

Vers une chimie moléculaire verte

Jean-Marc Campagne (*coordinateur*), Francine Agbossou, Tahar Ayad, Olivier Baudoin, Gérard Bueno, Isabelle Chataigner, Christophe Crévisy, Isabelle Dez, Morgan Donnard, Fabienne Fache, Christian Feasson, Annie-Claude Gaumont, Laurent Giordano, Peter Hesemann, Francis Marsais, Marc Mauduit, Véronique Michelet, André Mortreux, Phannarath Phansavath, Olivier Piva, Jean-Philippe Roblin, Jacques Rouden, Marc Taillefer, Patrick Y. Toullec, Théophile Tschamber et Virginie Vidal

- Résumé** L'enjeu en synthèse organique est maintenant de concilier les exigences d'efficacité et de sélectivité avec celles du développement d'une nouvelle chimie organique « verte et durable » qui doit permettre d'accéder à des structures moléculaires complexes en minimisant l'impact environnemental, en économisant à la fois des atomes et des étapes, et en développant des alternatives aux solvants organiques usuels.
- Mots-clés** **Synthèse organique, catalyse, économie d'atomes, réactions domino, réactions multicomposants, solvants verts.**
- Abstract** **Towards a green molecular chemistry**
The organic synthesis challenge is now to manage the demands for efficiency and selectivity with the development of a "green and sustainable" organic chemistry. The goals are to obtain complex molecular architectures by reducing the environmental impact, by developing atom- and step-economic new methodologies, and by developing smart alternatives to usual organic solvents.
- Keywords** **Organic synthesis, catalysis, atom economy, domino reactions, multicomponent reactions, green solvents.**



L'industrie chimique doit réaliser une mutation profonde pour devenir respectueuse de l'environnement, ou exactement « éco-compatible ». Cette prise de conscience s'est généralisée depuis peu comme en témoignent les nouvelles normes européennes avec notamment le règlement REACH, mis en application depuis juin 2007, où l'ensemble de la production des substances chimiques sera examiné de manière plus draconienne afin d'identifier et d'exclure progressivement de l'Union européenne les substances les plus nocives pour l'homme et son environnement. Dans ce contexte, le chimiste de synthèse deviendra de manière inéluctable le principal acteur de ce changement. L'un des objectifs majeurs de la chimie organique de synthèse réside en la recherche et le développement de méthodes de synthèses respectueuses de l'environnement. Cette nouvelle chimie organique vise à concevoir et inventer, en accord avec les douze principes de la chimie verte déclinés par Anastas et Warner [1], de nouvelles synthèses sûres, économes en énergie et en matières premières, et qui limitent ou éliminent la formation de sous-produits. Les pistes, explorées actuellement pour développer cette chimie organique intrinsèquement plus propre, visent à inventer de nouvelles réactions plus économes en atomes ou en étapes, à développer des réactions à plus faible impact environnemental et des alternatives aux solvants organiques

actuellement utilisés qui sont souvent polluants ou toxiques. Les laboratoires de chimie moléculaire des différentes écoles de la Fédération Gay-Lussac sont directement impliqués dans ces thématiques de recherche.

L'économie d'atomes

L'économie d'atomes correspond, selon la définition de B.M. Trost [2], au souhait d'incorporer un maximum d'atomes présents dans les réactifs de départ dans le produit final, et ainsi limiter le nombre et la quantité de sous-produits non valorisés. Dans une synthèse idéale, à 100 % d'économie d'atomes, tous les atomes présents dans les réactifs de départ se retrouvent dans le produit final, comme par exemple dans des réactions de cycloadditions ou de cycloisomérisations.

L'activation/fonctionnalisation de liaisons C-H

L'approche traditionnelle employée par les chimistes pour fonctionnaliser une molécule organique consiste à transformer un groupement fonctionnel préexistant (GF) pour obtenir la fonction désirée (*figure 1*, gauche). Or, comme les liaisons carbone-hydrogène (C-H) sont ubiquitaires dans les composés organiques, il est aisé de concevoir que la fonctionnalisation directe de ces liaisons constituerait une approche plus rapide et plus « économe en atomes » (*figure 1*, droite). Ainsi, malgré d'évidents problèmes de réactivité et de sélectivité intrinsèques, les méthodes de fonctionnalisation C-H connaissent un formidable essor

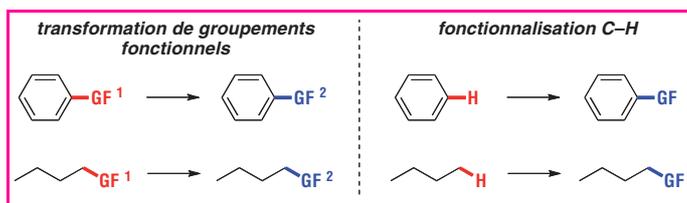


Figure 1 - Principe de la fonctionnalisation C-H.

depuis quelques années. Ce développement est rendu possible par l'utilisation de la catalyse par les métaux de transition, qui permet d'activer ces liaisons réputées inertes.

Dans ce contexte, il a été montré que l'on peut fonctionnaliser sélectivement des liaisons C-H non activées de groupes alkyles pour donner des oléfines (1) ou des composés polycycliques (2-3), par catalyse par des complexes de palladium (figure 2) [3-5]. Afin de démontrer leur intérêt pour la synthèse organique multi-étapes, ces méthodes ont été appliquées à la synthèse totale de molécules bioactives, comme le verapamil [4], médicament antihypertenseur, et la coralydine, un alcaloïde de type tétrahydroprotoberbérine [6].

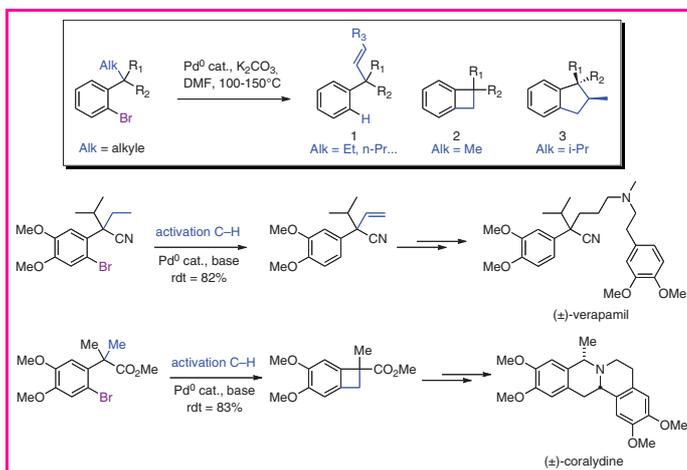


Figure 2 - Activation C-H de groupes alkyles et applications synthétiques.

Cycloisomérisations d'alcynes catalysées par des métaux de transition

Parmi les nombreuses réactions catalytiques développées dans la littérature, un intérêt particulier a été accordé aux réactions de cycloisomérisation qui répondent également au souci d'économie d'atome puisque l'ensemble du squelette de départ d'une molécule se retrouve en fin de réaction, sans production de déchets. Les propriétés carbophiles des complexes de platine ou d'or ont été récemment exploitées dans le cadre des réactions de cycloisomérisation des alcynes. La coordination η^2 de l'alcyne par un acide de Lewis carbophile permet l'activation du système insaturé vis-à-vis des additions de nucléophiles carbonés, oxygénés, azotés et soufrés. Dans le cas particulier des réactions intramoléculaires, ce type de réactivité permet de former une grande variété d'hétérocycles et de carbocycles. Les énynes ont une place tout à fait spéciale et leur réactivité a permis de découvrir de nouvelles réactions [7]. La réactivité des alcynes fonctionnalisés par des nucléophiles oxygénés et des énynes a été particulièrement étudiée (figure 3).

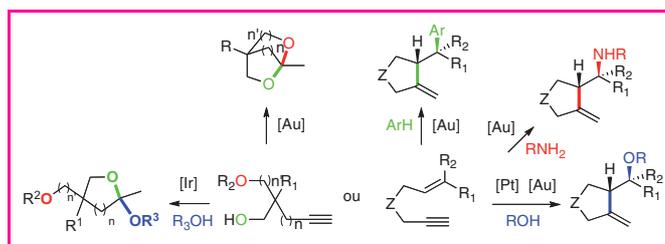


Figure 3 - Cycloisomérisations d'alcynes et d'énynes.

De nouvelles cyclisations d'alcools homopropargyliques en présence de complexes d'iridium ou d'or ont permis d'accéder à des structures originales de type acétals mono- ou bicycliques. Les complexes d'iridium se sont avérés particulièrement intéressants puisqu'une nouvelle réactivité a été observée dans des conditions très douces, à température ambiante, pour les diols et alcools protégés [8]. L'addition intramoléculaire d'un alcool s'accompagne d'une addition tandem intermoléculaire du solvant utilisé. En particulier, le méthanol, l'éthanol ou l'alcool allylique ont été introduits efficacement sur des structures furaniques ou pyraniques fonctionnalisées. Les complexes d'or ont présenté une sélectivité différente : dans le cas des diols, le deuxième alcool participe cette fois à la réaction et des dérivés de type acétals bicycliques [2.2.1], [2.2.2] ou [3.2.1] sont isolés avec d'excellents rendements [9]. D'autres travaux concernant ces réactions de cyclisation d'alcool en présence de complexes d'or sont apparus depuis dans la littérature et ont permis d'appliquer cette méthodologie à la synthèse de produits naturels. La cycloisomérisation des acides carboxyliques a également été optimisée en présence d'or et conduit aux lactones diversement fonctionnalisées [10]. Récemment ont été développés des systèmes hétérogènes permettant d'accéder sélectivement aux lactones et de recycler le catalyseur à l'or [11].

Dans le cas des énynes, l'intervention de nucléophiles externes oxygénés permet de créer deux liaisons (C-O et C-C) en tandem et de façon totalement diastéréosélective. Cette réaction d'hydroxycyclisation, découverte en présence de complexes de palladium dans le groupe de Jean-Pierre Genet en 1997, a ouvert la voie aux recherches réalisées en présence de complexes d'or ou de platine [7]. Une synthèse biomimétique diastéréosélective du noyau hexahydroxanthène, présent dans de nombreux produits naturels, a récemment été proposée à l'aide de cette transformation [12]. L'introduction d'autres nucléophiles, comme des dérivés aromatiques ou azotés, a également permis de concevoir de nouvelles réactions tandem de type hydroarylation/cyclisation [13] et hydroamination/cyclisation [14].

Les premières versions asymétriques ont été mises au point en présence de complexes chiraux de platine [15] et d'or [16] selon deux stratégies complémentaires. Des excès énantiomériques remarquables ont ainsi été obtenus lors de la synthèse de dérivés cycliques fonctionnalisés (figure 4).

Hydrogénation asymétrique catalysée par les métaux de transition

Un des défis majeurs de la synthèse organique est de concevoir des molécules complexes optiquement enrichies à forte valeur ajoutée, grâce à des transformations hautement sélectives et néanmoins économiques et respectueuses de l'environnement. Dans ce contexte, la catalyse asymétrique, parce qu'elle n'utilise qu'une quantité

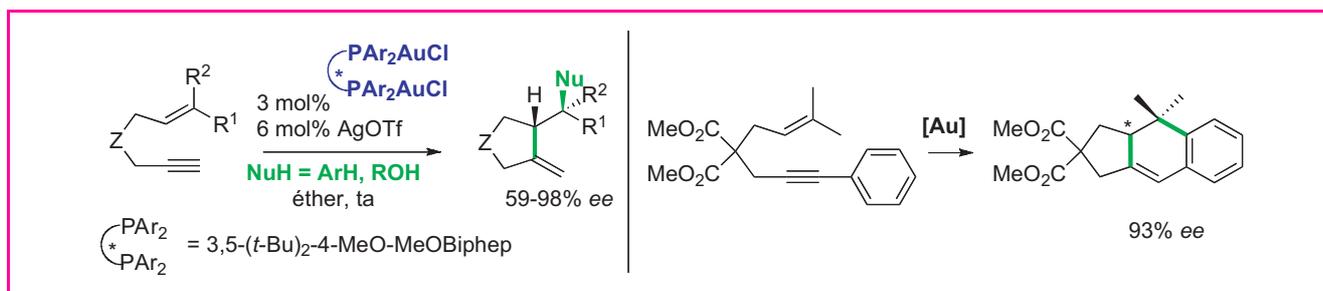


Figure 4 - Cycloisomérisations d'énynes énantiosélectives (ta : température ambiante).

catalytique d'inducteur chiral, est un moyen particulièrement approprié. Diminution des coûts énergétiques, grande chimio- et stéréosélectivité, absence de sous-produits, contribuent fortement à faire de la catalyse asymétrique un outil performant de la chimie éco-compatible. Parmi les méthodes catalytiques pour la formation de liaisons C-H, l'hydrogénation asymétrique par catalyse homogène est un outil de choix pour générer un carbone tertiaire de manière hautement stéréocontrôlée. Dans le domaine de l'hydrogénation d'alcènes catalysée par des complexes chiraux du rhodium, depuis les travaux pionniers de Wilkinson, Horner et Knowles, et la découverte du ligand DIOP par Kagan qui a conduit aux premiers résultats significatifs en termes d'énantiosélectivité, l'hydrogénation asymétrique a connu un essor considérable, en particulier grâce à la contribution déterminante de Noyori avec le ligand atropoisomère BINAP. L'hydrogénation catalytique s'intègre parfaitement dans un concept d'économie d'atomes, ne génère pas de déchets, peut permettre le recyclage des catalyseurs et constitue aujourd'hui une méthode industrielle très utilisée pour la synthèse d'intermédiaires clés en industrie pharmaceutique. Dans ce domaine, ce travail a contribué à enrichir le champ d'application de la réaction d'hydrogénation à des substrats originaux et à développer des méthodes générales de synthèse de complexes organométalliques chiraux (Rh, Ru, Ir). Une large gamme de cétones, alcènes et imines a été hydrogénée avec d'excellentes énantio- et diastéréosélectivités en utilisant des complexes chiraux de ruthénium et d'iridium associés à des ligands originaux, tels que le *Digm*-BINAP, ainsi que le SYNPHOS[®] [17] et le DIFLUORPHOS[®] [18] préparés industriellement par la société Synkem (figure 5).

