalyse hétérogène avec le ruthénium et les nanoparticules de ruthénium est un domaine qui est encore en pleine expansion. C'est notamment le cas dans le développement de réactions d'activation C-H, domaine pour lequel l'application de catalyseurs au ruthénium n'en est encore qu'à ses débuts^[517].

Les catalyseurs hétérogènes à base de ruthénium sont généralement supportés sur des supports oxydes, des supports particulièrement avantageux en raison de leur faible coût de production et de leur grande stabilité thermique et/ou chimique. Inoue et ses collaborateurs se sont intéressés aux réactions de couplage croisé impliquant des processus d'activation C-H pour la formation de liaisons carbone-carbone^[475]. Le groupe rapporte pour la première

fois en 2010 la réaction d'hydrocarbonylation des vinylsilanes (réaction de Murai) catalysée par un catalyseur au ruthénium supporté sur de l'oxyde de cérium^[518]. Le catalyseur Ru/CeO₂ est obtenu après imprégnation du précurseur [Ru₃(CO)₁₂] sur de l'oxyde de cérium suivie d'une calcination à 400 °C à l'air. L'analyse FTIR du catalyseur a révélé la présence d'espèces oxydées de Ru(IV) et le catalyseur a été ensuite utilisé dans des réactions de type Murai avec de très bon rendements pour différentes cétones aryliques et hétéroaryliques (Schéma 99).

Les auteurs indiquent que la filtration à chaud du catalyseur solide pendant la réaction a presque complètement supprimé l'activité catalytique, et la lixiviation des espèces de ruthénium dans le filtrat a été déterminée à environ 3% de la quantité totale du catalyseur introduit dans le milieu. Il est intéressant de noter que le catalyseur de ruthénium supporté sur zircone (ZrO₂) a montré une activité comparable à celle de RuO_x/CeO₂, tandis que les catalyseurs de ruthénium supportés par SiO₂, Al₂O₃, TiO₂ ou MgO n'ont montré aucune activité. De plus, l'ajout de triphénylphosphine (4 équiv.) semble être nécessaire pour la réalisation de la réaction. En effet, le catalyseur RuO_x/CeO₂ se réduit spontanément par chauffage à 170 °C dans le mésitylène, cependant aucun produit d'alkylation n'est observé sans triphénylphosphine comme le précise les auteurs. Une telle nécessité de ligand triphénylphosphine a été proposée par Murai, qui a stipulé que l'espèce active pour cette réactivité se compose essentiellement du ruthénium zéro avec au moins 2 ligands triphénylphosphine^[519]. A notre connaissance aucun autre exemple de réactivité de type Murai n'a été exploré par catalyse hétérogène dans la littérature. Ce catalyseur de ruthénium (Ru/CeO₂) a par la suite été également utilisé pour des réactions d'arylation d'aromatiques *ortho*-dirigées^[520]. Encore une fois, le ruthénium supporté sur silice Ru/SiO₂ s'est montré inefficace.

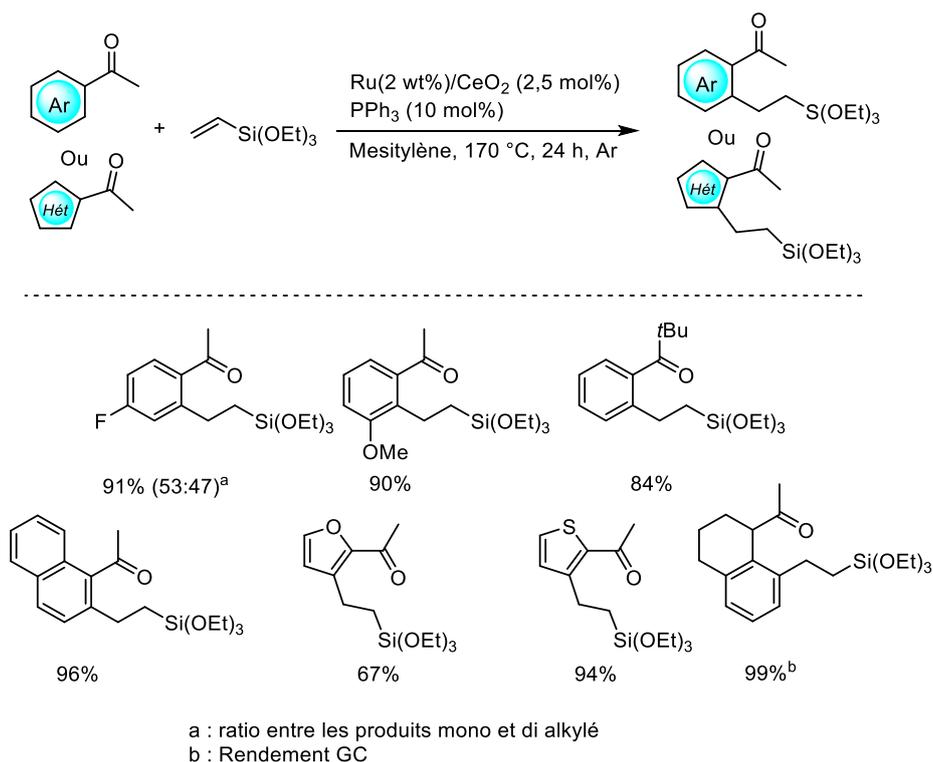


Schéma 99 : Réaction de Murai catalysée par un catalyseur de ruthénium hétérogène Ru/CeO₂

Plus récemment, un catalyseur hétérogène à base de ruthénium supporté sur silice (Ru@SiO₂) a été utilisé par le groupe d'Ackermann pour une réaction de bromation des dérivés de purine par activation de liaisons C–H^[521].

La remarquable réactivité que peuvent avoir des nanoparticules colloïdales pour les réactions d'activation C–H a été montrée en 2020 par l'équipe de Yadav avec l'alcénylation d'indoles en position 3 catalysée par des nanoparticules de ruthénium de taille comprise entre 10 et 25 nm^[499]. Ces nanoparticules de Ru (RuNC) ont été synthétisées par photolyse du complexe RuCl₃·3H₂O dans le méthanol et se sont révélées être des catalyseurs très actifs donnant des produits alcénylés avec des très bons rendements (Schéma 100). Les résultats des tests triphasés et d'empoisonnement au mercure indiquent que l'espèce active est de nature hétérogène. De plus, le ruthénium en solution a été mesuré à seulement 2,1 ppb après une analyse ICP-MS. Ce catalyseur a été recyclé 8 fois dans les mêmes conditions avant une baisse d'activité catalytique.

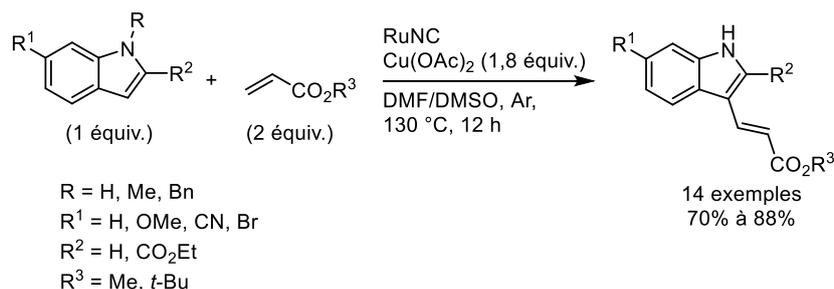


Schéma 100 : Alcénylation d'indoles catalysée par des nanoparticules de ruthénium

Outre les nanoparticules de ruthénium, des sites actifs à atome unique ont également été rapportés dans la littérature pour la catalyse hétérogène à base de ruthénium. Le groupe d'Ackermann a rapporté en 2020 la préparation de catalyseurs de ruthénium (II) supportés sur du polystyrène modifié par une phosphine, et a montré que ces catalyseurs sont particulièrement efficaces pour l'alkylation en méta sur des bicycles aromatiques ayant des groupes pyrimidine, oxazoline, pyrazole et purine (Schéma 101)^[498]. Des études de microscopie électronique en transmission couplées à de la cartographie EDX ont été réalisées sur les catalyseurs avant et après réaction. Ces études ont confirmé que l'excellente homogénéité initiale de la dispersion du Ru(II) était maintenue après réaction et, sur cette base, les auteurs ont conclu à la stabilité de la coordination entre le phosphore et le ruthénium. Ce résultat a été confirmé par un test triphasé et un empoisonnement au SMOPEX-105 (un piègeur de ruthénium) qui confirment le caractère hétérogène de cette catalyse, de plus, le catalyseur a été recyclé 5 fois avec une diminution du rendement de quelques pourcents et une lixiviation comprise entre 8 et 9 ppm au cours de chaque cycle.

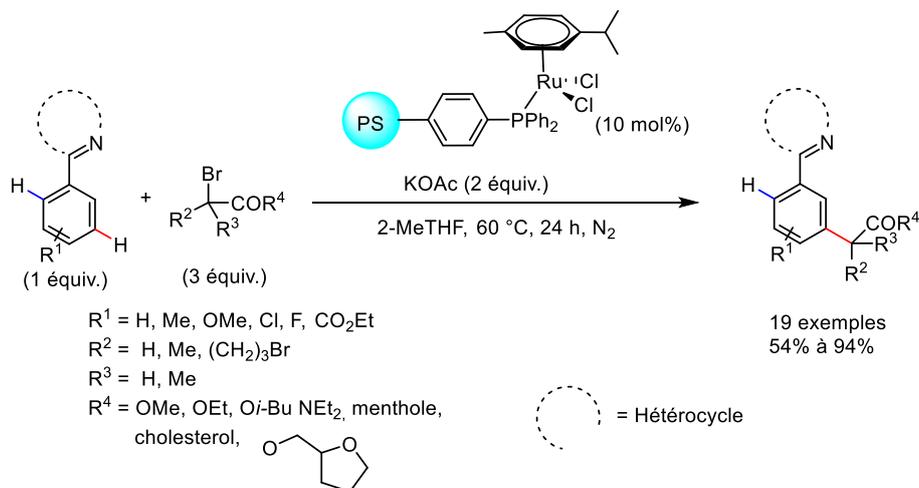


Schéma 101 : Alkylation d'aryles catalysée par un catalyseur hétérogène de Ru(II) supporté sur du polystyrène

Pour le développement d'une chimie durable respectant les principes de la chimie verte, la réalisation de catalyseurs récupérables et réutilisables avec une lixiviation minimale des espèces organométalliques actives est hautement souhaitable. Dans la partie suivante, nous verrons comment ces catalyseurs hétérogènes peuvent également être utilisés dans des réacteurs à flux continu pour maximiser d'avantage l'efficacité chimique et simplifier la réutilisation du système catalytique.

1.4.4. Catalyse hétérogène de C–H activation en flux continu

La chimie en flux continu est désormais considérée comme un outil important pour les chimistes de synthèse, car elle leur permet de mieux contrôler les conditions de réaction afin de maximiser les conversions et les rendements, tout en améliorant la sécurité des procédés^[7,8,522]. De nombreuses sociétés pharmaceutiques étudient attentivement l'utilisation de la chimie en flux continu pour la préparation des composés d'intérêt. Il s'agit d'une tendance qui va s'accroître à l'avenir, renforcée par la possibilité de combiner la synthèse chimique en continu avec de nouvelles technologies analytiques pour le contrôle en ligne^[523].

Au cours des deux dernières décennies, la technologie des microréacteurs a évolué pour devenir un élément crucial dans l'intensification des procédés^[140,146]. Les microréacteurs ont permis de minimiser la consommation de réactifs et le gaspillage d'énergie en raison de leurs petites dimensions. Les petits volumes des microréacteurs permettent de manipuler en toute sécurité même les réactions dangereuses ou hautement exothermiques. Comme il est beaucoup plus facile de gérer des pressions et des températures élevées à très petite échelle, les microréacteurs ouvrent de nouvelles perspectives en matière de procédés. En outre, la synergie que cette technologie apporte avec la catalyse hétérogène, à savoir une mise en place plus efficace et plus facile accompagnée d'une réutilisation plus aisée des catalyseurs hétérogènes permet une intégration plus facile du catalyseur hétérogène dans un processus de synthèse à plusieurs étapes. Ces avantages ont poussé au développement et à la mise en place des systèmes de chimie en flux par catalyse hétérogène^[524–527]. Les premières tentatives d'utilisation de catalyseurs en flux supportés par des polymères pour des transformations chimiques à l'échelle du laboratoire remontent au début des années 1980^[528–530].

Bien qu'il soit maintenant reconnu que les technologies de flux continu pourraient aider les chimistes à réaliser de meilleures synthèses et également à explorer de nouvelles possibilités chimiques, et que l'utilisation de la chimie en flux continu soit de plus en plus répandue dans le domaine de la catalyse organométallique, l'application dans des réactions impliquant des processus d'activation C–H reste un défi, notamment pour des réactions d'activation C–H utilisant des catalyseurs hétérogènes^[17].

1.4.4.1. Les réacteurs

Lorsqu'il s'agit de réaliser une réaction par catalyse hétérogène et en chimie en flux continu, plusieurs types de réacteurs peuvent être employés. En effet, les catalyseurs peuvent être introduits soit dans des réacteurs à lit fixe (*packed bed reactor*), soit appliqués sous forme de films minces recouvrant les parois du microréacteur (*wall coated reactor*), ou bien encore immobilisés sous forme de monolithe (Figure 45)^[140,525,531,532]. Ces approches ont largement été appliquées dans des réactions de couplage croisé, notamment avec du palladium comme catalyseur qui est le métal de transition le plus utilisé dans ce domaine^[527].

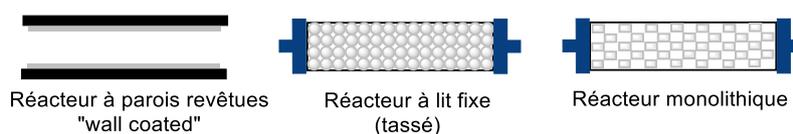


Figure 45 : Approches pour l'application de catalyseurs hétérogènes par chimie en flux continu : réacteurs à lit fixe, monolithiques ou à parois revêtues

1.4.4.1.1. Réacteurs à lit fixe (tassé)

Les réacteurs à lit fixe sont généralement les plus utilisés pour la catalyse hétérogène à cause de leur simplicité d'utilisation. Dans les réacteurs à lit fixe, le catalyseur est greffé, de manière covalente ou non, sur un matériau solide insoluble puis ce matériau est tassé dans un réacteur. Le mélange réactionnel va donc passer à travers le lit fixe de catalyseur. Généralement les catalyseurs hétérogènes sont conditionnés pour cette approche, dans des

colonnes ou des cartouches en verre, en matériaux polymères ou en acier inoxydable, avec des embouts dédiés et refermables qui comprennent des filtres frittés. Le lit catalytique est donc sous une forme comparable à la phase active d'une colonne HPLC. La taille des particules du matériau hétérogène est importante. Les grosses particules ont un rapport surface/volume externes relativement faible et, comme, selon les vitesses de diffusion, la réaction peut se produire uniquement à la surface, la conversion peut être inefficace. Les petites particules, en revanche, peuvent provoquer une contre-pression élevée ou obstruer le filtre. De plus, la dynamique des fluides peut être incontrôlée et le transfert de chaleur peut être limité.

La catalyse hétérogène dans un lit fixe présente plusieurs avantages par rapport à un réacteur discontinu. Tout d'abord, ce type de réacteur permet d'obtenir une molarité effective (instantanée) nettement plus élevée entre le catalyseur et le réactif, ce qui réduit les temps de réaction. De plus, la séparation entre le produit et le catalyseur est généralement plus facile car le catalyseur est immobilisé. Cependant, pour les catalyseurs immobilisés à base de métaux de transition, une lixiviation de l'espèce active catalytique peut se produire, entraînant la contamination du produit et la désactivation de la colonne (Figure 46)^[533].

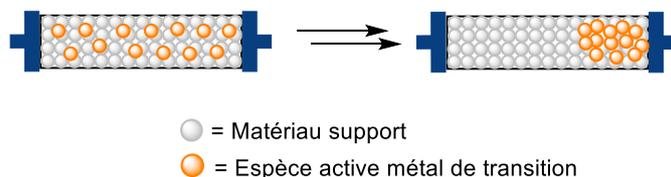


Figure 46 : Lixiviation du métal de transition dans un réacteur à lit fixe (voir réf [533])

Il est important de garder à l'esprit que lorsqu'une réaction est réalisée à l'aide d'un matériau hétérogène dans un réacteur à lit fixe, les différentes molécules peuvent avoir des affinités différentes pour le matériau solide. Cela peut conduire à un "effet chromatographique" entraînant une stœchiométrie incorrecte des réactifs au début de la réaction en flux continu. Il est donc important d'attendre que les conditions d'état stationnaire soient atteintes afin d'obtenir des résultats fiables.

1.4.4.1.2. Réacteurs monolithiques

Les monolithes sont des matériaux solides dotés d'un réseau poreux continu interconnecté. Cette structure poreuse qui comprend à la fois des macropores ($dp = 1-100 \mu\text{m}$), et une combinaison de méso- et micropores ($dp = 2-50 \text{ nm}$ et $dp < 2 \text{ nm}$, respectivement), peut-être à base de polymères organiques ou inorganiques^[534,535]. Ils ont trouvé de nombreuses applications en chimie analytique, notamment en HPLC et en CEC (*électrochromatographie capillaire*). Le processus de préparation de monolithes poreux implique un processus de polymérisation-précipitation à l'intérieur d'un moule, un solvant ou un mélange de solvants porogène servant de modèle amovible. La post-fonctionnalisation de ces monolithes avec un catalyseur permet d'obtenir un matériau catalytique qui peut être utilisé pour réaliser des réactions catalytiques hétérogènes dans des conditions de flux continu (Figure 47)^[536].

L'un des aspects les plus avantageux des monolithes est la taille de leurs pores, qui permet une diffusion ou un transfert thermique par convection plus rapide et efficace que le réacteur à lit fixe. En comparaison, ces structures supportent des contre-pressions bien plus élevées.

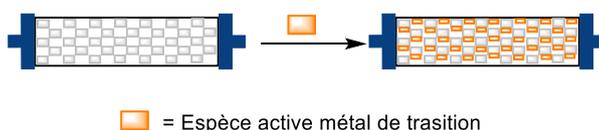


Figure 47 : Fonctionnalisation du réseau poreux d'un monolithe avec un métal de transition

Cette approche est parfaitement viable et efficace dans les réactions de couplages pour la formation de liaisons carbone-carbone, que ce soit avec du palladium ou du ruthénium.

1.4.4.1.3. Réacteur à paroi recouverte « wall coated »

Dans les réacteurs à parois catalytiques, le catalyseur est immobilisé sur les parois internes des canaux du dispositif microfluidique par le dépôt d'une solution colloïdale avec une pression d'air comprimé, puis consolidé par un traitement thermique (Figure 48)^[537].

L'un des avantages que présente cette approche par rapport aux deux autres citées précédemment est la longueur du microréacteur. En effet, les réacteurs monolithiques et à lit tassé ne dépassent généralement pas quelques centimètres de longueur (5-30 cm) alors que, dans le cas de réacteurs *wall-coated*, le réacteur peut atteindre plusieurs mètres de longueurs. L'autre avantage est la réduction de la résistance à l'écoulement causée par des chemins étroits et tortueux dans les réacteurs à lit tassé et monolithiques. Cependant, le confinement du catalyseur dans une petite fraction du volume global du canal réduit également la quantité d'espèces actives pouvant être immobilisées dans le dispositif et rend la performance de la réaction dépendante de la vitesse de diffusion latérale des réactifs. Cela implique l'utilisation des réacteurs ayant des diamètres très petits pour une diffusion plus rapide (< 1 millimètre). Il y a aussi un risque de détachement de la phase active pendant la réaction qui peut conduire à des contaminations des produits ou à des bouchages.

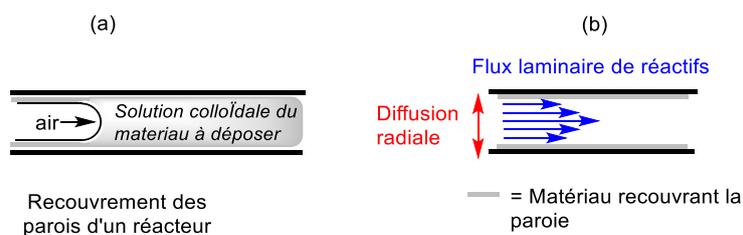


Figure 48 : Revêtement des parois d'un microréacteur (a). Diffusion radiale dans un réacteur revêtu (b).

1.4.4.1.4. Lixiviation pendant des réactions de catalyse hétérogène en chimie de flux

Nous venons de voir dans ce chapitre que, lors d'une réaction assistée par un catalyseur métallique supporté, l'espèce active n'était pas toujours de nature hétérogène, et que le système catalytique pouvait consister en un système dynamique composé de diverses espèces métalliques telles que des complexes monomères, des clusters et des nanoparticules (cocktail d'espèces actives)^[16]. Au cours d'un cycle catalytique hétérogène faisant intervenir une étape d'addition oxydante, un atome de Pd(0) fixé à une phase solide sera transformé en une espèce de Pd(II) soluble, qui ne sera plus fixée à la surface. Alors qu'en mode discontinu, l'espèce de Pd(0) reformée par élimination réductrice peut tout simplement être réabsorbée sur la surface par des procédés de lixiviation re-déposition

connus^[402–404], en flux continu, l'espèce de Pd(II) soluble initialement formée sera éluée à travers le réacteur (Schéma 102).

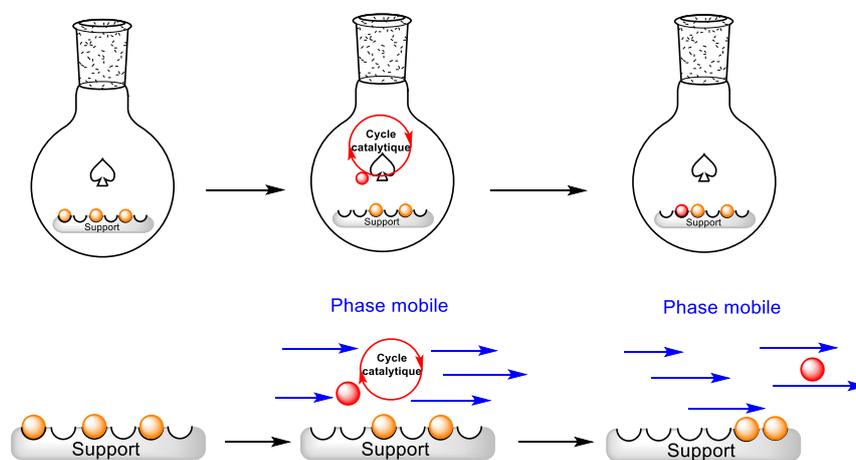


Schéma 102 : Comparaison de la lixiviation en flux continu et de la lixiviation en discontinu (batch)

Cantillo, Kappe et leurs collaborateurs ont mené une étude sur ce phénomène en comparant certains des catalyseurs immobilisés à base de palladium les plus courants, à savoir Pd Tetrakis (lié à un polymère), FiberCat 1001, EnCat TPP30 (Pd encapsulé dans de la polyurée) et SiliaCat DPP–Pd dans des réactions de type Mizoroki-Heck, Sonogashira et Suzuki-Miyura (Figure 49)^[533]. En plus d'un effet chromatographique dû à des réactifs n'éluant pas tous à la même vitesse, les auteurs ont également observé qu'une énorme quantité de palladium est lixiviée dans le cas des catalyseurs FiberCat 1001 (15 à 16%), EnCat TPP30 (28 à 5%) et Pd Tétrakis (9 à 15%). Seul le catalyseur à base de silice semble montrer un taux de lixiviation significativement inférieur (27 à 0,1% en fonction du solvant). Ces catalyseurs hétérogènes agissent donc comme de simples réservoirs d'espèces solubles de Pd. Hii et ses collaborateurs ont aussi étudié un catalyseur de palladium encapsulé dans de la polyurée (Pd-EncatTM) grâce à un système en flux en tandem appliqué à une réaction de type Mizoroki-Heck. Ce montage comporte deux réacteurs (voir Figure 50), un réacteur à lit fixe dans lequel se trouve le catalyseur hétérogène, suivi d'un réacteur à bobine dans lequel la conversion pourra se poursuivre uniquement si des espèces catalytiques homogènes sont lixiviées du catalyseur hétérogène. Les auteurs ont ainsi pu montrer que la formation du produit peut être attribuée presque entièrement à de la catalyse homogène et que la réaction se produisant en surface du catalyseur hétérogène reste négligeable^[538].

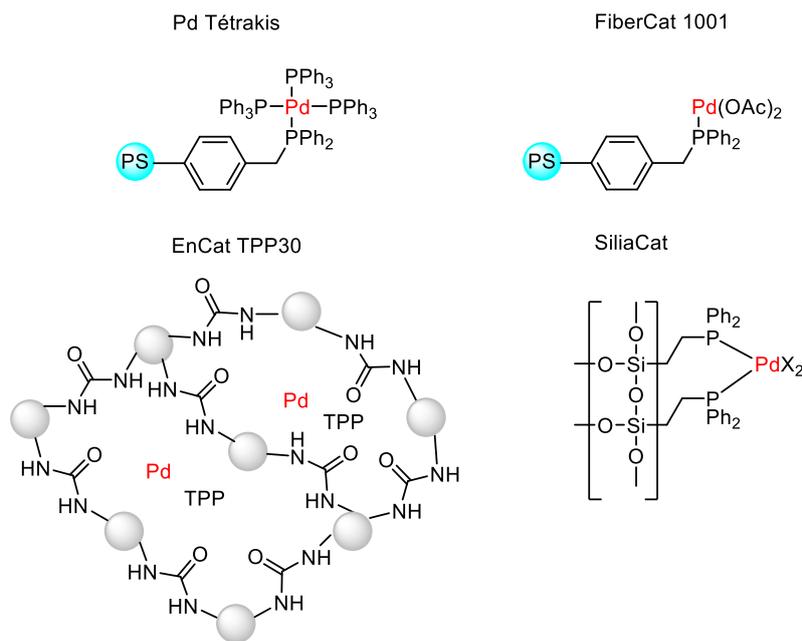


Figure 49 : Structure de Pd Tétrakis (lié à un polymère), FiberCat 1001, EnCat TPP30 et SiliaCat DPP-Pd (reproduit à partir de la réf^[533])

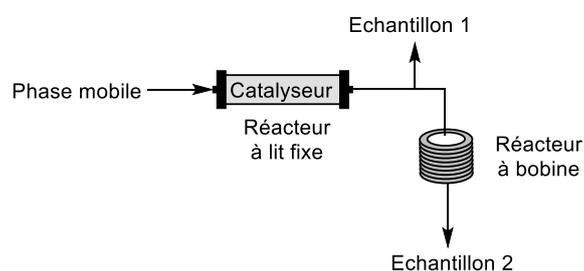


Figure 50 : schéma du réacteur tandem composé d'un réacteur à lit fixe contenant le catalyseur hétérogène et d'un réacteur à bobine utilisé par Hii et coll. pour déterminer la nature de l'espèce active dans une réaction de type Mizoroki-Heck

Toutefois, les chercheurs s'efforcent de produire des catalyseurs hétérogènes de plus en plus efficaces, qui permettraient de minimiser ce problème. On retrouve donc quelques résultats prometteurs dans la littérature^[539–542]. Parmi eux, l'immobilisation d'un catalyseur au palladium sur un gel monolithique poreux a permis d'obtenir un système catalytique à flux continu qui a été actif pendant 30 jours consécutifs avec un temps de séjour du substrat de 30 minutes^[540]. Le palladium lixivié était en dessous du seuil de détection en ICP-AES, et le TON (*Turn Over Number*, nombre maximal de produits qui peuvent être formés par site actif avant que celui-ci ne perde son activité^[543]) a été calculé entre 1333 et 2631 dans une réaction d'arylation de type Suzuki-Miyura. Plus récemment, le développement d'un

catalyseur à site atomique unique de palladium a donné une encore meilleure productivité également pour une réaction de type Suzuki-Miyura^[542]. En effet, l'immobilisation d'un catalyseur de palladium sur un nitrure de carbone graphitique exfolié a donné un catalyseur très actif avec un TOF observé à 549 h⁻¹ (Turn Over Frequency, mesure de la vitesse instantanée du catalyseur) sur 13 heures (TON > 7000) qui ne présente pas de signe d'agrégation après réaction.

1.4.4.2. Application de l'activation C–H par catalyse hétérogène en chimie en flux continu

La catalyse hétérogène impliquant des processus d'activation C–H conduit par des procédés de chimie en flux continu offre un potentiel pour la production plus durable de nombreux produits chimiques. Elle n'en est encore qu'à ses débuts et pourtant, elle suscite déjà une grande attention de la part des chimistes. Ackermann, Vaccaro et leurs collaborateurs ont examiné ce sujet très récemment dans une revue^[17].

Le premier exemple connu dans la littérature a été rapporté par Nishida et ses collaborateurs en 2010 avec une réaction de borylation des composés aromatiques (Schéma 103)^[544]. Le groupe a ainsi préparé un catalyseur d'iridium insoluble à partir de dimère de chloro(1,5-cyclooctadien)iridium(I) et d'acide 2,2'-bipyridine-4,4'-dicarboxylique (BPDCA). Ce complexe doit habituellement être manipulé en boîte à gant car il est inflammable à l'air, mais une fois introduit dans un réacteur à lit fixe en acier inoxydable sous forme de catalyseur insoluble, il peut être manipulé en dehors de la boîte à gant. Ce catalyseur s'est révélé efficace dans des réactions de C–H borylation en présence de bis(pinacolato)diboron et a été recyclé 10 fois avec des taux de lixiviation ne dépassant pas 10 ppm.

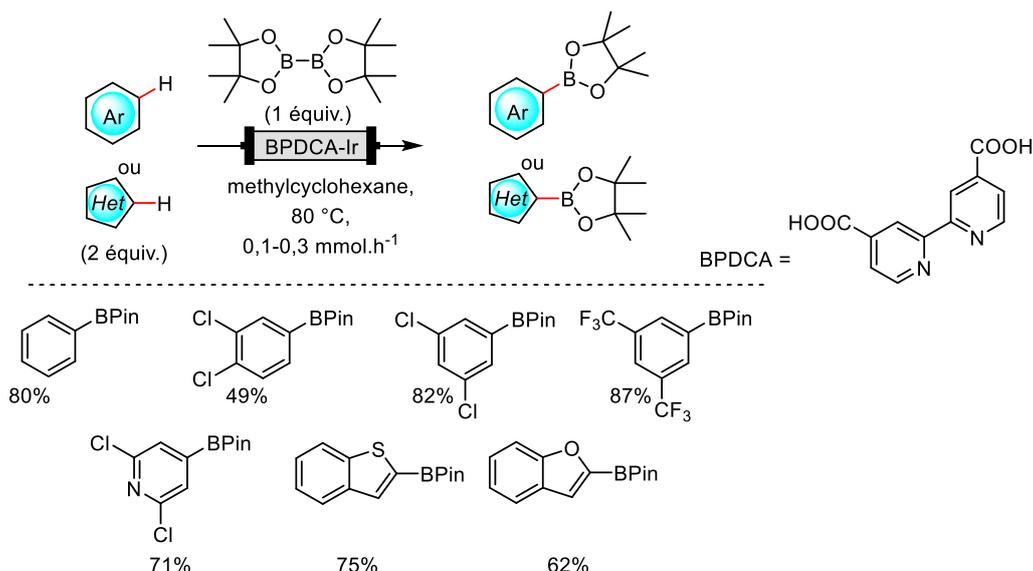


Schéma 103 : Borylation par activation C-H catalysée par un catalyseur d'iridium tassé dans un réacteur à lit fixe

Les travaux de Vaccaro et Ackermann *et al.* constituent un exemple marquant dans ce domaine^[491]. Ces auteurs se sont attachés à renforcer la durabilité d'un procédé d'alcénylation directe par activation C-H, à savoir la réaction de Fujiwara-Moritani^[545,546]. Pour ce faire, les auteurs ont choisi une source de palladium hétérogène (Pd/C) et un solvant venant de la biomasse (GVL = γ -valérolactone) (Schéma 104). Les acétanilides ont été sélectivement fonctionnalisés en position ortho avec des alcènes en présence d'un acide paratoluène sulfonique et de benzoquinone comme oxydant. Le réacteur fabriqué par le groupe se compose d'un tube en PTFE de 2 m de longueur et 5 mm de diamètre interne, rempli de 2 g de Pd/C 10 % massique (1,88 mmol) mélangé à 55,2 g de billes de verre (0,5 mm de diamètre). Le catalyseur a été recyclable jusqu'à 4 fois en discontinu et 4 ppm de palladium lixivié en solution a été mesuré par ICP-OES en continu et en discontinu. Ce système en flux a pu être utilisé pendant 29 h avec une production de 4 g.h⁻¹. Les principaux avantages de la réaction en flux sont les temps de réaction plus courts et la meilleure stabilité du catalyseur par rapport aux conditions en discontinu.

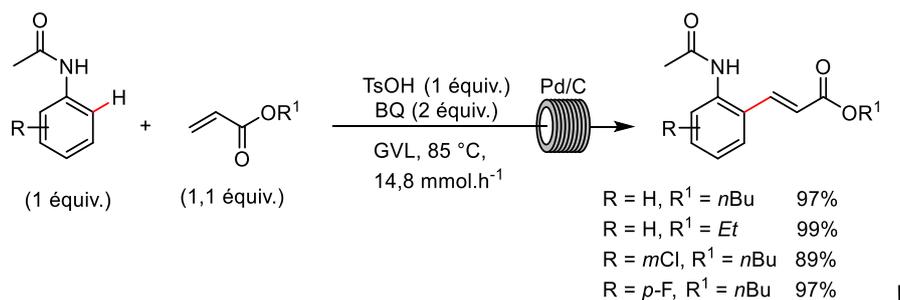


Schéma 104 : Alcénylation d'acétanilides dans des conditions de catalyse hétérogène et par chimie en flux continu

Bien plus récemment, en 2022, Vaccaro et son équipe ont préparé un catalyseur hétérogène de palladium (II) ancré sur un dérivé de bis-imidazole greffé à un polymère (SP-NHC-Pd(II)). Ce catalyseur a été introduit dans un réacteur à lit fixe en acier inoxydable, pour la réalisation d'une réaction d'arylation par activation C_{sp3}-H intramoléculaire (Schéma 105)^[482]. Les investigations sur la réactivité en discontinu ont mené les auteurs à conclure que l'espèce active était homogène et que le mécanisme de lixiviation était accompagné d'une étape de re-déposition, puisque seulement 17 ppm de palladium lixivié ont été détectés en solution. De manière surprenante, lors de la mise en place du processus en flux continu la concentration de palladium en solution a été détectée à 4 ppm. Pour finir, le catalyseur a pu être opérationnel pendant 20 h consécutives pour une productivité de 0,55 mmol par heure.

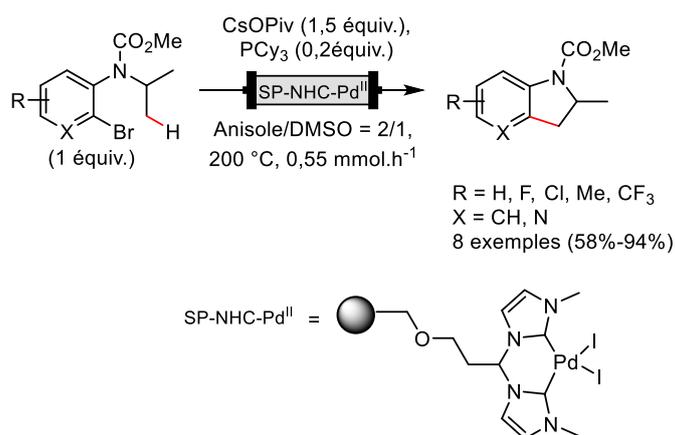


Schéma 105 : Arylation par activation C_{sp3}-H directe catalysée par un catalyseur hétérogène de palladium (SP-NHC-Pd^{II}) et conduite en flux continu

Un autre exemple récent qu'on peut mentionner provient de l'équipe de Wendt qui a ancré un catalyseur de palladium (II) via un ligand NHC (*N-heterocyclic carbene*) immobilisé sur un polymère. Ce catalyseur a été ensuite utilisé pour des réactions d'halogénéation d'hétéroaryles^[547]. Mais outre le palladium et l'iridium^[548], d'autres métaux de transitions ont été utilisés pour la réalisation des réactions par catalyse hétérogène appliquées aux procédés de chimie en flux continu, tels que le cuivre^[549], le fer^[550], le nickel^[551], ou encore le rhodium^[552,553]. Malgré l'efficacité des catalyseurs pour l'activation C–H présentés dans les exemples détaillés dans cette section, ces catalyseurs sont encore loin d'atteindre l'efficacité des catalyseurs hétérogènes qui ont été utilisés pour d'autres types de réactions donnant lieu à la formation des liaisons carbone–carbone^[539–542]. En effet le TON pour les catalyseurs présentés ici ne dépasse pas 300. Il s'agit donc d'un domaine en pleine expansion qui nécessite encore de nombreuses investigations.

2. Arylation et alkylation sur le furfural par activation C–H directe

Nous venons de voir avec cette étude bibliographique les caractéristiques nécessaires et les attentes que l'on peut avoir d'un catalyseur hétérogène, à savoir, une bonne activité catalytique combinée à une bonne recyclabilité et une faible lixiviation du métal de transition dans le milieu réactionnel. Nous avons également vu que l'application de cette approche aux procédés d'activation C–H, en particulier en chimie de flux est encore un réel défi.

Dans cette section, nous allons présenter notre étude sur la fonctionnalisation du furfural par catalyse hétérogène sur la position C5 avec les catalyseurs au palladium supportés et sur la position C3 avec les catalyseurs au ruthénium supportés dont les synthèses et les caractérisations ont été présentées dans le chapitre 2 (Schéma 106). Dans ce but, deux réactions ont été sélectionnées comme réactions de référence, la première est la réaction d'alkylation du dérivé furfurylimine catalysée par le catalyseur homogène $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ en présence de vinyle triéthoxysilane^[53]; et la deuxième est la réaction d'arylation pallado-catalysée du furfural en position 5 en présence d'halogénures d'aryles^[71].

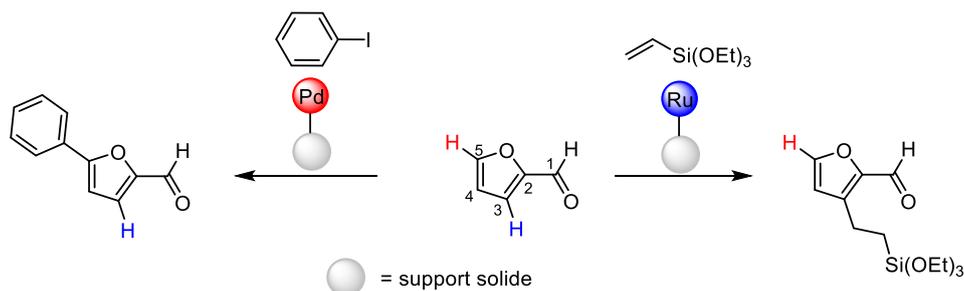


Schéma 106 : Fonctionnalisation du furfural en C5 grâce au palladium et en C3 grâce au ruthénium

Dans le chapitre II, nous avons exploré l'immobilisation de différents types de catalyseurs hétérogènes à base de ruthénium. Le complexe $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ a pu être immobilisé sur des supports à base de silice fonctionnalisée par des phosphines donnant les catalyseurs hétérogènes **Cat1** à **Cat5** (Figure 51), et deux catalyseurs hétérogènes de ruthénium (II) ont aussi pu être immobilisés sur un support silice donnant **Cat6** et **Cat7** (Figure 52).

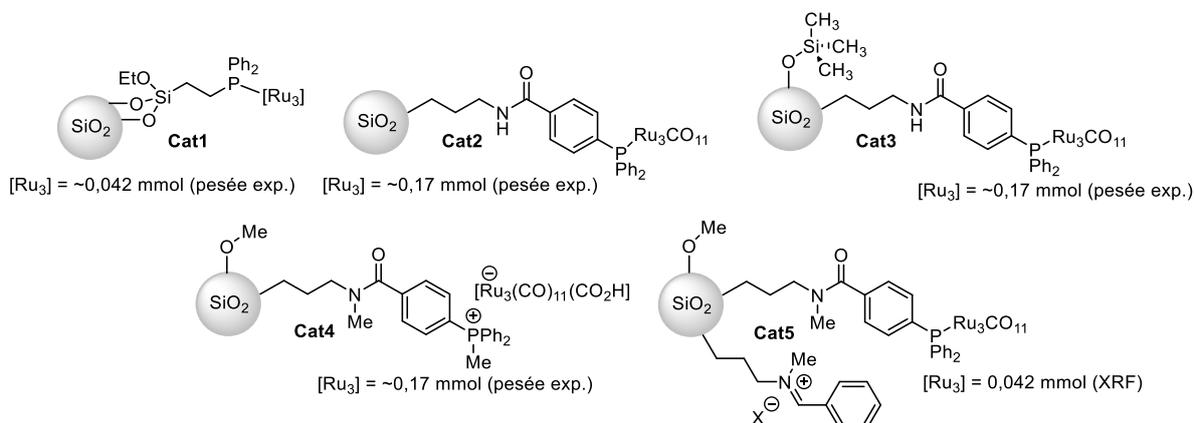


Figure 51 : Représentation des catalyseurs de ruthénium (0) supportés sur silice

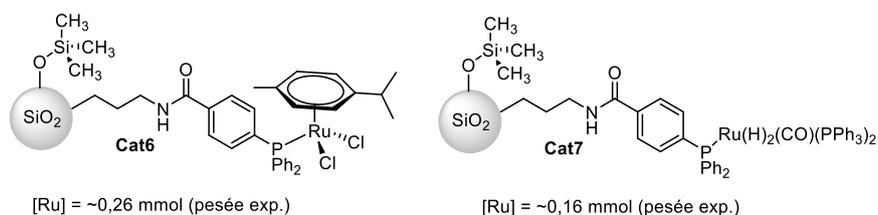


Figure 52 : Représentation des catalyseurs de ruthénium (II) supportés sur silice

L'acétate de palladium a également été ancré sur les mêmes matériaux à base de silice pour donner les catalyseurs hétérogènes **Cat9** et **Cat8**. Une matrice à base de polystyrène lié à une fonction triphénylphosphine a aussi été utilisée comme support solide pour l'immobilisation du Pd(OAc)₂ donnant le catalyseur **Cat10** (Figure 53).

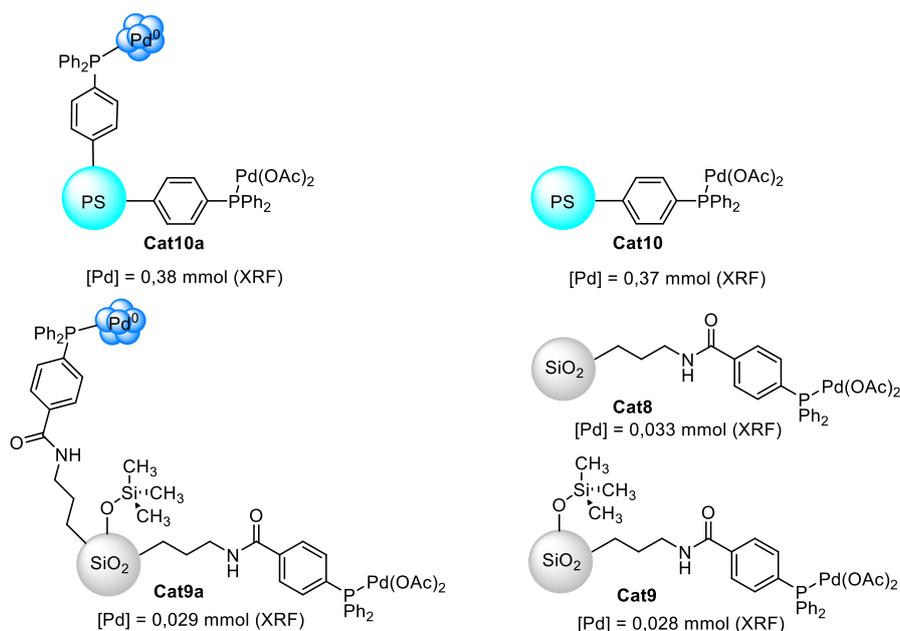


Figure 53 : Représentation des catalyseurs hétérogènes de palladium immobilisés sur silice et sur polystyrène

Enfin, nous discuterons également de la possibilité de mettre en œuvre ces réactions dans un système de chimie en flux continu dans lequel le catalyseur supporté est dans un réacteur à lit fixe rempli.

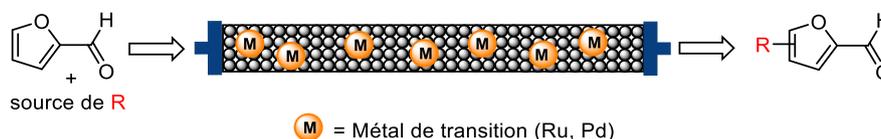


Schéma 107 : Système de chimie en flux continu pour la fonctionnalisation du furfural et de ses dérivés par catalyse hétérogène

2.1. Alkylation du furfural en position C-3 catalysée par le ruthénium supporté sur silice mésoporeuse (réaction de Murai)

2.1.1. Essais préliminaires

Nous avons commencé notre étude en évaluant la réactivité du catalyseur **Cat1** ($[\text{Ru}_3] = 0,042 \text{ mmol/g}$ déterminée expérimentalement par analyse des eaux mères lors du greffage). Ce dernier a été mis en présence de furfurylimine **6**, de vinyltriéthoxysilane dans le toluène à $150 \text{ }^\circ\text{C}$ pendant 5 heures (Schéma 108). Malheureusement, le produit désiré n'a été observé qu'avec un rendement RMN de 7%, bien qu'une conversion de 39% ait été estimée. Ceci traduit très certainement à une dégradation de la furfurylimine de départ. Ces produits de dégradation n'ont pas été détectés par analyse RMN.

