

Le Laboratoire de **Catalyse et Synthèse Organique**, dirigé par le professeur Marc Lemaire, a été créé il y a une décennie et fait partie intégrante de l'UMR 5181 depuis octobre 1999.

La principale thématique de l'équipe "Catalyse et Synthèse Organique" est le développement de nouvelles méthodes catalytiques en synthèse organique fine en incluant le contrôle de la stéréochimie et la maîtrise de la séparation et du recyclage des catalyseurs. A côté de ce thème principal, une activité "matériaux fonctionnels" est aussi développée dans le cadre de contrats de recherche (singulièrement matériaux pour la séparation de polluants organiques, d'ions métalliques ou de molécules chirales). Enfin une nouvelle orientation liée à l'évolution générale de l'UMR 5181 est en cours : la création de molécules d'intérêt biologique. Cette dernière approche utilise cependant les résultats obtenus dans la première partie (méthodes catalytiques) et sert d'exemplification à celle-ci.

1) CATALYSE ASYMETRIQUE :

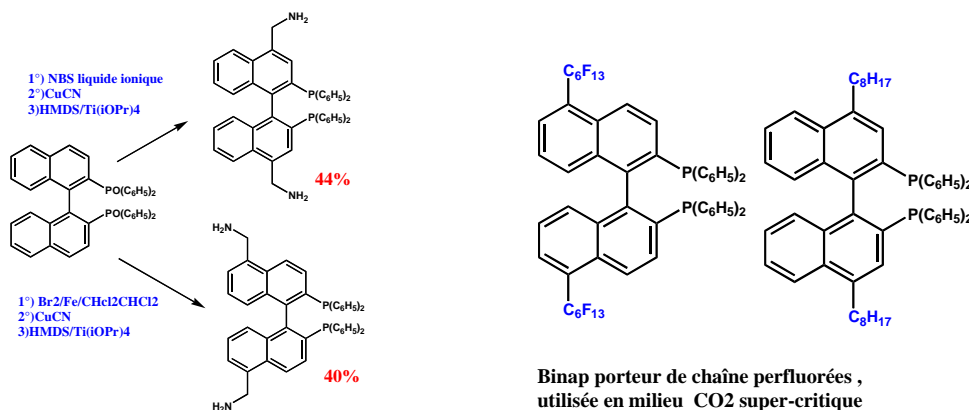
Stéphane Pellet-Rostaing (CR), Mikael Berthod, Post-doctorant, Mohamed Jahjah (Doctorant)

1-1 : Fonctionnalisation du BINAP

La recherche de nouveaux ligands reste un domaine important dans la mesure où de nombreuses nouvelles versions asymétriques de réactions catalytiques sont apparues ces dernières années. Dans le cas des réactions plus classiques de réductions, les problèmes à résoudre sont déplacés vers la séparation et le recyclage des catalyseurs coûteux et/ou toxiques. Le Binap est sans doute le ligand le plus utilisé que ce soit dans le domaine académique ou industriel. Avec la société PPD (Olbury Angleterre) et la société Rhodia (Lyon) nous avons entrepris l'étude exhaustive de la modification du Binap sur la partie naphthalène pour la séparation et le recyclage et sur la partie phényl pour la modulation des propriétés électroniques du ligand (Voir Chem. Rev. 2005).

1-1-1 : Fonctionnalisation de la partie naphtyl du BINAP

En 2000-2002 nous avons travaillé sur la fonctionnalisation en position 6 avec succès mais via une synthèse relativement difficile à mettre en œuvre industriellement. Ces deux dernières années, nous avons mis au point une stratégie pour obtenir la fonctionnalisation en position 4' et 5' selon des voies de synthèse plus facile à extrapoler. La méthode repose sur la bromation sélective de ces deux positions.