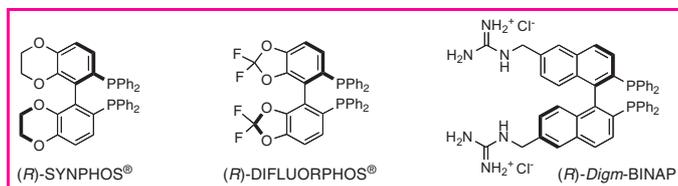


Figure 5 - Nouveaux ligands atropoisomères.

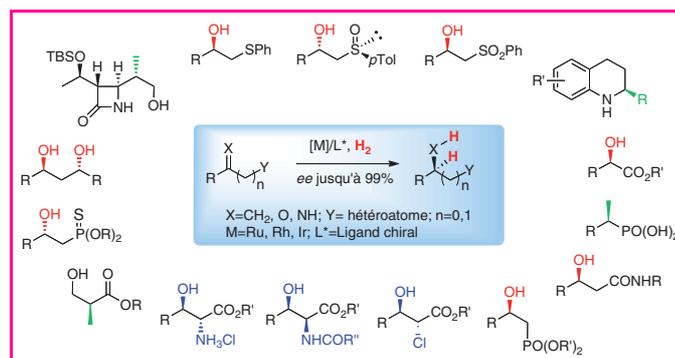


Figure 6 - Hydrogénation asymétrique de liaisons C=O, C=C et C=N.

En utilisant ces complexes, une grande variété de substrats originaux a été synthétisée, comprenant notamment des β -hydroxy-esters, -phosphonates, -sulfures, -sulfoxydes, -sulfones et -amides ainsi que des diols *anti*-1,3 [19] (figure 6). Des β -hydroxyesters α -substitués *syn* ou *anti* ont également été synthétisés *via* un dédoublement cinétique dynamique. Cette méthode permet également de préparer de l'ester de Roche [20] et des tétrahydroquinoléines [21].

L'hydrogénation asymétrique est un outil puissant pour la synthèse de produits à haute valeur ajoutée tels que le (+)-*cis*-dihydrojasmonate de méthyle qui fait l'objet d'un procédé industriel à l'échelle de plusieurs tonnes/an [22] et pour la synthèse de produits naturels tels que le dolabélide A [23] et le gymngiamide [24] (figure 7).

Au-delà des ligands de type phosphine de symétrie C_2 , des ligands chiraux originaux ont également été développés à partir du squelette d'acides aminés naturels ou non [25-26]. Les applications en catalyse de tels ligands, les aminophosphine phosphinites (AMPP) [25] et aminophosphineoxazolines [27-28] en particulier, sont nombreuses incluant la formation de liaisons C-C. Les AMPP riches en électrons dont le squelette chiral est issu d'acides aminés cycliques comme (S)-Cy,Cy-oxoProNOP et (S)-Cp^S,Cp^S-IndoNOP sont particulièrement adaptés à la réaction d'hydrogénation de cétones fonctionnalisées et ont permis de réaliser la synthèse du SR58611A [29] avec d'excellentes énantiosélectivités

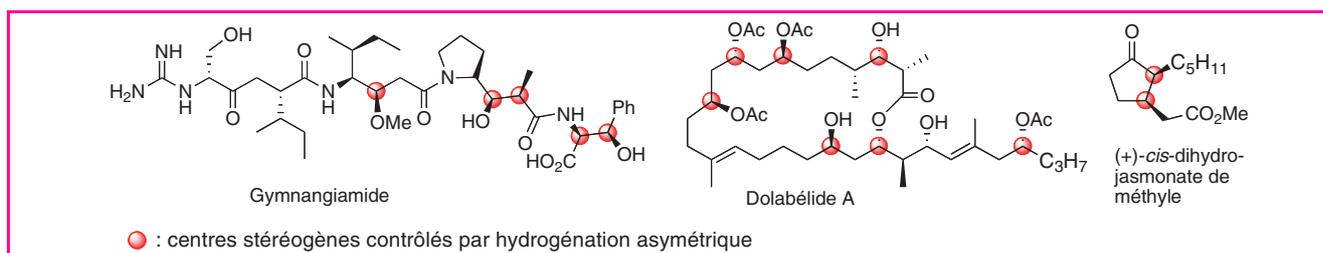


Figure 7 - Synthèse de produits naturels.

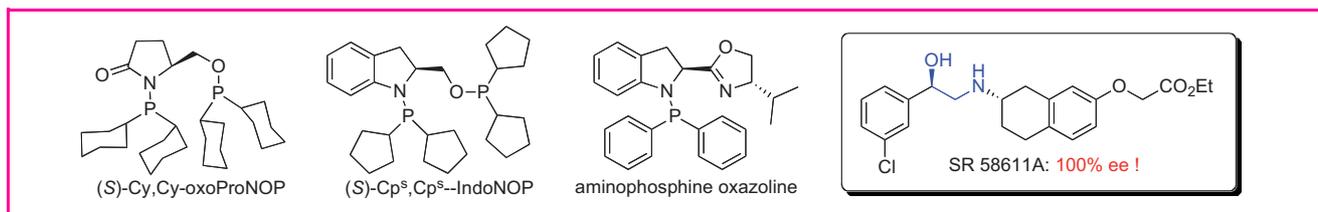


Figure 8 - Ligands chiraux issus d'acides aminés et exemple de cible pharmaceutique.

(100 % ee) (figure 8). Les aminophosphine oxazolines sont plus appropriées à l'hydrogénation d'imines (> 90 % ee) [30].

Cycloadditions [2+1]

Les réactions de cycloaddition font partie des réactions intrinsèquement économiques en atomes puisque l'on retrouve dans le produit d'arrivée tous les atomes mis en jeu dans les réactifs de départ. Les réactions de cycloaddition [2+1] métallo-catalysées sont ainsi particulièrement intéressantes pour la construction de motifs cyclopropaniques hautement fonctionnalisés. Une réaction de cyclopropanation à partir d'un alcyne vrai et d'une double liaison constitue un enjeu pour la chimie propre. Cet objectif a été réalisé avec un système catalytique combinant les oxydes de phosphines secondaires (OPS) 4 à un métal de transition (figure 9).

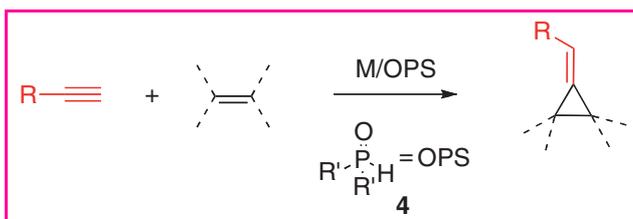


Figure 9 - Réaction de cyclopropanation métallo-catalysée.

Les OPS 4 sont de plus en plus utilisés en chimie de coordination pour donner des complexes acides phosphineux-métal. En effet, en solution, leur structure tricoordinée 5, $P(\sigma^3\lambda^3)$ en équilibre avec la structure la plus stable tétracoordinée 4, $P(\sigma^4\lambda^5)$ est capable de se coordonner à un métal de transition pour conduire à 6 et leur permet ainsi d'être utilisés comme des ligands de type L (figure 10).

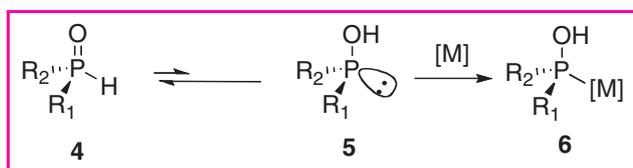


Figure 10 - Équilibre tautomère entre 4 et 5, et coordination de 5 comme ligand.

Les complexes 6 ainsi formés peuvent être impliqués en tant que catalyseurs dans un grand nombre de réactions telles que l'hydrogénation, l'alkylation allylique ou encore les couplages mixtes [31]. Un intérêt tout particulier est que lors de la coordination des OPS, la configuration absolue de l'atome de phosphore est retenue. Afin d'exploiter cette propriété en catalyse énantiosélective, une nouvelle méthode de préparation d'OPS énantio-purs par synthèse asymétrique à partir du L-menthol a été développée [32]. De nouveaux complexes de palladium ou platine(II) utilisant des préligands de type OPS ont été préparés (figure 11).

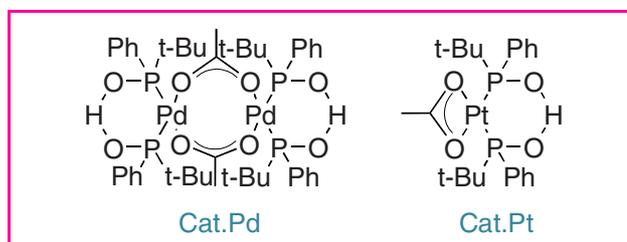


Figure 11 - Complexes du Pd(II) et Pt(II) préparés à partir des OPS.

Les complexes ainsi obtenus se sont révélés particulièrement actifs en tant que catalyseurs dans les cycloadditions [2+1] entre divers alcynes terminaux fonctionnels et des dérivés du norbornadiène dans des conditions douces [33-34] (figure 12).

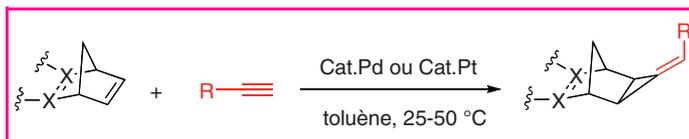


Figure 12 - Cycloaddition [2+1] catalysée par les complexes Cat.Pd et Cat.Pt.

Cette réaction mise à profit pour la synthèse d'amidoalcools bicycliques possédant quatre centres stéréogéniques offre de nouvelles possibilités pour la synthèse de molécules fonctionnelles comportant un motif alkyldèncyclopropane (figure 13).

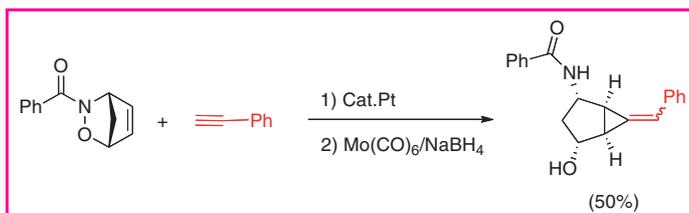


Figure 13 - Synthèse d'alkyldèncyclopropanes fonctionnels.