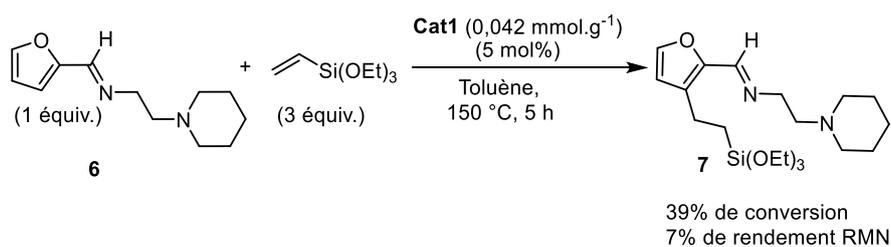


Schéma 108 : Alkylation du furfurylimine **6** catalysée- par le catalyseur de ruthénium **Cat1**

A ce stade, nous avons envisagé la possibilité que cette mauvaise performance du **Cat1** soit due au fait que le ligand éthyldiphénylphosphine soit trop proche de la surface de la silice. Cela gênerait potentiellement l'approche de l'imine. Pour remédier à cela, le catalyseur **Cat2** supporté *via* le ligand 4-(diphénylphosphinyl)-*N*-propylbenzamide, et donc plus éloigné de la silice, a été utilisé. Une légère amélioration de l'efficacité pour cette réaction a été observée, avec 22% de rendement RMN pour l'imine C3-alkylée **7** (Schéma 109).

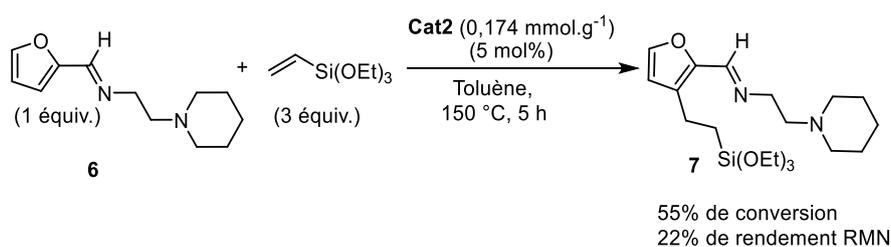


Schéma 109 : Alkylation du furfurylimine **6** catalysée par le catalyseur de ruthénium **Cat1**

La réactivité des pré-catalyseurs de ruthénium(II) **Cat6** ($[\text{Ru}] = 0,26 \text{ mmol/g}$ déterminée expérimentalement) et **Cat7** ($[\text{Ru}] = 0,16 \text{ mmol/g}$ déterminée expérimentalement) a également été évaluée. Concernant **Cat7**, nous avons voulu explorer sa réactivité et la comparer avec **Cat2**, sachant que ce pré-catalyseur de Ru(II) après réduction par départ de H_2 fournit un complexe monomérique de Ru(0), qui pourrait limiter la lixiviation du métal par rapport au complexe trimérique (**Cat2**). Il est à noter qu'en catalyse homogène, ce catalyseur n'est actif que dans la réaction de Murai à partir de cétones aromatiques. Ainsi, le catalyseur **Cat7** s'est montré actif dans la réaction avec la 1-tétralone en présence de vinyltriéthoxysilane dans le toluène à $135 \text{ }^\circ\text{C}$, donnant le produit alkylé **22** avec 15 % de rendement après 3 heures (Schéma 110, réaction 1), mais aucune activité n'a été détectée avec l'imine **6**, même à $150 \text{ }^\circ\text{C}$ pendant 5 heures (Schéma 110, réaction 2). Ce résultat est donc bien en accord avec une forte influence de la nature chimique du catalyseur de ruthénium pour la réaction de Murai à partir des imines aromatiques^[554], puisqu'il confirme ce qui a déjà été mise en évidence pour des catalyseurs homogènes, à savoir : que les imines aromatiques réagissent préférentiellement avec le précurseur $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ plutôt que $[\text{Ru}(\text{H})_2\text{CO}(\text{PPh}_3)_3]$.

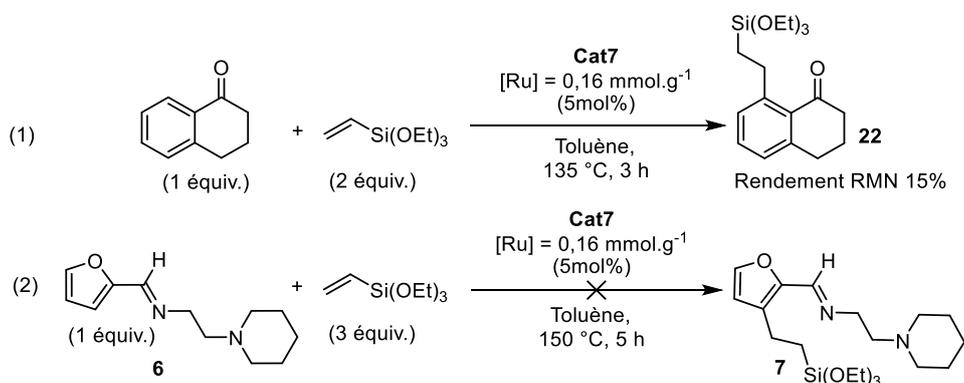


Schéma 110 : Alkylation de la 1-tétralone (1) et du furfurylimine (2) en présence du vinyltriéthoxysilane catalysée par **Cat7**

Le catalyseur **Cat6** a été évalué dans des conditions analogues à celles développées par Dares et ses collaborateurs^[555]. L'imine **6** a été placée en présence de vinyltriéthoxysilane, d'hydrogénocarbonate de sodium, de triphénylphosphine et du catalyseur **Cat6** dans le toluène à 140 °C pendant 3 heures (Schéma 111). La réaction du 1-tétralone a également été réalisée dans les mêmes conditions comme réaction témoin. La quantité de triphénylphosphine a été diminuée de 5 mol% par rapport aux conditions proposées par Dares pour des considérations stériques par rapport à la coordination de l'imine. Malheureusement, les produits **22** et **7** n'ont pas été observés après les réactions (1) et (2) respectivement (Schéma 111).

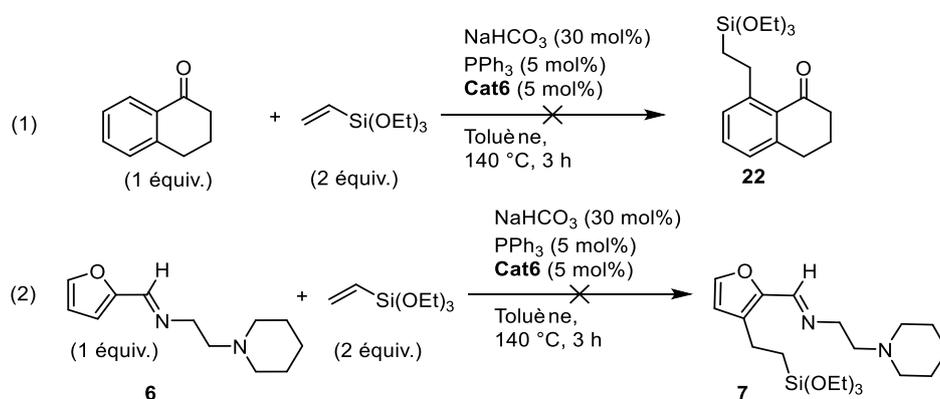


Schéma 111 : Réactions d'alkylation du 1-tétralone (1) et de l'imine **6** (2) catalysées par le catalyseur **Cat6**

L'étude sur ces deux catalyseurs n'a donc pas été poursuivie et nous avons décidé de focaliser nos efforts sur les catalyseurs ayant un précurseur de ruthénium(0) trimérique.

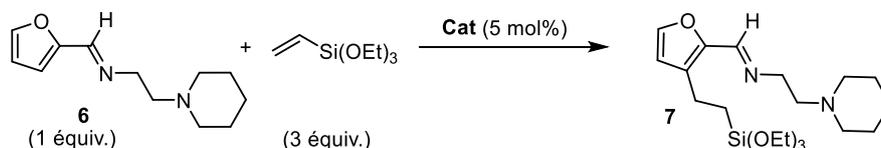
2.1.2. Utilisation des catalyseurs triruthénium 4-(diphénylphosphinyl)-N-propylbenzamide (**Cat2**, **Cat3**, **Cat4** et **Cat5**) en discontinu (batch)

La réaction d'alkylation de l'imine **6** a donc été optimisée avec les catalyseurs hétérogènes **Cat2** à **Cat5** dont les résultats sont présentés dans le Tableau 10 ci-dessous. La concentration en triruthénium dans les catalyseurs **Cat2** à **Cat4** a été estimée expérimentalement à $[\text{Ru}_3] = 0,174 \text{ mmol/g}$ et $0,042 \text{ mmol}$ pour **Cat5** (par XRF). Comme évoqué, la réaction de l'imine **6** avec le vinyltriéthoxysilane en présence du **Cat2** dans le toluène donne le produit **7** souhaité avec un rendement RMN de 22% (entrée 1). La température de la réaction a été optimisée dans le but de minimiser la dégradation du

précurseur ruthénium. En effet, le complexe $[Ru_3(CO)_{12}]$ est connu dans la littérature pour se dégrader thermiquement par déligation puis agrégation ultérieure pour former des nanoclusters. Cette dégradation thermique ne se produit qu'à des températures très élevées (~ 227 à 627 °C)^[174]. Cependant il a été démontré dans la littérature qu'en présence de silice la formation d'agrégats peut se déclencher à des températures plus basses (~ 126 °C)^[175,176]. L'abaissement de la température n'a cependant pas permis d'obtenir de meilleurs résultats. Il semblerait que 150 °C soit la température idéale pour le succès de la réaction (entrées 1 à 4). Une amélioration du rendement a été observée avec l'ajout de ligands neutres tels que la pyridine (0,8 équiv.) ou la triphénylphosphine (0,3 équiv.) (Entrées 5 et 6).

Pour contourner le potentiel problème qui pourrait être lié à la formation d'agrégats de ruthénium en surface de la silice, cette dernière a été passivée avec des groupements triméthylsilyle donnant **Cat3**, ou des groupements méthyle donnant **Cat4** et **Cat5**. Une première amélioration est observée avec **Cat3** par rapport à **Cat2** (entrées 5 à 7), cependant une baisse des performances est observée avec l'ajout de pyridine dans le milieu (entrée 8). L'utilisation d'un solvant coordonnant tel que le 1,4-dioxane ou la réalisation de la réaction dans des conditions sans solvant entraînent également une baisse des performances (entrées 9 et 10). Le seul catalyseur conduisant à un rendement similaire aux conditions par catalyse homogène est le catalyseur **Cat4**, mais malheureusement ce catalyseur n'est pas stable et se dégrade même à basse température sous atmosphère inerte. Finalement les conditions retenues pour la suite seront celles de l'entrée 12 avec le catalyseur **Cat5** donnant un produit alkylé avec un rendement RMN de 58%.

Tableau 10 : Optimisation de la réaction d'alkylation de l'imine **6** par catalyse hétérogène



ENTREE	CAT	ADDITIF	TEMPS	TEMPERATURE	SOLVANT	RENDEMENT ^A
1	2	-	5	150	Toluène	22
2	2	-	16	150	Toluène	22
3	2	-	36	70	Toluène	0
4	2	-	17	135	Toluène	7
5	2	Pyridine	5	150	Toluène	30
6	2	PPh ₃	5	150	Toluène	29
7	3	-	5	150	Toluène	38
8	3	Pyridine	5	150	Toluène	27
9	3	-	5	150	Dioxane	33
10	3	-	5	150	-	25
11	4	-	5	150	Toluène	75
12	5	-	5	150	Toluène	58

a : Rendements et conversions calculés par ¹H RMN à l'aide du *para*-dinitrobenzène comme standard interne

2.1.3. Stabilité, recyclabilité et lixiviation du ruthénium

En utilisant les conditions optimisées correspondant à l'entrée 12 du Tableau 10, le premier aspect exploré a été la recyclabilité du catalyseur **Cat5**. Une première réaction a été réalisée avec le catalyseur dans les conditions optimisées, puis le catalyseur a été récupéré par filtration, lavé avec du CH₂Cl₂ et réutilisé dans une seconde réaction (Schéma 112). Malheureusement, le catalyseur a montré une seconde activité très limitée avec un rendement en produit **7** de seulement 6%.

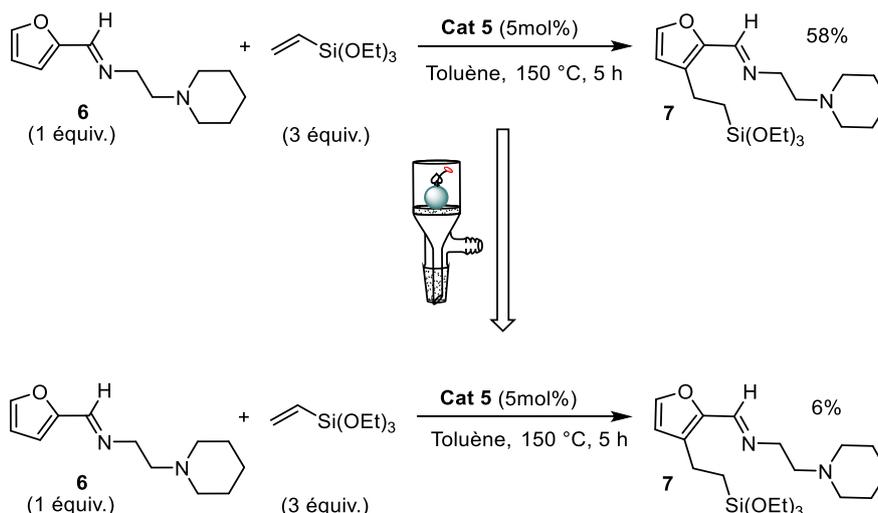


Schéma 112 : Recyclage du catalyseur **Cat5** dans les mêmes conditions d'alkylation

Afin d'avoir une meilleure compréhension de l'état du catalyseur après réaction, ce dernier a été analysé par XPS et par RMN. L'énergie de l'orbitale $3d_{5/2}$ du ruthénium est observée à 281,32 eV comparée à l'énergie du catalyseur avant réaction qui est à 281,85 eV. Les deux valeurs restent cohérentes avec les énergies des espèces ruthénium (0) ayant des ligands phosphines (Figure 54).

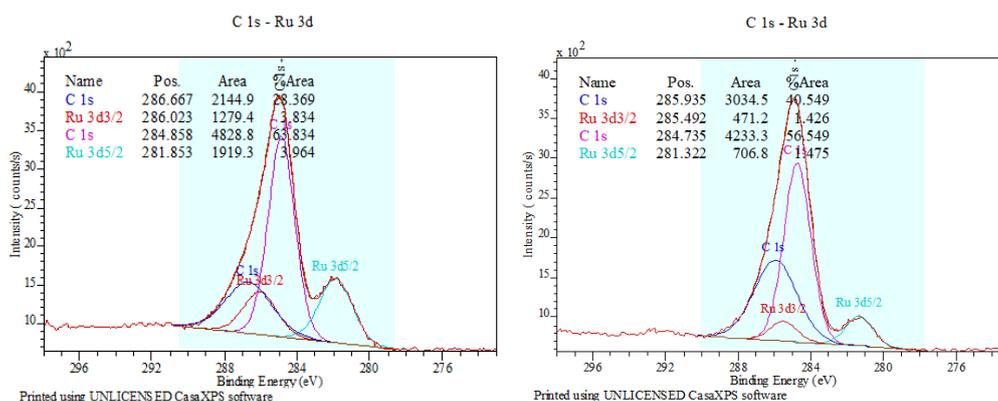


Figure 54 : Analyse XPS du catalyseur hétérogène **Cat5** avant (gauche) et après la première réaction (droite)

L'analyse RMN MAS du carbone 13 C et du phosphore 31 P du catalyseur après la réaction confirment la présence du phosphore, par la présence du signal du phosphore et des carbones aromatiques. Cependant, si l'analyse du carbone montre peu de différence avant et après réaction, l'analyse du phosphore au contraire montre deux nouveaux pics à ~ 27 et

2,5 ppm comparé au pic trouvé à 33 ppm pour le catalyseur avant réaction (Figure 55). A ce stade, il est difficile de conclure sur la nature des espèces de phosphore observées, il est très probable que le phosphore observé à 27 ppm soit de l'oxyde ou un chevauchement d'oxyde et de phosphore coordonné. Concernant le pic à 2,5 ppm nous n'avons pour le moment pas assez de données analytiques pour conclure sur sa nature. Quoiqu'il en soit, cette modification importante du spectre ^{31}P MAS traduit une évolution importante de la phase active au cours de la réaction et apporte un début d'explication à la non recyclabilité du catalyseur.

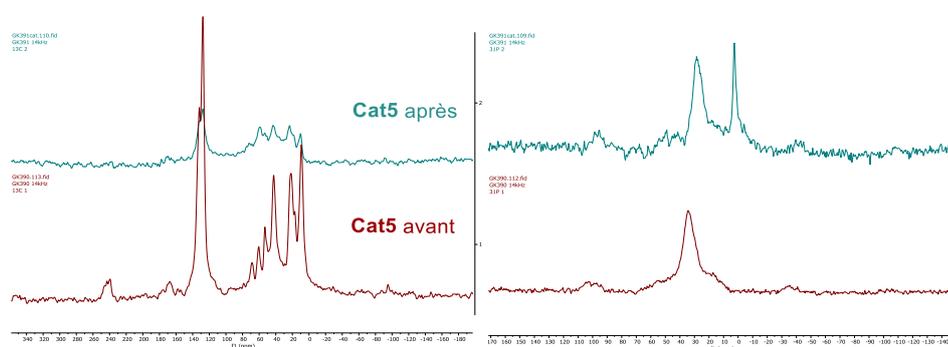


Figure 55 : Analyse RMN du carbone 13 (gauche) et du phosphore 31 (droite) de **Cat5** avant (rouge) et après (cyan) réaction

Enfin, le catalyseur après réaction a été analysé par spectrométrie à fluorescence des rayons X (XRF) dont les résultats sont résumés dans le Tableau 11 ci-dessous. 0,75% de ruthénium ont été détecté sur l'échantillon après la réaction, soit seulement 59% du ruthénium initialement présent sur le support. De manière très surprenante le phosphore n'a pas été détecté dans l'échantillon après réaction alors que ce dernier a bien été observé par RMN. Cela est probablement dû à un artefact lié à la préparation des échantillons pour l'analyse XRF (qui consiste à une mise en forme de perles suivi d'un traitement thermique à haute température).

Tableau 11 : Résultats XRF sur le catalyseur **Cat5** avant et après réaction

Cat5	Qte expérimenta le Ru (%)	XRF (%)	
		Ru	P
Avant réaction	1,7%	1,27%	0,39%
Après réaction	N/A	0,75%	-

Le taux de ruthénium dans la solution a été déterminé par spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (ICP-MS), ce qui a confirmé une lixiviation massive du ruthénium en solution avec 1108 ppm soit 36% du ruthénium introduit au départ. La stabilité thermique du catalyseur a également été évaluée, et nous avons pu constater une désactivation du catalyseur après environ 1 heure à 100 °C. Ceci rend toute application éventuelle en chimie en flux très compliquée. En effet, nous avons observé que le catalyseur n'était plus très actif avant d'atteindre l'état stationnaire.

Nous avons pu montrer dans le chapitre I que la réactivité diminuait drastiquement en raison de la formation de cluster de ruthénium. Nous pensons donc que l'espèce active de la réaction en catalyse hétérogène serait une espèce de ruthénium monomère (Schéma 42, page 67). Bien que nous n'ayons pas encore suffisamment de données analytiques pour affirmer que la formation d'agrégats s'est produite dans le cas de ce catalyseur supporté, il est très probable que le ruthénium s'agrège sur le support. La réaction serait donc possible la première fois grâce à la lixiviation massive de ruthénium en solution et le catalyseur agrégé en surface aurait par la suite une activité faible ou nulle.

2.2. Arylation du furfural en position C-5 catalysée par du palladium supporté (Cat8, Cat9, Cat10)

Suite à ce travail sur la catalyse hétérogène au ruthénium pour fonctionnaliser les dérivés du furfural, nous nous sommes tournés vers la catalyse au palladium. Plus particulièrement, nous nous sommes intéressés à la réaction d'arylation du furfural en position C5 par activation C-H directe, et à cette fin, nous avons sélectionné comme réaction de référence les conditions proposées par le groupe de McClure (Schéma 113)^[71].

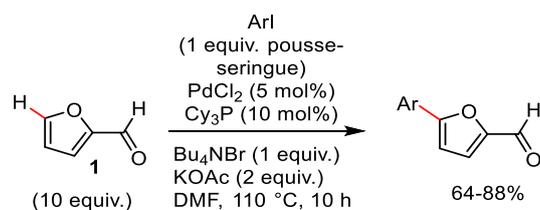


Schéma 113 : Arylation du furfural 1 par catalyse homogène de palladium selon le protocole proposé par McClure

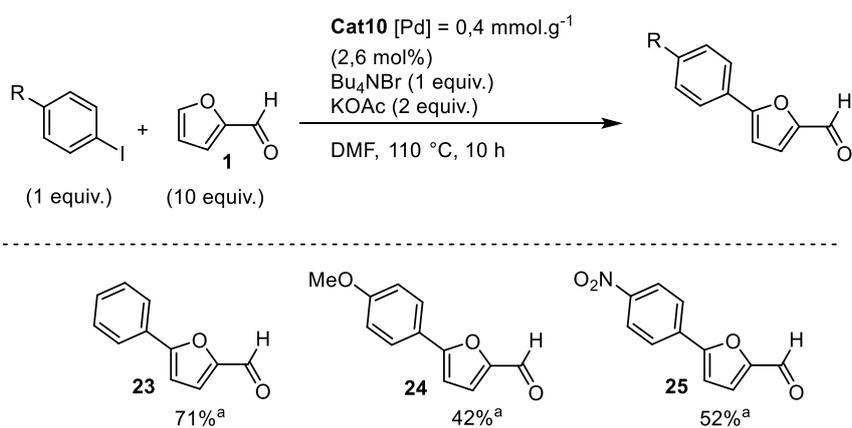
L'étude de ce type de réaction d'arylation en catalyse hétérogène a donc été envisagée avec les catalyseurs hétérogènes à base de palladium, à savoir **Cat8**, **Cat9** et **Cat10** (voir Figure 52 p176 pour les structures de ces trois catalyseurs). Le tableau ci-dessous rappelle les analyses XRF avec les taux de palladium et de phosphore dans ces catalyseurs.

Tableau 12 : Analyses XRF des **Cat8** à **Cat10a** ainsi que les quantités de palladium déterminées expérimentalement (par pesée du métal récupéré dans le filtrat après lavage du catalyseur)

Cat	Qte expérimentale Pd (%)	XRF (%)	
		Pd	P
Cat8	0,49	0,34	0,97
Cat9	0,49	0,30	0,94
Cat9a	0,49	0,31	0,82
Cat10	6,7	3,98	9,07
Cat10a	6,7	4,09	8,92

2.2.1. Catalyseur de palladium supporté sur polystyrène **Cat10**

L'étude a été débutée avec le catalyseur de palladium supporté sur polystyrène **Cat10** ([Pd] = 0,38 mmol/g soit ~4% et [P] = 2,9 mmol/g soit ~9% déterminé par XRF). Le furfural est arylé avec le iodobenzène en présence de bromure de tétrabutylammonium et d'acétate de potassium dans le DMF à 110 °C pendant 10 heures pour donner le produit d'arylation **23** avec un rendement de 71% (Schéma 114). Il a été proposé que 10 équivalents de furfural couplés à un ajout de l'aryle goutte à goutte pendant 10 heures permettrait de minimiser l'homocouplage^[71], cependant nous avons pu réaliser cette réaction avec le partenaire aryle ajouté d'un coup. L'efficacité de la réaction a été ensuite évaluée rapidement avec le para-méthoxyiodobenzène et le para-nitrobenzène donnant les produits **24** et **25** respectivement.



a : Rendements et conversions calculés par ¹H RMN à l'aide du para-dinitrobenzène comme standard interne

Schéma 114 : Arylation du furfural avec un catalyseur hétérogène de palladium supporté sur polystyrène

La solubilité des réactifs étant un point très important quand il s'agit de réaliser une réaction par chimie en flux continu, il a été envisagé de remplacer l'acétate de potassium qui ne se solubilise pas complètement dans le DMF à température ambiante pour éviter une re-précipitation. L'acétate de tétrabutylammonium a été sélectionné comme base et additif pour remplacer à la fois l'acétate de potassium et le bromure de tétrabutylammonium, et aucun changement notable n'a été remarqué sur la réactivité. Une étude cinétique a démontré que la réaction était réalisable en 1 heure et 30 minutes au lieu 10 heures. De plus une réduction en amont du palladium diacétate en palladium (0) pour donner le catalyseur hétérogène **Cat10a** ([Pd] = 0,38 mmol/g soit ~4% et [P] = 2,9 mmol/g soit ~9% déterminé par XRF) a démontré que la réaction pouvait être menée en 45 minutes avec ce nouveau catalyseur (Schéma 115).

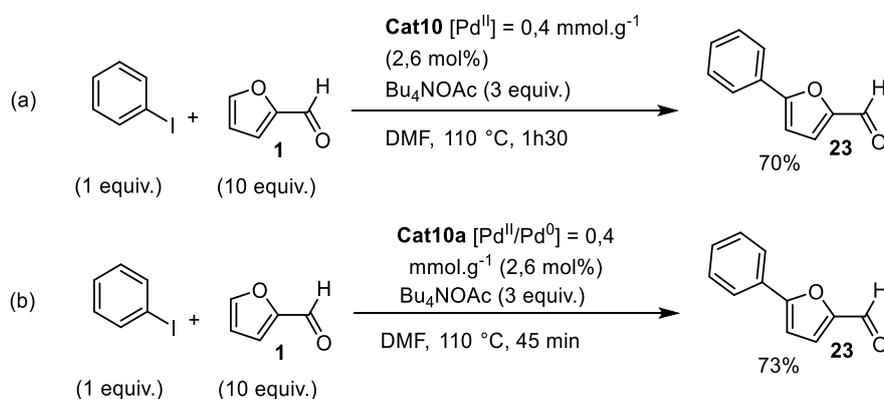


Schéma 115 : Arylation du furfural avec **Cat10** en 1h30 (a). Arylation du furfural avec **Cat10a** en 45 minutes (b)

Suite à ces résultats encourageants, il a également été décidé d'étudier ce type de réaction avec les catalyseurs supportés sur silice en raison des meilleures stabilités thermique et mécanique de la silice par rapport au polystyrène.

2.2.2. Etude de la réaction en discontinu avec le catalyseur à base de silice (Cat8, Cat9)

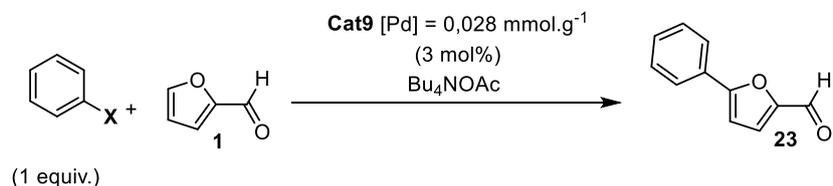
2.2.2.1. Optimisation

Le catalyseur **Cat8** et le catalyseur **Cat9** ont démontré une activité similaire à celle du catalyseur supporté sur PS (**Cat10**) pour la réaction d'arylation du furfural avec l'iodobenzène. De plus, ces catalyseurs se sont montrés recyclables par simple filtration. Cependant le catalyseur **Cat8** montre une diminution de l'activité après le 3^{ème} recyclage contrairement à **Cat9** qui montre une diminution de l'activité au 5^{ème} recyclage. Ceci prouve à nouveau la nécessité d'une surface passivée. Nous avons donc poursuivi notre optimisation avec le catalyseur hétérogène **Cat9**.

Une optimisation avec ce catalyseur a été réalisée et les résultats sont décrits dans le Tableau 13 ci-dessous. Un rendement de 67 % a été obtenu avec un temps de réaction de 77 minutes qui semble être le temps de réaction idéal. En effet, quand le temps de réaction a été poussé jusqu'à 120 minutes aucune amélioration n'a été observée (entrées 2 et 3). Cependant, des traces d'iodobenzène résiduel sont parfois observées après 77 min. Cela peut être dû à l'efficacité du chauffage. Nous avons donc fixé le temps de réaction à 90 minutes pour la suite. Il est intéressant de noter que seulement 14% de produit est formé après 45 minutes comparé à 67% après 77 min. Cette formation de produit non linéaire doit probablement être due au temps nécessaire à la formation de l'espèce active palladium(0). Nous avons ensuite déterminé si nous pouvions diminuer la quantité d'acétate de tétrabutylammonium, et la quantité idéale semble se trouver entre 2 et 3 équivalents (entrées 5 à 7). L'optimisation de la quantité de furfural semble montrer que 10 équivalents offrent les meilleures performances (entrées 8 à 11). Les précurseurs aryles bromé et chloré se sont avérés moins actifs que l'iodobenzène (entrée 12 et 13). Enfin, l'utilisation de la γ -

valerolactone (GVL) comme solvant, qui est un solvant tiré de la biomasse ne donne que 18% de rendement comparé au DMF et au DMA (entrée 14 et 15).

Tableau 13 : Optimisation de la réaction d'arylation avec le catalyseur **Cat9**



ENTREE	TEMPS (MIN)	SOLVANT	BU ₄ NOAC (EQ)	FURFURAL (EQ)	X	TEMP. (°C)	RENDEMENTS (%) ^A
1	45	DMF	3	10	I	110	14
2	77	DMF	3	10	I	110	67
3	120	DMF	3	10	I	110	66
4	90	DMF	3	10	I	110	62
5	90	DMF	1	10	I	110	42
6	90	DMF	-	10	I	110	4
7	90	DMF	2	10	I	110	59
8	90	DMF	3	2	I	110	33
9	90	DMF	3	4	I	110	49
10	360	DMF	3	2	I	110	40
11	180	DMF	3	2	I	120	39
12	90	DMF	3	10	Br	110	5
13	90	DMF	3	10	Cl	110	0
14	90	DMA	3	10	I	110	66
15	90	GVL	3	10	I	110	18

a : Rendements et conversions calculés par ¹H RMN à l'aide du *para*-dinitrobenzène comme standard interne

2.2.2.2. Stabilité, recyclabilité et lixiviation du palladium

Le catalyseur **Cat9** a également été réduit dans les mêmes conditions que le catalyseur **Cat10** pour donner le catalyseur de palladium(0) **Cat9a**. La stabilité de ce catalyseur a par la suite été étudiée et **Cat9a** s'est avéré être stable à l'air. En effet, **Cat9a** a été exposé à l'air pendant 7 jours sans changement d'activité notable du catalyseur (Schéma 116).

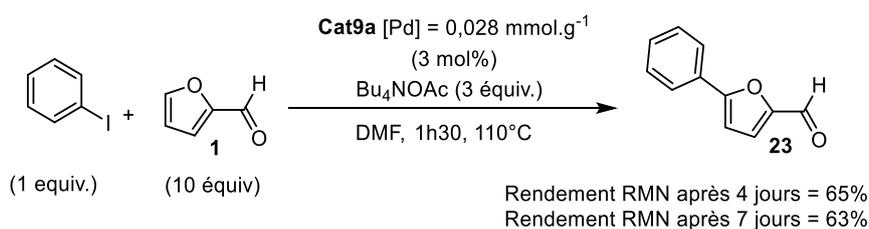


Schéma 116 : Etude de la stabilité à l'air du catalyseur **Cat9a** vieilli pendant 7 jours

Comme la possibilité de récupérer et de réutiliser un catalyseur hétérogène est cruciale, la recyclabilité du catalyseur et la lixiviation ont également été étudiées en batch. Les résultats sont présentés dans le Tableau 14. Le catalyseur **Cat9** s'est avéré recyclable 4 fois dans la réaction entre le furfural et l'iodobenzène sans baisse d'activité. La 5^{ème} réaction a donné un rendement de 39%. L'analyse ICP-MS a démontré des taux de lixiviation ne dépassant pas 3 ppm.

Tableau 14 : Etude du recyclage et de la lixiviation du palladium. Les analyses ICP-MS ont permis de déterminer la concentration de palladium en solution

ENTREE	RECYCLAGE	PD EN SOL (PPM)	PD _{SOL} /PD _{TOT} ^B (%)	RENDEMENT (%) ^A
1	1	0,77	0,28%	61
2	2	2,5	0,9%	53
3	3	3	1,1%	58
4	4	-	-	61
5	5	1,6	0,6%	39
6	6	2,1	0,8%	0

a : Rendements calculés par ¹H RMN à l'aide du *para*-dinitrobenzène comme standard interne

b : Rapport entre le palladium déterminé en solution par ICP-MS sur le palladium total initialement introduit dans la réaction

2.2.2.3. Détermination de l'espèce active

Des recherches sur la nature du catalyseur actif ont été menées par des tests d'empoisonnement au Hg et de filtration à chaud. Tout d'abord, le test de filtration à chaud a été réalisé. Deux réactions d'arylation ont été lancées, l'une servant de réaction de contrôle. Après 45 min de réaction, la réaction de contrôle a été arrêtée pour analyse et un rendement de 14% a été estimé par RMN. L'autre réaction a été filtrée à chaud et poursuivie pendant 45 minutes supplémentaires. Un rendement de 33% a été déterminé pour cette réaction après un temps total d'une heure et 30 minutes pour cette seconde réaction. Ce résultat implique donc que des espèces solubles participent à la réaction d'arylation (Schéma 117).

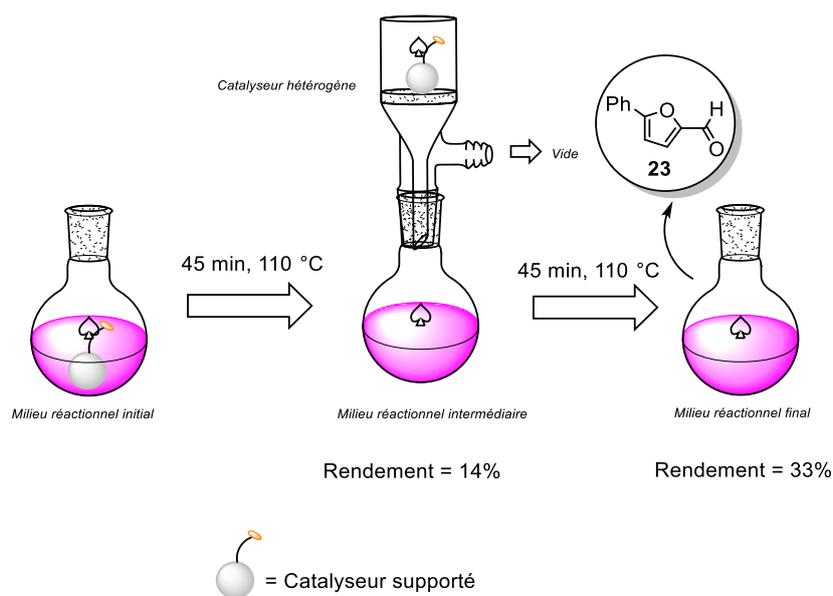


Schéma 117 : Test de filtration à chaud pour la réaction d'arylation du furfural

A ce stade, le test d'empoisonnement au Hg a aussi été réalisé dans les conditions normales de réaction, du Hg(0) (433 équiv. par rapport au catalyseur) a été introduit dans le milieu et le mélange réactionnel a été agité 10 minutes avant d'être plongé dans un bain à 110 °C pendant 1 heure et 30 minutes. Le rendement RMN a été estimé à 31% après réaction. Ce résultat confirme le fait que des espèces solubles et des monomères participent à la réactivité. Cependant, le fait que le rendement se limite qu'à 30% indique également

une participation de nanoclusters hétérogènes. Le système catalytique est donc probablement un cocktail de deuxième type dans lequel plusieurs types d'espèces actives existent et participent à la formation des produits (Schéma 118)^[16].

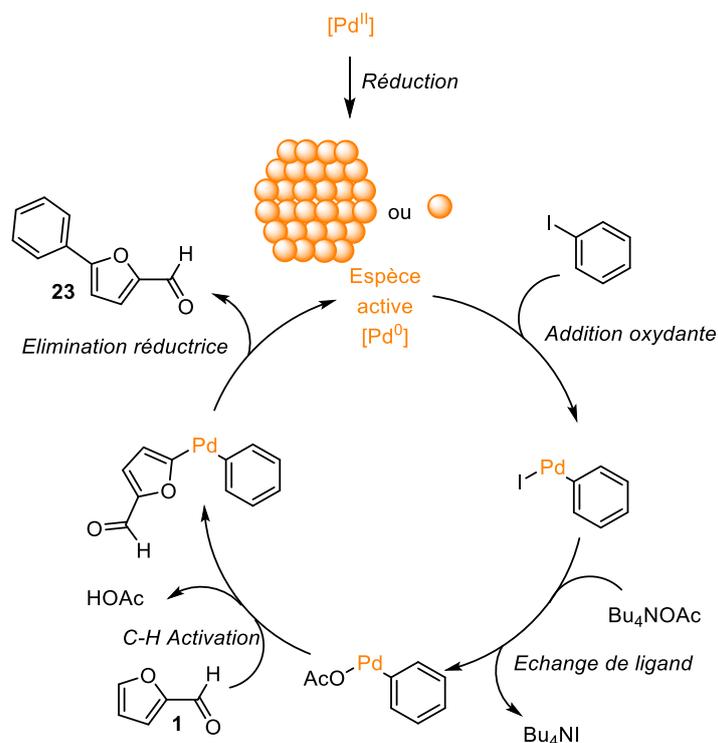


Schéma 118 : Mécanisme plausible pour la fonctionnalisation du furfural en position C5 en présence de **Cat9**

2.2.3. Implémentation du système en flux continu

Pour la mise en œuvre d'un système en flux continu, l'appareil d'HPLC Jasco utilisé dans le chapitre I a été réutilisé. La boucle d'injection a été modifiée pour une boucle d'un millilitre dans laquelle le mélange réactionnel sera injecté. Le réacteur placé dans le four est un réacteur à lit fixe (colonne HPLC) en acier inoxydable de diamètre interne 5 millimètres et de longueur 5 centimètres. La pression du système est contrôlée grâce à un régulateur de contre pression (BPR). Le mélange réactionnel contenu dans la boucle d'injection est poussé avec du DMF (*via* la pompe haute pression de l'HPLC) et tout le contenu de la boucle est ainsi envoyé dans le réacteur (Schéma 119). Dans le réacteur, le catalyseur supporté et pré-réduit **Cat9a** (500 mg) a été tassé. La génération du palladium (0) *in-situ* a été envisagée

directement à partir de **Cat9** mais pour une raison à l'heure actuelle non expliquée, la formation de palladium black a été observée et le système a été obstrué. **Cat9a** a donc été choisi pour ce système de chimie en flux continu. Le volume intrinsèque de la colonne a été estimé par pesée et est égale à 0,6 mL (Équation 2). Des tests d'éluions nous ont montré que la rétention sur cette colonne était négligeable.

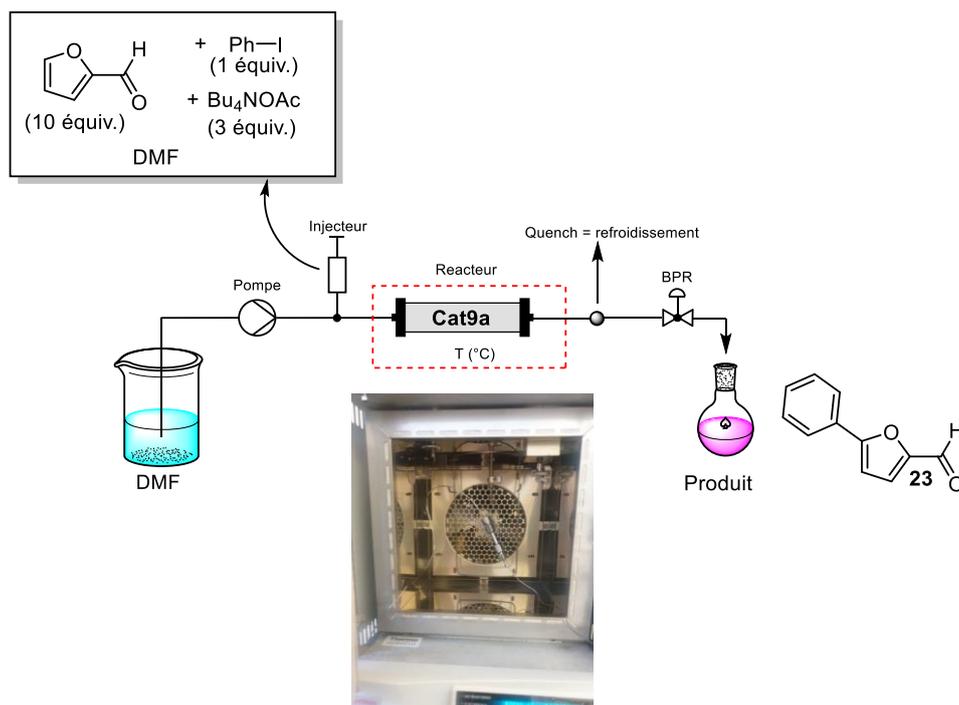


Schéma 119 : Système de chimie en flux pour l'arylation du furfural

$$X_1 = \text{Masse du réacteur sec} \quad X_2 = \text{Masse du réacteur rempli de DMF}$$

$$V_i = \frac{X_2 - X_1}{\rho_{\text{DMF}}}$$

ρ_{DMF} = masse volumique du DMF

Équation 2 : Calcul du volume intrinsèque du réacteur à lit fixe rempli avec 500 mg de Cat9a

Le système a été mis en œuvre avec succès et la meilleure performance est pour le moment à 53% de rendement. Le système a encore besoin d'être optimisé pour une efficacité comparable à la réaction en discontinu (Tableau 15).

Tableau 15 : Très courte optimisation de la réaction d'arylation du furfural par chimie en flux continu sur Cat9a (réacteur à lit rempli fixe)

ENTREE	DEBIT (ML.MIN ⁻¹)	TR (MIN)	TEMP. REACTEUR (°C)	RENDEMENT RMN (%) ^A
1	0,04	15	110	39
2	0,01	60	110	53

a : Rendements calculés par ¹H RMN à l'aide du *para*-dinitrobenzène comme standard interne.

3. Conclusion

Dans ce chapitre nous avons exploré la fonctionnalisation du furfural **1** et du dérivé furfuryl imine **6** par catalyse hétérogène pour la préparation des produits alkylé et arylé **7** et **23** respectivement. Pour ce faire les catalyseurs dont les synthèses ont été abordées dans le chapitre II ont été utilisés. A savoir le catalyseur de ruthénium **Cat5** pour l'alkylation et le catalyseur de palladium **Cat9** pour l'arylation. Le produit alkylé en discontinu a pu être obtenu avec un rendement de 58%. Cependant nous avons observé une lixiviation assez importante de ruthénium à hauteur de 36% (1108 ppm) du catalyseur introduit initialement. Le recyclage de **Cat5** s'est révélé impossible, même si nous soupçonnons toujours la présence de ruthénium zéro sur la surface de la silice après réaction. L'instabilité thermique de ce catalyseur a rendu toute implémentation en flux continu impossible. La réaction d'arylation catalysée par le catalyseur **Cat9** d'un autre côté a été un succès, avec 67% de produit souhaité obtenu en discontinu. Le catalyseur **Cat9** a été recyclable avec des taux de lixiviation du métal ne dépassant pas 1,1% (>3ppm) de la quantité totale du métal introduit initialement. Une application en flux continu a pu être réalisée et a donné un rendement de 53%. Nous espérons améliorer ce résultat et par la suite étudier le champ d'application de cette approche par flux continu.

Conclusion générale

Dans ce travail de thèse, la fonctionnalisation du furfural par activation C–H directe a été étudiée, notamment par chimie en flux continu. Le premier chapitre a été consacré à l’alkylation, l’arylation et l’alcénylation du furfural par catalyse homogène avec du ruthénium. La chimie en flux continu a permis dans un premier temps d’avoir un procédé plus sûr et plus efficace. Ainsi, grâce à une intensification du procédé, la charge catalytique a été diminuée de 5 à 1%. La productivité était également bien meilleure en flux qu’en batch. Cependant, si la réaction d’alkylation a été une réussite avec le furfural en présence de trialkoxyvinylsilane, donnant des rendements bons à modérés (75 – 40%), les rendements avec des alkyl- ou des aryl-vinylsilanes n’ont malheureusement pas été aussi bons. De même, la réaction d’arylation s’est révélée être un peu moins efficace avec des rendements autour de 30% (3 exemples), et l’alcénylation sur le furfural a donné un rendement très modeste (18%), bien que la réaction sur le pyrrole 2-carboxaldéhyde ait été un succès. Nous pensons que ces faibles rendements ne seraient pas liés à la stabilité de l’espèce active mais plutôt aux cinétiques de réaction plus lentes pour ces transformations. Elles ne sont donc probablement pas très adaptées à cette application en flux continu.