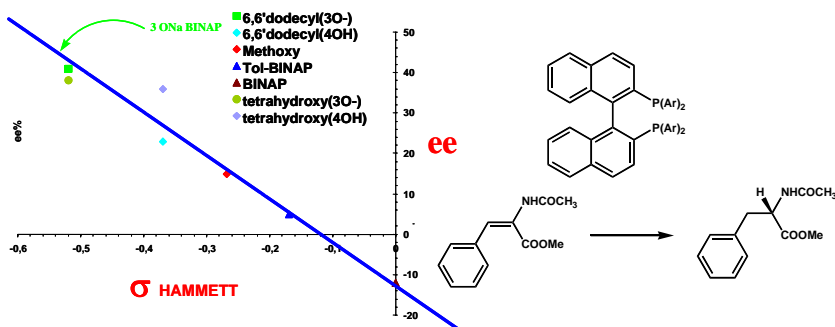


Ces nouveaux ligands ont pu être utilisés en catalyse asymétrique hétérogène ou biphasique (eau/solvant organique ; RTIL/solvant organique). L'utilisation d'une nouvelle méthode de réduction des oxydes de phosphine et des nitriles a permis d'optimiser ces synthèses en peu d'étapes avec des rendements élevés. Les résultats pour la réduction asymétrique de doubles liaisons dans l'eau ou les liquides ioniques avec de tels ligands sont similaires à ceux obtenus avec le Binap lui-même en solvant organique. Les complexes catalytiques peuvent être séparés par décantation et réutilisés sans perte d'activité ni de sélectivité. Une série de 6 brevets a été déposée pour protéger ces ligands et une commercialisation est en cours de discussion avec nos partenaires.

En utilisant la même stratégie et un couplage d'Ullmann dissymétrique nous avons obtenu des binap porteurs de chaînes perfluorées permettant une utilisation en milieu CO₂ super critique avec succès.

1-1-2 : Fonctionnalisation de la partie phényle du BINAP

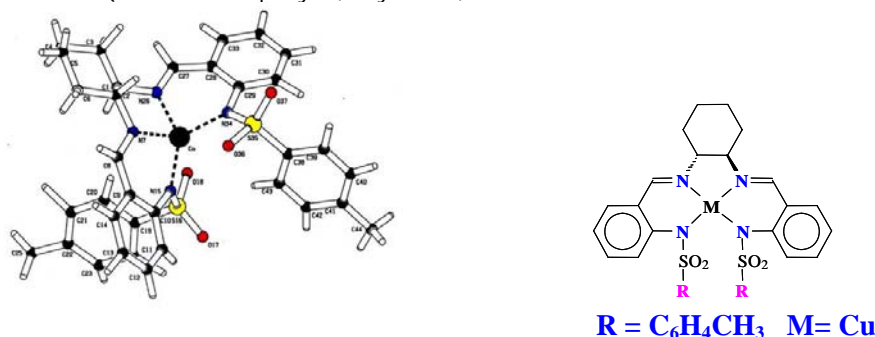
La fonctionnalisation des noyaux phényl du BINAP peut être réalisée *via* l'introduction de diphenyl phosphine fonctionnalisée sur du binaphtol activé. Cette méthodologie nous a permis de synthétiser une série de dérivés possédant des groupements donneurs en position *para*. L'évaluation des performances de ces ligands a été réalisée en coopération avec le groupe de C. de Bellefon (LGPC CPE-CNRS). Nous avons observé une bonne corrélation entre l' σ de Hammett des substituants.



Une coopération avec le groupe du docteur P. Sautet (ENS Lyon) est en cours pour tenter de comprendre ce résultat étonnant en utilisant la chimie théorique parallèlement à l'étude cinétique réalisée au LGPC.