Organocatalyse

L'organocatalyse est l'accélération d'une réaction chimique par une quantité sub-stœchiométrique d'un composé organique strictement dépourvu de métal. Bien que le concept soit ancien, l'organocatalyse a été relativement ignorée jusqu'à maintenant, partiellement à cause de la prééminence de la catalyse organométallique qui a focalisé l'attention dans le domaine de la catalyse. Les dix dernières années ont vu un essor considérable de ce champ de recherche et la plupart des réactions organocatalysées décrites (et qualifiées d'« organocatalyse ») impliquent la création d'un centre stéréogène et le contrôle de la chiralité de celui-ci, bien que l'aspect asymétrique ne soit pas une

caractéristique obligatoire de l'organocatalyse. On peut distinguer deux grandes classes de réactions pour cette catalyse en fonction du type d'interaction chimique existant entre le catalyseur organique et l'un des substrats : l'une concerne la formation de liaisons covalentes (aldolisation, Mannich, Morita-Baylis-Hillman, Stetter...), l'autre implique la formation de complexes non covalents (par exemple, liaisons hydrogène dans les réactions de Diels-Alder ou de Strecker, interactions ioniques dans les alkylations d'énolates par des catalyseurs par transfert de phase). La réaction de décarboxylation protonante organocatalysée appartient à cette deuxième classe. Elle vise à développer une alternative sans métal et plus respectueuse de l'environnement aux réactions de protonations énantiosélectives des énolates de lithium. Cette méthodologie appliquée à la déracémisation de pipécolamides avait donné d'excellents résultats [35]. Appliquée à leurs analogues esters, cette réaction avait généré des sélectivités modestes, malgré des efforts importants d'optimisation. Avec l'objectif de développer des conditions réactionnelles de protonation asymétrique plus simples (éviter les basses températures et l'utilisation du butyl lithium secondaire associée aux problèmes engendrés par la présence d'agrégats lithiés) et catalytiques en agent chiral par rapport à celles utilisées généralement avec les énolates métalliques, la protonation énantiosélective *via* la décarboxylation de dérivés de l'acide malonique a été étudiée. Cette version énantiosélective de la synthèse malonique est une réaction ancienne mais n'a été que très peu étudiée en un siècle d'existence [36]. Selon le mécanisme généralement accepté, la décarboxylation d'un malonate disubstitué initial implique un état de transition à six centres qui génère un composé de type énoil rapidement tautomérisé en analogue carbonylé (figure 14). C'est au cours de cette étape que la chiralité est générée par la création d'une liaison C-H sur le carbone adjacent au carbonyle. À partir d'un acide malonique hémi-ester racémique, cette réaction peut être effectuée en présence d'une base aminée chirale (B^*) qui va jouer le rôle de catalyseur de la décarboxylation et de vecteur asymétrique de proton.

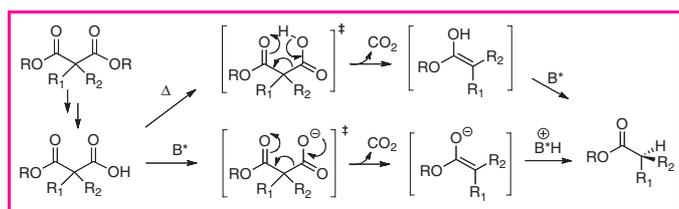


Figure 14 - Mécanisme de la décarboxylation protonante asymétrique.

À partir d'un substrat malonyle analogue à l'ester du pipécolate pour une comparaison directe avec la protonation d'énolates de lithium, et suite à une étude détaillée des différents paramètres de la réaction (solvant, température, concentration), le choix de la base chirale s'est porté rapidement vers les alcaloïdes du quinquina. Une quantité catalytique d'un épimère de la cinchonine catalyse la décarboxylation puis la protonation de notre substrat modèle à température ambiante – des conditions simples et reproductibles – pour obtenir des excès énantiomériques de 72 % [37]. Plus récemment, un catalyseur de type thiourée dérivé de la quinine (ou la quinidine) a permis d'améliorer l'énantiosélectivité de la réaction en la portant à 93 % pour ce substrat (figure 15). Quelques α -aminoesters énantioenrichis substitués sur l'azote ont également été synthétisés par cette méthode [38].

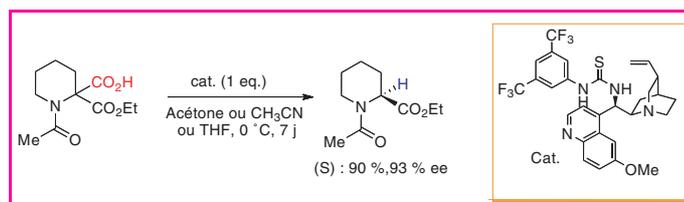


Figure 15 - Synthèse d'un dérivé énantioenrichi de l'acide pipécolique par décarboxylation protonante énantiosélective organocatalysée.

Outre un travail d'optimisation des conditions réactionnelles et du catalyseur à effectuer, il reste à étendre le champ d'application de cette réaction à diverses familles de substrats pour rendre la méthodologie utilisable à des fins synthétiques et productives. C'est un objectif que l'on peut appliquer en général au champ encore balbutiant de l'organocatalyse car la plupart des réactions décrites sont encore trop souvent limitées à quelques substrats modèles convenablement choisis. On gardera toutefois à l'esprit quelques principes importants pour conserver la simplicité qui doit prévaloir dans ce type de chimie : les catalyseurs organiques doivent être stables à l'air et à l'eau, rapidement accessibles de même que les substrats par rapport aux cibles synthétiques, les conditions réactionnelles doivent être les plus simples possible, par exemple à température ambiante et où la présence d'eau même en faible quantité n'est pas préjudiciable.

L'économie d'étapes

Au-delà de l'économie d'atomes, il est également intéressant de considérer l'économie d'étapes dans le développement de nouvelles stratégies de synthèse plus respectueuses de l'environnement. En effet, s'il est possible de créer plusieurs liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome, sans isoler les intermédiaires correspondants, il sera ainsi possible d'économiser de l'énergie et de la matière (solvants d'extraction et de purification...) correspondant aux étapes de séparation et de purification de ces différents intermédiaires. Ces réactions à économie d'étapes s'inscrivent dans la découverte et le développement de réactions domino et multicomposants.

Économie d'étapes pour la synthèse de molécules bioactives : métathèses en cascade ou séquentielles

Au cours des quinze dernières années, la métathèse des alcènes et des alcynes a considérablement modifié les stratégies de synthèse de composés naturels et/ou biologiquement actifs. Cette méthode utilise des catalyseurs organométalliques généralement à base de ruthénium et permet des déconnexions jusqu'alors impossibles. De plus, le développement continu de nouvelles espèces catalytiques a rendu les conditions réactionnelles compatibles avec le principe de chimie verte (voir p. 23, dans le paragraphe « Les liquides, tags et matériaux ioniques »). Plus récemment, il a été démontré que la métathèse pouvait également, au travers de réactions « domino », permettre de rompre et de former simultanément un grand nombre de liaisons C-C. Ces réactions ne demandent qu'un faible apport d'énergie, n'entraînant qu'une perte minimale d'atomes, et permettent un accroissement important et rapide de la complexité des structures. De manière complémentaire, les processus séquentiels

impliquant quant à eux l'ajout d'un nouveau réactif à l'issue d'une première étape aboutissent avec les mêmes avantages à de nouveaux édifices moléculaires complexes.

Parmi les versions de métathèse en cascade, le réarrangement de cycles par métathèse (RRM pour « ring rearrangement metathesis ») est l'une des plus remarquables. Il permet l'obtention en une étape de molécules polycycliques élaborées en partant de substrats relativement simples et ce avec un transfert total de l'information stéréochimique (figure 16) [39].

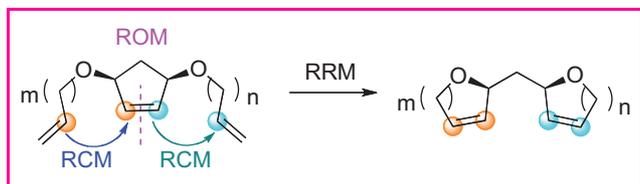


Figure 16 - Principe général de la RRM.

La préparation de polydésoxy-oligosaccharides, constituants importants de nombreuses molécules d'intérêt biologique, illustre bien les problèmes posés par les méthodes itératives : nécessité de multiples étapes de protection-déprotection entraînant une perte considérable de temps et d'atomes, et flexibilité limitée, ne permettant pas un accès facile à des molécules structurellement diverses. Face à ce constat, une alternative synthétique très efficace basée sur la RRM a été développée. À partir de substrats simples, de nombreuses plates-formes moléculaires peuvent être obtenues par variation des substituants en positions C1, C2 et C5. Ces variations structurales combinées aux possibilités de fonctionnalisation post-réarrangement constituent une voie d'accès innovante aux polydésoxy-oligosaccharides rares, naturels ou synthétiques. De plus, la méthode permet une économie d'atomes et d'énergie significative (figure 17).

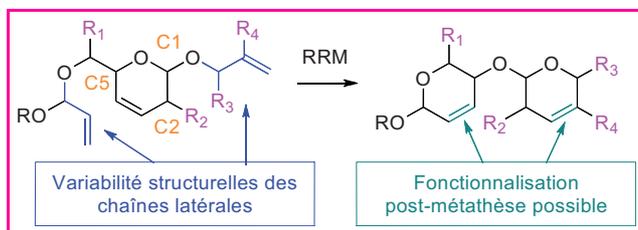


Figure 17 - Approche de synthèse de saccharides par RRM.

La pertinence et l'efficacité d'une telle approche ont pu être démontrées notamment lors de la synthèse de différents disaccharides de type 1,2' et 1,6' au départ de substrats simples (figure 18) [40].

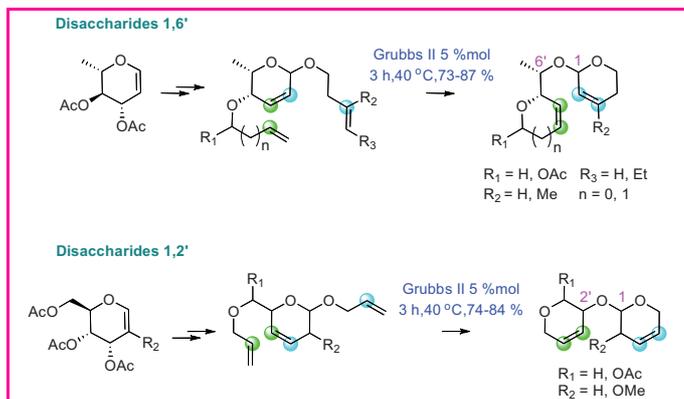


Figure 18 - Synthèse de différents disaccharides par RRM.

Cette stratégie synthétique a également été étendue à l'élaboration de trisaccharides. Au-delà de l'intérêt potentiel de cette approche pour l'obtention rapide et modulable de différents trisaccharides, cette étude a permis de réaliser les premières cascades métathétiques connues mettant en jeu deux réactions d'ouverture de cycle et trois de fermeture de cycle successives [40] (première cascade efficace de type RCM-ROM-RCM-ROM-RCM avec RCM : « ring closing metathesis » et ROM : « ring opening metathesis ») (figure 19).

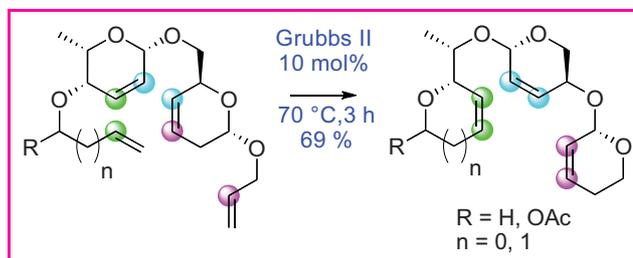


Figure 19 - Synthèses de trisaccharides par RRM.

Cette stratégie permet donc de proposer une nouvelle méthode de synthèse adaptée à la préparation de di- ou trisaccharides non classiques. La chimie utilisée repose sur l'utilisation de produits de départ chiraux facilement accessibles et sur une étape clé impliquant un nouveau réarrangement de cycles par métathèse, réaction caractérisée par une économie d'atomes importante. Des extensions de cette méthode sont actuellement à l'étude telles que l'utilisation de relais cycliques de type dihydrofurane ou la synthèse d'aminosucres par exemple. La synthèse totale de composés naturels mettant en jeu ces nouvelles méthodologies est également en cours de réalisation.

L'accès rapide à des pyrones et divers hétérocycles azotés par une stratégie métathèse domino ou séquentielle est également possible. Il y a quelques années, la préparation de lactones selon un processus tandem fermeture de cycle par métathèse/couplage croisé (CM), initié par le même catalyseur, a été mise au point (figure 20) [41]. Par ce biais, des pyrones β,γ -insaturés sont isolés et peuvent être transformés par traitement basique en α -pyrones, dont le motif est commun à de nombreux produits naturels comme la goniotalamine dotée de propriétés cytotoxiques.

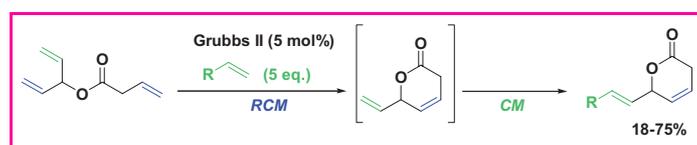


Figure 20 - Accès direct aux pyrones par RCM/CM.