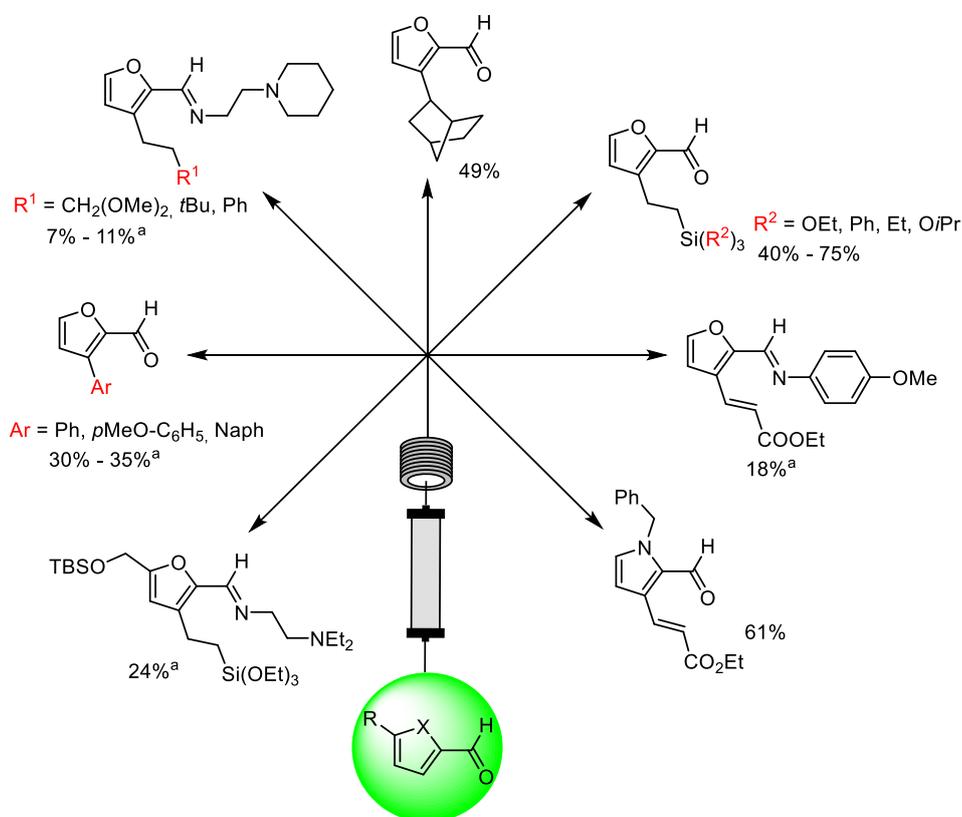


Schéma 120 : Fonctionnalisation du furfural et de ses dérivés par catalyse homogène et par chimie en flux continu

Par contre, l'hétérogénéisation de la réaction d'alkylation en C3 du furfural a conduit à des résultats plus mitigés. En effet, bien que, parmi les catalyseurs synthétisés, l'un d'entre eux (**Cat5**, Schéma 121) ait montré une bonne activité avec l'obtention du produit d'alkylation avec un rendement RMN de 58%, une étude sur la lixiviation du ruthénium a démontré une lixiviation massive du ruthénium. En effet, la quantité de ruthénium mesurée dans la solution par ICP-MS correspondait à 36% du ruthénium initialement présent dans le catalyseur. Ce résultat a été confirmé par une analyse XRF du catalyseur après réaction et par le fait que ce catalyseur n'a pas été recyclable alors qu'aucun signe d'oxydation du ruthénium n'a été observé par XPS (BE Ru 3d3/2 = 281,32 eV en accord avec du Ru(0)-P). Ceci nous a amené à conclure que le produit d'alkylation obtenu ne provenait pas de l'espèce hétérogène mais plutôt du ruthénium en solution. En outre, l'espèce active pour cette réaction s'est montrée thermiquement instable, ce qui rendait l'application en chimie en flux impossible. Nous soupçonnons que la formation d'agrégats de ruthénium sur la surface de la silice soit la cause de la désactivation, puisque, comme nous l'avons démontré, les nanoclusters ont une réactivité limitée dans ces conditions. En perspectives, nous pouvons envisager de limiter la formation de ces nanoclusters de Ru en changeant le support et/ou en rajoutant d'avantage d'additifs stabilisants. Par exemple, nous pourrions étudier d'avantage l'utilisation de cérine (CeO₂) comme support en présence de ligand de type phosphine

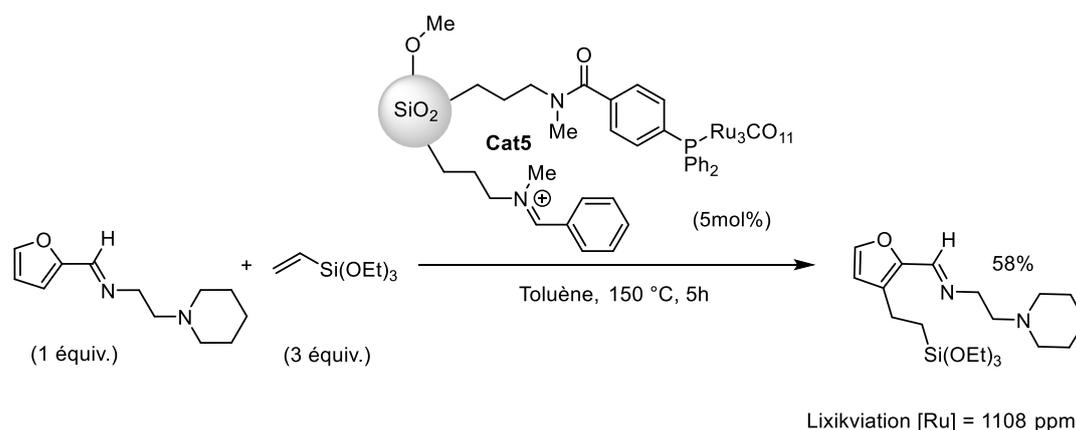


Schéma 121 : Réaction d'alkylation du dérivé furfuryl imine par catalyse hétérogène avec **Cat5**

A côté de ce travail sur le développement d'une catalyse hétérogène pour la C3-alkylation de furfurylimines catalysée par des complexes du Ru(0), nous avons également souhaité hétérogénéiser une réaction bien décrite, à savoir la C5-arylation du furfural catalysée par

des complexes de Pd. Ainsi, la réaction avec le catalyseur de palladium **Cat9** a été un succès (Schéma 122). En effet le catalyseur est recyclable quatre fois sans diminution significative de l'efficacité, stable, et très peu de lixiviation a été observée (>3 ppm). L'application du catalyseur dans un système de chimie en flux continu est également un succès avec un rendement maximum de 53%. Cependant une légère optimisation est encore nécessaire, ainsi que l'évaluation du champ d'application de ce système en flux.

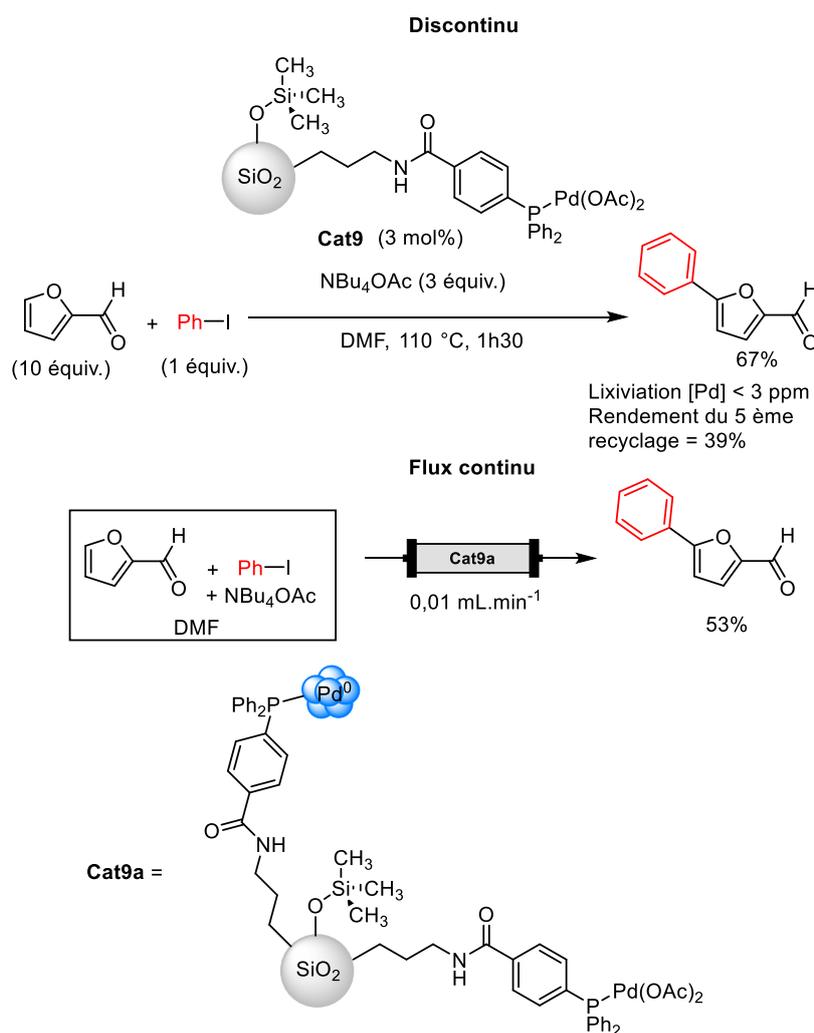


Schéma 122 : Arylation du furfural par catalyse hétérogène en discontinu et en flux continu

Le problème majeur de ces conditions de réaction reste la trop grande quantité de furfural utilisée (10 équivalents, pour éviter les réactions d'homocouplage) même si elle peut être récupérée après la réaction. Très récemment, de nouvelles approches ont été développées pour aryle la position C5 du furfural en utilisant des quantités de substrat ne

dépassant pas 2 équivalents avec des sources d'aryles beaucoup moins chères telles que les chlorures et bromures d'aryle^[63,73]. Ces approches utilisent des catalyseurs au palladium stabilisés par des ligands carbènes *N*-hétérocyclique. Notre objectif à court terme est donc d'immobiliser et de caractériser un tel catalyseur sur de la silice mésoporeuse, selon les méthodes décrites dans la littérature (Schéma 123)^[363], afin de tester l'efficacité de cette approche en catalyse hétérogène puis en flux continu.

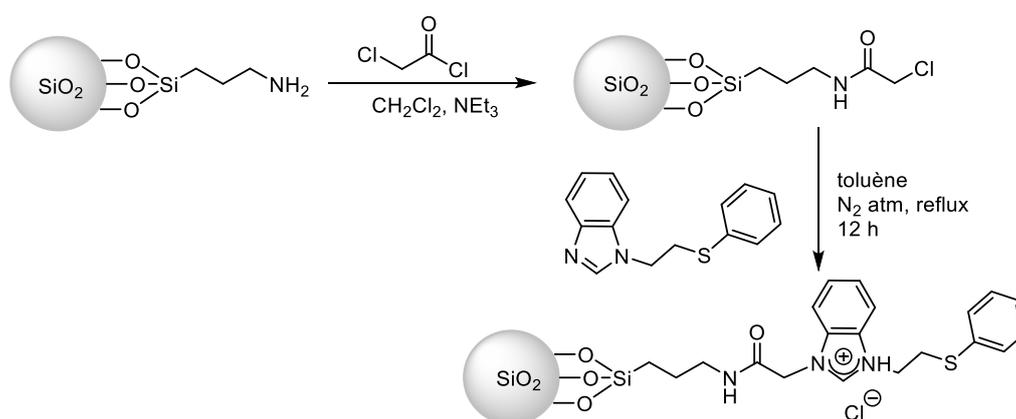


Schéma 123 : Immobilisation d'un ligand NHC sur une silice inspiré des travaux de l'équipe de Sharma^[363]

Pour aller un peu plus loin dans les perspectives, des catalyseurs à base de palladium de type atomes uniques isolés, immobilisés sur du carbone graphite ont été développés récemment. Ces catalyseurs se sont révélés très efficaces dans des réactions de couplage de type Suzuki-Miyaura^[542]. L'extension de cette approche à l'activation C-H peut être très bénéfique car elle permettrait de combiner les avantages des catalyseurs à site actif unique, c'est-à-dire l'utilisation de 100% des atomes du catalyseur, avec ceux de l'activation C-H, un processus de couplage avec une meilleure économie d'atomes.

Partie expérimentale

1. General informations

All reactions were performed in oven-dried glassware under argon atmosphere. All solvents were freshly distilled before use: Et₂O and THF on sodium and benzophenone; CH₂Cl₂ on CaH₂. Acetone was dried over activated 4 Å MS, which was previously flame-dried under vacuum. Commercial anhydrous DMF, toluene, and 1,4-dioxane (Sigma Aldrich, Alfa Aesar) preserved on molecular sieves were used as is. Technical grade solvents for extraction and chromatography were used without distillation.

Different types of catalysts were prepared for the heterogeneous catalysis using respectively commercial ruthenium and palladium sources. Two types of commercial silica were used as a support for the catalyst, CHROMATOREX SPS 100-5 purchased from Fuji Silysia Chemical LTD. The NH₂ functionalized silica was SMB 100-15 NH₂ grade, which was also purchased from Fuji Silysia Chemical LTD. These two silicas are made of spherical mesoporous silicas particles with a pore size distribution centered at 10 nm, a surface area of ca 310 m².g⁻¹, a pore volume of ca. 0.8 cm³.g⁻¹, with a grain size of 5 μm (CHROMATOREX SPS 100-5) or 15 μm (SMB 100-15 NH₂). Triphenylphosphine polymer-bound (100-200 mesh, ~3 mmol/g loading) was purchased from Sigma Aldrich.

Continuous flow chemistry reactions were carried out in a HPLC apparatus JASCO PU980 and a Vapourtec E-series.

Column chromatography was performed on Merck Geduran SI 60 A silica gel (40-63 mm). Analytical Thin-layer chromatography (TLC) was performed on Merck 60 F254 silica gel and visualized either with a UV lamp (254 nm) or using solutions of *para*-anisaldehyde-sulfuric acid-acetic acid in EtOH or KMnO₄-K₂CO₃ in water followed by heating.

Liquid State NMR spectra (¹H, ¹³C, ³¹P) were recorded on a Bruker AM 300 MHz or on a Bruker AVANCE 400 MHz spectrophotometer. NMR experiments were carried out at room temperature in CDCl₃. Chemical shifts are given in parts per million (ppm). The terms m, s, d, t, and q represent multiplet, singulet, doublet, triplet, and quartet, respectively. The term

(br.) is used when the peak is broad, and the correct multiplicity cannot be surely assigned. Coupling constants (J) are given in Hertz (Hz). For previously unknown compounds, a combination of 2D experiments (HSQC, COSY and HMBC) were often used to complete assignment of ^1H and ^{13}C signals. For solid samples, ^{31}P MAS (Magic Angle Spinning), ^{13}C and ^{29}Si CP (^1H Cross Polarization was used to enhance the signal) MAS NMR spectra were obtained using a spectrometer Bruker Avance III 500 MHz.

IR spectra were recorded with a Tensor 27 (ATR Diamond) Bruker spectrophotometer. IR spectra were reported as characteristic bands (cm^{-1}). High-resolution mass spectra (ESI-MS or APCI-MS) were acquired using an LTQ-Orbitrap XL from Thermo Scientific (Thermo Fisher Scientific, Courtaboeuf, France) operated in positive ionization mode. Melting points were measured in capillary tubes on a Stuart Scientific SMP3 apparatus and are uncorrected.

XPS analysis were performed using an Omicron Argus X-ray photoelectron spectrometer, equipped with a monochromated Al radiation source ($K\alpha$, $h\nu = 1486.6$ eV) and a 280 W electron beam power. The emission of photoelectrons from the sample was analyzed at a takeoff angle of 45° under ultra-high vacuum conditions ($\leq 10^{-9}$ mBar). Spectra were carried out with a 100 eV pass energy for the survey scan and 20 eV pass energy for the C 1s, O 1s, N 1s, Cl 2p, Si 2p, B 1s, P 2p, Pd 3d and Ru 3d regions. Element peak intensities were corrected by Scofield factors and the peak areas were determined after subtraction of a linear background. The spectra were fitted using Casa XPS v.2.3.15 software (Casa Software Ltd, U.K.) and applying a gaussian/lorentzian ratio g/l equal to 70/30^[556].

The concentrations of the different elements of the modified materials were determined by X-ray fluorescence spectrometry (XRF). To avoid matrix and grain size effects, all samples were prepared as pellets which were then analyzed. XRF data were collected using Epsilon 3XLP analytical spectrometer equipped with an Ag 50 kV tube. Data were elaborated with OMIAN software.

Transmission electron microscopy (TEM) observation of the samples was performed on intact particles that were deposited on copper grids covered with a carbon membrane. TEM

images were recorded on a JEOL-JEM2100Plus electron microscope operating at 200 keV (LaB₆ gun).

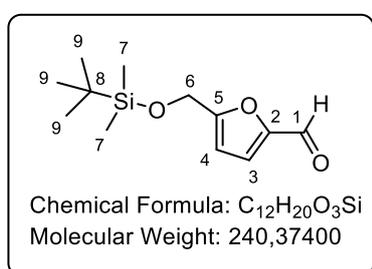
N₂ physisorption measurements were performed on a BELSORB-max instrument (BEL Japan). The analyzed samples were previously treated under vacuum at 80 °C for about 12 h and their specific surface area (SSA) was estimated by the Brunauer, Emmett, and Teller (BET) method in the range $0.05 \leq P_{N_2} / P_{N_2, \text{sat}} < 0.30$ with P_{N_2} the equilibrium partial pressure of adsorbate and $P_{N_2, \text{sat}}$ the saturating vapor pressure of the adsorbate at 77 K. And the volume and pore size distribution were determined using the Barrett, Joyner and Halenda (BJH) method.

2. Experimental Details and Analytical Data

2.1. Homogeneous Ru-catalyzed direct C-H functionalization

2.1.1. Imine preparation

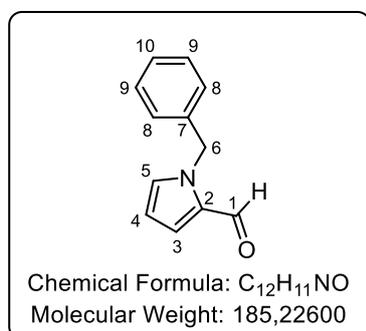
5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)furan-2-carbaldehyde (2TBS)



To a solution of 5-(hydroxymethyl)furfural **2** (3.15 g, 25 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (125 mL) was added at room temperature imidazole (1.87 g, 27.5 mmol, 1.1 equiv). The mixture was stirred 15 min before the addition of *tert*-butyldimethylsilylchloride (4.03 g, 26.7 mmol, 1.07 equiv) and then stirred overnight at room temperature. Water was

added to the mixture, the aqueous layer was extracted three times with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and filtered. The solvent was concentrated under reduce pressure to give 6 g (99% yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.59 (s, 1H, H₁), 7.20 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H₃), 6.47 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H₄), 4.74 (s, 2H, H₆), 0.92 (s, 9H, H₉), 0.11 (s, 6H, H₇). These data are in good agreement with those reported in literature.^[557]

1-benzyl-1H-pyrrole-2-carbaldehyde (13)

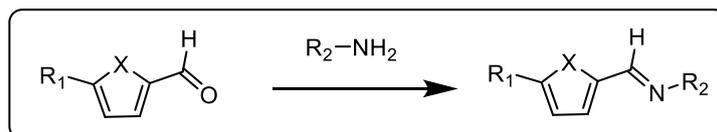


Based on a reported procedure, 2-pyrrolecarboxaldehyde (1.90 g, 20 mmol, 1 equiv) was dissolved in anhydrous THF (50 mL) and cooled at 0 °C. Then NaH (1.60 g, 40 mmol, 2 equiv) was slowly added to the middle, and after stirring at 0 °C for 15 min, benzyl bromide (6.84 g, 40 mmol, 2 equiv) was added and the mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was then quenched with water at 0° C,

extracted with Et₂O, dried over MgSO₄, filtrated and the volatiles were evaporated under reduce pressure. The crude was purified by silica gel flash chromatography eluting with a mixture of pentane/Et₂O (9/1) to afford the desired product 3.27 g (88% yield) as a pale-yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.56 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H, H₁), 7.36 – 7.22 (m, 3H, H₉ and

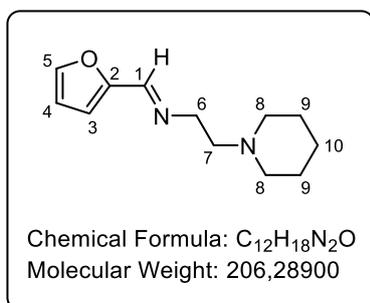
H₁₀), 7.18 – 7.11 (m, 2H, H₈), 7.02 – 6.94 (m, 2H, H₃ and H₅), 6.29 – 6.26 (m, 1H, H₄), 5.57 (s, 2H, H₆). These data are in good agreement with those reported in literature.^[558]

General procedure for the preparation of the imines (GP1)



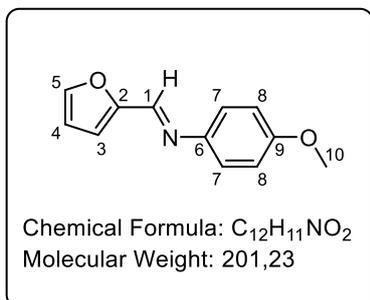
In a round bottom flask, the appropriate furfural derivative (1 equiv) was introduced followed by the corresponding amine (1 equiv) and dried MgSO₄ (2 equiv). Anhydrous CH₂Cl₂ (5 M) was added, and the reaction mixture was placed under argon and allowed to stir overnight. After completion of the reaction, the resulting mixture was filtered, concentrated, and analyzed by NMR.

(*E*)-1-(furan-2-yl)-N-(2-(piperidin-1-yl)ethyl)methanimine (**6**)



Prepared according to **GP1**: the reaction of furfural (**1**) (1.9 g, 20 mmol) with 2-(piperidin-1-yl)ethanamine (2.56 g, 20 mmol) in the presence of MgSO₄ (4.82 g, 40 mmol) gave 4.22 g as a brown oil (quantitative yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H, H₁), 7.48 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H₅), 6.71 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, H₃), 6.45 (dd, *J* = 3.4, 1.8 Hz, 1H, H₄), 3.72 (td, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 2H, H₆), 2.71 – 2.60 (m, 2H, H₇), 2.45 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H, H₈), 1.57 (p, *J* = 5.5 Hz, 4H, H₉), 1.48 – 1.35 (m, 2H, H₁₀). These data are in good agreement with those reported in literature.^[53]

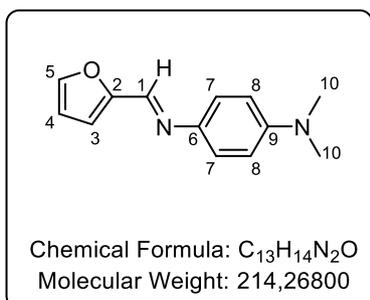
(E)-1-(furan-2-yl)-N-(4-methoxyphenyl)methanimine (11)



Prepared according to **GP1**: the reaction of furfural (0.96 g, 10 mmol) with *p*-anisidine (1.23 g, 10 mmol) in the presence of MgSO₄ (2.41 g, 20 mmol) in CH₂Cl₂ gave 2.07 g of a brown solid (quantitative yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (s, 1H, H₁), 7.62 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H₅), 7.32 – 7.25 (m, 2H, H₇), 6.97 – 6.92 (m, 3H, H₃ and H₈), 6.57 (dd, *J* = 3.4, 1.8 Hz, 1H, H₄), 3.85 (s, 3H, H₁₀). These data are in good agreement with

those reported in literature.^[53]

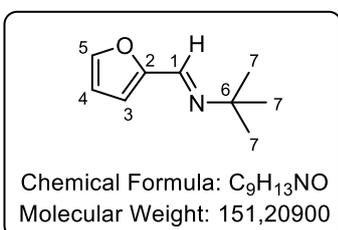
(E)-4-((furan-2-ylmethylene)amino)-N,N-dimethylaniline (18)



Prepared according to **GP1**: the reaction of furfural (0.961 g, 10 mmol) with *N,N*-dimethylbenzene-1,4-diamine (1.36 g, 10 mmol) in the presence of MgSO₄ (2.41 g, 20 mmol) gave 2 g of the desired product as a brown solid (93% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (s, 1H, H₁), 7.58 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H₅), 7.33 – 7.26 (m, 2H, H₇), 6.86 (dd, *J* = 3.4, 0.8 Hz, 1H, H₃), 6.79 – 6.71 (m, 2H, H₈), 6.53 (dd, *J* = 3.4, 1.8 Hz, 1H, H₄), 2.99 (s,

6H, H₁₀). These data are in good agreement with those reported in literature.^[55]

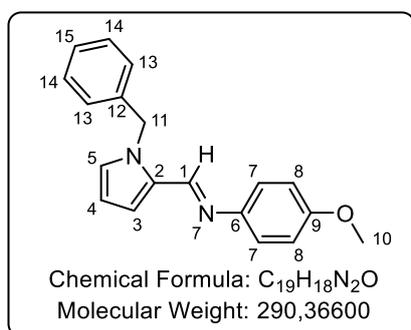
(E)-N-tert-butyl-1-(furan-2-yl)methanimine



Prepared according to **GP1**: the reaction of furfural (0.42 mL, 480 mg, 5 mmol) with *tert*-butyl amine (0.60 mL, 402 mg, 5.5 mmol) in the presence of MgSO₄ (1.5 g, 12.5 mmol) gave 634.1 mg of the desired product as a yellow oil (yield 84%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.07 (s, 1H, H₁), 7.50 (br, 1H, H₅), 6.69

(d, *J* = 3.4 Hz, 1H, H₃), 6.46 (dd, *J* = 3.4, 1.8 Hz, 1H, H₄), 1.29 (s, 9H, H₇). The spectral properties are in good agreement with those previously reported.^[53]

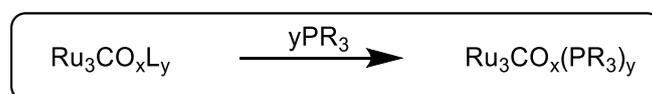
(E)-1-(1-benzyl-1H-pyrrol-2-yl)-N-(4-methoxyphenyl)methanimine (14)



Following a reported procedure,^[55] in a round-bottom flask equipped with a magnetic stirrer, 1-benzyl-1H-pyrrole-2-carbaldehyde (232 mg, 1.25 mmol, 1 equiv.) was introduced and dissolved in anhydrous Et₂O (10 mL). *p*-Anisidine (154 mg, 1.25 mmol, 1 equiv.) was added dropwise followed by molecular sieves (4 Å, 2 g) and PTSA (2.5 mg, 0.014 mmol, 0.011 equiv.). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction course was followed by ¹H-NMR spectroscopy: if the reaction was not complete, one of the reagents was added, and the reaction mixture was let stir until completion. The molecular sieves were removed by filtration, and the solvent was removed by evaporation at reduced pressure to give 370 mg of the corresponding imine (quantitative yield) as a yellow solid. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (s, 1H, H₁), 7.35 – 7.23 (m, 3H, H₁₄ and H₁₅), 7.20 – 7.14 (m, 2H, H₁₃), 7.11 – 7.00 (m, 2H, H₇), 6.92 – 6.82 (m, 3H, H₅ and H₈), 6.71 (dd, *J* = 3.9, 1.7 Hz, 1H, H₃), 6.26 (dd, *J* = 3.9, 2.7 Hz, 1H, H₄), 5.77 (s, 2H, H₁₁), 3.81 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H, H₁₀). These data are in good agreement with those reported in literature.^[558]

2.1.2. Preparation of homogeneous ruthenium catalysts

General procedures (GP) for the preparation of triruthenium complexes

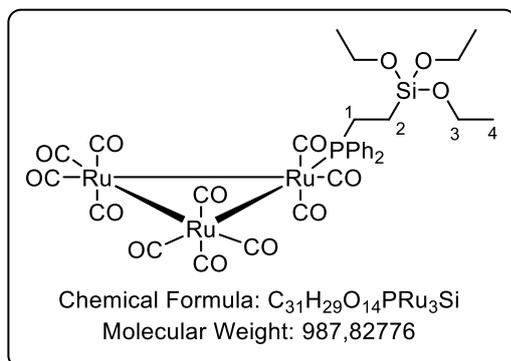


General Procedure for a mono CO-substitution with a phosphine ligand (GP2): following a slightly modified procedure compared to the one reported,^[189] triruthenium dodecacarbonyl (1 equiv) was dissolved in freshly distilled and degassed THF (0.036 M) at 40 °C and the phosphine ligand (1 equiv) dissolved in THF (0.11 M) was then add to the middle. The mixture was stirred at room temperature and treated dropwise with a solution of sodium benzophenone ketyl (about 0.05 equiv added) in THF (0.027 M) via syringe until total

consumption of the phosphine ligand was consumed (followed by TLC). The solvent was then evaporated under reduced pressure and the remaining crude was purified by silica gel chromatographic column using pentane as the eluting solvent.

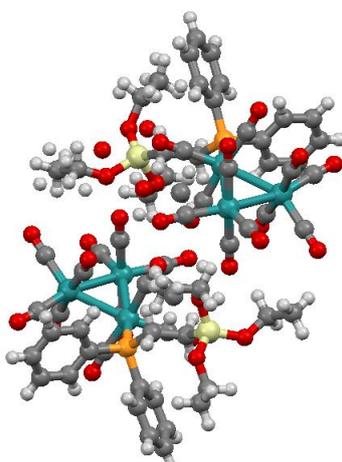
General Procedure for a di CO-substitution with a phosphine ligand (GP3): Based on a reported procedure.^[188] In a two-necked flask under argon and equipped with a condenser, triruthenium dodecacarbonyl (1 equiv) and trimethylamine *N*-oxide dihydrate (0.08 equiv) were suspended in heptane (0.013 M). The phosphine ligand, diluted in minimal heptane if solid, was then added to the medium. The reaction mixture was heated at reflux for 16 min, after cooling to room temperature, the solvent was evaporated under reduced pressure and the remaining crude was purified by silica gel chromatographic column using a mixture of pentane/Et₂O (8/2) as elution solvent.

(Diphenyl(2-(triethoxysilyl)ethyl)phosphine)triruthenium undecacarbonyl (Comp6)



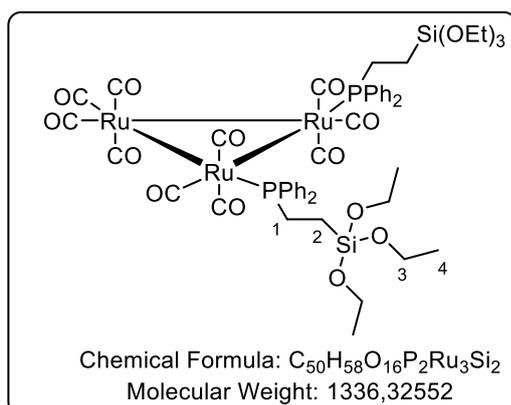
Prepared according to **GP2**: the reaction of triruthenium dodecacarbonyl (200 mg, 0.312 mmol) with diphenyl(2-(triethoxysilyl)ethyl) phosphine (117.44 mg, 0.312 mmol) in THF (12 mL) gave 149 mg of the desired product as an orange solid (48% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 – 7.41 (m, 10H, H_{ar}), 3.73 (q, *J* = 7.0 Hz, 6H, H₃), 2.58 – 2.45 (m, 2H, H₁), 1.17 (t, *J* = 7.0 Hz, 9H, H₄),

0.53 – 0.41 (m, 2H, H₂). ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 33.13. These data are in good agreement with those reported in literature.^[188]



X-ray analysis of (diphenyl(2-(triethoxysilyl)ethyl)phosphine)triruthenium undecacarbonyl

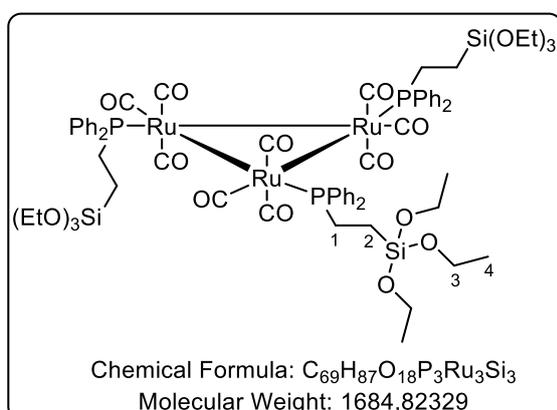
Bis-(diphenyl(2-(triethoxysilyl)ethyl)phosphine)triruthenium decacarbonyl (Comp5)



Prepared according to **GP3**: the reaction of triruthenium dodecacarbonyl (50 mg, 0.078 mmol) with diphenyl(2-(triethoxysilyl) ethyl) phosphine (64.60 mg, 0.172 mmol) in heptane (6 mL) gave 65.6 mg of the desired product as a deep orange solid (63% yield). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 – 7.34 (m, 20H, H_{ar}), 3.73 (q, $J = 7.0$ Hz, 12H, H_3), 2.56 – 2.42 (m, 4H, H_1), 1.17 (t, $J = 7.0$ Hz, 18H, H_4), 0.56 – 0.41 (m, 4H, H_2). ^{31}P NMR (122 MHz, $CDCl_3$)

δ 33.35, 31.90. These data are in good agreement with those reported in literature.^[188]

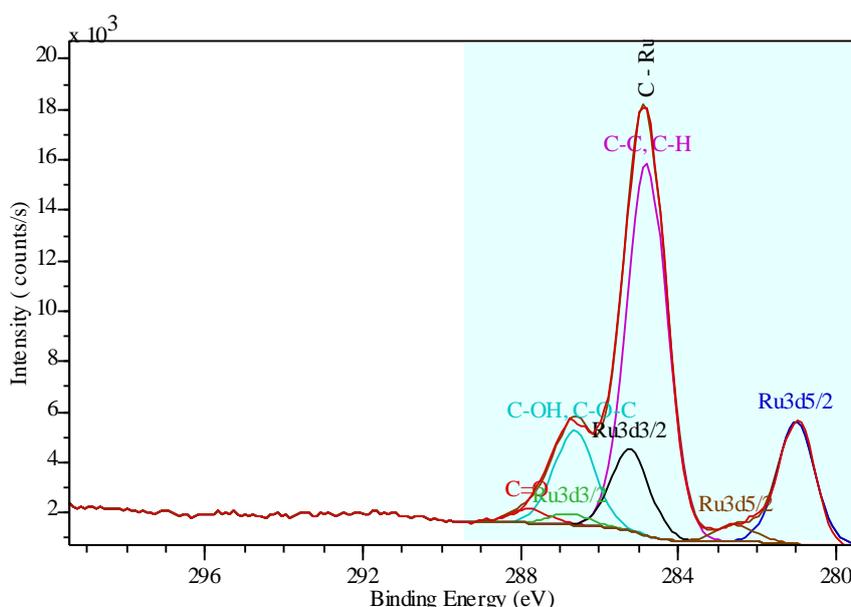
Tri-(diphenyl(2-(triethoxysilyl)ethyl)phosphane)triruthenium nonacarbonyl (Comp2)



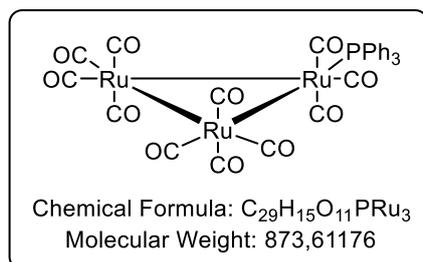
Following a reported procedure,^[559] in a round bottom flask equipped with a condenser under argon atmosphere, triruthenium dodecacarbonyl (497 mg, 0.78 mmol) and diphenyl(2-(triethoxysilyl)ethyl)phosphine (940 mg, 2.50 mmol) were dissolved in hexane (63 mL). The mixture was stirred at 60 °C overnight and then cooled to room temperature. The solvent was evaporated under reduced pressure and the

oily residue was triturated in a 9/1 methanol/water mixture to give 1.3 g (quantitative yield) the desired product as a deep red solid. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 – 7.29 (m, 30H, H_{ar}), 3.73 (q, $J = 7.0$ Hz, 18H, H_3), 2.58 – 2.46 (m, 6H, H_1), 1.17 (t, $J = 7.0$ Hz, 27H, H_4), 0.58 – 0.43 (m, 6H, H_2). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 136.7 (Cq, Car), 136.2 (Cq, Car), 132.5 (CH, Car), 132.4 (CH, Car), 129.3 (CH, Car), 128.1 (CH, Car), 128.0 (CH, Car), 58.4 (3CH₂, C3), 26.8 (CH₂, C1), 18.2 (CH₃, C4), 4.1 (CH₂, C2). ^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ 34.70. XPS BE Ru 3d_{5/2} (281.01).

C 1s - Ru 3d

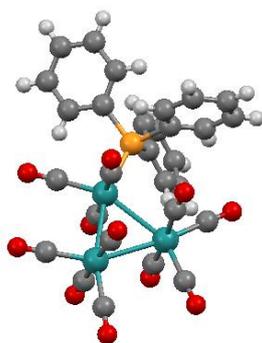


Triphenylphosphine triruthenium undecacarbonyl (Comp4)

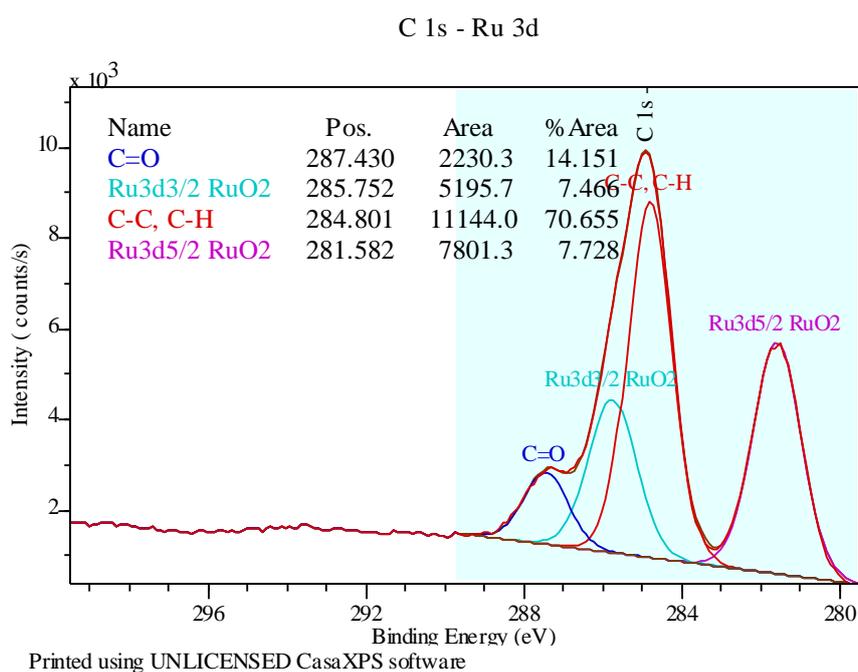


Prepared according to **GP2**: the reaction triruthenium dodecacarbonyl (1.4 g, 2.19 mmol) with triphenylphosphine (574.40 mg, 2.19 mmol) in THF gave 1.3 g of the desired product as an orange solid (68% yield). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 – 7.37 (m, 15H, H_{ar}). ^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ 35.06. XPS BE Ru 3d_{5/2} (281.58).

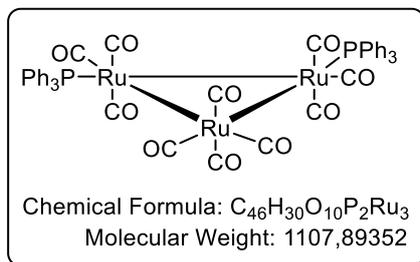
These data are in good agreement with those reported in literature^[173].



X- ray analysis of Triphenylphosphine triruthenium undecacarbonyl



Bis-(triphenylphosphine)-triruthenium decacarbonyl (Comp3)



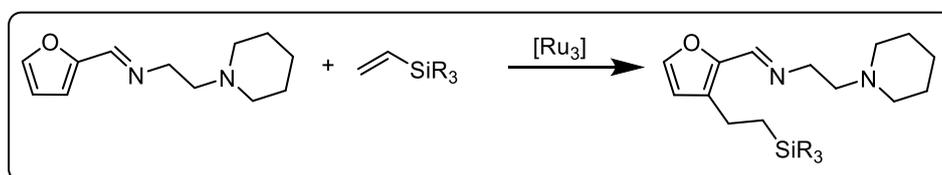
Prepared according to **GP3**: the reaction triruthenium dodecacarbonyl (200 mg, 0.312 mmol) with triphenylphosphine (180.45 mg, 0.686 mmol) in heptane (24 mL) gave 190 mg of the desired product as a red solid (55% yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52 – 7.34 (m, 30H, Har). ³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) δ 35.04. These data

are in good agreement with those reported in literature^[560].

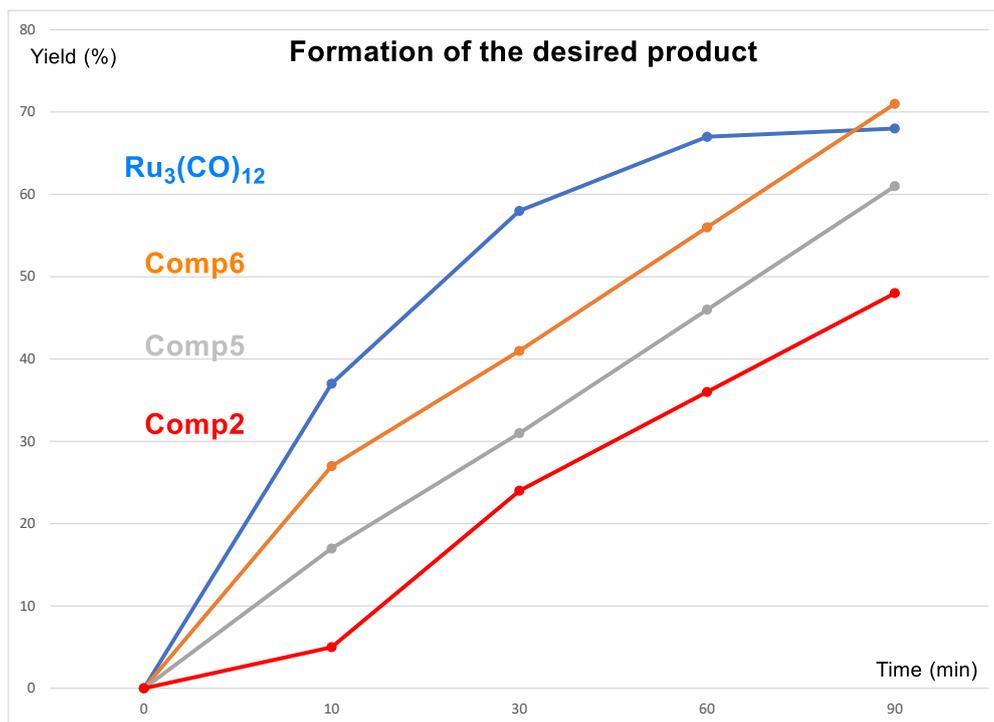
2.1.3. Alkylation reaction (Murai reaction)

2.1.3.1. Batch process: kinetic study

General procedure for the batch alkylation reaction (GP4)

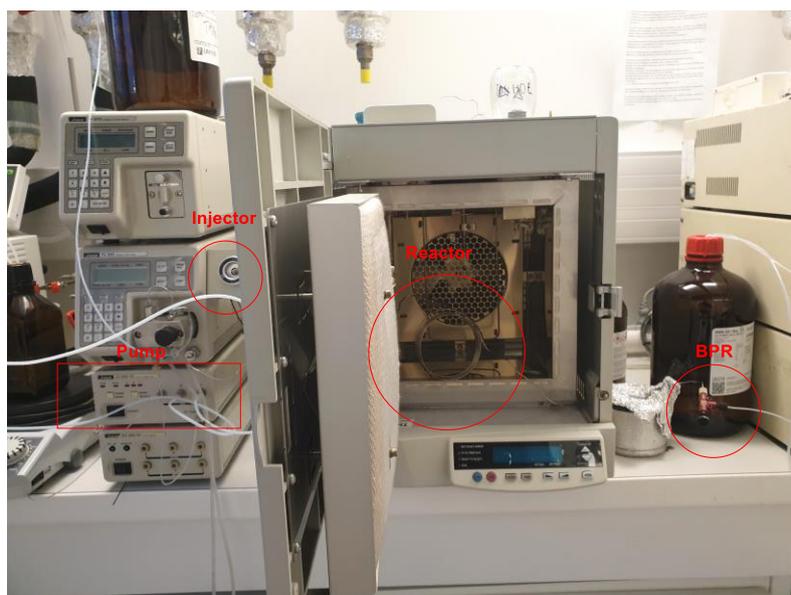


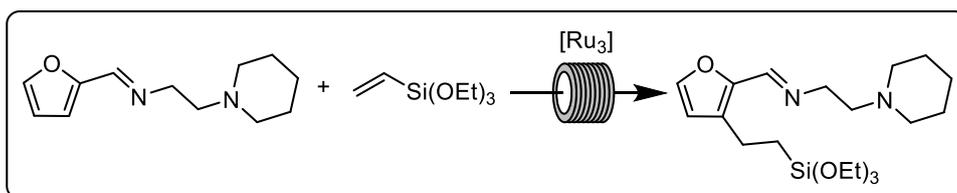
A sealed tube equipped with a magnetic stirrer was charged with a ruthenium catalyst (5 mol%). The tube was degassed three times with argon and a solution of the imine (1 equiv) in toluene (0.5 M) was added followed by the vinyl silane partner (3 equiv). The tube was sealed and heated at 150 °C for the appropriate amount of time, and the mixture is directly cooled by being immersed in an acetone/ice bath to stop the reaction. Then a solution of dinitrobenzene in toluene was added to the mixture before filtration through a Celite pad and washed with CH₂Cl₂. The solvent was removed at reduced pressure and the crude product was analyzed by ¹H NMR.