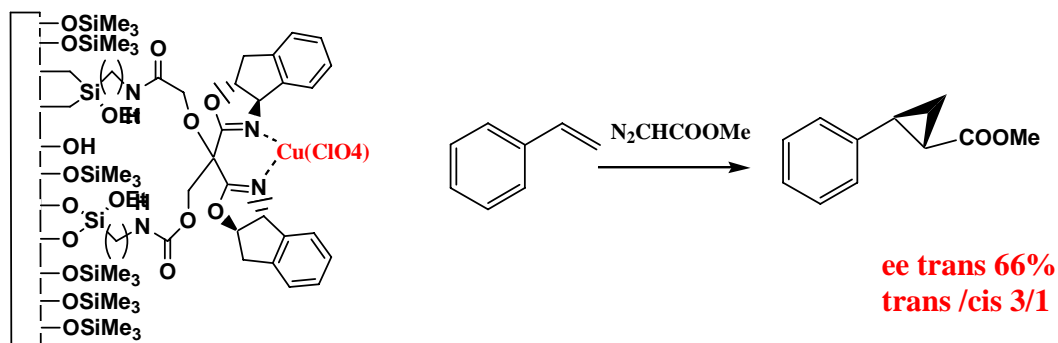
1-2 : Tétraazasalen

Nous avons mis au point de nouveaux ligands de type tétraazasalen et ceux-ci ont été transformés en complexes avec différents métaux de transition (Co, Ni, Cu...). L'évaluation de ces complexes en catalyse asymétrique est en cours (ouverture d'époxyde, oxydation, réduction...)



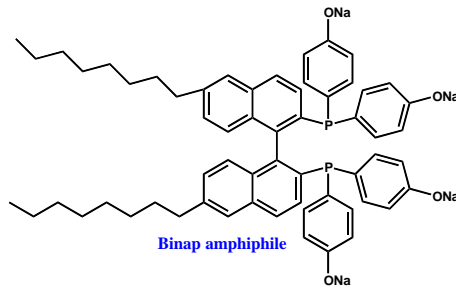
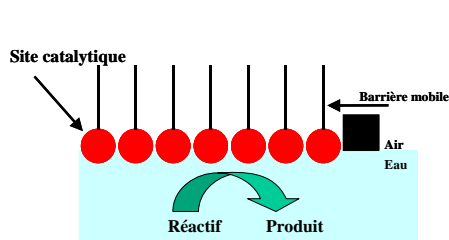
1-3 : Bisoxazolines greffées sur silice

Les bis-oxazolines sont des ligands qui peuvent être utilisés dans de nombreuses réactions de catalyse asymétrique. Nous avons utilisé des matériaux comportant des bis-oxazolines greffées sur de la silice pour la catalyse asymétrique de la réaction de cyclopropanation. Les résultats, sont proches de ceux obtenus en solution et le catalyseur est recyclable. Dans ce cas, l'optimisation requiert une dilution des sites actifs sur la surface de la silice contrairement à ce que nous avons observé pour le même type de catalyseurs pour la réaction de Diels et Alder. Pour cette réaction le paramètre principal est la protection des groupes de silanol (voir rapport 2000).



1-4 : Catalyse le long d'une interface fluide

Dans le cadre d'une ACI nanosciences coordonnée par le Dr. Mingotaud (Toulouse), M. Pellet-Rostaing synthétise avec l'aide d'un étudiant en thèse, des ligands phosphines chirales amphiphiles. L'objectif est d'obtenir des films de Langmuir et d'étudier leur réactivité en catalyse. L'énantioselectivité est donc utilisée comme sonde de l'environnement du site actif



2) MATERIAUX POUR LA SEPARATION

Alain Favre-Réguillon (MdC), Stéphane Pellet-Rostaing, (CR), Antoine Leydier (Doctorant), Yi Lin (Doctorante)

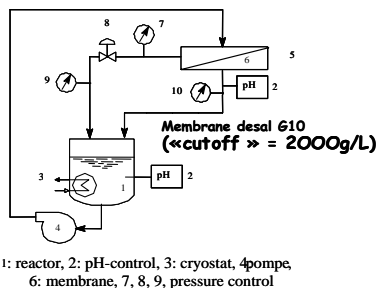
2-1 : Séparation zirconium/hafnium

La séparation zirconium /hafnium est nécessaire du fait de la différence importante de section efficace vis à vis de la capture neutronique. Le procédé actuel fait intervenir la distillation des chlorures et l'extraction dans $AlCl_3$ fondu. Nous avons montré en coopération avec la société Cézus que l'extraction liquide/liquide ou solide/liquide sur résine à l'aide d'ammoniums quaternaires permettait une séparation très efficace de ces éléments avec un coût énergétique beaucoup plus faible. Une série de brevets à été déposé pour protéger cette découverte et des essais « pilote » sont en cours dans les laboratoires de notre partenaire.

2-2 : Séparation lanthanides/actinides

Le "retraitement poussé" des combustibles nucléaires usés nécessite la séparation des actinides et des lanthanides. Aucune solution parfaitement satisfaisante n'existe pour l'instant dans ce domaine.