Pour aboutir aux mêmes structures, une variante a été développée qui permet de s'affranchir de l'ajout d'un alcène comme partenaire de la métathèse croisée. Ce processus implique des substrats déjà substitués sur la chaîne acide : la métathèse cyclisante aboutit à la formation *in situ* d'un nouveau carbone fonctionnalisé qui peut alors réagir avec la chaîne latérale. Si les rendements restent modestes pour les esters β,γ -insaturés, le processus mené à bien avec les esters conjugués conduit aux buténolides avec des rendements plus conséquents (figure 21) [42]. Cette réaction associant une économie d'atomes est actuellement appliquée à la synthèse de composés naturels tels que les acides paraconiques.

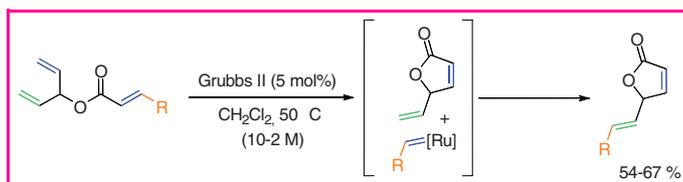


Figure 21 - RCM et transfert de groupes alkylidènes.

Ces deux processus ont également été transposés avec succès aux éthers pour mener en une seule étape à des tétrahydropyranes substitués en position 2 par des groupements alcényles [43]. La métathèse des énynes est une méthode efficace pour accéder à des 1,3-diènes diversément substitués, précurseurs d'éventuelles cycloadditions [4+2]. À partir d'éthers propargyliques du 1,4-pentadién-3-ol et du 1,5-hexadién-3-ol, trois différentes réactions ont pu être combinées pour délivrer des composés tricycliques à l'issue d'une seule purification. Une première métathèse cyclisante conduit directement à un 1,3-diène qui peut alors réagir avec un diénophile A=B (réactif de Cookson, maléïmide...) à température ambiante dans le dichlorométhane ou au reflux du toluène. Après ajout de catalyseur à base de ruthénium et d'un alcène choisi, une métathèse croisée conclut la séquence (figure 22) [44].

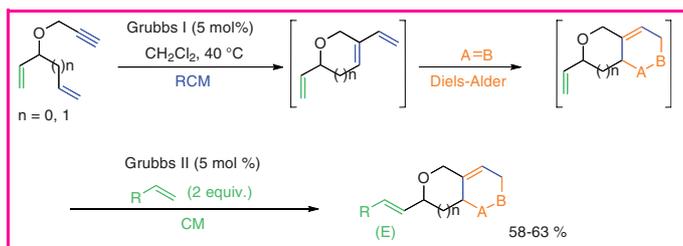


Figure 22 - Réaction séquentielle RCM/Diels-Alder/CM.

Les composés azotés lactames polycycliques sont des motifs structuraux très importants en chimie médicinale, retrouvés par exemple dans la structure de la camptothécine. Afin de préparer de tels motifs, une voie d'accès en « un pot », impliquant successivement une cyclisation par métathèse, la migration de la nouvelle double liaison induite par un complexe [Ru-H], généré par addition d'hydrures, suivie d'une réaction de cyclisation radicalaire 5-exo-trig initiée par le réactif TMS₃SiH a été développée [45] (figure 23).

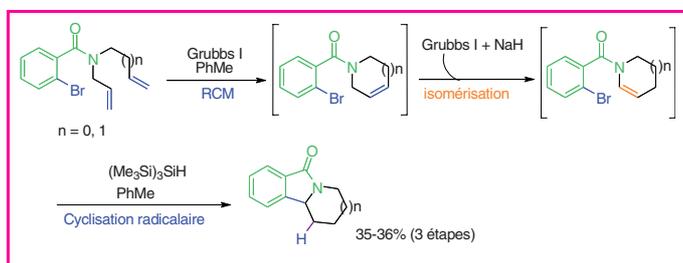


Figure 23 - Processus séquentiel RCM/isomérisation/cyclisation radicalaire.

En conclusion, les conditions douces des réactions de métathèse et la tolérance des catalyseurs disponibles vis-à-vis de nombreuses fonctionnalités permettent de les associer à de multiples processus accroissant encore leur potentiel en synthèse. Nous nous employons à développer

désormais ce champ d'investigation et à l'appliquer à la synthèse totale de molécules d'intérêt biologique.

Réactions multicomposants

Les réactions multicomposants (RMC) sont définies comme des processus associant au moins trois réactifs en une opération chimique unique pour conduire à la formation d'un seul produit incorporant la majorité des atomes présents dans les substrats. L'efficacité des RMC, qui conduisent à une grande complexité moléculaire en créant sélectivement plus de deux liaisons en une étape, leur permet de répondre à plusieurs des principes de la chimie verte. Les exigences de la synthèse en termes d'environnement, de coût de revient, de simplicité de mise en œuvre et de diversité structurale donnent toute leur valeur aux RMC et en font un outil précieux dans l'arsenal du chimiste. Après un développement inégal depuis leur découverte il y a plus d'un siècle, les RMC, dont un des célèbres exemples est la réaction de Ugi à quatre composants (figure 24), connaissent actuellement un essor important [46].

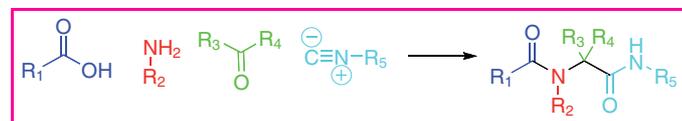


Figure 24 - Schéma généralisé de la réaction de Ugi (1959).

Les réactions de cycloaddition, réputées pour leur convergence et leur économie d'atomes (voir p. 17, le paragraphe sur les cycloadditions [2+1]), sont des processus attractifs pour le développement de nouvelles RMC. Dans ce contexte, une méthodologie de synthèse originale, basée sur des réactions de cycloadditions [4+2]/[3+2] multicomposants à partir d'aromatiques nitrés **7** (figure 25) a été développée [47]. En effet, le dérivé **7**, électroniquement appauvri, réagira préférentiellement avec un alcène riche en électrons **8**, dans une cycloaddition [4+2] à demande électronique inverse, pour conduire aux nitronates intermédiaires **10**. Ces derniers étant des dipôles enrichis électroniquement, ils se condenseront préférentiellement sur les alcènes appauvris **9** dans l'étape de cycloaddition [3+2] pour conduire, en une étape cascade, à des nitrosoacétals polycycliques **11** possédant un centre quaternaire et une stéréochimie définie en jonction de cycle. L'aromaticité des précurseurs, bien que très fortement désactivante pour la réaction, a le double intérêt de faire intervenir des dérivés aisément accessibles et de conduire à des composés polycycliques désaromatisés, hautement fonctionnalisés et originaux. L'activation de la réaction de cycloaddition

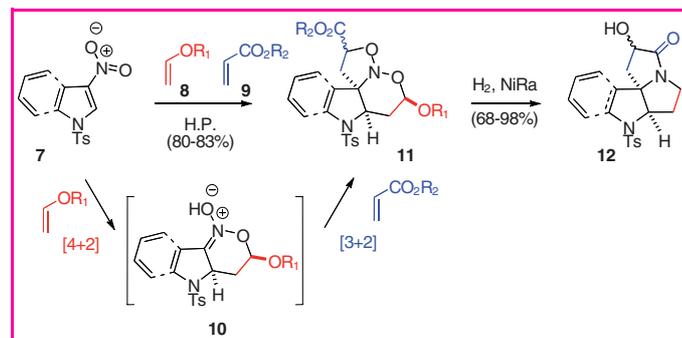


Figure 25 - Cycloaddition multicomposant [4+2]/[3+2] et réduction des adduits (H.P. : haute pression).

[4+2]/[3+2] par les hautes pressions s'est avérée être la méthode la plus efficace pour réaliser la séquence, limitant la formation de produits de dégradation et permettant de l'effectuer dans des conditions économes en énergie. La réduction de ces composés **11** permet ensuite, dans une deuxième séquence cascade impliquant la coupure des liaisons N-O, la formation puis la réduction d'une imine et la lactamisation, de conduire directement aux pyrrolidones **12**. Ces deux étapes de synthèse permettent ainsi d'accéder très rapidement à une gamme de composés polycycliques originaux [47] pouvant s'avérer utiles pour la synthèse de composés d'intérêt biologique et de catalyseurs chiraux à structure polycyclique rigide (figure 25).

Réactions à plus faible impact environnemental

La chimie organique moléculaire est une composante fondamentale de l'industrie chimique et pharmaceutique. Le développement, au cours des cinquante dernières années, de nombreuses méthodes de synthèse a ainsi concouru au développement, à la découverte et à l'élaboration de nouvelles molécules, bases de la pharmacopée moderne. Minimiser l'impact environnemental de ces réactions est donc un enjeu majeur d'une chimie moléculaire verte.

Couplages pallado-catalysés sans phosphines

Les motifs sous-structuraux aryl-aryl sont présents dans de nombreux composés d'origine naturelle, pharmaceutiques, agrochimiques, et également dans certains matériaux. Parmi les stratégies de synthèse de ces unités, la réaction de couplage pallado-catalysée de Suzuki-Miyaura est devenue l'une des voies d'accès les plus étudiées pour la construction de dérivés biaryles non symétriques. La popularité de ce couplage repose notamment sur l'utilisation d'organoboranes aromatiques relativement peu toxiques et facilement manipulables compte tenu de leur stabilité. Cependant, les systèmes catalytiques homogènes utilisés classiquement pour cette réaction sont, la plupart du temps, construits à partir de complexes phosphines-palladium sensibles à l'humidité et à l'air et nécessitent donc des conditions d'utilisation sous atmosphère inerte. Ce facteur limitant a suscité un intérêt croissant pour la recherche de nouveaux ligands du palladium plus faciles à utiliser. Dans ce contexte, une nouvelle série de ligands 1,4-bidentés de type 2-(2-aryl)pipéridines a été développée [48] (figure 26).

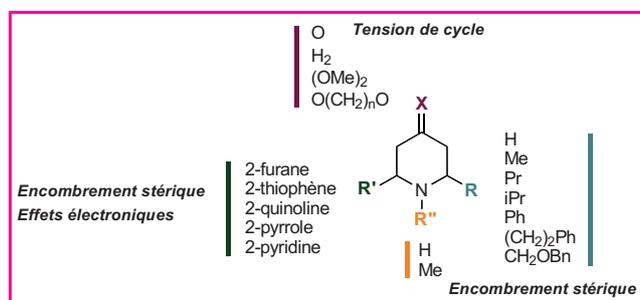


Figure 26 - Diversité structurale des ligands bidentés étudiés.

Validée par la synthèse préalable d'alcaldes variés [49-50], une voie de synthèse de pipéridines 2,6-*cis*-disubstituées a été développée et a permis d'élaborer une bibliothèque de composés permettant d'étudier l'influence de différents

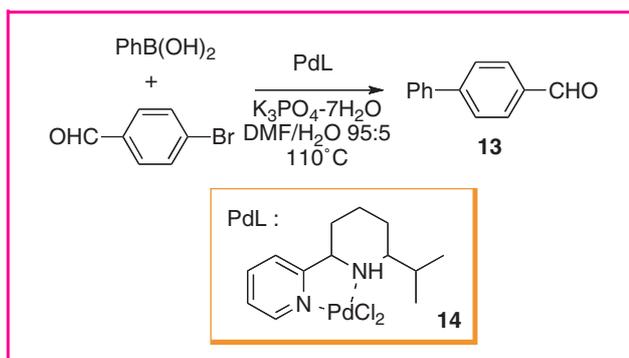


Figure 27 - Réaction type utilisée pour le criblage des propriétés catalytiques des complexes.

paramètres sur l'activité des complexes de palladium correspondants. Les propriétés catalytiques des complexes de palladium de ces différents ligands ont ensuite été évaluées dans une réaction modèle de couplage (figure 27) afin d'identifier le meilleur système.

Ainsi, cette étude a permis d'identifier le complexe **14** comme étant le meilleur système catalytique [51] et permet notamment d'obtenir le composé **13** en 30 minutes à plus de 90 % de rendement en utilisant une faible charge catalytique de 6×10^{-3} % molaire. Afin de contribuer à la réduction de l'impact environnemental de cette réaction, ce complexe est désormais utilisé pour la mise au point d'un système catalytique robuste permettant d'effectuer la réaction dans l'eau.