2.1.3.2. Flow process : optimization

2.1.3.2.1. Flow system with a “recycled” HPLC (JASCO PU980)

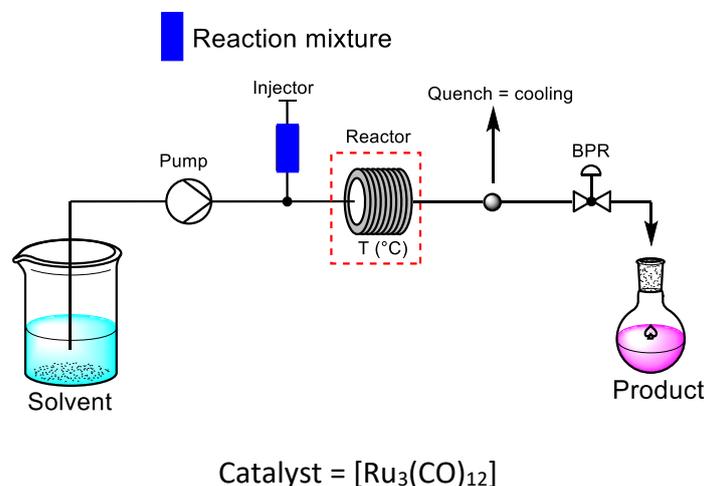




General Procedure (GP5): An oven-dried round-bottom flask equipped with a magnetic stirrer was charged with the ruthenium catalyst (5 mol%) and degassed with argon. Toluene (0.50 mL) was then added, followed by the addition of 1-(furan-2-yl)-*N*-(2-(piperidin-1-yl)ethyl)methanimine (25.25 mg, 0.123 mmol, 1 equiv) and vinyltriethoxysilane (70.40 mg, 0.370 mmol, 3 equiv). 105 μ L of the reaction mixture was loaded into the injector loop to promote the flow chemistry reaction. The final products are completely recovered (detected by UV), and the solvent is evaporated under reduced pressure. *Para*-dinitrobenzene is added to the residue and the mixture is dissolved in CDCl_3 and analyzed by ^1H NMR.

Optimization of the alkylation reaction by flow

Following the general procedure **GP5**: with one reactor



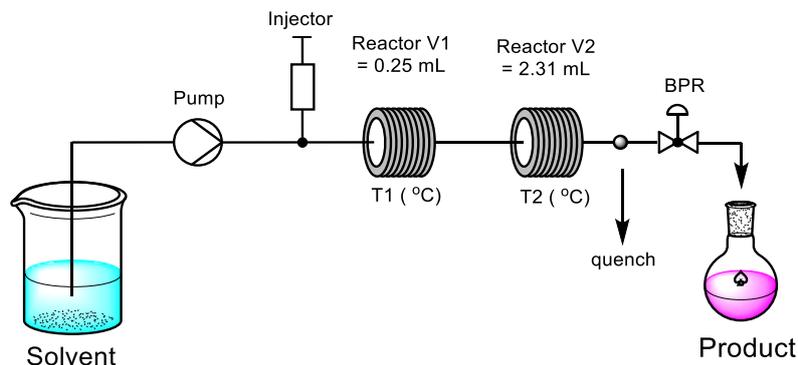
ENTRY	TR (MIN)	TEMP. REACTOR (°C)	PRESSURE (BAR)	CONV. (%) ^A	NMR YIELD (%) ^A
1	90	165	130	58	45
2	152	165	130	84	58
3	6	200	127	39	36
4	9	200	133	40	30
5	6	250	138	83	63 ^b
6	10	250	138	80	57
7	30	200	126	96	65

a: Conversions and yields are calculated by ¹H NMR using *para*-dinitrobenzene as internal standard (protocol detailed in the experimental part). b: non-repeatable result, repeated four times with four different results from 75% to 53%.

ENTRY	CAT	RT (MIN)	PRESSURE (BAR)	CONV. (%) ^A	NMR YIELD (%) ^A
1	Ru₃(CO)₁₂	30	126	96	65
2	Comp6	15	139	51	47
3	Comp6	30	123	66	56
4	Comp6	46	135	79	63
5	Comp6	77	130-135	95	55

a : Yields and conversions calculated by ¹H NMR using *para*-dinitrobenzene as internal standard.

Following the general procedure **GP5**: with two reactors

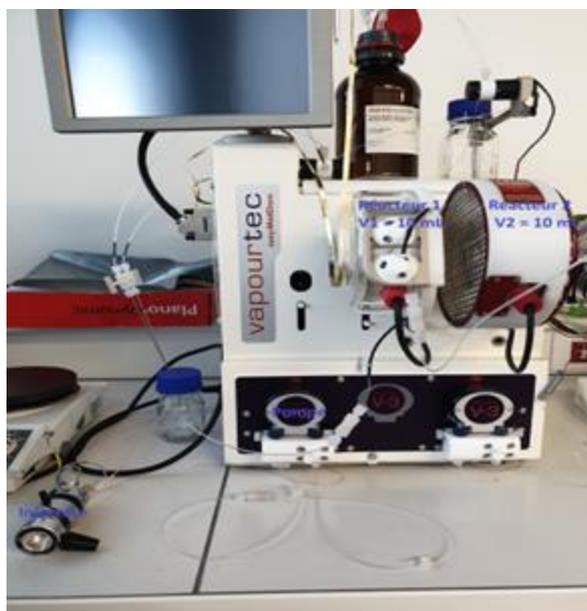


Catalyst = **Comp6**

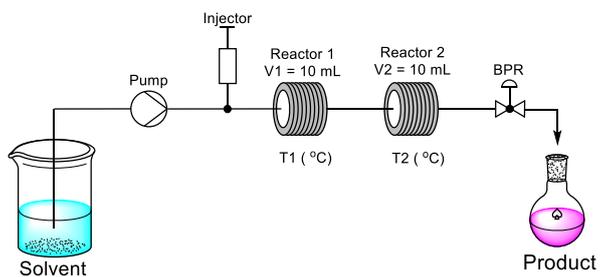
ENTRY	RT1 (min)	RT2 (min)	TEMP1. REACTOR (°C)	TEMP2. REACTOR (°C)	CONV. (%) ^a	NMR YIELD (%) ^a
1	5	46	80	200	83	53
2	5	46	100	200	96	61
3	3,24	30	100	200	69	45
4	5	46	100	200	79	63
5	5	46	110	200	85	62
6	5	46	130	200	87	70
6	5	46	150	200	88	70
7	5	46	130	140	39	38
8	5	46	130	160	-	71
9	5	46	130	180	-	79

a : Yields and conversions calculated by ¹H NMR using para-dinitrobenzene as internal standard. P = ~130 bar

2.1.3.2.2. Flow system with a vapourtec E-series



Following the general procedure **GP5**

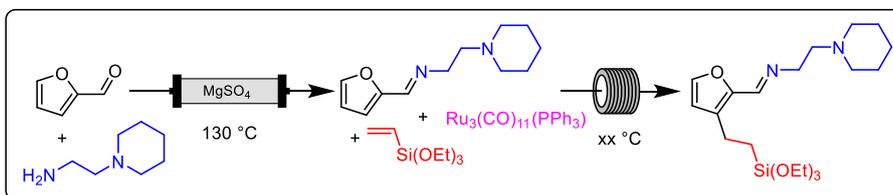


Catalyst = **Comp4** , P = ~7 bar

ENTRY	RT1 (min)	RT2 (min)	TEMP1. REACTOR1 (°C)	TEMP2. REACTOR2 (°C)	CONV. (%) ^A	NMR YIELD (%) ^A
1	-	45	-	200	79	17
2	-	91	-	200	88	46
3	45	45	130	200	64	22
4	45	45	90	200	78	50
5	91	91	90	200	95	51
6	91	91	90	180	90	65

a : Yields and conversions calculated by ¹H NMR using para-dinitrobenzene as internal standard.

General procedure for the continuous flow functionalization (cascade reaction) (GP6)

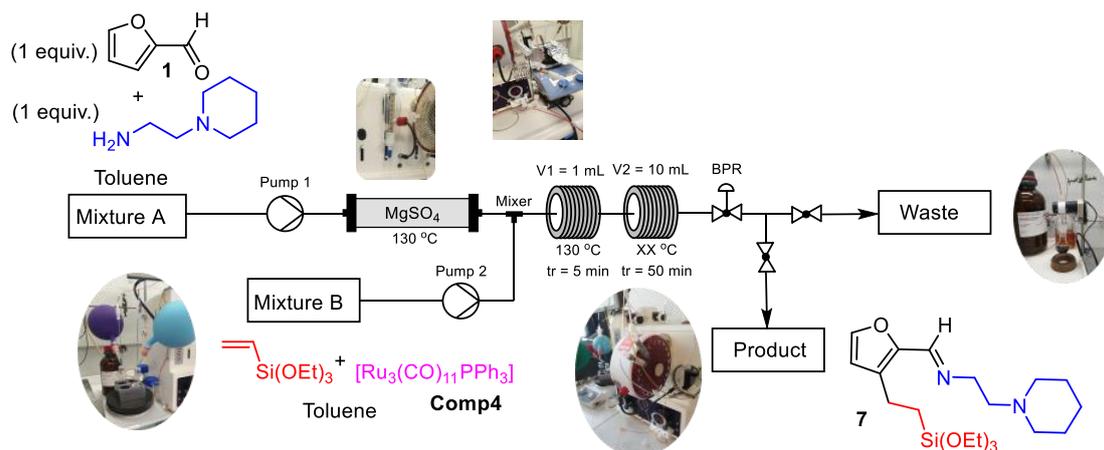


Mixture A: An oven-dried sealed tube equipped with a magnetic stirrer under argon, was loaded with furfural (240.20 mg, 2.50 mmol, 1 equiv), 2-(pyperidin-1-yl)ethanamine (320.55 mg, 2.50 mmol, 1 equiv) and filled with dried toluene to a total volume of 3.5 mL.

Mixture B: An oven-dried sealed tube equipped with a magnetic stirrer, was loaded with triphenylphosphine triruthenium undecacarbonyl (x mol%) and degassed with argon. Vinyltriethoxysilane (y equiv) was then added to the middle, and the mixture was filled with dried toluene to a total volume of 3.5 mL. The mixture was stirred at room temperature to completely dissolve the catalyst.

Pumps 1 and 2 were operated at the same flow rate. If the solubility limit was reached in the solvent used for a solid reagent, the concentration of both mixtures A and B were adjusted in the same way to solubilize it.

The reaction was then monitored by continuous flow. The solution A is pumped into pump 1 and passed through the packed bed reactor which is at $130\text{ }^\circ\text{C}$ containing MgSO_4 . The solution B is pumped through pump B. The mixture of the two solutions A and B passed first through the coil reactor at $130\text{ }^\circ\text{C}$ and then into a second coil reactor at the desired temperature. After reaching the steady state an aliquot of the product was taken for ^1H NMR analysis using *para*-dinitrobenzene as an internal standard.

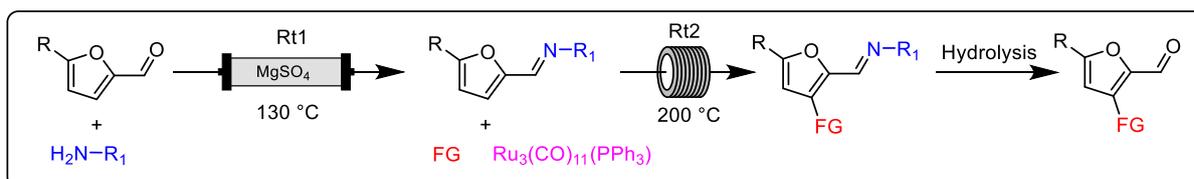


Optimization table

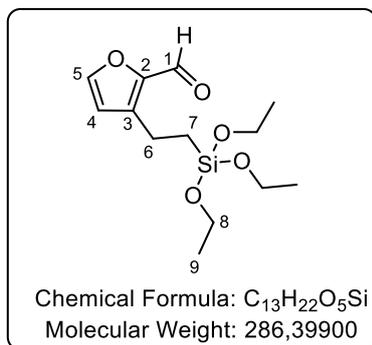
ENTRY	COMP4 (mol%)	FLOW RATE (ml.min ⁻¹)	TR (min)	TEMP. REACTOR (°C)	VINYLSILANE (equiv.)	RENDEMENT RMN (%) ^A
1	5	0,22	45	180	3	62
2	2.5	0,2	50	180	3	72
3	2.5	0,2	50	180	1.5	46
4	1	0,2	50	180	3	72
5	1	0,2	50	200	3	77
6	0.5	0,2	50	200	3	59

a : Yields calculated by 1H NMR using para-dinitrobenzene as internal standard.

Scope of the reaction



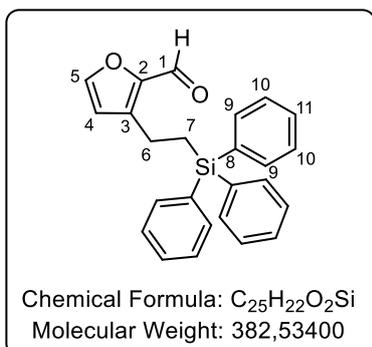
3-(2-(triethoxysilyl)ethyl)furan-2-carbaldehyde (8a)



Prepared according to **GP6**: the reaction of mixture A containing, furfural (240.20 mg, 2.50 mmol, 0.7 M) and 2-(pyperidin-1-yl)ethanamine (320.55 mg, 2.50 mmol, 0.7 M), with mixture B containing triruthenium undecacarbonyl (22 mg, 0.025mmol, 0.007 M) and vinyltriethoxysilane (1.43 g, 7.50 mmol, 1.07 M) was conducted by continuous flow chemistry, residence time 1 = 18 min, residence time 2 = 50

min. An aliquot of 0.5 mL of the product mixture was evaporated (93% conv., 77% NMR yield), and the crude was purified by silica gel chromatography column eluting with a mixture of cyclohexan/EtOAc (9/1) to give 38 mg of the desired product as an orange oil (75% yield). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.76 (s, 1H, H₁), 7.54 (d, J = 1.7 Hz, 1H, H₅), 6.49 (d, J = 1.7 Hz, 1H, H₄), 3.81 (q, J = 7.0 Hz, 6H, H₈), 2.95 – 2.84 (m, 2H, H₆), 1.22 (t, J = 7.0 Hz, 9H, H₉), 1.01 – 0.90 (m, 2H, H₇). These data are in good agreement with those reported in literature.^[53]

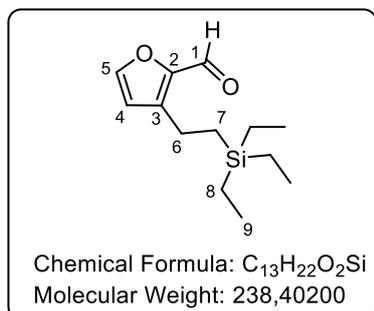
3-(2-(triphenylsilyl)ethyl)furan-2-carbaldehyde (8c)



Prepared according to **GP6**: the reaction of mixture A containing, furfural (240.20 mg, 2.50 mmol, 0.6 M) and 2-(pyperidin-1-yl)ethanamine (320.55 mg, 2.50 mmol, 0.6 M), with mixture B containing triruthenium undecacarbonyl (22 mg, 0.025 mmol, 0.006 M) and triphenyl(vinyl)silane (2.14 g, 7.50 mmol, 1.83 M) was conducted by continuous flow chemistry residence time 1 = 18 min, residence time 2 = 50 min. An aliquot of 1 mL of the product mixture was

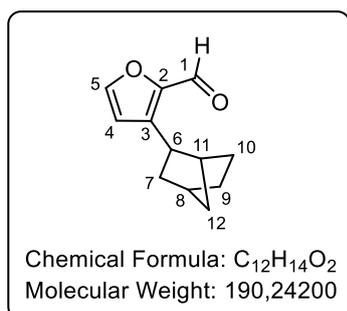
evaporated (92% conv., 68% NMR yield), and the crude was purified by silica gel chromatography column eluting with a mixture of cyclohexan/EtOAc (9/1) to give 80 mg of the desired product as a white solid (70% yield). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.63 (s, 1H, H₁), 7.64 – 7.54 (m, 6H, H₉), 7.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H, H₅), 7.48 – 7.35 (m, 9H, H₁₀ and H₁₁), 6.45 (d, J = 1.7 Hz, 1H, H₄), 2.99 – 2.90 (m, 2H, H₆), 1.76 – 1.66 (m, 2H, H₇). These data are in good agreement with those reported in literature.^[53]

3-(2-(triethylsilyl)ethyl)furan-2-carbaldehyde (8d)



Prepared according to **GP6**: the reaction of mixture A containing, furfural (240.20 mg, 2.50 mmol, 0.7 M) and 2-(pyperidin-1-yl)ethanamine (320.55 mg, 2.50 mmol, 0.7 M), with mixture B containing triruthenium undecacarbonyl (22 mg, 0.025mmol, 0.007 M) and vinyltriethylsilane (1.07 g, 7.50 mmol, 1.07 M) was conducted by continuous flow chemistry residence time 1 = 18 min, residence time 2 = 50 min. An aliquot of 0.80 mL of the product mixture was evaporated (51% conv., 46% NMR yield), and the crude was purified by silica gel chromatography column eluting with a mixture of cyclohexan/EtOAc (9/1) to give 27 mg of the desired product as a yellow oil (40% yield). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.76 (s, 1H, H₁), 7.55 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H₅), 6.49 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H₄), 2.85 – 2.73 (m, 2H, H₆), 0.96 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, H₉), 0.90 – 0.81 (m, 2H, H₇), 0.57 (qd, *J* = 7.9, 0.8 Hz, 6H, H₈). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 177.75, 147.69, 147.28, 141.67, 113.84, 19.19, 12.61, 7.39, 3.16. **HRMS (ESI)**: *m/z* [M+H]⁺ Calculated for C₁₃H₂₂O₂SiH 239.1462. Found 239.1460. **IR**: *v* (cm⁻¹) 2953, 2910, 2875, 2819, 2779, 2732, 1680, 1581, 1475, 1375, 1016, 879.

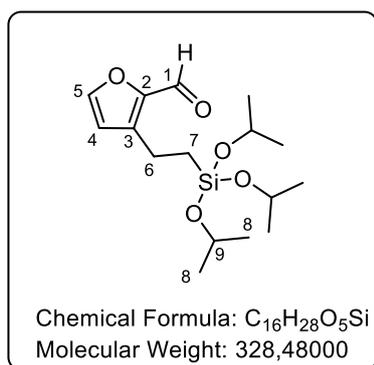
3-((2R*,4R*)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)furan-2-carbaldehyde (8e)



Prepared according to **GP6**: the reaction of mixture A containing, furfural (240.20 mg, 2.50 mmol, 0.7 M) and 2-(pyperidin-1-yl)ethanamine (320.55 mg, 2.50 mmol, 0.7 M), with mixture B containing triruthenium undecacarbonyl (22 mg, 0.025mmol, 0.007 M) and norbornene (706.20 mg, 7.50 mmol, 1.07 M) was conducted by continuous flow chemistry residence time 1 = 18 min residence time 2 = 50 min. An aliquot of 1.00 mL of the product mixture was evaporated (58% conv., 47% NMR yield), and the crude was purified by silica gel chromatography column eluting with a mixture of cyclohexan/EtOAc (95/5) to give 33 mg of the desired product as a yellow oil (49% yield). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.78 (s, 1H, H₁), 7.53 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H₅), 6.50 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H₄), 3.18 (dd, *J* = 9.0, 5.4 Hz, 1H, H₆), 2.36 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, H₈), 2.27 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, 1H₁₂), 1.92 – 1.78 (m, 1H, 1H₁₂), 1.68 – 1.45 (m, 4H, 1H₁₀ or H₉, 2H₇, H₁₁), 1.45 – 1.33 (m, 1H, H₁₀ or H₉), 1.32 – 1.22

(m, 2H, H₁₀ or H₉). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 177.9 (C₁), 147.8 (C₅), 147.2 (C₂), 144.3 (C₃) 112.1 (C₄), 43.5 (C₁₁), 39.6 (C₇), 37.2 (C₆), 36.7 (C₈), 36.6 (C₁₂), 30.2 (C₉ ou C₁₀), 28.5 (C₉ ou C₁₀). **HRMS (ESI):** m/z [M+H]⁺ Calculated for C₁₂H₁₄O₂H 191.1067. Found 191.1065. **IR:** ν (cm⁻¹) 2953, 2931, 2871, 2821, 2780, 2728, 1674, 1574, 1472, 1456, 1425, 1374, 1344, 1298.

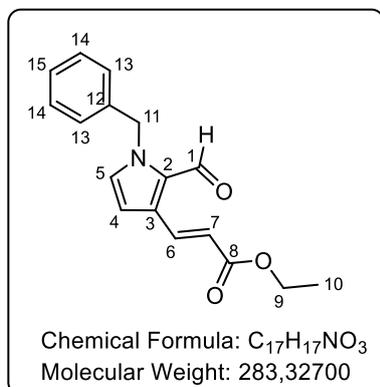
3-(2-(triisopropoxysilyl)ethyl)furan-2-carbaldehyde (8b)



Prepared according to **GP6**: the reaction of mixture A containing, furfural (240.20 mg, 2.50 mmol, 0.7 M) and 2-(pyperidin-1-yl)ethanamine (320.55 mg, 2.50 mmol, 0.7 M), with mixture B containing triruthenium undecacarbonyl (22 mg, 0.025mmol, 0.007 M) and vinyltriisopropoxysilane (1758 mg, 7.50 mmol, 1.07 M) was conducted by continuous flow chemistry residence time 1 = 18 min, residence time 2 = 50 min. An aliquot of 0.50 mL of the product mixture was evaporated (89% conv., 80% NMR yield), and the crude was purified by silica gel chromatography column eluting with a mixture of cyclohexan/EtOAc (9/1) to give 39 mg of the desired product as a yellow oil (67% yield). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 9.76 (s, 1H, H₁), 7.54 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H₅), 6.49 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H₄), 4.22 (hept, *J* = 6.1 Hz, 3H, H₉), 2.93 – 2.84 (m, 2H, H₆), 1.19 (d, *J* = 5.9 Hz, 18H, H₈), 0.96 – 0.85 (m, 2H, H₇). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 177.5 (C₁), 147.8 (C₃), 147.2 (C₅), 141.3 (C₂), 113.9 (C₄), 65.1 (C₉), 25.5 (C₈), 18.47(C₆), 13.2 (C₇). **HRMS (ESI):** m/z: [M+Na]⁺ Calculated for C₁₆H₂₈O₅SiNa 351.1598. Found 351.1598. **IR:** ν (cm⁻¹) 2973, 2931, 2895, 2822, 2772, 2729, 2644, 1682, 1582, 1476, 1425, 1380, 1173, 1119, 1035, 890.

2.1.4. Flow alkenylation reaction

ethyl (E)-3-(1-benzyl-2-formyl-1H-pyrrol-3-yl)acrylate (16)

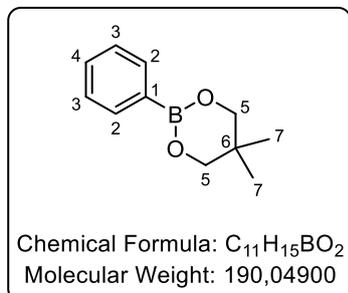


Prepared according to **GP6**: the reaction of mixture A containing, 1-benzyl-1H-pyrrole-2-carbaldehyde (431 mg, 3.50 mmol, 0.7 M) and 4-methoxyaniline (650 mg, 3.50 mmol, 0.7 M), with mixture B containing triruthenium undecacarbonyl (61 mg, 0.07mmol, 0.014 M) and ethyl acrylate (1401 mg, 14 mmol, 1.07 M) was conducted by continuous flow chemistry residence time 1 = 18 min, residence time 2 = 50 min. A 3 mL aliquot of the product

mixture was evaporated (78% conv., 63% NMR yield), and the crude was purified by a silica gel chromatography column eluting with a mixture of pentane/Et₂O (8/2) to give 239 mg of the imine/aldehyde mixture (6/1) as a yellow solid. This was completely hydrolyzed with 2 mL HCl (1M) in 2 mL Et₂O, after stirring for 30 min brine was added to the medium and the aqueous layer was extracted 3 times with Et₂O. The solvent was evaporated to give 183 mg of the desired product as a pale-yellow solid (61% yield). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 9.99 (s, 1H, H₁), 7.99 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H₇), 7.36 – 7.23 (m, 3H, H₁₄ and H₁₅), 7.18 – 7.10 (m, 2H, H₁₃), 6.93 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, H₅), 6.50 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, H₄), 6.33 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H₆), 5.55 (s, 2H, H₁₁), 4.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₉), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H₁₀). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 178.23, 166.85, 136.91, 134.05, 131.87, 131.12, 128.83, 128.51, 127.97, 127.29, 119.58, 107.62, 60.57, 52.54, 14.35. **HRMS (ESI)**: *m/z* [M+NH₄]⁺ Calculated for C₁₇H₁₇NO₃NH₄ 301.1547. Found 301.1551. **IR**: ν (cm⁻¹) 2982, 2904, 1704, 1646, 1633, 1446, 1298, 1264, 1179, 1162, 1041, 977, 862, 810.

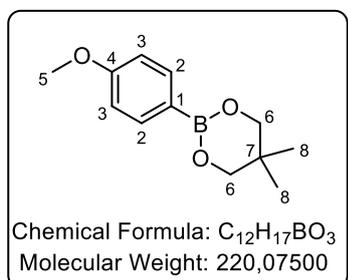
2.1.5. Flow arylation reaction

5,5-dimethyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborinane



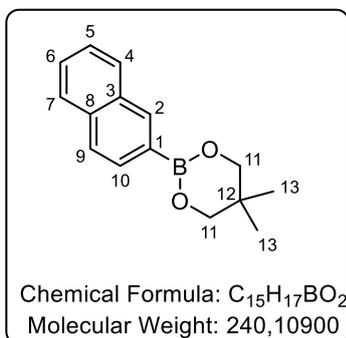
In a round-bottom flask equipped with a magnetic stirrer, phenylboronic acid (1.22 g, 10 mmol) and 2,2-dimethylpropane-1,3-diol (1.04 g, 10 mmol) were introduced into dried Et_2O (100 mL). The mixture was stirred at room temperature for about 1 h and after completion of the reaction, filtered over a silica plug, washed with CH_2Cl_2 , and the solvent was evaporated under reduced pressure to give 1.9 g (quantitative yield) of the desired boronic ester as a white solid. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 – 7.78 (m, 2H, H_2), 7.46 – 7.40 (m, 1H, H_4), 7.40 – 7.32 (m, 2H, H_3), 3.78 (s, 4H, H_5), 1.03 (s, 6H, H_7). These data are in good agreement with those reported in literature.^[561]

2-(4-methoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinane



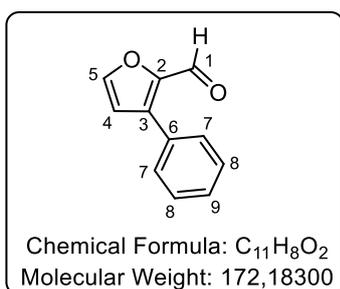
In a round-bottom flask equipped with a magnetic stirrer, (4-methoxyphenyl)boronic acid (527 mg, 3.47 mmol) and 2,2-dimethylpropane-1,3-diol (361 mg, 3.47 mmol) were introduced into dried Et_2O (35 mL). The mixture was stirred at room temperature for about 1 h and after completion of the reaction, filtered over a silica plug, washed with CH_2Cl_2 , and the solvent was then evaporated under reduced pressure to give 726 mg (95 % yield) of the desired boronic ester as a white solid. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 – 7.71 (m, 2H, H_2), 6.93 – 6.85 (m, 2H, H_3), 3.82 (s, 3H, H_5), 3.75 (s, 4H, H_6), 1.02 (s, 6H, H_8). These data are in good agreement with those reported in literature.^[561]

5,5-dimethyl-2-(naphthalen-2-yl)-1,3,2-dioxaborinane



In a round-bottom flask equipped with a magnetic stirrer, naphthalen-2-ylboronic acid (1.72 g, 10 mmol) and 2,2-dimethylpropane-1,3-diol (1.04 mg, 10 mmol) were introduced into dried Et_2O (100 mL). The mixture was stirred at room temperature for about 1 h and after completion of the reaction, filtered over a silica plug, washed with CH_2Cl_2 , and the solvent was then evaporated under reduced pressure to give 2.37 mg (99 % yield) of the desired boronic ester as a white solid. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43 (s, 1H), 7.99 – 7.80 (m, 4H), 7.58 – 7.46 (m, 2H), 3.86 (s, 4H), 1.08 (s, 6H). These data are in good agreement with those reported in literature.^[561]

3-phenylfuran-2-carbaldehyde

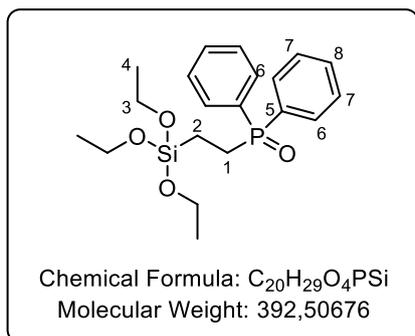


Prepared according to **GP6**: the reaction of mixture A containing, furfural (240 mg, 2.5 mmol, 0.7 M) and *N,N*-dimethylbenzene-1,4-diamine (340 mg, 2.5 mmol, 0.7 M) in dioxane, with mixture B containing triruthenium undecacarbonyl (22 mg, 0.025 mmol, 0.007 M), 5,5-dimethyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborinane (713 mg, 3.75 mmol, 1.07 M) and 4-phenylbut-3-en-2-one (402 mg, 2.75 mmol, 0.79 M) in dioxane, was conducted by continuous flow chemistry residence time 1 = 18 min, residence time 2 = 80 min. A 2 mL aliquot of the product mixture was evaporated (64% conv., 30% NMR yield), and the crude was purified by a silica gel chromatography column eluting with a mixture of cyclohexane/ $EtOAc$ (8/2) to give 64 mg of the imine product as a deep red solid (31% yield). The solid was then hydrolyzed with 3 mL HCl (1M) in 3 mL Et_2O , after stirring for 30 min brine (10 mL) and Et_2O (10 mL) were added to the medium and the aqueous layer was extracted 3 times with Et_2O . The solvent was evaporated to give 33 mg of the desired product as a brown oil (27% yield). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.75 (s, 1H, H_1), 7.70 (dd, J = 1.7, 0.8 Hz, 1H, H_5), 7.58-7.45 (m, 5H, H_{ar}), 6.74 (d, J = 1.7 Hz, 1H, H_4). These data are in good agreement with those reported in literature.^[55]

2.2. Heterogeneous catalysis

2.2.1. Non-commercial starting material

diphenyl(2-(triethoxysilyl)ethyl)phosphine oxide

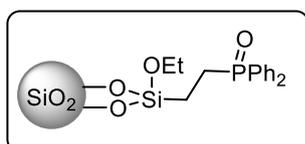


A solution of diphenyl(2-(triethoxysilyl)ethyl)phosphine (300 mg, 0.797 mmol) in 26 mL of CH₂Cl₂ was mixed with a solution of 30% hydrogen peroxide in water (0.797 mmol) and vigorously stirred for 1 h 20. The aqueous layer was removed, and the organic layer was dried over magnesium sulfate and filtered. Then the evaporation of the solvent yielded 300 mg of the desired compound as a white solid (96% yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.80 – 7.67 (m, 4H, H₆), 7.56 – 7.40 (m, 6H, H₇ and H₈), 3.78 (q, *J* = 7.0 Hz, 6H, H₃), 2.37 – 2.22 (m, 2H, H₁), 1.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 9H, H₄), 0.93 – 0.78 (m, 2H, H₂). ³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) δ 34.18. These data are in good agreement with those reported in literature.^[562]

2.2.2. Silica modification

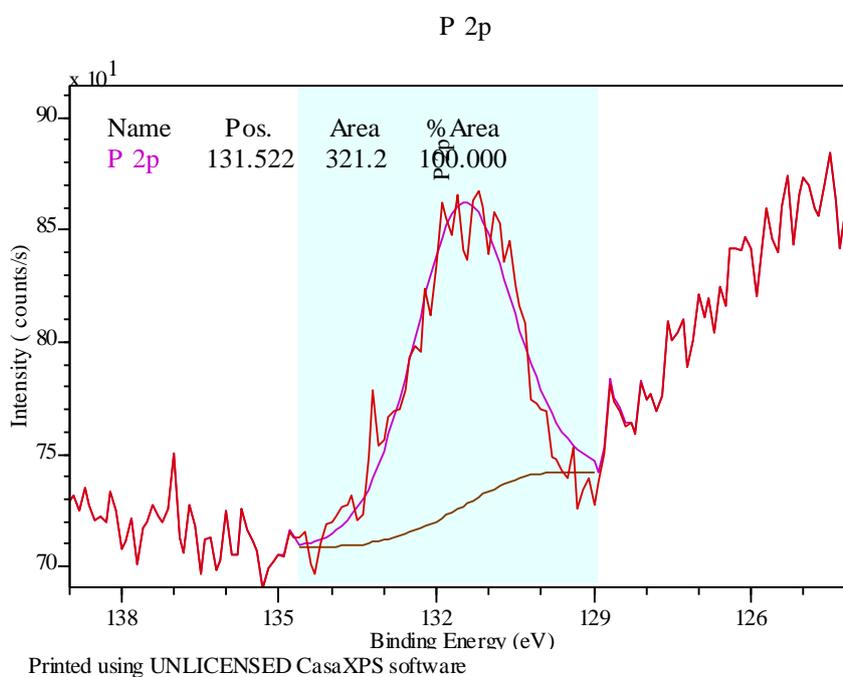
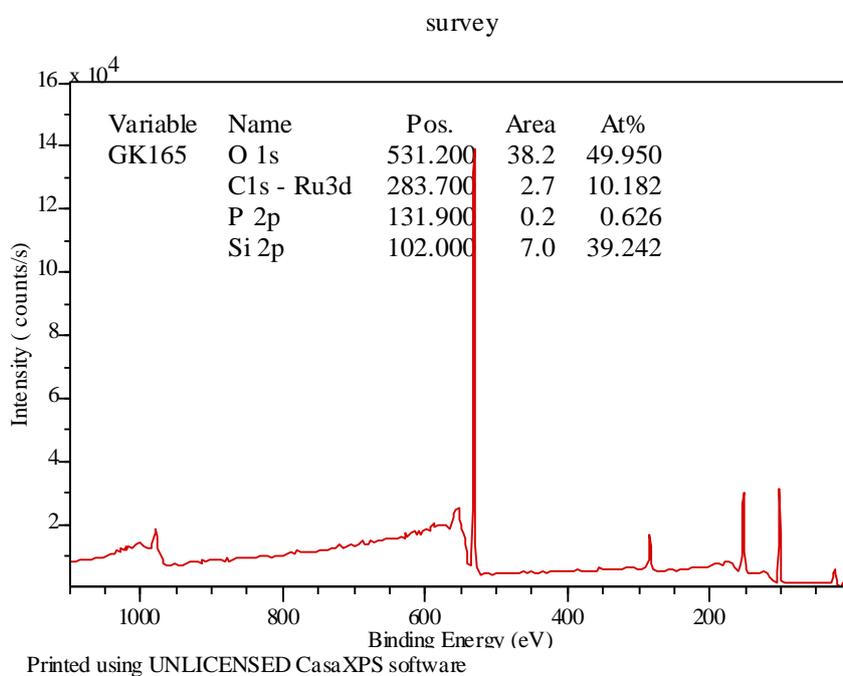
2.2.2.1. Grafting of an organic compound on silica

Grafting of diphenyl(2-(triethoxysilyl)ethyl)phosphine oxide (SG2)

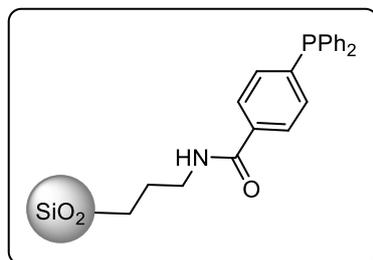


In a round bottom flask equipped with a magnetic stirrer, SPS100-5 mesoporous silica (1049 mg) was introduced followed by anhydrous toluene under argon atmosphere. Diphenyl(2-(triethoxysilyl)ethyl)phosphine oxide (100 mg, 0.255 mmol) was then added to the medium and the mixture was stirred for 30 minutes at room temperature and refluxed for 24 hours. After cooling to room temperature, the solid was filtered, washed extensively with CH₂Cl₂ and dried under vacuum to give a white solid. Amount of phosphine oxide recovered after

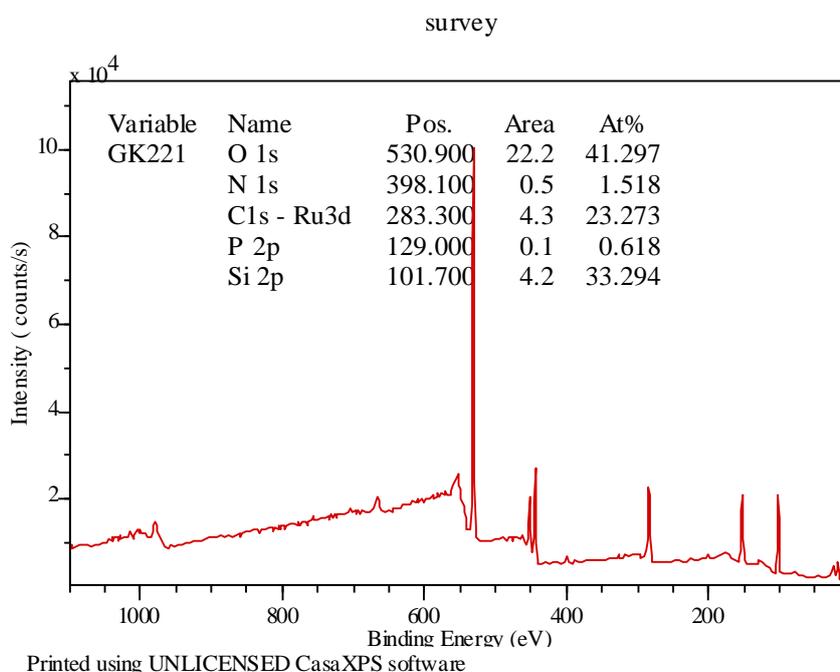
the work up = 16 mg. ^{31}P NMR (202 MHz) δ 41.89. XPS BDE O 1s (531.20), C 1s (283.70), P 2p (131.90), Si 2p (102.00).

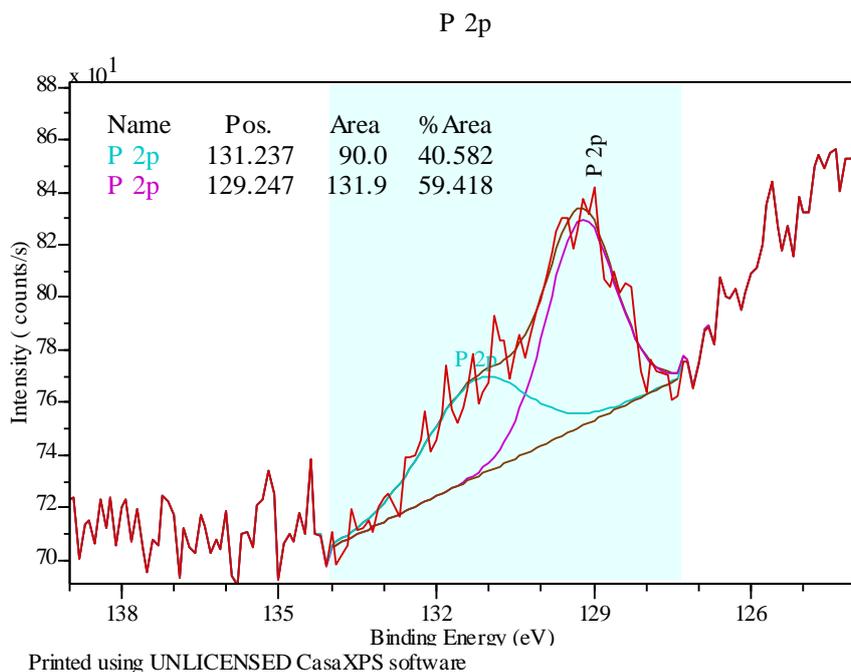


Grafting of 4-(diphenylphosphaneyl)benzoic acid (SG3)

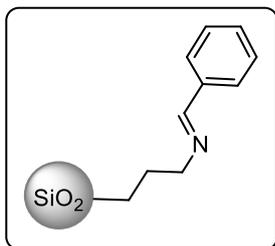


Based on a reported procedure,^[360] In a round bottom flask equipped with a magnetic stirrer, the mesoporous silica SMB 100-15 NH₂ grade (10 g) was dried under vacuum at 100 °C for 2 h, and after cooling dried acetone (200 mL) was added to the middle. To a solution of 4-(diphenylphosphino) benzoic acid (1.84 g, 6 mmol) in dried acetone (30 mL) at 0 °C, was added dropwise, triethylamine (1.3 g, 12 mmol) followed by ethyl chloroformate (1.21 g, 12 mmol) under argon atmosphere at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 30 min and then allowed to warm up to room temperature. After 2 h, the mixture was added to the suspension of the amino-silica material previously prepared. The resulting mixture was stirred for 16 hours at room temperature. The resulting white material was filtered and successively washed with distilled water, acetone, and diethyl ether. The material was then dried under vacuum overnight at 50 °C to afford the phosphine modified silica **SG3**. ¹³C NMR (126 MHz) δ 240.1, 158.2, 132.3, 128.5, 60.3, 43.0, 22.8, 10.0. ³¹P NMR (203 MHz) δ -4.2, 31.6. XPS BDE O 1s (530.90), N 1s (398.10), C 1s (283.30), P 2p (129.24 P, 131.23 P=O), Si 2p (101.70).



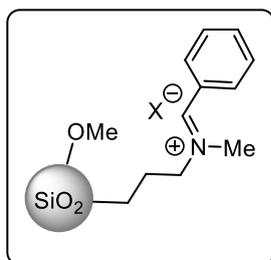


Imine formation (SG6)



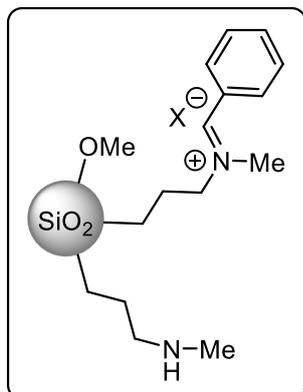
In a round bottom flask equipped with a magnetic stirrer, and a dean stark assembly, the mesoporous silica SMB 100-15 NH₂ grade (10 g) was introduced and dried under vacuum at 100 °C for 2h, and after cooling toluene (100 mL) was added to the middle followed by benzaldehyde (2.12 g, 20 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min and then at reflux overnight. After cooling the yellow material was filtered, washed with acetone, and dried under vacuum. **SG6** material was directly engaged in the next step

Methylation (SG7)



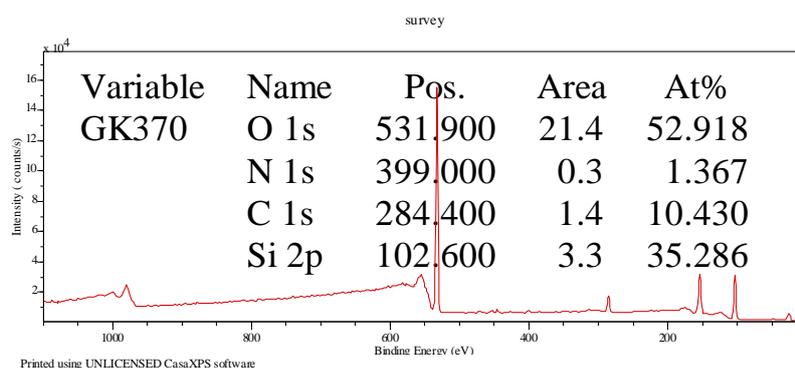
The freshly benzaldehyde-treated material **SG6** (10 g) is suspended in THF (100 mL) and cooled to 0 °C. NaH (0.88 g, 22 mmol) was then added to the medium and stirred for 30 min before the addition of iodomethane (2.82 g, 20 mmol). The reaction mixture was stirred for 3 h at room temperature, filtered and finally washed successively with distilled water, acetone, and diethyl ether. The yellow solid was then dried under vacuum.

