

Reconnaissance moléculaire en mécanochemie

Nouvelles opportunités pour la synthèse organique et la catalyse

Résumé Le renouveau de la mécanochemie ces dernières années a permis l'émergence de nouvelles méthodologies de synthèse à l'état solide. Il est ainsi possible d'accéder à des matériaux, des cibles moléculaires et des stratégies de synthèse difficiles ou même impossibles à mettre en œuvre par des moyens conventionnels. Cet article décrit comment des processus de reconnaissance moléculaire permettent, par broyage à l'état solide, d'améliorer la sélectivité de réactions de chimie organique et de catalyse. Il illustre cette nouvelle approche à travers la tosylation sélective de la face secondaire de cyclodextrines, de la réduction de dérivés nitrés par des nanoparticules d'or, et par l'hydroformylation de dérivés aromatiques catalysée par des complexes rhodiés.

Mots-clés Chimie durable, mécanochemie, reconnaissance moléculaire, cyclodextrine, catalyse.

Abstract **Molecular recognition in mechanochemistry: new opportunities for organic synthesis and catalysis**

The revival of mechanochemistry in recent years has allowed the emergence of new methodologies for organic synthesis in the solid state. It is thus possible to access materials, molecular targets and synthesis strategies that are difficult or even impossible to implement by conventional means. This paper describes how molecular recognition processes improve the selectivity of reactions of organic chemistry and catalysis by grinding in the solid state. Illustrations of this new approach are the selective tosylation of the secondary face of cyclodextrins, the reduction of nitro derivatives by gold nanoparticles, and the hydroformylation of aromatic alkenes by rhodium complexes.

Keywords Sustainable chemistry, mechanochemistry, molecular recognition, cyclodextrin, catalysis.

La mécanochemie – l'utilisation de la force mécanique pour induire et conduire des transformations chimiques – remonte à la Préhistoire puisque le broyage à l'aide d'un mortier et d'un pilon fut inventé à l'âge de la pierre [1]. Au cours de la dernière décennie, on a assisté à une augmentation considérable de l'intérêt du broyage pour la synthèse [2-3] et un développement des procédures mécanochemiques pour la chimie organique [4], supramoléculaire [5] et de coordination [6]. En France, l'élan pour cette discipline a été largement impulsé par l'équipe de F. Lamaty, dont l'équipe a en particulier démontré qu'il était non seulement possible de synthétiser, entre autres, des peptides [7], des carbènes d'argent [8], des carbamates [9] et des hydantoïnes 3,5-disubstituées [10], mais également de réaliser des résolutions cinétiques dynamiques [11] et des réactions d'acylation [12]. Outre le fait qu'aucun solvant ne soit utilisé lors du processus de broyage, cette technique offre également d'autres avantages inattendus par rapport aux réactions en solution, tels que des temps de réaction courts [13], une réactivité accrue [14], un excellent contrôle sur la stœchiométrie de réaction [15], ainsi qu'une capacité à conduire des réactions utilisant des réactifs peu solubles, qu'il serait difficile de mettre en œuvre en solution.

Dans cet article, nous décrivons comment la combinaison de la mécanochemie et de la chimie supramoléculaire nous a permis d'améliorer substantiellement la sélectivité de réactions de chimie organique et de processus catalytiques. Les exemples qui suivent illustrent en particulier l'apport du broyage mécanique et des processus de reconnaissance moléculaire sur la fonctionnalisation sélective de cyclodextrines, oligomères cycliques constitués d'unités α -glucopyranoses liées en 1,4 (figure 1), ainsi que sur la catalyse nanoparticulaire ou organométallique assistée par des cyclodextrines.

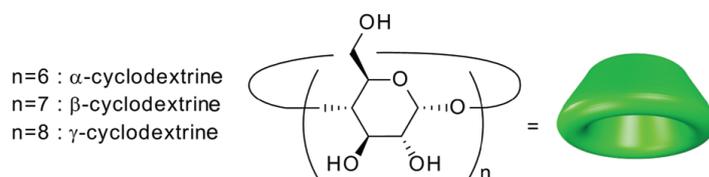


Figure 1 - Les cyclodextrines les plus courantes.