Vers un procédé industriel d'oxydation propre d'alcools : oxydation électrocatalytique du glucose

L'oxydation chimique d'alcools et de polyols, en particulier de sucres, est souvent un processus utilisant des réactifs agressifs et/ou générant des sous-produits pénalisant les procédés. Pour pallier ces inconvénients, une méthode d'oxydation électrocatalytique de sucre en phase aqueuse a été développée permettant d'éviter les oxydants classiques, les solvants organiques et les rejets importants de sels minéraux. L'oxydation chimique du D-glucose en acide glucarique est largement décrite soit par action de l'oxygène, seul ou en combinaison, soit par des oxydants forts tels que l'acide nitrique, le dioxyde d'azote, l'eau oxygénée, l'ozone..., en présence ou non de catalyseurs. Dans tous les cas, l'oxydation se fait avec de mauvais rendements et une dégradation importante. À partir des années 1960, la découverte des propriétés redox du radical libre 2,2,6,6-tétraméthyl-1-pipéridinyloxy (TEMPO) a permis l'oxydation d'alcools de manière non dégradante et chimiosélective (primaire/secondaire). Cette méthode a pu être appliquée avec succès aux sucres, et en particulier au glucose en utilisant le système TEMPO/NaBr/NaOCl.

Ce procédé est devenu propre en remplaçant le système chimique NaOCl/NaBr par l'oxydation anodique sur feutre de graphite en présence de quantités catalytiques de TEMPO (figure 28) [52].

Ainsi, l'oxydation de l' α -D-O-méthylglucopyranoside en acide α -D-O-méthylglucopyranuronique **15** (figure 29) a été réalisée avec un rendement supérieur à 95 % dans les conditions suivantes : glucoside 20 mmoles ; TEMPO 0,5 mmole ; anode en feutre de graphite (90 cm²) ; cathode en feutre d'acier inoxydable (50 cm²) ; 5 °C ; pH 12,2 ;

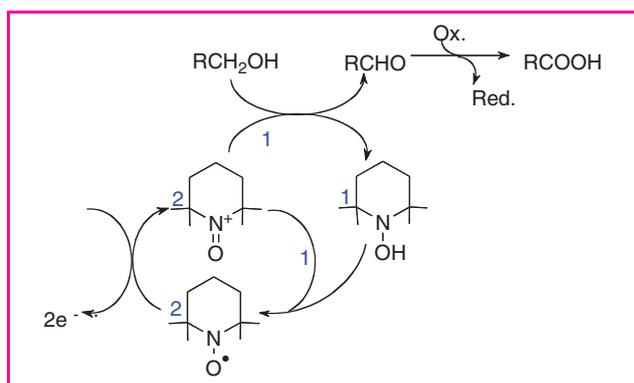


Figure 28 - Cycle d'oxydation électrocatalytique d'alcools par le TEMPO.

intensité imposée 600 mA. Dans les mêmes conditions, l'acide glucarique **16** est obtenu avec un rendement supérieur à 90 % si l'on travaille à pH 13,5 (figure 29).

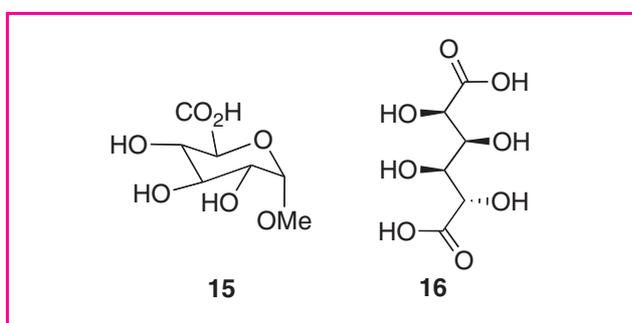


Figure 29 - Produits d'oxydation électrocatalysée.

En milieu moins basique, certains produits classiques de suroxydation de l'acide glucarique apparaissent (acides oxalique, tartronique, tartrique...), ainsi qu'un composé inconnu dont l'analyse chimique a révélé une structure nouvelle de triacide en C6 nommé acide maribersonique **17**. Diverses études RMN et isotopiques sur des dérivés du glucose marqués au ^{13}C ont permis de déterminer la structure chimique et la stéréochimie de cette molécule inconnue, ainsi que de proposer un mécanisme réactionnel pour le réarrangement observé (figure 30).

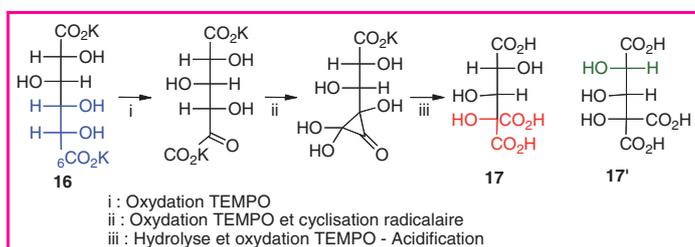


Figure 30 - Réarrangement oxydant électrochimique.

L'étape clé du réarrangement électrochimique consiste en la cyclisation de l'acide 5-cétoglucarique *via* un radical formé en α de la cétone intermédiaire. Dans la mesure où l'acide glucarique peut aussi s'oxyder en position 2, l'acide Maribersonique comporte un second diastéréoisomère minoritaire **17'** (rapport diastéréoisomérique 8/2). Compte tenu de l'originalité de la molécule et des propriétés généralement associées aux polyacides polyhydroxylés, tout

autant que du mode de préparation « propre » sur le plan chimique, l'acide maribersonique et sa préparation par voie d'oxydation électrochimique ont été brevetés [53].

Vers l'utilisation de métaux moins toxiques (Cu, Fe) en catalyse homogène

Les spécifications de plus en plus strictes, visant à éliminer les traces d'espèces métalliques dans les produits finaux (notamment les médicaments), ont conduit les laboratoires à s'intéresser à la catalyse par des métaux moins toxiques comme le cuivre ou le fer.

Les couplages classiques de type Ullmann basés sur l'utilisation du cuivre sont bien connus depuis le début du XX^e siècle. Ces réactions, qui permettent la formation de liaisons C-N, C-O, C-C, C-S ou C-P, ont l'inconvénient de nécessiter des quantités stœchiométriques de cuivre et des températures réactionnelles extrêmement élevées. Au début des années 2000, des travaux pionniers ont permis de réaliser les couplages d'Ullmann à l'aide de quantités catalytiques de cuivre dans des conditions plus douces en température [54]. Ces travaux ont été à la base de ce qu'il est convenu maintenant d'appeler « la renaissance du cuivre », qui s'est traduite par la parution de centaines d'articles sur le sujet. Les raisons de ce succès, outre le très large champ d'applications de la catalyse au cuivre, résident dans le fait que ce métal, peu cher et peu toxique, a apporté une alternative très compétitive aux systèmes concurrents existants basés sur l'utilisation de métaux nobles, souvent excessivement coûteux et toxiques, tels que le palladium. Dans ce cadre, l'utilisation de complexes du fer comme outils potentiels en synthèse organique est actuellement explorée. L'emploi de ce métal très peu cher et non toxique est parfaitement en phase avec le concept de chimie verte. Ses propriétés intrinsèques, telles que par exemple son acidité de Lewis et les faciles changements de degré d'oxydation des dérivés correspondants, ont récemment permis au fer de prouver son efficacité dans de nombreux systèmes catalytiques (additions, réductions...). Ainsi, une catalyse coopérative bi-métallique Cu-Fe a permis l'arylation de différents nucléophiles carbonés, azotés ou oxygénés, en faisant intervenir pour la première fois le fer dans ce type de couplage (figure 31) [55]. Ce résultat a ensuite conduit au développement de systèmes catalytiques

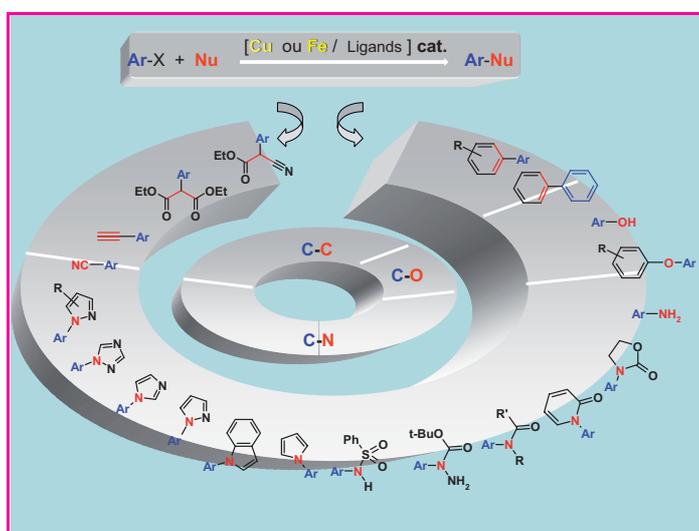


Figure 31 - Formation de liaisons C-C, C-O ou C-N catalysés au cuivre ou au fer.

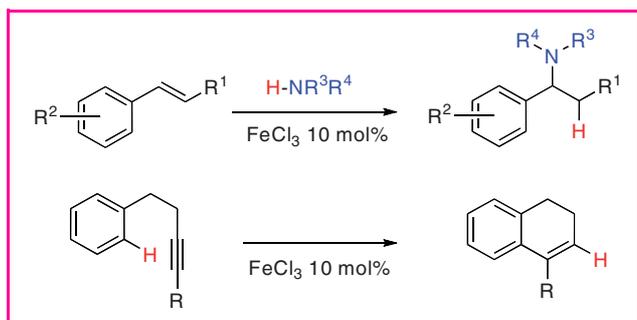


Figure 32 - Hydroamination et hydroarylation catalysées par du fer(III).

utilisant seulement du fer, notamment dans l'arylation de phénols à partir d'iodures de phényle [56].

Le fer peut également être utilisé pour ses propriétés π -acide [57] qui vont permettre d'activer des systèmes insaturés comme des doubles et des triples liaisons et autoriser ainsi l'addition de nucléophiles variés. Des réactions d'hydroamination [58] de dérivés styréniques et d'hydroarylation [59] d'alcyne (à 100 % d'économie d'atomes), qui utilisaient jusqu'alors des métaux nobles (Au, Pt...), ont pu être réalisées en présence de quantités catalytiques de fer(III) (figure 32).

Alternatives aux solvants organiques

Les réactions en chimie fine nécessitent généralement l'utilisation de solvants organiques qui vont permettre à la fois d'assurer la « mise en contact » des réactifs, de stabiliser les états de transition, et d'ajuster la viscosité et la polarité du milieu réactionnel, permettant ainsi d'affiner la réactivité et la sélectivité des réactions. Malheureusement, ces solvants présentent de nombreux inconvénients, notamment une toxicité élevée et une forte inflammabilité. Une des priorités de la chimie organique consiste donc à remplacer, voire éliminer, les solvants organiques membres de la famille des COV (composés organiques volatils). Les liquides ioniques, l'eau, les fluides supercritiques ou encore les réactions sans solvants sont considérés comme les alternatives les plus prometteuses dans ce domaine.

Les liquides, tags et matériaux ioniques

Les liquides ioniques sont ininflammables, peu toxiques et possèdent des tensions de vapeur quasi nulles (ils ne sont pas volatils, ce qui prévient donc toute pollution atmosphérique), ce qui permet de les recycler. Il est également possible de moduler à l'infini les propriétés physiques de ces solvants synthétiques et il est donc envisageable dans un avenir proche de définir un solvant idéal pour une réaction donnée. Une autre application de ces liquides ioniques concerne l'élaboration de systèmes catalytiques réutilisables, en fonctionnalisant les catalyseurs par des « tags » (étiquettes) ioniques. Cette étiquette ionique va agir comme une sorte de support « moléculaire » permettant d'isoler le catalyseur après réaction tout comme les supports polymères ou minéraux. Des applications vers la synthèse de catalyseurs de métathèse recyclables, la synthèse de ligands recyclables pour la catalyse asymétrique ou des matériaux catalytiques ont été développées dans les laboratoires des écoles de la Fédération Gay-Lussac.