Hydrolysis (SG8)

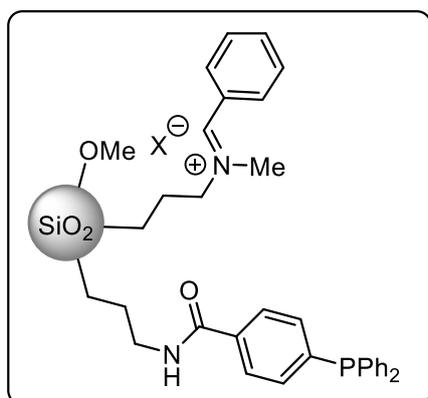


Aminopropyl grafted fragments were generated by acid hydrolysis of the methylated material **SG7** by suspension in a 2/2/1 solution of H₂O/MeOH/HCl (50 mL) and stirred at room temperature for 24 h. The resulting yellow material was filtered, neutralized with a mixture of NEt₃/Water (1/1), washed with distilled water, acetone, and diethyl ether. The solid was then dried under vacuum at 100 °C for 2h. ¹³C NMR (126 MHz) δ 127.54, 80.76, 68.48, 61.71, 53.02, 42.80, 23.00, 16.85, 9.18. ²⁹Si NMR (99 MHz) δ -51.85 – -76.41 (m),

-88.77 – -116.81 (m). XPS BDE O 1s (531.90), N 1s (399.00, 402.24), C 1s (284.40), Si 2p (102.60).



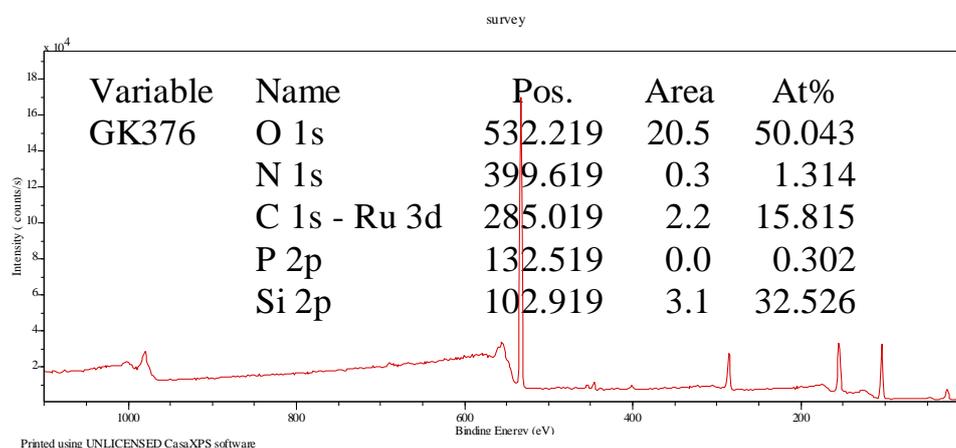
Anchoring the phosphine ligand (SG9)



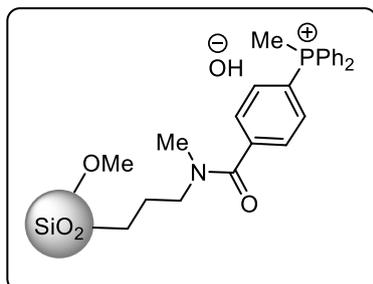
To a solution of 4-(Diphenylphosphino)benzoic acid (1.24 g, 4 mmol) in dried acetone (20 mL) at 0 °C, was added dropwise, triethylamine (809 mg, 8 mmol) followed by ethyl chloroformate (868 mg, 8 mmol) under argon atmosphere at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 30 min and then allowed to warm up to room temperature. After 2 h, the mixture was added to a suspension of the modified silica material **SG8** (6 g) previously prepared in

acetone (120 mL). The resulting mixture was stirred for 16 hours at room temperature. The resulting white material was filtered and successively washed with distilled water, acetone, and diethyl ether. The material was then dried under vacuum overnight at 50 °C to afford

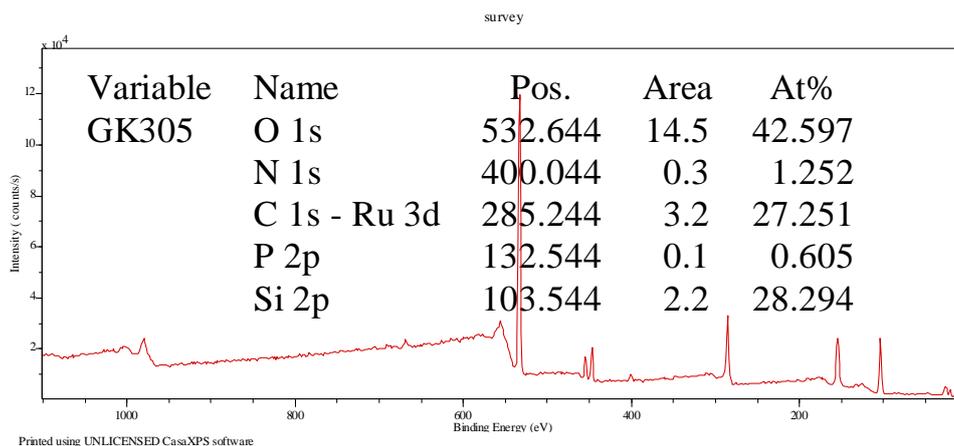
the phosphine modified silica. ^{13}C NMR (126 MHz) δ 132.21, 128.10, 68.48, 53.20, 42.51, 21.80, 17.09, 9.43. ^{29}Si NMR (99 MHz) δ -51.38 – -76.88 (m), -93.04 – -123.78 (m). ^{31}P NMR (203 MHz) δ 33.14, -3.97. XPS BDE O 1s (532.22), N 1s (399.53, 402.19), C 1s (285.02), Si 2p (102.92).



Methylation (SG5)

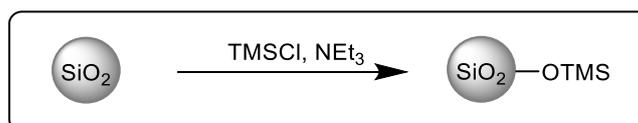


The freshly phosphine functionalized material **SG3** (1 g) is suspended in THF (100 mL) and cooled to 0 °C. NaH (88 mg, 2.2 mmol) was then added to the medium and stirred for 30 min before the addition of iodomethane (284 g, 2 mmol). The reaction mixture was stirred for 3 h at room temperature, filtered and finally washed successively with distilled water, acetone, and diethyl ether. The white solid was then dried under vacuum. ^{13}C NMR (126 MHz) δ 241.02, 131.50, 128.82, 69.00, 59.82, 53.18, 42.90, 32.42, 22.26, 16.79, 9.83. ^{29}Si NMR (99 MHz, None) δ -43.78 – -79.26 (m), -89.24 – -119.02 (m). ^{31}P NMR (203 MHz) δ 29.07, 22.88. XPS BDE O 1s (532.64), N 1s (400.04), C 1s (285.24), P 2p (132.54), Si 2p (103.54).



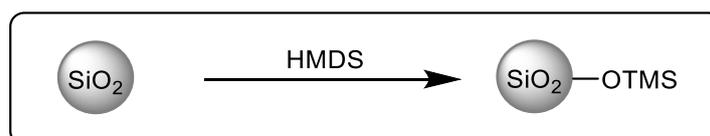
2.2.2.2. End capping with trimethyl silyl group

General procedure for trimethyl silylation using TMSCl GP7



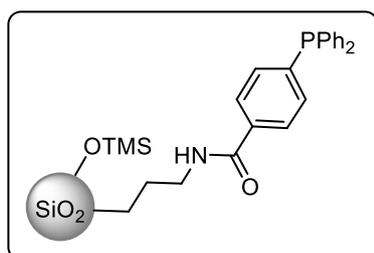
To a suspension of modified silica (1 g) in toluene (20 mL) at 0 °C under argon, was added dropwise triethylamine (405 mg, 4 mmol, 2 equiv). The mixture was stirred at 0 °C for 30 min then trimethylsilyl chloride (217 mg, 2 mmol, 1 equiv) was added dropwise. The suspension was stirred overnight, filtered, and washed successively with distilled water, acetone, diethyl ether. The resulting white solid was dried under vacuum for 5 h.

General procedure for trimethyl silylation using HMDS GP8

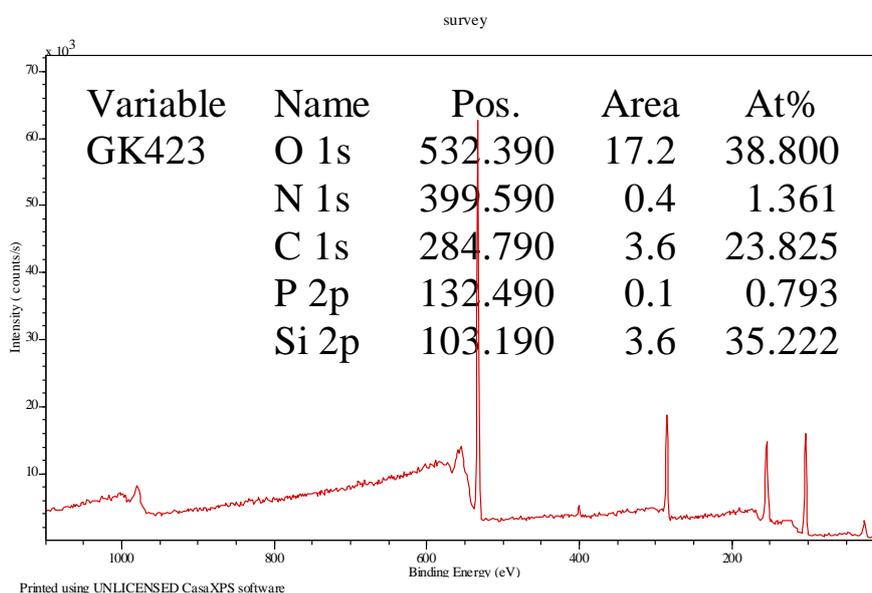


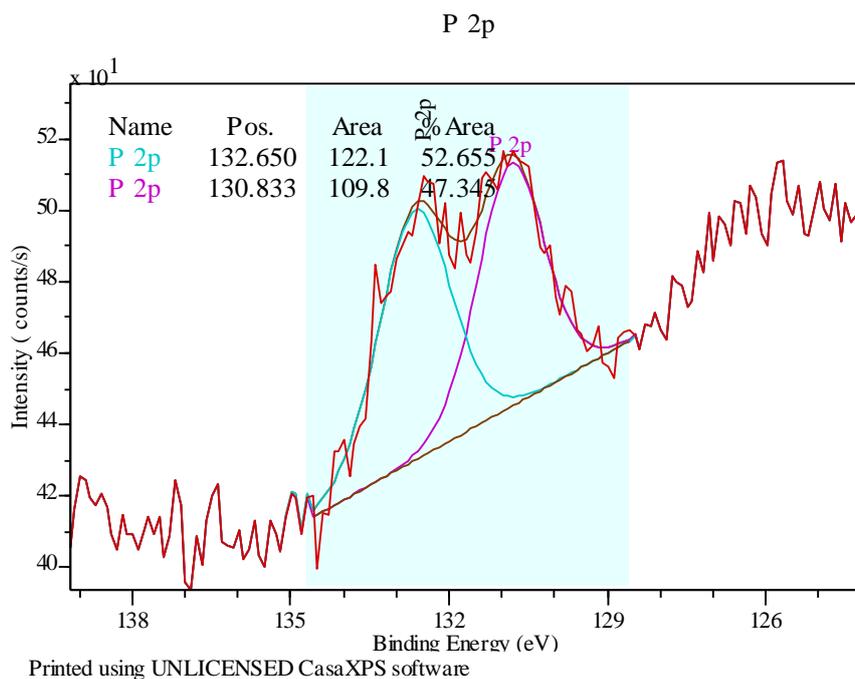
To a suspension of modified silica (1 g) in toluene (20 mL) under argon atmosphere, was added bis(trimethylsilyl)amine (323 mg, 2 mmol, 1 equiv). The resulting suspension was stirred at room temperature overnight and then filtered. The solid was washed successively with acetone and diethyl ether, then the modified material was dried under vacuum for 5 h.

Trimethylsilylation of SG3 (SG4)



Trimethyl silylation of the silica phosphine modified **SG3** was performed according to **GP7** or **GP8** affording the same trimethylsilylated material. ^{29}Si NMR (99 MHz) δ 16.5–13.4 (br), -56.9, -66.5, -101.2, -106.6, -111.6. ^{13}C NMR (126 MHz) δ 238.9, 157.1, 132.8, 127.3, 59.3, 42.1, 22.4, 9.3, 0.2 (C_{TMS}). ^{31}P NMR ^{31}P NMR (203 MHz) δ 28.40, -4.19. XPS BDE O 1s (532.39), N 1s (399.59), C 1s (284.79), P 2p (132.49 P=O, 130.83 P), Si 2p (103.19). XRF analysis: Si (47.30 %wt.), P (0.9 %wt.), Cl (0.21 %wt.), CHO (51.60 %wt.)

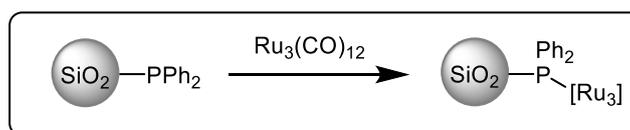




2.2.3. Anchoring ruthenium and palladium catalysts

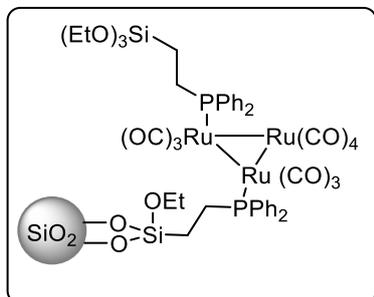
2.2.3.1. Ruthenium immobilization

General procedure for ruthenium carbonyl anchoring on silica phosphine modified GP9



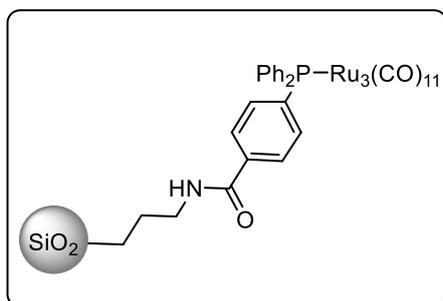
To a suspension of the modified silica (750 mg) in degassed toluene (12 mL) under an argon atmosphere, triruthenium dodecacarbonyl (100 mg, 0.156 mmol) was added. The mixture was stirred for 30 minutes at room temperature and then overnight at 60° C. After cooling, the material was filtered, washed extensively with CH₂Cl₂ and dried in vacuum.

Grafting of Bis-(diphenyl(2-(triethoxysilyl)ethyl)phosphine)triruthenium decacarbonyl (Cat1)



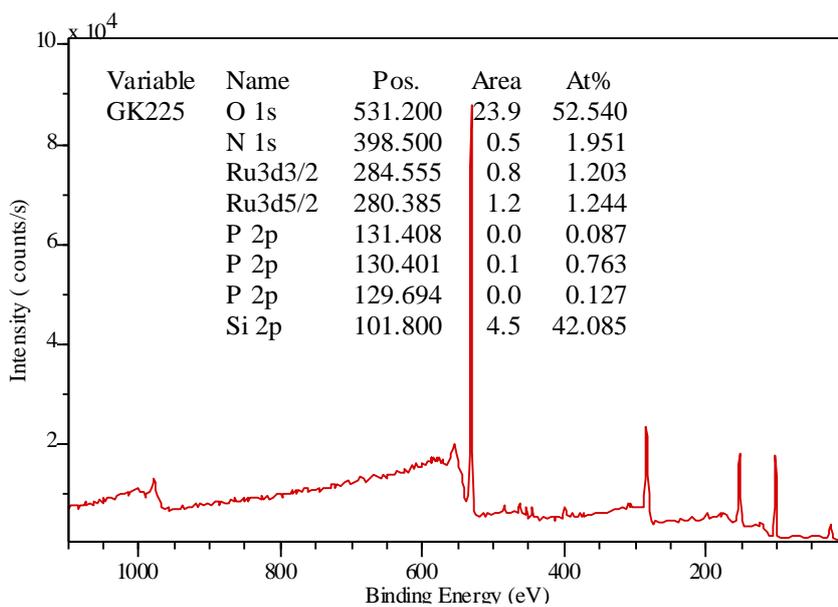
In a round bottom flask equipped with a magnetic stirrer, the mesoporous silica SPS100-5 (1 g) was dried under vacuum at 100°C. After cooling to room temperature, anhydrous toluene was added under argon atmosphere, followed by the addition of bis-(diphenyl(2-(triethoxysilyl)ethyl)phosphine) triruthenium decacarbonyl (80 mg, 0.06 mmol). The mixture was stirred for 30 minutes at room temperature and then for 24 hours at 70 °C, after cooling to room temperature, the solid was filtered, washed extensively with CH₂Cl₂, and dried under vacuum to give an orange solid. 20 mg (0.015 mmol) of ungrafted ruthenium complex was recovered after evaporation of the mother liquor (0.042 mmol of [Ru₃]/g – 1.3wt%). ³¹P NMR (202 MHz) δ 45.46, 42.25.

Anchoring of ruthenium dodecacarbonyl (Cat2)



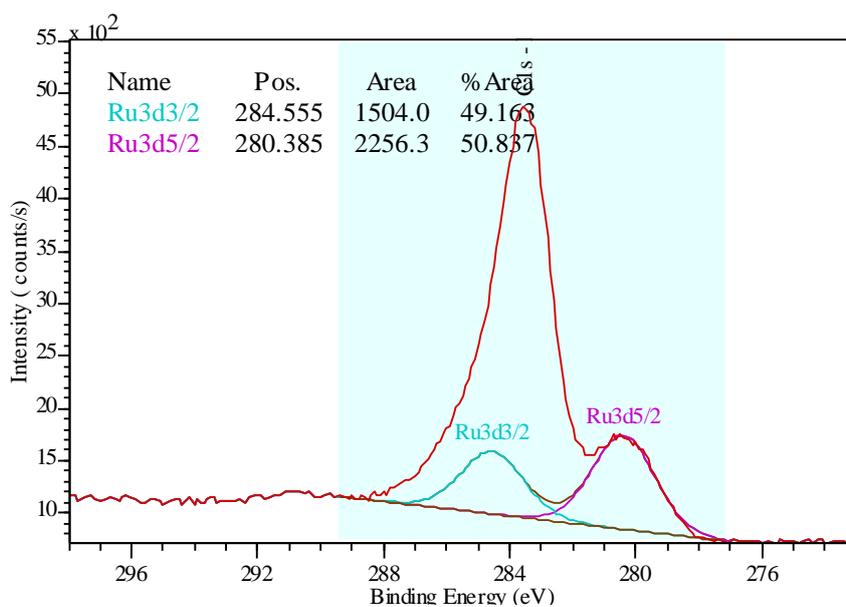
Prepared according to **GP9**: The reaction of **SG3** (750 mg) with triruthenium dodecacarbonyl (100 mg, 0.156 mmol) in toluene gave the catalyst **Cat2** as a red material. 0.174 mmol of [Ru₃]/g – 5.2%wt (6.20 mg of the catalyst retrieved from the mother liquor). ³¹P NMR (203 MHz) δ 34.70, -4.35. XPS BDE O 1s (531.20), N 1s (398.50), Ru 3d_{5/2} (280.38), P 2p (131.40 P=O, 130.40 P-Ru, 129.69 P), Si 2p (101.80)

survey

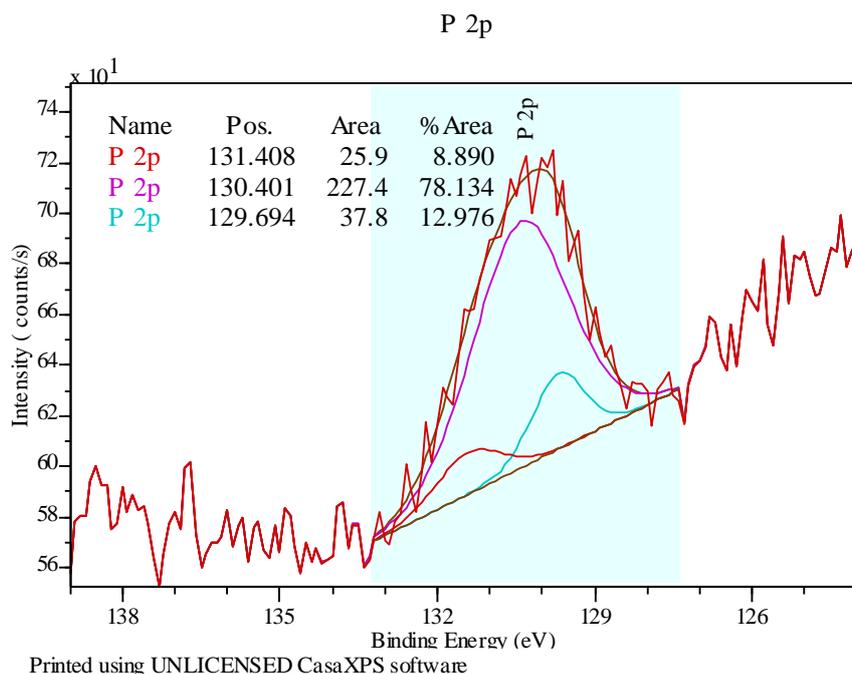


Printed using UNLICENSED CasaXPS software

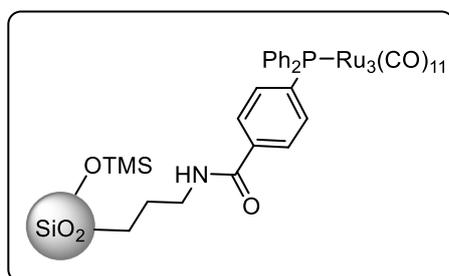
C1s - Ru3d



Printed using UNLICENSED CasaXPS software

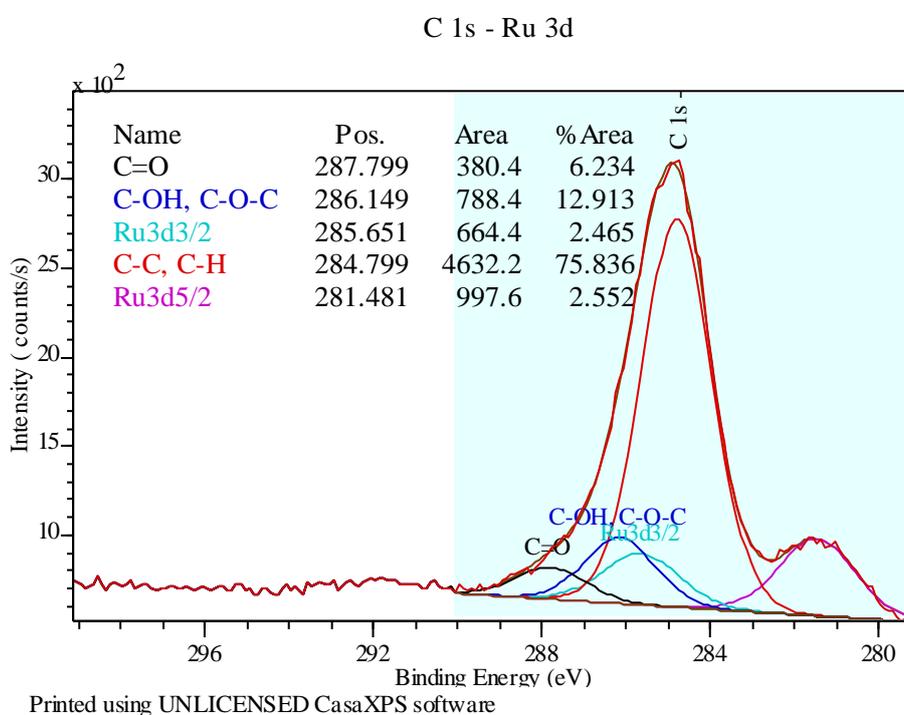
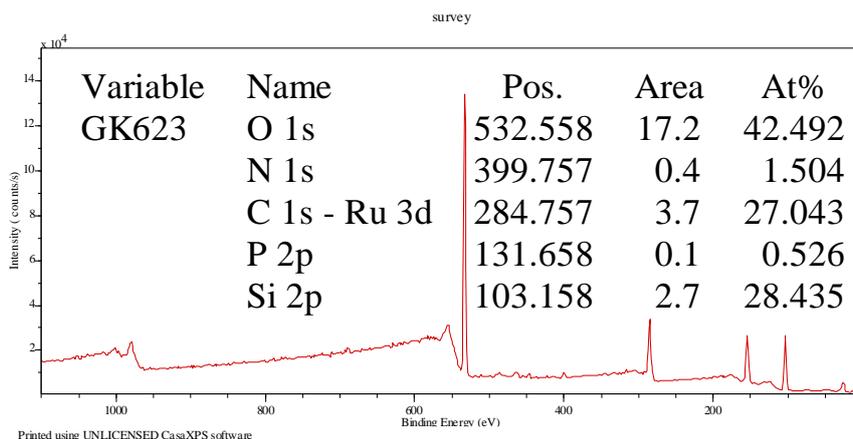


Anchoring of ruthenium dodecacarbonyl (Cat3)

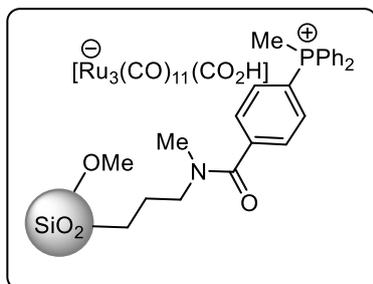


Prepared according to **GP9**: The reaction of **SG4** (750 mg) with triruthenium dodecacarbonyl (100 mg, 0.156 mmol) in toluene gave the catalyst **Cat3** as a red material. 0.174 mmol of $[Ru_3]/g$ – 5.2%wt of $[Ru]$ (6.30 mg of the catalyst retrieved from the mother liquor).

^{13}C NMR (126 MHz) δ 249.51 – 232.23 (m), 166.88, 157.73, 132.44, 127.94, 60.34, 42.74, 22.81, 9.84, 0.58. ^{29}Si NMR (99 MHz) δ 27.48 – -5.69 (m), -50.35 – -83.53 (m), -84.23 – -117.41 (m). ^{31}P NMR (203 MHz) δ 34.35, -3.97. XPS BDE O 1s (532.56), N 1s (399.75), Ru 3d_{5/2} (281.48), P 2p (131.66), Si 2p (103.16)

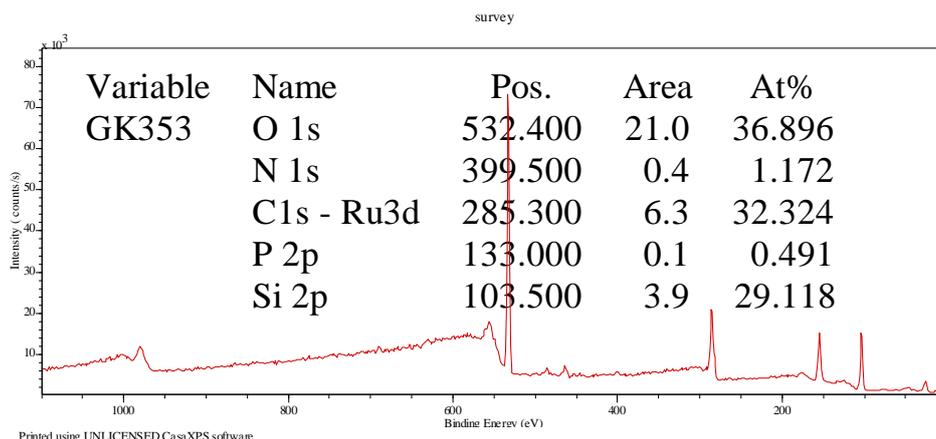


Anchoring of ruthenium dodecacarbonyl (Cat4)

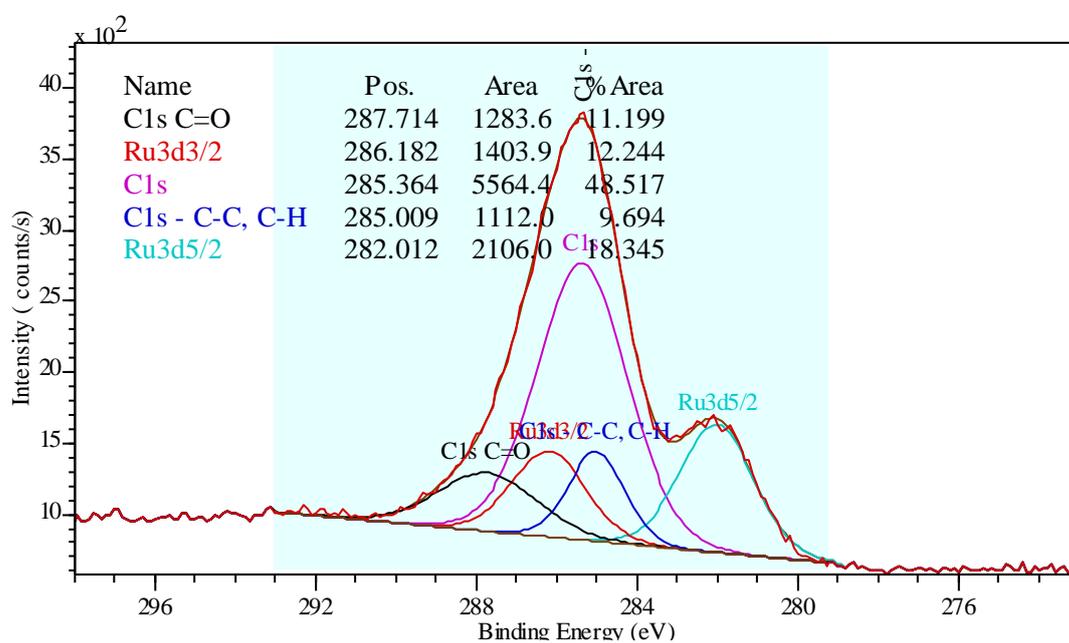


Prepared according to **GP9**: The reaction of **SG5** (750 mg) with triruthenium dodecacarbonyl (100 mg, 0.156 mmol) in toluene gave the catalyst **Cat4** as a red material. 0.178 mmol of $[Ru_3]/g - 5.4\%$ wt. of $[Ru]$ (5.8 mg of the catalyst retrieved from the mother liquor). ^{31}P NMR (203 MHz) δ 29.43, 22.74.

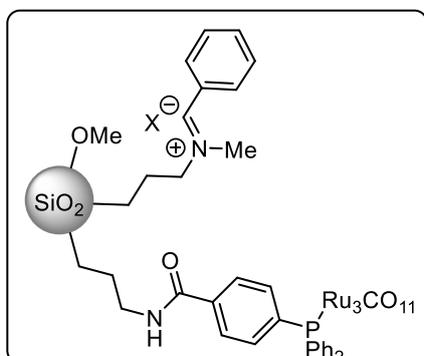
XPS BDE O 1s (532.40), N 1s (399.50), Ru 3d_{5/2} (282.012), P 2p (133.00), Si 2p (103.50).



C 1s - Ru3d



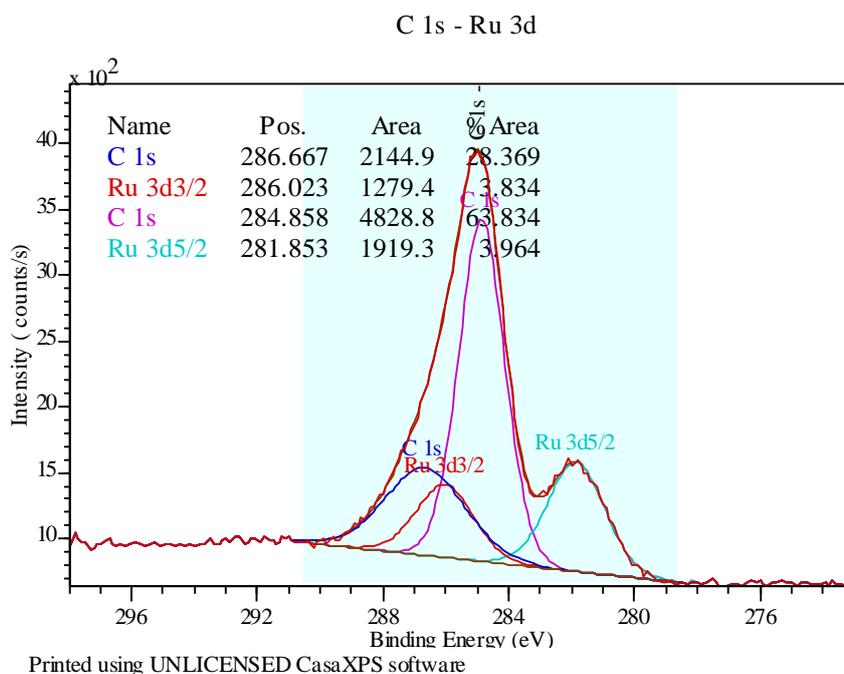
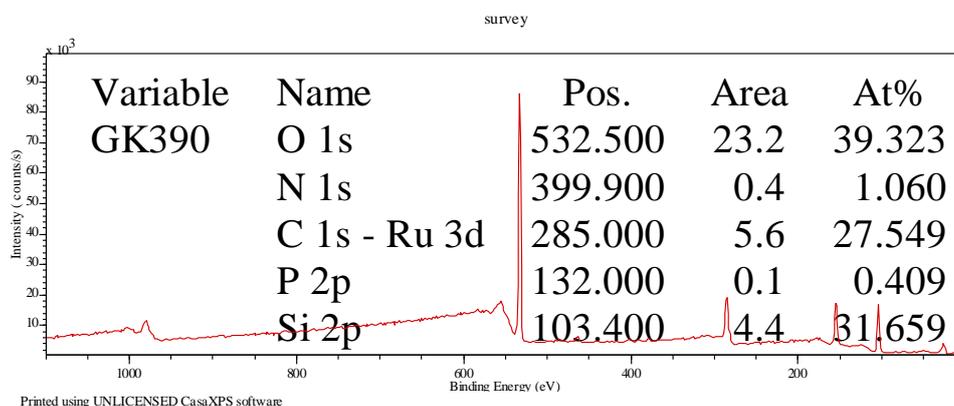
Anchoring of ruthenium dodecacarbonyl (Cat5)



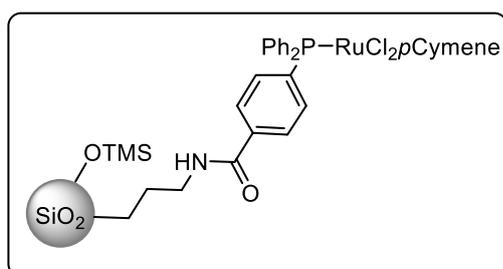
Prepared according to **GP9**: The reaction of **SG9** (750 mg) with triruthenium dodecacarbonyl (100 mg, 0.156 mmol) in toluene gave the catalyst **Cat5** as an orange material. 0.056 mmol of [Ru₃]/g – 1.7 %wt. of [Ru] (72 mg of the catalyst retrieved from the mother liquor).

³¹P NMR (203 MHz) δ 34.33. ¹³C NMR (126 MHz) δ 239.6, 167.6, 131.9, 127.8, 68.5, 60.6, 53.0, 42.4, 21.73, 17.3,

9.2. XPS BDE O 1s (532.50), N 1s (399.90), C 1s (285), Ru 3d_{5/2} (281.85), P 2p (132), Si 2p (103.40). XRF analysis: Si (57.99 %wt.), P (0.39 %wt.), Cl (0.72 %wt.), Ru (1.29 %wt.) CHO (45.58 %wt.).



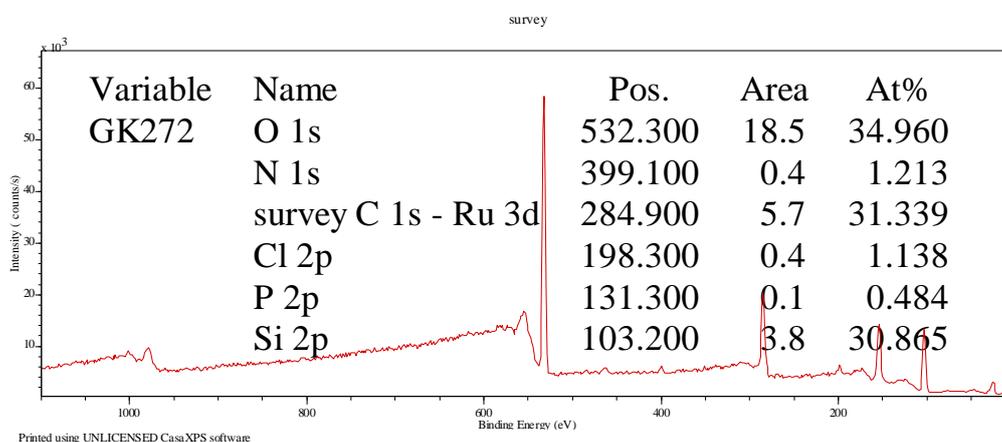
Anchoring of Dichloro(p-cymene)ruthenium complex (Cat6)



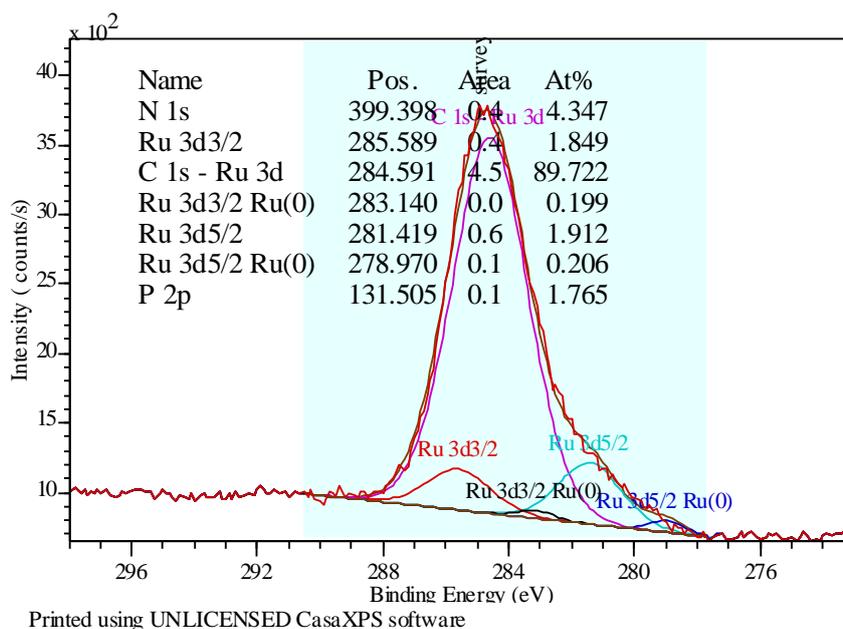
To a suspension of the modified silica **SG4** (500 mg) in degassed CH₂Cl₂ (10 mL) under an argon atmosphere, dichloro(p-cymene)ruthenium(II) dimer (100 mg, 0.163 mmol) was added. The mixture was stirred overnight, filtered, washed extensively with CH₂Cl₂ and dried under vacuum

affording an orange material. 0.26 mmol of [Ru]/g – 2.6 %wt. (4 mg of the catalyst retrieved

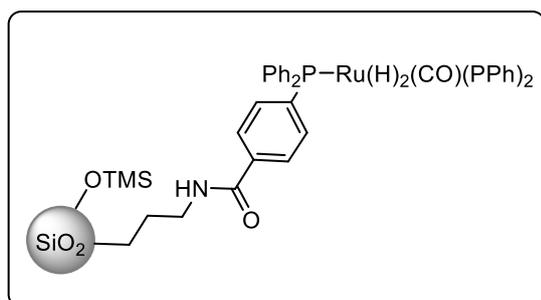
from the mother liquor). ^{13}C NMR (126 MHz) δ 243.50, 132.08, 127.57, 60.21, 42.19, 22.66, 10.14, 0.37. ^{29}Si NMR (99 MHz) δ 11.67, -61.84 (d, $J = 850.6$ Hz), -87.98 – -122.82 (m). ^{31}P NMR (203 MHz) δ 27.24. XPS BDE O 1s (532.30), N 1s (399.10), C 1s, (284.90), Cl 2p (198.30), Ru 3d_{5/2} (281.41), P 2p (131.30), Si 2p (103.20)



C 1s - Ru 3d



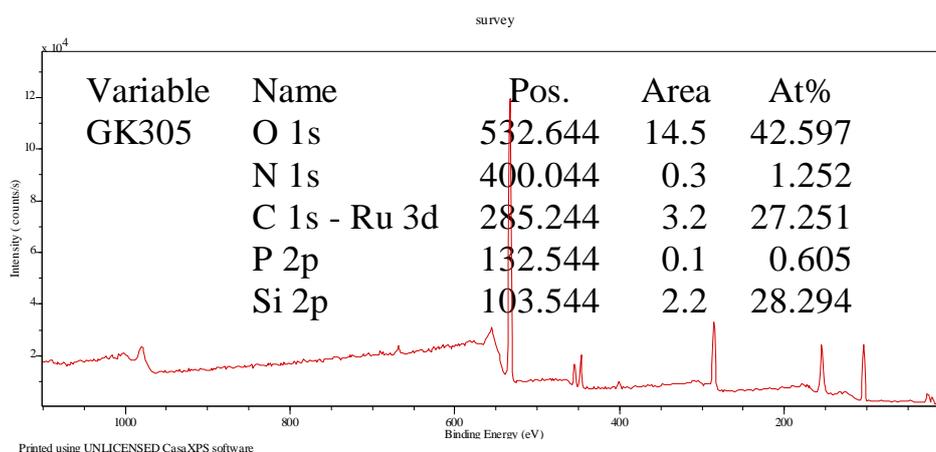
Anchoring of dihydridocarbonyltris(triphenylphosphine) ruthenium (Cat7)



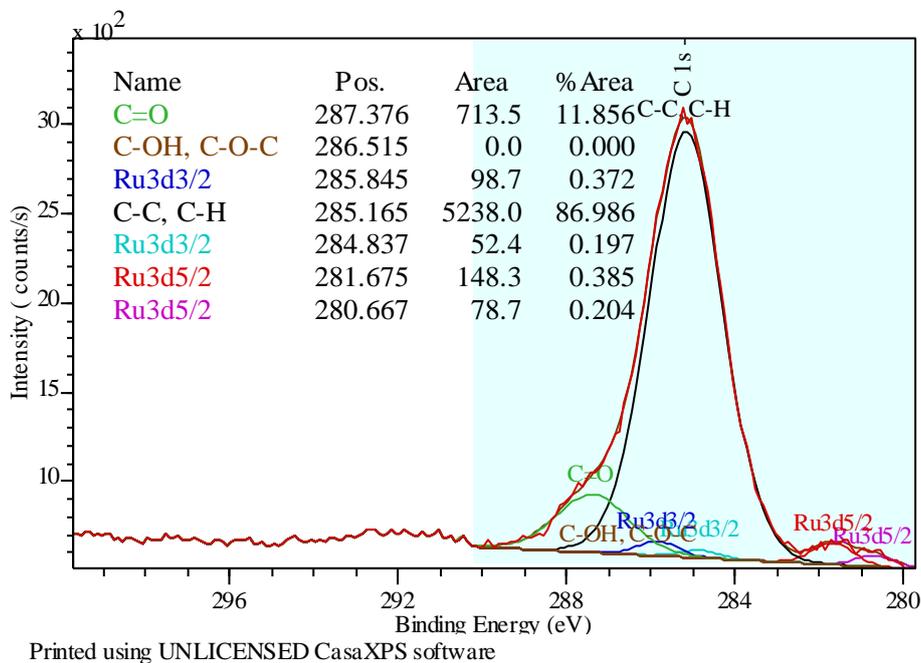
To a suspension of the modified silica **SG4** (250 mg) in degassed toluene (4 mL) under an argon atmosphere, dihydridocarbonyltris(triphenylphosphine) ruthenium (48 mg, 0.052 mmol) was added. The mixture was refluxed 45 min and stirred at room temperature

12 hours. The mixture was then filtered, washed extensively with CH_2Cl_2 and dried under

vacuum affording **Cat7** as a white material. 0.161 mmol of [Ru]/g – 1.6 %wt. (4 mg of the catalyst retrieved from the mother liquor). ¹³C NMR (126 MHz) δ 243.23, 167.12, 157.64, 132.06, 127.88, 60.02, 42.88, 22.87, 10.22, 1.34. ²⁹Si NMR (99 MHz) δ 21.02 – -1.64 (m), -50.17 – -83.21 (m), -91.14 – -120.92 (m). ³¹P NMR (203 MHz) δ 61.63 – 51.99 (m), 44.06, 27.26, -4.77. **XPS BDE** O 1s (532.64), N 1s (400.04), C 1s, (285.24), Ru 3d_{5/2} (281.67, 280.66), P 2p (132.54), Si 2p (103.54)

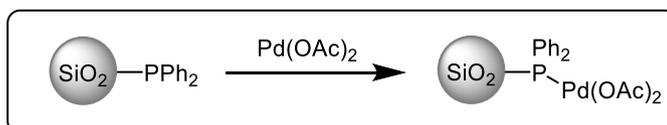


C 1s - Ru 3d



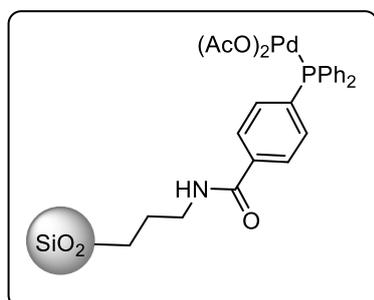
2.2.3.2. Palladium immobilization

General procedure for palladium diacetate immobilization GP10



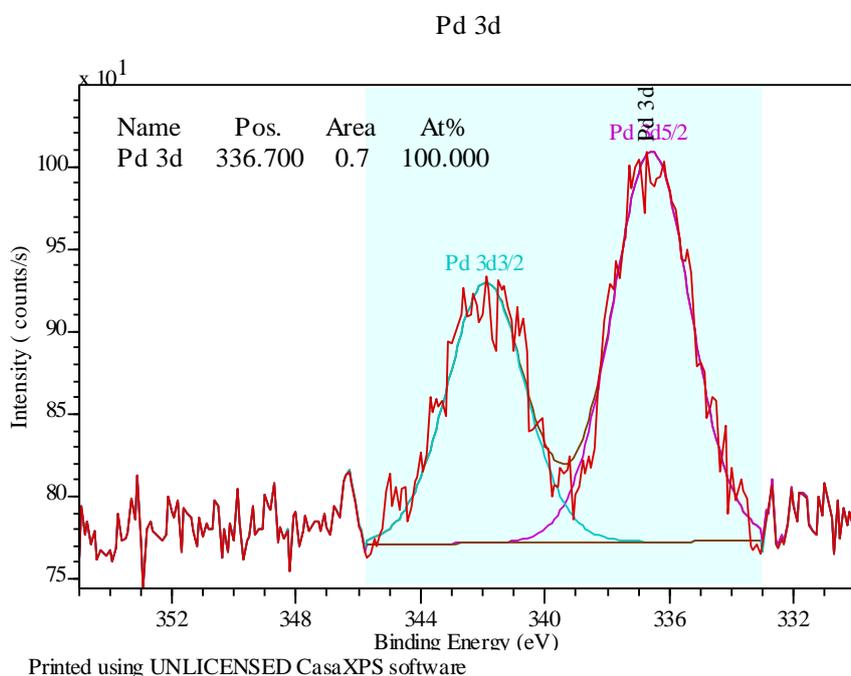
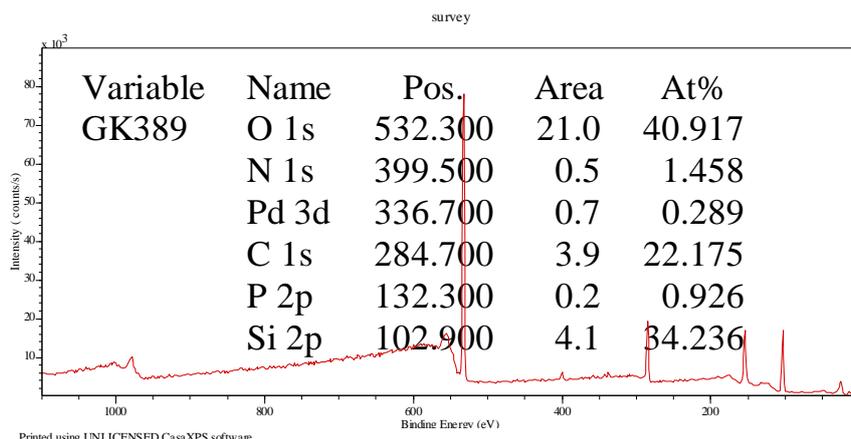
To a suspension of the modified silica (5 g) in degassed THF (100 mL) under an argon atmosphere, palladium diacetate (52 mg, 0.232 mmol) dissolved in THF (3 mL) was added. The mixture was then stirred for 16 hours at room temperature, filtered, washed extensively with CH_2Cl_2 and dried under vacuum.