Les techniques de la mécanochemie : du broyage manuel au broyage planétaire

La technique la plus simple de la synthèse mécanochemique est le broyage manuel, par exemple en utilisant un mortier et un pilon. Toutefois, elle souffre de limitations évidentes liées aux conditions de réaction et de contrôle de l'exposition à l'air et à l'humidité [16]. En revanche, les appareils électriques automatisés permettent des réactions mécanochemiques dans un réacteur scellé qui est agité de manière contrôlée. À l'échelle du laboratoire, on rencontre principalement deux types de broyeurs (figure 2). Dans les broyeurs vibrants, des jarres contenant des billes de dimensions millimétriques ou centimétriques oscillent d'un côté à l'autre avec une fréquence qui

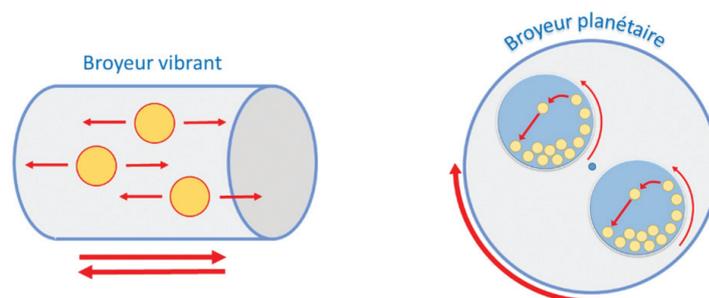


Figure 2 - Principe des broyeurs vibrant et planétaire.

détermine l'intensité du broyage. Dans les broyeurs planétaires, le réacteur tourne autour d'un axe central tout en tournant autour de son propre axe. Un tel mouvement « planétaire » crée des forces centrifuges qui imitent l'effet de la gravité des broyeurs à cylindres industriels [17].

Le broyage des échantillons est le plus souvent obtenu par des boules généralement en acier inoxydable, carbure de tungstène, oxyde de zirconium, polytétrafluoroéthylène ou agate. Bien que l'acier soit le matériau le plus couramment utilisé, il peut entraîner une contamination d'éventuels métaux présents dans le réacteur, en particulier lors de processus catalytiques impliquant des espèces métalliques ou organométalliques [18]. Nous avons donc préféré l'utilisation d'oxyde de zirconium qui présente une densité similaire à celle du fer, et par conséquent un impact comparable à l'acier.

Exemples de mécanosynthèse : applications à la synthèse sélective et à la préparation de catalyseurs

Mécanosynthèse de cyclodextrines tosylées : une minute et c'est prêt !

La modification sélective des groupes hydroxyle de cyclodextrines (CD) passionne depuis les années 1970 bon nombre de chercheurs en raison des applications multiples qu'offrent ces molécules hôtes en chimie supramoléculaire. En solution, la fonctionnalisation des hydroxyles primaires ou secondaires des CD est de mieux en mieux maîtrisée, en particulier sous l'impulsion de M. Sollogoub et son équipe. À l'état solide, des solutions ont récemment été apportées, en particulier par l'équipe de G. Cravotto [19]. La synthèse de CD anioniques aléatoirement fonctionnalisées [20] et la synthèse régiosélective de CD mono- ou persubstituées sur la face primaire ont ainsi été réalisées par broyage à l'aide d'un broyeur planétaire [21-22].