La métathèse d'oléfines est un outil puissant dans la chimie organique (voir p. 18 dans le paragraphe sur

l'économie d'étapes pour la synthèse de molécules bioactives). Bien que le prix Nobel de chimie 2005 ait été attribué aux pionniers qui ont développé cette réaction – Yves Chauvin, Robert H. Grubbs et Richard R. Schrock –, les potentialités considérables qu'elle offre restent encore sous-exploitées, notamment dans la valorisation des agroressources (fabrication de molécules à forte valeur ajoutée à partir d'huiles végétales ou d'essences terpéniques). En effet, cette réaction présente un certain nombre de faiblesses qui n'ont pas encore été résolues. L'utilisation de charges catalytiques élevées (5 à 20 mol%) freine ses applications industrielles et est limitante à terme car le métal qui constitue les catalyseurs de métathèse (le ruthénium) est présent en quantité limitée sur Terre. D'autre part, la présence de résidus métalliques dans les produits finaux pose problème aux industries pharmaceutiques, cosmétiques et agroalimentaires car le ruthénium est un métal biologiquement actif. De nombreux progrès restent à faire pour que cette puissante réaction de la synthèse organique devienne plus « éco-compatible » [60]. Dans ce contexte de développement durable, les recherches s'orientent actuellement vers l'élaboration de nouveaux complexes de ruthénium plus actifs, hautement recyclables et peu polluants [61]. Parmi différentes applications, notamment en milieu ionique [62-63], la valorisation des molécules issues de ressources renouvelables est un enjeu scientifique et économique. Ainsi, une chimiothèque de complexes à motifs aminocarbonyl **18** [64] et/ou ioniques **19** [65] a été récemment synthétisée (figure 33). Leurs évaluations dans diverses métathèses d'oléfines (eq. 1 et 2) ont démontré leurs forts potentiels dans ce domaine permettant de combiner un large panel d'activités, un taux de recyclage très attractif (plus de 15 cycles en solvant ionique, eq. 1) et de très faibles teneurs en ruthénium résiduel (< 2 ppm). Ces résultats sont d'autant plus prometteurs qu'ils ont été obtenus à de très faibles charges catalytiques (de 1 à 0,01 mol%); ils représentent une avancée significative vouée à une métathèse d'oléfines plus éco-compatible, sensible aux exigences d'un futur proche. Ces thématiques ont conduit à la création de la start-up Ω^{CAT} SYSTEM®, qui a reçu en 2009 le prix de la création d'entreprise de technologies innovantes (catégorie Émergence) du Ministère de l'Enseignement Supérieure et de la Recherche [66].

Une autre application des liquides ioniques concerne l'immobilisation de ligands énantiomériquement purs pour la catalyse asymétrique. En particulier, la synthèse de sels d'imidazolium fonctionnalisés par des sous-structures camphro-sulfonamide et (S)-binaphtol **20** et **21** a été entreprise [67-68]. L'utilisation de ces sels en catalyse asymétrique a mis à jour des propriétés catalytiques comparables à celles des analogues non ioniques en termes d'activité et de sélectivité, ce qui prouve que l'étiquette ionique n'intervient pas dans le cycle réactionnel. En outre, les auxiliaires chiraux ioniques sont parfaitement réutilisables jusqu'à cinq cycles catalytiques sans modification de leurs propriétés catalytiques. La caractérisation des auxiliaires chiraux après plusieurs cycles catalytiques a également confirmé la stabilité des sels d'imidazolium sous les conditions réactionnelles.

L'utilisation de liquides ioniques fonctionnalisés (figure 34) en extraction liquide-liquide a également été étudiée [69]. Le sel d'imidazolium contenant des sous-structures hydroxy-benzylamine **22** montre des propriétés physiques appropriées (viscosité, non-miscibilité à l'eau...) qui permettent la mise en œuvre des processus d'extraction liquide-liquide avec ce

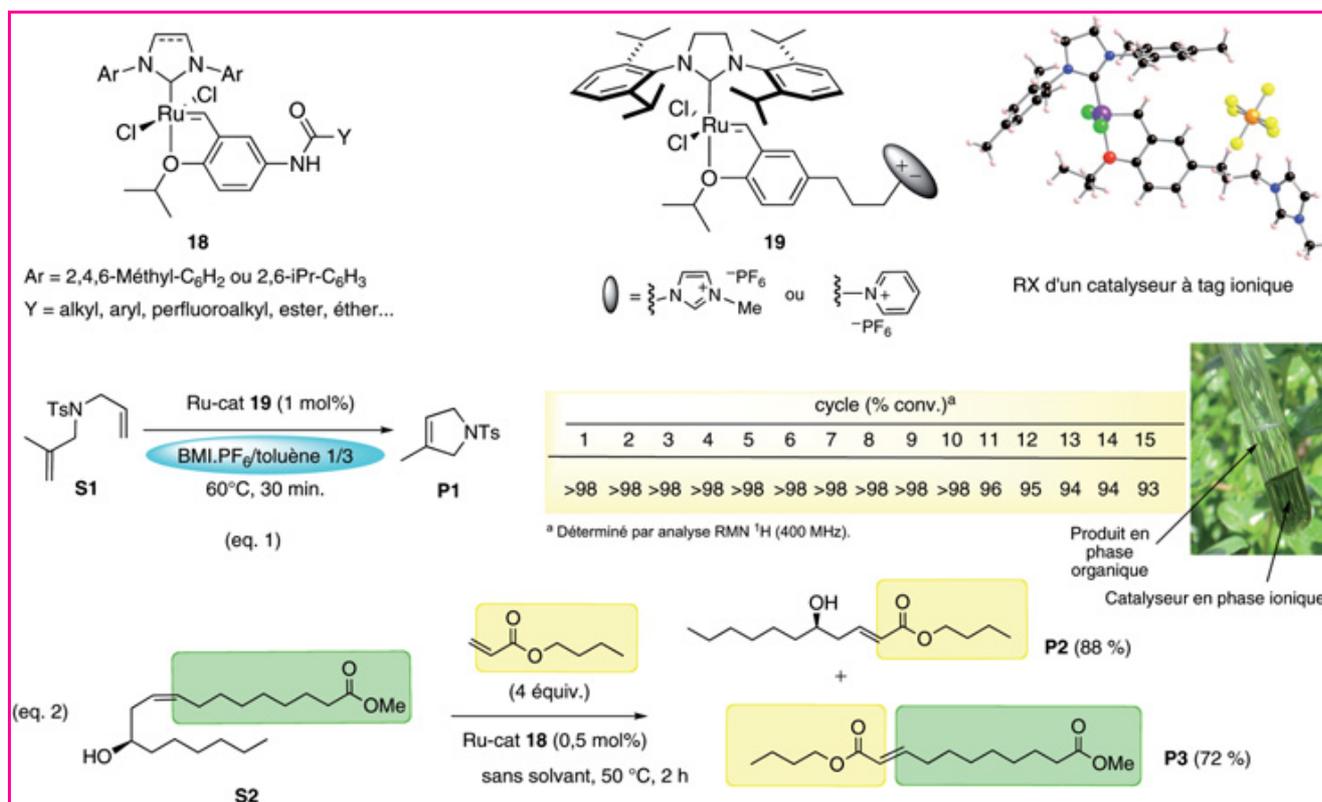


Figure 33 - Des réactions de méthathèse éco-compatibles.

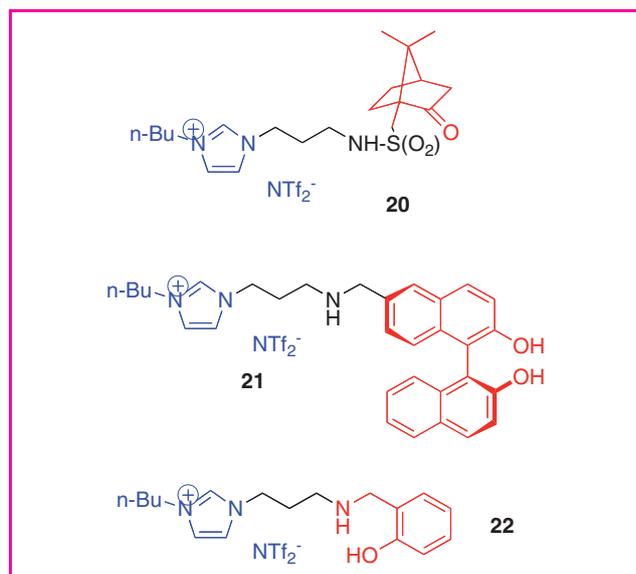


Figure 34 - Liquides ioniques fonctionnalisés par des groupements complexants.

liquide ionique soit à l'état pur, soit dilué dans un autre liquide ionique (BUMIM-NTf₂). Ces systèmes se sont avérés efficaces pour l'extraction de l'américium(III), ce qui montre le potentiel des liquides ioniques dans le domaine de la séparation. Actuellement, les phases ioniques supportées sur silice nanostructurée sont étudiées afin de mettre en jeu des synergies entre la phase ionique et le support polaire et rigide qui est la silice [70].

Une dernière application concerne le développement de matériaux catalytiques qui associent un biopolymère (chitosane) issu des déchets de la mer (carapace des crustacés) comme support [71] et une couche multiple de

liquide ionique dans laquelle est solubilisé le catalyseur homogène (figure 35). Le matériau catalytique est préparé par simple adsorption d'une faible quantité de liquide sur le biopolymère support. Bien que le matériau soit solide, le catalyseur est ancré dans la phase liquide ionique et se comporte comme un catalyseur homogène.

Outre son appartenance aux bioressources, l'avantage du chitosane comme support réside dans sa facilité de mise en forme (billes, films, éponges, membranes, fibres...) permettant d'accéder à des structures méso- ou macroporeuses. Le liquide ionique utilisé, un sel d'imidazolium, permet d'ancrer efficacement le catalyseur et d'éviter la fuite de métal, tout en assurant une bonne solubilisation du substrat et du réactif.

Ces matériaux catalytiques nommés « BioPSIL » (figure 36) ont été évalués dans la réaction modèle de Tsuji-Trost catalysée au palladium, une réaction clé pour la construction de liaisons C-C. En jouant sur les paramètres catalytiques (quantité de métal, concentration en liquide ionique...) et sur la mise en forme du support, des propriétés catalytiques tout à fait remarquables ont été obtenues avec ces nouveaux catalyseurs : amélioration de la cinétique de la réaction (conversion totale en quelques minutes), excellents rendements (97 %) et stéréosélectivités (98 % ee), recyclage efficace du système catalytique pendant plus d'une quinzaine de cycles [72]. Ces matériaux catalytiques ont de plus montré une stabilité tout à fait exceptionnelle dans le temps : ils ont pu être réutilisés après abandon pendant plusieurs semaines sans diminution de l'activité catalytique et le changement de substrat n'a pas conduit à une contamination du produit.

Ces nouveaux matériaux catalytiques qui combinent les avantages des catalyseurs homogènes (forte activité et sélectivité) et hétérogènes (facilité de séparation du couple produit/catalyseur, recyclage et réutilisation aisée du catalyseur) permettent la valorisation d'un déchet de la mer

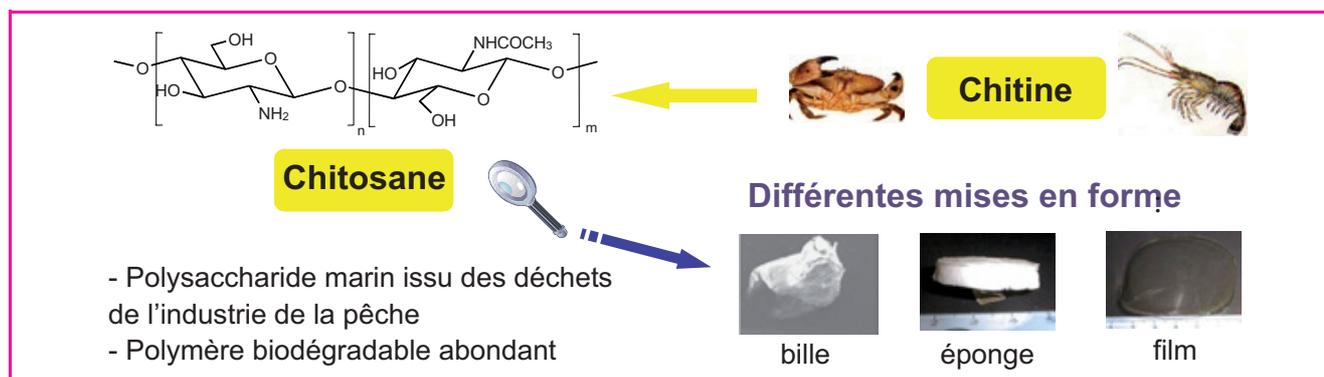


Figure 35 - Un polymère naturel pour la catalyse : le chitosane.