Anchoring of palladium (II) acetate (Cat8)

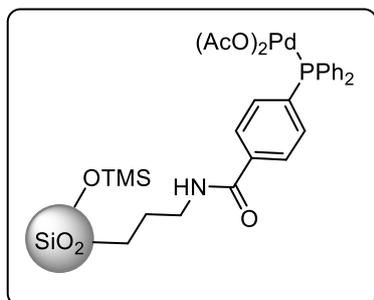


Prepared according to **GP10**: The reaction of **SG3** (5 g) with palladium diacetate (52 mg, 0.232 mmol) in toluene gave the catalyst – as an orange material. 0.046 mmol of [Pd]/g – 0.49 %wt. of [Pd] (100% of the palladium immobilized).

^{31}P NMR (203 MHz) δ 28.04 (m), 2.99, -4.23. XPS BE O 1s (532.30), N 1s (399.50), Pd 3d5/2 (336.70), C 1s (284.70), P 2p (132.30), Si 2p (102.90). XRF analysis: Si (44.78 %wt.), P (0.97 %wt.), Cl (0.07 %wt.), Pd (0.34 %wt.) CHO (53.81 %wt.)

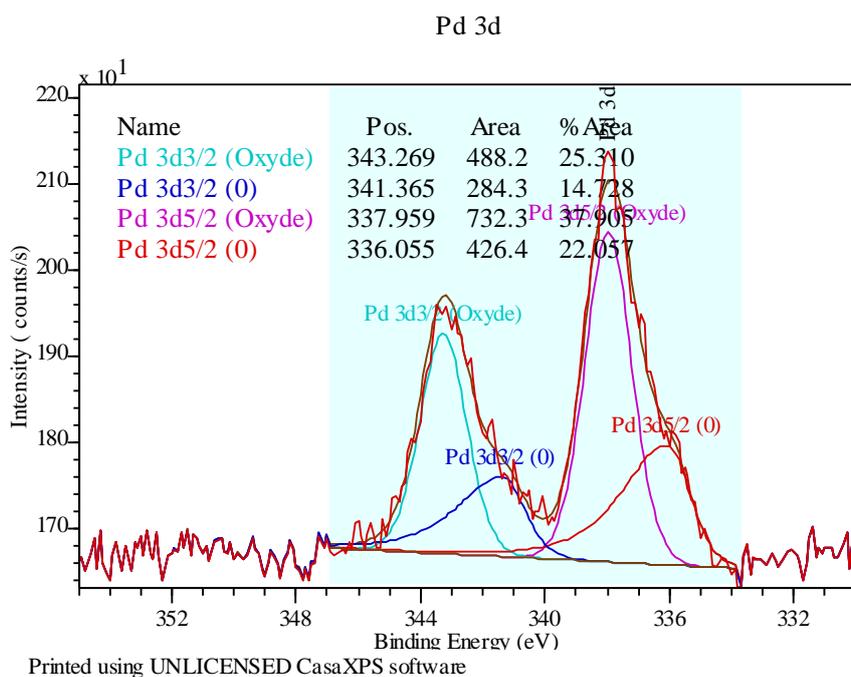
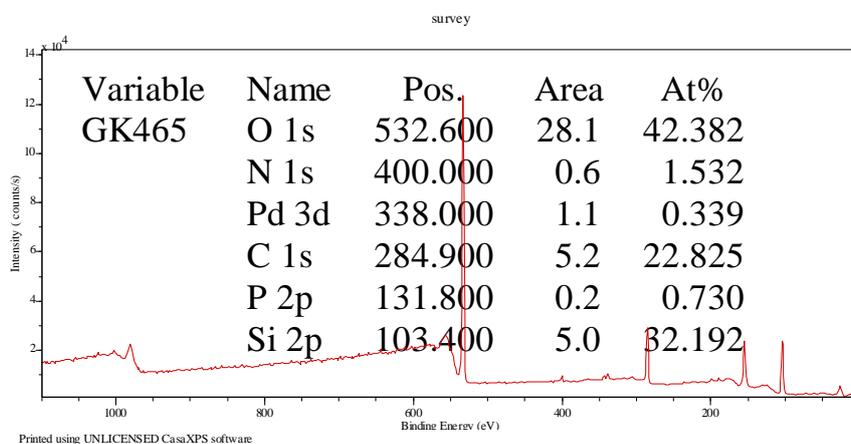


Anchoring of palladium (II) acetate (Cat9)



Prepared according to **GP10**: The reaction of **SG4** (5 g) with palladium diacetate (52 mg, 0.232 mmol) in toluene gave the catalyst – as an orange material. 0.046 mmol of [Pd]/g – 0.49 %wt. of [Pd] (100% of the palladium immobilized). ³¹P NMR (203 MHz, D₂O) δ 25.88 (m), -4.12. ¹³C NMR (126 MHz, Pyr) δ 243.1, 167.5, 132.1, 128.1, 60.0, 43.0, 22.8, 10.1, 1.3 (C_{TMS}). **XPS BDE** O 1s (532.60), N 1s (400), Pd 3d_{5/2} (337.96, 336.06),

C 1s (284.90), P 2p (131.80), Si 2p (103.40). **XRF analysis:** Si (47.48 %wt.), P (0.94 %wt.), **Cl (0.19 %wt.)**, Pd (0.30 %wt.) CHO (51.05 %wt.)



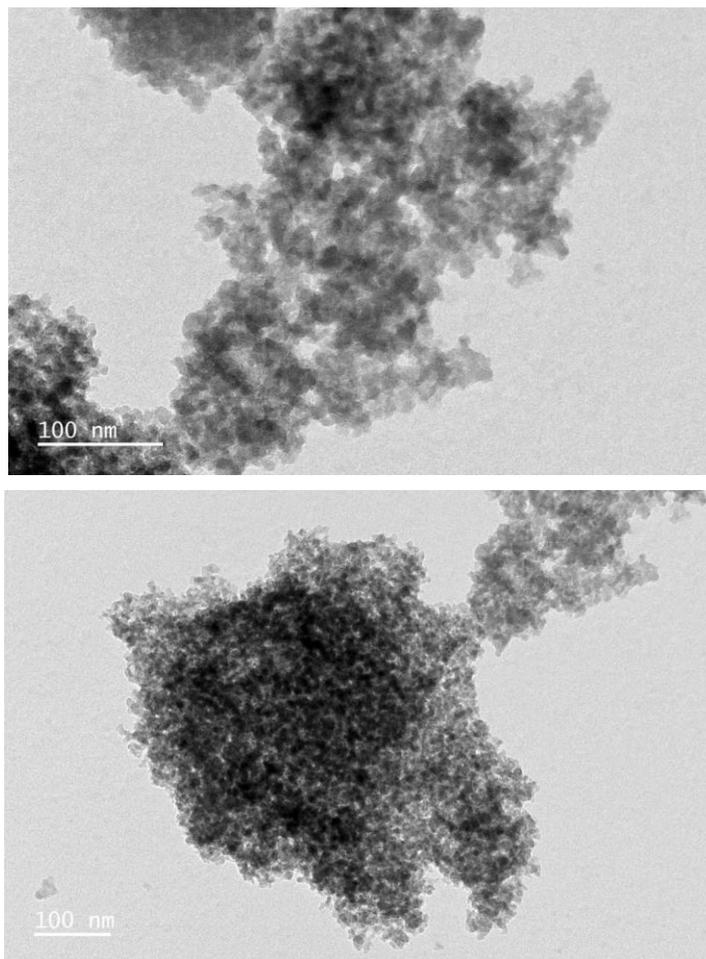
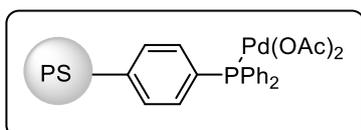
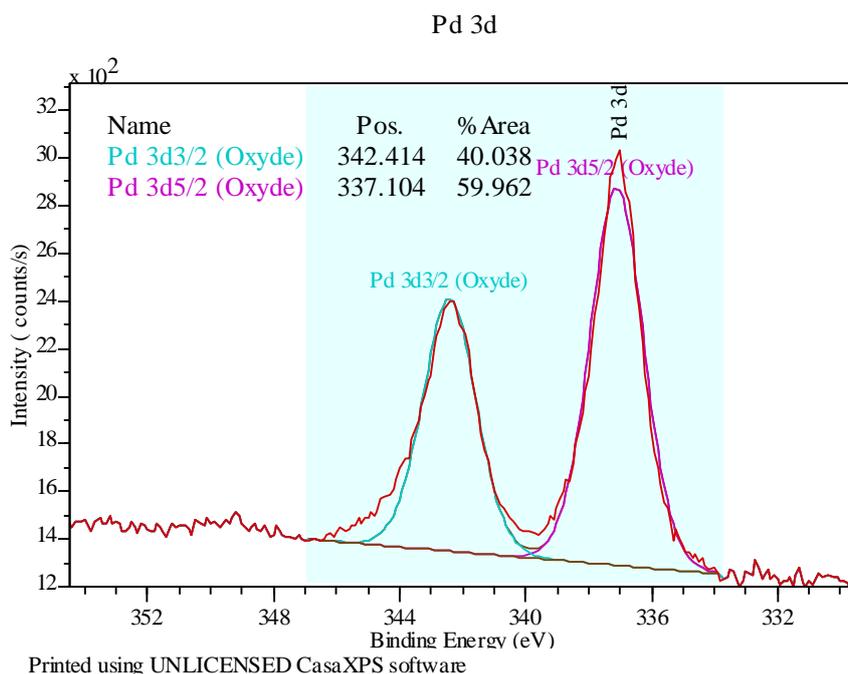
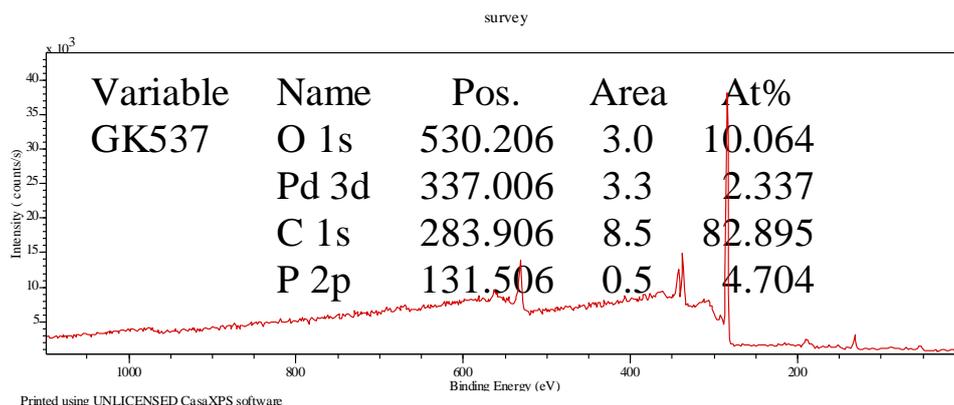


Figure: TEM images of silica modified with Pd(OAc)₂ **Cat9**

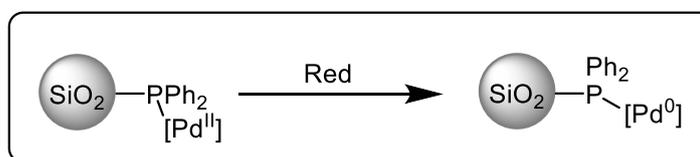
Anchoring of palladium (II) acetate (**Cat10**)



To a suspension of triphenylphosphine, polymer-bound (500 mg, 3 mmol/g) in degassed THF (2 mL) under an argon atmosphere, palladium diacetate (84.20 mg, 0.375 mmol) dissolved in THF (10 mL) was added. The mixture was then stirred for 16 hours at room temperature, filtered, washed extensively with CH₂Cl₂ and dried under vacuum to give the catalyst – as an orange material. 0.63 mmol of [Pd]/g – 6.7 %wt. of [Pd] (2.4 mg of the catalyst retrieved from the mother liquor). ³¹P NMR (203 MHz) δ 26.18, -5.28. XPS BDE O 1s (530.20), Pd 3d_{5/2} (337.00), C 1s (283.90), P 2p (131.50). XRF analysis: Si (0.21 %wt.), Al (1 %wt.), P (9.07 %wt.), Cl (0.02 %wt.), Fe (0.013 %wt.), Br (2.23 %wt.), Pd (3.98 %wt.), CHO (83.45 %wt.).

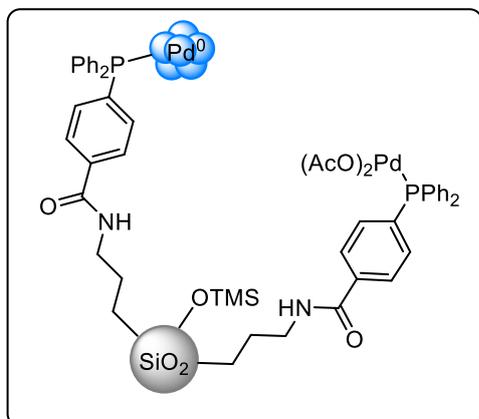


Generation of palladium 0



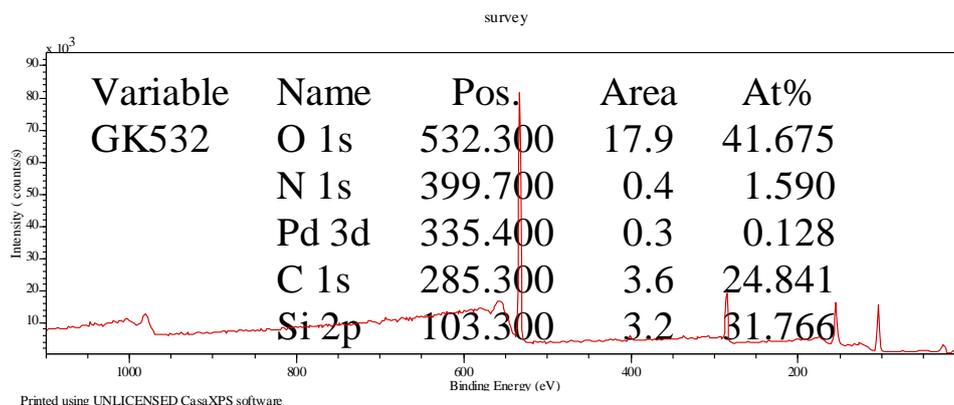
In a round bottom flask equipped with a magnetic stirrer under argon atmosphere was introduced the supported catalyst (1 equiv) in DMF (0.005M) followed by tetrabutylammonium acetate (5 equiv). The mixture was stirred for 30 min at room temperature and then for 2 h at 110 °C. The material was then filtered, successively washed with dried acetone and diethyl ether, and finally dried under vacuum.

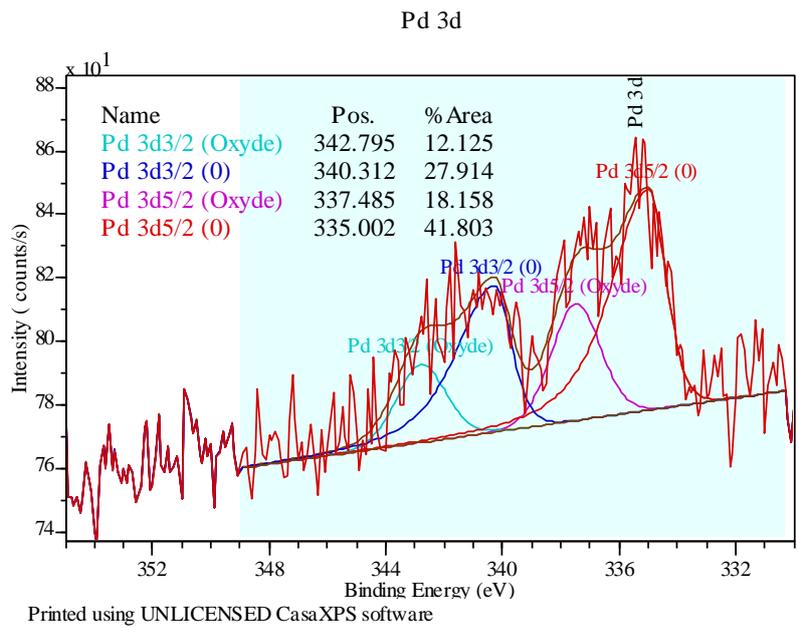
Reduction of palladium (II) acetate anchored on silica (Cat9a)



Prepared according to **GP11**: The reaction of **Cat9** (9.67 g, 0.27 mmol) in presence of tetrabutylammonium acetate (439 mg, 1.36 mmol) in DMF (50 mL) gave 9.6 g of the catalyst **Cat9a** as a gray material. ^{31}P NMR (203 MHz) δ 27.14 (m). ^{13}C NMR (126 MHz) δ 243.3, 166.8, 132.0, 128.3, 59.4, 42.8, 23.0, 10.1, 1.0 (C_{TMS}). XPS BDE O 1s (532.30), N 1s (399.70), Pd 3d5/2 (337.48 Pd^{II}, 335 Pd⁰), C 1s (285.30), P 2p (131.80), Si 2p (103.30). XRF analysis:

Si (45.37 %wt.), P (0.82 %wt.), Cl (0.026 %wt.), K (0.73 %wt.), Br (0.016 %wt.), Pd (0.31 %wt.) CHO (52.36 %wt.)





↘ Nanoclusters

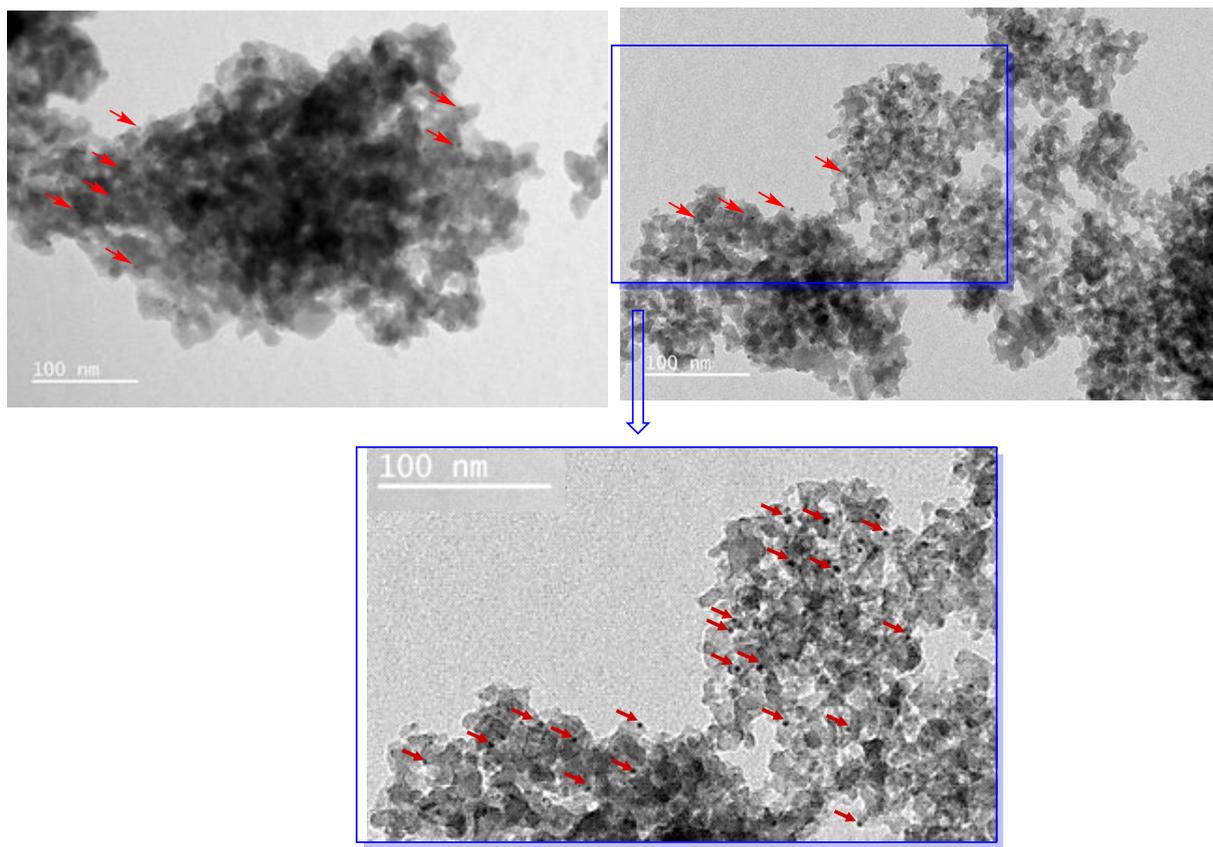
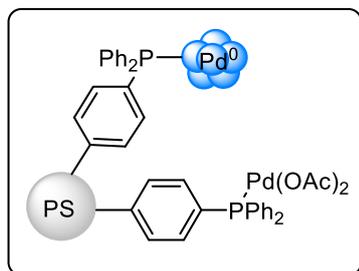


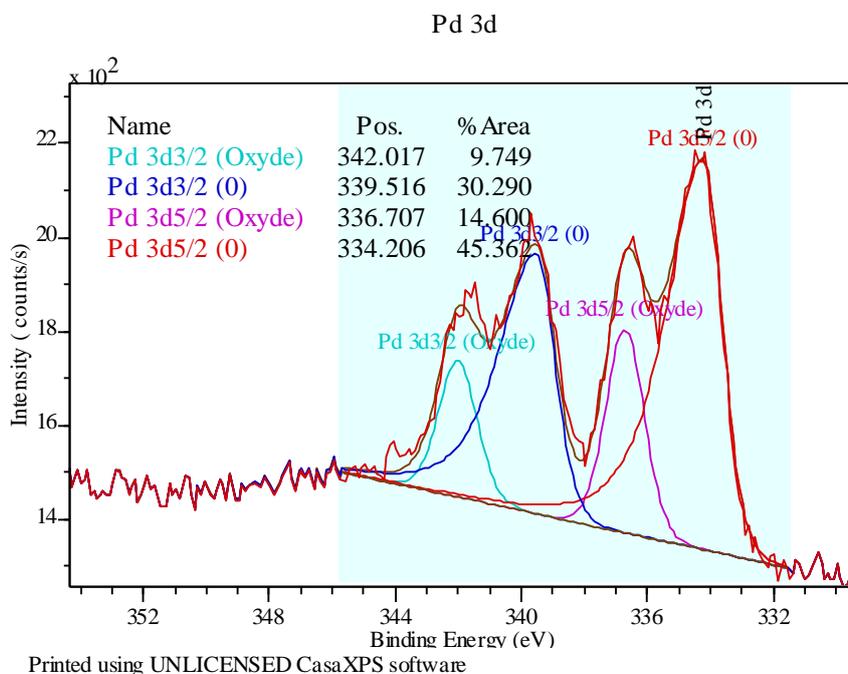
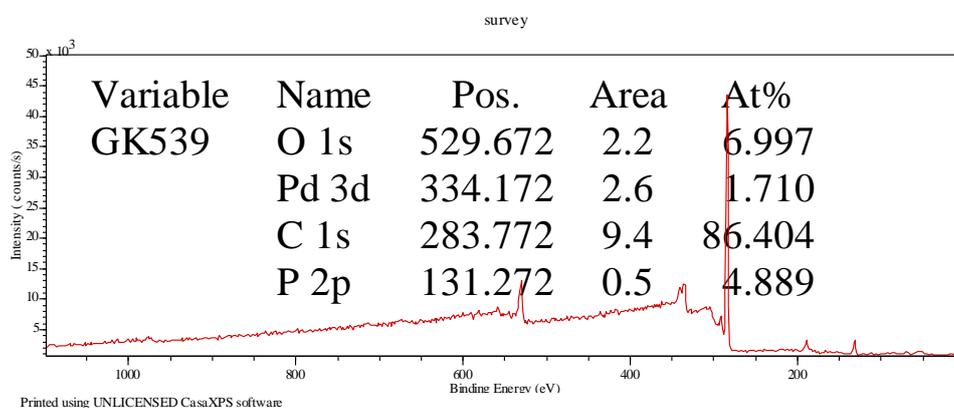
Figure: TEM images of well dispersed palladium 0 aggregates on silica **cat9a**

Reduction of palladium (II) acetate anchored on polystyrene (Cat10a)



Prepared according to **GP11**: The reaction of **Cat10** (300 mg, 0.189 mmol) in presence of tetrabutylammonium acetate (180 mg, 0.56 mmol) in DMF (50 mL) gave 288 mg of the catalyst **Cat10a** as a black material. ^{31}P NMR (203 MHz) δ 25.81 (m), -5.88. XPS BDE O 1s (529.67), Pd 3d_{5/2} (336.70 Pd^{II}, 334.20 Pd⁰), C 1s (283.77), P 2p (131.27). XRF analysis: Al (0.75 %wt.),

P (8.92 %wt.), Cl (0.09 %wt.), K (0.10 %wt.), Fe (0.013 %wt.), Br (2.34 %wt.), Pd (4.09 %wt.), CHO (83.70 %wt.)

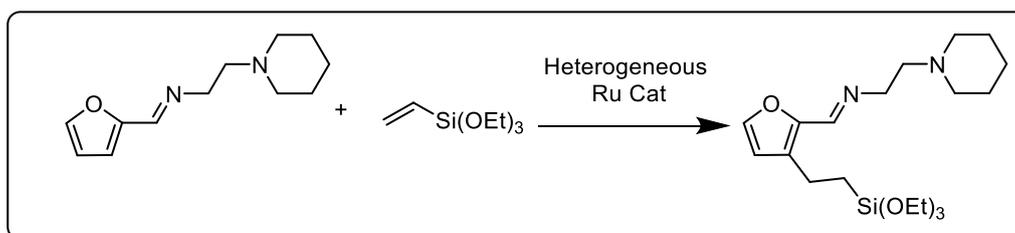


2.2.3.3. Table: Porosity data

	SPECIFIC SURFACE AREA (m ² .g ⁻¹)	PORE DIAMETER (Å)
SPS 100-5	321	107
SMB 100-15 NH ₂ GRADE	281	117
SG4	324	85
CAT9a	214	86

2.2.4. Direct C-H alkylation catalyzed by a heterogeneous ruthenium catalyst (Murai reaction)

General procedure for the heterogeneous ruthenium catalyzed alkylation reaction (GP12)



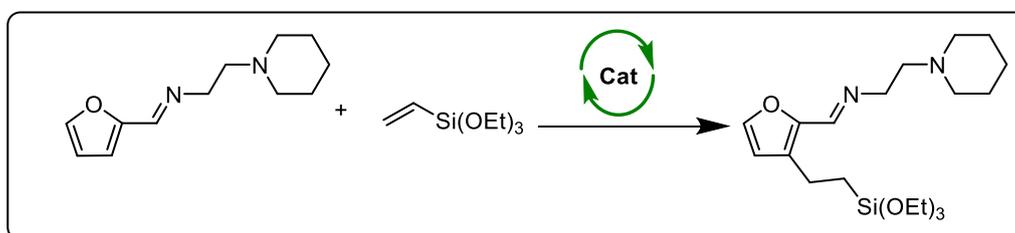
The heterogeneous catalyst (0.05 equiv) was introduced into an oven-dried sealed tube equipped with a magnetic stirrer. The tube was degassed three times with argon before introducing the solvent (0.25 mL) followed by furfurylimine (0.123 mmol, 1 equiv.) and vinyl triethoxysilane (0.369 mmol, 3 equiv.). The reaction mixture was heated at the desired temperature, then cooled to room temperature, filtered, and washed with CH₂Cl₂. The solvent was evaporated under reduced pressure and 1,4-dinitrobenzene was added to the medium as an internal standard before being analyzed by ¹H NMR.

2.2.4.1. Optimization of the batch reaction

ENTRY	CAT	ADDITIVE	TIME	TEMPERATURE	SOLVENT	YIELD ^A
1	2	-	5	150	Toluene	22
2	2	-	16	150	Toluene	22
3	2	-	36	70	Toluene	0
4	2	-	17	135	Toluene	7
5	2	Pyridine	5	150	Toluene	30
6	2	PPh ₃	5	150	Toluene	29
7	3	-	5	150	Toluene	38
8	3	Pyridine	5	150	Toluene	27
9	3	-	5	150	Dioxane	33
10	3	-	5	150	-	25
11	4	-	5	150	Toluene	75
12	5	-	5	150	Toluene	58

a: Yields calculated by ¹H NMR using para-dinitrobenzene as internal standard

General Procedure for catalyst recycling

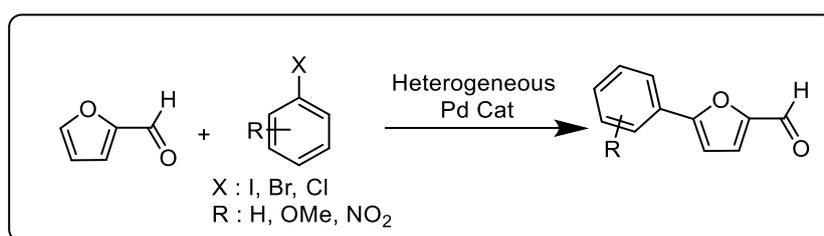


The heterogeneous catalyst was washed CH₂Cl₂ before being dried under vacuum. The catalyst thus obtained is reused in a new reaction according to **GP12** by readjusting the quantities of the reagents.

2.2.5. Direct C-H arylation catalyzed by a heterogeneous palladium catalyst

2.2.5.1. Optimization of the batch reaction

General procedure for the heterogeneous palladium catalyzed arylation reaction (GP13)



The heterogeneous catalyst (0.03 equiv) and tetrabutylammonium acetate (0,6 mmol, 3 equiv) were introduced into an oven-dried sealed tube equipped with a magnetic stirrer. The tube was degassed three times with argon before introducing the solvent (2 mL) followed by furfural (2 mmol, 10 equiv.) and aryl halide (0.2 mmol, 1 equiv). The reaction mixture was heated at the desired temperature. After reaction completion the mixture was cooled to room temperature, filtered, and washed with EtOAc. The organic phase was washed three times with water and once with brine and dried over MgSO₄ before evaporating the solvent under vacuum. 1,4-dinitrobenzene was then added to the medium as an internal standard before being analyzed by ¹H NMR.

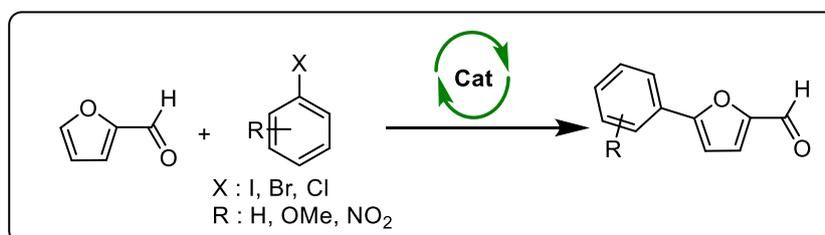
Optimization table with Cat9

ENTRY	TIME (MIN)	SOLVENT	BU ₄ NOAC (EQ)	FURFURAL (EQ)	X	TEMP. (°C)	YIELD (%) ^A
1	45	DMF	3	10	I	110	14
2	77	DMF	3	10	I	110	67
3	120	DMF	3	10	I	110	66
4	90	DMF	3	10	I	110	62
5	90	DMF	1	10	I	110	42

6	90	DMF	-	10	I	110	4
7	90	DMF	2	10	I	110	59
8	90	DMF	3	2	I	110	33
9	90	DMF	3	4	I	110	49
10	360	DMF	3	2	I	110	40
11	180	DMF	3	2	I	120	39
12	90	DMF	3	10	Br	110	5
13	90	DMF	3	10	Cl	110	0
14	90	DMA	3	10	I	110	66
15	90	GVL	3	10	I	110	18

a: Yields calculated by ¹H NMR using para-dinitrobenzene as internal standard.

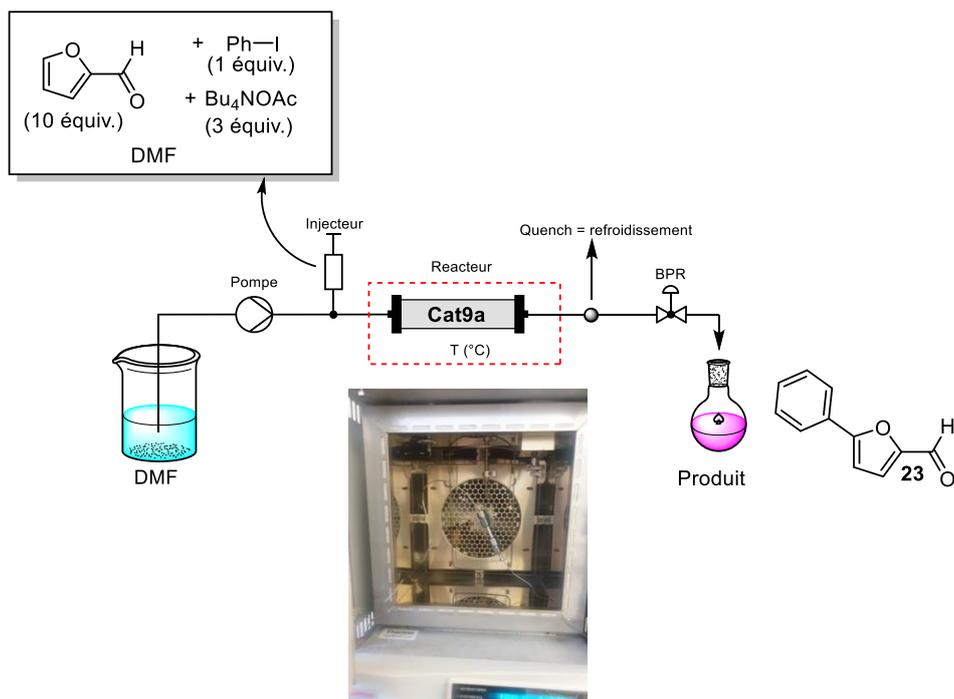
General Procedure for catalyst recycling



The heterogeneous catalyst was washed successively with acetone and then diethyl ether before being dried under vacuum. The catalyst thus obtained is reused in a new reaction according to **GP13** by readjusting the quantities of the reagents.

2.2.5.2. Flow reaction

Flow system with a “recycled” HPLC (JASCO PU980)



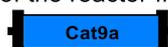
Preparation of the packed reactor

The catalyst **Cat9a** (500 mg) was packed into a fixed-bed reactor 5 cm long and 0.5 cm in diameter. The reactor containing the catalyst was dry weighed and then installed in the system. DMF was pumped through the reactor until the pressure was stabilized. The reactor was reweighed to determine the intrinsic volume (0.6 mL) according to the equation below.

X_1 = Dry reactor mass



X_2 = Mass of the reactor filled with DMF



$$V_i = \frac{X_2 - X_1}{\rho_{\text{DMF}}}$$

ρ_{DMF} = Volumetric mass of DMF

General procedure for the arylation reaction in continuous flow

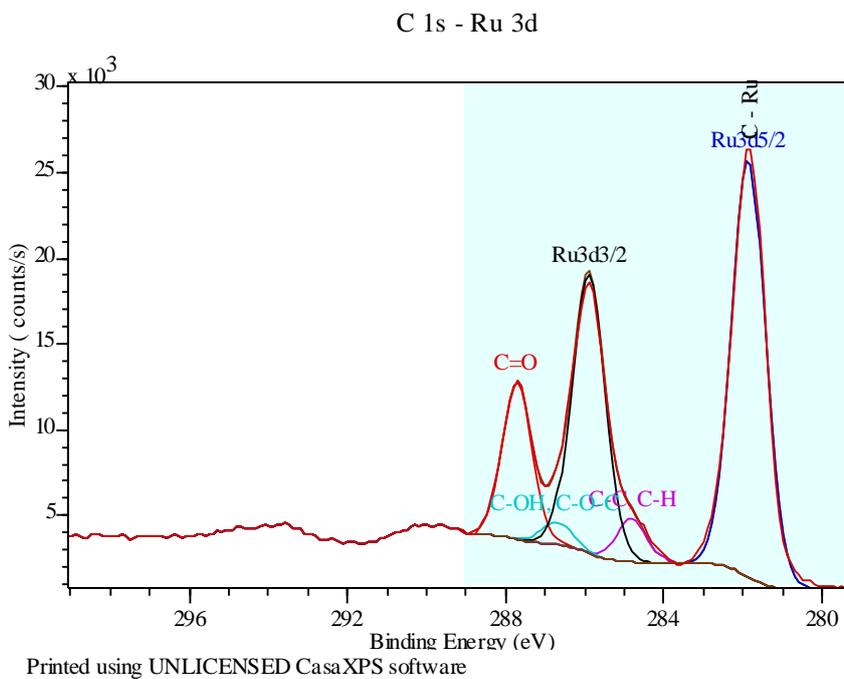
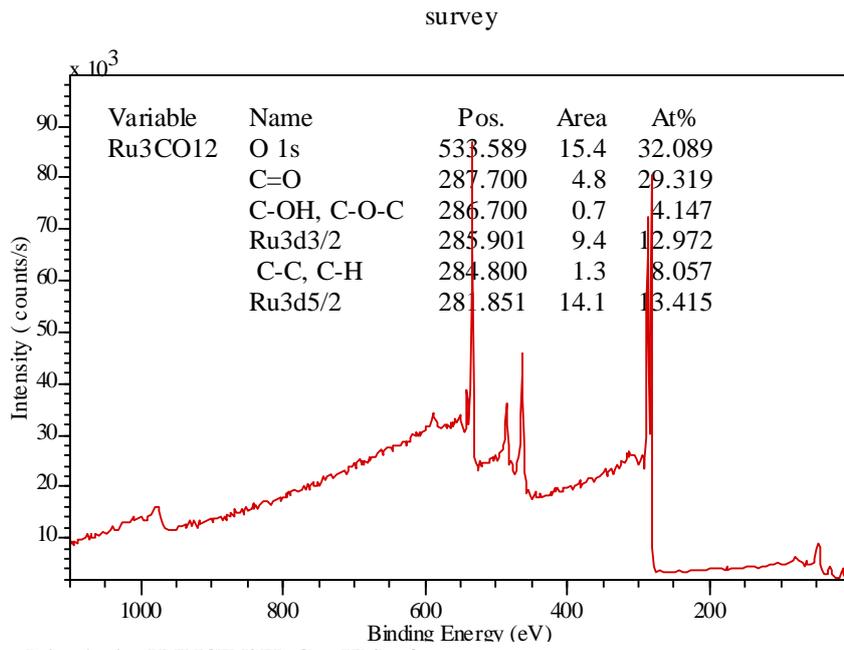
An oven-dried round-bottom flask equipped with a magnetic stirrer was charged with tetrabutylammonium acetate (193 mg, 0.6 mmol, 3 equiv) and degassed with argon. DMF (2 mL) was then added, followed by the addition of furfural (192 mg, 2 mmol, 10 equiv) and iodobenzene (41 mg, 0.2 mmol, 1 equiv). The mixture was stirred at room temperature until complete dissolution of tetrabutylammonium acetate. 1 mL of the reaction mixture was loaded into the injector loop to promote the flow chemistry reaction. The final products are completely recovered (detected by UV), diluted with 10 mL of EtOAc, washed three times with 20 mL of water and once with 15 mL of brine before being dried over MgSO_4 . The solvent was then evaporated under vacuum and 1,4-dinitrobenzene was added to the medium as an internal standard and the product was analyzed by ^1H NMR.

ENTRY	FLOW RATE (ML.MIN ⁻¹)	RT (MIN)	TEMP (°C)	NMR YIELD (%) ^A
1	0,04	15	110	39
2	0,01	60	110	53

3. Annexes

XPS analysis

Ru₃(CO)₁₂



Références

- [1] P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green chemistry: Theory and practice* **1998**, 29.
- [2] J. Clark, R. Luque, A. Matharu, *Annual review of chemical and biomolecular engineering* **2012**, 3, 183–207.
- [3] P. Anastas, N. Eghbali, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 301–312.
- [4] D. Steinborn, *Fundamentals of Organometallic Catalysis*, John Wiley & Sons, **2011**.
- [5] *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Ltd, **2002**.
- [6] T. Dalton, T. Faber, F. Glorius, *ACS Cent. Sci.* **2021**, 7, 245–261.
- [7] L. Vaccaro, M. Curini, F. Ferlin, D. Lanari, A. Marrocchi, O. Piermatti, V. Trombettoni, *Pure and Applied Chemistry* **2018**, 90, 21–33.
- [8] U. Dhawa, N. Kaplaneris, L. Ackermann, *Org. Chem. Front.* **2021**, 8, 4886–4913.
- [9] T. Keijer, V. Bakker, J. C. Slootweg, *Nature Chem* **2019**, 11, 190–195.
- [10] T. Werpy, G. Petersen, *Top Value Added Chemicals from Biomass: Volume I -- Results of Screening for Potential Candidates from Sugars and Synthesis Gas*, National Renewable Energy Lab., Golden, CO (US), **2004**.
- [11] J. J. Bozell, G. R. Petersen, *Green Chemistry* **2010**, 12, 539–554.
- [12] A. Mori, S. Curpanen, C. Pezzetta, A. Perez-Luna, G. Poli, J. Oble, *European Journal of Organic Chemistry* **n.d.**, n/a, DOI 10.1002/ejoc.202200727.
- [13] B. Y. Karlinskii, V. P. Ananikov, *ChemSusChem* **2021**, 14, 558–568.
- [14] A. Rajendran, M. Rajendiran, Z.-F. Yang, H.-X. Fan, T.-Y. Cui, Y.-G. Zhang, W.-Y. Li, *The Chemical Record* **2020**, 20, 513–540.
- [15] Z. Li, S. Ji, Y. Liu, X. Cao, S. Tian, Y. Chen, Z. Niu, Y. Li, *Chem. Rev.* **2020**, 120, 623–682.
- [16] D. B. Eremin, V. P. Ananikov, *Coordination Chemistry Reviews* **2017**, 346, 2–19.
- [17] S. Santoro, F. Ferlin, L. Ackermann, L. Vaccaro, *Chem. Soc. Rev.* **2019**, 48, 2767–2782.
- [18] B. Taverne, *Petroleum, Industry and Governments: A Study of the Involvement of Industry and Governments in Exploring for and Producing Petroleum*, Kluwer Law International B.V., **2022**.
- [19] R. C. Valencia, *The Future of the Chemical Industry by 2050*, John Wiley & Sons, **2013**.
- [20] J.-P. Lange, *Energy Environ. Sci.* **2021**, 14, 4358–4376.
- [21] D. P. Ho, H. H. Ngo, W. Guo, *Bioresource Technology* **2014**, 169, 742–749.
- [22] L. T. Mika, E. Cséfalvay, Á. Németh, *Chem. Rev.* **2018**, 118, 505–613.
- [23] A. Hommes, H. J. Heeres, J. Yue, *ChemCatChem* **2019**, 11, 4671–4708.