Pour notre part, nous nous sommes particulièrement intéressés à la fonctionnalisation régiosélective de la face secondaire des CD. À l'aide d'un broyeur vibrant à une fréquence de 30 Hz, nous avons démontré qu'il était possible de monotosyler la face secondaire de CD en utilisant le *N*-tosylimidazole (Tsm) comme réactif [23]. En présence d'hydroxyde de potassium (KOH), la réaction est exceptionnellement rapide puisque l'on obtient 100 % de rendement en CD monotosylées en moins d'une minute, alors que plusieurs heures sont nécessaires lorsque cette réaction est conduite en solution. En termes de pureté et de rendement, cette approche par mécanochimie est beaucoup plus efficace que les procédures de synthèse en solution pour lesquelles des phases de protection/déprotection de la face primaire de la CD sont souvent requises, ce qui conduit à de faibles rendements (< 30 %).

La très grande sélectivité de cette réaction de tosylation sur un hydroxyle en position 2 de la CD provient de la formation à l'état solide d'un complexe d'inclusion entre la CD et le Tsm. Du fait de l'inclusion de Tsm par la face secondaire de la CD, seul l'hydroxyle déprotoné en position 2 est susceptible de réagir avec Tsm pour former le tosylate correspondant. L'hydroxyle en position 3 reste, lui, inchangé dans la mesure où il pointe vers l'extérieur de la cavité (figure 3). Ce comportement se distingue de ce qui est observé en solution où la diversité des chemins réactionnels conduit souvent à une polytosylation des cyclodextrines, affectant ainsi le rendement en produit de monotosylation. De façon intéressante, les mono-2-*O*-tosyl-CD obtenues à l'état solide peuvent être

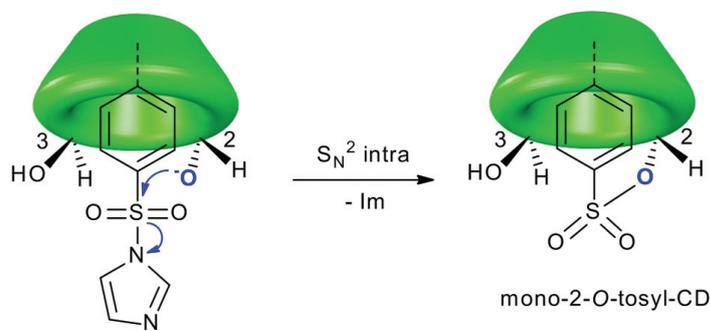


Figure 3 - Synthèse sélective de mono-2-*O*-tosyl-cyclodextrine par formation de complexe d'inclusion à l'état solide.

ultérieurement converties, également par broyage à 30 Hz, en mono-(2,3-manno-époxyde)-CD en présence de KOH.

Une réduction sur l'or...

Suite aux excellents résultats obtenus en fonctionnalisation régiosélective de CD, notre démarche a été étendue à des systèmes catalytiques nanoparticulaires. La synthèse de particules monodisperses bien définies peut être réalisée par broyage mécanique suivant une approche « bottom-up » [24]. Toutefois, la présence d'un additif stabilisant (« capping agent ») est alors nécessaire pour contrôler précisément la taille des nanoparticules et éviter leur agglomération.

À ce titre, nous avons considéré comme additifs à la fois des sucres acycliques tels que le méthyl α -D-glucopyranose (l'unité constitutive des CD) ou des dextrines comportant des parties hélicoïdales, mais également des sucres cycliques tels que des α -, β - et γ -CD (figure 1). Ces dernières ont démontré les meilleures capacités de stabilisation de nanoparticules d'or (AuNP) dans un réacteur vibrant à la fréquence de 30 Hz. L'agrégation des AuNP est ainsi évitée et des AuNP bien définies de faible polydispersité sont obtenues (par exemple, $\varnothing_m = 1,54 \text{ nm} \pm 0,40 \text{ nm}$ avec la β -CD).