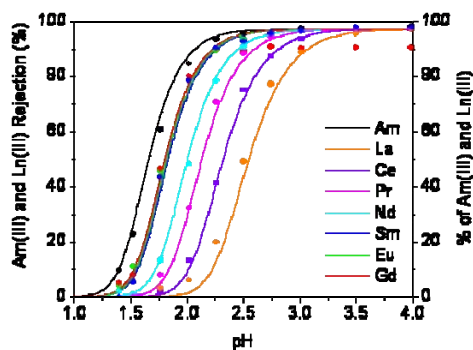
Nanofiltration Device for tests in radioactive media



$$\text{retention} : R_i = \frac{(C_{ir} - C_{ip})}{C_{ip}} \cdot 100$$

C_{ir} = concentrationretentat
 C_{ip} = concentrationpermeat

Nous avons démontré il y a quelques années la puissance des systèmes de nanofiltration-complexation dans la séparation interlanthanides dans un premier milieu inactif à l'aide de poly(aminoacide). De nouveaux résultats obtenus en milieux actifs en partenariat avec le CEA Marcoule montrent que la séparation Américium/Lanthanides est possible par cette nouvelle technologie. Celle-ci présente l'avantage de ne pas nécessiter l'utilisation de solvants. Une nouvelle famille de ligand, de très faible masse moléculaire et fonctionnant par « autoassemblage » a permis d'observer des facteurs de séparation très élevés. Ces résultats ont récemment fait l'objet d'un dépôt de brevet avec nos partenaires du CEA.



Exemple de séparation des lanthanides vis-à-vis de l'américium par nanofiltration complexation (expérience réalisée à Marcoule à partir d'une solution de composition

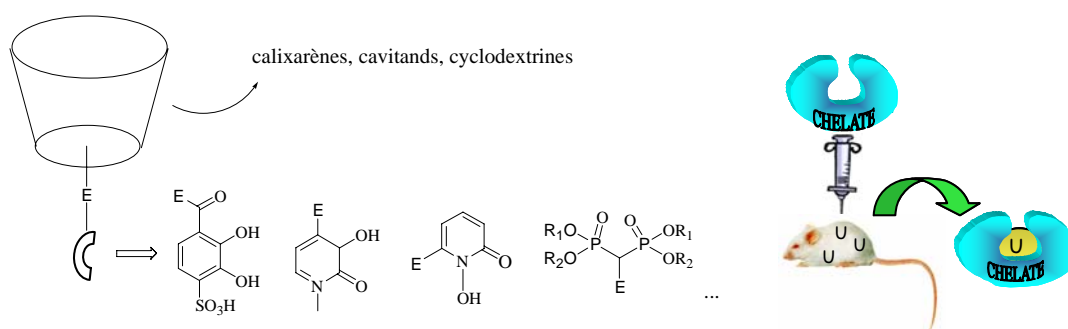
2-3 : Décorporation :

Synthèse et criblage de nouveaux agents chélateurs pour la décorporation des actinides.

Depuis 2001, une nouvelle impulsion a été donnée aux recherches en toxicologie nucléaire par la mise en place du programme "Toxicologie nucléaire". Ce programme soutient des projets qui, par des approches pluridisciplinaires, visent à mieux comprendre l'impact des éléments toxiques utilisés dans la recherche et l'industrie nucléaire afin d'améliorer à terme les procédés de dépollution (bioremédiation ou phytoremédiation des sols) et de traitement de personnes (décontamination, décorporation). Un des enjeux majeurs de ce programme est d'apporter non seulement des solutions techniques préventives et des dispositions de surveillance efficaces, mais aussi de proposer des solutions de remédiation pour décontaminer, dépolluer ou décorporer les éléments répartis dans certains compartiments de la chaîne alimentaire.

En collaboration avec le CEA de saclay, notre implication dans le sous-programme "décorporation des actinides" repose sur la synthèse de nouveaux systèmes chélatants macrocycliques, spécifiques de l'uranium en milieu physiologique. Afin d'assurer une décorporation rapide et efficace du radionucléide, les ligands doivent respecter certaines propriétés chimiques et biologiques. Les paramètres thermodynamiques et cinétiques de l'association métal-ligand, ainsi que la sélectivité par rapport aux cations physiologiques, sont donc étudiés au même titre que la stabilité, la biodisponibilité et la toxicité qui sont des critères importants à évaluer pour prévoir une activité positive *ex et in vivo*.