- [24] C. B. T. L. Lee, T. Y. Wu, *Renewable and Sustainable Energy Reviews* **2021**, *137*, 110172.
- [25] G. Shen, B. Andrioletti, Y. Queneau, *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry* **2020**, *26*, 100384.
- [26] H. Stichnothe, G. Bell, H. Jørgensen, **n.d.**, 79.
- [27] K. J. Yong, T. Y. Wu, C. B. T. L. Lee, Z. J. Lee, Q. Liu, J. M. Jahim, Q. Zhou, L. Zhang, *Biomass and Bioenergy* **2022**, *161*, 106458.
- [28] T. A. Bender, J. A. Dabrowski, M. R. Gagné, *Nat Rev Chem* **2018**, *2*, 35–46.
- [29] F. Roudesly, J. Oble, G. Poli, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2017**, *426*, 275–296.
- [30] P. Gandeepan, T. Müller, D. Zell, G. Cera, S. Warratz, L. Ackermann, *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 2192–2452.
- [31] T. Rogge, N. Kaplaneris, N. Chatani, J. Kim, S. Chang, B. Punji, L. L. Schafer, D. G. Musaev, J. Wencel-Delord, C. A. Roberts, R. Sarpong, Z. E. Wilson, M. A. Brimble, M. J. Johansson, L. Ackermann, *Nat Rev Methods Primers* **2021**, *1*, 1–31.
- [32] P. Gandeepan, L. Ackermann, *Chem* **2018**, *4*, 199–222.
- [33] J. C. K. Chu, T. Rovis, *Angewandte Chemie International Edition* **2018**, *57*, 62–101.
- [34] Y. Yang, J. Lan, J. You, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8787–8863.
- [35] D. P. Lubov, E. P. Talsi, K. P. Bryliakov, *Russ. Chem. Rev.* **2020**, *89*, 587–628.
- [36] J. J. Li, *C-H Bond Activation in Organic Synthesis*, CRC Press, **2015**.
- [37] P. B. Brady, V. Bhat, *European Journal of Organic Chemistry* **2017**, *2017*, 5179–5190.
- [38] W.-J. Kong, L. H. Finger, J. C. A. Oliveira, L. Ackermann, *Angewandte Chemie* **2019**, *131*, 6408–6412.
- [39] J. Zhang, L. J. Kang, T. C. Parker, S. B. Blakey, C. K. Luscombe, S. R. Marder, *Molecules* **2018**, *23*, 922.
- [40] W. Wang, M. M. Lorion, J. Shah, A. R. Kapdi, L. Ackermann, *Angewandte Chemie International Edition* **2018**, *57*, 14700–14717.
- [41] T. Cernak, K. D. Dykstra, S. Tyagarajan, P. Vachal, S. W. Krska, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 546–576.
- [42] J.-L. Pierre, F. Thomas, *Comptes Rendus Chimie* **2005**, *8*, 65–74.
- [43] R. S. J. Proctor, R. J. Phipps, *Angewandte Chemie International Edition* **2019**, *58*, 13666–13699.
- [44] J. K. Laha, M. Kaur Hunjan, S. Hegde, A. Gupta, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1442–1447.
- [45] M. A. J. Duncton, *MedChemComm* **2011**, *2*, 1135–1161.
- [46] S. I. Gorelsky, D. Lapointe, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10848–10849.
- [47] D. Lapointe, K. Fagnou, *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 1118–1126.

- [48] Y. Boutadla, D. L. Davies, S. A. Macgregor, A. I. Poblador-Bahamonde, *Dalton Transactions* **2009**, 0, 5820–5831.
- [49] Q. Zhao, T. Poisson, X. Pannecoucke, T. Besset, *Synthesis* **2017**, 49, 4808–4826.
- [50] F. Zhang, D. R. Spring, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 6906–6919.
- [51] G. Liao, T. Zhang, Z.-K. Lin, B.-F. Shi, *Angewandte Chemie International Edition* **2020**, 59, 19773–19786.
- [52] K. Yang, M. Song, H. Liu, H. Ge, *Chemical Science* **2020**, 11, 12616–12632.
- [53] C. Pezzetta, L. F. Veiros, J. Oble, G. Poli, *Chemistry – A European Journal* **2017**, 23, 8385–8389.
- [54] R. Sala, G. Kiala, L. F. Veiros, G. Broggin, G. Poli, J. Oble, *J. Org. Chem.* **2022**, 87, 4640–4648.
- [55] F. Siopa, V.-A. Ramis Cladera, C. A. M. Afonso, J. Oble, G. Poli, *European Journal of Organic Chemistry* **2018**, 2018, 6101–6106.
- [56] S. Curpanen, G. Poli, A. Perez-Luna, J. Oble, *Asian Journal of Organic Chemistry* **2022**, 11, e202200199.
- [57] Ö. D. Ulu, *Journal of Molecular Structure* **2021**, 1246, 131202.
- [58] A. Jakab, Z. Dalicsek, T. Soós, *European Journal of Organic Chemistry* **2015**, 2015, 56–59.
- [59] B.-T. Luo, H. Liu, Z.-J. Lin, J. Jiang, D.-S. Shen, R.-Z. Liu, Z. Ke, F.-S. Liu, *Organometallics* **2015**, 34, 4881–4894.
- [60] V. Raja. Solomon, H. Lee, *Biomedicine & Pharmacotherapy* **2012**, 66, 213–220.
- [61] N. A. B. Juwaini, J. K. P. Ng, J. Seayad, *ACS Catal.* **2012**, 2, 1787–1791.
- [62] M. Parisien, D. Valette, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7578–7584.
- [63] J. Ahmed, S. C. Sau, S. P, P. K. Hota, P. K. Vardhanapu, G. Vijaykumar, S. K. Mandal, *European Journal of Organic Chemistry* **2017**, 2017, 1004–1011.
- [64] G. Gaubert, F. Bertozzi, N. M. Kelly, J. Pawlas, A. L. Scully, N. R. Nash, L. R. Gardell, J. Lameh, R. Olsson, *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 6511–6514.
- [65] B. Liégault, D. Lapointe, L. Caron, A. Vlassova, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1826–1834.
- [66] A. el-Krim Sandeli, N. Khiri-Meribout, S. Benzerka, H. Boulebd, N. Gürbüz, N. Özdemir, İ. Özdemir, *New J. Chem.* **2021**, 45, 17878–17892.
- [67] A. E.-K. Sandeli, H. Boulebd, N. Khiri-Meribout, S. Benzerka, C. Bensouici, N. Özdemir, N. Gürbüz, İ. Özdemir, *Journal of Molecular Structure* **2022**, 1248, 131504.
- [68] K. Pei, X. Jie, H. Zhao, W. Su, *European Journal of Organic Chemistry* **2014**, 2014, 4230–4233.
- [69] Z. Lu, Y. Cui, Y. Jia, *Synthesis* **2011**, 2011, 2595–2599.

- [70] P. Xi, F. Yang, S. Qin, D. Zhao, J. Lan, G. Gao, C. Hu, J. You, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1822–1824.
- [71] M. S. McClure, B. Glover, E. McSorley, A. Millar, M. H. Osterhout, F. Roschangar, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1677–1680.
- [72] G. Erickson, J. Guo, M. McClure, M. Mitchell, M.-C. Salaun, A. Whitehead, *Tetrahedron Letters* **2014**, *55*, 6007–6010.
- [73] M. Kaloğlu, İ. Özdemir, *Applied Organometallic Chemistry* **2018**, *32*, e4399.
- [74] J. Jia Dong, J. Roger, F. Požgan, H. Doucet, *Green Chemistry* **2009**, *11*, 1832–1846.
- [75] D. Zhao, W. Wang, F. Yang, J. Lan, L. Yang, G. Gao, J. You, *Angewandte Chemie International Edition* **2009**, *48*, 3296–3300.
- [76] J.-H. Huang, P.-H. Lin, W.-M. Li, K.-M. Lee, C.-Y. Liu, *ChemSusChem* **2017**, *10*, 2284–2290.
- [77] T. Itahara, F. Ousetto, *Synthesis* **1984**, *1984*, 488–489.
- [78] P. Wang, P. Verma, G. Xia, J. Shi, J. X. Qiao, S. Tao, P. T. W. Cheng, M. A. Poss, M. E. Farmer, K.-S. Yeung, J.-Q. Yu, *Nature* **2017**, *551*, 489–493.
- [79] Y. Minami, H. Miyamoto, Y. Nakajima, *ChemCatChem* **2021**, *13*, 855–858.
- [80] Y. Shang, X. Jie, J. Zhou, P. Hu, S. Huang, W. Su, *Angewandte Chemie* **2013**, *125*, 1337–1341.
- [81] A. Saha, S. Guin, W. Ali, T. Bhattacharya, S. Sasmal, N. Goswami, G. Prakash, S. K. Sinha, H. B. Chandrashekar, S. Panda, S. S. Anjana, D. Maiti, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 1929–1940.
- [82] X.-Y. Chen, Y. Wu, J. Zhou, P. Wang, J.-Q. Yu, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1426–1429.
- [83] P. Hong, B.-R. Cho, H. Yamazaki, *Chem. Lett.* **1980**, *9*, 507–510.
- [84] X. Jie, Y. Shang, P. Hu, W. Su, *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, *52*, 3630–3633.
- [85] X. Wu, J. W. T. See, K. Xu, H. Hirao, J. Roger, J.-C. Hierso, J. (Steve) Zhou, *Angewandte Chemie International Edition* **2014**, *53*, 13573–13577.
- [86] P. Chuentragool, D. Kurandina, V. Gevorgyan, *Angewandte Chemie International Edition* **2019**, *58*, 11586–11598.
- [87] G.-Z. Wang, R. Shang, Y. Fu, *Synthesis* **2018**, *50*, 2908–2914.
- [88] J. Yuan, X. Zhang, C. Yang, *RSC Advances* **2021**, *11*, 13832–13838.
- [89] Y. Yamane, K. Yoshinaga, M. Sumimoto, T. Nishikata, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 1757–1762.
- [90] C. Theunissen, J. Wang, G. Evano, *Chemical Science* **2017**, *8*, 3465–3470.
- [91] A. J. Carpenter, D. J. Chadwick, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3803–3812.
- [92] D. L. Comins, M. O. Killpack, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 104–109.
- [93] F. Roschangar, J. C. Brown, B. E. Cooley, M. J. Sharp, R. T. Matsuoka, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1657–1666.

- [94] A. L. Gottumukkala, H. Doucet, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2183–2188.
- [95] C. Li, S.-M. Wang, H.-L. Qin, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4699–4703.
- [96] W. Zhen, F. Wang, M. Zhao, Z. Du, X. Li, *Angewandte Chemie* **2012**, *124*, 11989–11993.
- [97] E. Tan, L. J. Nannini, O. Stoica, A. M. Echavarren, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 1263–1268.
- [98] X. Zhang, Z. Qi, J. Gao, X. Li, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9329–9332.
- [99] R. Sala, F. Roudesly, L. F. Veiros, G. Broggini, J. Oble, G. Poli, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2020**, *362*, 2486–2493.
- [100] T. Fukuyama, N. Chatani, F. Kakiuchi, S. Murai, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5647–5650.
- [101] Y. Kuninobu, K. Kikuchi, Y. Tokunaga, Y. Nishina, K. Takai, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5974–5981.
- [102] Y. Kuninobu, Y. Tokunaga, K. Takai, *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 872–873.
- [103] A. J. Carpenter, D. J. Chadwick, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4362–4368.
- [104] F. M. Piller, P. Knochel, *Synthesis* **2011**, *2011*, 1751–1758.
- [105] C. I. Stathakis, S. M. Manolikakes, P. Knochel, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1302–1305.
- [106] M. Balkenhohl, H. Jangra, I. S. Makarov, S.-M. Yang, H. Zipse, P. Knochel, *Angewandte Chemie International Edition* **2020**, *59*, 14992–14999.
- [107] A. Frischmuth, M. Fernández, N. M. Barl, F. Achraimer, H. Zipse, G. Berionni, H. Mayr, K. Karaghiosoff, P. Knochel, *Angewandte Chemie International Edition* **2014**, *53*, 7928–7932.
- [108] F. Li, X. Li, T. Gong, Y. Fu, *ChemCatChem* **2019**, *11*, 5124–5130.
- [109] A. Kumar, K. R. Prabhu, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 3548–3559.
- [110] P. Forgione, M.-C. Brochu, M. St-Onge, K. H. Thesen, M. D. Bailey, F. Bilodeau, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11350–11351.
- [111] K. Si Larbi, H. Y. Fu, N. Laidaoui, K. Beydoun, A. Miloudi, D. El Abed, S. Djabbar, H. Doucet, *ChemCatChem* **2012**, *4*, 815–823.
- [112] P. Nareddy, F. Jordan, S. E. Brenner-Moyer, M. Szostak, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 4755–4759.
- [113] Y. Shi, L. Zhang, J. Lan, M. Zhang, F. Zhou, W. Wei, J. You, *Angewandte Chemie International Edition* **2018**, *57*, 9108–9112.
- [114] P. Nareddy, F. Jordan, M. Szostak, *Chemical Science* **2017**, *8*, 3204–3210.
- [115] F. Kakiuchi, M. Matsumoto, M. Sonoda, T. Fukuyama, N. Chatani, S. Murai, N. Furukawa, Y. Seki, *Chem. Lett.* **2000**, *29*, 750–751.
- [116] F. Kakiuchi, M. Matsumoto, K. Tsuchiya, K. Igi, T. Hayamizu, N. Chatani, S. Murai, *Journal of Organometallic Chemistry* **2003**, *686*, 134–144.
- [117] X. Xue, J. Xu, L. Zhang, C. Xu, Y. Pan, L. Xu, H. Li, W. Zhang, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2016**, *358*, 573–583.

- [118] M. Shang, S.-Z. Sun, H.-X. Dai, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3354–3357.
- [119] J. M. J. M. Ravasco, C. M. Monteiro, F. Siopa, A. F. Trindade, J. Obble, G. Poli, S. P. Simeonov, C. A. M. Afonso, *ChemSusChem* **2019**, *12*, 4629–4635.
- [120] T. El-Hajj, J.-C. Martin, G. Descotes, *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1983**, *20*, 233–235.
- [121] T. Ishii, Y. Kakeno, K. Nagao, H. Ohmiya, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 3854–3858.
- [122] C.-H. Jun, D.-Y. Lee, J.-B. Hong, *Tetrahedron Letters* **1997**, *38*, 6673–6676.
- [123] K. S. Halskov, M. R. Witten, G. L. Hoang, B. Q. Mercado, J. A. Ellman, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2464–2467.
- [124] U. K. Sharma, H. P. L. Gemoets, F. Schröder, T. Noël, E. V. Van der Eycken, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 3818–3823.
- [125] J. Karthikeyan, K. Parthasarathy, C.-H. Cheng, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10461–10463.
- [126] C. Lei, D. Zhu, V. I. T. Tangcuelco, J. S. Zhou, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5817–5822.
- [127] C.-W. Chan, Z. Zhou, A. S. C. Chan, W.-Y. Yu, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3926–3929.
- [128] B. Suchand, G. Satyanarayana, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6409–6423.
- [129] J. Benites, D. Rios, P. Díaz, J. A. Valderrama, *Tetrahedron Letters* **2011**, *52*, 609–611.
- [130] K. Shen, Y. Fu, J.-N. Li, L. Liu, Q.-X. Guo, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1568–1576.
- [131] R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5535–5538.
- [132] Y. Li, J. P. Brand, J. Waser, *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, *52*, 6743–6747.
- [133] Y. Li, J. Waser, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1763–1767.
- [134] H. Gilman, N. O. Calloway, R. R. Burtner, *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 906–907.
- [135] H. Gilman, M. McCorkle, N. O. Calloway, *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, *56*, 745–745.
- [136] S. Divald, M. C. Chun, M. M. Joullie, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2835–2846.
- [137] F. Wan, H. Shi, W. Chen, Z. Gu, L. Du, P. Wang, J. Wang, Y. Huang, *Nanomaterials* **2017**, *7*, 210.
- [138] T. Itahara, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5272–5275.
- [139] B. Ya. Karlinskii, A. Yu. Kostyukovich, F. A. Kucherov, K. I. Galkin, K. S. Kozlov, V. P. Ananikov, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 11466–11480.
- [140] M. B. Plutschack, B. Pieber, K. Gilmore, P. H. Seeberger, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11796–11893.
- [141] T. Schwalbe, V. Autze, G. Wille, *CHIMIA* **2002**, *56*, 636–636.
- [142] D. M. Roberge, L. Ducry, N. Bieler, P. Cretton, B. Zimmermann, *Chemical Engineering & Technology* **2005**, *28*, 318–323.

- [143] D. Cambié, C. Bottecchia, N. J. W. Straathof, V. Hessel, T. Noël, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10276–10341.
- [144] F. Darvas, V. Hessel, G. Dorman, *Flow Chemistry – Fundamentals*, Walter De Gruyter GmbH & Co KG, **2014**.
- [145] M. Damm, T. N. Glasnov, C. O. Kappe, *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 215–224.
- [146] T. Razzaq, C. O. Kappe, *Chemistry – An Asian Journal* **2010**, *5*, 1274–1289.
- [147] N. Rott, *Annual Review of Fluid Mechanics* **1990**, *22*, 1–12.
- [148] L. D. Elliott, J. P. Knowles, P. J. Koovits, K. G. Maskill, M. J. Ralph, G. Lejeune, L. J. Edwards, R. I. Robinson, I. R. Clemens, B. Cox, D. D. Pascoe, G. Koch, M. Eberle, M. B. Berry, K. I. Booker-Milburn, *Chemistry – A European Journal* **2014**, *20*, 15226–15232.
- [149] R. A. Green, R. C. D. Brown, D. Pletcher, B. Harji, *Electrochemistry Communications* **2016**, *73*, 63–66.
- [150] T. Noël, S. L. Buchwald, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5010–5029.
- [151] S. Govaerts, A. Nyuchev, T. Noel, *J Flow Chem* **2020**, *10*, 13–71.
- [152] A. Echtermeyer, Y. Amar, J. Zakrzewski, A. Lapkin, *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 150–163.
- [153] J. Zoller, D. C. Fabry, M. Rueping, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3900–3904.
- [154] D. C. Fabry, Y. Ann Ho, R. Zapf, W. Tremel, M. Panthöfer, M. Rueping, T. H. Rehm, *Green Chemistry* **2017**, *19*, 1911–1918.
- [155] Y.-F. Liang, R. Steinbock, L. Yang, L. Ackermann, *Angewandte Chemie* **2018**, *130*, 10785–10789.
- [156] G. A. Koutsantonis, in *Organometallic Chemistry: Volume 39*, The Royal Society of Chemistry, **2014**, pp. 210–237.
- [157] W. Manchot, W. J. Manchot, *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie* **1936**, *226*, 385–415.
- [158] M. I. Bruce, F. G. A. Stone, *Journal of the Chemical Society A: Inorganic, Physical, Theoretical* **1967**, 1238.
- [159] J. L. Dawes, J. D. Holmes, *Inorganic and Nuclear Chemistry Letters* **1971**, *7*, 847–849.
- [160] R. Mason, A. I. M. Rae, *J. Chem. Soc. A* **1968**, 778–779.
- [161] R. Mason, A. I. M. Rae, *Journal of the Chemical Society A: Inorganic, Physical, Theoretical* **1968**, *0*, 778–779.
- [162] M. Rowen. Churchill, F. J. Hollander, J. P. Hutchinson, *Inorganic Chemistry* **1977**, *16*, 2655–2659.
- [163] J. A. Cabeza, P. García-Álvarez, *Chemical Society Reviews* **2011**, *40*, 5389.
- [164] E. Sappa, M. Luciano, *Journal of Organometallic Chemistry* **1973**, *61*, 383–388.
- [165] S. Ghosh, G. Hogarth, *Journal of Organometallic Chemistry* **2017**, *851*, 57–67.

- [166] Z. Ma, Q. Liu, S. Li, R. Wu, Z. Han, X. Zheng, J. Lin, *Inorganica Chimica Acta* **2019**, *484*, 142–147.
- [167] A. Chehata, A. Oviedo, A. Arévalo, S. Bernès, J. J. García, *Organometallics* **2003**, *22*, 1585–1587.
- [168] G. Lavigne, H. D. Kaesz, *Journal of the American Chemical Society* **1984**, *106*, 4647–4648.
- [169] J. Lillis, A. Rokicki, T. Chin, P. C. Ford, *Inorganic Chemistry* **1993**, *32*, 5040–5043.
- [170] D. C. Gross, P. C. Ford, *Journal of the American Chemical Society* **1985**, *107*, 585–593.
- [171] H. D. Kaesz, A. Mayr, Y. C. Lin, N. M. Boag, *Inorganic Chemistry* **1982**, *21*, 1704–1706.
- [172] B. F. G. Johnson, J. Lewis, M. V. Twigg, *Journal of Organometallic Chemistry* **1974**, *67*, C75–C76.
- [173] E. J. Forbes, N. Goodhand, D. L. Jones, T. A. Hamor, *Journal of Organometallic Chemistry* **1979**, *182*, 143–154.
- [174] K. Miyajima, F. Mafuné, *Chemical Physics Letters* **2022**, *786*, 139191.
- [175] G. M. Zanderighi, C. Dossi, R. Ugo, R. Psaro, A. Theolier, A. Choplin, L. D’Ornelas, J. M. Basset, *Journal of Organometallic Chemistry* **1985**, *296*, 127–146.
- [176] K. Asakura, K.-K. Bando, Y. Iwasawa, *Faraday Trans.* **1990**, *86*, 2645.
- [177] X. Zhao, J. Hrbek, J. A. Rodriguez, *Surface Science* **2005**, *575*, 115–124.
- [178] F. M. Hoffmann, Y. S. Hoo, T. H. Cai, M. G. White, J. Hrbek, *Surface Science* **2012**, *606*, 1906–1913.
- [179] R. White, T. Bennett, V. Golovko, G. G. Andersson, G. F. Metha, *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 1163–1167.
- [180] K. Dallmann, R. Buffon, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2002**, *185*, 187–194.
- [181] D. J. Morgan, *Surface and Interface Analysis* **2015**, *47*, 1072–1079.
- [182] J. P. Candlin, A. C. Shortland, *Journal of Organometallic Chemistry* **1969**, *16*, 289–299.
- [183] S. K. Malik, A. Poe, *Inorganic Chemistry* **1978**, *17*, 1484–1488.
- [184] Anthony. Poe, M. V. Twigg, *Inorganic Chemistry* **1974**, *13*, 2982–2985.
- [185] A. J. Poe, N. M. J. Brodie, *Inorganic Chemistry* **1988**, *27*, 3156–3159.
- [186] Anthony. Poe, M. V. Twigg, *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions* **1974**, 1860–1866.
- [187] C. Babij, H. Chen, L. Chen, A. J. Poë, *Dalton Trans.* **2003**, 3184–3191.
- [188] F. Carniato, A. Secco, G. Gatti, L. Marchese, E. Sappa, *J Sol-Gel Sci Technol* **2009**, *52*, 235–241.
- [189] O. bin Shawkataly, Mohd. A. A. Pankhi, Mohd. G. Alam, C. S. Yeap, H.-K. Fun, *Polyhedron* **2011**, *30*, 444–450.

- [190] P. Rice, W. F. Calus, *Chemical Engineering Science* **1972**, *27*, 1677–1686.
- [191] E. B. Munday, J. C. Mullins, D. D. Edie, **n.d.**, 4.
- [192] M. del', K. Pina, V. A. Budylin, M. Rodrigues, P. B. Terent'ev, Yu. G. Bundel', *Chem Heterocycl Compd* **1989**, *25*, 142–146.
- [193] T.-Y. Yuen, S. E. Eaton, T. M. Woods, D. P. Furkert, K. W. Choi, M. A. Brimble, *European Journal of Organic Chemistry* **2014**, *2014*, 1431–1437.
- [194] D. M. Roberge, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 1049–1053.
- [195] K. E. Horner, P. B. Karadakov, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8037–8043.
- [196] F. Cozzi, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2006**, *348*, 1367–1390.
- [197] Y. Liang, *Nanoscale Adv.* **2021**, *3*, 6827–6868.
- [198] P. Munnik, P. E. de Jongh, K. P. de Jong, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 6687–6718.
- [199] J. Wang, P. Kumar, H. Zhao, M. G. Kibria, J. Hu, *Green Chem.* **2021**, *23*, 7435–7457.
- [200] L. Cheng, H. Zhang, X. Li, J. Fan, Q. Xiang, *Small* **2021**, *17*, 2005231.
- [201] K. Wieszczycka, K. Staszak, M. J. Woźniak-Budych, J. Litowczenko, B. M. Maciejewska, S. Jurga, *Coordination Chemistry Reviews* **2021**, *436*, 213846.
- [202] D. Kongahage, J. Foroughi, *Fibers* **2019**, *7*, 21.
- [203] T. Jia, Y. Wang, Y. Dou, Y. Li, M. Jung de Andrade, R. Wang, S. Fang, J. Li, Z. Yu, R. Qiao, Z. Liu, Y. Cheng, Y. Su, M. Minary-Jolandan, R. H. Baughman, D. Qian, Z. Liu, *Advanced Functional Materials* **2019**, *29*, 1808241.
- [204] M. M. Rashid, B. Simončič, B. Tomšič, *Surfaces and Interfaces* **2021**, *22*, 100890.
- [205] B. Tim, P. Błaszkiwicz, M. Kotkowiak, *International Journal of Molecular Sciences* **2022**, *23*, 291.
- [206] Y. Su, C. Luo, Z. Zhang, H. Hermawan, D. Zhu, J. Huang, Y. Liang, G. Li, L. Ren, *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* **2018**, *77*, 90–105.
- [207] T. Zhou, Y. Zhu, X. Li, X. Liu, K. W. K. Yeung, S. Wu, X. Wang, Z. Cui, X. Yang, P. K. Chu, *Progress in Materials Science* **2016**, *83*, 191–235.
- [208] D. H. Jariwala, D. Patel, S. Wairkar, *Materials Science and Engineering: C* **2020**, *113*, 110996.
- [209] B. Wang, K. Kostarelos, B. J. Nelson, L. Zhang, *Advanced Materials* **2021**, *33*, 2002047.
- [210] W. S. Chai, J. Y. Cheun, P. S. Kumar, M. Mubashir, Z. Majeed, F. Banat, S.-H. Ho, P. L. Show, *Journal of Cleaner Production* **2021**, *296*, 126589.
- [211] S. Ruiz-Gómez, C. Fernández-González, L. Perez, *Micromachines* **2022**, *13*, 1223.
- [212] J. V. Barth, G. Costantini, K. Kern, in *Nanoscience and Technology*, Co-Published With Macmillan Publishers Ltd, UK, **2009**, pp. 67–75.
- [213] P. A. Sørensen, S. Kiil, K. Dam-Johansen, C. E. Weinell, *J Coat Technol Res* **2009**, *6*, 135–176.

- [214] B. Albela, L. Bonneviot, *New J. Chem.* **2016**, *40*, 4115–4131.
- [215] D. Brühwiler, *Nanoscale* **2010**, *2*, 887–892.
- [216] F. Pinna, *Catalysis Today* **1998**, *41*, 129–137.
- [217] G. Ertl, H. Knözinger, F. Schüth, J. Weitkamp, **2008**.
- [218] S. F. J. Hackett, R. M. Brydson, M. H. Gass, I. Harvey, A. D. Newman, K. Wilson, A. F. Lee, *Angewandte Chemie* **2007**, *119*, 8747–8750.
- [219] T. Pingel, M. Skoglundh, H. Grönbeck, E. Olsson, *Journal of Microscopy* **2015**, *260*, 125–132.
- [220] Q. Fu, H. Saltsburg, M. Flytzani-Stephanopoulos, *Science* **2003**, *301*, 935–938.
- [221] J. A. Schwarz, C. Contescu, A. Contescu, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 477–510.
- [222] L. Jiao, J. R. Regalbuto, *Journal of Catalysis* **2008**, *260*, 329–341.
- [223] L. Jiao, J. R. Regalbuto, *Journal of Catalysis* **2008**, *260*, 342–350.
- [224] L. Espinosa-Alonso, K. P. de Jong, B. M. Weckhuysen, *Physical Chemistry Chemical Physics* **2010**, *12*, 97–107.
- [225] J. Liu, B. Sun, J. Hu, Y. Pei, H. Li, M. Qiao, *Journal of Catalysis* **2010**, *274*, 287–295.
- [226] A. E. R. S. Khder, S. S. Ashour, H. M. Altass, K. S. Khairou, *Journal of Environmental Chemical Engineering* **2016**, *4*, 4794–4800.
- [227] L. S. Roselin, F.-W. Chang, W.-S. Chen, H.-C. Yang, *Science of Advanced Materials* **2011**, *3*, 893–900.
- [228] A. Ananth, D. H. Gregory, Y. S. Mok, *Applied Sciences* **2015**, *5*, 344–358.
- [229] A. P. Kumar, B. P. Kumar, A. B. V. K. Kumar, B. T. Huy, Y.-I. Lee, *Applied Surface Science* **2013**, *265*, 500–509.
- [230] A. Barau, V. Budarin, A. Caragheorghopol, R. Luque, D. J. Macquarrie, A. Prella, V. S. Teodorescu, M. Zaharescu, *Catal Lett* **2008**, *124*, 204–214.
- [231] G. Glaspell, L. Fuoco, M. S. El-Shall, *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 17350–17355.
- [232] E. Dahdah, S. Aouad, C. Gennequin, J. Estephane, B. Nsouli, A. Aboukaïs, E. Abi-Aad, *International Journal of Hydrogen Energy* **2018**, *43*, 19864–19872.
- [233] B. Van Vaerenbergh, K. De Vlieger, K. Claeys, G. Vanhoutte, J. De Clercq, P. Vermeir, A. Verberckmoes, *Applied Catalysis A: General* **2018**, *550*, 236–244.
- [234] R. Javaid, Y. Aoki, T. Nanba, *Journal of Physics and Chemistry of Solids* **2020**, *146*, 109570.
- [235] R. Zanella, S. Giorgio, C. R. Henry, C. Louis, *J. Phys. Chem. B* **2002**, *106*, 7634–7642.
- [236] A. Hugon, N. E. Kolli, C. Louis, *Journal of Catalysis* **2010**, *274*, 239–250.
- [237] N. E. Kolli, L. Delannoy, C. Louis, *Journal of Catalysis* **2013**, *297*, 79–92.
- [238] L. A. Calzada, C. Louis, C. Wan Han, V. Ortalan, R. Zanella, *Applied Catalysis B: Environmental* **2020**, *264*, 118503.

- [239] Y. Yamada, S. Shikano, S. Fukuzumi, *J. Phys. Chem. C* **2013**, *117*, 13143–13152.
- [240] S. Li, D. Gong, H. Tang, Z. Ma, Z.-T. Liu, Y. Liu, *Chemical Engineering Journal* **2018**, *334*, 2167–2178.
- [241] B. Zhang, C. Zhang, H. He, Y. Yu, L. Wang, J. Zhang, *Chem. Mater.* **2010**, *22*, 4056–4061.
- [242] J. Okal, M. Zawadzki, L. Kępiński, L. Krajczyk, W. Tylus, *Applied Catalysis A: General* **2007**, *319*, 202–209.
- [243] J. K. Edwards, A. F. Carley, A. A. Herzing, C. J. Kiely, G. J. Hutchings, *Faraday Discuss.* **2008**, *138*, 225–239.
- [244] J. Wang, L. Liu, J. Feng, X. Zhang, X. Ju, P. Chen, *Catal. Sci. Technol.* **2022**, *12*, 5339–5348.
- [245] S. Eskandari, G. Tate, N. R. Leaphart, J. R. Regalbuto, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 10383–10391.
- [246] Y. Xia, Y. Xiong, B. Lim, S. E. Skrabalak, *Angewandte Chemie International Edition* **2009**, *48*, 60–103.
- [247] J. Park, J. Joo, S. G. Kwon, Y. Jang, T. Hyeon, *Angewandte Chemie International Edition* **2007**, *46*, 4630–4660.
- [248] M. Casavola, R. Buonsanti, G. Caputo, P. D. Cozzoli, *European Journal of Inorganic Chemistry* **2008**, *2008*, 837–854.
- [249] Z. Niu, Y. Li, *Chem. Mater.* **2014**, *26*, 72–83.
- [250] S. Kinayyigit, K. Philippot, in *Catalysis Series* (Ed.: F. Tao), Royal Society Of Chemistry, Cambridge, **2014**, pp. 47–82.
- [251] A. Aitbekova, E. D. Goodman, L. Wu, A. Boubnov, A. S. Hoffman, A. Genc, H. Cheng, L. Casalena, S. R. Bare, M. Cargnello, *Angewandte Chemie International Edition* **2019**, *58*, 17451–17457.
- [252] S. Verdier, B. Didillon, S. Morin, J. C. Jumas, J. Olivier-Fourcade, D. Uzio, *Journal of Catalysis* **2003**, *218*, 280–287.
- [253] A. Wong, Q. Liu, S. Griffin, A. Nicholls, J. R. Regalbuto, *Science* **2017**, *358*, 1427–1430.
- [254] K. Ding, D. A. Cullen, L. Zhang, Z. Cao, A. D. Roy, I. N. Ivanov, D. Cao, *Science* **2018**, *362*, 560–564.
- [255] N. Norouzi, M. K. Das, A. J. Richard, A. A. Ibrahim, H. M. El-Kaderi, M. S. El-Shall, *Nanoscale* **2020**, *12*, 19191–19202.
- [256] N. Lopez, J. K. Nørskov, T. V. W. Janssens, A. Carlsson, A. Puig-Molina, B. S. Clausen, J.-D. Grunwaldt, *Journal of Catalysis* **2004**, *225*, 86–94.
- [257] C. T. Campbell, *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 1712–1719.
- [258] E. Wahlström, N. Lopez, R. Schaub, P. Thostrup, A. Rønnau, C. Africh, E. Lægsgaard, J. K. Nørskov, F. Besenbacher, *Phys. Rev. Lett.* **2003**, *90*, 026101.
- [259] J. A. Farmer, C. T. Campbell, *Science* **2010**, *329*, 933–936.

- [260] D. Matthey, J. G. Wang, S. Wendt, J. Matthiesen, R. Schaub, E. Lægsgaard, B. Hammer, F. Besenbacher, *Science* **2007**, *315*, 1692–1696.
- [261] L. Xu, Q. Jiang, Z. Xiao, X. Li, J. Huo, S. Wang, L. Dai, *Angewandte Chemie* **2016**, *128*, 5363–5367.
- [262] G. Ou, Y. Xu, B. Wen, R. Lin, B. Ge, Y. Tang, Y. Liang, C. Yang, K. Huang, D. Zu, R. Yu, W. Chen, J. Li, H. Wu, L.-M. Liu, Y. Li, *Nat Commun* **2018**, *9*, 1302.
- [263] S. J. Tauster, *Accounts of Chemical Research* **1987**, *20*, 6.
- [264] S. J. Tauster, S. C. Fung, R. L. Garten, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 170–175.
- [265] J. (Jimmy) Liu, *ChemCatChem* **2011**, *3*, 934–948.
- [266] X. y. Shi, W. Zhang, C. Zhang, W. t. Zheng, H. Chen, J. g. Qi, *Journal of Microscopy* **2016**, *262*, 203–215.
- [267] M. G. Willinger, W. Zhang, O. Bondarchuk, S. Shaikhutdinov, H.-J. Freund, R. Schlögl, *Angewandte Chemie International Edition* **2014**, *53*, 5998–6001.
- [268] S. Zhang, P. N. Plessow, J. J. Willis, S. Dai, M. Xu, G. W. Graham, M. Cargnello, F. Abild-Pedersen, X. Pan, *Nano Lett.* **2016**, *16*, 4528–4534.
- [269] X. Lin, B. Yang, H.-M. Benia, P. Myrach, M. Yulikov, A. Aumer, M. A. Brown, M. Sterrer, O. Bondarchuk, E. Kieseritzky, J. Rocker, T. Risse, H.-J. Gao, N. Nilius, H.-J. Freund, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7745–7749.
- [270] B. Yoon, H. Häkkinen, U. Landman, A. S. Wörz, J.-M. Antonietti, S. Abbet, K. Judai, U. Heiz, *Science* **2005**, *307*, 403–407.
- [271] F. R. Lucci, J. Liu, M. D. Marcinkowski, M. Yang, L. F. Allard, M. Flytzani-Stephanopoulos, E. C. H. Sykes, *Nat Commun* **2015**, *6*, 8550.
- [272] M. A. Vannice, B. Sen, *Journal of Catalysis* **1989**, *115*, 65–78.
- [273] A. J. Plomp, D. M. P. van Asten, A. M. J. van der Eerden, P. Mäki-Arvela, D. Yu. Murzin, K. P. de Jong, J. H. Bitter, *Journal of Catalysis* **2009**, *263*, 146–154.
- [274] T. Deng, H. Liu, *Green Chemistry* **2013**, *15*, 116–124.
- [275] H. Rong, Z. Niu, Y. Zhao, H. Cheng, Z. Li, L. Ma, J. Li, S. Wei, Y. Li, *Chemistry – A European Journal* **2015**, *21*, 12034–12041.
- [276] W. C. Conner, J. L. Falconer, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 759–788.
- [277] S. D. Lin, M. A. Vannice, *Journal of Catalysis* **1993**, *143*, 539–553.
- [278] K.-D. Jung, A. T. Bell, *Journal of Catalysis* **2000**, *193*, 207–223.
- [279] S. Bonanni, K. Ait-Mansour, W. Harbich, H. Brune, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3445–3450.
- [280] R. Bliem, J. van der Hoeven, A. Zavodny, O. Gamba, J. Pavelec, P. E. de Jongh, M. Schmid, U. Diebold, G. S. Parkinson, *Angewandte Chemie* **2015**, *127*, 14205–14208.
- [281] T. Maschmeyer, F. Rey, G. Sankar, J. M. Thomas, *Nature* **1995**, *378*, 159–162.
- [282] X. Cui, W. Li, P. Ryabchuk, K. Junge, M. Beller, *Nat Catal* **2018**, *1*, 385–397.

- [283] Z. Li, D. Wang, Y. Wu, Y. Li, *National Science Review* **2018**, *5*, 673–689.
- [284] C. Ye, N. Zhang, D. Wang, Y. Li, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 7687–7697.
- [285] Y. Berro, S. Gueddida, Y. Bouizi, C. Bellouard, E.-E. Bendeif, A. Gansmuller, A. Celzard, V. Fierro, D. Ihiawakrim, O. Ersen, M. Kassir, F. El Haj Hassan, S. Lebegue, M. Badawi, N. Canilho, A. Pasc, *Journal of Colloid and Interface Science* **2020**, *573*, 193–203.
- [286] Z. Zhang, Y. Zhu, H. Asakura, B. Zhang, J. Zhang, M. Zhou, Y. Han, T. Tanaka, A. Wang, T. Zhang, N. Yan, *Nat Commun* **2017**, *8*, 16100.
- [287] Z. Li, M. Zhang, L. Zhang, X. Dong, L. Leng, J. H. Horton, J. Wang, *Nano Res.* **2022**, *15*, 1338–1346.
- [288] J. Wan, W. Chen, C. Jia, L. Zheng, J. Dong, X. Zheng, Y. Wang, W. Yan, C. Chen, Q. Peng, D. Wang, Y. Li, *Advanced Materials* **2018**, *30*, 1705369.
- [289] Y. Liu, Z. Li, Q. Yu, Y. Chen, Z. Chai, G. Zhao, S. Liu, W.-C. Cheong, Y. Pan, Q. Zhang, L. Gu, L. Zheng, Y. Wang, Y. Lu, D. Wang, C. Chen, Q. Peng, Y. Liu, L. Liu, J. Chen, Y. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 9305–9311.
- [290] Y. Liu, X. Wu, Z. Li, J. Zhang, S.-X. Liu, S. Liu, L. Gu, L. R. Zheng, J. Li, D. Wang, Y. Li, *Nat Commun* **2021**, *12*, 4205.
- [291] W. Zhao, G. Li, Z. Tang, *Nano Today* **2019**, *27*, 178–197.
- [292] Y.-S. Wei, M. Zhang, R. Zou, Q. Xu, *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 12089–12174.
- [293] L. Liu, D. N. Zakharov, R. Arenal, P. Concepcion, E. A. Stach, A. Corma, *Nat Commun* **2018**, *9*, 574.
- [294] L. Liu, A. Corma, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 4981–5079.
- [295] S. Abbet, A. Sanchez, U. Heiz, W.-D. Schneider, *Journal of Catalysis* **2001**, *198*, 122–127.
- [296] S. Abbet, U. Heiz, H. Häkkinen, U. Landman, *Phys. Rev. Lett.* **2001**, *86*, 5950–5953.
- [297] J. Laskin, G. E. Johnson, V. Prabhakaran, *J. Phys. Chem. C* **2016**, *120*, 23305–23322.
- [298] G. N. Parsons, S. M. George, M. Knez, *MRS Bulletin* **2011**, *36*, 865–871.
- [299] X. Zhang, I. Belharouak, L. Li, Y. Lei, J. W. Elam, A. Nie, X. Chen, R. S. Yassar, R. L. Axelbaum, *Advanced Energy Materials* **2013**, *3*, 1299–1307.
- [300] P. C. Stair, *Top Catal* **2012**, *55*, 93–98.
- [301] H. Wang, J. Lu, *Wuli Huaxue Xuebao/Acta Physico - Chimica Sinica* **2018**, *34*, 1321–1333.
- [302] B. Qiao, A. Wang, X. Yang, L. F. Allard, Z. Jiang, Y. Cui, J. Liu, J. Li, T. Zhang, *Nature Chem* **2011**, *3*, 634–641.
- [303] B. Qiao, J.-X. Liang, A. Wang, C.-Q. Xu, J. Li, T. Zhang, J. J. Liu, *Nano Res.* **2015**, *8*, 2913–2924.
- [304] X. Zhang, H. Shi, B.-Q. Xu, *Angewandte Chemie* **2005**, *117*, 7294–7297.
- [305] Z. Li, B. Li, Y. Hu, X. Liao, H. Yu, C. Yu, *Small Structures* **2022**, *3*, 2200041.

- [306] J. Zhang, X. Wu, W.-C. Cheong, W. Chen, R. Lin, J. Li, L. Zheng, W. Yan, L. Gu, C. Chen, Q. Peng, D. Wang, Y. Li, *Nat Commun* **2018**, *9*, 1002.
- [307] P. Liu, Y. Zhao, R. Qin, S. Mo, G. Chen, L. Gu, D. M. Chevrier, P. Zhang, Q. Guo, D. Zang, B. Wu, G. Fu, N. Zheng, *Science* **2016**, *352*, 797–800.
- [308] H. Wei, K. Huang, D. Wang, R. Zhang, B. Ge, J. Ma, B. Wen, S. Zhang, Q. Li, M. Lei, C. Zhang, J. Irawan, L.-M. Liu, H. Wu, *Nat Commun* **2017**, *8*, 1490.
- [309] H. Xiong, S. Lin, J. Goetze, P. Pletcher, H. Guo, L. Kovarik, K. Artyushkova, B. M. Weckhuysen, A. K. Datye, *Angewandte Chemie* **2017**, *129*, 9114–9119.
- [310] J. Jones, H. Xiong, A. T. DeLaRiva, E. J. Peterson, H. Pham, S. R. Challa, G. Qi, S. Oh, M. H. Wiebenga, X. I. Pereira Hernández, Y. Wang, A. K. Datye, *Science* **2016**, *353*, 150–154.
- [311] R. Lang, W. Xi, J.-C. Liu, Y.-T. Cui, T. Li, A. F. Lee, F. Chen, Y. Chen, L. Li, L. Li, J. Lin, S. Miao, X. Liu, A.-Q. Wang, X. Wang, J. Luo, B. Qiao, J. Li, T. Zhang, *Nat Commun* **2019**, *10*, 234.
- [312] V. B. Cashin, D. S. Eldridge, A. Yu, D. Zhao, *Environ. Sci.: Water Res. Technol.* **2018**, *4*, 110–128.
- [313] H. Ghaedi, M. Zhao, *Energy Fuels* **2022**, *36*, 2424–2446.
- [314] S.-H. Wu, C.-Y. Mou, H.-P. Lin, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 3862–3875.
- [315] F. Akhter, A. A. Rao, M. N. Abbasi, S. A. Wahocho, M. A. Mallah, H. Anees-ur-Rehman, Z. A. Chandio, *Silicon* **2022**, DOI 10.1007/s12633-021-01611-5.
- [316] U. Ciesla, F. Schüth, *Microporous and Mesoporous Materials* **1999**, *27*, 131–149.
- [317] H.-P. Lin, C.-Y. Mou, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 927–935.
- [318] J. Y. Ying, C. P. Mehnert, M. S. Wong, *Angewandte Chemie International Edition* **1999**, *38*, 56–77.
- [319] B. P. Bastakoti, Y. Li, T. Kimura, Y. Yamauchi, *Small* **2015**, *11*, 1992–2002.
- [320] Y. Deng, J. Wei, Z. Sun, D. Zhao, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4054–4070.
- [321] J. S. Beck, J. C. Vartuli, W. J. Roth, M. E. Leonowicz, C. T. Kresge, K. D. Schmitt, C. T. W. Chu, D. H. Olson, E. W. Sheppard, S. B. McCullen, J. B. Higgins, J. L. Schlenker, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10834–10843.
- [322] C. T. Kresge, M. E. Leonowicz, W. J. Roth, J. C. Vartuli, J. S. Beck, *Nature* **1992**, *359*, 710–712.
- [323] C. T. Kresge, W. J. Roth, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 3663.
- [324] D. Zhao, J. Feng, Q. Huo, N. Melosh, G. H. Fredrickson, B. F. Chmelka, G. D. Stucky, *Science* **1998**, *279*, 548–552.
- [325] S. K. Parida, S. Dash, S. Patel, B. K. Mishra, *Advances in Colloid and Interface Science* **2006**, *121*, 77–110.
- [326] F. Babonneau, N. Baccile, G. Laurent, J. Maquet, T. Azaïs, C. Gervais, C. Bonhomme, *Comptes Rendus Chimie* **2010**, *13*, 58–68.