Les sucres influencent non seulement la formation des AuNP, mais également leurs propriétés catalytiques. Pour le démontrer, nous avons considéré comme réaction modèle la réduction de dérivés de type nitrobenzène en dérivés de l'aniline par des AuNP en présence de NaBH_4 (figure 4). Alors que des mélanges de produits sont classiquement observés en solution pour ce type de réaction [25], la réduction des dérivés nitrés à l'état solide dans un broyeur vibrant à une fréquence de 30 Hz conduit exclusivement aux dérivés d'aniline, suggérant que les sucres contribuent à orienter sélectivement la réactivité des AuNP en présence de NaBH_4 . De plus, alors que de très grandes quantités de NaBH_4 sont généralement utilisées pour la réduction du groupe nitro dans des réactions similaires (jusqu'à 400 équivalents) [26], notre système n'utilise que deux équivalents de NaBH_4 par rapport au substrat. En outre, le système catalytique est recyclable après séparation des produits sans perte significative d'activité. Les temps de réaction sont également plus courts, ce qui donne un

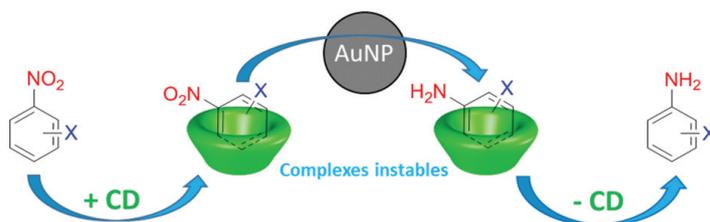


Figure 4 - Réduction de dérivés nitrobenzène par des nanoparticules d'or (AuP) assistée par des cyclodextrines (CD) à l'état solide.

avantage substantiel à ces processus par broyage par rapport aux approches classiques menées en solution.

Nous avons démontré que la formation de complexes d'inclusion CD/substrat facilitait la diffusion du substrat dans le mélange de solides. Alors qu'une trop forte association entre la CD et le substrat affecte négativement la conversion, une reconnaissance moléculaire faible permet d'améliorer la mobilité des réactifs et produits au sein du mélange pour conduire à des conversions élevées. Il est à noter qu'aucune altération des cyclodextrines ou des nanoparticules d'or n'a été décelée après réaction malgré l'énergie importante transmise aux composés solides présents dans le réacteur lors du broyage.

Mécanochimie sous pression : la nouvelle frontière

Afin de démontrer les avantages de la mécanochimie associée à la chimie supramoléculaire, nous avons récemment exploité les propriétés de reconnaissance moléculaire des CD dans une réaction d'hydroformylation de dérivés vinyliques catalysée par un complexe organométallique rhodié sous pression de CO/H₂ à l'état solide dans un broyeur planétaire contenant des sucres. Cette réaction est habituellement réalisée en solution en milieu homogène [27] ou biphasique [28-29]. Notre intérêt s'est en particulier porté sur l'hydroformylation de dérivés vinyliques aromatiques catalysée par des complexes rhodium/phosphine sous pression de CO/H₂ [30]. L'hydrure de rhodium, espèce active de l'hydroformylation, est lui-même synthétisé *in situ* par broyage dans un broyeur planétaire. L'utilisation de sucres acycliques tels que le méthyl α -D-glucopyranose ou de dextrines acycliques permet d'obtenir de fortes conversions. Toutefois, les sélectivités en aldéhydes branchés et linéaires sont similaires à celles observées en solution (très majoritairement des branchés). Par contre, l'utilisation de CD conduit certes à des conversions plus faibles, mais la régiosélectivité est significativement modifiée au point que les proportions d'aldéhydes linéaires et branchés deviennent équivalentes, en particulier lorsque des phosphines encombrées sont utilisées comme ligands du rhodium. Ces résultats corroborent les résultats précédents sur les AuNP et révèlent la présence de complexes d'inclusion CD/substrat, conduisant à une discrimination des carbones vinyliques lors du processus catalytique (figure 5).