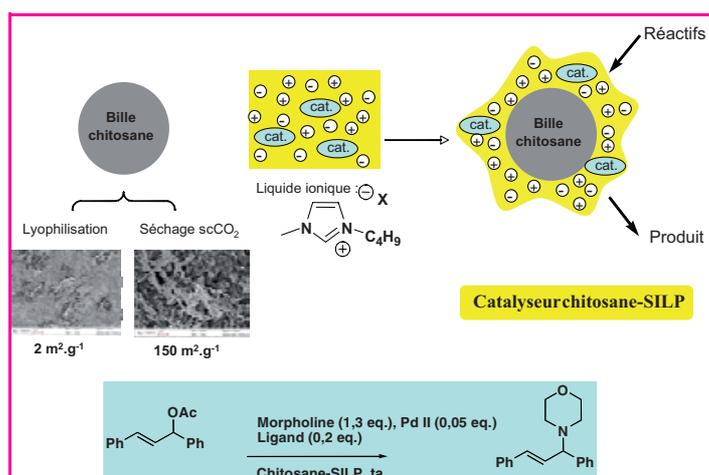


Figure 36 - Catalyseurs « BiPSIL » à base de chitosane et de liquides ioniques : application à la réaction de Tsuji-Trost (ta : température ambiante).

(chitosane), d'un solvant non volatil en très faible quantité (liquide ionique) et peuvent être recyclés et réutilisés dans de nombreux cycles sans perte d'activité, contribuant ainsi au développement d'une chimie plus respectueuse de l'environnement.

Réactions dans l'eau

Depuis la découverte en 1976 par Emile Kunz du ligand hydrosoluble TPPTS, triphénylphosphine sulfonée, et son application en hydroformylation du propène, un engouement particulier s'est porté vers d'autres applications de l'utilisation de ce ligand ou d'autres ligands hydrosolubles en catalyse biphasique, l'avantage étant la séparation phase aqueuse contenant le catalyseur/phase organique contenant le produit. Ceci permet de travailler en continu comme dans le procédé de Rhône Poulenc-Ruhrchemie où l'aldéhyde formé décante du milieu réactionnel. Ce principe de mise en solution aqueuse du catalyseur a été mis à profit dans une réaction d'hydroformylation appliquée à des oléfines grasses, par l'entremise de cyclodextrines agissant en tant qu'agent de transfert de phase (figure 37).

Ces recherches sont actuellement poursuivies dans l'utilisation en catalyse biphasique des cyclodextrines en solution aqueuse, et l'étude fondamentale des phénomènes mis en jeu, qui sont du ressort de la chimie supramoléculaire [59, 73-74]. Une autre approche de chimie « verte » dans l'eau s'est orientée vers la synthèse de détergents biodégradables. Celle-ci a concerné dans un premier temps

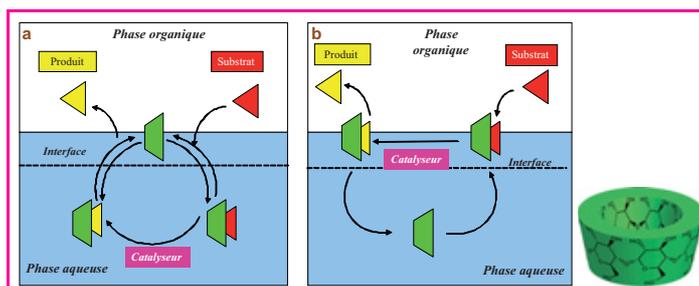


Figure 37 - Principe de la catalyse biphasique utilisant les cyclodextrines en tant qu'agent de transfert.

la réaction de télomérisation du saccharose avec le butadiène en présence de complexes de palladium modifiés par la TPPTS, où il a pu être montré que la réaction se faisait en C^8 [75] (figure 38). Ce type de transformation est actuellement étendu à d'autres polyols, tels le glycérol et l'isosorbide, pour la synthèse de composés amphiphiles biodégradables. Notons que ces réactions ne forment pas de co-produit, ce qui est d'autant plus bénéfique sur le plan environnemental (100 % d'économie d'atomes).

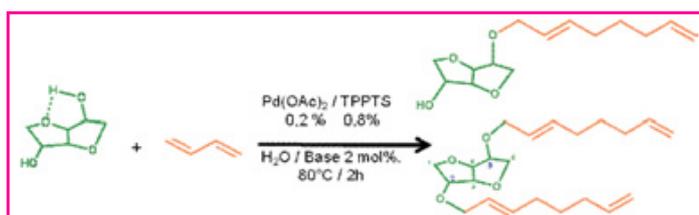


Figure 38 - Synthèse « verte » de détergents biodégradables.

Conclusion et perspectives

La chimie organique vit actuellement une révolution verte qui vise globalement à prévenir et à éliminer les déchets « à la source » en développant une chimie intrinsèquement plus propre et plus sûre. Le développement de cette nouvelle chimie organique, sous-tendue par une pression réglementaire accrue, est accompagné par une demande croissante de nouvelles molécules hautement fonctionnalisées pour la santé et la chimie fine. Ces défis synthétiques constituent une formidable opportunité pour inventer une nouvelle chimie organique verte, pour laquelle les laboratoires des écoles de la Fédération Gay-Lussac seront sans nul doute des acteurs majeurs.

Références

- [1] Anastas P.T., Warner J.C., *Green chemistry theory and practice*, Oxford University Press, **1998**.
- [2] Trost B.M., The atom economy – A search for synthetic efficiency, *Science*, **1991**, *254*, p. 1471.
- [3] Baudoin O., Herbach A., Guéritte F., The palladium-catalyzed C-H activation of benzylic gem-dialkyl groups, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, p. 5736.
- [4] Hitce J., Retailleau P., Baudoin O., Palladium-catalyzed intramolecular C(sp³)-H functionalization: Catalyst development and synthetic applications, *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, p. 792.
- [5] Chaumontet M., Piccardi R., Audic N., Hitce J., Peglion J.-L., Clot E., Baudoin O., Synthesis of benzocyclobutenes by palladium-catalyzed C-H activation of methyl groups: method and mechanistic study, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, p. 15157.
- [6] Chaumontet M., Piccardi R., Baudoin O., Synthesis of 3,4-dihydroisoquinolines by a C(sp³)-H activation/electrocyclization strategy: total synthesis of coralydine, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, p. 179.
- [7] Michelet V., Toulec P.Y., Genet J.-P., Cycloisomerization reactions of 1,n-enynes: challenging metal-catalyzed rearrangements and mechanistic insights, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, p. 4268.
- [8] Genin E., Antoniotti S., Michelet V., Genet J.-P., An Ir^I-catalyzed exo-selective tandem cycloisomerization/hydroalkoxylation of bis-homopropargylic alcohols at room temperature, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, p. 4949.
- [9] Antoniotti S., Genin E., Michelet V., Genet J.-P., Highly efficient access to strained bicyclic ketals via gold-catalyzed cycloisomerization of bis-homopropargylic diols, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, p. 9976.
- [10] Genin E., Toulec P. Y., Antoniotti S., Brancour C., Genet J.-P., Michelet V., Room temperature Au(I)-catalyzed exo-selective cycloisomerization of acetylenic acids - An entry to functionalized γ -lactones, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, p. 3112.
- [11] Neatu F., Li Z., Richards R., Toulec P.Y., Genet J.-P., Dumbuya K., Gottfried J.M., Steinrück H.-P., Pârulescu V.I., Michelet V., Heterogeneous gold catalysts for efficient access to functionalized lactones, *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, p. 9412.
- [12] Toulec P.Y., Blarre T., Michelet V., Mimicking polyolefin carbocyclization reactions: gold-catalyzed intramolecular phenoxy cyclization of 1,5-enynes, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, p. 2888.
- [13] Genin E., Toulec P.Y., Leseurre L., Genet J.-P., Michelet V., Room temperature Au(I)-catalyzed C-C bond formations via a tandem Friedel-Crafts' type addition/carbocyclization reaction process, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, p. 7427.
- [14] Leseurre L., Toulec P.Y., Genet J.-P., Michelet V., Gold-catalyzed hydroamination/cycloisomerization reaction of 1,6-enynes, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, p. 4049.
- [15] Toulec P.Y., Chao C.-M., Chen Q., Gladiali S., Genet J.-P., Michelet V., Enantioselective platinum-catalyzed tandem hydroarylation-cycloisomerization of 1,6-enynes, *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, *15*, p. 1319.
- [16] Chao C.-M., Vitale M., Toulec P.Y., Genet J.-P., Michelet V., Asymmetric gold-catalyzed hydroarylation/cyclization reactions, *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, p. 1319.
- [17] Duprat de Paule S., Jeulin S., Ratovelomanana-Vidal V., Genet J.-P., Champion N., Dellis P., Synthesis and molecular modeling studies of SYNPHOS[®], a new, efficient diphosphane ligand for Ruthenium-catalyzed asymmetric hydrogenation, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, *10*, p. 1931.
- [18] Duprat de Paule S., Jeulin S., Ratovelomanana-Vidal V., Genet J.-P., Champion N., Dellis P., Difluorophos, an electron-poor diphosphane: a good match between electronic and steric features, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, p. 320.
- [19] Roche C., Labeeuw O., Haddad M., Ayad T., Genet J.-P., Ratovelomanana-Vidal V., Phansavath P., Synthesis of *anti*-1,3-diols through RuCl₂/PPh₃-mediated hydrogenation of β -hydroxy ketones: an alternative to organoboron reagents, *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, *23*, p. 3977.
- [20] Pautigny C., Jeulin S., Ayad T., Zhang Z., Genet J.-P., Ratovelomanana-Vidal V., Convenient general asymmetric synthesis of Roche ester derivatives through catalytic asymmetric hydrogenation: steric and electronic effects of ligands, *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, *350*, p. 2525.
- [21] Tadaoka H., Cartigny D., Nagano T., Gosavi T., Ayad T., Genet J.-P., Ohshima T., Ratovelomanana-Vidal V., Mashima K., Unprecedented halide dependence on catalytic asymmetric hydrogenation of 2-aryl- and 2-alkyl-substituted quinolinium salts using Ir-DIFLUORPHOS halide complexes, *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*(39), p. 9990.
- [22] Genet J.-P., Asymmetric catalytic hydrogenation. Design of new Ru catalysts and chiral ligands: from laboratory to industrial applications, *Acc. Chem. Res.*, **2003**, *36*, p. 908.
- [23] Roche C., Desroy N., Haddad M., Phansavath P., Genet J.-P., Ruthenium-SYNPHOS-catalyzed asymmetric hydrogenations: an entry to highly stereoselective synthesis of the C15-C30 subunit of dolabellide A, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, p. 3911.
- [24] Tone H., Buchotte M., Mordant C., Guittet E., Ayad T., Ratovelomanana-Vidal V., Asymmetric total synthesis and stereochemical revision of gymngiamide, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, p. 1995.
- [25] Agbossou-Niedercorn F., Suisse I., The aminophosphine-phosphinite ligands and derivatives. Synthesis, coordination chemistry and catalysis, *Coord. Chem. Rev.*, **2003**, *242*, p. 145.
- [26] Mortreux A., Petit F., Buono G., Peiffer G., Preparation of chiral ligands from amino acids, applications to catalytic asymmetric synthesis – A review, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1987**, *4*, p. 631.
- [27] Blanc C., Hannedouche J., Agbossou-Niedercorn F., Two-fold amino acid based chiral aminophosphine-oxazolines and use in asymmetric allylic alkylation, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, p. 6469.
- [28] Blanc C., Agbossou-Niedercorn F., Chiral aminophosphine-oxazoline auxiliaries applied to the copper-catalyzed enantioselective 1,4 addition to enones, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, p. 757.
- [29] Devocelle M., Mortreux A., Agbossou F., Dormoy J.-R., Alternative synthesis of the chiral atypical β -adrenergic phenylethanolaminotetraline agonist SR58611A using enantioselective hydrogenation, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, p. 4551.
- [30] Blanc C., Agbossou-Niedercorn F., Nowogrocki G., Efficient enantioselective hydrogenation of arylimines using aminophosphine-oxazoline iridium catalysts, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, p. 2159.
- [31] Ackermann L., Air- and moisture-stable secondary phosphine oxides as preligands in catalysis, *Synthesis*, **2006**, p. 1557.
- [32] Leyris L., Bigeault J., Nuel D., Giordano L., Buono G., Enantioselective synthesis of secondary phosphine oxides from (*R*_P)-(-)-menthyl hydrogenophenylphosphinate, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, p. 5247.
- [33] Bigeault J., Giordano L., Buono G., [2 + 1] Cycoaddition of terminal alkynes to norbornene derivatives catalyzed by palladium complexes with phosphinous acid ligands, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, p. 4753.
- [34] Bigeault J., Giordano L., de Riggi I., Gimbert Y., Buono G., Platinum(II)-coordinated phosphinous acid-catalyzed. Alkylidenecyclopropanation of bicyclicalkenes with terminal alkynes, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, p. 3567.
- [35] Martin J., Lasne M.-C., Plaquevent J.-C., Duhamel L., Enantioselective protonation of amide enolates derived from piperidine-2-carboxylic acid, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, p. 7181.
- [36] Blanchet J., Baudoux J., Amere M., Lasne M.-C., Rouden J., Asymmetric malonic and acetoacetic acid syntheses - A century of enantioselective decarboxylative protonations, *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, p. 5493.
- [37] Seitz T., Baudoux J., Bekolo H., Cahard D., Plaquevent J.-C., Lasne M.-C., Rouden J., Organocatalyzed route to enantioenriched pipercolic esters: decarboxylation of an aminomalonate hemiester, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, p. 6155.
- [38] Amere M., Lasne M.-C., Rouden J., Highly enantioselective decarboxylative protonation of α -aminomalonates mediated by thiourea cinchona alkaloid derivatives: access to both enantiomers of cyclic and acyclic α -aminoacids, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, p. 2621.
- [39] Donnard M., Tschamber T., Desrat S., Hinsinger K., Eustache J., Ring-rearrangement metathesis of 3,6-dialkoxy-3,6-dihydro-2H-pyrans, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, p. 1192.
- [40] Donnard M., Tschamber T., Eustache J., Extended RCM-ROM sequences: a novel approach to polyunsaturated trisaccharides, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, p. 7325.
- [41] Virolleaud M.A., Bressy C., Piva O., A straightforward synthesis of (E)- δ -alkenyl- β , γ -unsaturated δ -lactones by a tandem ring-closing/cross-coupling metathesis process, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, p. 8081.
- [42] Virolleaud M.A., Piva O., Domino ring-closing metathesis/intramolecular transfer of an alkenyl subunit: a direct formation of functionalized butenolides and pyrones from α,β - and β,γ -unsaturated esters, *Synlett*, **2004**, p. 2087.
- [43] Virolleaud M.A., Piva O., Selective formation of dihydropyran derivatives by a tandem domino ring-closing metathesis/cross-metathesis, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, p. 1417.
- [44] Virolleaud M.A., Piva O., Tandem sequential ring-closing metathesis/Diels-Alder/cross-metathesis: formation of polycyclic compounds by a new three component reaction, *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, p. 1606.
- [45] Bressy C., Menant C., Piva O., Synthesis of polycyclic lactams and sultams by a cascade ring-closure metathesis/isomerization and subsequent radical cyclization, *Synlett*, **2005**, p. 577.
- [46] Zhu J., Bienaymé H., *Multicomponent Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [47] Chataigner I., Pietre S.R., Multicomponent domino [4+2]/[3+2] cycloadditions of nitroheteroaromatics: an efficient synthesis of fused nitrogenated polycycles, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, p. 4159.
- [48] Ces travaux ont fait l'objet d'une thèse soutenue par B. Puget et se poursuivent en collaboration avec le Pr D. Prim de l'Institut Lavoisier de Versailles, UMR CNRS 8180, Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines.
- [49] Ciblat S., Calinaud P., Canet J.-L., Troin Y., A simple synthesis of (+)- and (-)-alkaloid 241D and C-4 epimers, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, p. 353.
- [50] Rougnon-Glasson S., Trairat C., Chalard P., Canet J.-L., Troin Y., A β,β -ketoaminoester as a valuable tool for the asymmetric construction of substituted homopipercolic esters: application to a formal synthesis of (+)-calvine, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, p. 1561.
- [51] Puget B., Roblin J.-P., Prim D., Troin Y., New 2-(2-pyridyl)piperidines: synthesis, complexation of palladium and catalytic activity in Suzuki reaction, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, p. 1706.
- [52] Ibert M., Fuertés P., Merbouh N., Fiol-Petit C., Feasson C., Marsais F., Improved preparative electrochemical oxidation of D-glucose to D-glucaric acid, *Electrochimica Acta*, sous presse, doi:10.1016/j.electacta.2009.11.041.
- [53] Marsais F., Feasson C., Queguiner G., Ibert M., Comini S., Grossel J.-M., Processes for preparation of a polycarboxylic composition comprising an