- [327] G. Engelhardt, D. Michel, **1987**.
- [328] F. Hoffmann, M. Cornelius, J. Morell, M. Fröba, *Angewandte Chemie International Edition* **2006**, *45*, 3216–3251.
- [329] S. Inagaki, S. Guan, Y. Fukushima, T. Ohsuna, O. Terasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9611–9614.
- [330] T. Asefa, M. J. MacLachlan, N. Coombs, G. A. Ozin, *Nature* **1999**, *402*, 867–871.
- [331] B. J. Melde, B. T. Holland, C. F. Blanford, A. Stein, *Chem. Mater.* **1999**, *11*, 3302–3308.
- [332] K. K. Sharma, T. Asefa, *Angewandte Chemie International Edition* **2007**, *46*, 2879–2882.
- [333] K. K. Sharma, R. P. Buckley, T. Asefa, *Langmuir* **2008**, *24*, 14306–14320.
- [334] K. K. Sharma, A. V. Biradar, S. Das, T. Asefa, *European Journal of Inorganic Chemistry* **2011**, *2011*, 3174–3182.
- [335] H. Salmio, D. Brühwiler, *J. Phys. Chem. C* **2007**, *111*, 923–929.
- [336] J. C. Hicks, R. Dabestani, A. C. Buchanan, C. W. Jones, *Inorganica Chimica Acta* **2008**, *361*, 3024–3032.
- [337] C. Copéret, M. Chabanas, R. Petroff Saint-Arroman, J.-M. Basset, *Angewandte Chemie International Edition* **2003**, *42*, 156–181.
- [338] D. Gajan, C. Copéret, *New J. Chem.* **2011**, *35*, 2403–2408.
- [339] C. Copéret, J.-M. Basset, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2007**, *349*, 78–92.
- [340] G. Wulff, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1–28.
- [341] J. J. BelBruno, *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 94–119.
- [342] Guenter. Wulff, Barbara. Heide, Georg. Helfmeier, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1089–1091.
- [343] G. Wulff, B. Heide, G. Helfmeier, *Reactive Polymers, Ion Exchangers, Sorbents* **1987**, *6*, 299–310.
- [344] E. L. Margelefsky, R. K. Zeidan, M. E. Davis, *Chemical Society Reviews* **2008**, *37*, 1118–1126.
- [345] A. Katz, M. E. Davis, *Nature* **2000**, *403*, 286–289.
- [346] T. J. Terry, G. Dubois, A. Murphy, T. D. P. Stack, *Angewandte Chemie International Edition* **2007**, *46*, 945–947.
- [347] M. W. McKittrick, C. W. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3052–3053.
- [348] A. Badiei, L. Bonneviot, N. Crowther, G. Mohammadi Ziarani, *Journal of Organometallic Chemistry* **2006**, *691*, 5911–5919.
- [349] D. Elhamifar, P. Mofatehnia, M. Faal, *Journal of Colloid and Interface Science* **2017**, *504*, 268–275.
- [350] M. Nikoorazm, A. Ghorbani-Choghamarani, A. Panahi, B. Tahmasbi, N. Noori, *J IRAN CHEM SOC* **2018**, *15*, 181–189.

- [351] M. Nikoorazm, A. Jabbari, *J Porous Mater* **2017**, *24*, 477–486.
- [352] Y. Xie, W. Yuan, Y. Huang, C. Wu, H. Wang, Y. Xia, X. Liu, *Chinese Chemical Letters* **2019**, *30*, 359–362.
- [353] N. B. Carvalho, B. T. Vidal, A. S. Barbosa, M. M. Pereira, S. Mattedi, L. D. S. Freitas, Á. S. Lima, C. M. F. Soares, *International Journal of Molecular Sciences* **2018**, *19*, 1829.
- [354] C. C. S. Fortes, A. L. Daniel-da-Silva, A. M. R. B. Xavier, A. P. M. Tavares, *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification* **2017**, *117*, 1–8.
- [355] Z. Ali, L. Tian, B. Zhang, N. Ali, M. Khan, Q. Zhang, *New J. Chem.* **2017**, *41*, 8222–8231.
- [356] H. Olivier-Bourbigou, L. Magna, D. Morvan, *Applied Catalysis A: General* **2010**, *373*, 1–56.
- [357] R. Ghorbani-Vaghei, V. Izadkhah, J. Mahmoodi, *Res Chem Intermed* **2017**, *43*, 2299–2314.
- [358] A. Nuri, Y. Mansoori, A. Bezaatpour, A. Shchukarev, J.-P. Mikkola, *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 1820–1829.
- [359] T. Begum, M. Mondal, M. P. Borpuzari, R. Kar, G. Kalita, P. K. Gogoi, U. Bora, *Dalton Trans.* **2017**, *46*, 539–546.
- [360] Z. Cao, A. Scalabre, S. Nlate, S. Buffière, R. Oda, E. Pouget, B. Bibal, *Chemistry – A European Journal* **2021**, *27*, 427–433.
- [361] M. Genelot, N. Villandier, A. Bendjeriou, P. Jaithong, L. Djakovitch, V. Dufaud, *Catalysis Science & Technology* **2012**, *2*, 1886–1893.
- [362] A. Leyva, H. García, A. Corma, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7097–7111.
- [363] K. Nayan Sharma, N. Satrawala, R. Kumar Joshi, *European Journal of Inorganic Chemistry* **2018**, *2018*, 1743–1751.
- [364] **N.d.**
- [365] F. Schweyer-Tihay, P. Braunstein, C. Estournès, J. L. Guille, B. Lebeau, J.-L. Paillaud, M. Richard-Plouet, J. Rosé, *Chem. Mater.* **2003**, *15*, 57–62.
- [366] R. Sayah, K. Glegoła, E. Framery, V. Dufaud, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 373–381.
- [367] J. A. Cabeza, M. Damonte, P. García-Álvarez, A. R. Kennedy, E. Pérez-Carreño, *Organometallics* **2011**, *30*, 826–833.
- [368] J. A. Cabeza, P. García-Álvarez, *Chemical Society Reviews* **2011**, *40*, 5389.
- [369] D. Blazina, J. P. Dunne, S. Aiken, S. B. Duckett, C. Elkington, J. E. McGrady, R. Poli, S. J. Walton, M. Sabieh Anwar, J. A. Jones, H. A. Carteret, *Dalton Transactions* **2006**, *0*, 2072–2080.
- [370] N. A. Owston, A. J. Parker, J. M. J. Williams, *Chem. Commun.* **2008**, 624–625.
- [371] J. P. Mathew, M. Srinivasan, *European Polymer Journal* **1995**, *31*, 835–839.
- [372] Á. Molnár, *Palladium-Catalyzed Coupling Reactions: Practical Aspects and Future Developments*, John Wiley & Sons, **2013**.

- [373] S.-I. Murahashi, *Ruthenium in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, **2006**.
- [374] V. S. Shende, V. B. Saptal, B. M. Bhanage, *Chem. Rec.* **2019**, *19*, 2022–2043.
- [375] M. Pagliaro, V. Pandarus, R. Ciriminna, F. Béland, P. Demma Carà, *ChemCatChem* **2012**, *4*, 432–445.
- [376] G. Ertl, *Angewandte Chemie International Edition* **2008**, *47*, 3524–3535.
- [377] H. Jahangiri, J. Bennett, P. Mahjoubi, K. Wilson, S. Gu, *Catalysis Science & Technology* **2014**, *4*, 2210–2229.
- [378] B. Rungtaweeworanit, K. Chaipojjana, A. Junkaew, S. Thongratkaew, S. Impeng, K. Faungnawakij, *ChemSusChem* **2022**, *15*, e202102653.
- [379] A. D. K. Deshan, L. Atanda, L. Moghaddam, D. W. Rackemann, J. Beltramini, W. O. S. Doherty, *Frontiers in Chemistry* **2020**, *8*.
- [380] J. Forstner, G. Unkelbach, E. Pindel, R. Schweppe, *Chemie Ingenieur Technik* **2012**, *84*, 503–508.
- [381] I. Agirrezabal-Telleria, I. Gandarias, P. L. Arias, *Catalysis Today* **2014**, *234*, 42–58.
- [382] T. Zhang, W. Li, S. An, F. Huang, X. Li, J. Liu, G. Pei, Q. Liu, *Bioresource Technology* **2018**, *264*, 261–267.
- [383] J. Cui, J. Tan, X. Cui, Y. Zhu, T. Deng, G. Ding, Y. Li, *ChemSusChem* **2016**, *9*, 1259–1262.
- [384] C. M. Friend, B. Xu, *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 517–521.
- [385] A. S. Kashin, V. P. Ananikov, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11117–11125.
- [386] A. J. Reay, I. J. S. Fairlamb, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 16289–16307.
- [387] D. Astruc, F. Lu, J. R. Aranzaes, *Angewandte Chemie International Edition* **2005**, *44*, 7852–7872.
- [388] S. Schauer mann, N. Nilius, S. Shaikhutdinov, H.-J. Freund, *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 1673–1681.
- [389] S. J. M. Thomas, *ChemCatChem* **2010**, *2*, 127–132.
- [390] V. P. Ananikov, I. P. Beletskaya, *Organometallics* **2012**, *31*, 1595–1604.
- [391] Z. Luo, A. W. Castleman, S. N. Khanna, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 14456–14492.
- [392] E. E. Zvereva, S. A. Katsyuba, P. J. Dyson, A. V. Aleksandrov, *J. Phys. Chem. C* **2016**, *120*, 4596–4604.
- [393] R. H. Crabtree, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1536–1554.
- [394] J. A. Widegren, M. A. Bennett, R. G. Finke, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10301–10310.
- [395] G. M. Whitesides, Marifaith. Hackett, R. L. Brainard, J. P. P. M. Lavalleye, A. F. Sowinski, A. N. Izumi, S. S. Moore, D. W. Brown, E. M. Staudt, *Organometallics* **1985**, *4*, 1819–1830.
- [396] I. W. Davies, L. Matty, D. L. Hughes, P. J. Reider, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10139–10140.

- [397] J. E. Mondloch, X. Yan, R. G. Finke, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6389–6396.
- [398] M. A. Watzky, R. G. Finke, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10382–10400.
- [399] S. J. Broadwater, D. T. McQuade, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2131–2134.
- [400] A. N. Kashin, O. G. Ganina, A. V. Cheprakov, I. P. Beletskaya, *ChemCatChem* **2015**, *7*, 2113–2121.
- [401] A. S. Sigeev, A. S. Peregudov, A. V. Cheprakov, I. P. Beletskaya, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2015**, *357*, 417–429.
- [402] F. Carson, V. Pascanu, A. Bermejo Gómez, Y. Zhang, A. E. Platero-Prats, X. Zou, B. Martín-Matute, *Chemistry – A European Journal* **2015**, *21*, 10896–10902.
- [403] F. Zhao, B. M. Bhanage, M. Shirai, M. Arai, *Chemistry – A European Journal* **2000**, *6*, 843–848.
- [404] L. Nassar-Hardy, C. Deraedt, E. Fouquet, F.-X. Felpin, *European Journal of Organic Chemistry* **2011**, *2011*, 4616–4622.
- [405] B. D. Briggs, N. M. Bedford, S. Seifert, H. Koerner, H. Ramezani-Dakhel, H. Heinz, R. R. Naik, A. I. Frenkel, M. R. Knecht, *Chemical Science* **2015**, *6*, 6413–6419.
- [406] R. K. Arvela, N. E. Leadbeater, M. S. Sangi, V. A. Williams, P. Granados, R. D. Singer, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 161–168.
- [407] C. Deraedt, D. Astruc, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 494–503.
- [408] F. Saleem, G. K. Rao, P. Singh, A. K. Singh, *Organometallics* **2013**, *32*, 387–395.
- [409] S. Kumar, G. K. Rao, A. Kumar, M. P. Singh, F. Saleem, A. K. Singh, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 20081–20089.
- [410] G. K. Rao, A. Kumar, S. Kumar, U. B. Dupare, A. K. Singh, *Organometallics* **2013**, *32*, 2452–2458.
- [411] G. K. Rao, A. Kumar, M. P. Singh, A. K. Singh, *Journal of Organometallic Chemistry* **2014**, *749*, 1–6.
- [412] F. Saleem, G. K. Rao, A. Kumar, S. Kumar, M. P. Singh, A. K. Singh, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 56102–56111.
- [413] S. Kumar, G. K. Rao, A. Kumar, M. P. Singh, A. K. Singh, *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 16939–16948.
- [414] K. N. Sharma, H. Joshi, A. K. Sharma, O. Prakash, A. K. Singh, *Organometallics* **2013**, *32*, 2443–2451.
- [415] A. Leyva-Pérez, J. Oliver-Meseguer, P. Rubio-Marqués, A. Corma, *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, *52*, 11554–11559.
- [416] C. G. Baumann, S. De Ornellas, J. P. Reeds, T. E. Storr, T. J. Williams, I. J. S. Fairlamb, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 6174–6187.
- [417] M. Nikoorazm, N. Noori, B. Tahmasbi, S. Faryadi, *Transit Met Chem* **2017**, *42*, 469–481.
- [418] M. B. Ibrahim, R. Suleiman, M. Fettouhi, B. El Ali, *Transit Met Chem* **2017**, *42*, 1–8.

- [419] S. Ghasemi, S. Karim, *Colloid Polym Sci* **2018**, *296*, 1323–1332.
- [420] S. F. Motevalizadeh, M. Alipour, F. Ashori, A. Samzadeh-Kermani, H. Hamadi, M. R. Ganjali, H. Aghahosseini, A. Ramazani, M. Khoobi, E. Gholibegloo, *Applied Organometallic Chemistry* **2018**, *32*, e4123.
- [421] C. Gnad, A. Abram, A. Urstöger, F. Weigl, M. Schuster, K. Köhler, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 6030–6041.
- [422] C. Mella, C. C. Torres, G. Pecchi, C. H. Campos, *Materials* **2019**, *12*, 2612.
- [423] M. M. Khodaei, M. Dehghan, *Applied Organometallic Chemistry* **2019**, *33*, e4618.
- [424] D. Khalili, A. R. Banazadeh, E. Etemadi-Davan, *Catal Lett* **2017**, *147*, 2674–2687.
- [425] N. Vucetic, P. Virtanen, A. Nuri, I. Mattsson, A. Aho, J.-P. Mikkola, T. Salmi, *Journal of Catalysis* **2019**, *371*, 35–46.
- [426] Q. Zhang, X. Zhao, H.-X. Wei, J.-H. Li, J. Luo, *Applied Organometallic Chemistry* **2017**, *31*, e3608.
- [427] S. Pradhan, K. Mishra, Y. R. Lee, *Chemistry – A European Journal* **2019**, *25*, 10886–10894.
- [428] A. Pontes da Costa, D. R. Nunes, M. Tharaud, J. Oble, G. Poli, J. Rieger, *ChemCatChem* **2017**, *9*, 2167–2175.
- [429] E. Doustkhah, S. Rostamnia, H. G. Hossieni, R. Luque, *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 329–334.
- [430] F. Rajabi, F. Fayyaza, R. Bandyopadhyay, F. Ivars-Barcelo, A. R. Puente-Santiago, R. Luque, *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 6102–6106.
- [431] N. Norouzi, M. K. Das, A. J. Richard, A. A. Ibrahim, H. M. El-Kaderi, M. S. El-Shall, *Nanoscale* **2020**, *12*, 19191–19202.
- [432] N. Oger, F.-X. Felpin, *ChemCatChem* **2016**, *8*, 1998–2009.
- [433] F. Heidari, M. Hekmati, H. Veisi, *Journal of Colloid and Interface Science* **2017**, *501*, 175–184.
- [434] C. Hardouin, S. Baillard, F. Barière, C. Copin, A. Craquelin, S. Janvier, S. Lemaitre, S. Le Roux, O. Russo, S. Samson, *Org. Process Res. Dev.* **2020**, *24*, 652–669.
- [435] M. P. Lati, M. I. Naeem, M. Alinia-Asli, F. Shirini, M. A. Rezvani, B. Åkermark, E. V. Johnston, O. Verho, *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 7970–7975.
- [436] Z.-W. Kang, Z.-C. Gao, S.-F. Lv, F.-B. Zhang, J.-X. Jiang, *Silicon* **2019**, *11*, 287–292.
- [437] S. Shabbir, S. Lee, M. Lim, H. Lee, H. Ko, Y. Lee, H. Rhee, *Journal of Organometallic Chemistry* **2017**, *846*, 296–304.
- [438] M. Khanmoradi, M. Nikoorazm, A. Ghorbani-Choghamarani, *Catal Lett* **2017**, *147*, 1114–1126.
- [439] T. Das, H. Uyama, M. Nandi, *New J. Chem.* **2018**, *42*, 6416–6426.

- [440] P. P. Mpungose, Z. P. Vundla, G. E. M. Maguire, H. B. Friedrich, *Molecules* **2018**, *23*, 1676.
- [441] N. A. Bumagin, S. K. Petkevich, A. V. Kletskov, R. S. Alekseyev, V. I. Potkin, *Chem Heterocycl Comp* **2019**, *55*, 508–516.
- [442] J. C. S. Terra, A. Moores, F. C. C. Moura, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2019**, *7*, 8696–8705.
- [443] F. Nador, M. A. Volpe, F. Alonso, A. Feldhoff, A. Kirschning, G. Radivoy, *Applied Catalysis A: General* **2013**, *455*, 39–45.
- [444] A. R. Hajipour, S. M. Hosseini, F. Mohammadsaleh, *New J. Chem.* **2016**, *40*, 6939–6945.
- [445] L. van Gelderen, G. Rothenberg, V. Roberto Calderone, K. Wilson, N. Raveendran Shiju, *Applied Organometallic Chemistry* **2013**, *27*, 23–27.
- [446] H. Li, M. Yang, X. Zhang, L. Yan, J. Li, Y. Qi, *New J. Chem.* **2013**, *37*, 1343–1349.
- [447] H. Aghahosseini, S. J. Tabatabaei Rezaei, M. Tadayyon, A. Ramazani, V. Amani, R. Ahmadi, D. Abdolahnjadian, *European Journal of Inorganic Chemistry* **2018**, *2018*, 2589–2598.
- [448] A. Corma, E. Gutiérrez-Puebla, M. Iglesias, A. Monge, S. Pérez-Ferreras, F. Sánchez, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2006**, *348*, 1899–1907.
- [449] J. M. Richardson, C. W. Jones, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2009**, *297*, 125–134.
- [450] A. R. Hajipour, G. Azizi, *Green Chem.* **2013**, *15*, 1030–1034.
- [451] M. Kazemnejadi, S. A. A. G, Z. Rezazadeh, M. A. Nasser, A. Allahresani, M. Esmaeilpour, *Green Chem.* **2019**, *21*, 1718–1734.
- [452] A. Chołuj, W. Nogaś, M. Patrzalek, P. Krzesiński, M. J. Chmielewski, A. Kajetanowicz, K. Grela, *Catalysts* **2020**, *10*, 438.
- [453] B. Barati, M. Moghadam, A. Rahmati, V. Mirkhani, S. Tangestaninejad, I. Mohammadpoor-Baltork, *Journal of Organometallic Chemistry* **2013**, *724*, 32–39.
- [454] J. Bühler, J. Zurflüh, S. Siol, O. Blacque, L. Sévery, S. David Tilley, *Catalysis Science & Technology* **2022**, *12*, 1512–1519.
- [455] S. Park, M. Kim, D. H. Koo, S. Chang, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2004**, *346*, 1638–1640.
- [456] M. S. McClure, F. Roschangar, S. J. Hodson, A. Millar, M. H. Osterhout, *Synthesis* **2001**, *2001*, 1681–1685.
- [457] S. H. Doan, K. D. Nguyen, P. T. Huynh, T. T. Nguyen, N. T. S. Phan, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2016**, *423*, 433–440.
- [458] S. Gisbertz, S. Reischauer, B. Pieber, *Nat Catal* **2020**, *3*, 611–620.
- [459] I. N. Houpis, D. Shields, U. Nettekoven, A. Schnyder, E. Bappert, K. Weerts, M. Canters, W. Vermuelen, *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 598–606.

- [460] B. E. Sleebs, W. J. A. Kersten, S. Kulasegaram, G. Nikolakopoulos, E. Hatzis, R. M. Moss, J. P. Parisot, H. Yang, P. E. Czabotar, W. D. Fairlie, E. F. Lee, J. M. Adams, L. Chen, M. F. van Delft, K. N. Lowes, A. Wei, D. C. S. Huang, P. M. Colman, I. P. Street, J. B. Baell, K. Watson, G. Lessene, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 5514–5540.
- [461] T. Rogge, N. Kaplaneris, N. Chatani, J. Kim, S. Chang, B. Punji, L. L. Schafer, D. G. Musaev, J. Wencel-Delord, C. A. Roberts, R. Sarpong, Z. E. Wilson, M. A. Brimble, M. J. Johansson, L. Ackermann, *Nat Rev Methods Primers* **2021**, *1*, 43.
- [462] R. Horn, R. Schlögl, *Catal Lett* **2015**, *145*, 23–39.
- [463] M. Ravi, M. Ranocchiaro, J. A. van Bokhoven, *Angewandte Chemie International Edition* **2017**, *56*, 16464–16483.
- [464] A. A. Latimer, A. R. Kulkarni, H. Aljama, J. H. Montoya, J. S. Yoo, C. Tsai, F. Abild-Pedersen, F. Studt, J. K. Nørskov, *Nature Mater* **2017**, *16*, 225–229.
- [465] T. Zhang, *Chemical Science* **2021**, *12*, 12529–12545.
- [466] S. Daliran, A. R. Oveisi, Y. Peng, A. López-Magano, M. Khajeh, R. Mas-Ballesté, J. Alemán, R. Luque, H. Garcia, *Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51*, 7810–7882.
- [467] E. Hwang, S. Mi Lee, S. Bak, H. Min Hwang, H. Kim, H. Lee, *Tetrahedron Letters* **2018**, *59*, 3969–3973.
- [468] A. Dhakshinamoorthy, A. M. Asiri, H. Garcia, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 1081–1102.
- [469] S. Santoro, S. I. Kozhushkov, L. Ackermann, L. Vaccaro, *Green Chemistry* **2016**, *18*, 3471–3493.
- [470] I. J. S. Fairlamb, N. W. J. Scott, in *Nanoparticles in Catalysis* (Ed.: S. Kobayashi), Springer International Publishing, Cham, **2020**, pp. 171–205.
- [471] P. K. Baroliya, J. Chopra, T. Pal, S. Maiti, S. A. Al-Thabaiti, M. Mokhtar, D. Maiti, *ChemCatChem* **2021**, *13*, 4655–4678.
- [472] F. Valentini, O. Piermatti, L. Vaccaro, *Molecules* **2021**, *26*, 4106.
- [473] R. V. Ottenbacher, E. P. Talsi, K. P. Bryliakov, *Applied Organometallic Chemistry* **2020**, *34*, e5900.
- [474] Y. Wang, A. Liu, D. Ma, S. Li, C. Lu, T. Li, C. Chen, *Catalysts* **2018**, *8*, 355.
- [475] K. Wada, S. Hosokawa, M. Inoue, *Catal Surv Asia* **2011**, *15*, 1–11.
- [476] M. Aksoy, H. Kilic, B. Nişancı, Ö. Metin, *Inorg. Chem. Front.* **2021**, *8*, 499–545.
- [477] L. Djakovitch, F.-X. Felpin, *ChemCatChem* **2014**, *6*, 2175–2187.
- [478] N. Martín, F. G. Cirujano, *ChemCatChem* **2021**, *13*, 2751–2765.
- [479] F. Chen, X. Jiang, L. Zhang, R. Lang, B. Qiao, *Chinese Journal of Catalysis* **2018**, *39*, 893–898.
- [480] T. V. Saranya, P. R. Sruthi, N. Ayana, S. Anas, *ChemistrySelect* **2021**, *6*, 2615–2620.
- [481] H. Cheng, C. Zang, F. Bian, Y. Jiang, L. Yang, F. Dong, H. Jiang, *Catal. Sci. Technol.* **2021**, *11*, 5543–5552.

- [482] F. Ferlin, I. Anastasiou, N. Salameh, T. Miyakoshi, O. Baudoin, L. Vaccaro, *ChemSusChem* **2022**, *15*, e202102736.
- [483] A. Punzi, N. Zappimbulso, G. M. Farinola, *European Journal of Organic Chemistry* **2020**, *2020*, 3229–3234.
- [484] N. Salameh, I. Anastasiou, F. Ferlin, F. Minio, S. Chen, S. Santoro, P. Liu, Y. Gu, L. Vaccaro, *Molecular Catalysis* **2022**, *522*, 112211.
- [485] N. Van Velthoven, Y. Wang, H. Van Hees, M. Henrion, A. L. Bugaev, G. Gracy, K. Amro, A. V. Soldatov, J. G. Alauzun, P. H. Mutin, D. E. De Vos, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2020**, *12*, 47457–47466.
- [486] M. Shariatipour, A. Salamatmanesh, M. Jadidi Nejad, A. Heydari, *Catalysis Communications* **2020**, *135*, 105890.
- [487] F. Huang, F. Wang, Q. Hu, L. Tang, D. Xu, Y. Fang, W. Zhang, *Applied Organometallic Chemistry* **2021**, *35*, e6236.
- [488] F. Wang, F. Huang, Y. Yu, S. Zhou, Z. Wang, W. Zhang, *Catalysis Communications* **2021**, *153*, 106296.
- [489] S. Kumar, S. Kumari, S. Singh, P. J. Boruah, A. K. Paul, P. Roy, H. Joshi, *ACS Appl. Nano Mater.* **2022**, *5*, 2644–2654.
- [490] D. Sharma, K. K. Thakur, N. Gupta, *ChemistrySelect* **2021**, *6*, 7111–7117.
- [491] I. Anastasiou, F. Ferlin, O. Viteritti, S. Santoro, L. Vaccaro, *Molecular Catalysis* **2021**, *513*, 111787.
- [492] R. V. Hegde, T.-G. Ong, R. Ambre, A. H. Jadhav, S. A. Patil, R. B. Dateer, *Catal Lett* **2021**, *151*, 1397–1405.
- [493] N. Van Velthoven, M. Henrion, J. Dallenes, A. Krajnc, A. L. Bugaev, P. Liu, S. Bals, A. V. Soldatov, G. Mali, D. E. De Vos, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 5077–5085.
- [494] J. Vercammen, M. Bocus, S. Neale, A. Bugaev, P. Tomkins, J. Hajek, S. Van Minnebruggen, A. Soldatov, A. Krajnc, G. Mali, V. Van Speybroeck, D. E. De Vos, *Nat Catal* **2020**, *3*, 1002–1009.
- [495] K. Ramineni, K. Liu, C. Zhang, X. Chen, G. Hou, P. Gao, R. Balaga, M. R. Marri, P. Yan, X. Guan, Z. Xia, M. J. Janik, Z. C. Zhang, *ACS Catal.* **2021**, *11*, 3455–3465.
- [496] X. Zhao, Y. Cao, L. Duan, R. Yang, Z. Jiang, C. Tian, S. Chen, X. Duan, D. Chen, Y. Wan, *National Science Review* **2021**, *8*, nwaa126.
- [497] S. Dana, P. Dey, S. A. Patil, M. Baidya, *Chemistry – An Asian Journal* **2020**, *15*, 564–567.
- [498] I. Choi, V. Müller, Y. Wang, K. Xue, R. Kuniyil, L. B. Andreas, V. Karius, J. G. Alauzun, L. Ackermann, *Chemistry – A European Journal* **2020**, *26*, 15290–15297.
- [499] A. Paul, D. Chatterjee, S. Banerjee, S. Yadav, *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, *16*, 140–148.
- [500] A. Palazzolo, T. Naret, M. Daniel-Bertrand, D.-A. Buisson, S. Tricard, P. Lesot, Y. Coppel, B. Chaudret, S. Feuillastre, G. Pieters, *Angewandte Chemie* **2020**, *132*, 21065–21070.

- [501] A. Dhakshinamoorthy, C. V. García, P. Concepcion, H. Garcia, *Catalysis Today* **2021**, *366*, 212–217.
- [502] I. Choi, J. Struwe, L. Ackermann, *Photochem Photobiol Sci* **2021**, *20*, 1563–1572.
- [503] I. Choi, V. Müller, G. Lole, R. Köhler, V. Karius, W. Viöl, C. Jooss, L. Ackermann, *Chemistry – A European Journal* **2020**, *26*, 3509–3514.
- [504] Z. Khorsandi, S. F. M. Metkazini, A. Heydari, R. S. Varma, *Molecular Catalysis* **2021**, *516*, 111987.
- [505] J. Jia, X. Bu, X. Yang, *J. Mater. Chem. A* **2022**, *10*, 11514–11523.
- [506] Y. Wang, Z. Zhou, L. Zhao, C. He, W. Sun, C. Duan, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2021**, *13*, 10925–10932.
- [507] I. Choi, Z. Shen, E. Ronge, V. Karius, C. Jooss, L. Ackermann, *Chemistry – A European Journal* **2021**, *27*, 12737–12741.
- [508] Y. Du, F. Yao, M. Cai, *Journal of Chemical Research* **2020**, *44*, 174–180.
- [509] H. Han, X. Zheng, C. Qiao, Z. Xia, Q. Yang, L. Di, Y. Xing, G. Xie, C. Zhou, W. Wang, S. Chen, *ACS Catal.* **2022**, *12*, 10668–10679.
- [510] T. Shi, K. Sun, X.-L. Chen, Z.-X. Zhang, X.-Q. Huang, Y.-Y. Peng, L.-B. Qu, B. Yu, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2020**, *362*, 2143–2149.
- [511] N. Nakamura, Y. Tajima, K. Sakai, *HETEROCYCLES* **1982**, *17*, 235.
- [512] V. Polshettiwar, C. Len, A. Fihri, *Coordination Chemistry Reviews* **2009**, *253*, 2599–2626.
- [513] S. Vásquez-Céspedes, R. C. Betori, M. A. Cismesia, J. K. Kirsch, Q. Yang, *Org. Process Res. Dev.* **2021**, *25*, 740–753.
- [514] L. Djakovitch, V. Dufaud, R. Zaidi, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2006**, *348*, 715–724.
- [515] L. Zhang, P. Li, C. Liu, J. Yang, M. Wang, L. Wang, *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 1979–1988.
- [516] M. Dabiri, S. I. Alavioon, S. K. Movahed, *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 3487–3494.
- [517] N. U. D. Reshi, A. G. Samuelson, *Applied Catalysis A: General* **2020**, *598*, 117561.
- [518] H. Miura, K. Wada, S. Hosokawa, M. Inoue, *ChemCatChem* **2010**, *2*, 1223–1225.
- [519] F. Kakiuchi, S. Sekine, Y. Tanaka, A. Kamatani, M. Sonoda, N. Chatani, S. Murai, *BCSJ* **1995**, *68*, 62–83.
- [520] H. Miura, K. Wada, S. Hosokawa, M. Inoue, *Chemistry – A European Journal* **2010**, *16*, 4186–4189.
- [521] S. Warratz, D. J. Burns, C. Zhu, K. Korvorapun, T. Rogge, J. Scholz, C. Jooss, D. Gelman, L. Ackermann, *Angewandte Chemie International Edition* **2017**, *56*, 1557–1560.
- [522] C. Wiles, P. Watts, *Green Chemistry* **2012**, *14*, 38–54.
- [523] A. R. Bogdan, A. W. Dombrowski, *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 6422–6468.
- [524] Y. M. A. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* **2017**, *65*, 805–821.

- [525] A. Tanimu, S. Jaenicke, K. Alhooshani, *Chemical Engineering Journal* **2017**, *327*, 792–821.
- [526] M. Colella, C. Carlucci, R. Luisi, *Top Curr Chem (Z)* **2018**, *376*, 46.
- [527] D. Cantillo, C. O. Kappe, *ChemCatChem* **2014**, *6*, 3286–3305.
- [528] S. Itsuno, K. Ito, T. Maruyama, N. Kanda, A. Hirao, S. Nakahama, *BCSJ* **1986**, *59*, 3329–3331.
- [529] V. Ragaini, G. Verzella, A. Ghignone, G. Colombo, *Ind. Eng. Chem. Proc. Des. Dev.* **1986**, *25*, 878–885.
- [530] V. Ragaini, G. Saed, *Zeitschrift für Physikalische Chemie* **1980**, *119*, 117–128.
- [531] R. Munirathinam, J. Huskens, W. Verboom, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2015**, *357*, 1093–1123.
- [532] A. Mandoli, in *Catalyst Immobilization* (Eds.: M. Benaglia, A. Puglisi), Wiley, **2020**, pp. 257–306.
- [533] R. Greco, W. Goessler, D. Cantillo, C. O. Kappe, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 1303–1312.
- [534] Z. Walsh, B. Paull, M. Macka, *Analytica Chimica Acta* **2012**, *750*, 28–47.
- [535] A. Sachse, A. Galarneau, B. Coq, F. Fajula, *New J. Chem.* **2011**, *35*, 259.
- [536] E. B. Anderson, M. R. Buchmeiser, *ChemCatChem* **2012**, *4*, 30–44.
- [537] V. Meille, *Applied Catalysis A: General* **2006**, *315*, 1–17.
- [538] E. M. Barreiro, Z. Hao, L. A. Adrio, J. R. van Ommen, K. Hellgardt, K. K. (Mimi) Hii, *Catalysis Today* **2018**, *308*, 64–70.
- [539] C. Pavia, E. Ballerini, L. A. Bivona, F. Giacalone, C. Aprile, L. Vaccaro, M. Gruttadauria, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2013**, *355*, 2007–2018.
- [540] H. Matsumoto, H. Seto, T. Akiyoshi, M. Shibuya, Y. Hoshino, Y. Miura, *ACS Omega* **2017**, *2*, 8796–8802.
- [541] R. Ricciardi, J. Huskens, M. Holtkamp, U. Karst, W. Verboom, *ChemCatChem* **2015**, *7*, 936–942.
- [542] Z. Chen, E. Vorobyeva, S. Mitchell, E. Fako, M. A. Ortuño, N. López, S. M. Collins, P. A. Midgley, S. Richard, G. Vilé, J. Pérez-Ramírez, *Nature Nanotech* **2018**, *13*, 702–707.
- [543] S. Kozuch, J. M. L. Martin, *ACS Catal.* **2012**, *2*, 2787–2794.
- [544] T. Tagata, M. Nishida, A. Nishida, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2010**, *352*, 1662–1666.
- [545] I. Moritanl, Y. Fujiwara, *Tetrahedron Letters* **1967**, *8*, 1119–1122.
- [546] T. Kitamura, Y. Fujiwara, in *From C-H to C-C Bonds: Cross-Dehydrogenative-Coupling*, Royal Society Of Chemistry, **2014**, pp. 33–54.
- [547] M. H. Majeed, P. Shayesteh, P. Tunå, A. R. Persson, R. Gritcenko, L. R. Wallenberg, L. Ye, C. Hultheberg, J. Schnadt, O. F. Wendt, *Chemistry – A European Journal* **2019**, *25*, 13591–13597.

- [548] E. R. M. Habraken, P. Haspeslagh, M. Vliegen, T. Noël, *J Flow Chem* **2015**, *5*, 2–5.
- [549] H. P. L. Gemoets, G. Laudadio, K. Verstraete, V. Hessel, T. Noël, *Angewandte Chemie International Edition* **2017**, *56*, 7161–7165.
- [550] K. Tadele, S. Verma, M. N. Nadagouda, M. A. Gonzalez, R. S. Varma, *Sci Rep* **2017**, *7*, 16311.
- [551] T. Sipőcz, L. Lengyel, G. Sipos, L. Kocsis, G. Dormán, R. V. Jones, F. Darvas, *J Flow Chem* **2016**, *6*, 117–122.
- [552] E. G. Moschetta, S. Negretti, K. M. Chepiga, N. A. Brunelli, Y. Labreche, Y. Feng, F. Rezaei, R. P. Lively, W. J. Koros, H. M. L. Davies, C. W. Jones, *Angewandte Chemie International Edition* **2015**, *54*, 6470–6474.
- [553] C.-J. Yoo, D. Rackl, W. Liu, C. B. Hoyt, B. Pimentel, R. P. Lively, H. M. L. Davies, C. W. Jones, *Angewandte Chemie International Edition* **2018**, *57*, 10923–10927.
- [554] F. Kakiuchi, M. Yamauchi, N. Chatani, S. Murai, *Chem. Lett.* **1996**, *25*, 111–112.
- [555] R. Martinez, R. Chevalier, S. Darses, J.-P. Genet, *Angewandte Chemie International Edition* **2006**, *45*, 8232–8235.
- [556] N. Fairley, V. Fernandez, M. Richard-Plouet, C. Guillot-Deudon, J. Walton, E. Smith, D. Flahaut, M. Greiner, M. Biesinger, S. Tougaard, D. Morgan, J. Baltrusaitis, *Applied Surface Science Advances* **2021**, *5*, 100112.
- [557] S. Subbiah, S. P. Simeonov, J. M. S. S. Esperança, L. P. N. Rebelo, C. A. M. Afonso, *Green Chem.* **2013**, *15*, 2849.
- [558] R. Sala, F. Roudesly, L. F. Veiros, G. Broggin, J. Oble, G. Poli, *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 2486–2493.
- [559] K. Dallmann, R. Buffon, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2002**, *185*, 187–194.
- [560] D. Blazina, S. B. Duckett, P. J. Dyson, B. F. G. Johnson, J. A. B. Lohman, C. J. Sleigh, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9760–9768.
- [561] Y. Zhao, V. Snieckus, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11224–11227.
- [562] A. E. Pestunovich, E. P. Doronina, A. I. Albanov, M. G. Voronkov, *Russ J Gen Chem* **2010**, *80*, 1913–1917.

Procédés de chimie en flux continu pour la fonctionnalisation catalytique de dérivés de la biomasse

Afin d'évoluer vers une chimie de synthèse plus durable, il est aujourd'hui nécessaire de synthétiser des intermédiaires et des produits à haute valeur ajoutée à partir de substrats provenant de la biomasse plutôt que de ressources fossiles. En outre, la valorisation des déchets agricoles est l'une des clés de voûte d'une économie circulaire. Dans ce sens, le furfural a été répertorié comme une plateforme prometteuse qui peut être obtenue à partir de résidus de cultures alimentaires et de déchets de l'industrie du bois. En effet, la déshydratation de la lignocellulose de ces déchets agricoles donne accès à des dérivés furaniques. Leur fonctionnalisation sélective est actuellement un domaine émergent et fait l'objet de nombreux efforts de recherche. En particulier, l'activation et la fonctionnalisation directe des liaisons C–H catalysées par des métaux de transition est devenue essentielle pour développer des synthèses économiques en étapes et en atomes. Par ailleurs, l'utilisation à cette fin de catalyseurs hétérogènes répond d'avantage aux principes d'une chimie plus verte en permettant, outre le recyclage aisé du catalyseur usagé, une meilleure purification du produit obtenu. En outre, la combinaison de la catalyse hétérogène avec la technologie de la chimie par flux continu offre un outil très puissant pour des applications à grande échelle. Dans ce manuscrit, nous rapportons la C3-fonctionnalisation de furfurylimines par catalyse homogène au ruthénium en flux continu. Puis, l'hétérogénéisation de catalyseurs au ruthénium et au palladium a été étudiée en vue de développer des fonctionnalisations en catalyse hétérogène en flux de dérivés du furfural. Dans ce sens, des résultats prometteurs ont été obtenus pour la C5-arylation du furfural avec un catalyseur de palladium supporté sur de la silice mésoporeuse et une application en flux continu a pu être réalisée avec succès.

Mots clés : Furfural, biomasse, Chimie en flux continu, modification de surface, C–H activation, Catalyse hétérogène

Continuous Flow Chemistry Processes for the Catalytic Functionalization of Biomass Derivatives

In order to move towards a more sustainable synthetic chemistry, it is now necessary to synthesize intermediates and high value-added products from biomass substrates rather than from fossil resources. Furthermore, the valorization of agricultural waste is one of the keystones of a circular economy. In this sense, furfural has been listed as a promising platform that can be obtained from food crop residues and wood industry waste. Indeed, the dehydration of lignocellulose from these agricultural wastes gives access to furanic derivatives. Their selective functionalization is currently an emerging field and is the subject of many research efforts. In particular, the activation and direct functionalization of C–H bonds catalyzed by transition metals has become essential to develop step and atom economical syntheses. Moreover, the use of heterogeneous catalysts for this purpose is more in line with the principles of a greener chemistry by allowing, in addition to the easy recycling of the used catalyst, a better purification of the obtained product. Furthermore, the combination of heterogeneous catalysis with flow chemistry technology offers a very powerful tool for large-scale applications. In this manuscript, we report the C3-functionalization of furfurylimines by homogeneous ruthenium catalysis in continuous flow. Then, the heterogenization of ruthenium and palladium catalysts was studied in order to develop functionalizations in heterogeneous flow catalysis of furfural derivatives. In this direction, promising results have been obtained for the C5-arylation of furfural with a palladium catalyst supported on mesoporous silica and a continuous flow application has been successfully developed.

Keywords: Furfural, biomass, continuous flow chemistry, surface modification, C–H activation, heterogeneous catalysis

Procédés de chimie en flux continu pour la fonctionnalisation catalytique de dérivés de la biomasse

Afin d'évoluer vers une chimie de synthèse plus durable, il est aujourd'hui nécessaire de synthétiser des intermédiaires et des produits à haute valeur ajoutée à partir de substrats provenant de la biomasse plutôt que de ressources fossiles. En outre, la valorisation des déchets agricoles est l'une des clés de voûte d'une économie circulaire. Dans ce sens, le furfural a été répertorié comme une plateforme prometteuse qui peut être obtenue à partir de résidus de cultures alimentaires et de déchets de l'industrie du bois. En effet, la déshydratation de la lignocellulose de ces déchets agricoles donne accès à des dérivés furaniques. Leur fonctionnalisation sélective est actuellement un domaine émergent et fait l'objet de nombreux efforts de recherche. En particulier, l'activation et la fonctionnalisation directe des liaisons C–H catalysées par des métaux de transition est devenue essentielle pour développer des synthèses économiques en étapes et en atomes. Par ailleurs, l'utilisation à cette fin de catalyseurs hétérogènes répond d'avantage aux principes d'une chimie plus verte en permettant, outre le recyclage aisé du catalyseur usagé, une meilleure purification du produit obtenu. En outre, la combinaison de la catalyse hétérogène avec la technologie de la chimie par flux continu offre un outil très puissant pour des applications à grande échelle. Dans ce manuscrit, nous rapportons la C3-fonctionnalisation de furfurylimines par catalyse homogène au ruthénium en flux continu. Puis, l'hétérogénéisation de catalyseurs au ruthénium et au palladium a été étudiée en vue de développer des fonctionnalisations en catalyse hétérogène en flux de dérivés du furfural. Dans ce sens, des résultats prometteurs ont été obtenus pour la C5-arylation du furfural avec un catalyseur de palladium supporté sur de la silice mésoporeuse et une application en flux continu a pu être réalisée avec succès.

Mots clés : Furfural, biomasse, Chimie en flux continu, modification de surface, C–H activation, Catalyse hétérogène

Continuous Flow Chemistry Processes for the Catalytic Functionalization of Biomass Derivatives

In order to move towards a more sustainable synthetic chemistry, it is now necessary to synthesize intermediates and high value-added products from biomass substrates rather than from fossil resources. Furthermore, the valorization of agricultural waste is one of the keystones of a circular economy. In this sense, furfural has been listed as a promising platform that can be obtained from food crop residues and wood industry waste. Indeed, the dehydration of lignocellulose from these agricultural wastes gives access to furanic derivatives. Their selective functionalization is currently an emerging field and is the subject of many research efforts. In particular, the activation and direct functionalization of C–H bonds catalyzed by transition metals has become essential to develop step and atom economical syntheses. Moreover, the use of heterogeneous catalysts for this purpose is more in line with the principles of a greener chemistry by allowing, in addition to the easy recycling of the used catalyst, a better purification of the obtained product. Furthermore, the combination of heterogeneous catalysis with flow chemistry technology offers a very powerful tool for large-scale applications. In this manuscript, we report the C3-functionalization of furfurylimines by homogeneous ruthenium catalysis in continuous flow. Then, the heterogenization of ruthenium and palladium catalysts was studied in order to develop functionalizations in heterogeneous flow catalysis of furfural derivatives. In this direction, promising results have been obtained for the C5-arylation of furfural with a palladium catalyst supported on mesoporous silica and a continuous flow application has been successfully developed.

Keywords: Furfural, biomass, continuous flow chemistry, surface modification, C–H activation, heterogeneous catalysis