Nous prévoyons d'accéder à des ligands macrocycliques hydrophiles, potentiellement biocompatibles et hautement sélectifs de l'uranium, dérivés des calixarènes, des cyclodextrines ou des cavitands

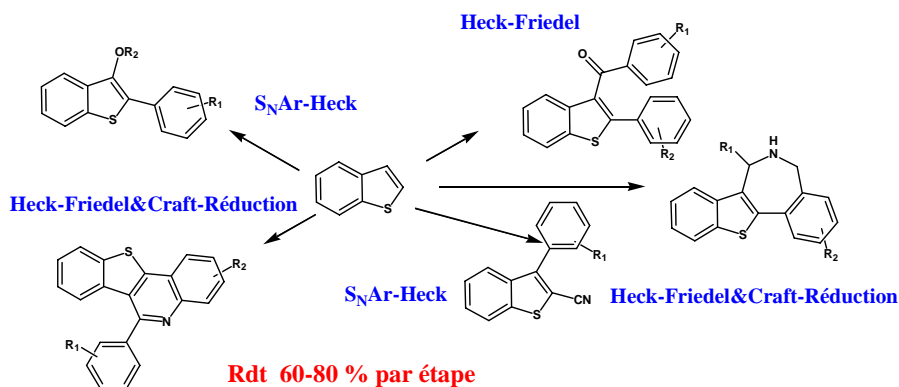


3) : SYNTHÈSES ET EVALUATION DES PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES D'HÉTÉROCYCLES

Stéphane Pellet-Rostaing (CR), Emilie David (Doctorante), Sylvain Aubry (Doctorant)

3-1 Dérivés thiophéniques et benzothiophéniques

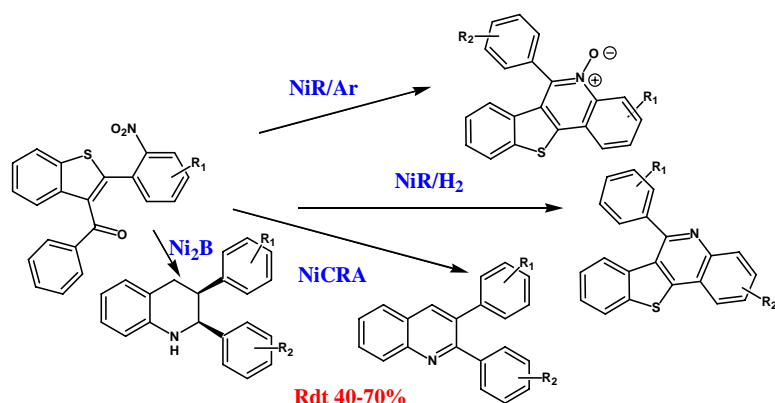
Afin de valoriser notre savoir faire dans le domaine de la fonctionnalisation de thiophène et de benzothiophène, (voir rapport 2002) nous avons entrepris la synthèse de molécules analogues du Raloxifène en utilisant une technologie de type Heck à la place des méthodes impliquant la construction de l'hétérocycle.



Nous avons pu introduire des aromatiques substitués sur différentes positions du thiophène et du benzothiophène. Des "bibliothèques" de molécules de ce type ont pu ainsi être préparées et testées dans le cadre de la chimiothèque de l'UMR 5181. Une famille de composés s'est avérée particulièrement active pour l'inhibition des pompes d'efflux responsables de la résistance de bactéries aux antibiotiques. L'optimisation de la structure est en cours et un brevet a été déposé avec nos collègues de l'UMR Genet à l'ENSCP.