- electrochemical oxidation stage of a monosaccharide composition, Patent WO 2004-027118, **2004**.
- [54] Monnier F., Taillefer M., Catalytic C-C, C-N, and C-O Ullmann-type coupling reactions, *Angew. Chem.*, **2009**, 48, p. 6594.
- [55] Taillefer M., Xia N., Ouali A., Efficient iron/copper co-catalyzed arylation of nitrogen nucleophiles, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, p. 934.
- [56] Xia N., Taillefer M., Copper- or iron-catalyzed arylation of phenols from respectively aryl chlorides and aryl iodides, *Chem. Eur. J.*, **2008**, 14, p. 6037.
- [57] Michaux J., Terrasson V., Marque S., Prim D., Wehbe J., Campagne J.-M., Fe(III) catalyzed hydroamination of styrenes, *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, p. 2601.
- [58] Dal Zotto C., Wehbe J., Virieux D., Campagne J.-M., FeCl₃-catalyzed intramolecular hydroarylation of alkynes, *Synlett*, **2008**, p. 2033.
- [59] Leclercq L., Sauthier M., Castanet Y., Mortreux A., Bricout H., Monflier E., Two phase hydroformylation of higher olefins using randomly methylated β -cyclodextrins as mass transfer promoter: a smart solution for preserving the catalytic properties of the rhodium trisulfonated triphenylphosphine catalytic system, *Adv. Synth. Catal.*, **2005**, 347, p. 55.
- [60] Clavier H., Grela K., Kirschning A., Mauduit M., Nolan S.P., Sustainable concepts in olefin metathesis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, p. 6786.
- [61] Rix D., Caijo F., Laurent I., Boeda F., Clavier H., Nolan S.P., Mauduit M., Aminocarbonyl group containing Hoveyda-Grubbs type complexes: synthesis and activity in olefin metathesis transformations, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, p. 4225.
- [62] Sledz P., Mauduit M., Grela K., Olefin metathesis in ionic liquids, *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, 37, p. 2433.
- [63] Audic N., Clavier H., Mauduit M., Guillemin J.-C., An ionic liquid-supported ruthenium carbene complex: a robust and recyclable catalyst for ring-closing olefin metathesis in ionic liquids, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, p. 9248.
- [64] Clavier H., Caijo F., Borré E., Rix D., Boeda F., Nolan S.P., Mauduit M., Towards long-lifetime metathesis catalysts by tuning the N-heterocycle carbene (NHC) ligand of trifluoroacetamide-activated boomerang Ru-complexes, *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, p. 4254.
- [65] Borré E., Caijo F., Crévisy C., Mauduit M., Design of imidazolium and pyridinium-tagged ruthenium pre-catalysts for olefin metathesis in ionic liquids, *Chemistry Today*, **2009**, 27, p. 20.
- [66] Les complexes de la chimiothèque sont disponibles commercialement : www.omcat-system.com.
- [67] Gadenne B., Hesemann P., Moreau J.J.E., Ionic liquids incorporating camphorsulfonamide units for the Ti-promoted asymmetric diethylzinc addition to benzaldehyde, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, p. 8157.
- [68] Gadenne B., Hesemann P., Moreau J.J.E., Easily recoverable BINOL ligand with ionic tag for asymmetric catalysis, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, 16, p. 2001.
- [69] En collaboration avec le groupe d'Isabelle Billard (Strasbourg) et de Gilles Moutiers (Saclay) : Ouadi A., Gadenne B., Hesemann P., Moreau J.J.E., Billard I., Gaillard C., Mekki S., Moutiers G., Task-specific ionic liquids bearing 2-hydroxybenzylamine units: synthesis and americium-extraction studies, *Chem. Eur. J.*, **2006**, 12, p. 3074.
- [70] El Kadib A., Hesemann P., Molvinger K., Brandner J., Biolley C., Gaveau P., Moreau J.J.E., Brunel D., Hybrid materials and periodic mesoporous organosilicas containing covalently bonded organic anion and cation featuring MCM-41 and SBA-15 structure, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, p. 2882.
- [71] Quignard F., Valentin R., Di Renzo F., Aerogel materials from marine polysaccharides, *New J. Chem.*, **2008**, 32, p. 1300.
- [72] Baudoux J., Perrigaud K., Madec P.J., Gaumont A.C., Dez I., Development of new SILP catalysts using chitosan as support, *Green Chem.*, **2007**, 9, p. 1346.
- [73] Monflier E., Frémy G., Castanet Y., Mortreux A., Molecular recognition between chemically modified β -cyclodextrin and dec-1-ene: new prospects for biphasic hydroformylation of water insoluble olefins, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1995**, 34, p. 2269.
- [74] Revue : Hapiot F., Tilloy S., Monflier E., Cyclodextrins as supramolecular host for organometallic complexes, *Chem. Rev.*, **2006**, 106, p. 767.
- [75] Pennequin I., Meyer J., Suisse I., Mortreux A., A further application of TPPTS in catalysis: efficient sucrose-butadiene telomerization using palladium catalysts in water, *J. Mol. Catal.*, **1997**, 120, p. 139.



J.-M. Campagne

Jean-Marc Campagne (coordinateur) est professeur, **Peter Hesemann** chargé de recherche, et **Marc Taillefer** directeur de recherche à l'ENSC Montpellier¹. Jean-Marc Campagne a été nommé chargé de recherche au CNRS à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles (Gif-sur-Yvette) en 1998. Depuis 2005, il a migré vers l'École Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier où il a été

nommé professeur en 2007. Ses intérêts scientifiques concernent le développement de nouvelles méthodologies en catalyse asymétrique et leurs applications en synthèse de produits naturels.

Francine Agbossou est directrice de recherche à l'ENSC Lille².

Tahar Ayad, **Phannarath Phansavath** et **Patrick Y. Toullec** sont maîtres de conférences, **Véronique Michelet** et **Virginie Vidal** sont directrices de recherche à Chimie ParisTech³.

Olivier Baudoin et **Olivier Piva** sont professeurs et **Fabienne Fache** est chargée de recherche à CPE Lyon⁴.

Gérard Buono est professeur et **Laurent Giordano** est maître de conférences à l'École Centrale Marseille⁵.

Isabelle Chataigner est maître de conférences, **Christian Feasson** et **Francis Marsais** sont professeurs à l'INSA Rouen⁶.

Christophe Crévisy est maître de conférences et **Marc Mauduit** est chargé de recherche à l'ENSC Rennes⁷/Université Européenne de Bretagne.

Isabelle Dez est maître de conférences, **Annie-Claude Gaumont** professeur, et **Jacques Rouden** professeur de chimie organique à l'ENSI Caen⁸.

Morgan Donnard est doctorant et **Théophile Tschamber** est chargé de recherche à l'ENSC Mulhouse⁹.

André Mortreux est professeur à l'ENSC Lille² et à l'USTL.

Jean-Philippe Roblin est maître de conférences à l'ENSC Clermont-Ferrand¹⁰.

¹ ENSC Montpellier, UMR 5253, Institut Charles Gerhardt, 8 rue de l'École Normale, 34296 Montpellier Cedex 05.

Courriel : jean-marc.campagne@enscm.fr

² ENSC Lille, Université de Lille 1, CNRS UMR 8181, Unité Catalyse et Chimie du Solide, BP 90108, 59652 Villeneuve d'Ascq Cedex.

³ Chimie ParisTech – Laboratoire Charles Friedel, UMR 7223, 11 rue Pierre et Marie Curie, 75231 Paris Cedex 05.

⁴ CPE Lyon, CNRS UMR 5246, Université Lyon 1, Institut de Chimie et Biochimie Moléculaires et Supramoléculaires, 43 boulevard du 11 Novembre 1918, 69622 Villeurbanne Cedex.

⁵ École Centrale Marseille, Institut des Sciences Moléculaires de Marseille, CNRS UMR 6263, Case A62, Avenue Escadrille Normandie-Niemen, 13397 Marseille Cedex 20.

⁶ INSA Rouen, IRCOF, CNRS UMR 6014, Université de Rouen, 76821 Mont-Saint-Aignan Cedex.

⁷ ENSC Rennes, CNRS UMR 6226, CS 50837, Avenue du Général Leclerc, 35708 Rennes Cedex 7.

⁸ ENSI Caen, Université de Caen-Basse Normandie, CNRS UMR 6507, Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thio-organique, 6 boulevard du Maréchal Juin, 14050 Caen Cedex.

⁹ ENSC Mulhouse, CNRS UMR 7015, Université de Haute-Alsace, 3 rue Alfred Werner, 68093 Mulhouse.

¹⁰ ENSC Clermont-Ferrand, Clermont Université, LCHG EA 987, BP 187, 63174 Aubière Cedex.

Connaissez-vous bien le site de l'AC ?
www.lactualitechimique.org
 Alors vite, à votre souris !