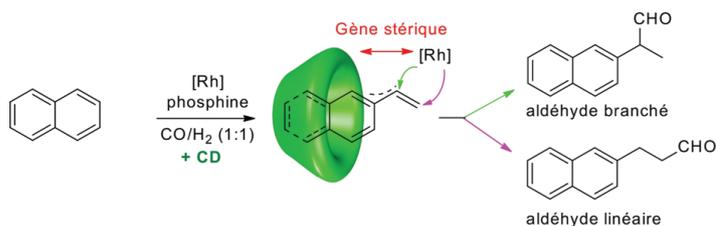


Figure 5. Hydroformylation du vinylnaphtalène en aldéhydes branché et linéaire assistée par des cyclodextrines (CD) à l'état solide.

Une combinaison gagnante

Il est toujours étonnant de constater combien la combinaison de concepts, techniques et disciplines de la chimie est une source inépuisable de créativité et d'exploration scientifique. La rencontre du monde de la mécanochimie et celui de la chimie supramoléculaire ne fait pas exception à la règle puisque des avancées majeures ont pu être réalisées en combinant les techniques de broyage et les phénomènes de reconnaissance moléculaire, qu'il s'agisse de processus de synthèse organique ou de catalyse assistés par des CD. La diversité des exemples abordés jusqu'ici laisse présager que l'utilisation

des outils de la chimie supramoléculaire puisse être étendue et généralisée à d'autres types de récepteurs moléculaires et d'autres réactions chimiques. De plus, dans un contexte de chimie durable, la robustesse du procédé et l'absence de solvant constituent des avantages indéniables par rapport aux procédés développés en solution. Cette nouvelle approche par broyage ouvre donc des perspectives intéressantes et inédites et préfigure l'avènement de nouvelles méthodologies de synthèse en chimie organique et en catalyse.