3-2 Tetrahydroquinoléine et isoquinoléine

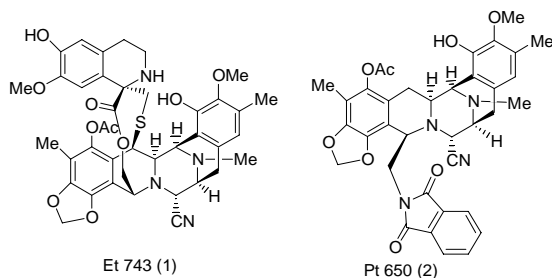
Le motif tétrahydroquinoléine est très souvent rencontré dans différentes molécules d'intérêt biologique. Nous avons mis au point une nouvelle voie de synthèse de ces composés utilisant le benzothiophène comme "gabarit" l'utilisation de catalyseurs "choisis" a permis d'atteindre sélectivement l'ensemble des composés possibles et de les évaluer



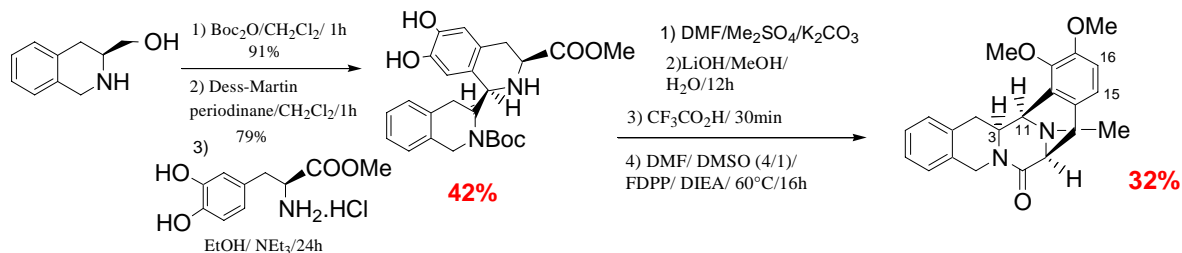
Les tétrahydroisoquinoléines sont obtenues plus classiquement *via* la réaction de Pictet-Spengler et nous avons entrepris d'étudier cette nouvelle réaction dans une version asymétrique. L'objectif est de contribuer à la synthèse d'analogues de produits naturels possédant des propriétés anticancéreuses reconnues.

3-3 Synthèse d'analogues de l'ectéinasidine

L'ectéinasidine 743 est un alcaloïde extrait d'un mollusque marin qui possède des propriétés anticancéreuses prometteuses (Phase II clinique). Un analogue synthétique, le Pt 650 possède des propriétés similaires *in vitro*. Nous utilisons notre récent savoir faire dans le domaine de la synthèse des tétrahydroquinoléines pour entreprendre la synthèse d'autres analogues.



La voie de synthèse retenue utilise la réaction de Pictet-Spengler pour construire les cycles tétrahydroisoquinoléines. Bien moins "élégante" que celles de Corey ou de Fukuyama, nous pensons cependant que notre stratégie permettra d'accéder à un plus grand nombre d'analogues de structures intéressantes. Certains analogues du dérivé pentacyclique ont déjà été obtenus au cours de cette première année.



Collaborations

Chine : Universités de Fuhzou et Xiamen

"Préparation d'un colloque franco-chinois : Chimie en Environnement"

Financement : Ambassades de France et Chine

Rennes : Dr M. Vaultier

"Evaluations de ligands asymétriques pour la catalyse en milieu liquide ionique"

Lyon : Dr C de Bellefon (LCPP) & Dr P. Sautet (ENS)

"Compréhension des effets de structure sur le BINAP"

Lyon : M. Vrinat (CNRS-IRC)

"Désulfuration ultime des coupes pétrolières"

Collaborations dans le cadre de contrats de recherche

- CEA Marcoule - Dr. G. Bernier
- CEZUS - Dr. F. Delong
- National Starch - Slough Grande-Bretagne - Dr. A. Slark, Dr. N. Williams

- PPD(Oldbury GB) - Dr G. Woodward
- Rhodia (Lyon) - Dr G. Mignani

Mots clés

Synthèse organique, chimie organométallique, matériaux chiraux, ligands chiraux, ligands hydrosolubles, catalyse homogène, catalyse hétérogène, catalyse biphasique, catalyse asymétrique, hétérogénéisation, hydrogénation, hydrosilylation, hydroformylation, désulfuration, déazotation, nanofiltration, séparation isotopique, extraction liquide-liquide, extraction solide-liquide, CO₂ supercritique, complexes à transfert de charge.