- [1] Takacs L., The historical development of mechanochemistry, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, p. 7649.
- [2] James S.L. *et al.*, Mechanochemistry: opportunities for new and cleaner synthesis, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, p. 413.
- [3] Braga D., Maini L., Grepioni F., Mechanochemical preparation of co-crystals, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, p. 7638.
- [4] Wang G.-W., Mechanochemical organic synthesis, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, p. 7668.
- [5] Friščić T., Supramolecular concepts and new techniques in mechanochemistry: cocrystals, cages, rotaxanes, open metal-organic frameworks, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, p. 3493.
- [6] Lazuen-Garay A., Pichon A., James S.L., Solvent-free synthesis of metal complexes, *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, *36*, p. 846.
- [7] Declerck V., Nun P., Martinez J., Lamaty F., Solvent-free synthesis of peptides, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, p. 9318.
- [8] Beillard A. *et al.*, Expedient mechanosynthesis of *N,N*-dialkyl imidazoliums and silver(I)-carbene complexes in a ball-mill, *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, p. 17614.
- [9] Lanzillo M., Konner L., Lamaty F., Martinez J., Colacino E., Mechanochemical 1,1'-carbonyldiimidazole mediated synthesis of carbamates, *ACS Sustain. Chem. Eng.*, **2015**, *3*, p. 2882.
- [10] Konner L. *et al.*, Poly(ethylene) glycols and mechanochemistry for the preparation of bioactive 3,5-disubstituted hydroantoin, *RSC Adv.*, **2016**, *6*, p. 36978.
- [11] Métro T.-X., Salom-Roig X.J., Reverte M., Martinez J., Lamaty F., Faster and cleaner dynamic kinetic resolution via mechanochemistry, *Green Chem.*, **2014**, *17*, p. 204.
- [12] Métro T.-X. *et al.*, Comprehensive study of the organic-solvent-free CDI-mediated acylation of various nucleophiles by mechanochemistry, *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, p. 12787.
- [13] Halasz L. *et al.*, Real-time in situ powder X-ray diffraction monitoring of mechanochemical synthesis of pharmaceutical cocrystals, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, p. 11538.
- [14] Shi Y.X. *et al.*, The first synthesis of the sterically encumbered adamantoid phosphazane P₄(*N*^tBu)₆: enabled by mechanochemistry, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, p. 12736.
- [15] Schmidt R., Stolle A., Ondruschka B., Aromatic substitution in ball mills: formation of aryl chlorides and bromides using potassium peroxomonosulfate and NaX, *Green Chem.*, **2012**, *14*, p. 1673.
- [16] Cinić D., Brekalo I., Kaitner B., Effect of atmosphere on solid-state amine-aldehyde condensations: gas-phase catalysts for solid-state transformations, *Chem. Commun.*, **2012**, *1*, p. 11683.
- [17] Burmeister C.F., Kwade A., Process engineering with planetary ball mills, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, p. 7660.
- [18] Štefanić G., Krehula S., Štefanić I., The high impact of a milling atmosphere on steel contamination, *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, p. 9245.
- [19] Cravotto G., Caporaso M., Jicsinsky L., Martina K., Enabling technologies and green processes in cyclodextrin chemistry, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2016**, *12*, p. 278.
- [20] Jicsinsky L., Caporaso M., Calcio Gaudino E., Giovannoli C., Cravotto G., Synthesis of randomly substituted anionic cyclodextrins in ball milling, *Molecules*, **2017**, *22*, p. 485.
- [21] Jicsinsky L. *et al.*, Nucleophilic substitutions of 6'-*O*-monotosyl- β -cyclodextrin in a planetary ball mill, *ACS Sustain. Chem. Eng.*, **2016**, *4*, p. 919.
- [22] Jicsinsky L., Caporaso M., Martina K., Calcio Gaudino E., Cravotto G., Efficient mechanochemical synthesis of regioselective persubstituted cyclodextrins, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2016**, *12*, p. 2364.
- [23] Manuel S., Doumert B., Saitzek S., Ponchel A., Delevoe L., Monflier E., Hapiot F., Selective secondary face modification of cyclodextrins by mechanochemistry, *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, p. 6259.
- [24] Russo L., Colangelo F., Cioffi R., Rea I., Stefano L.D., A mechanochemical approach to porous silicon Nnanoparticles fabrication, *Materials*, **2011**, *4*, p. 1023.
- [25] Liu Y. *et al.*, Reduction of nitroarenes to azoxybenzenes by potassium borohydride in water, *Molecules*, **2011**, *16*, p. 3563.
- [26] Deraedt C. *et al.*, Sodium borohydride stabilizes very active gold nanoparticle catalysts, *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, p. 4194.
- [27] Franke R., Selent D., Börner A., Applied hydroformylation, *Chem. Rev.*, **2012**, *112*, p. 5675.
- [28] Hapiot F., Monflier E., Unconventional approaches involving cyclodextrin-based, self-assembly-driven processes for the conversion of organic substrates in aqueous biphasic catalysis, *Catalysts*, **2017**, *7*, p. 173.
- [29] Lobry E. *et al.*, Core phosphine-functionalized amphiphilic nanogels as catalytic nanoreactors for aqueous biphasic hydroformylation, *J. Catal.*, **2016**, *342*, p. 164.
- [30] Cousin K., Manuel S., Monflier E., Hapiot F., Hydroformylation of alkenes in a planetary ball mill: from additive-controlled reactivity to supramolecular control of regioselectivity, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, p. 10564.

Stéphane MENEU et **Bastien LÉGER**, maitres de conférences, **Éric MONFLIER** et **Frédéric HAPIOT***, professeurs, Équipe CASU (Catalyse et chimie SUPramoléculaire), Université d'Artois, CNRS, Centrale Lille, ENSCL, Université de Lille, UMR 8181, Unité de Catalyse et de Chimie du Solide (UCCS), Lens. **Éric MONFLIER** est responsable de l'équipe CASU, **Bastien LÉGER**, responsable du groupe « Nanoparticules métalliques pour la catalyse », et **Frédéric HAPIOT**, responsable du groupe « Auto-assemblage supramoléculaire pour la catalyse ».

* frederic.hapiot@univ-artois.fr